

基于纳米酶的微纳米马达在智能药物递送中的应用

张 荡¹, 孙小敏¹, 杨海跃¹, 宋勃翰¹, 丛 萌¹, 王宇新²,
丁 锋², 徐珊珊², 毕 赛³, 王 磊¹

(1. 哈尔滨工业大学化工与化学学院, 哈尔滨 150001;

2. 哈尔滨市第一医院急诊科, 哈尔滨 150010;

3. 青岛大学化学化工学院, 山东省功能性分子与材料高校重点实验室, 青岛 266071)

摘要 为了解决生物酶不稳定、易失活及纳米药物递送效率较低的问题, 研究人员将纳米酶的高效稳定催化作用与微纳米马达的自主运动能力相结合, 设计并制备了基于纳米酶的微纳米马达, 用于在病变部位主动靶向递送药物并响应特定信号可控释放药物, 在药物递送应用中表现出巨大的潜力. 本文基于纳米酶马达“动-控-用”的发展思路, 综合评述了代表性的构建微纳米马达的纳米酶, 探讨了微纳米马达的运动调控策略, 系统地梳理了基于纳米酶的微纳米马达在精准药物递送领域的前沿应用, 并对该技术在实际应用中面临的挑战和未来发展进行了总结与展望.

关键词 纳米酶; 微纳米马达; 药物递送; 微纳米机器人; 肿瘤治疗

中图分类号 O643.3

文献标志码 A

doi: 10.7503/cjcu20240468

Application of Nanozyme-based Micro/nanomotors in Smart Drug Delivery

ZHANG Dang¹, SUN Xiaomin^{1*}, YANG Haiyue¹, SONG Bohan¹, CONG Meng¹,
WANG Yuxin², DING Feng², XU Shanshan², BI Sai^{3*}, WANG Lei^{1*}

(1. School of Chemistry and Chemical Engineering, Harbin Institute of Technology, Harbin 150001, China;

2. Emergency Department, Harbin First Hospital, Harbin 150010, China;

3. School of Chemistry and Chemical Engineering, Key Laboratory of Shandong Provincial Universities for
Functional Molecules and Materials, Qingdao University, Qingdao 266071, China)

Abstract To solve the problems of instability, inactivation of natural enzymes and to tackle the limitations of low delivery efficiency, nanozyme-based micro/nanomotors have been designed and prepared. These motors, with the combination of the efficient and stable catalytic ability of nanozyme and the autonomous motion capability of micro/nanomotors, could achieve active targeted drug delivery at the diseased site and respond to specific signals for intelligent and controllable drug release, therefore exhibiting significant potential in smart drug delivery applications.

收稿日期: 2024-10-16. 网络首发日期: 2024-11-15.

联系人简介: 王 磊, 男, 博士, 教授, 主要从事微纳米机器人的设计及其在生物和环境领域的应用研究. E-mail: leiwang_chem@hit.edu.cn

孙小敏, 女, 学士, 主要从事生物酶驱动的微纳米机器人方面的研究. E-mail: sxm15025664125@163.com

毕 赛, 女, 博士, 教授, 主要从事新型生物功能纳米材料的设计制备与纳米诊疗方面的研究. E-mail: bisai11@126.com

基金项目: 国家自然科学基金(批准号: 52473109, 22474067, 52073071)、黑龙江省自然科学基金-优秀青年基金(批准号: YQ2022E021)和山东省泰山学者资助(批准号: tstp20230623).

Supported by the National Natural Sciences Foundation of China (Nos. 52473109, 22474067, 52073071), the Natural Science Funding for Excellent Young Scholar of Heilongjiang Province, China (No. YQ2022E021) and the Taishan Scholar Foundation of Shandong Province, China (No. tstp20230623).

Following the developing idea of “from motility, to controllability and applicability”, this paper provides a comprehensive review of various types of nanozymes, discusses the motion regulatory strategies of micro/nanomotors, systematically reviews the cutting-edge applications of nanozyme-based micro/nanomotors in precision drug delivery, and summarizes the challenges and future development prospects for this technology in practical application, wishing to provide fundamental guidance for the development of this field.

Keywords Nanozyme; Micro/nanomotor; Drug delivery; Micro/nanorobot; Tumor therapy

近年来,微纳米技术与生物工程技术的迅速发展使得药物递送领域进入一个全新的阶段.从脂质体囊泡^[1-4]到超分子生物材料^[5-7]和聚合物纳米颗粒^[8-10]等,迄今已开发了各种有机或无机纳米材料用以实现更为精准有效的生物体内药物运输.这些纳米材料通过封装治疗药物,穿越生物屏障,靶向到达特定部位,并通过对内外刺激进行响应以释放负载药物,从而达到治疗疾病的目的(图1).纳米药物递送系统的出现突破了传统药物递送系统递送效率低,难以进行细胞内运输等障碍,在疾病诊疗领域具有广阔的前景^[11].尽管如此,纳米药物递送系统要进入临床应用仍然面临着许多限制,众多纳米药物载体仍是通过漫长的被动靶向递送方式进行运输,经过增强渗透效应的过程,仅有极少部分的药物真正到达目标位置,绝大部分药物被生物体内其它组织器官所吸收,对生物体带来极大的副作用^[12].因此,如何进一步提高药物递送的主动性、选择性以及效率是亟待解决的难题.

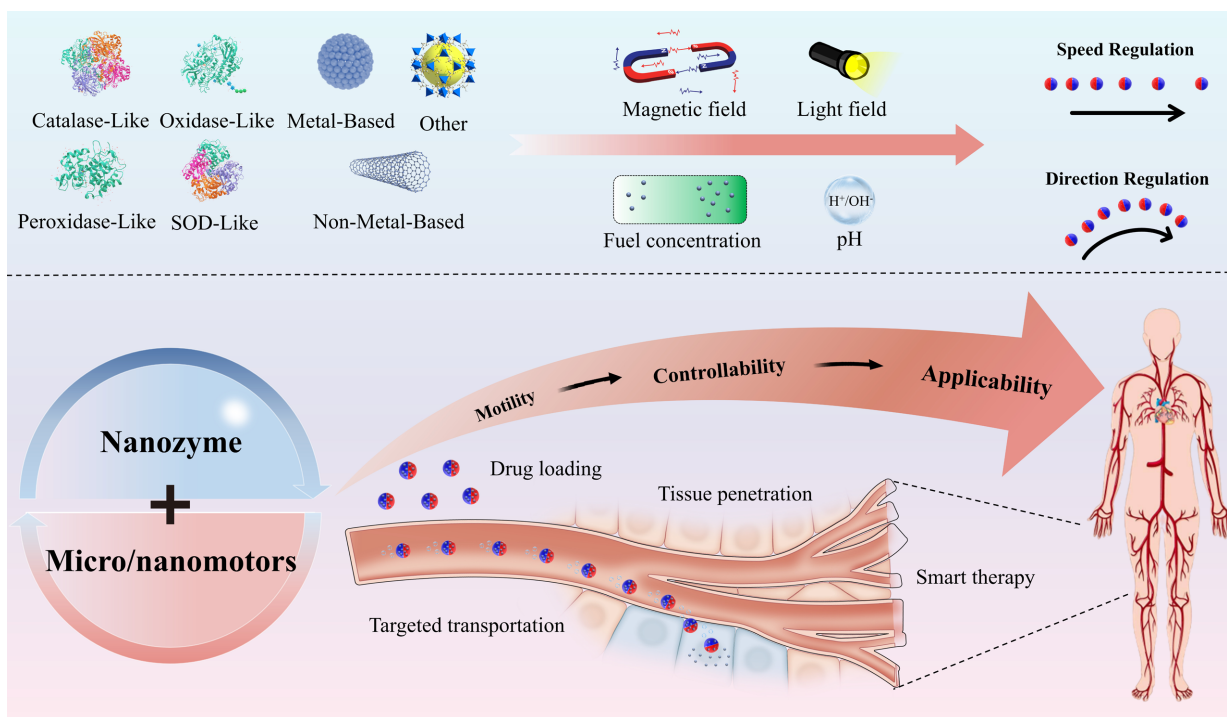


Fig. 1 Schematic illustration of nanozymes-based micro/nanomotors for smart drug delivery

微纳米马达是一类能够在微纳米尺度下执行复杂任务的微纳米器件,其能将外场能量如光场、磁场等,或化学燃料如 H_2O_2 、尿素等转化为机械能从而实现主动运动^[13].微纳米马达的体积较小,具有较高的比表面积,易于在其表面进行功能化修饰,同时,微纳米马达具有主动运动的能力,使其在穿越生物屏障^[14,15]、组织渗透^[16]及细胞摄取^[17]等方面具有巨大潜力.目前,已有众多研究报道了微纳米马达在环境保护^[18,19]、生物仿生^[20-23]、疾病诊疗^[24-29]、尤其是药物主动靶向运输^[30,31]领域中展现出的巨大潜力.其中,生物酶如过氧化氢酶^[32]、尿素酶^[33-36]、葡萄糖氧化酶^[37,38]和脂肪酶^[39-42]驱动的微纳米马达因为具有良好的生物相容性,能够原位利用病变部位微环境的特质实现自主运动而备受关注.然而,生物酶的成本较高,催化活性不稳定,容易受到环境条件的影响,生物体内pH水平、温度等都会严重影响到生物酶的催化性能,甚至导致失活.因此,寻找具有相同催化活性的人工模拟酶具有重要意义.

纳米酶是一种具有酶特性,同时具有纳米材料独特理化性能的功能材料.自Yan等^[43]发现磁性纳米粒子 Fe_3O_4 能够通过 Fe^{2+} 诱导的类Fenton反应表现出类辣根过氧化物酶活性以来,多种纳米材料如Au, Ag, Pt, Pd和 CeO_2 等被相继发现具有类似的酶催化活性.通过调控材料表面的活性位点来模拟生物酶的活性中心,纳米酶材料可模拟过氧化物酶、过氧化氢酶和超氧化物歧化酶等多种生物酶的酶促性能^[44].与天然酶相比,纳米酶具有更好的稳定性、耐高温及耐酸碱性,在生物传感^[45,46]、免疫分析^[47,48]和疾病治疗^[49-51]等领域具有广泛的应用.基于纳米酶的微纳米马达结合了纳米酶的高效催化性能和微纳米马达的主动运动能力,可用于设计纳米药物载药平台,依靠主动靶向运动而不是被动扩散更好地穿越如血脑屏障、肿瘤致密基质等生物屏障,将药物递送到细胞内.与传统的药物递送相比,基于纳米酶的微纳米马达在递送的精准性、效率等方面表现出显著优势,并且具有更好的稳定性和重复使用性.然而,目前还没有一篇及时、全面讨论基于纳米酶的微纳米马达在药物递送领域应用的综述文章.因此,本文基于纳米马达“动-控-用”的发展思路,回顾了当前在催化活性领域占据主导地位的各类纳米酶,深入探讨了微纳米马达的运动调控策略,同时系统梳理了基于纳米酶的微纳米马达在精准药物递送领域的前沿应用.最后,本文分析了该技术在实际应用中所面临的挑战,如生物相容性、靶向精确度及长期稳定性等问题,并在此基础上,提出了未来发展的方向与潜在突破点,旨在推动纳米酶与微纳米马达技术在药物递送领域的进一步创新与应用.

1 纳米酶分类及其催化机制

生物酶是生物体内一类具有催化特定化学反应能力的蛋白质或RNA分子,在生物医疗、工业生产等诸多领域具有广泛的用途.然而,天然酶在高温或者强酸强碱情况下的催化性能不稳定,找到催化活性强且稳定的天然酶替代物十分重要.纳米酶具有较高的热稳定性和化学稳定性,可以在较宽的pH范围与温度条件下工作,在复杂的生理环境中展现出独特的优势.鉴于酶的选择性和特异性,深入了解各种纳米酶的催化机理及应用场景,对于设计高效、智能的药物递送系统至关重要.目前,纳米材料最常模拟的酶活性包括过氧化物酶(POD)、氧化酶(OXD)、过氧化氢酶(CAT)及超氧化物歧化酶(SOD)等,本节将分别作简要介绍.

1.1 过氧化物纳米酶

过氧化物纳米酶在氢受体如 H_2O_2 存在情况下,可以催化氢受体产生强氧化自由基,并将氢供体如核酸、蛋白质和脂质等快速氧化.在铁基 Fe_3O_4 纳米粒子被发现具有类过氧化物酶活性的基础之上,锰基材料 MnO_2 ^[52]、贵金属材料Au, Ag, Pt等纳米颗粒^[53]及碳基材料如MXenes等^[54]也被报道具有类似的催化活性.研究表明,不同的纳米酶材料表面遵循类似的催化机制,Shen等^[55]利用3,3',5,5'-四甲基联苯胺(TMB)和 H_2O_2 作为底物,揭示了过氧化物纳米酶表面进行的催化反应历程.在整个反应历程中,纳米酶材料首先与 H_2O_2 结合形成中间体 $\cdot\text{OH}$,之后,生成的 $\cdot\text{OH}$ 将从氢供体TMB中捕获一个H原子,生成 H_2O 与催化产物oxTMB,如图2(A)所示,在此过程中产生了大量羟基自由基,可以显著提升组织中活性氧(ROS)的水平.基于ROS在维持细胞氧化还原动态平衡状态中起到的重要作用^[56],过氧化物纳米酶在抗菌^[57]、诱导癌细胞死亡^[58]等领域表现出巨大潜力,同时,过氧化物纳米酶能够对释放过量 H_2O_2 的肿瘤细胞表现出高度特异性,这为构建靶向癌细胞的药物递送系统提供了潜在的可行性.

1.2 氧化纳米酶

氧化酶的种类较为广泛,根据催化底物的不同,可分为葡萄糖氧化酶、乳酸氧化酶和尿酸氧化酶等.氧化纳米酶能够直接催化 O_2 氧化反应底物,产生 H_2O_2 或 H_2O .Rossi等^[59]发现裸露的金纳米颗粒具有葡萄糖氧化酶的催化活性,可以催化葡萄糖产生葡萄糖酸和 H_2O_2 .近年来,金属氧化物(MnO_2 , MoO_3)^[60,61]、金属有机框架(MOF)^[62]和共价有机框架(COF)^[63]等材料均被报道具有类氧化酶活性.Chen等^[64]研究了Au催化 O_2 氧化葡萄糖的催化机制,如图2(D)所示.由于碱的促进作用,当催化反应发生时, OH^- 作为Brønsted碱夺去葡萄糖C1位—OH上的氢原子,进一步,葡萄糖C1的氢转移到Au上,生成葡萄糖酸内酯,最终,吸附在Au上氢原子与氧气反应生成 H_2O_2 ,内酯水解生成葡萄糖酸,从

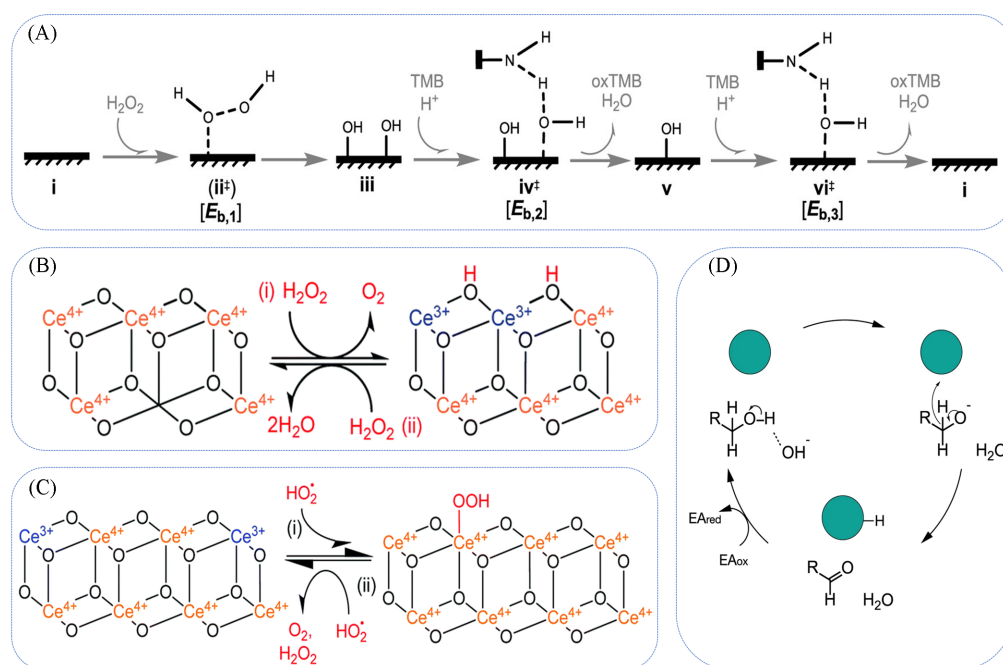


Fig. 2 Typical catalytic mechanism for peroxidase-like activity of nanozyme(A)^[55], catalytic mechanisms for the CAT mimetic activity of nanoceria(B)^[67], the SOD mimetic activity of nanoceria(C)^[67] and mechanism of glucose oxidation catalyzed by Au NPs(D)^[64]

(A) Copyright 2020, American Chemical Society; (B) Copyright 2019, the Royal Society of Chemistry.

(C) Copyright 2019, the Royal Society of Chemistry.

而完成整个催化历程. 与过氧化物纳米酶类似, 氧化纳米酶在催化过程中能够促进 ROS 的产生, 在抗肿瘤治疗, 尤其是抗菌领域具有重要作用. 另外, 由于产物是 H_2O_2 , 这为其它种类纳米酶的催化提供了反应底物. 因此, 利用氧化纳米酶构建级联反应平台, 对实现具有多功能的纳米药物递送系统具有重要意义.

1.3 过氧化氢纳米酶

过氧化氢纳米酶可以高效催化 H_2O_2 分解为水和氧气, Au/Pt 双金属纳米颗粒最早被发现具有过氧化氢酶活性^[65]. 随后, 各种模拟过氧化氢酶催化性质的纳米酶被广泛开发, 包括单金属原子 Au, Ag 和 Pt 等、金属氧化物如 Fe_3O_4 , CeO_2 和 Mn_3O_4 等^[66]. Wang 等^[67] 探究了 CeO_2 纳米酶类似于过氧化氢酶的催化机理, 如图 2(B) 所示. 结果表明, Ce^{4+} 首先被一分子 H_2O_2 还原生成 Ce^{3+} , 同时生成质子和 O_2 , 而另一个 H_2O_2 分子则与剩下的氧空位位点结合, 释放出 H_2O 将 Ce^{3+} 氧化为 Ce^{4+} , 完成整个催化循环.

过氧化氢纳米酶被广泛应用于微纳米马达的构建, 尤其是基于贵金属铂(Pt)催化分解 H_2O_2 为水和氧气这一反应可制备大量的化学动力驱动的微纳米马达, 用于物质运输^[68]、肿瘤诊断与治疗^[69]. 一方面, 过氧化氢纳米酶作为驱动模块, 可以高效分解 H_2O_2 产生化学梯度场或气泡驱动微纳米马达的主动运动; 另一方面, 过氧化氢纳米酶作为功能模块, 能够高效清除 H_2O_2 , 降低组织中 ROS 水平减轻氧化应激用于治疗炎症. 同时, 产生的 O_2 能够用于改善肿瘤缺氧环境从而治疗癌症. 利用过氧化氢纳米酶构建的微纳米马达药物递送平台具有靶向 ROS 异常病灶的潜力, 对增强药物靶向运输, 提升疾病治疗效果至关重要.

1.4 超氧化物歧化纳米酶

超氧化物歧化纳米酶能够催化超氧阴离子自由基(O_2^-)转化为 H_2O_2 和 O_2 , 纳米 CeO_2 材料^[70]、碳基材料如富勒烯^[71] 等相继被证明具有明显的超氧化物歧化酶活性. Wang 等^[72] 利用最低空轨道机制解释了纳米 CeO_2 材料具有超氧化物歧化酶活性的催化机制, 如图 2(C) 所示. 当催化反应发生时, 2 个 O_2^- 在质子存在下发生分子间电子传递, 给出电子的 O_2^- 形成 O_2 , 获得电子的 O_2^- 形成 H_2O_2 . 超氧化物歧化酶

能够降低超氧阴离子的浓度,实现对活性氧的高效清除,在保护细胞免受氧化应激伤害领域发挥着重要作用.为了实现活性氧的高效清除,Zhang等^[73]通过将黑磷量子点修饰在Pt/氨基-SiO₂纳米马达上,构建了具有超氧化物歧化纳米酶活性的自驱动Janus纳米马达.研究表明,纳米马达增强的自驱动运动使纳米酶与底物接触的可能性增大,活性氧清除效率高达85%.利用微纳米马达携带超氧化物歧化纳米酶到达目标位点,如肿瘤组织或受损的神经细胞,可以显著提高治疗效果并减少副作用,这种结合有望开发出更加高效和精准的疾病治疗方案,为生物医学领域带来新的机遇.

2 基于纳米酶的微纳米马达的运动调控策略

利用微纳米马达携带纳米药物可以精准地导航至病灶部位,实现高效且低副作用的治疗效果.然而,要充分发挥微纳米马达在药物递送中的潜力,必须对其运动进行精准的空间和时间控制.当前,基于纳米酶的微纳米马达主要采用Fe₃O₄, Pt等金属材料进行构建,利用外场能量如磁场、光场或通过化学浓度梯度对微纳米马达的运动进行精确调控,已成为该领域的主流方法.随着纳米酶与微纳米马达构建材料的不断拓展,能够对pH值等进行响应的智能材料,也为其精准运动控制提供了新的可能性.

2.1 外场调控

2.1.1 磁场调控 磁场控制是目前应用最成熟的远程运动控制方式,通过改变磁场的幅度和频率等,对含有磁性纳米酶模块的微纳米马达的运动行为进行精准调控.为实现对微纳米马达运动方向的控制,Zhou等^[74]利用自组装技术合成了由磁性二氧化硅纳米粒子与铂纳米粒子构成的Janus纳米马达,在低磁场强度下,该纳米马达的运动展现出优异的磁响应性,其运动由随机布朗运动转为定向运动,表现出一定的靶向运动能力.磁场具有更为灵活的可操作性,通过改变磁场方向,还可以实现微纳米马达不同运动模式之间的切换.Lin等^[75]设计并制造了一种花生形赤铁矿微米马达,如图3(A)所示.在130 Hz和6.3 mT的旋转磁场下,该微米马达以滚动的方式运动,速度可以达到10.6 μm/s;在80 Hz和6.3 mT的锥形旋转磁场下,该微米马达以摇摆的方式运动,速度可以达到14.5 μm/s.通过2种不同运动模式的切换,该微米马达在复杂环境条件下能够越过障碍,执行任务.Xie等^[76]提出了一种基于赤

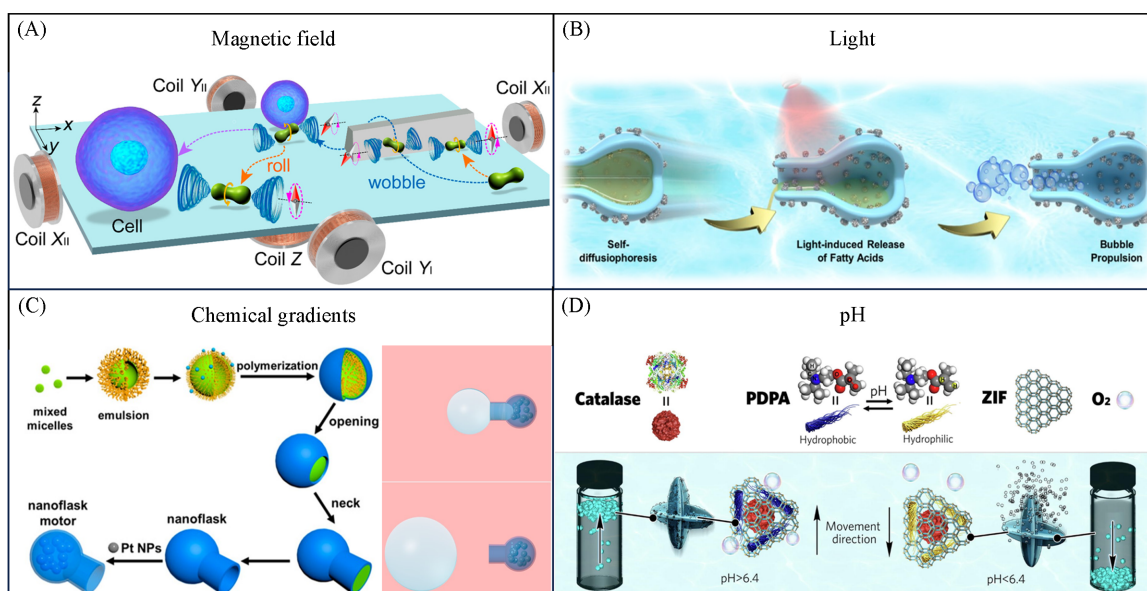


Fig. 3 Motion regulation strategies for micro/nanomotors based on nanozymes

(A) Magnetically actuated peanut colloid motors^[75]; (B) light responsive mechanism-switchable nanomotors^[78]; (C) autonomous motion of bubble-powered carbonaceous nanomotors^[82]; (D) motion mechanism of the self-propelled submarine-like micromotors^[86]. (A) Copyright 2018, American Chemical Society; (B) Copyright 2022, American Chemical Society; (C) Copyright 2020, American Chemical Society; (D) Copyright 2019, Elsevier Ltd.

铁矿胶体粒子的微米马达集群,使用交变磁场将微米马达集群编程为链条状、涡旋状、带状等不同的运动状态,通过改变输入磁场的转向角和频率,可以将微米马达集群沿着规划的路径穿越狭窄通道,导航到靶向目标协同执行任务.由于磁场具有良好的组织穿透性,利用磁场以无创的方式对微米马达在组织与细胞内的运动进行调控,在生物医学领域具有巨大的临床应用价值.为实现微纳米马达在生物体内的靶向运动控制,Feng等^[77]提出了一种基于弱离子交换树脂的磁性微马达集群,通过改变磁场强度和频率,微马达集群能够在组织中狭窄通道内进行转弯、越障等操作.磁场控制微纳米马达运动是一种有效的驱动和操控手段,具有远程操控能力、灵活性以及良好的生物相容性等特点,在药物递送领域展现出广阔的应用前景.

2.1.2 光场调控 因具有非侵入性、可调节性及环境友好性等优势,光场调控日益成为微纳米马达运动控制研究的一个重要方向,通过调控光场辐照的强度、方向和波长等,可以实现微纳米马达的精准运动控制.对于基于纳米酶的微纳米马达,光源可以作为其运动“启”、“停”或运动模式切换的开关.Liu等^[78]制备了一种能通过光照切换运动模式的纳米马达,如图3(B)所示,该纳米马达由腔体内部填充固体脂肪酸的碳纳米瓶框架组成,其表面组装了Pt纳米颗粒.在H₂O₂溶液中,纳米马达可以通过外表面的Pt纳米颗粒催化分解H₂O₂实现自扩散电泳运动,此时,该纳米马达的移动方向是从底部到开口.当使用980 nm激光照射时,真空封装在碳纳米瓶中的脂肪酸由于光热效应而熔化并从腔中释放出来,从而使H₂O₂能够与碳纳米瓶内表面的Pt纳米颗粒相接触,由于约束效应,此时生成的O₂可以在空腔中成核并形成纳米气泡,导致气泡推进,其移动方向从纳米瓶开口到底部.另外,得益于纳米酶的固有特性如单金属Au具有的光热性质,此类光驱动的微纳米马达可以通过光热效应由自热泳的方式自主运动,通过改变光照强度,可以调节微纳米马达运动的速度^[79,80].同时,受绿藻自发趋光行为的启发,Dai等^[81]设计了具有Janus结构的TiO₂-硅纳米线树状微马达,实现了沿光传播方向的自发趋光运动行为而无需额外施加外场能量干扰,该自响应运动行为在微纳米马达的生物应用中展现出巨大潜力.

2.2 化学梯度调控

基于纳米酶的微纳米马达展现出卓越的运动调控能力,这不仅得益于外部能量源的精准操控,还得益于生物体内特定生理环境的特性.化学燃料驱动的微纳米马达通过纳米酶催化的氧化还原反应,将化学能高效转化为机械动能,从而实现微纳米尺度下的自主运动.通过精心设计的生物燃料化学梯度,可以精确地调控微纳米马达的运动路径和速度.微纳米马达的运动速度通常随着底物燃料的浓度增大而增加,Zhou等^[82]报道了一种烧瓶形状的碳质纳米马达,如图3(C)所示,通过封装在瓶体内部的Pt纳米粒子催化H₂O₂产生气泡推动其运动.在质量分数为1%的H₂O₂溶液中,该马达的平均速度为2.43 μm/s;在质量分数为10%的H₂O₂溶液中,平均速度则达到30.34 μm/s.对微纳米马达运动方向的控制也主要是通过其对底物浓度梯度的趋化性实现的, Ji等^[83]制造了一种负载葡萄糖氧化酶的Au纳米马达,通过葡萄糖的催化分解,纳米马达可以通过自扩散电泳移动,并表现出沿葡萄糖浓度梯度向葡萄糖源的定向运动.化学梯度场控制微纳米马达的运动具有高度的可控性和选择性,能够在没有外部能量输入的情况下实现自主运动,在原位靶向运输领域中具有巨大的应用前景.

2.3 pH响应调控

肿瘤细胞通过糖酵解的方式进行供能,产生大量代谢产物如乳酸,使得肿瘤细胞微环境的pH值较正常组织液低,利用生物组织微环境pH特性实现微纳米马达在肿瘤微环境中的定向运动控制具有重要意义.为了控制微纳米马达运动的“启”“停”,Gao等^[84]基于超组装机理开发了具有智能pH开/关的微马达,琥珀酰化修饰的β-乳球蛋白与过氧化氢酶在多孔MOF框架中通过超组装构建了微马达.在中性条件下,β-乳球蛋白具有渗透性,过氧化氢酶能够催化H₂O₂驱动微马达的运动;在弱酸性pH条件下,β-乳球蛋白经历可逆凝胶化,封装的过氧化氢酶无法与底物反应,微马达的运动随即停止.进一步,为实现微纳米马达运动速度的控制,Hu等^[85]构建了基于CeO₂纳米酶和多羟色胺(PST)的碗状纳米马达.CeO₂纳米酶具有优异的类过氧化氢酶催化性能,能够通过不对称催化分解H₂O₂产生驱动力,而多羟色胺的pH依赖电荷反转特性能够在不同pH条件下改变纳米马达的表面疏水-亲水状态,影响纳

米马达与催化底物之间的相互作用,当pH值从7.4降低到4.4时,纳米马达的运动速率显著增加了1.279 $\mu\text{m/s}$,表现出pH响应的运动速度控制.为实现对微纳米马达运动方向的控制,Guo等^[86]设计了一种基于MOF的仿潜艇微马达,如图3(D)所示.该马达利用MOF纳米酶催化 H_2O_2 产生气泡作为运动引擎,利用聚(2-二异丙基氨基)甲基丙烯酸乙酯(PDPA)改变亲水性或疏水性相位的能力作为pH响应系统.当pH值高于6.4时,气泡会附着在疏水性PDPA上,微马达上浮;当pH值低于6.4时,气泡与亲水性PDPA解离,导致微马达下潜,从而实现了受pH调节的可控垂直运动.利用pH自响应材料实现微纳米马达运动的智能控制允许微纳米马达响应肿瘤微环境自主调节其运动行为,在生物医学领域尤其具有吸引力.

3 基于纳米酶的微纳米马达的药物递送应用

3.1 药物负载与释放

将治疗药物通过合适的负载方式封装于适宜的纳米载体中,确保纳米药物与递送载体在生物体内的相容性与稳定性,并能够在适当的生理条件和时间范围内实现溶出与释放,是确保药物递送疗效和安全性的关键前提.近年来,金属有机框架材料(MOF)作为纳米酶及微纳米马达的构建材料备受关注(表1^[87-99]).Wu等^[88]使用MOF材料MIL-88作为内核,ZIF-8作为外壳设计了具有核壳结构的纳米马达,将其用于阿霉素(DOX)的封装递送与智能可控释放[图4(A)].MIL-88中的铁离子具有纳米酶活性,可以催化肿瘤微环境中的 H_2O_2 分解产生氧气从而驱动马达的运动;ZIF-8则具有pH敏感特性,在酸性条件和红外光照射下会逐渐降解,将DOX加载到ZIF-8壳中,可以避免药物过早泄漏,并实现自响应酸性肿瘤微环境的特异性释放.除了利用pH响应和红外光照射刺激,Díez等^[89]基于纳米酶马达对细胞内谷胱甘肽(GSH)的浓度响应,也实现了药物的高效运输和按需智能释放.以Pt纳米枝晶催化 H_2O_2 分解产生气泡作为推进器,介孔二氧化硅纳米粒子作为装载药物DOX的容器,构建了用于药物运输与释放的纳米马达[图4(B)].通过在介孔二氧化硅纳米粒子的一面修饰含二硫键的聚(乙二醇)链(S—S—PEG),形成可响应细胞内GSH的“门控系统”.当纳米马达被细胞内吞后,细胞内高浓度的GSH能够与S—S—PEG门控系统反应,导致二硫键断裂,从而打开门控系统实现药物的释放,为药物递送提供了高度的时空精确性和灵活性,对于提高药物疗效、降低副作用具有重要意义.

Table 1 Brief summary of nanozyme-based micro/nanomotors applied in smart drug delivery

Material	Mimic activity	Application	Ref.
MIL-88-ICG@ZIF-8-DOX	POD	Drug encapsulation and release	[88]
Pt-Mesoporous silica	CAT	Drug delivery and release	[89]
Pt/DOX	CAT	Enhance tissue penetration	[90]
Pt/mesoporous organosilica/hyaluronic acid	CAT	Enhance tumor penetration	[91]
Cu/N-doped mesoporous carbon	POD	Enhance tumor penetration and nanocatalytic therapy	[92]
Carbon/Manganese	POD	Enhance tumor penetration and chemodynamic therapy	[93]
Au-Pt	POD	Active cellular Targeting	[94]
ZIF-67@DOX-TPP	POD	Mitochondria-targeted cancer therapy	[95]
AptPDGF/Gold nanocups-Pt	POD	Targeted degradation of extracellular proteins	[96]
Macrophage membranes@MnO ₂ -Au-mSiO ₂ @Curcumin	CAT/SOD	Cascade-targeted treatment of neurological inflammation	[97]
P ₂ W ₁₈ Fe ₄ polyoxometalates @PDA@anti-EGFR	POD	Photothermal-catalytic tumor therapy	[98]
Au/Cu-CeO ₂ @BSA	POD	Active photoacoustic imaging	[99]

3.2 增强组织渗透与细胞摄取

增强组织渗透和细胞摄取是实现药物靶向运输的关键,通过特定的药物载体或修饰,可以使药物分子选择性地富集在病变组织并进入细胞内部,与细胞内的目标受体或酶发生作用,从而提高治疗效果.利用微纳米马达的趋化性和主动运动,可以显著提高治疗药物在深部肿瘤中的渗透(表1).Zhong等^[90]构建了基于Pt纳米粒子的纳米马达,如图5(A)所示.通过Pt纳米酶催化肿瘤微环境中的 H_2O_2 分解,纳米马达表现出增强扩散运动,有效促进了其穿透深部肿瘤的能力.除了借助纳米马达的主动运

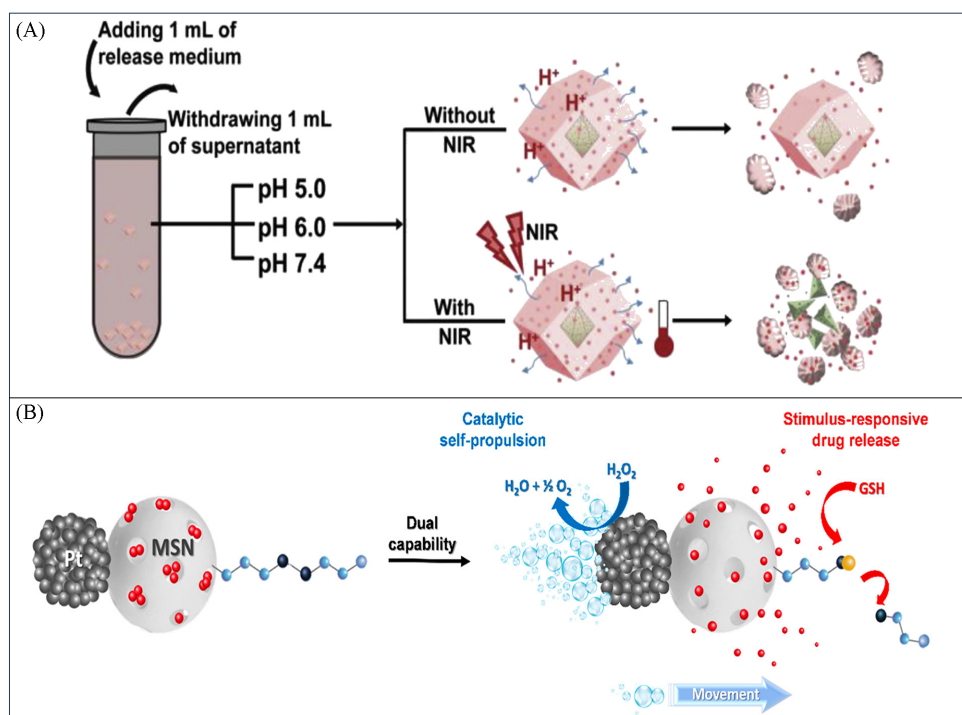


Fig. 4 Nanozymes-based micro/nanomotors in intelligent drug loading and release

(A) MOF nanomotors for pH and NIR-responsive drug release^[88]; (B) Janus Pt-mesoporous silica nanomotors for smart drug delivery^[89]. (A) Copyright 2020, Elsevier B. V.; (B) Copyright 2021, American Chemical Society.

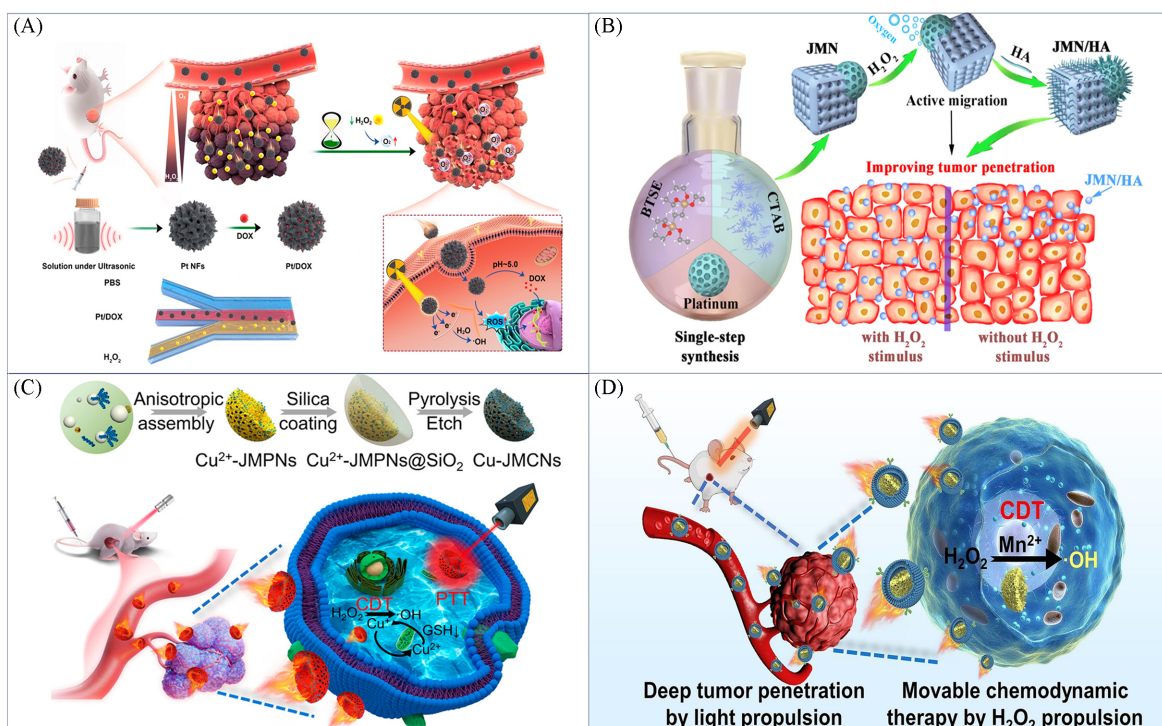


Fig. 5 Nanozymes-based micro/nanomotors in enhanced tissue penetration and cell uptake

(A) Pt/DOX nanomotors enhance penetration in the deep tumor by positive chemotaxis^[90]; (B) Janus mesoporous nanomotors for improving tumor penetration by thermodynamic-controlled coating method^[91]; (C) copper single-atom jellyfish-like nanomotors for enhanced tumor penetration^[92]; (D) bioinspired jellyfish-like carbon/manganese nanomotors with H_2O_2 and NIR light dual-propulsion for enhanced tumor penetration^[93]. (A) Copyright 2022, American Chemical Society; (B) Copyright 2021, American Chemical Society; (C) Copyright 2023, American Chemical Society; (D) Copyright 2023, Elsevier B. V.

动, 修饰渗透增强剂如透明质酸也能改善微纳米马达的组织渗透能力. Chen等^[91]制备了用透明质酸修饰的Janus结构的Pt-有机硅纳米马达, 如图5(B)所示. Pt纳米粒子通过响应 H_2O_2 刺激而展现出优异的自推进运动, 透明质酸具有良好的生物相容性和渗透性. 研究表明, 该纳米马达在MCF-7乳腺癌细胞三维空间中的渗透深度显著增加. 此外, 利用纳米酶的光热转换特性, 搭载纳米酶的微纳米马达可以作为高效的光热转换平台. 在光照射下产生局部高热, 快速破坏细胞膜结构, 增强组织渗透性, 提高细胞对药物的摄取效率. 为了进一步增强肿瘤渗透, Xing等^[92]通过乳液诱导的界面各向异性组装策略, 合成了红外光驱动的单原子Cu基纳米酶水母状马达, 如图5(C)所示. 在红外光照射下, Cu纳米酶优异的光热性可使纳米马达以自热泳的方式实现定向运动, 这种热运动可以显著促进纳米马达在肿瘤细胞膜上的黏附及对肿瘤细胞的穿透性. 同时, Xing等^[93]还开发了红外光和 H_2O_2 催化双驱动的仿生水母状碳/锰纳米马达, 如图5(D)所示. 通过锰组分催化 H_2O_2 实现扩散电泳, 利用碳组分吸收近红外光实现自热泳, 增强的自我运动能力实现了更深入的肿瘤渗透, 为进一步实现肿瘤深处的药物递送提供了一种有效的途径, 为肿瘤靶向治疗奠定了基础.

3.3 靶向运输与治疗

尽管增强的扩散运动可以使微纳米马达向目标位点主动移动, 但由于缺乏特异性识别和结合能力, 微纳米马达仍然难以结合在细胞膜上并被细胞内化. 在纳米马达表面修饰靶向分子如转铁蛋白等, 可以有效提升纳米马达靶向目标位点的能力并实现高效治疗(表1). 为了促进主动细胞靶向, Wang等^[94]介绍了一种经转铁蛋白(Tf)修饰的杯状Pt-Au纳米酶马达, 如图6(A)所示. 由于Pt纳米粒子

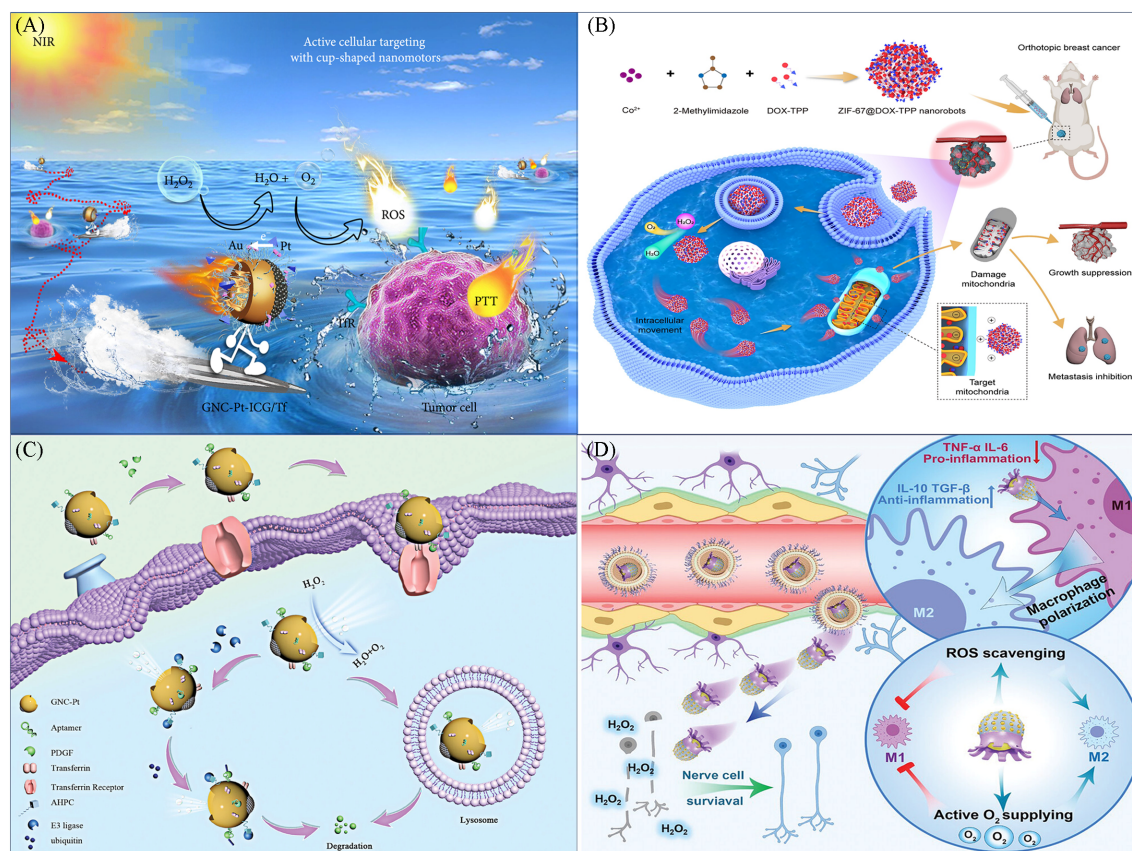


Fig. 6 Application examples of nanozymes-based micro/nanomotors in targeted transportation and disease treatment

(A) Schematic illustration of the nanozyme-powered cup-shaped nanomotor for active cellular targeting^[94]; (B) active mitochondria-targeted cancer therapy and characterization of ZIF-67@DOX-TPP nanorobots^[95]; (C) working principle of MotorTACs for extracellular protein degradation^[96]; (D) schematic illustration of cascade-targeting anti-inflammatory therapy for TBI^[97]. (C) Copyright 2024, Wiley-VCH.

的类过氧化物酶活性, 纳米马达在 H_2O_2 溶液中的运动速度高达 $19.5 \mu\text{m/s}$, 结合修饰 Tf 后产生的对细胞膜上转铁蛋白受体的特异性识别能力和纳米马达的自驱动能力, 该马达对肿瘤 HepG2 细胞的识别效率提高了 10 倍. 在微纳米马达进入细胞后, 如何在细胞内部复杂且受限的环境中实现对细胞核和线粒体等关键细胞器的药物靶向运输, 也是当前研究中亟待解决的挑战. 为了解决上述难题, Peng 等^[95] 设计了一种用于线粒体药物靶向运输的自推进纳米马达, 如图 6(B) 所示. 该马达以 MOF 材料 ZIF-67 为核心, 亲脂性阳离子三苯基膦 (TPP) 和化疗药物 DOX 被偶联后封装在 ZIF-67 中. ZIF-67 作为纳米酶催化分解肿瘤细胞内的 H_2O_2 , 提供驱动力推动纳米马达在细胞质中的主动运动, 同时, 利用线粒体内膜高负电性的原理, 亲脂性阳离子三苯基作为靶向介质使该纳米马达实现了靶向线粒体的 DOX 药物递送. 同样, 为了靶向蛋白质分子, Ning 等^[96] 设计并制备了一种金纳米杯-铂 (GNCs-Pt) 纳米马达, 如图 6(C) 所示. 该马达表面修饰了靶向蛋白质血小板衍生生长因子 (PDGF) 的配体 (AptPDGF), 该配体能够特异性地识别并结合目标蛋白 PDGF. 研究表明, 该马达实现了靶向 PDGF 的主动运动, 并可该蛋白质运输到细胞内完成降解. 在实现对目标位点的精准导航运动的同时, 同步实施对炎症或肿瘤的高效治疗十分关键. 为了对炎症进行高效治疗, Ye 等^[97] 构建了基于 MnO_2 纳米酶的自驱动马达, 如图 6(D) 所示. 该马达表面通过巨噬细胞膜修饰而具有跨越血脑屏障的能力, MnO_2 纳米酶具有过氧化氢酶和超氧化物歧化酶级联酶活性, 能够靶向清除 ROS 实现炎症的治疗, 为未来的临床治疗提供了新的可能性. 为了实现肿瘤治疗, Wang 等^[98] 设计并制备了经表皮生长因子受体抗体修饰的 $\text{P}_2\text{W}_{18}\text{Fe}_4$ 多金属氧酸盐纳米酶马达. 该马达在弱酸性肿瘤微环境中具有稳定的过氧化物酶活性, 通过催化分解肿瘤微环境中的 H_2O_2 , 能够实现自我推进并促进活性氧的产生, 从而杀死肿瘤细胞. 另外, 该马达通过共轭聚多巴胺而具有光驱动自推进的能力, 经过 10 min 的近红外光照射后, 在表皮生长因子受体抗体的帮助下, 纳米马达能够在肿瘤中靶向渗透和积累, 实现对肿瘤的高效协同光热催化治疗. 将纳米酶引入到微纳米马达的构建体系为疾病治疗, 尤其是深部肿瘤治疗提供了一种新的治疗模式, 该策略不仅可以提高治疗效果, 还展现出临床转化的巨大潜力, 极大地扩展了纳米酶马达在生物医学场景中的应用范围.

3.4 药物递送成像追踪

通过精确的成像追踪, 提供实时的体内药物动态信息, 监控药物在体内的分布和浓度, 可以确保药物在病变部位的有效积累, 减少对健康组织的药物毒性, 显著提高药物递送的准确性和效率. 得益于纳米酶的固有特性 (如 Au 的光热特性), 光学成像可用于跟踪纳米酶马达在体内的行为 (表 1). 为了实现此目标, Zhang 等^[99] 将 Au 纳米颗粒溅射到 Cu 掺杂的 CeO_2 纳米颗粒半球面上, 设计了用于主动光声成像的 Janus 纳米马达. Au 与 CeO_2 纳米粒子使纳米马达同时具有葡萄糖氧化酶和过氧化物酶的级联双酶催化活性, 在近红外光与 H_2O_2 存在下, 纳米马达由于自热泳和催化分解产生的气泡驱动能够进行可控的圆周运动和定向线性运动. 同时, 由于 Au 纳米粒子在近红外窗口中的可吸收性, 随着纳米马达在肿瘤内部的深度渗透和积累, 通过光声成像的信号可以清晰呈现肿瘤的位置和大小, 为肿瘤治疗效果提供实时的监测. 卓越的主动运动能力和潜在的造影成像功能, 使基于纳米酶的微纳米马达在深层组织药物递送领域展现出显著的潜力, 为癌症等疾病的诊疗提供了新的策略.

4 总结与展望

纳米酶马达具有更强的自主运动能力, 能够有效穿越生物屏障, 实现纳米药物的主动靶向运输, 极大地增加了纳米药物在目标部位的局部有效浓度并提升了药物运输效率, 因而在药物运输领域展现出独特优势. 本文讨论了基于纳米酶的微纳米马达在智能药物递送领域的应用, 总结了该智能仿生材料的优势及其未来在精准医疗领域的应用前景, 但仍面临一些问题和挑战. 首先, 从“动”的角度思考, 纳米酶马达在生物介质中的运动效率仍需进一步提升: 由于生物介质的黏度较大且生理条件复杂, 微纳米马达在其中的运动速度可能会受到严重影响. 如何通过分子设计提升纳米酶的催化效率及其结构稳定性, 从而提升其运动能力将是本领域面临的一大关键科学问题; 其次, 在“控”的方面, 亟需

建立集群纳米酶马达的运动控制技术：目前的研究大多集中在对个体马达的控制上，如何实现对马达集群的控制，使其能够协同运动至病灶部位并发挥疗效，是该领域亟需解决的技术难题；再次，从“用”的角度出发，诊疗一体化的可降解纳米酶马达的设计和应用：要实现生物体内的临床实际应用，如何实现纳米酶马达材料的生物相容性与可降解性仍然是一个主要难题，必须降低微纳米马达的生物毒性，设计满足药物靶向递送、疾病诊疗和生物成像追踪等临床应用的诊疗一体化需求。尽管存在挑战，科研人员一定能够建立并完善相关理论，改进实验手段，为基于纳米酶的微纳米马达在精准医疗等领域中的应用奠定基础并提供新技术。

参 考 文 献

- [1] Magar K. T., Boafu G. F., Li X. T., Chen Z. J., He W., *Chin. Chem. Lett.*, **2022**, 33(2), 587—596
- [2] He H. S., Lu Y., Qi J. P., Zhu Q. G., Chen Z. J., Wu W., *Acta Pharm. Sin. B*, **2019**, 9(1), 36—48
- [3] Li Y., Ji T. J., Torre M., Shao R., Zheng Y. Q., Wang D. L., Li X. Y., Liu A. D., Zhang W., Deng X. R., Yan R., Kohane D. S., *Nat. Commun.*, **2023**, 14(1), 6659
- [4] Nel J., Elkhoury K., Velot É., Bianchi A., Acherar S., Francius G., Tamayol A., Grandemange S., Arab-Tehrany E., *Bioact. Mater.*, **2023**, 24, 401—437
- [5] Tabet A., Wang C., *Adv. Healthc. Mater.*, **2019**, 8(6), 1800908
- [6] Zheng Y., Wyman I. W., *Polymers*, **2016**, 8(5), 198
- [7] Li W. J., Xu W. W., Zhang S. Y., Li J., Zhou J., Tian D. M., Cheng J., Li H. B., *J. Agric. Food Chem.*, **2022**, 70(40), 12746—12759
- [8] Cheng H., Jiang Z. J., Sun C. K., Wang Z., Han G. C., Chen X., Li T. Y., Fan Z. C., Zhang F., Yang X. Y., Lv L. Y., Zhang H. Q., Zhou J. P., Ding Y., *Chem. Eng. J.*, **2022**, 427, 131672
- [9] Ang C. Y., Tan S. Y., Teh C., Lee J. M., Wong M. F. E., Qu Q. Y., Poh L. Q., Li M. H., Zhang Y. Y., Korzh V., Zhao Y. L., *Small*, **2017**, 13(7), 1602379
- [10] Colson Y. L., Grinstaff M. W., *Adv. Mater.*, **2012**, 24(28), 3878—3886
- [11] Tan Q. X., Zhao S. J., Xu T., Wang Q., Zhang M., Yan L., Chen X. F., Lan M. H., *Coord. Chem. Rev.*, **2023**, 494, 215344
- [12] Prabhakar U., Maeda H., Jain R. K., Sevic-Muraca E. M., Zamboni W., Farokhzad O. C., Barry S. T., Gabizon A., Grodzinski P., Blakey D. C., *Cancer Res.*, **2013**, 73(8), 2412—2417
- [13] Ye J. M., Fan Y. Y., Niu G. L., Zhou B. L., Kang Y., Ji X. Y., *Nano Today*, **2024**, 55, 102212
- [14] Zhang S. H., Zhu C. R., Huang W. T., Liu H., Yang M. Z., Zeng X. J., Zhang Z. Z., Liu J. J., Shi J. J., Hu Y. R., Shi X. F., Wang Z. H., *J. Control. Release*, **2023**, 360, 514—527
- [15] Fraire J. C., Guix M., Hortelao A. C., Ruiz-González N., Bakenecker A. C., Ramezani P., Hinnekens C., Sauvage F., de Smedt S. C., Braeckmans K., Sánchez S., *ACS Nano*, **2023**, 17(8), 7180—7193
- [16] Wang J. H., Liu J. J., Stümbelli Y., Shao J. X., Shi X. Y., van Hest J. C. M., *J. Control. Release*, **2024**, 372, 59—68
- [17] Ren J. Y., Hu P. C., Ma E. H., Zhou X. Y., Wang W. J., Zheng S. H., Wang H., *Appl. Mater. Today*, **2022**, 27, 101445
- [18] Wang L., Huang Y., Xu H., Chen S., Chen H., Lin Y., Wang X., Liu X., Sánchez S., Huang X., *Mater. Today Chem.*, **2022**, 26, 101059
- [19] Wang L., Villa K., *Environ. Sci. Nano*, **2021**, 8(12), 3440—3451
- [20] Wang L., Liu Y. J., He J., Hourwitz M. J., Yang Y. L., Fourkas J. T., Han X. J., Nie Z. H., *Small*, **2015**, 11(31), 3762—3767
- [21] Wang L., Song S. D., van Hest J., Abdelmohsen L. K. E. A., Huang X., Sánchez S., *Small*, **2020**, 16(27), 1907680
- [22] Chen H. X., Li W. R., Lin Y. P., Wang L., Liu X. M., Huang X., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, 59(39), 16953—16960
- [23] Mu W. J., Jia L. Y., Zhou M. S., Wu J. Z., Lin Y. Y., Mann S., Qiao Y., *Nat. Chem.*, **2024**, 16(2), 158—167
- [24] Wang Y., Liu Y. H., Li Y., Xu D. D., Pan X., Chen Y. D., Zhou D. K., Wang B., Feng H. H., Ma X., *Research*, **2020**, 2020, 7962024
- [25] Wang J. J., Dong R. F., Wu H. Y., Cai Y. P., Ren B. Y., *Nano-micro Lett.*, **2020**, 12(1), 11
- [26] Wang X., Zhang D., Bai Y., Zhang J., Wang L., *Chem. Asian J.*, **2022**, 17(16), e202200498
- [27] Wu Z. Y., Chen L., Guo W. Y., Wang J., Ni H. Y., Liu J. N., Jiang W. T., Shen J., Mao C., Zhou M., Wan M. M., *Nat. Nanotechnol.*, **2024**, 19(9), 1375—1385
- [28] Chen H., Li T., Liu Z. Y., Tang S. W., Tong J. T., Tao Y. F., Zhao Z. N., Li N., Mao C., Shen J., Wan M. M., *Nat. Commun.*, **2023**, 14(1), 941
- [29] Sun Z., Hou Y., *BMEMat.*, **2023**, 1(2), e12012
- [30] Wang S. H., Xu J., Zhou Q., Geng P. W., Wang B., Zhou Y. F., Liu K., Peng F., Tu Y. F., *Adv. Healthc. Mater.*, **2021**, 10(13), 2100335
- [31] Lin R. Y., Yu W. Q., Chen X. C., Gao H. L., *Adv. Healthc. Mater.*, **2021**, 10(1), 2001212
- [32] Shi J. R., Wang Y., Zhang L. J., Wang F., Miao Y., Yang J. L., Wang L. P., Shi S., Ma L. L., Duan J. Y., *Int. J. Biol. Macromol.*,

- 2024, 270, 132028
- [33] Hortelao A. C., Carrascosa R., Murillo-Cremaes N., Patino T., Sánchez S., *ACS Nano*, **2019**, 13(1), 429—439
- [34] O'Callaghan J. A., Lee D., Hammer D. A., *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2023**, 15(44), 50799—50808
- [35] Hortelao A. C., Simó C., Guix M., Guallar-Garrido S., Julián E., Vilela D., Rejc L., Ramos-Cabrer P., Cossío U., Gómez-Vallejo V., Patiño T., Llop J., Sánchez S., *Sci. Robot.*, **2021**, 6(52), 2823
- [36] Wu M. Y., Liu S. P., Liu Z. C., Huang F. B., Xu X. M., Shuai Q., *Colloids Surf. B: Biointerfaces*, **2022**, 212, 112353
- [37] Kutorglo E. M., Elashnikov R., Rimpelova S., Ulbrich P., Říhová Ambrožová J., Svorcik V., Lyutakov O., *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2021**, 13(14), 16173—16181
- [38] Gao C. Y., Zhou C., Lin Z. H., Yang M. C., He Q., *ACS Nano*, **2019**, 13(11), 12758—12766
- [39] Wang L., Lin Y. P., Zhou Y. T., Xie H., Song J. M., Li M., Huang Y. D., Huang X., Mann S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, 58(4), 1067—1071
- [40] Wang L., Hortelão A. C., Huang X., Sánchez S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, 58(24), 7992—7996
- [41] Wang L., Marciello M., Estévez-Gay M., Rodríguez P. E. D. S., Morato Y. L., Iglesias-Fernández J., Huang X., Osuna S., Filice M., Sánchez S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, 59(47), 21080—21087
- [42] Zhang D., Wang X., Wang L., *Prog. Chem.*, **2022**, 34(9), 2035—2050
- [43] Gao L. Z., Zhuang J., Nie L., Zhang J. B., Zhang Y., Gu N., Wang T. H., Feng J., Yang D. L., Perrett S., Yan X., *Nat. Nanotechnol.*, **2007**, 2(9), 577—583
- [44] Wang Z. R., Zhang R. F., Yan X. Y., Fan K. L., *Mater. Today*, **2020**, 41, 81—119
- [45] Su L., Qin S. N., Xie Z. J., Wang L., Khan K., Tareen A. K., Li D. F., Zhang H., *Coord. Chem. Rev.*, **2022**, 473, 214784
- [46] Shamsabadi A., Haghghi T., Carvalho S., Frenette L. C., Stevens M. M., *Adv. Mater.*, **2024**, 36(10), 2300184
- [47] Phan-Xuan T., Schweidler S., Hirte S., Schüller M., Lin L., Khandelwal A., Wang K., Schützke J., Reischl M., Kübel C., Hahn H., Bello G., Kirchmair J., Aghassi-Hagmann J., Brezesinski T., Breitung B., Dailey L. A., *ACS Nano*, **2024**, 18(29), 19024—19037
- [48] Fan H. Z., Zheng J. J., Xie J. Y., Liu J. W., Gao X. F., Yan X. Y., Fan K. L., Gao L. Z., *Adv. Mater.*, **2024**, 36(10), 2300387
- [49] Wong K. Y., Wong M. S., Liu J. W., *Adv. Healthc. Mater.*, **2024**, 2401309
- [50] Zhang Y. H., Liu W. L., Wang X. Y., Liu Y. F., Wei H., *Small*, **2023**, 19(13), 2204809
- [51] Cui M., Xu B., Wang L., *BMEMat.*, **2024**, 2(1), e12043
- [52] Attar F., Shahpar M. G., Rasti B., Sharifi M., Saboury A. A., Rezayat S. M., Falahati M., *J. Mol. Liq.*, **2019**, 278, 130—144
- [53] Hamed E. M., Rai V., Li S. F. Y., *Chemosphere*, **2024**, 346, 140557
- [54] Wang X. Y., Wang H., Zhou S. Q., *J. Phys. Chem. Lett.*, **2021**, 12(48), 11751—11760
- [55] Shen X. M., Wang Z. Z., Gao X. F., Zhao Y. L., *ACS Catal.*, **2020**, 10(21), 12657—12665
- [56] Yang S. S., Lian G. J., *Mol. Cell. Biochem.*, **2020**, 467(1/2), 1—12
- [57] Shi X. D., Lv J., Deng S. L., Zhou F., Mei J. G., Zheng L., Zhang J., *Adv. Sci.*, **2024**, 11(20), 2305823
- [58] Zhu X., Q. Wang X. X., Liu Z. M., Jiang B., He Z. H., Liu S. J., Wu Y. H., Wu Z. X., Zhang T. T., Liu M. Y., Li K., Niu X. S., Gao Y. F., *Adv. Funct. Mater.*, **2024**, 34(39), 2401576
- [59] Wojcieszak R., Cuccovia I. M., Silva M. A., Rossi L. M., *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2016**, 422, 35—42
- [60] Ragg R., Natalio F., Tahir M. N., Janssen H., Kashyap A., Strand D., Strand S., Tremel W., *ACS Nano*, **2014**, 8(5), 5182—5189
- [61] Liu J., Meng L. J., Fei Z. F., Dyson P. J., Jing X. N., Liu X., *Biosens. Bioelectron.*, **2017**, 90, 69—74
- [62] Li M. H., Chen J. X., Wu W. W., Fang Y. X., Dong S. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, 142(36), 15569—15574
- [63] Peng Y. W., Huang M. C., Chen L. J., Gong C. T., Li N. J., Huang Y., Cheng C. M., *Nano Res.*, **2022**, 15(10), 8783—8790
- [64] Chen J. X., Ma Q., Li M. H., Chao D. Y., Huang L., Wu W. W., Fang Y. X., Dong S. J., *Nat. Commun.*, **2021**, 12(1), 3375
- [65] Kajita M., Hikosaka K., Iitsuka M., Kanayama A., Toshima N., Miyamoto Y., *Free Radic. Res.*, **2007**, 41(6), 615—626
- [66] Xu D. T., Wu L. Y., Yao H. D., Zhao L. N., *Small*, **2022**, 18(37), 2203400
- [67] Wang Z. Z., Shen X. M., Gao X. F., Zhao Y. L., *Nanoscale*, **2019**, 11(28), 13289—13299
- [68] Nakai Y., Sugai N., Kusano H., Morita Y., Komatsu T., *ACS Appl. Nano Mater.*, **2019**, 2(8), 4891—4899
- [69] Zhong H. Q., Zhang Z. T., Zhou Y., Wu L. J., Ke P., Lu Y. Y., Dai Q., Bao X. Y., Xia Y. Y., Yang Q. Y., Tan X., Wei Q. C., Xu W. H., Han M., Ma L., *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2022**, 14(33), 38172—38184
- [70] Sozarukova M. M., Kozlova T. O., Beshkareva T. S., Popov A. L., Kolmanovich D. D., Vinnik D. A., Ivanova O. S., Lukashin A. V., Baranchikov A. E., Ivanov V. K., *Nanomaterials*, **2024**, 14(9), 769
- [71] Mikheev I. V., Sozarukova M. M., Proskurnina E. V., Kareev I. E., Proskurnin M. A., *Molecules*, **2020**, 25(11), 2506
- [72] Wang Z. Z., Wu J. X., Zheng J. J., Shen X. M., Yan L., Wei H., Gao X. F., Zhao Y. L., *Nat. Commun.*, **2021**, 12(1), 6866
- [73] Zhang S., Chen J., Lian M. L., Yang W. S., Chen X., *Chem. Eng. J.*, **2022**, 446, 136794
- [74] Zhou T., Zhu K., Yang Z. Y., Qian Z. T., Zong S. F., Cui Y. P., Wang Z. Y., *Small*, **2024**, 20(37), 2311207
- [75] Lin Z. H., Fan X. J., Sun M. M., Gao C. Y., He Q., Xie H., *ACS Nano*, **2018**, 12(3), 2539—2545
- [76] Xie H., Sun M. M., Fan X. J., Lin Z. H., Chen W. N., Wang L., Dong L. X., He Q., *Sci. Robot.*, **2019**, 4(28), 8006
- [77] Feng K., Shen W. Q., Chen L., Gong J., Palberg T., Qu J. P., Niu R., *Small*, **2024**, 20(18), 2306798
- [78] Liu T. Y., Xie L., Zeng J., Yan M., Qiu B. L., Wang X. Y., Zhou S., Zhang X., Zeng H., Liang Q. R., He Y. J., Liang K., Liu J.,

- Velliou E., Jiang L., Kong B., *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2022**, *14*(13), 15517—5528
- [79] Zhou D. K., Li Y. C., Xu P. T., McCool N. S., Li L. Q., Wang W., Mallouk T. E., *Nanoscale*, **2017**, *9*(3), 1315—1315
- [80] Zhou D. K., Li Y. C., Xu P. T., Ren L. Q., Zhang G. Y., Mallouk T. E., Li L. Q., *Nanoscale*, **2017**, *9*(32), 11434—11438
- [81] Dai B. H., Wang J. Z., Xiong Z., Zhan X. J., Dai W., Li C. C., Feng S. P., Tang J. Y., *Nat. Nanotechnol.*, **2016**, *11*(12), 1087—1092
- [82] Zhou C., Gao C. Y., Lin Z. H., Wang D. L., Li Y., Yuan Y., Zhu B. H., He Q., *Langmuir*, **2020**, *36*(25), 7039—7045
- [83] Ji Y. X., Lin X. K., Wu Z. G., Wu Y. J., Gao W., He Q., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *58*(35), 12200—12205
- [84] Gao S., Hou J. W., Zeng J., Richardson J. J., Gu Z., Gao X., Li D. W., Gao M., Wang D. W., Chen P., Chen V., Liang K., Zhao D. Y., Kong B., *Adv. Funct. Mater.*, **2019**, *29*(18), 1808900
- [85] Hu J. Y., Cao J. J., Lin J. W., Xu L. L., *Nanomaterials*, **2024**, *14*(6), 519
- [86] Guo Z. Y., Wang T., Rawal A., Hou J. W., Cao Z. B., Zhang H., Xu J. T., Gu Z., Chen V., Liang K., *Mater. Today*, **2019**, *28*, 10—16
- [87] Yang H. Y., Wang L., Huang X., *Coord. Chem. Rev.*, **2023**, *495*, 215372
- [88] Wu B. Y., Fu J. T., Zhou Y. X., Luo S. L., Zhao Y. T., Quan G. L., Pan X., Wu C. B., *Acta Pharm. Sin. B*, **2020**, *10*(11), 2198—2211
- [89] Díez P., Lucena-Sánchez E., Escudero A., Llopis-Lorente A., Villalonga R., Martínez-Mañez R., *ACS Nano*, **2021**, *15*(3), 4467—4480
- [90] Zhong H. Q., Zhang Z. T., Zhou Y., Wu L. J., Ke P., Lu Y. Y., Dai Q., Bao X. Y., Xia Y. Y., Yang Q. Y., Tan X., Wei Q. C., Xu W. H., Han M., Ma L., *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2022**, *14*(33), 38172—38184
- [91] Chen K., Peng X., Dang M., Tao J., Ma J. B., Li Z. J., Zheng L. H., Su X. D., Wang L. H., Teng Z. G., *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2021**, *13*(43), 51297—51311
- [92] Xing Y., Xiu J. D., Zhou M. Y., Xu T. L., Zhang M. Q., Li H., Li X. Y., Du X., Ma T. Y., Zhang X. J., *ACS Nano*, **2023**, *17*(7), 6789—6799
- [93] Xing Y., Zhou M. Y., Liu X. M., Qiao M. H., Zhou L. P., Xu T. L., Zhang X. J., Du X., *Chem. Eng. J.*, **2023**, *461*, 142142
- [94] Wang X., Ye Z. J., Lin S., Wei L., Xiao L. H., *Research*, **2022**, *2022*, 9831012
- [95] Peng X. Q., Tang S. S., Tang D. T., Zhou D. W., Li Y. Y., Chen Q. W., Wan F. C., Lukas H., Han H., Zhang X. J., Gao W., Wu S., *Sci. Adv.*, **2023**, *9*(23), 1736
- [96] Ning Y. J., Li B., Liu Y. X., Lu Y. W., Huang X. D., Liu B. H., *Small*, **2024**, 2405209
- [97] Ye J. M., Fan Y. Y., She Y. G., Shi J. C., Yang Y. W., Yuan X., Li R. Y., Han J. W., Liu L. T., Kang Y., Ji X. Y., *Adv. Sci.*, **2024**, *11*(22), 2310211
- [98] Tang M. L., Ni J. T., Yue Z. Y., Sun T. D., Chen C. X., Ma X., Wang L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2024**, *63*(6), e202315031
- [99] Zhang X. L., Liu C., Lyu Y. S., Xing N. N., Li J., Song K., Yan X. H., *J. Colloid Interface Sci.*, **2023**, *648*, 457—472

(Ed.: X, V, K)