用于化学动力学疗法的高分子纳米载体研究进展

胡进明*, 刘世勇

中国科学技术大学高分子科学与工程系, 中国科学院软物质化学重点实验室, 合肥 230026

*通讯作者, E-mail: jmhu@ustc.edu.cn

收稿日期: 2019-11-20; 接受日期: 2019-12-24; 网络版发表日期: 2020-03-03

国家自然科学基金(编号: 51690150, 51690154, 21674103, 51722307, 51673179)和中央高校基本科研业务费专项资金(编号: WK3450000003)资助项目

摘要 细胞内环境失衡将导致细胞功能异常与疾病, 如氧化应激水平升高是肿瘤细胞的一个典型标志. 近年来, 构建针对肿瘤细胞内源性氧化应激响应的高分子纳米载体受到了广泛关注, 然而这些纳米载体普遍存在对内源性氧化应激响应灵敏度不足等问题. 鉴于高浓度的氧化应激可以直接诱导细胞死亡, 利用高分子纳米载体递送活性氧产生剂或胞内抗氧化系统的抑制剂可以破坏胞内的氧化还原平衡, 放大肿瘤细胞内氧化应激和诱导肿瘤细胞死亡. 本文简要介绍了利用不同策略构建智能纳米载体放大肿瘤细胞内氧化应激实现化学动力学疗法. 这一新兴的治疗手段不仅能够直接杀灭肿瘤细胞, 还可以与其他肿瘤治疗策略(如化疗)有机结合, 提升抗肿瘤疗效.

关键词 纳米载体, 活性氧, 氧化应激, 信号放大, 化学动力学疗法

1 引言

细胞被认为是生物体最基本的结构和功能单元. 从化学角度来看, 细胞可以被认为是一个精巧的微反应器, 它们能够在极其温和的条件下精确地执行大量的化学反应. 尽管细胞内的反应相对高效, 然而也极易受到外界环境的干扰, 因此维持细胞内稳态对细胞正常的生理功能至关重要. 一旦细胞内稳态被破坏, 可能导致各种细胞功能障碍和疾病. 与正常组织相比, 肿瘤组织具有独特的微环境, 如弱酸性、过度表达的酶、活性氧(reactive oxygen species, ROS)浓度升高等^[1]. 以胞内氧化还原稳态(redox homeostasis)为例, 细胞主要在线粒体中产生ROS^[2]; 而细胞内抗氧化系统可以清除ROS, 避免细胞内氧化还原失衡而引发细

胞功能损害^[3]. 在正常细胞中, ROS的产生和清除受到严格控制并处于动态平衡; 一旦胞内氧化还原平衡被打破, 将导致胞内ROS蓄积和疾病的产生^[4].

迄今, 在许多类型的癌症中都观察到ROS水平升高, 并且越来越多的证据表明异常的ROS水平与多种疾病(如癌症和神经退行性疾病)密切相关^[5]. 常见的ROS包括过氧化氢(H_2O_2)、单线态氧(1O_2)、超氧化物($O_2^{\cdot-}$)、次氯酸(HClO)和羟基自由基($\cdot OH$)等. 在肿瘤细胞中典型的ROS浓度可以达到100 μM 以上, 而在正常的组织一般为20 nM^[5]. 为了避免ROS的过度产生, 胞内的超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPX)等生物大分子和谷胱甘肽(GSH)、抗坏血酸、半胱氨酸和胆红素等小分子抗

引用格式: Hu J, Liu S. Fabrication of smart polymeric nanovectors to amplify intracellular oxidative stress for chemodynamic therapy. *Sci Sin Chim*, 2020, 50: 366–376, doi: [10.1360/SSC-2019-0152](https://doi.org/10.1360/SSC-2019-0152)

氧化剂均能够有效分解ROS, 维持胞内氧化还原平衡^[6].

研究表明, ROS的生理作用具有高度的浓度依赖性^[7]. ROS的轻度升高能够促进细胞增殖、迁移、分化等; 而高浓度的ROS则会诱导细胞凋亡、坏死和自噬性细胞死亡等. 因此, 如果能够在肿瘤细胞内选择性地提高胞内氧化应激(oxidative stress)则有望直接杀死肿瘤细胞^[7]. 不难理解, 通过人为引入ROS产生剂和/或抑制胞内的抗氧化系统均可能破坏氧化还原动态平衡^[8,9], 诱导肿瘤细胞死亡(图1). 这种利用细胞内源性的化学反应产生ROS进而诱导细胞死亡的抗肿瘤策略也被称为化学动力学疗法(chemodynamic therapy, CDT)^[10,11]. 本文重点关注一些利用高分子纳米载体递送氧化还原调节剂(redox mediators, RMs)放大胞内氧化应激用于肿瘤治疗的实例^[12-16]. 相对于RMs本身, 利用高分子纳米载体提升肿瘤细胞氧化应激不仅可以优化RMs的药代动力学, 还可以利用高分子纳米载体的增强渗透性和保留(enhanced permeability and retention, EPR)效应实现肿瘤组织被动靶向, 提升病理组织选择性富集和抗肿瘤疗效^[17-19].

2 放大细胞内氧化应激

如上所述, 相对于正常细胞, 肿瘤细胞内ROS水平

图1 促进肿瘤细胞内ROS的产生和/或抑制细胞内抗氧化系统放大氧化应激实现肿瘤治疗(网络版彩图)

Figure 1 Schematic illustration of amplification of intracellular ROS through boosting ROS generation and/or suppressing antioxidant systems for cancer therapy (color online).

有明显增高. 利用这一特性, 研究人员发展了大量ROS响应的高分子纳米载体^[20-22]. 典型的ROS响应的基团包括苯硼酸衍生物、硫醚、缩硫酮、(二)硒类衍生物等^[23-27]. 在胞内ROS存在条件下, 这些纳米载体发生氧化还原反应, 释放负载的功能分子. 值得注意的是, 虽然肿瘤细胞内ROS含量比正常细胞高, 肿瘤细胞内源性ROS仍不足以充分激活目前发展的ROS敏感的纳米载体^[28-30]. 因此, 进一步放大胞内氧化应激水平对提升高分子纳米载体的响应性具有重要意义. 在这方面, 一个可行的方案是通过引入ROS产生剂和/或抑制细胞内抗氧化系统来选择性放大肿瘤细胞内氧化应激. 典型的ROS产生剂包括三氧化二砷(As_2O_3)^[31]、莫特沙芬钆^[32]、 β -拉帕醌^[33]、 α -生育酚^[34]、蒽环类化合物^[35]等. 抑制胞内抗氧化系统可以通过至少两种途径实现: 一种是利用GSH清除剂如异硫氰酸酯、萝卜硫素、氮杂环丙烷衍生物等直接消耗GSH^[36]; 另一种是减少GSH生物合成或抑制与ROS清除相关酶的活性, 如丁硫氨酸-亚砷亚胺(BSO; 谷氨酰半胱氨酸合成酶抑制剂)、2-甲氧基雌二醇(2-Me; SOD抑制剂)等^[7].

2.1 递送有机化合物放大胞内氧化应激

众所周知, 许多光敏剂在特定波长光辐照下会产生ROS, 如 $^1\text{O}_2$ ^[37-40]. 将光敏剂用于肿瘤的治疗通常被称为光动力学疗法(photodynamic therapy, PDT), 这一研究领域近年来得到了广泛关注^[41-43]. 然而, PDT的疗效极大地受制于光的穿透深度, 目前适用症比较有限, 仅被用于食道癌和浅表组织的癌症治疗(如皮肤癌)^[44]. 我们在本文中重点关注在无光照条件下放大胞内氧化应激的策略.

部分化疗药物可直接诱导肿瘤细胞产生ROS提高氧化应激, 如化疗药物阿霉素(doxorubicin, DOX)的心肌毒性很大程度上与其促进ROS产生相关^[45]. 化疗药物喜树碱(CPT)也具有促进ROS产生的性质, Hu和Xing等^[46]将CPT通过ROS敏感的缩硫酮键连接到主链上, CPT的释放在刚开始能够被内源性低浓度ROS激活. 释放之后的CPT不仅能产生化疗(chemotherapy, CT)作用, 同时也能够放大胞内氧化应激进而促进更多的CPT分子释放(图2). 这种自循环正反馈过程有效地促进了胞内CPT释放, 放大了胞内氧化应激, 实现了CT和CDT治疗的协同和抗肿瘤疗效的提升.

除化疗药物外, 多种有机小分子能够促进胞内产

图2 cRGD和三苯基磷(TPP)功能化的聚前药两亲分子自组装为胶束纳米粒子用于CT和CDT协同治疗^[46] (网络版彩图)

Figure 2 Fabrication of polyprodrug amphiphiles containing cRGD and TPP targeting moieties for synergistic chemotherapy and chemodynamic therapy ^[46] (color online).

生ROS. 作为研究最广泛的ROS产生剂之一: β -拉帕醌(Lapa)通过烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(磷酸盐)(NAD(P)H)/醌氧化还原酶1(NQO1)酶的催化产生ROS^[33]. 重要的是, NQO1在不同的癌细胞中选择性过表达. 与正常细胞相比, NQO1的浓度在癌细胞中可以提高5~100倍^[47,48]. 因此, 如果能够将Lapa精确地递送到癌细胞中则有希望实现在肿瘤细胞中选择性放大氧化应激. 如果进一步引入ROS敏感的聚前药设计理念, 则能够实现化疗药物释放和氧化应激循环放大, 提升肿瘤治疗效果. 如Tang, Gao和Rao等^[49]将Lapa和H₂O₂的响应的阿霉素(DOX)前药负载到嵌段聚合物胶束纳米粒子中. 当胶束纳米粒子被肿瘤细胞摄取后, Lapa在胞内释放提升肿瘤细胞氧化应激, 促进DOX前药转化为具有抗癌活性的DOX原药. 由于正常细胞中NQO1酶的含量低, 能够有效减少DOX前药在正常细胞中被激活而产生的副作用. 基于类似的设计思路, Zhao等^[50]将Lapa和H₂O₂响应的氮芥衍生物负载到胶束载体中, 通

过Lapa的控释放大氧化应激促进抗癌药物氮芥的释放, 实现了CT和CDT协同治疗.

在上述的体系中, Lapa和前药小分子通过物理包埋的方式负载到聚合物纳米载体中. 这种设计无法避免两种小分子在不同时空释放可能造成地不可预知的毒副作用. 为了优化这一设计, Ge等^[51]制备了ROS敏感的聚前药两亲分子(polyprodrug amphiphiles). 在该设计中, CPT通过ROS敏感的缩硫酮键连接制备可聚合的单体(TCPT), 进一步将Lapa负载到聚前药两亲分子胶束中, 该胶束纳米粒子被细胞摄取后自发放物理负载的Lapa, 提升胞内氧化应激; 胞内ROS浓度提升后, 促进硫醚键基元的氧化断裂实现CPT原药释放. 上述过程以正反馈方法的方式实现循环放大, 显著提升胞内氧化应激和促进CPT原药释放, 通过CT和CDT双重作用高效杀灭肿瘤细胞(图3). 该策略虽然无法避免Lapa的不可控释放, 却能够有效减少CPT的提前释放, 在一定程度上降低副作用.

图 3 Lapa负载的聚前药两亲分子(PEG-*b*-PTCPT)胶束组装体用于CT和CDT协同治疗^[51] (网络版彩图)

Figure 3 Schematic illustration of the fabrication of β -lapachone-loaded micelles self-assembled from PEG-*b*-PTCPT diblock copolymer ^[51] (color online).

将能够产生ROS的分子与ROS响应高分子进行结合, 利用正反馈循环实现胞内ROS水平提升的设计思路具有很好的拓展性, 这一设计策略被用来构筑多种ROS敏感的纳米递送载体. 不同的高分子纳米载体、化疗药物和ROS生成剂被用于提升CT/CDT治疗效果^[52]. 为了进一步提高肿瘤细胞的选择性, 一些能够促进纳米载体肿瘤组织靶向和细胞摄取策略被整合到这些ROS响应的体系中, 如引入主动靶向和电荷反转基元等^[53].

2.2 (类)Fenton反应放大氧化应激

在以前的研究中, 将超顺磁性铁纳米颗粒(superparamagnetic iron oxide nanoparticles, SPION)负载到高分子纳米载体中被用于构建大分子磁共振造影剂(MRI contrast agent)^[54,55]. 另一方面, 铁离子也能参与

Fenton或类Fenton反应产生ROS, 从而导致脂质过氧化反应^[56]. 尽管氧化铁纳米粒子(iron oxide nanoparticles, ION)能够在酸性条件下被溶解而释放出铁离子, 然而将这一经典的化学反应用于肿瘤的治疗仅在近年来才受到关注. 研究表明, ION能够在胞内酸性细胞器(如内涵溶酶体)中释放出亚铁(Fe^{2+})和铁离子(Fe^{3+}), 这些铁离子随后可以进行Fenton或类Fenton反应来提高胞内ROS水平. 由铁介导的细胞内ROS失衡所导致的细胞死亡被称为铁死亡(ferroptosis), 这也是近年来发现的一种新的细胞死亡机制^[57]. Chen等^[58]将亚油酸氢过氧化物(LAHP)修饰到ION表面, 该杂化ION进入肿瘤细胞的酸性细胞器中释放铁离子, 铁离子进一步通过Russel反应机制催化纳米粒子表面的LAHP分解产生 $^1\text{O}_2$, 无需外加化疗药物即可有效杀死肿瘤细胞(图4)^[59].

图 4 含磷酸端基的过氧化亚油酸聚合物(LAHP, p1; 疏水)和聚(寡聚乙二醇端甲基丙烯酸酯, p2; 亲水)功能化铁纳米粒子(IO-LAHP). IO-LAHP被细胞摄取后在酸性细胞器(如内涵溶酶体)中释放 Fe^{2+} , Fe^{2+} 进一步催化LAHP释放 $^1\text{O}_2$, 实现CDT治疗^[58] (网络版彩图)

Figure 4 Schematic illustration of the fabrication of hybrid iron oxide nanoparticles by tethering hydrophobic (p1) and hydrophilic (p2) polymers onto the surface. After cell internalization into endolysosomes, the hybrid nanoparticles release ferrous ions within acidic organelles, which catalyzes the generation of $^1\text{O}_2$ through the Russell mechanism and induces cell death ^[58] (color online).

除单独使用外, ION还可以与其他ROS产生剂协同作用. Gao等^[59]同时将Lapa和ION负载到pH敏感的双亲性嵌段聚合物(聚乙二醇-*b*-聚(*N,N*-二异丙基氨基乙基甲基丙烯酸酯) (PEG-*b*-PDPA))胶束纳米粒子中. 该胶束被肿瘤细胞摄取后, 胞内的酸性环境触发Lapa和铁离子共同释放, 显著提升胞内的ROS水平. 值得注意的是, 除内源性的 H_2O_2 外, 通过特定的酶催化反应也可以产生 H_2O_2 . 如葡萄糖在葡萄糖氧化酶(GOD)作用下可以生成 H_2O_2 ^[60]. 由于细胞内存在高浓度的葡萄糖, 如能将GOD选择性地递送到癌细胞中则可能提高胞内 H_2O_2 浓度. Ge等^[61]将ION和GOD同时负载到ROS/pH双重响应的聚前药两亲分子囊泡组装体中(图5). 该杂化囊泡被细胞摄取后, 胞内的酸性pH促进葡萄糖渗透到囊泡组装体的内部, 从而产生大量 H_2O_2 ; H_2O_2 在 Fe_3O_4 纳米粒子释放出的铁离子作用下经过Fenton反应转化为高反应活性的 $\cdot\text{OH}$. $\cdot\text{OH}$ 不仅能够直接杀死癌细胞, 而且也能够促进囊泡组装体中经缩硫酮化学

键合的CPT药物的释放. 利用上述过程通过正反馈方式实现CDT和CT协同治疗, 从而提升抗癌效果.

必须指出, 内含溶酶体内的弱酸性pH虽然能够促进铁离子释放, 然而由于胞内的酸性较弱, 铁离子的释放量有限. 因此, 直接利用高分子载体递送铁离子有望提升Fenton反应的效率^[11,62]. 除了铁离子外, 含铁离子的有机金属化合物如二茂铁衍生物也可用于Fenton反应. Lee等^[63]将肉桂醛、氨基二茂铁、荧光染料IR820等功能基元引入到聚合物主链中并通过自组装形成纳米粒子. IR820染料的引入不仅能够用于荧光和光声成像, 而且在近红外光辐照下, 能够实现肿瘤的光热治疗(photothermal therapy, PTT). 更为重要的是, 该纳米粒子在降解后释放出肉桂醛和氨基二茂铁等ROS产生剂, 放大肿瘤细胞内氧化应激, 进而实现肿瘤的成像和治疗协同(图6). 此外, 锰离子、铜离子、钴离子等金属离子也可以产生类Fenton反应生成ROS, 这也为利用(类)Fenton反应调控胞内氧化应激和提升CDT疗效

图 5 (a) ROS/pH 双重响应性两亲性嵌段聚合物(PEG-*b*-P(CPTKMA-*co*-PEMA))囊泡组装体协同负载 GOD 和 Fe₃O₄ 纳米粒子, 实现 CT 和 CDT 协同治疗提升抗癌疗效. (b) 囊泡被细胞摄取后, 内涵溶酶体中酸性 pH 不仅能与 Fe₃O₄ 纳米粒子反应并释放 Fe²⁺ 和 Fe³⁺, 而且使得双层膜中叔胺基元质子化、从而增强囊泡渗透性; 囊泡外的葡萄糖渗透到囊泡内被 GOD 氧化为 H₂O₂, 进一步发生 Fenton 反应转化为 •OH 提升胞内氧化应激, 促进 CPT 原药释放, 实现化疗与化学动力学治疗协同. (c) PEG-*b*-P(CPTKMA-*co*-PEMA) 两亲性嵌段聚合物化学结构式和 (d) Fenton 反应产生 •OH 促进 CPT 原药释放的化学方程式^[61] (网络版彩图)

Figure 5 (a) Fabrication of SPION- and glucose oxidase (GOX)-loaded vesicles self-assembled from PEG-*b*-P(CPTKMA-*co*-PEMA) diblock copolymers. (b) After internalization into cancer cells, the acidic pH triggers the release of ferrous and ferric ions and permeates the bilayer membranes through protonation of the tertiary amine moieties. The entry of glucose into the vesicles enables the generation of H₂O₂, which is converted to more toxic •OH in the presence of ferrous and ferric ions through Fenton reaction. The ROS amplification boosts the release of intact CPT drug through the cleavage of thioketal bonds, synergistically killing cancer cells by chemotherapy and chemodynamic therapy. (c) Chemical structure of PEG-*b*-P(CPTKMA-*co*-PEMA) diblock copolymer and (d) chemical reaction equations show the concurrent generation of •OH and ROS-facilitated release of intact CPT drug^[61] (color online).

提供了多种可能^[64].

2.3 抑制胞内抗氧化系统放大氧化应激

细胞质中具有高浓度的 GSH (1~10 mM)^[65,66], GSH 通常被认为是细胞中最重要的抗氧化分子^[67,68]. 因此, 无论是直接消耗 GSH 还是抑制 GSH 的合成, 都会破坏细胞内氧化还原的平衡. 目前已知许多生物活性分子能有效地与巯基反应, 如异硫氰酸酯和氮杂环丙烷衍生物, 这些化合物能够清除 GSH; 另一方面, 抑制 GSH 合成酶或 ROS 清除相关酶的活性也能显著提高细

胞内氧化应激^[7].

与传统的巯基反应性试剂相比, 触发式自降解连接基元(self-immolative linkage)被广泛应用于抗体-药物偶联物、药物传递平台和诊断试剂等的设计中^[69]. 触发式自降解聚合物在被激活后进行级联反应, 释放出许多高活性中间体, 如醌亚甲基(QM)或氮杂醌亚甲基(AQM)^[70~72]. 长期以来, QM/AQM 中间体的生理作用并未得到重视. 一项研究表明, 一氧化氮-阿司匹林复合前药的抗肿瘤作用既不是来自一氧化氮, 也不是来自阿司匹林, 而是来自于降解过程中产生的 QM 中

图6 含有ROS产生剂肉桂醛和氨基二茂铁和近红外染料IR820的纳米粒子用于肿瘤荧光成像、光声成像、PTT和CDT治疗协同^[63] (网络版彩图)

Figure 6 Schematic illustration of the fabrication of HRGP-IR micelles, which can be used for photoacoustic and fluorescence imaging by taking advantage of IR820 dyes and imaging-guided cancer therapy by selective ROS amplification ^[63] (color online).

间体, 因为QM能够消耗胞内的GSH而提升氧化应激诱导细胞凋亡. 因此, 含有触发式自降解连接基元的小分子和聚合物在理论上本身可以作为抗癌药物. 在这方面, 一个有趣的实例是将ROS产生剂(肉桂醛)和ROS敏感的苯硼酸酯衍生物通过共价键连接开发的复合药物分子QCA (图7(a)); QCA经胞内ROS激活后同时释放肉桂醛和QM, 该复合药物可显著放大细胞内氧化应激, 提升CDT疗效^[73]. 另一个类似的例子是将苯硼酸酯衍生物与能够进行Fenton反应的氨基二茂铁衍生物进行共价连接形成前药; 该分子在被ROS活化后, 也能够放大胞内氧化应激(图7(b))^[74].

如上所述, 触发式自降解聚合物(或含有触发自降解基元的聚合物)在降解的过程中产生大量的QM/AQM等活性中间体, 它们能够被用于清除细胞内GSH而提升氧化应激^[75]; 如果再引入能够放大ROS的基元(Lapa、ION、二茂铁衍生物等), 则能够发展一系列同时促进ROS产生和GSH清除的高分子纳米载体. 相对于单一的ROS调控策略, 这种联合的方式有望进一步加剧氧化应激, 提升CDT疗效. Ge等^[51]利用GOD催化氧化葡萄糖促进ROS产生, 利用H₂O₂介导苯硼酸酯的氧化产生QM中间体, 同时促进ROS产生和GSH消耗, 放大肿瘤细胞内氧化应激. 相对于小分子前药, 设计

高分子纳米载体不仅能够有效解决小分子前药合成烦琐、水溶性不足等问题, 而且通过进一步修饰其他功能基元(如诊断成像基元), 实现多功能集成.

3 总结与展望

细胞内氧化还原内稳态对维持细胞正常功能至关重要. 虽然细胞内氧化还原失衡与神经退行性疾病和癌症等众多疾病密切相关, 然而选择性放大肿瘤细胞内氧化应激能够诱导肿瘤细胞死亡, 这也为肿瘤治疗提供了CDT这一新兴的策略. 本文虽然只选取了少数具有代表性的实例展示如何构建智能高分子纳米载体放大肿瘤细胞内氧化应激, 但是不难看出, 这一领域备受关注并取得了诸多进展. 随着相关研究的不断深入, 这一领域仍然存在一些亟待解决的问题.

首先, 纳米递送载体的降解和代谢过程需要深入研究. 目前, 结合ROS响应的聚前药两亲分子构建纳米载体递送ROS产生剂和/或抗氧化系统抑制剂代表了一种通用的设计策略. 该方法能够利用循环放大的理念提升胞内氧化应激和促进化疗药物释放, 实现CT和CDT甚至多种抗肿瘤疗法的协同, 在部分动物模型上取得了较好的实验结果. 虽然聚前药的设计能够显

图 7 设计同时含有ROS生成剂: 肉桂醛^[73] (a), 氨基二茂铁^[74] (b)和GSH清除剂的前药分子放大肿瘤细胞内氧化应激(网络版彩图)

Figure 7 Design of prodrugs for selective amplification of ROS in cancer cells by the simultaneous incorporation of ROS-generating (a) cinnamaldehyde [73], (b) aminoferrocene [74] and GSH-scavenging moieties (color online).

著提高纳米载体药物负载效率, 然而在复杂的生物环境中, 这些聚前药纳米载体的生物利用度和降解代谢性能尚未得到系统深入的研究。由于纳米载体比小分子药物体系更加复杂, 这些纳米载体的代谢降解的中间体可能产生重要的生物学效应。比如之前长期被忽视的触发式自降解体系产生的(A)QM中间体是一个很

好的例子, 它们实际上是一些药物分子产生疗效的根本原因。

其次, 纳米载体的递送效率亟待提高。尽管用于提升肿瘤细胞内氧化应激的纳米载体被设计为在肿瘤细胞内选择性释放ROS产生剂或抗氧化系统抑制剂, 但是由于纳米载体自身的递送效率严重不足, 能够到达

肿瘤部位的纳米载体极少(通常小于1%)^[76]。虽然可以引入主动靶向策略, 然而纳米载体的生物分布仍然无法精确调控。更为重要的是, 如果这些纳米载体不能被代谢, 这意味着大量的纳米载体将最终在正常组织蓄积。一旦这些纳米载体在正常细胞内释放ROS产生剂或抗氧化系统抑制剂, 必然导致正常细胞功能损害, 可能产生不可预知的系统毒性和副作用。除高分子纳米载体之外, 研究人员还发展了大量的无机纳米载体^[77,78]、磷脂小分子载体^[79,80]以及将不同水溶性的药物直接结合组装成纳米粒子而实现无载体药物递送等体系^[81]。这一领域的发展亟需提高纳米载体的递送效率, 实现纳米载体在肿瘤细胞内选择性释放。

最后, 除了ROS, 活性氮(reactive nitrogen species, RNS)同样具有重要的生理功能, 如一氧化氮是机体内重要的信号分子, 研究表明, 一氧化氮在免疫调节、肿瘤治疗、抗菌等领域均具有潜在的应用。构建纳米载体实现一氧化氮的可控递送近年来也受到研究人员的关注^[82-86]。提高RNS水平同样可以放大细胞内氧化应激, 并能够与其他治疗手段相互结合提升抗肿瘤效率^[87,88]。虽然存在许多挑战, 我们仍期待这一领域产生更多创新思想和原创理念, 通过系统深入的研究和科学谨慎的评价, 这些能够放大肿瘤细胞内氧化应激的高分子纳米载体有望为肿瘤的治疗提供新的契机。

参考文献

- De Palma M, Biziato D, Petrova TV. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17: 457-474
- Gong Q, Li X, Lu Y. *Chin J Cell Biol*, 2013, 35: 1540-1545 (in Chinese) [龚晴丽, 李雪, 鲁严. 中国细胞生物学学报, 2013, 35: 1540-1545]
- Tooze S, Zoncu R. *MBoC*, 2015, 26: 1009-1010
- Dickinson BC, Chang CJ. *Nat Chem Biol*, 2011, 7: 504-511
- Liou GY, Storz P. *Free Radical Res*, 2010, 44: 479-496
- Ray PD, Huang BW, Tsuji Y. *Cell Signal*, 2012, 24: 981-990
- Trachootham D, Alexandre J, Huang P. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8: 579-591
- Wang N, Wu Y, Bian J, Qian X, Lin H, Sun H, You Q, Zhang X. *CCDT*, 2017, 17: 122-136
- Wang J, Yi J. *Cancer Biol Ther*, 2008, 7: 1875-1884
- Zhang C, Bu W, Ni D, Zhang S, Li Q, Yao Z, Zhang J, Yao H, Wang Z, Shi J. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 2101-2106
- Tang Z, Liu Y, He M, Bu W. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 946-956
- Zhou SY, Wan HB, Zhou F, Gu PY, Xu QF, Lu JM. *Chin J Polym Sci*, 2019, 37: 302-326
- Chen H, Li MH. *Chin J Polym Sci*, 2019, 37: 352-371
- Hu YB, Lam JWY, Tang BZ. *Chin J Polym Sci*, 2019, 37: 289-301
- Xu MM, Liu RJ, Yan Q. *Chin J Polym Sci*, 2018, 36: 347-365
- Bai Y, Xie FY, Tian W. *Chin J Polym Sci*, 2018, 36: 406-416
- Sun R, Qiu N, Shen Y. *Acta Polym Sin*, 2019, 50: 588-601 (in Chinese) [孙瑞, 邱娜莎, 申有青. 高分子学报, 2019, 50: 588-601]
- Qiu W, Cheng H, Zhang X, Zhuo R. *Acta Polym Sin*, 2018, 49: 32-44 (in Chinese) [邱文秀, 程翰, 张先正, 卓仁禧. 高分子学报, 2018, 49: 32-44]
- Gao J, Wang W, Yu H. *Acta Polym Sin*, 2019, 50: 1156-1166 (in Chinese) [高晶, 王伟奇, 于海军. 高分子学报, 2019, 50: 1156-1166]
- Lee SH, Gupta MK, Bang JB, Bae H, Sung HJ. *Adv Healthc Mater*, 2013, 2: 908-915
- Huo M, Yuan J, Tao L, Wei Y. *Polym Chem*, 2014, 5: 1519-1528
- Zhang T, Guo J, Ding Y, Mao H, Yan F. *Sci China Chem*, 2019, 62: 95-104
- Zhang D, Wei Y, Chen K, Zhang X, Xu X, Shi Q, Han S, Chen X, Gong H, Li X, Zhang J. *Adv Healthcare Mater*, 2015, 4: 69-76
- Zhang X, Han L, Liu M, Wang K, Tao L, Wan Q, Wei Y. *Mater Chem Front*, 2017, 1: 807-822
- Xu Q, He C, Xiao C, Chen X. *Macromol Biosci*, 2016, 16: 635-646
- Fu X, Ma Y, Sun J, Li Z. *Chin J Polym Sci*, 2016, 34: 1436-1447
- Xia J, Li T, Lu C, Xu H. *Macromolecules*, 2018, 51: 7435-7455
- Li C, Wu T, Hong C, Zhang G, Liu S. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 455-459

- 29 Tao WH, He ZG. *Asain J Pharm Sci*, 2018, 13: 101–112
- 30 Liang J, Liu B. *Bioeng Translat Med*, 2016, 1: 239–251
- 31 Maeda H, Hori S, Ohizumi H, Segawa T, Kakehi Y, Ogawa O, Kakizuka A. *Cell Death Differ*, 2004, 11: 737–746
- 32 Magda D, Miller RA. *Seminars Cancer Biol*, 2006, 16: 466–476
- 33 Li Y, Sun X, LaMont JT, Pardee AB, Li CJ. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 2674–2678
- 34 Lv X, Zhu Y, Ghandehari H, Yu A, Wang Y. *Chem Commun*, 2019, 55: 3383–3386
- 35 Kim SY, Kim SJ, Kim BJ, Rah SY, Chung SM, Im MJ, Kim UH. *Exp Mol Med*, 2006, 38: 535–545
- 36 Trachootham D, Zhou Y, Zhang H, Demizu Y, Chen Z, Pelicano H, Chiao PJ, Achanta G, Arlinghaus RB, Liu J, Huang P. *Cancer Cell*, 2006, 10: 241–252
- 37 Yang X, Li J, Yu Y, Wang J, Li D, Cao Z, Yang X. *Sci China Chem*, 2019, 62: 1379–1386
- 38 Chen H, Gu Z, An H, Chen C, Chen J, Cui R, Chen S, Chen W, Chen X, Chen X, Chen Z, Ding B, Dong Q, Fan Q, Fu T, Hou D, Jiang Q, Ke H, Jiang X, Liu G, Li S, Li T, Liu Z, Nie G, Ovais M, Pang D, Qiu N, Shen Y, Tian H, Wang C, Wang H, Wang Z, Xu H, Xu JF, Yang X, Zhu S, Zheng X, Zhang X, Zhao Y, Tan W, Zhang X, Zhao Y. *Sci China Chem*, 2018, 61: 1503–1552
- 39 Li M, Luo Z, Zhao Y. *Sci China Chem*, 2018, 61: 1214–1226
- 40 Li Z, Yu L, Yang T, Chen Y. *Sci China Chem*, 2018, 61: 1243–1260
- 41 Dolmans DEJGJ, Fukumura D, Jain RK. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3: 380–387
- 42 Jiang X, Dai Z. *Sci bull*, 2018, 63: 1783–1802 (in Chinese) [蒋昕鹏, 戴志飞. 科学通报, 2018, 63: 1783–1802]
- 43 Qin Y, Yang P, Shi S, Sun H, Zhang S, Kong D. *Acta Polym Sin*, 2018, 49: 909–916 (in Chinese) [秦怡博, 杨鹏翔, 时圣彬, 孙洪范, 张闯年, 孔德领. 高分子学报, 2018, 49: 909–916]
- 44 Huang Z. *Technol Cancer Res Treat*, 2005, 4: 283–293
- 45 Langer SW. *CMAR*, 2014, 6: 357–363
- 46 Zhang W, Hu X, Shen Q, Xing D. *Nat Commun*, 2019, 10: 1704
- 47 Ma X, Huang X, Moore Z, Huang G, Kilgore JA, Wang Y, Hammer S, Williams NS, Boothman DA, Gao J. *J Control Release*, 2015, 200: 201–211
- 48 Belinsky M, Jaiswal AK. *Cancer Metast Rev*, 1993, 12: 103–117
- 49 Ye M, Han Y, Tang J, Piao Y, Liu X, Zhou Z, Gao J, Rao J, Shen Y. *Adv Mater*, 2017, 29: 1702342
- 50 Luan T, Cheng L, Cheng J, Zhang X, Cao Y, Zhang X, Cui H, Zhao G. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11: 25654–25663
- 51 Yin W, Ke W, Chen W, Xi L, Zhou Q, Mukerabigwi JF, Ge Z. *Biomaterials*, 2019, 195: 63–74
- 52 Xu X, Saw PE, Tao W, Li Y, Ji X, Bhasin S, Liu Y, Ayyash D, Rasmussen J, Huo M, Shi J, Farokhzad OC. *Adv Mater*, 2017, 29: 1700141
- 53 Dai L, Li X, Duan X, Li M, Niu P, Xu H, Cai K, Yang H. *Adv Sci*, 2019, 6: 1801807
- 54 Zhu K, Deng Z, Liu G, Hu J, Liu S. *Macromolecules*, 2017, 50: 1113–1125
- 55 Hu J, Liu S. *Sci China Chem*, 2018, 61: 1110–1122
- 56 Ranji-Burachaloo H, Gurr PA, Dunstan DE, Qiao GG. *ACS Nano*, 2018, 12: 11819–11837
- 57 Xie Y, Hou W, Song X, Yu Y, Huang J, Sun X, Kang R, Tang D. *Cell Death Differ*, 2016, 23: 369–379
- 58 Xue J, Yu C, Sheng W, Zhu W, Luo J, Zhang Q, Yang H, Cao H, Wang W, Zhou J, Wu J, Cao P, Chen M, Ding WQ, Cao J, Zhang S. *J Invest Dermatol*, 2017, 137: 2059–2068
- 59 Huang G, Chen H, Dong Y, Luo X, Yu H, Moore Z, Bey EA, Boothman DA, Gao J. *Theranostics*, 2013, 3: 116–126
- 60 Zhao W, Hu J, Gao W. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9: 23528–23535
- 61 Ke W, Li J, Mohammed F, Wang Y, Tou K, Liu X, Wen P, Kinoh H, Anraku Y, Chen H, Kataoka K, Ge Z. *ACS Nano*, 2019, 13: 23572369
- 62 Wang S, Yu G, Wang Z, Jacobson O, Lin LS, Yang W, Deng H, He Z, Liu Y, Chen ZY, Chen X. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 14758–14763
- 63 Yang W, Noh J, Park H, Gwon S, Singh B, Song C, Lee D. *Biomaterials*, 2018, 154: 48–59
- 64 Bokare AD, Choi W. *J Hazard Mater*, 2014, 275: 121–135
- 65 Cheng R, Feng F, Meng F, Deng C, Feijen J, Zhong Z. *J Control Release*, 2011, 152: 2–12
- 66 Quinn JF, Whittaker MR, Davis TP. *Polym Chem*, 2017, 8: 97–126
- 67 De Nicola M, Ghibelli L. *Front Pharmacol*, 2014, 5: 267
- 68 Wu G, Fang YZ, Yang S, Lupton JR, Turner ND. *J Nutrition*, 2004, 134: 489–492

- 69 Peterson GI, Larsen MB, Boydston AJ. *Macromolecules*, 2012, 45: 7317–7328
- 70 Liu G, Wang X, Hu J, Zhang G, Liu S. *J Am Chem Soc*, 2014, 136: 7492–7497
- 71 Liu G, Zhang G, Hu J, Wang X, Zhu M, Liu S. *J Am Chem Soc*, 2015, 137: 11645–11655
- 72 Blencowe CA, Russell AT, Greco F, Hayes W, Thornthwaite DW. *Polym Chem*, 2011, 2: 773–790
- 73 Noh J, Kwon B, Han E, Park M, Yang W, Cho W, Yoo W, Khang G, Lee D. *Nat Commun*, 2015, 6: 6907
- 74 Hagen H, Marzenell P, Jentzsch E, Wenz F, Veldwijk MR, Mokhir A. *J Med Chem*, 2012, 55: 924–934
- 75 Deng Z, Qian Y, Yu Y, Liu G, Hu J, Zhang G, Liu S. *J Am Chem Soc*, 2016, 138: 10452–10466
- 76 Wilhelm S, Tavares AJ, Dai Q, Ohta S, Audet J, Dvorak HF, Chan WCW. *Nat Rev Mater*, 2016, 1: 16014
- 77 Wang Y, Cai R, Chen C. *Acc Chem Res*, 2019, 52: 1507–1518
- 78 Liu J, Chen C, Zhao Y. *Adv Mater*, 2019, 31: 1804386
- 79 Sercombe L, Veerati T, Moheimani F, Wu SY, Sood AK, Hua S. *Front Pharmacol*, 2015, 6: 286
- 80 Allen TM, Cullis PR. *Adv Drug Deliver Rev*, 2013, 65: 36–48
- 81 Huang P, Wang D, Su Y, Huang W, Zhou Y, Cui D, Zhu X, Yan D. *J Am Chem Soc*, 2014, 136: 11748–11756
- 82 Shen Z, He K, Ding Z, Zhang M, Yu Y, Hu J. *Macromolecules*, 2019, 52: 7668–7677
- 83 Cheng J, He K, Shen Z, Zhang G, Yu Y, Hu J. *Front Chem*, 2019, 7: 530
- 84 Duan Y, Wang Y, Li X, Zhang G, Zhang G, Hu J. *Chem Sci*, 2020, 11: 186–194
- 85 Sadrearhami Z, Nguyen TK, Namivandi-Zangeneh R, Jung K, Wong EHH, Boyer C. *J Mater Chem B*, 2018, 6: 2945–2959
- 86 Ding Z, Hu J. *J Funct Polym*, 2018, 31: 402–412 (in Chinese) [丁占岭, 胡进明. 功能高分子学报, 2018, 31: 402–412]
- 87 Jia F, Deng Y, Ji J. *Mater Chem Front*, 2018, 2: 830–834
- 88 Jia F, Deng Y, Fang Y, Jin Q, Ji J. *Bioconjugate Chem*, 2019, 30: 583–591

Fabrication of smart polymeric nanovectors to amplify intracellular oxidative stress for chemodynamic therapy

Jinming Hu^{*}, Shiyong Liu

CAS Key Laboratory of Soft Matter Chemistry, Department of Polymer Science and Engineering, University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China

^{*}Corresponding author (email: jmhu@ustc.edu.cn)

Abstract: Cellular homeostasis is of crucial importance for cell functions and the imbalance of cellular homeostasis is closely correlated to cell dysfunctions and diseases. For instance, the elevation of oxidative stress is recognized as a hallmark of cancer cells. Recently, it is of increasing interest to develop polymeric nanovectors responsive to endogenous oxidative stress. However, these nanovectors suffer from insufficient sensitivity. Since cancer cells can be directly killed by a high level of oxidative stress, the development of polymeric nanovectors to upregulate intracellular oxidative stress for cancer treatment has emerged as chemodynamic therapy (CDT), which could be accomplished by either boosting reactive oxygen species (ROS) generation or suppressing intracellular antioxidative systems. In this article, we summarize the different methodologies to amplify intracellular oxidative stress with selective examples. This new therapeutic strategy not only can be directly used for cancer therapy but also can be readily integrated with other therapeutic approaches such as chemotherapy to achieve improved therapeutic outcomes.

Keywords: nanovectors, reactive oxygen species, oxidative stress, signal amplification, chemodynamic therapy

doi: [10.1360/SSC-2019-0152](https://doi.org/10.1360/SSC-2019-0152)