

基于纳米材料的脓毒症治疗策略^{*}

李真^{a,b} 陈杰^a 田华雨^{*,a,b} 陈学思^{a,b}

(^a 中国科学院长春应用化学研究所 生态环境高分子材料重点实验室 长春 130022)

(^b 中国科学技术大学 应用化学与工程学院 合肥 230026)

摘要 脓毒症是由宿主对感染的免疫反应失调而引起的一种危及生命的疾病。尽管近年来脓毒症治疗技术取得了一定的进步,但其发病机制复杂,死亡率仍高达 25%~30%。基于纳米材料,可构建以消除感染源和清除炎症介质为目的的脓毒症治疗策略,是对抗脓毒症的有效工具。总结了基于纳米材料治疗脓毒症的最新进展,从其发病机制入手,详细综述了基于抗菌、清除活性氧、清除危险分子等手段治疗脓毒症的纳米材料。还讨论了利用纳米材料治疗脓毒症所面临的新挑战,希望为脓毒症治疗提供新的思路 and 方案。

关键词 脓毒症;免疫紊乱;炎症;纳米材料;感染

Sepsis Treatment Strategies Based on Nanomaterials^{*}

Li, Zhen^{a,b} Chen, Jie^a Tian, Huayu^{*,a,b} Chen, Xuesi^{a,b}

(^a Key Laboratory of Polymer Ecomaterials, Changchun Institute of Applied Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Changchun 130022)

(^b School of Applied Chemistry and Engineering, University of Science and Technology of China, Hefei 230026)

Abstract Sepsis is a life-threatening disease caused by a dysregulated host response to infection. Its pathogenesis is complex, and despite some advances in recent years, the mortality rate is still 25% to 30%. Sepsis treatment based on nanomaterials can be constructed for the purpose of eliminating infection sources and eliminating inflammation, which is an effective tool to fight sepsis. In this paper, the latest progress in the treatment of sepsis based on nanomaterials is reviewed. From the perspective of its pathogenesis, the nanomaterials for the treatment of sepsis based on antibacterial, scavenging of reactive oxygen species, and scavenging of dangerous molecules is reviewed in detail. And the problems and challenges facing the potential treatment in the future are discussed. The new challenges facing the treatment of sepsis using nanomaterials are also discussed in the hope to provide new ideas and solutions for sepsis treatment.

Keywords sepsis; immune dysfunction; inflammation; nanomaterials; infection

1 引言

脓毒症是由宿主对感染的反应失调而引起的致命性器官衰竭^[1],是一种危及生命的疾病^[2],是世界上最大的死亡原因之一^[3],每年约新增 2000 万脓毒症患者,其中 530 万人死于脓毒症^[4-5]。脓毒症常发生在有大规模创伤、烧伤和外科手术后的患者身上^[6],患者机体内过激的免疫反应导致大量炎症介质释放到血液中,最终死于多器官损伤。

面对脓毒症复杂的生理病理学状态,目前的临床治疗方法仍以对症治疗和支持性治疗为主^[6],主要包括使用抗生素、手术或介入消除感染源^[7];使用血管活性药物、进行液体和代谢复苏以稳定血液动力学^[8];进行血液透析、免疫调节以消除炎症介质调节免疫状态;进行

机械通气、体外氧合以获得器官支持改善器官损伤^[9]。尽管近年来抗感染治疗和支持治疗技术取得了一定的进步,但脓毒症的住院死亡率仍高达 25%~30%^[2],是重症监护病房病人的主要死亡原因之一^[10]。面对这样一种危及生命的疾病,迫切需要先进的脓毒症治疗策略来降低死亡率。

近几十年来,纳米医学因其在提高治疗效率方面的独特优势,受到了越来越多的关注^[11]。纳米材料不仅具有可调的物理化学性质(如形状、粒径、表面电荷、成分等),且具有易进行表面修饰、便于靶向传递药物和实现复杂的生物功能等优势,已广泛应用于生物医学领域,特别在脓毒症等恶性疾病的诊断和治疗方面^[12-13]。作为抗菌剂,其可快速实现细菌的杀伤,消除脓毒症中

^{*} Dedicated to the 10th anniversary of the Youth Innovation Promotion Association, CAS.

^{*} E-mail: thy@ciac.ac.cn; Tel.: 86-431-85262539

Received December 31, 2021; published February 15, 2022.

Project supported by the National Key Research and Development Program of China (No. 2021YFB3800900), the National Natural Science Foundation of China (Nos. 51925305, 51873208, 51833010, 51973217) and the Jilin Province Science and Technology Development Program (No. 20200201075JC).

^{*} 庆祝中国科学院青年创新促进会十年华诞。

国家科技部重点研发计划(No. 2021YFB3800900)、国家自然科学基金(Nos. 51925305, 51873208, 51833010, 51973217)及吉林省科技发展(No. 20200201075JC)资助项目。

的感染源,恢复免疫稳态;作为炎症介质吸附剂,其可清除包括游离核酸(cell-free DNA, cfDNA)、组蛋白、脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)在内的多种炎症介质,防止免疫过激;作为活性氧(reactive oxygen species, ROS)清除剂,其可通过抗氧化作用减少体内过量的 ROS. 纳米材料可以通过清除感染源、消除炎症介质、调节免疫、减缓炎症等方式实现对脓毒症的多功能协同治疗. 在本综述中,阐述了脓毒症的发病机制,并总结了近年来基于纳米材料治疗脓毒症的最新进展,最后展望了脓毒症治疗所面临的新挑战和治疗策略.

2 脓毒症的致病机理

了解脓毒症的致病机理,有助于针对其病理学特征,研究治疗脓毒症的策略. 当宿主受到感染时,免疫细胞表面的模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)就会通过检测病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)来激活免疫系统,并产生炎症和炎症介质. 受激活的先天免疫系统,并不能迅速恢复到稳态,而会出现免疫紊乱,进一步产生一系列损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)的介质^[11].

PRRs 包括 Toll 样受体(toll-like receptor, TLR)、寡聚结构域(nucleotide oligomerization domain, NOD)样受体(NOD-like receptor, NLR)、视黄酸诱导基因样受体(retinoic acid-inducible gene-I-like receptor, RLR)、C 型凝集素受体(C-type lectin receptor, CLR)和黑色素瘤-2 缺失(nucleotide oligomerization domain, AIM2)样受体(AIM2-like receptor, ALR)^[12]. 在脓毒症中,炎症主要由 TLR 和 NLR 信号通路介导^[10,13]. 常见的 PAMPs 包括脂质、蛋白质和核酸,如 LPS、脂磷壁酸、鞭毛蛋白和细菌 DNA^[12]. 其中目前研究最广泛的是 LPS,它是革兰氏阴性细菌外膜的成分^[14].

PRRs 介导的信号通路被激活后,触发免疫细胞内信号转导途径,激活关键转录因子,如核因子- κ B (nuclear factor- κ -gene binding, NF- κ B),启动免疫级联反应,最终产生促炎细胞因子和趋化因子^[15]. 促炎细胞因子,如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和白细胞介素-6 (IL-6),导致线粒体功能障碍,从而产生大量 ROS^[13]. 在炎症情况下,一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, iNOS)被促炎细胞因子过度激活,可导致过量的 NO 生成^[16]. 免疫失调反应也使中性粒细胞过度活化,产生中性粒细胞细胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs),过度的 NETosis 过程产生 cfDNA 和组蛋白^[17],进而触发凝血,损伤内皮细胞和上皮细胞,导致微血管血栓和组织损伤^[18-20]. 随后,大量的脓毒症介质通过全身循环进入各个器官,改变血液动力学,引起细胞功能

障碍,最终导致全身性器官衰竭.

3 用于脓毒症治疗的纳米平台

3.1 基于抗菌的纳米材料

脓毒症中最主要的入侵病原体是细菌^[6],合理并及时地应用广谱抗菌材料消除感染源,是脓毒症治疗的必要措施^[21-22].

多粘菌素 B (polymyxin B, PMB)是一类强有效的抗菌类药物,但存在肾毒性和神经毒性问题^[23],限制了其在脓毒症全身治疗中的临床应用^[24]. Yang 等^[25]先利用对硝基氯甲酸苯酯(*p*-nitrophenyl chloroformate, NPC)对 FDA 批准的嵌段共聚物 Pluronic F127 末端羟基进行激活,再利用激活后的 F127 对 PMB 进行封装(图 1),不仅保留了 PMB 的抗菌性,也提高了其生物安全性. 为提高药物载体对亲水性 PMB 的载药效率,他们对 Pluronic F127 的羟基终端进行活化,使其具有与 PMB 上氨基反应的能力,在内核封装疏水性利福平的同时外层交联 PMB,最终制备出抗生素交联胶束(ABC micelles). 该胶束可通过改变 PMB 的大小和药代动力学特征,改变 PMB 与肾细胞和神经细胞的相互作用,使 PMB 在鼠体内的肾毒性和神经毒性降低了 10 倍,最大耐受剂量提高了 16 倍. 重要的是,交联胶束中抗生素的抗菌活性与游离药物一样有效,用于小鼠多药耐药细菌脓毒症模型治疗,可显著提高小鼠的生存率,减少血液中的细菌负担,避免 PMB 的全身毒性.

抗生素的过度使用导致耐药细菌的频繁出现,已成为严重影响全球人类健康的主要问题^[26]. 目前,在抗细菌感染方面,已经出现了很多抗生素的替代策略,包括抗菌肽、噬菌体、阳离子化合物和纳米颗粒等^[27]. 受金属的天然抗菌性能启发,Zhang 等^[28]利用铜簇离子与 SH 基团的配位作用,在铜簇纳米颗粒(copper clusters, CuCs)上接枝人工设计的茶氨酸肽片段来提升金属簇的抗菌性能. 所合成的 CuCs 在体外极低剂量下即可表现出广谱的杀菌能力. 一方面,CuCs 可以破坏细菌壁的结构;另一方面,CuCs 会抑制谷胱甘肽还原酶活性,破坏谷胱甘肽和谷胱甘肽二硫化物的比值,使 ROS 防御系统崩溃,导致 ROS 爆发,非配对电子的 ROS 不仅能攻击 DNA 大分子,还能加速细菌壁膜的破裂,最终导致细菌死亡. 通过腹腔注射 CuCs 治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染诱导的脓毒症小鼠,可将小鼠的存活率从 20%提升至 60%,其杀菌效率比万古霉素抗生素组高出 10%. 随着进一步的发展和优化,CuCs 可能成为对抗 MDR 细菌感染的利器.

除了在体内直接消除感染源,也可以通过将血液在体外消毒后重新引入体内的方式来消除细菌,避免了血液和药物之间长期接触所产生的安全性问题. Liu 等^[29]

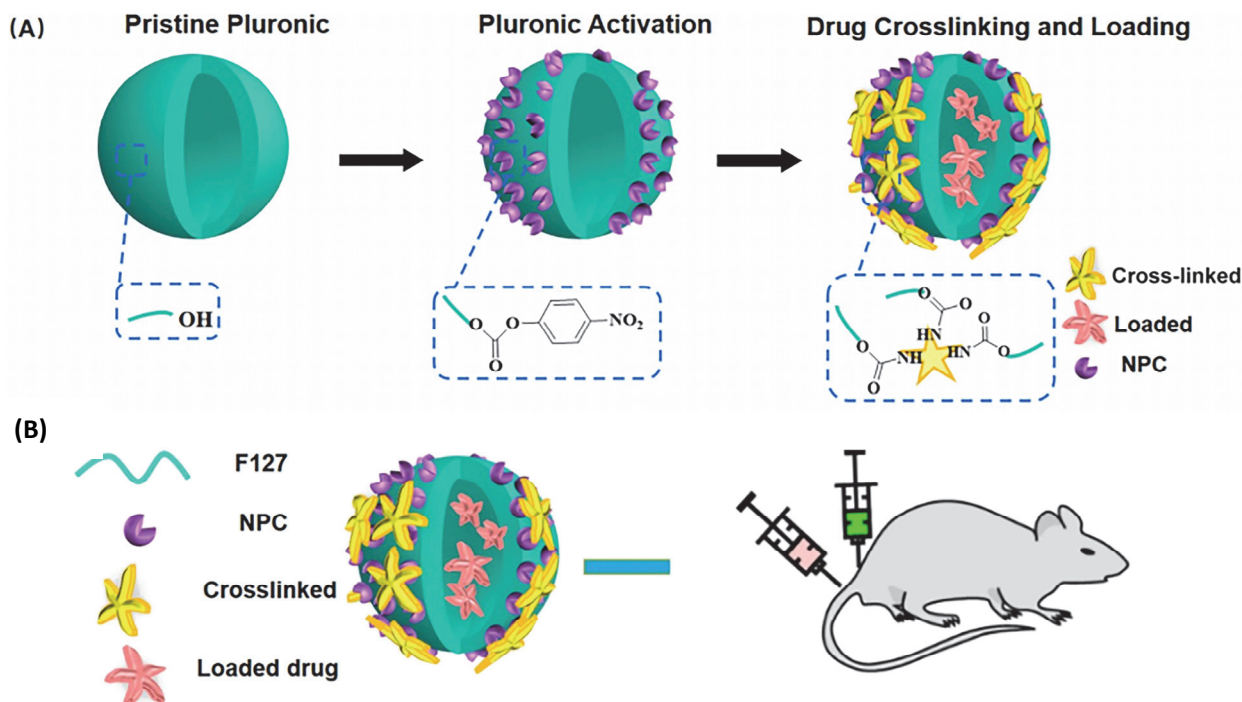


图1 PMB交联胶束的制备(A)及其用于脓毒症治疗的研究(B)^[25]

Figure 1 Synthesis of PMB cross-linked micelles (A) and its application in the treatment of sepsis (B)^[25]. Copyright (2021) American Chemical Society

制备了带正电的 PEI 修饰的氧化铁纳米颗粒($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{PEI}$), 然后利用自由基聚合制备了表面含 *N*-卤胺聚合物的黑磷(black phosphorus, BP)纳米片, 通过静电作用将 BP 纳米片引入 $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{PEI}$ 表面, 使该纳米系统同时具有可回收性和抗菌性. 一方面, BP 纳米片可通过产生 ROS 和物理渗透作用灭活细菌; 另一方面, *N*-卤胺聚合物可通过分离出 Cl^+ 来实现抗菌性能. 结果表明, 在流速为 $750 \text{ mL}\cdot\text{h}^{-1}$ 的血液中, $0.63 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的材料即可达到 99.99% 以上的抗菌率; 且材料具有良好的红细胞相容性, 经处理后的血液组分和凝血功能均无明显变化. 这些优异的特性, 使其有望成为一种可应用于脓毒症患者血液消毒的新策略.

为提高抗生素的治疗效果, 可以将抗生素和抗炎药物共同递送到感染部位, 在防止细菌传播的同时, 调节由细菌引起的过度炎症. 感染出现后, 生物体内会形成感染微环境特征(infectious microenvironments, IMEs), 包括 pH 值降低、细菌酶富集和血管活化等. Zhang 等^[30]通过对聚合物的设计, 成功实现了靶向 IMEs 的药物递送. 纳米颗粒表面的细胞间粘附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)抗体, 可靶向被感染组织, 纳米颗粒到达被感染组织后, 在酸性和细菌酶的共同作用下, 可高效释放抗生素环丙沙星和抗炎药 TPCA-1. 在致死剂量腹膜炎诱导的脓毒症小鼠模型中, 纳米颗粒成功实现了对脓毒症的控制, 小鼠存活率达 90%, 而且治疗后小鼠的白细胞数量和炎症细胞因子显著减少. 结果表明, 同时清除病原体 and 抑制过度炎症对脓毒症的治疗具有显著效果.

疗具有显著效果.

总之, 在感染的初期, 利用抗菌类材料消除感染源是一种有效的脓毒症治疗策略. 但在治疗时也需要兼顾抗生素的毒性和未来可能会导致的耐药性问题. 此外, 在抗菌的同时, 合理地应用抗炎类药物也可以提高脓毒症治疗效果.

3.2 基于清除活性氧的纳米材料

在脓毒症发展的过程中, 过度激活的炎症会使细胞内的线粒体发生功能障碍, 如呼吸链受损、ATP 产生减少、线粒体基体肿胀和膜电位崩溃. 最终, 线粒体呼吸链复合物 I 和复合物 III 出现电子泄漏, 产生大量的超氧阴离子($\text{O}_2^{\cdot-}$). 过量的 $\text{O}_2^{\cdot-}$ 可被超氧化物歧化酶催化成过氧化氢(H_2O_2), 产生的 H_2O_2 可与 Fe^{2+} 或其他金属离子反应, 形成强氧化剂羟基自由基($\cdot\text{OH}$). H_2O_2 会影响细胞内多种生物酶和离子通道的功能^[31]; $\cdot\text{OH}$ 和 $\text{O}_2^{\cdot-}$ 会引起细胞内严重的氧化应激反应; 过量的 ROS 还可导致细胞凋亡、坏死和裂解, 从而释放出大量的 DAMPs. 这些 DAMPs 被 PRRs 进一步识别, 形成一个恶性循环. 因此, 在脓毒症的治疗过程中去除过度的 ROS 至关重要^[13].

然而, 传统的有机抗氧化剂的结构稳定性较低, 清除 ROS 的活性较差, 在生理条件下清除 ROS 的持久性较低, 从而导致对炎症失调反应的控制效果不理想. 作为有机抗氧化剂的替代品, 一些有机或无机纳米材料已被视为治疗 ROS 相关疾病的抗氧化剂. Yim 等^[32]利用过

渡金属二卤化物二硫化钨纳米片(TMDs)作为抗氧化剂,用于脓毒症的治疗(图 2). 他们使用聚(ϵ -己内酯)-聚(乙二醇)嵌段共聚物对 TMDs 进行修饰,改善其稳定性和生物相容性. TMDs 清除 ROS 的原理如下: 在水存在的条件下, TMDs 羟基化,促进了含硫空位的 TMDs 形成,含硫空位的 TMD 被 ROS 氧化,产生氧化 TMDs,清除 ROS. 经实验验证, TMDs 可清除包括 H_2O_2 、 $\cdot\text{OH}$ 和 $\text{O}_2^{\cdot-}$ 在内的多种 ROS. TMDs 有效抑制了炎症细胞因子的过度分泌,将盲肠结扎穿刺(cecal ligation and puncture, CLP)脓毒症小鼠的存活率提升至 90%.

Chen 等^[33]利用另一种具有抗氧化性的金属硒(Se),制备出了介孔硒-透明质酸纳米酶治疗系统(MSeNPs),可通过靶向消除炎症性巨噬细胞中的 ROS 来治疗局部炎症和脓毒症. 在此纳米系统内,介孔硒纳米颗粒通过模拟谷胱甘肽过氧化物酶,可有效去除 H_2O_2 ,透明质酸赋予了 MSeNPs 靶向炎症巨噬细胞表面 CD44 的能力,且增强了 MSeNPs 对 ROS 的消除. 在体内注射 MSeNPs 可治愈 LPS 引起的局部炎症和脓毒症,在脓毒症小鼠模型中,经 MSe-HANPs 治疗后,显著改善了小鼠的存活率和多器官功能障碍.

Rajendrakumar 等^[34]利用锰基纳米材料也成功实现了活性氧的清除. 他们通过一步溶液法,合成了血清白蛋白还原二氧化锰(BM)纳米颗粒,随后用甘露糖修饰的二硫化物交联聚乙烯亚胺修饰,形成了 mSPAM 自组装纳米颗粒. 其中甘露糖可有效地靶向免疫细胞,二氧化锰可通过将 H_2O_2 分解为氧气和水,实现 ROS 的清除(图 3). 对 LPS 诱导的脓毒症模型的治疗研究表明, mSPAM 治疗成功清除了 H_2O_2 ,从而抑制了全身炎症. 该 mSPAM 纳米组装系统可以作为一种有效的抗炎剂,应用于各种炎症相关疾病的治疗.

脓毒症是一种与氧化应激密切相关的疾病. 利用抗氧化剂治疗败血症是一种很有前景的治疗策略. 新型的纳米抗氧化剂与传统配方相比具有更好的 ROS 清除效率和生物利用度,有望成为一种高效的脓毒症治疗方

法.

3.3 基于清除炎症介质的纳米材料

3.3.1 清除 LPS

传统的抗生素在杀伤细菌的过程中可导致 LPS(也被称为内毒素)大量释放进入血液^[8]. 它是脓毒症中最常见的微生物介质,是革兰氏阴性菌外膜的主要成分. 作为一种研究最广泛的 PAMPs, LPS 能够通过 TLR4 (toll-like receptor 4, TLR4)介导的信号通路触发炎症^[35]. LPS 先与宿主细胞上的 LPS 结合蛋白(LPS-binding protein, LBP)结合,然后 LPS-LBP 复合物与包括 CD14 (cluster of differentiation 14)、MD2 (myeloid differentiation-2)和 TLR4 在内的受体复合物结合,启动信号级联反应^[36],导致炎症细胞因子风暴,激活脓毒症相关通路^[12,36]. 基于这一机制,消除 LPS 成为治疗革兰氏阴性细菌性脓毒症的另一途径.

PMB 不仅是一种阳离子抗菌肽,还是一种强效 LPS 吸附剂. 为降低 PMB 的毒性, Yuk 等^[37]以含有维生素 D、 Fe^{3+} 和单宁酸的配合物为平台,在表面接枝两性离子壳聚糖(LMZWC),吸附 PMB 后制备了携带 PMB 的纳米颗粒(D-TZP). LMZWC 作为一种表面结合的聚合物,保持了负载 PMB 纳米颗粒的胶体稳定性,作为一个“缓冲层”,防止了 PMB 与细胞的直接接触,减少了细胞膜损伤. 静脉注射 D-TZP 可显著降低 LPS 诱导的脓毒症模型小鼠和 CLP 模型小鼠的死亡率.

基于免疫细胞在 LPS 识别和介导炎症中的特异性, Shen 等^[38]设计了一种仿生纳米颗粒,他们通过挤膜的方法在 PEI 修饰的磁性四氧化三铁纳米颗粒外包裹巨噬细胞膜,充分利用巨噬细胞膜表面的 CD14 和 TLR-4 受体与 LPS 之间的高亲和力,选择性捕获 LPS 并阻断免疫反应. 在内毒素小鼠模型中,纳米颗粒显著降低了 LPS 的毒性,有效阻止巨噬细胞的活化,减少细胞因子的释放,将小鼠的死亡率降低至 30%. 为了提高天然细胞膜的生物活性, Jiang 等^[39]将巨噬细胞膜与人工脂质融合,

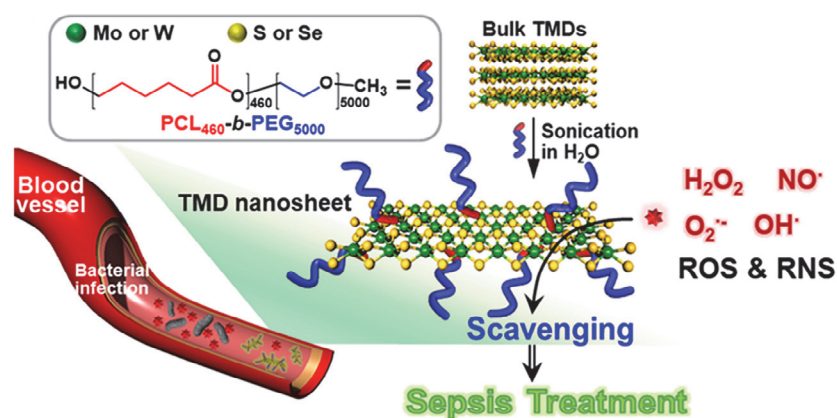


图 2 生物相容性 TMD 纳米片的结构及其清除 ROS 原理^[32]

Figure 2 Structures of biocompatible TMD nanosheets and its principle of removing reactive oxygen species^[32]. Copyright (2020) American Chemical Society

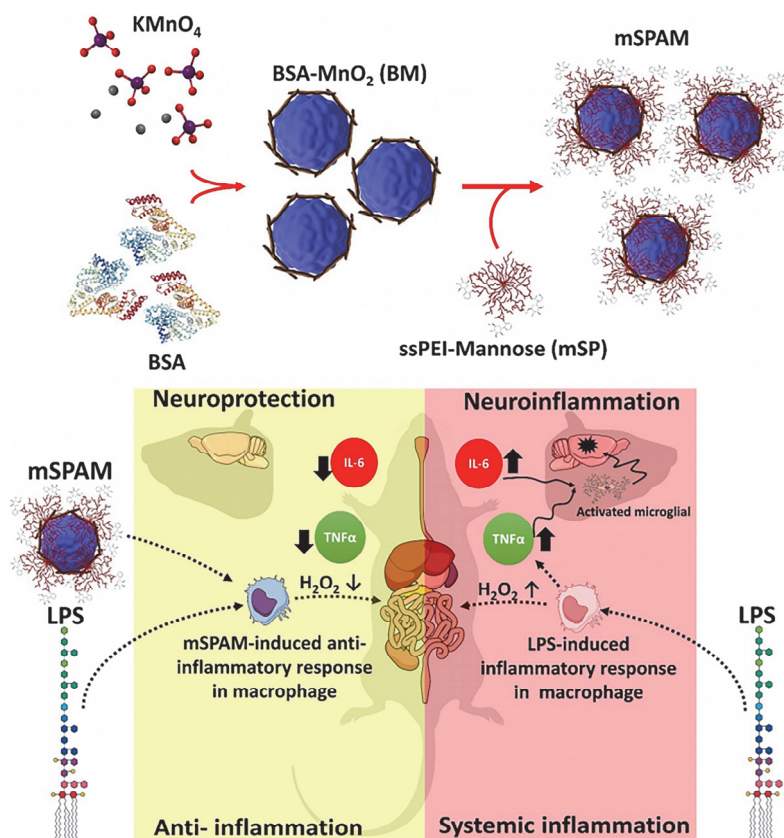


图3 抗氧化纳米材料 mSPAM 的组成及其在 LPS 诱导的脓毒症小鼠中的抗炎作用^[34]

Figure 3 Schematic representation on formulation of antioxidant nanomaterials mSPAM and its role in inducing anti-inflammation in LPS induced sepsis^[34]. Copyright (2018) American Chemical Society

开发了一种同时具有天然细胞膜和人工材料的杂合脂质体。巨噬细胞膜可以为 LPS 提供一个内在的结合位点, 人工聚乙二醇化脂质可以稳定自然膜, 延长杂合脂质体在血液中的循环。该杂合脂质体通过消除 LPS, 减少了脓毒症小鼠体内的细胞因子含量, 减缓了肝损伤, 将小鼠存活率提高至 44%。这种解毒方法可作为严重细菌感染的辅助治疗手段。

在大肠杆菌感染的过程中, 会分泌各种毒素, 除 LPS 外还包括外毒素, 如溶血素和志贺毒素, 前者可引发炎症风暴, 后者可引起红细胞溶血、免疫细胞死亡或组织坏死。这些毒素共同增加了疾病负担, 最终导致患者的严重脏器损伤。除了利用巨噬细胞膜, Jiang 等^[40]通过酰胺缩合反应在 DASPE-PEG 上接枝 PMB, 再经过和红细胞膜的孵育和挤压, 将 PMB 修饰的脂质和红细胞膜融合, 制备了一种杂合脂质体(P-RL)。P-RL 可通过吸附多种毒素, 实现对细菌感染的解毒治疗(图4)。红细胞膜可吸附溶血毒素和志贺毒素, 而 PMB 可实现对大肠杆菌的锚定和脂多糖的吸附。通过隔离多种毒素, P-RL 可以显著防止细胞溶血和炎症激活, 从而有效地保护小鼠免受大肠杆菌感染。

3.3.2 清除 cfDNA

cfDNA 是脓毒症预后、预测的一个重要生物标志。

最近的临床研究表明, 脓症患者体内的循环 cfDNA 浓度高于正常值, 且患者的 cfDNA 浓度与患者死亡率密切相关。脓毒症中 cfDNA 的来源主要包括病原体来源的寡脱氧核苷酸 CpG、受损细胞释放的线粒体 DNA 和核 DNA。cfDNA 会被 TLR 识别^[41], 诱发细胞内级联信号, 从而诱导炎症细胞因子的表达^[42]。因此, 清除 cfDNA 或阻断异常的 cfDNA 通路, 有望缓解脓毒症的全身炎症, 并改善脓毒症引起的器官损伤, 从而实现脓毒症的治疗。

Dawulieti 等^[44]受基因传递载体中载体和 DNA 的高度亲和启发^[45-49], 首先验证了阳离子聚合物第三代聚酰胺胺树枝状分子(PAMAM-G3)对 cfDNA 的吸附作用。然后, 作者合成了两种经聚乙烯亚胺功能化的生物可降解的阳离子介孔二氧化硅纳米颗粒(MSN-PEI)。具有不同电荷密度的 MSN-PEI, 对 cfDNA 的清除能力不同, 高电荷密度的 MSN-PEI 可以更好地改善脓毒性损伤。在 CLP 小鼠模型中, 接枝 PEI25K 的 MSNPEI, 可显著降低小鼠血清和腹腔中的 cfDNA 含量, 降低小鼠的死亡率。本课题组刘锋等^[43], 利用一锅法将不同分子量的阳离子聚乙烯亚胺(PEI)嫁接到沸石咪唑酸框架-8 上(图 5a), 所制备出的阳离子 PEI-g-ZIF NPs 通过和 cfDNA 之间的静电相互作用, 抑制了 cfDNA 诱导的 TLR 激活和

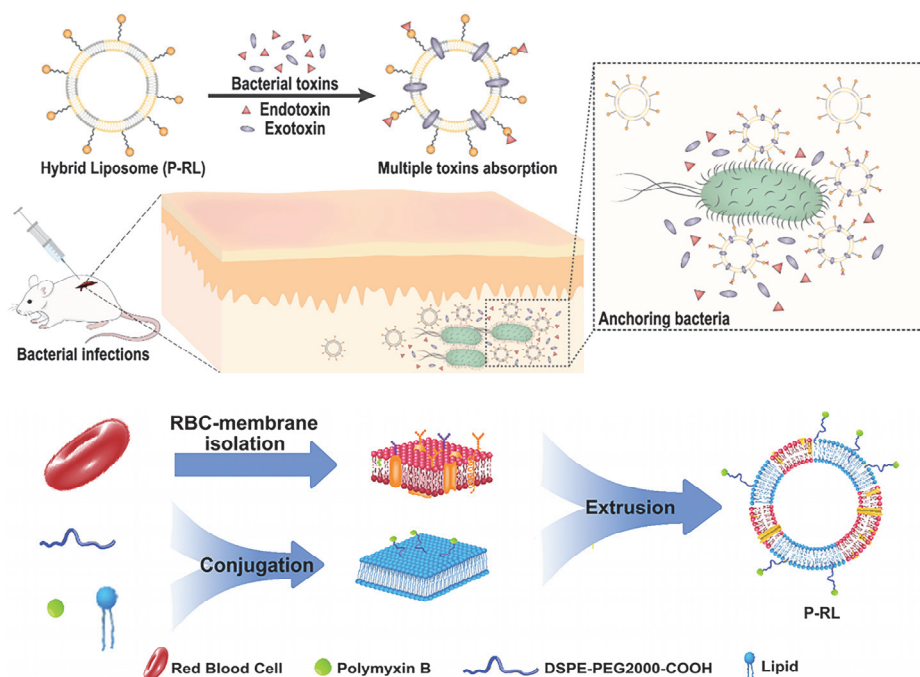


图4 红细胞膜杂合脂质体可用于多种毒素的吸附^[40]

Figure 4 Red blood cell-mimetic hybrid liposome can be used for the adsorption of a variety of toxins^[40]. Copyright (2021) American Chemical Society

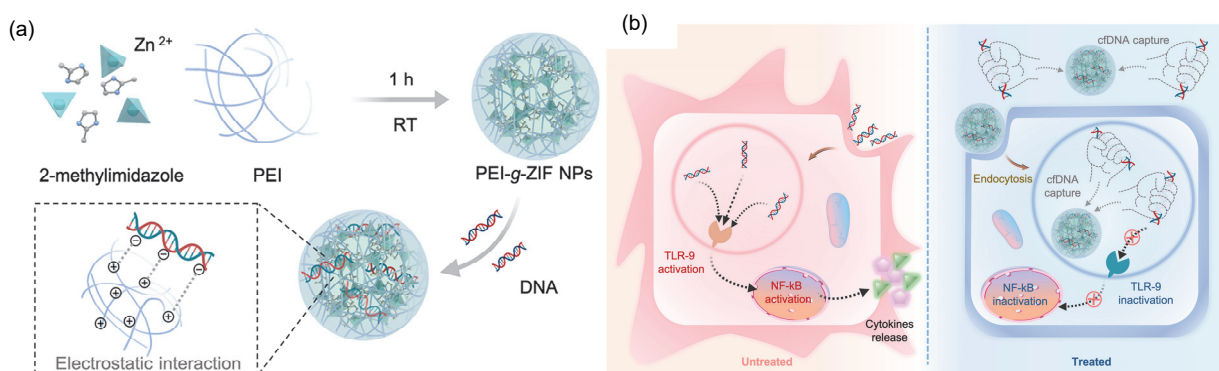


图5 (a) PEI-g-ZIF NPs 的制备过程和(b)通过清除 cfDNA 治疗脓毒症的示意图^[43]

Figure 5 (a) Preparation of PEI-g-ZIF NPs and (b) sepsis treatment by cfDNA scavenging by PEI-g-ZIF NPs^[43]. Copyright (2021) American Chemical Society

后续 NF-κB 通路的活性(图 5b). NPs 可通过降低血液中 cfDNA 的水平,减少小鼠体内 ROS 的产生,降低 M1 极化巨噬细胞的百分比,下调促炎细胞因子的水平,缓解多器官损伤,提高 CLP 脓毒症小鼠的生存率.

3.3.3 清除组蛋白

组蛋白与脓毒症患者的致死率密切相关,但其作为脓毒症的介质尚未得到广泛的研究和重视.正常情况下,组蛋白聚集在细胞核中,但在细菌感染和大量炎症因子的条件下,组蛋白被释放到细胞外.另外,炎症引起的 NETosis 的过程也会释放组蛋白^[41].组蛋白被释放后,会非特异性地结合到细胞膜上,触发内皮细胞损伤,导致器官衰竭和患者的死亡;此外,组蛋白还会减少血液中血小板的数量,延长出血时间.组蛋白主要有 5 类,包括组蛋白 H1, H2A, H2B, H3 和 H4.其中组蛋白 H4

是最关键的脓毒症介质^[50].

Koide 等^[50]设计了一种具有组蛋白亲和力、高容量、低聚集倾向和长血液循环时间的水凝胶纳米颗粒(HNP),作为脓毒症另一种治疗方法.他们通过沉淀聚合合法制备了交联 *N*-异丙基丙烯酰胺基水凝胶聚合物.该聚合物由疏水单体 *N*-叔丁基丙烯酰胺和带负电的丙烯酸组成,聚合物表面进一步修饰了 PEG(图 6a),来增加材料的体内循环性能.通过亲疏水、静电和氢键相互作用,纳米颗粒可捕获并中和所有组蛋白的变体,且对组蛋白 H4 有较高的吸附容量(图 6b).在致命剂量组蛋白建立的脓毒症小鼠模型中,HNPs 可通过中和组蛋白,显著提高小鼠的生存率(100%).

为增加脓症患者体内的白蛋白,降低组蛋白 H4 的含量, Park 等^[51]利用 PEG 化白蛋白作为载体,通过结

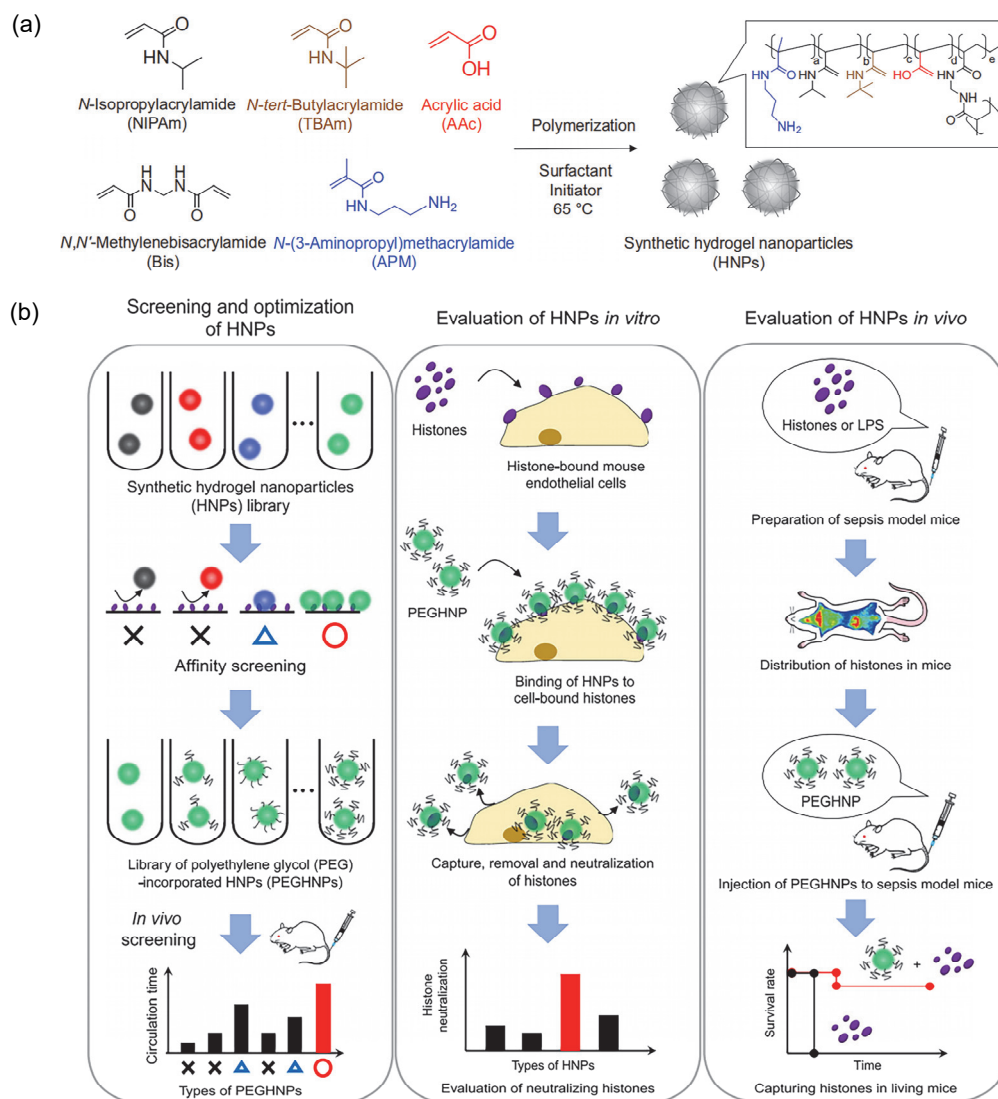


图6 (a)可中和组蛋白的HNPs胶束的合成过程及其(b)治疗脓毒症机理^[50]

Figure 6 (a) Synthesis of HNPs which can neutralize histones and (b) its therapeutic mechanisms for sepsis^[50]. Copyright (2021) American Chemical Society

合甾体人参皂昔制备了一种治疗脓毒症的纳米颗粒PNAB。其中白蛋白是组蛋白H4的抑制剂，甾体人参皂昔可作为NF- κ B通路抑制剂，PEG可延长纳米颗粒的血液循环能力，提高白蛋白和人参皂昔的生物活性。PNAB可以有效降低了小鼠血浆中组蛋白H4和NETosis相关因子的含量，抑制血凝块的形成和血管炎症，通过减轻组织损伤和细胞因子风暴提高脓毒症小鼠的存活率。

如上所述，PAMPs和DAMPs可以通过识别免疫细胞或非免疫细胞膜上的PRRs来诱导炎症反应间的恶性循环。用特定的纳米粒子捕获包括PAMPs和DAMPs在内的炎症介质是一种潜在的脓毒症治疗方法。

3.4 基于清除多重脓毒症介质的纳米材料

上述我们提到了很多脓毒症的治疗方法，大都是通过消除某一种炎症介质，进行脓毒症的治疗。但脓毒症

的产生和发展过程中存在多种炎症介质，是一个动态的炎症过程。为更好地降低脓毒症的死亡率，需要发展具有多功能性的纳米材料，实现脓毒症的协同治疗。

Shi等^[52]开发了一种多功能树枝状聚合物(TD)纳米阱(NT)，用于吸附清除多种炎症介质。他们将NT固定在水凝胶树脂表面，依靠聚合物上具有不同电荷、不同亲疏水的组分，实现对促炎细胞因子、脂多糖和多种DAMPs的吸附(图7a)。柔性的TD支架可以通过静电和疏水相互作用的协同组合，自由地改变构象，有效捕获不同电荷的炎症介质，以实现精确有效的免疫调节(图7b)。实验结果表明，将NT用于CLP诱导的脓毒症小鼠治疗，可以使CLP小鼠存活率提高到78%。进一步联合少量的抗生素治疗后可将小鼠存活率提高到100%。由此可见，清除多种炎症介质是一种很有前景的脓毒症治疗方案，并可与抗生素和支持性护理联合使用，进一步提高脓毒症患者的生存率。

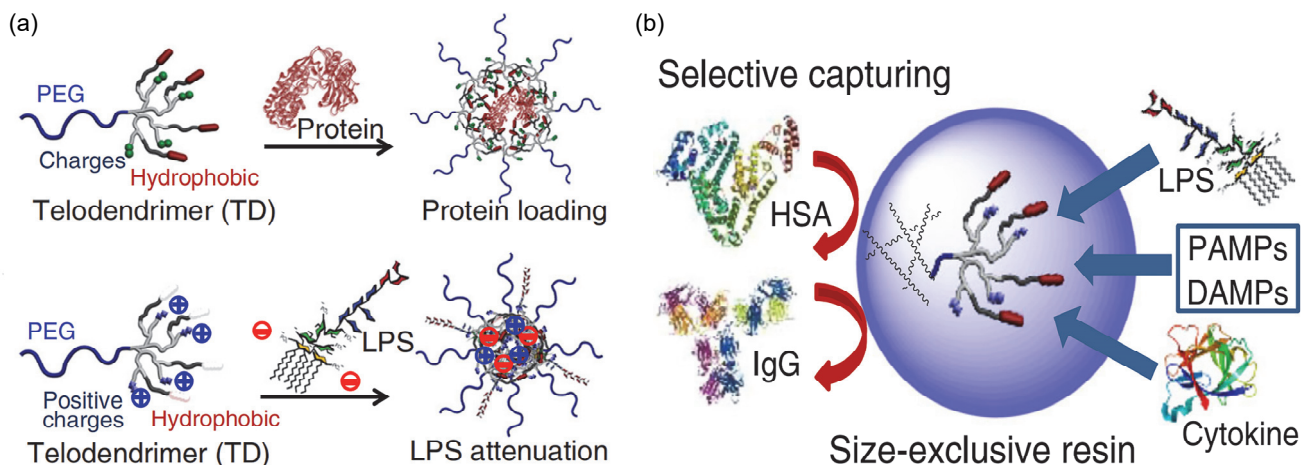


图 7 (a)多功能 NT 选择性去除 LPS 和(b)细胞因子示意图^[34]

Figure 7 (a) Schematic illustration of selective LPS and (b) cytokine removal by multifunctional NT^[34]. Copyright (2020) Springer Nature

本课题组刘锋等^[52]也开发了一种具有多重炎症介质清除能力的单宁酸-Zn²⁺-庆大霉素纳米颗粒 (TA-Zn-Gen NPs), 从以下五个方面治疗脓毒症(图 8): 第一, 清除 cfDNA, 抑制 cfDNA 启动的 TLR 激活和 NF-κB 信号通路; 第二, 抑制激活的巨噬细胞诱导的巨

噬细胞招募; 第三, 清除 ROS, 减少 ROS 诱导的 DNA 损伤和细胞死亡; 第四, 抑制 LPS 诱导的一氧化氮的产生; 第五, 抗菌性能强. 实验结果表明 NPs 可减少严重脓毒症小鼠的多器官损伤, 使小鼠存活率提高至 60%.

脓毒症产生的过程通常是多个因素相互影响和相

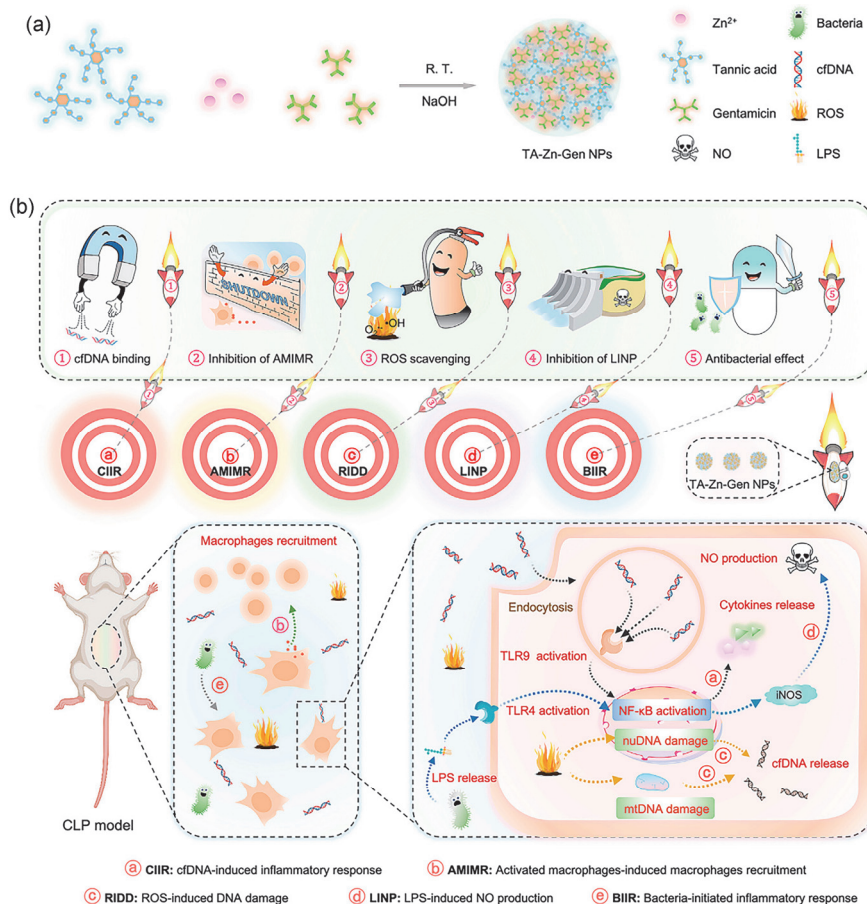


图 8 (a)具有多重炎症介质清除能力的 TA-Zn-Gen NPs 的制备及(b) TA-Zn-Gen NPs 治疗脓毒症的示意图^[52]

Figure 8 (a) Schematic illustration of TA-Zn-Gen NPs with clearance of multiple inflammatory mediators and (b) treatment of TA-Zn-Gen NPs for sepsis^[52]. Copyright (2021) Elsevier

互作用的结果, 仅干预单一因素的治疗并不能有效治疗脓毒症. 多功能纳米材料可以同时提供多种治疗方法, 以干扰多种致病因素. 因此, 多功能纳米药物治疗脓毒症有很大的优势和应用前景.

3.5 具有其他调节功能的纳米材料

除了通过清除炎症介质治疗脓毒症, 还可以通过阻断炎症信号通路, 阻断过激的免疫反应, 实现对炎症的有效控制.

Kim 等^[53]利用表观遗传学疗法, 通过体内递送治疗肽抑制 NF- κ B 信号, 缓解细胞因子风暴. 作者通过对铁蛋白结构的设计, 制备了一个含有 SETD6 的自组装纳米笼(TFS), 成功维持了 SETD6 的活性, 实现了 SETD6 的高效递送. 其中 SETD6 的 SET 结构域是一种甲基转移酶, 能够通过 K310 位点的甲基化来灭活细胞核中的 NF- κ B, 抑制 NF- κ B 信号通路的活性. 在 CLP 小鼠模型中, 静脉注射 TFS 可有效抑制炎症和细胞因子风暴, 提升小鼠的生存率至 60%. 对 CLP 手术小鼠模型的肺组织进行的组织学分析也显示, TFS 治疗后血管和肺组织损伤程度明显减轻.

中性粒细胞是人类外周血中最丰富的白细胞, 是介导炎症反应的重要效应细胞. 脓毒症的持续恶化与中性粒细胞的过度激活和不受控制的浸润有关^[54]. Wang 等^[54]通过调控炎症中性粒细胞来治疗脓毒症. 他们利用唾液酸修饰脂质体阿霉素(DOX-SAL), 通过靶向炎症性中性粒细胞表面的 L-选择素, 在细胞内递送 DOX, 诱导中性粒细胞凋亡, 阻断中性粒细胞迁移, 从而抑制炎症反应. 结果表明, DOX-SAL 可将脓毒症小鼠的存活率提升至 60%. 在不抑制骨髓中中性粒细胞功能的前提下, 显著降低了小鼠外周血和腹部灌洗液中的中性粒细胞数量和细胞因子的含量. 除了对脓毒症模型小鼠有较好的治疗效果外, 在急性肺损伤和类风湿性关节炎的炎症模型中, DOX-SAL 也可以有效抑制炎症反应, 延缓疾病的进展, 增加小鼠的生存期, 成功实现了多种疾病模型的治疗.

Hou 等^[55]用维生素 C 脂质构建了一个含有组织蛋白酶 B 和抗菌肽 mRNA 的纳米颗粒, 通过基因工程的方法对巨噬细胞进行改造, 使抗菌肽在巨噬细胞溶酶体中高效富集. 当细菌出现在巨噬细胞溶酶体中时, 会被抗菌肽快速杀死. 他们利用多药耐药金黄色葡萄球菌构建了脓毒症小鼠模型, 通过静脉注射过继性巨噬细胞, 降低了各器官中的细菌负担, 将脓毒症小鼠的存活率提升至 58%. 该工作为治疗多药耐药细菌诱导的脓毒症提供了新的策略.

炎症失衡是脓毒症产生和发展过程中最关键的机制, 是整个病理过程的基础. 因此, 炎症调节对于治疗脓毒症是必需的. 设计不同类型的纳米材料调节抗炎分

子的表达, 可以解决过度炎症的问题, 从而实现对脓毒症的有效控制.

4 总结与展望

综述了脓毒症治疗的概况, 包括脓毒症的产生、发展和其治疗方法, 并深入阐明了近期纳米材料在脓毒症治疗方面的进展. 随着人们对脓毒症发病机制的不断了解, 脓毒症的治疗方法也逐渐多样化, 治疗效果也越来越好, 但仍有许多挑战和问题需要多学科科研人员进行深入研究.

第一, 开发针对脓毒症治疗的安全高效纳米材料的构建通常需要多种组分, 但这些组分大多数尚未被 FDA 批准. 如想让其实现临床转换需要充分考虑到其生物相容性和生物降解性^[56], 关注其在体内的吸收、分布、代谢和消除过程^[57], 阐明药物-材料在体内相互作用^[58], 了解材料的毒理学和缺陷^[59], 才能获得可以真正应用于临床的纳米材料.

第二, 发展具有多功能性的纳米疗法. 在前文中我们介绍了多种治疗脓毒症的纳米系统, 从消除感染源到清除炎症介质, 从单一功能到多功能, 可以看出脓毒症的治疗策略正朝着具有多重调节功能的方向发展. 除了基本的抗炎治疗^[60]也可联合基因^[61-62]、抗体或中医介入等治疗手段, 实现多手段的协同治疗. 除了开发脓毒症高效治疗药, 也应该设计具有仿生性和靶向性的纳米材料, 减少宿主的排异反应, 实现更精准的治疗. 此外, 器官功能障碍也是脓毒症死亡中的一个重要因素, 在治疗的过程中, 也应该考虑引入一些缓解器官功能障碍的药物.

第三, 充分考虑脓毒症发展过程中的免疫抑制状态^[63]. 最近的研究表明, 脓毒症的产生和发展不仅是免疫过激或免疫失调的过程, 还涉及到后期的持续炎症和免疫抑制. 即脓毒症是一个由复杂多因素导致的动态免疫不平衡状态. 脓毒症中免疫抑制的主要机制之一是细胞凋亡失控. 在脓毒症发展过程中, 线粒体介导的凋亡通路和死亡受体介导的凋亡通路均被激活, 使免疫细胞凋亡增加, 促进免疫系统向免疫抑制阶段重构. 免疫抑制的产生, 使患者继发性感染概率增大, 提高了脓毒症患者的死亡率^[10].

第四, 实现脓毒症的早期检测, 开发诊疗一体化纳米材料. 脓毒症的快速准确检测, 有助于把握治疗的黄金时期, 选择合适的治疗方法, 进行个性化治疗, 提高脓毒症患者的存活率.

尽管目前脓毒症的致病机理和临床治疗取得了一定的进展, 但仍存在多方面的挑战, 需要医学、药物化学、材料工程学和免疫学等多学科之间交叉协作, 为脓毒症的诊断和治疗提供更有效的解决方案.

作者简介



李真, 中国科学技术大学应用化学与工程学院在读研究生。2018 年进入南海海洋资源利用国家重点实验室进行研究生学习; 2020 年本科毕业于海南大学材料科学与工程学院; 同年进入中国科学技术大学, 攻读硕士学位; 2021 年 3 月进入中国科学院长春应用化学研究所生态环境高分子材料重点实验室进行研究生学习。主要研究方向是生物医用材料的合成及其在炎症疾病治疗中的应用。



陈杰, 副研究员, 博士。2006 年本科毕业于大连理工大学, 2013 年于中国科学院大学获得硕士学位, 2021 年于中国科学技术大学获得博士学位, 现为中国科学院长春应用化学研究所生态环境高分子材料重点实验室副研究员。主要从事高分子基因/药物材料的制备及其在重大疾病治疗中的研究。



田华雨, 博士生导师, 国家杰出青年基金获得者。1998 年本科毕业于哈尔滨工业大学, 2000 年于哈尔滨工业大学获得硕士学位, 2006 年于中国科学院长春应用化学研究所获得博士学位, 现为中国科学院长春应用化学研究所生态环境高分子材料重点实验室研究员。主要从事新型生物医用高分子材料的研究。



陈学思, 博士生导师, 中国科学院院士, 国家杰出青年基金获得者。1982 年本科毕业于吉林大学, 1988 年于中国科学院长春应用化学研究所获得硕士学位, 1997 年于日本早稻田大

学获得博士学位。1997 年 5 月~1999 年 5 月美国宾夕法尼亚大学博士后, 1999 年 6 月起在中国科学院长春应用化学研究所任研究员。主要从事生物医用高分子材料的制备及应用研究。

References

- [1] Singer, M.; Deutschman, C. S.; Seymour, C. W.; Shankar-Hari, M.; Annane, D.; Bauer, M.; Bellomo, R.; Bernard, G. R.; Chiche, J. D.; Coopersmith, C. M.; Hotchkiss, R. S.; Levy, M. M.; Marshall, J. C.; Martin, G. S.; Opal, S. M.; Rubenfeld, G. D.; van der Poll, T.; Vincent, J. L.; Angus, D. C. *JAMA* **2016**, *315*, 801.
- [2] Fleischmann, C.; Scherag, A.; Adhikari, N. K.; Hartog, C. S.; Tsaganos, T.; Schlattmann, P.; Angus, D. C.; Reinhart, K. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2016**, *193*, 259.
- [3] Coopersmith, C. M.; De Backer, D.; Deutschman, C. S.; Ferrer, R.; Lat, I.; Machado, F. R.; Martin, G. S.; Martin-Loeches, I.; Nunnally, M. E.; Antonelli, M.; Evans, L. E.; Hellman, J.; Jog, S.; Kesecioglu, J.; Levy, M. M.; Rhodes, A. *Crit. Care Med.* **2018**, *46*, 1334.
- [4] Rudd, K. E.; Johnson, S. C.; Agesa, K. M.; Shackelford, K. A.; Tsoi, D.; Kievlan, D. R.; Colombaro, D. V.; Ikuta, K. S.; Kissoon, N.; Finfer, S.; Fleischmann-Struzek, C.; Machado, F. R.; Reinhart, K. K.; Rowan, K.; Seymour, C. W.; Watson, R. S.; West, T. E.; Marinho, F.; Hay, S. I.; Lozano, R.; Lopez, A. D.; Angus, D. C.; Murray, C. J. L.; Naghavi, M. *Lancet* **2020**, *395*, 200.
- [5] Gyawali, B.; Ramakrishna, K.; Dhamoon, A. S. *SAGE Open Med.* **2019**, *7*, 1.
- [6] Liu, Y.-X.; Xiang, H.-L. *J. Trauma Surg.* **2021**, *23*, 865 (in Chinese). (刘玉新, 向弘利, 创伤外科杂志, **2021**, *23*, 865.)
- [7] Zou, H.; Qian, H.-B.; Zhao, H.-S. *Chin. J. Crit. Care Intensive Care Med.* **2020**, *6*, 453 (in Chinese). (邹晗, 钱何布, 赵宏胜, 中华重症医学电子杂志(网络版), **2020**, *6*, 453.)
- [8] Xia, W.-F.; Li, B.-Y.; Lin, W.-S.; Pan, Z.; Deng, Z.-M.; Zhang, Y.-G. *Med. Recapitulate* **2019**, *25*, 2169 (in Chinese). (夏文芳, 李冰玉, 林维山, 潘舟, 邓志敏, 张勇刚, 医学综述, **2019**, *25*, 2169.)
- [9] Morton, B.; Stolbrink, M.; Kagima, W.; Rylance, J.; Mortimer, K. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2018**, *15*, 9.
- [10] Zhao, Y.; Pu, M.; Zhang, J.; Wang, Y.; Yan, X.; Yu, L.; He, Z. *Nanoscale* **2021**, *13*, 10726.
- [11] Luo, G.; Zhang, J.; Sun, Y.; Wang, Y.; Wang, H.; Cheng, B.; Shu, Q.; Fang, X. *Nanomicro Lett.* **2021**, *13*, 88.
- [12] Li, D.; Wu, M. *Signal Transduct. Target. Ther.* **2021**, *6*, 291.
- [13] Chen, L.; Huang, Q.; Zhao, T.; Sui, L.; Wang, S.; Xiao, Z.; Nan, Y.; Ai, K. *Redox Biol.* **2021**, *45*, 102046.
- [14] Lelubre, C.; Vincent, J. L. *Nat. Rev. Nephrol.* **2018**, *14*, 417.
- [15] Van der Poll, T.; Shankar-Hari, M.; Wiersinga, W. J. *Immunity* **2021**, *54*, 2450.
- [16] Forstermann, U.; Sessa, W. C. *Eur. Heart. J.* **2012**, *33*, 829.
- [17] Lim, J.; Lee, Y. Y.; Choy, Y. B.; Park, W.; Park, C. G. *Open Biomed. Eng. Lett.* **2021**, *11*, 197.
- [18] Thuraiajah, K.; Briggs, G. D.; Balogh, Z. J. *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* **2018**, *44*, 325.
- [19] Bhagirath, V. C.; Dwivedi, D. J.; Liaw, P. C. *Shock* **2015**, *44*, 265.
- [20] Jackson Chormenki, N. L.; Coke, R.; Kwong, A. C.; Dwivedi, D. J.; Xu, M. K.; McDonald, E.; Marshall, J. C.; Fox-Robichaud, A. E.; Charbonney, E.; Liaw, P. C. *Intensive Care Med. Exp.* **2019**, *7*, 29.
- [21] Kamaly, N.; Yameen, B.; Wu, J.; Farokhzad, O. C. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 2602.
- [22] Wu, J.; Kamaly, N.; Shi, J.; Zhao, L.; Xiao, Z.; Hollett, G.; John, R.; Ray, S.; Xu, X.; Zhang, X.; Kantoff, P. W.; Farokhzad, O. C. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2014**, *53*, 8975.
- [23] Rifkind, D. J. *Bacteriol.* **1967**, *93*, 1463.
- [24] Huang, C.; Xiao, Y.-H. *Her. Med.* **2020**, *39*, 10 (in Chinese). (黄晨, 肖永红, 医药导报, **2020**, *39*, 10.)
- [25] Yang, X.; Ren, H.; Zhang, H.; Liu, G.; Jiang, Z.; Qiu, Q.; Yu, C.; Murthy, N.; Zhao, K.; Lovell, J. F.; Zhang, Y. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2021**, *13*, 9630.
- [26] Qi, Y.; Ren, S.; Che, Y.; Ye, J.; Ning, G. *Acta Chim. Sinica* **2020**, *78*, 642 (in Chinese). (齐野, 任双颂, 车颖, 叶俊伟, 宁桂玲, 化学学报, **2020**, *78*, 642.)
- [27] Ma, J.; Zhang, J.; Chi, L.; Liu, C.; Li, Y.; Tian, H. *Chin. Chem. Lett.* **2020**, *31*, 1427.
- [28] Zhang, X.; Zhang, Z.; Shu, Q.; Xu, C.; Zheng, Q.; Guo, Z.; Wang, C.; Hao, Z.; Liu, X.; Wang, G.; Yan, W.; Chen, H.; Lu, C. *Adv. Funct. Mater.* **2021**, *31*, 2008720.

- [29] Liu, W.; Tao, Z.; Wang, D.; Liu, Q.; Wu, H.; Lan, S.; Dong, A. *Chem. Eng. J.* **2021**, *415*, 128888.
- [30] Zhang, C. Y.; Gao, J.; Wang, Z. *Adv. Mater.* **2018**, *30*, e1803618.
- [31] Zhang, L.; Chen, Q.; Wang, J. *Acta Chim. Sinica* **2020**, *78*, 613 (in Chinese). (张留伟, 陈麒先, 王静云, 化学学报, **2020**, *78*, 613.)
- [32] Yim, D.; Lee, D. E.; So, Y.; Choi, C.; Son, W.; Jang, K.; Yang, C. S.; Kim, J. H. *ACS Nano* **2020**, *14*, 10324.
- [33] Chen, X.; Zhu, X.; Gong, Y.; Yuan, G.; Cen, J.; Lie, Q.; Hou, Y.; Ye, G.; Liu, S.; Liu, J. *Appl. Mater. Today* **2021**, *22*, 100929.
- [34] Rajendrakumar, S. K.; Revuri, V.; Samidurai, M.; Mohapatra, A.; Lee, J. H.; Ganesan, P.; Jo, J.; Lee, Y.-K.; Park, I.-K. *Nano Lett.* **2018**, *18*, 6417.
- [35] Kumar, V. *Int. Immunopharmacol.* **2020**, *89*, 107087.
- [36] Gabarin, R. S.; Li, M.; Zimmel, P. A.; Marshall, J. C.; Li, Y.; Zhang, H. *J. Innate Immun.* **2021**, *13*, 323.
- [37] Yuk, S. A.; Kim, H.; Abutaleb, N. S.; Dieterly, A. M.; Taha, M. S.; Tsifansky, M. D.; Lyle, L. T.; Seleem, M. N.; Yeo, Y. *Sci. Adv.* **2021**, *7*, eabj1577.
- [38] Shen, S.; Han, F.; Yuan, A.; Wu, L.; Cao, J.; Qian, J.; Qi, X.; Yan, Y.; Ge, Y. *Biomaterials* **2019**, *189*, 60.
- [39] Jiang, L.; Li, R.; Xu, J.; Luan, P.; Cui, Q.; Pang, Z.; Wang, J.; Lin, G.; Zhang, J. *Chem. Eng. J.* **2019**, *371*, 15.
- [40] Jiang, L.; Zhu, Y.; Luan, P.; Xu, J.; Ru, G.; Fu, J. G.; Sang, N.; Xiong, Y.; He, Y.; Lin, G. Q.; Wang, J.; Zhang, J.; Li, R. *ACS Nano* **2021**, *15*, 4173.
- [41] Gollomp, K.; Sarkar, A.; Harikumar, S.; Seeholzer, S. H.; Arepally, G. M.; Hudock, K.; Rauova, L.; Kowalska, M. A.; Poncz, M. *Blood* **2020**, *135*, 743.
- [42] Hu, Y.-Y.; Lin, L.; Guo, Z.-P.; Chen, J.; Maruyama, A.; Tian, H.-Y.; Chen, X.-S. *Chin. Chem. Lett.* **2021**, *32*, 1770.
- [43] Liu, F.; Sheng, S.; Shao, D.; Xiao, Y.; Zhong, Y.; Zhou, J.; Quek, C. H.; Wang, Y.; Hu, Z.; Liu, H.; Li, Y.; Tian, H.; Leong, K. W.; Chen, X. *Nano Lett.* **2021**, *21*, 2461.
- [44] Dawulieti, J.; Sun, M.; Zhao, Y.; Shao, D.; Yan, H.; Lao, Y.-H.; Hu, H.; Cui, L.; Lv, X.; Liu, F. *Sci. Adv.* **2020**, *6*, eaay7148.
- [45] Hao, K.; Guo, Z.-P.; Lin, L.; Sun, P.-J.; Li, Y.-H.; Tian, H.-Y.; Chen, X.-S. *Sci. China Chem.* **2021**, *64*, 1235.
- [46] Xu, C.-N.; Tian, H.-Y.; Chen, X.-S. *Sci. China Chem.* **2017**, *60*, 319.
- [47] Lin, L.; Guo, Z.-P.; Chen, J.; Tian, H.-Y.; Chen, X.-S. *Acta Polym. Sin.* **2017**, (2), 321. (in Chinese). (林琳, 郭兆培, 陈杰, 田华雨, 陈学思, 高分子学报, **2017**, (2), 321.)
- [48] Guo, Z.-P.; Lin, L.; Chen, J.; Tian, H.-Y.; Chen, X.-S. *Chem. J. Chin. Univ.* **2020**, *41*, 235 (in Chinese). (郭兆培, 林琳, 陈杰, 田华雨, 陈学思, 高等学校化学学报, **2020**, *41*, 235.)
- [49] Xia, J.-L.; Tian, H.-Y.; Chen, J.; Guo, Z.-P.; Lin, L.; Yang, H.-Y.; Feng, Z.-C. *Chin. J. Polym. Sci.* **2016**, *34*, 316.
- [50] Koide, H.; Okishima, A.; Hoshino, Y.; Kamon, Y.; Yoshimatsu, K.; Saito, K.; Yamauchi, I.; Ariizumi, S.; Zhou, Y.; Xiao, T. H.; Goda, K.; Oku, N.; Asai, T.; Shea, K. J. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 5552.
- [51] Park, H. H.; Kim, H.; Lee, H. S.; Seo, E. U.; Kim, J. E.; Lee, J. H.; Mun, Y. H.; Yoo, S. Y.; An, J.; Yun, M. Y.; Kang, N. W.; Kim, D. D.; Na, D. H.; Hong, K. S.; Jang, J. G.; Ahn, J. H.; Bae, J. S.; Song, G. Y.; Lee, J. Y.; Kim, H. N.; Lee, W. *Biomaterials* **2021**, *273*, 120827.
- [52] Liu, F.; Sheng, S.; Shao, D.; Xiao, Y.; Zhong, Y.; Zhou, J.; Quek, C. H.; Wang, Y.; Dawulieti, J.; Yang, C.; Tian, H.; Chen, X.; Leong, K. W. *Matter* **2021**, *4*, 3677.
- [53] Kim, H. N.; Park, H. H.; Lim, W.; Hong, K. S.; Ahn, J. H.; Na, D. H.; Kim, I. S.; Jang, J. G.; Bae, J. S.; Lee, W. *Adv. Funct. Mater.* **2020**, *30*, 2006110.
- [54] Wang, S.; Lai, X.; Li, C.; Chen, M.; Hu, M.; Liu, X.; Song, Y.; Deng, Y. *J. Control. Release* **2021**, *337*, 612.
- [55] Hou, X.; Zhang, X.; Zhao, W.; Zeng, C.; Deng, B.; McComb, D. W.; Du, S.; Zhang, C.; Li, W.; Dong, Y. *Nat. Nanotechnol.* **2020**, *15*, 41.
- [56] 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, J.-F.; Yang, X.; Zhu, S.; Zheng, X.; Zhang, X.; Zhao, Y.; Tan, W.; Zhang, X.; Zhao, Y. *Science China Chemistry* **2018**, *61*, 1503.
- [57] Xu, C.-N.; Tian, H.-Y.; Wang, Y.-B.; Du, Y.; Chen, J.; Lin, L.; Guo, Z.-P.; Chen, X.-S. *Chin. Chem. Lett.* **2017**, *28*, 807.
- [58] Zhang, Y.; Liu, L.; Wang, T.-H.; Tian, H.-Y.; Chen, X.-S. *Acta Polym. Sin.* **2017**, (7), 1150 (in Chinese). (张滢, 刘梁, 王庭宏, 田华雨, 陈学思, 高分子学报, **2017**, (7), 1150.)
- [59] Feng, T.-S.; Tian, H.-Y.; Xu, C.-N.; Lin, L.; Lam, M. H.-W.; Liang, H.-J.; Chen, X.-S. *Chin. J. Polym. Sci.* **2015**, *33*, 947.
- [60] Gao, W.; Sun, L.-Y.; Wang, L.; Wang, K.; Li, Q.; Yang, H. *J. Shanghai Jiaotong Univ., Med. Sci.* **2018**, *38*, 889 (in Chinese). (高炜, 孙立亚, 王璐, 王琨, 李强, 杨红, 上海交通大学学报(医学版), **2018**, *38*, 889.)
- [61] Jiao, Z.-X.; Chen, J.; Tian, H.-Y.; Chen, X.-S. *Acta Polym. Sin.* **2015**, (1), 127 (in Chinese). (焦自学, 陈杰, 田华雨, 陈学思, 高分子学报, **2015**, (1), 127.)
- [62] Chen, J.; Jiao, Z.-X.; Lin, L.; Guo, Z.-P.; Xu, C.-N.; Li, Y.-H.; Tian, H.-Y.; Chen, X.-S. *Chin. J. Polym. Sci.* **2015**, *33*, 830.
- [63] Zhao, H.; Lv, X.; Huang, J.; Huang, S.; Zhou, H.; Wang, H.; Xu, Y.; Wang, J.; Wang, J.; Liu, Z. *Biomaterials* **2021**, *277*, 121106.

(Lu, Y.)