

活性氧捕获材料的研究进展

赵晋源^a 张乾^{*,a} 王坚^a 张琦^a 李恒^{*,b} 杜亚平^{*,c}

(^a 西安理工大学理学院 西安 710054)

(^b 西安市中心医院肛肠外科 西安 710003)

(^c 南开大学材料科学与工程学院&国家新材料研究院 天津市稀土材料与应用重点实验室

南开大学稀土与无机功能材料研究中心 天津 300350)

摘要 生命从呼吸中获得氧气, 氧气再进一步在线粒体中将糖类氧化得到能量, 提供给生命过程使用。然而在氧化过程中, 会生成高度活泼的活性氧。当体内控制失衡的时候, 它的浓度会大大增加, 发生氧化应激, 对机体产生不可逆的破坏, 引起衰老、肿瘤、心血管以及神经性疾病等。抵抗活性氧的核心物质是抗氧化物, 它的存在使氧化应激受到控制, 从而保护机体免遭伤害。本文对国内外近年来在活性氧自由基捕获方面的研究进行系统的综述, 通过梳理, 提出研究的金字塔型三级结构。设计抗氧化物大分子与无机纳米粒子复合的纳米杂化自由基捕获器可以一方面解决无机纳米粒子的毒性问题, 另一方面还可以赋予纳米粒子额外的功能。期待这篇综述文章能为改性纳米粒子捕捉活性氧提供一些有益思路, 为功能高分子材料与杂化纳米技术在生物医学领域的探索提供借鉴。

关键词 活性氧; 抗氧化物; 氧化应激; 纳米粒子; 毒性

Advances in the Scavenging Materials for Reactive Oxygen Species

Zhao, Jinyuan^a Zhang, Qian^{*,a} Wang, Jian^a Zhang, Qi^a
Li, Heng^{*,b} Du, Yaping^{*,c}

(^a School of Science, Xi'an University of Technology, Xi'an, 710054)

(^b Department of Anorectal Surgery, Xi'an Central Hospital, Xi'an, 710003)

(^c Tianjin Key Lab for Rare Earth Materials and Applications, Center for Rare Earth and Inorganic Functional Materials, School of Materials Science and Engineering & National Institute for Advanced Materials, Nankai University, Tianjin, 300350)

Abstract Life obtains oxygen from breathing, which further oxidizes carbohydrates and acquires energy in mitochondria to support life processes. However, in the process of oxidation, highly reactive oxygen species (ROS) will be generated. When the human bodies lose its control on ROS, its concentration will be greatly increased, causing oxidative stress and irreversible damage to the body, thus resulting in aging, tumor, cardiovascular and neurological diseases, etc. Antioxidants are the core substances that resist ROS, and control the oxidative stress and protect the body from being damaged. In this paper, we briefly review the research progress on the scavenging materials for ROS in recent years, and see a pyramidal structure with three levels on the design of related scavenging materials. The design of nano-hybrid free radical scavenger might not only solve the toxicity problem of inorganic nanoparticles, but also afford the system with the additional functions. Hopefully, this review may enlighten some clues for the people working in the area to design highly functional ROS scavenger materials with high performances.

Keywords reactive oxygen species; antioxidant; oxidative stress; nanoparticles; toxicity

1 引言

在新陈代谢的过程中, 氧分子在线粒体中将糖类、脂肪以及氨基酸氧化, 并释放出能量, 储存在三磷酸腺苷(ATP)中供机体使用, 同时不断伴随有自由基的产生和凋亡^[1]。据统计, 5%的 O₂ 在被还原为水分子的过程中伴随有自由基的产生^[2-3], 比如超氧阴离子自由基 O₂^{•-}

(Superoxide anion radical), 羟基自由基 HO• (Hydroxyl radical), 碳酸离子自由基 CO₃^{•-} (Carbonate radical), 烷氧基自由基 RO• (Alkoxyl radical), 过氧化物自由基 ROO• (Peroxyl radical)等^[4]。除此之外, 生物体内的巯基(如来源于半胱氨酸, L-cysteine)可与其它自由基发生氢转移, 得到硫自由基 RS• (Thiyl radical)。精氨酸

* E-mail: qzh@xaut.edu.cn; li_li_heng@163.com; ypd@nankai.edu.cn

Received December 27, 2021; published February 22, 2022.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21971117), the Beijing-Tianjin-Hebei Collaborative Innovation Project (No. 19YFSLQY00030), the Outstanding Youth Project of Tianjin Natural Science Foundation (No. 20JCJC00130), the Key Project of Tianjin Natural Science Foundation (No. 20JCZDJC00650), the Tianjin Key Lab for Rare Earth Materials and Applications (No. ZB19500202), 111 Project (No. B18030).

项目受国家自然科学基金(No. 21971117)、京津冀协同创新项目(No. 19YFSLQY00030)、天津市自然科学基金杰青(No. 20JCJC00130)、天津市自然科学基金重点项目(No. 20JCZDJC00650)、天津市稀土材料与应用重点实验室(No. ZB19500202)和 111 项目(No. B18030)资助。

(*L*-arginine)与氧反应生成一氧化氮自由基 $\text{NO}\cdot$ (Nitrogen monoxide radical)^[4]. 还有一些非自由基中间代谢产物, 如次氯酸 HClO (Hypochlorous acid)、过氧化氢 H_2O_2 (Hydrogen peroxide)、单线态氧 $^1\text{O}_2$ (Singlet oxygen)和过氧亚硝基 OONO^- (Peroxynitrite). 这些高度活泼的化学物种, 包括自由基与中间代谢产物通常统称为活性种 (RS, Reactive species), 特别是绝大多数与氧相关的称为活性氧 (ROS, Reactive oxygen species)^[5]. 后文中根据大多数科学文献所述, 将活性氧和自由基视为一种概念.

基于不同的抗氧化物体系梳理了国内外对活性氧捕捉的研究现状, 阐述了抗氧化物捕获活性氧的机理, 重点分析了天然产物、人工合成小分子、小分子纳米体系、人工合成大分子抗氧化物对 ROS 的捕获. 提出了活性氧自由基捕获的金字塔型三层结构, 对目前研发无机纳米杂化的抗 ROS 系统提供一定参考.

2 活性氧与抗氧化物

ROS 具有高度活泼的化学性质, 在生命体内起重要作用. 当 ROS 过量使体内调节机制失衡时被称为氧化应激 (Oxidative stress)^[6], 这会对人体产生伤害, 并诱发相关疾病或生命过程^[7-10], 如衰老^[11-13]、癌症^[14-16]、心血管疾病^[17-18]、糖尿病^[19-21]、缺血/氧性损伤 (Ischemia/hypoxia)^[22]、创伤感染、神经系统疾病^[9] (如帕金森氏综合症 (Parkinson's disease)、老年痴呆症^[23] (Alzheimer's disease)) 等. 其中的机理相对较复杂, 目前公认的解释是由于 ROS 所带来的 DNA (Deoxyribonucleic acid) 突变和细胞损伤^[24], 它们反过来又可能加重 ROS 的产生和破坏作用.

基于此可知在氧化应激的条件下, ROS 过量会产生负面效应, 因此 ROS 需保持在适量浓度范围. 这也是近几年研究的共识, 比如适量的 ROS 可以在细胞内作为信使分子 (Messenger molecules) 传递信号^[25]. 那么问题就来了, 在发生氧化应激的时候, 谁可以在机体内对过量的 ROS 进行抑制呢? 答案是“抗氧化物”, 暨自由基捕获剂. 抗氧化物与 ROS 互相“厮杀”与制衡, 使得 ROS 保持在一定的安全范围内, 从而保护人们的健康. 最为大众熟知的抗氧化物是超歧化氧化酶 (SOD, Superoxide dismutase)^[26]. SOD 的主要功能就是把体内产生的超氧阴离子催化成过氧化氢或者氧气^[27].

然而对于生命机体而言, 抗氧化物绝不仅仅局限于 SOD 这种酶分子. 生命体所需要的抗氧化物大多来源于食物中的一些特定小分子, 比如常见的维生素 C、维生素 E^[28]. 其它如胡萝卜素^[29]、番茄红素^[30]、辣椒素^[31]、白藜芦醇^[32]、姜黄素^[33]、白皮杉醇^[34]、儿茶素^[35]、芸香苷^[36]、杨梅黄酮^[37]、葛根素^[38]、没食子酸^[39]、阿魏酸^[40]、槲皮素^[41]、芹菜苷元^[42]、白杨素^[42]、绿原酸^[40]、咖啡酸^[40, 43]、质体醌^[44]、吡咯喹啉醌^[45]、迷迭香酸^[46]、香草醇^[47]、巴马亭^[44]、小檗碱 (黄连素)^[44]、花青素^[48]、

褐藻素^[49]、水母荧光素^[50]、胆酸^[51]等. 这些分子的一些结构式见图 1 (黄酮类), 图 2 (非黄酮类、苯丙素、生物碱及醌类), 图 3 (维生素 E、维生素 C、萜类及其它类型分子). 图 4 所示为维生素 E 和维生素 C 的捕获机理. 以上这些分子捕获自由基的机理虽然有所不同但基本都涉及到化学键的均裂, 活泼氢的转移, 生成活性较低的新自由基^[52].

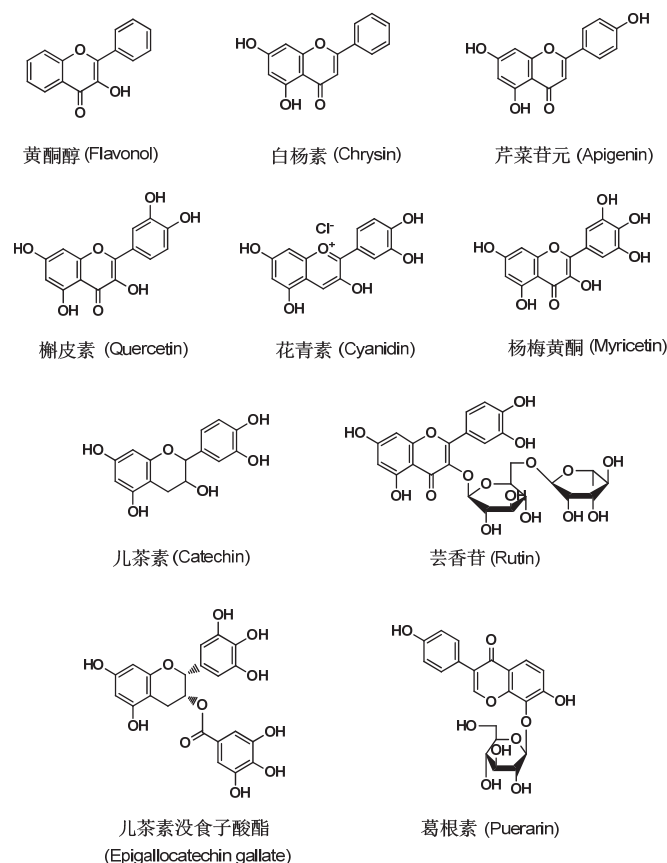


图 1 黄酮类抗氧化物的分子结构式
Figure 1 Molecular structures of flavonoids antioxidant

3 ROS 捕获材料

3.1 天然分子对 ROS 的捕获研究

本节主要以茶多酚及茶多酚的提取物儿茶素没食子酸酯 (EGCG) 来介绍天然分子的抗氧化作用. 从茶叶中提取的茶多酚能有效清除自由基同时使维生素 E 和 β -胡萝卜素的消耗减少^[53]. Chen 等^[54]以 *N*-甲基亚硝基脒为诱变剂在小鼠体内诱变产生膀胱癌, 发现采用茶多酚灌注胃肠道的实验组无一例膀胱癌发生, 说明其可以抑制膀胱癌的诱发. 作者将原因归结为, 茶多酚中活泼的酚羟基氢原子捕获自由基后抑制了细胞的癌变, 同时促进修复 DNA 损伤, 并使癌细胞向正常细胞逆转, 即具有抗突变作用. 呕吐毒素 (Deoxynivalenol, DON) 是镰刀霉菌 (*Fusarium*) 等产生的一类毒霉菌素 (Mycotoxin), 分布普遍. 它能通过大量产生 ROS 导致氧化应激, 从而

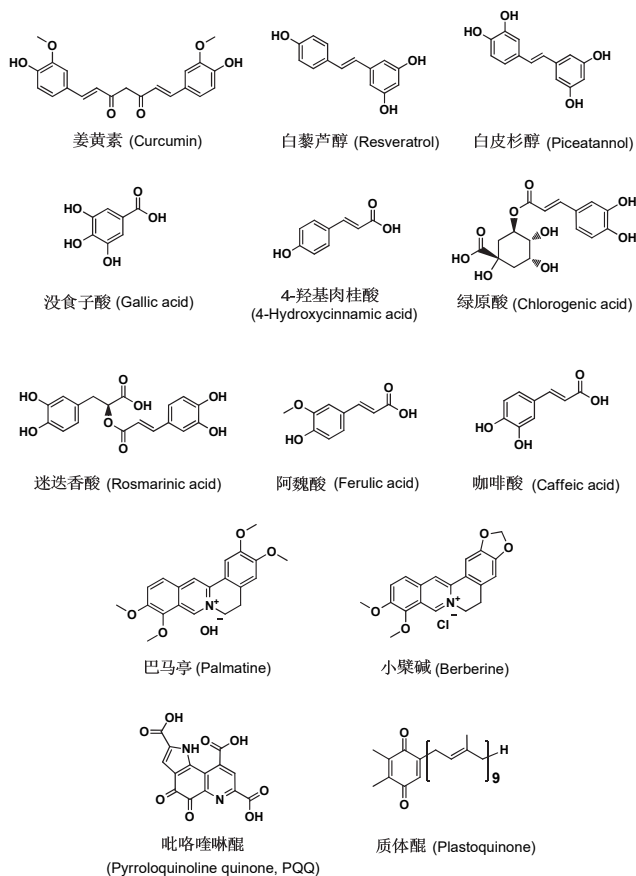


图2 一些非黄酮类多酚、苯丙素类、生物碱及醌类抗氧化物的分子结构式

Figure 2 Molecular structures for non-flavonoids polyphenols, phenylpropanoids, alkaloids, and quinones antioxidants

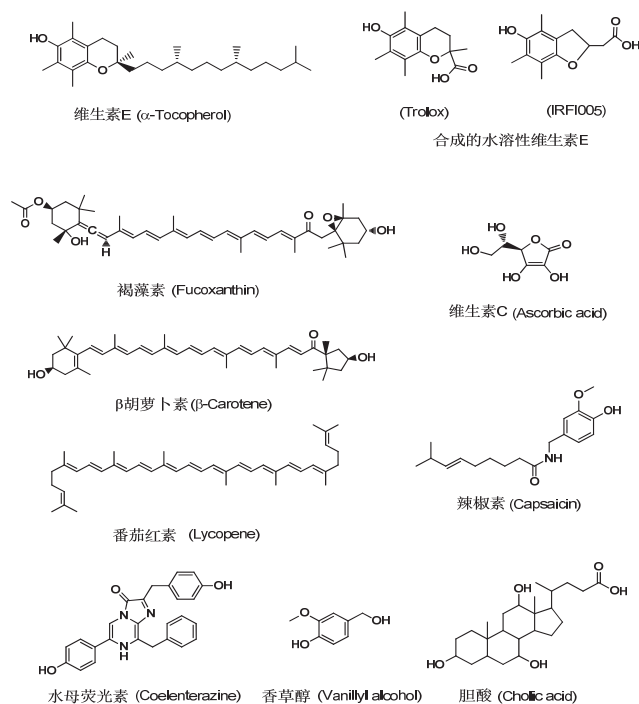


图3 维生素E, 维生素C, 以及一些萜类及其他抗氧化物的分子结构式

Figure 3 Molecular structures of vitamin E, vitamin C, and some terpenes and antioxidants

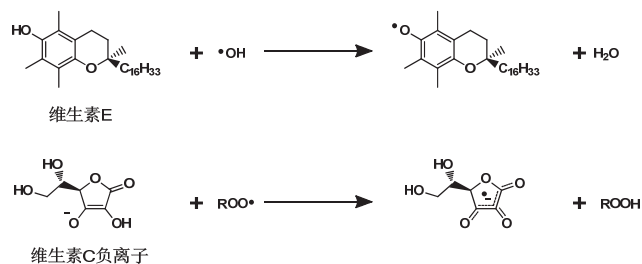


图4 维生素E和维生素C捕获自由基的机理^[52]

Figure 4 Reaction mechanism of vitamin E and vitamin C to capture radicals^[52]

激发起细胞的炎症反应^[55]. Ling 等^[56]以 MDCK (Madin-Darby canine kidney) 细胞为模板, 研究了 EGCG 在甲型流感病毒 (Influenza A virus, FluA) 感染细胞的过程中, 对 ROS 的抑制作用. 具体方法是, 用 ROS 指示剂 H2DCF-CA (2',7'-Dichlorofluorescein diacetate) 对 FluA (含有或不含有 EGCG) 感染的 MDCK 细胞进行染色, 并结合线粒体活染, 最后用共聚焦显微镜进行观察. 可以发现添加了 EGCG 的样品对于 ROS 有显著的抑制作用, EGCG 能抑制甲型流感病毒的复制过程. 小鼠口服 EGCG 后明显缓解肺炎症状, 存活率大大提升^[56]. Zhu 等^[57]对 EGCG 进行乙酰化改性使其成为具有不同取代度的混合物, 更加有效地抑制油脂的过氧化. 这类药物对于超氧阴离子自由基、羟基自由基以及 DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) (二苯代苦味肼基) 自由基均具有较强的清除能力, 且对 H_2O_2 诱导大鼠肝线粒体丙二醛 (MDA) 以及诱导红细胞氧化溶血的抑制率都相当可观, 与浓度有量效关系. Liang 等^[24]研究了饮用水水库沉积物中疏水有机化合物 (HOCs) 氯化后对人体细胞 (Caco-2) 的 DNA 损伤机制. 实验比较了 Caco-2 细胞的氧化损伤, 发现氯化 HOCs 诱导的 ROS 生成量比 HOCs 增加 4 倍, 因此 ROS 可能是造成细胞中 DNA 损伤的主要原因, EGCG 作为抗氧化剂通过减少氧化应激来保护细胞.

天然产物及其提取物对 ROS 的捕获一直是研究的热点, 这与上文所述的抗氧化物分子很多来源于食物是有关系的. 直接从食物中得到的天然抗氧化剂与接下来将要介绍的合成抗氧化剂相比具有其他生物学功能. 茶多酚就可作为天然食品添加剂加入到食品中, 茶多酚饮品在满足人味觉的同时抑制了饮料中维生素 A 和维生素 C 的破坏^[53]. Hu 等^[58]在茶多酚在猪油抗氧化试验中充分证明茶多酚的抗氧化能力优于 2,6-二叔丁基对甲酚 (BHT), 并且茶多酚的食用安全性要高于特丁基对苯二酚 (TBHQ). 值得深思的是我国作为茶叶产量大国但没有相匹配的茶多酚的开发应用能力^[59].

3.2 人工合成小分子对 ROS 的捕获

近年来, 一些合成分子或基于现有抗氧化物分子改性的分子开始进入研究人员的视野. Radomska-

Leśniewska 等^[60]综述了 ROS 和合成的抗氧化物影响血管生成的临床研究. 实际上, 由还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH 氧化酶)和线粒体呼吸过程产生的少量 ROS 可以通过帮助激活其它生长因子(如血管内皮细胞生长因子, VEGFA)受体^[61-62], 在缺氧条件下可诱导低氧诱导因子(HIF-1)生成^[63], 甚至通过在细胞膜上造成次要破坏^[64-65]来刺激新血管的生成. 然而当 ROS 过量, 导致氧化应激的情况下, 细胞被杀死, 从而阻碍了新血管的生成^[60]. 合成分子如 *N*-乙酰化半胱氨酸(*N*-acetylcysteine, NAC)、普罗布考^[66] (Probucol, 由 Consolidate Coal 公司合成, 被 Dow Chemical 应用于降低胆固醇^[66])、CDDO^[67](土当归酸 Oleanolic acid 的衍生物, 三萜类化合物)都是非常有效的抗氧化物(图 5), 可以在氧化应激时帮助血管生成, 然而在 ROS 含量较少需要谨慎使用这些人工合成的抗氧化物^[60]. *N*-乙酰化半胱氨酸通过 SH 基团捕获自由基, Probucol 通过酚羟基, 而 CDDO 则通过间接机理^[68](如抑制体内 γ 干扰素)抑制一氧化氮自由基的合成^[69]. 其它人工合成的三萜类化合物(可有几十种类型)的抗癌、抗炎、以及抗氧化物性质近几年也被系统的进行了综述^[68].

Reddy 等^[70]合成了一系列蓖麻酸(氢化前后)与阿魏酸和香草酸的酯化物, 利用 DPPH 法(表 1)对它们捕获自由基能力进行了评估, 并与维生素 E 等已知抗氧化物分子进行了比较, 实验结果表明在 1.0 mmol/L 浓度下,

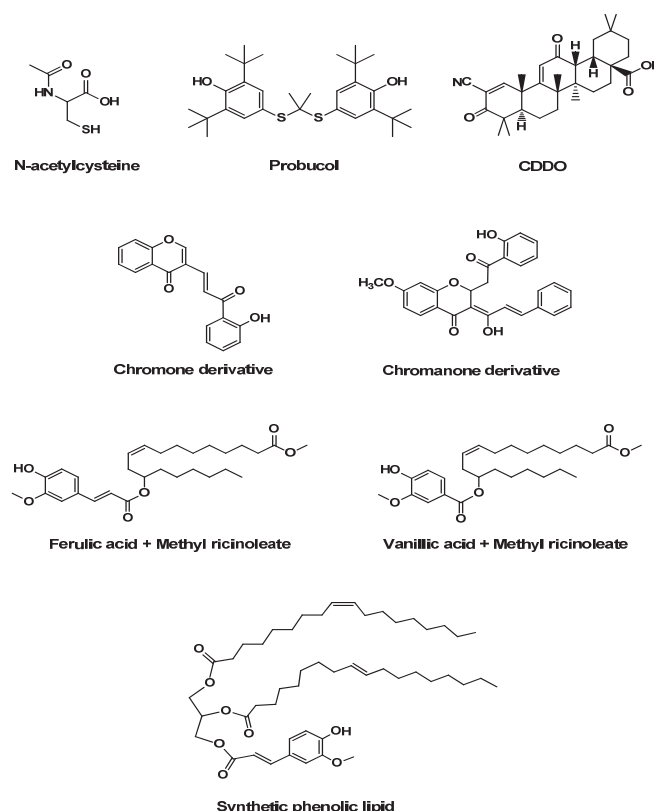


图 5 文献中出现的一些人工合成小分子抗氧化物
Figure 5 Some synthetic antioxidants in the literatures

表 1 应用于 ROS 清除材料的分类汇总

Table 1 Summary of ROS scavenging materials for various applications

Material	Type	Application	Reference
黑色素纳米粒子/海藻酸钠	水凝胶	心肌梗死	[86]
没食子酸结合明胶/明胶-羟苯基丙酸	水凝胶	组织再生	[123]
氧化铈/甲基丙烯酸酯化明胶-多巴胺	水凝胶	伤口愈合	[124]
氧化铈/京尼平	水凝胶	糖尿病伤口愈合	[125]
MnO ₂ /普兰尼克 F127	水凝胶	糖尿病伤口愈合	[126]
富勒醇/明胶甲基丙烯酸酯	水凝胶微流控球	骨修复	[127]
儿茶素没食子酸酯/3-丙烯酰胺基苯硼酸	水凝胶	伤口愈合	[128]
姜黄素/单硬脂酸三甘油酯和硫化聚丙烯	水凝胶	脑损伤	[129]
四甲基哌啶氮氧化物/两亲型聚合物	胶束状纳米粒子	—	[87-90]
氧化铈/三苯基磷和 mPEG-TK-PLGA	胶束状纳米粒子	急性肾损伤	[130]
氧化铈/DSPE-PEG2K	胶束状纳米粒子	急性肾损伤	[131]
石墨炔/牛血清蛋白	纳米粒子	胃肠道放射防护	[132]
锰铁氧化物和氧化铈/二氧化硅	纳米粒子	类风湿性关节炎	[133]
聚儿茶素/Au	纳米粒子	干眼症	[112]
噻吩衍生物	纳米粒子	癌症	[134]
Cu _x O	纳米粒子团簇	神经退化型疾病	[135]
MnO ₂ @PtCo	纳米花型纳米粒子	恶性肿瘤	[136]
PFTU-g-REDV	多孔支架	心肌梗死	[122]
黄原胶/甲基丙烯酸磺胺和II型胶原结合肽	软骨表面附着	骨性关节炎	[105]

Reddy 合成的酯化物自由基清除率[Free radical scavenging activity, FRSA (%)]可以达到 81.34%略高于 α -生育酚(78.06%)接近 BHT (85.93%)。此外他还合成了一系列含有阿魏酸的甘油三酯型抗氧化物分子(图 5 中 Synthetic phenolic lipid), 其抑制亚油酸(Linoleic acid)过氧化的能力要优于阿魏酸^[71]。

3.3 小分子纳米体系对 ROS 的捕获

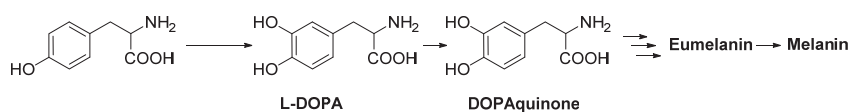
纳米技术与纳米体系是化学与材料科学在最近二十年间研究的最集中的领域^[72]。部分纳米材料具有良好的活性氧捕捉能力, 但同时也存在着一些问题。一部分原因是由于纳米材料的表面和尺寸效应, 许多纳米材料在生物体内可能会产生特殊的生物效应, 例如当材料与蛋白质有较强的相互作用时, 位于材料表面的活性位点被包埋难以与底物作用直接导致催化性能下降, 同时被蛋白质修饰的纳米材料可能被免疫系统快速清除, 这就缩减了纳米材料捕获活性氧的时间; 另一种情况是纳米粒子本身发生团聚使材料积聚在血液或组织液中, 同样会导致催化活性降低, 纳米粒子在一些主要器官的积聚也可能造成潜在的风险, 合理利用一些生物相容性好的化合物对纳米材料进行表面修饰, 如 PEG (Polyethylene glycol, 聚乙二醇)化等可以提高纳米材料抗氧化过程的安全性^[73]。Kim 等^[74]开发了一种过渡金属二硫族化合物(TMDs)纳米片状抗氧化剂, 可以有效清除线粒体和细胞内的 ROS 来治疗脓毒症。通过调节聚己内酯-*b*-聚乙二醇(ϵ -*b*-PEG)与 TMDs 基面之间的疏水相互作用来实现 TMDs 在水中的剥离和功能性, 制备 WS₂, MoSe₂ 和 WSe₂ 三种纳米片^[74-75]。采用对苯二甲酸(TA)法测试 WS₂, MoSe₂ 和 WSe₂ 纳米片对炎症细胞(LPS 诱导)内 H₂O₂ 和 HO• 的清除效果。结果显示三种纳米片均能有效清除 HO• 和 H₂O₂, 其中 WS₂ 清除效果最好, 用 XPS 分析了清除反应后的 WS₂ 的氧化状态, 发现清除 H₂O₂ 后 W⁶⁺ 的比例从 44% 上升至 48%, W⁴⁺ 与 H₂O₂ 反应, 活性自由基被还原为 H₂O。这一过程似是在模拟 SOD 和过氧化氢酶(CAT)的能力, 类似的材料还有纳米氧化铈(nanoceria)。然而纳米氧化铈在捕捉活性氧中表现出的类似酶的作用机制不能完全解释纳米氧化铈的抗氧化实验结果。Zhao 和 Gao 等^[76]考虑到纳米氧化铈中丰富的氧空位的作用, 利用第一性原理计算研究氧化铈对 O₂^{•-} 和 H₂O₂ 的捕捉机制, 结果表明短寿命中间物种的电子能带结构中新产生表面缺陷态, 即瞬态表面缺陷态(TSDSs), 在模拟酶催化中起着关键作用, TSDSs 的能级取决于氧空位的浓度和分布, 决定了纳米氧化铈是否适合催化。除了已知的酶模拟机制外, 非催化化学还原机制也负责清除 O₂^{•-} 以及 H₂O₂。近年来类 SOD 酶等纳米酶发展迅速, 各种高活性的纳米酶被不断开发出来, 虽然人工纳米酶在结构上模仿了天然酶的位点, 但是目前为止活性不能超过天然酶, 且其中大多数开发依靠随机合成和筛选, 继续探索纳米酶的作用机制和活性位点能

帮助直接设计出高酶活性的纳米酶^[77]。

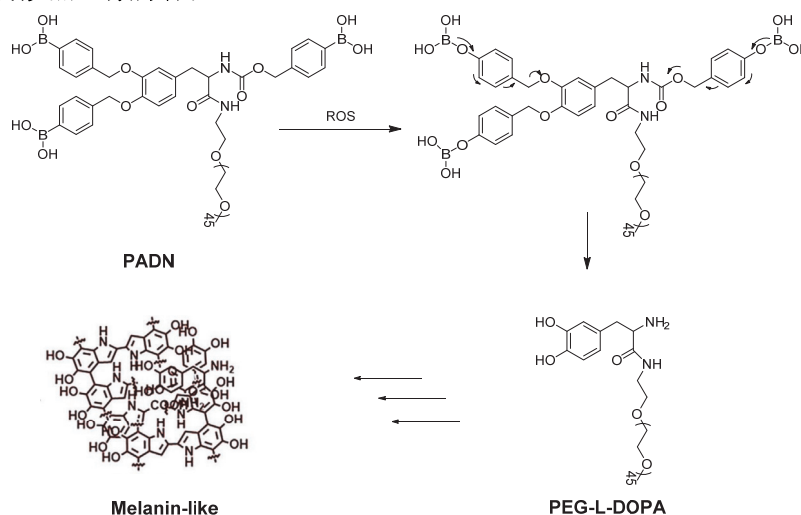
黑色素纳米粒子(Melanin nanoparticles, MNPs)是一种内源性、可生物降解的纳米粒子, 由自然界存在的黑色素制备或由多巴胺聚合而成, MNPs 表面含有大量的儿茶酚基团和羧基^[78]。Shi 等^[79]描述了 MNPs 对 O₂^{•-} 的抗氧化机制, 具体过程如下: 利用 Michael 加成在 MNPs 表面修饰聚乙二醇(PEG)得到 PEG-MNPs, 动态光散射(DLS)分析表明生理条件下 PEG-MNPs 稳定, 分散性良好。通过电子顺磁共振(Electron paramagnetic resonance, EPR)研究 PEG-MNPs 对 O₂^{•-} 的抗氧化活性, 用自旋捕捉剂 5-二乙氧基磷酰基-5-甲基-1-吡咯啉氧化物(DEPMPO)与 O₂^{•-} 反应生成稳定的顺磁性加合物(DEPMPO-OOH), PEG-MNPs 将 DEPMPO-OOH 的 EPR 降低到接近背景水平, 表明可以有效清除 O₂^{•-}, 而后使用溶解氧计研究 O₂^{•-} 加入到 PEG-MNPs 溶液中氧气生成动力学, 得到典型的 Michaelis-Menten 动力学曲线, 证实了 PEG-MNPs 类似 SOD 的酶学行为。Shi 与 Song 等^[80]基于黑色素抗氧化体系合作开发了一种聚乙二醇化的苯基硼酸保护的左旋多巴胺(*L*-DOPA, *L*-3,4-dihydroxyphenylalanine)前体(PADN), 它可以自组装成一种结构明确的纳米粒子(PADN)。PADN 接触活性氧会导致苯基硼酸失去保护, 将 PADN 转化为 PEG-*L*-DOPA, 进而聚合成黑色素样结构(图 6), 这种类似黑色素体内生物合成途径的合成设计用于急性肝损伤/衰竭的防治。

一些研究利用小分子自组装的方法构筑纳米体系捕获 ROS 的研究也取得了一定的成就。自组装往往利用表面活性分子构筑胶束或囊泡等来承载着小分子抗氧化物。这部分研究的重要性在于: (1)表面活性物质的参与与人体小肠内的环境近似^[81], 因此具有实用性; (2)细胞所处的是水性环境, 水溶性差的抗氧化物需要通过表面活性分子帮助才能分散在水相中。Liu 等^[82]发现类风湿关节炎(RA)滑膜成纤维细胞含有较多的活性氧, 将小檗碱作为工具药物, 硒胱胺基聚合物作为 ROS 响应载体纳米平台, 通过组装, 制备了对 ROS 敏感的小檗碱聚合胶束, 显著增加了 RA 成纤维细胞对小檗碱的吸收, 并使其体内效率提高了 10 倍。Zhou 等^[83]研究了琥珀酸二(2-乙基己酯)磺酸钠(AOT)为表面活性剂, 包载姜黄素时捕获自由基的能力, 发现 AOT 囊泡的效果比普通胶束要好。Laguerre 等^[84]利用十二烷基磺酸钠胶束包载儿茶素, 利用 DPPH 方法对儿茶素与胶束的相互作用及自由基捕获能力进行了详细的研究。Lund 等^[85]以丝氨酸(Serine)酯类为表面活性剂乳化阿魏酸、咖啡酸等多酚类抗氧化物分子, 利用密度泛函理论对乳化后分子的理化性质进行研究, 计算得到 PhO—H 键离解能、HOMO 能级、LUMO 能级、偶极矩等对自由基捕获具有重要意义。Chat 等^[36]对芸香苷在甲醇-水为介质的胶束体系中捕获 DPPH 的能力进行研究, 发现捕获自由基的能力与表面活性分子用量有关。

生物体内合成黑色素:

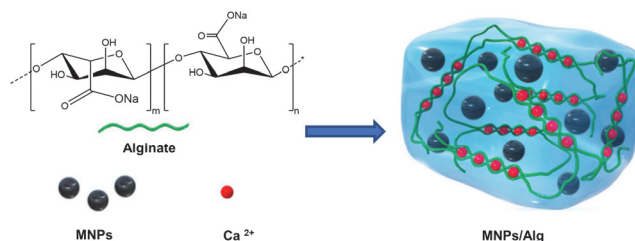


原位模拟黑色素形成:

图6 生物体内合成黑色素路径以及 PADN 清除活性氧^[80]Figure 6 Methods to synthesize melanin *in vivo* and scavenge ROS using PADN^[80]

3.4 大分子抗氧化物(含纳米系统)对 ROS 的捕获

在前面的叙述中,主要都是小分子型抗氧化物对 ROS 的捕获,本节将主要探讨近年来大分子,特别是合成大分子对 ROS 的捕获作用. Wang 等^[86]从天然生物材料入手,从乌贼墨汁中离心提取了黑色素纳米粒子(MNPs)加入到提前配置好的海藻酸钠(Alginate, Alg)溶液中,使用 Ca^{2+} 诱导 Alg 链交联成水凝胶,最终得到的 MNPs/Alg 体系成网状结构(图 7),利用 MNPs 的抗氧化能力和 Alg 水凝胶的机械支持治疗心肌梗死(MI). 采用二氢乙锭(Dihydroethidium, DHE)和双氯荧光黄乙酸乙酯(2',7'-Dichlorofluorescein diacetate, DCFH-DA)染色检测细胞内 ROS 水平,同时控制 MNPs/Alg 水凝胶中 MNPs 浓度,定量分析结果表明 MNPs 可显著降低 ROS 水平. 通过研究设置不含 Alg 水凝胶的 MNPs 体系作为对照组来探究 Alg 水凝胶在 MNPs/Alg 体系中的贡献,结果表明 MNPs/Alg 体系较单独的 MNPs 对细胞的作用时间从 3 d 延长到 10 d,推测离散的纳米颗粒到网络状支架的形态转变一定程度上可以实现纳米颗粒在梗死部位的长期滞留,该研究为天然生物材料清除活性氧,治疗心肌梗死提供了新思路. Shen 和 Gao 等^[87]用 2,2,6,6-四甲基哌啶氧(ATEMPO)修饰一种新型质酸(HA),ATEMPO 通过酰化反应与 HA 链上的羧基相连得到一种接枝聚合物 HA-g-ATEMPO(图 8). HA-g-ATEMPO 通过清除伤口处 ROS 和促血管生长来实现皮肤创伤后的愈合. Nagasaki 等^[88-90]尝试将 TEMPO(四甲基哌啶氮

图7 MNPs/Alg 水凝胶的制备^[86]Figure 7 Schematic illustration of the preparation of MNPs/Alg hydrogel^[86]

氧化物)的稳定自由基结构引入两亲型高分子体系,利用 TEMPO 高效的捕获自由基能力,制备可以抑制 ROS 的纳米胶束,并将其称为氧化还原纳米粒子(Redox Nanoparticle). 他们首先尝试了制备这种氧化还原纳米胶束,由于 TEMPO 结构的疏水性,它将被包含在胶束的内部^[88]. 鉴于 TEMPO 结构在体内环境中容易被谷胱甘肽和维生素 C 等还原成为 OH 结构^[91-92],他们进行了还原稳定性的研究,通过 EPR 跟踪并与不能形成胶束的 TEMPO 分子相比较,发现胶束结构可以大大提高(45 倍)TEMPO 自由基的稳定性,因此两亲性聚合物形成的胶束可以作为新型的自由基载体^[87]. 此后又陆续研制成功肾脏毒性低可在酸性条件下降解的聚合物^[88],热敏型可注射凝胶离子复合物^[89],以及可复合承载吡哆美欣药物并缓解其副作用的纳米粒子^[90]. 将具有抗

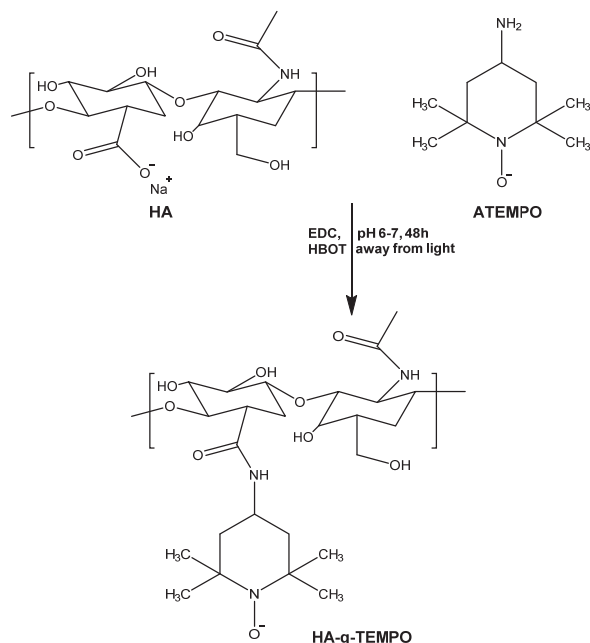


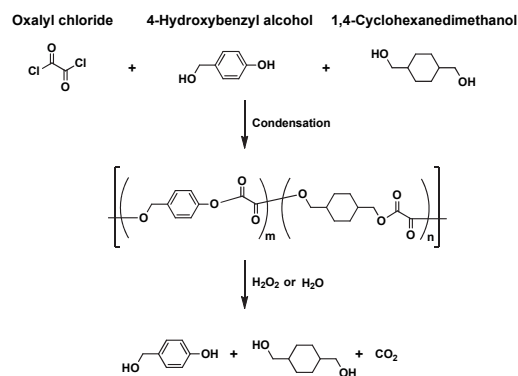
图8 HA-g-TEMPO 合成路线

Figure 8 Synthetic route for HA-g-TEMPO

ROS 性质的天然产物提取物或类似物, 如对羟基苯甲醇、香草醛引入高分子体系, 通过降解过程再释放出原抗氧化物小分子进行自由基捕获。人们开发了分子中含有 4-羟基苯甲醇的可降解聚合物。4-羟基苯甲醇是天麻 (*Gastrodia elata*) 中含有的活性药物成分, 一直以来在我国的传统医学中用来治疗缺血性脑损伤和冠心病。Lee 的研究小组^[93]将其与草酰氯和 1,4-环己二甲醇进行三元缩聚, 得到聚酯大分子(图 9)。在水解的过程中, 释放出来的 4-羟基苯甲醇可以一方面通过抑制 NO 自由基合成酶(iNOS)降低 NO 自由基生成量, 另一方面降低多效炎症细胞因子(TNF- α), 达到抗炎症的目的。该大分子的另一个抗 ROS 的特性在于它能选择性地消耗 H_2O_2 , 而 H_2O_2 也是细胞(如巨噬细胞)在炎症反应下过度合成的产物^[94-95]。草酸酯基在过氧化氢的作用下生成过氧草酸酯, 再进一步成环形成过氧环乙烷双酮(1,2-Dioxetanedione), 然后进一步分解为二氧化碳。通过对 1,4-环己二甲醇与草酰氯缩聚得到的聚酯的研究, 发现这是一类非常有意义的生物相容且可在水或 H_2O_2 作用下降解的生物材料^[96]。在这些研究的基础上, Lee 等^[97]成功开发了对过氧化氢引起的炎症可进行化学发光法诊断的抗氧化物胶束。通过脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS, 一种常见的内毒素)在小鼠踝关节处诱发炎症, 抗氧化物胶束在注射 4 h 后可以通过化学发光准确指示炎症位置^[97]。Lee 等^[98]又成功研制了基于香草醛的抗氧化物聚合物, 草酸酯键和缩醛结构的存在使它可以同时对炎症(通过 H_2O_2)和酸性 pH 进行响应。

目前越来越多的合成材料在生物医学领域得到应用, 比如作为植入材料, 其生物相容性是非常重要的性能指标。相容性较差, 或者在植入过程中存在诱发感染

聚酯合成与降解反应路线



制备胶束



化学发光诊断

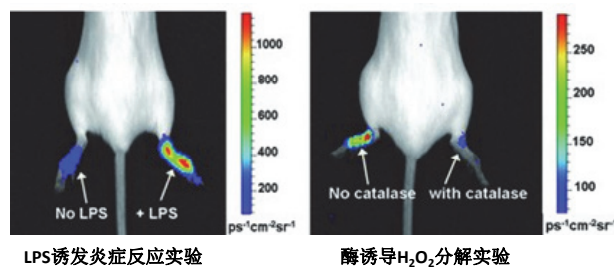


图9 含 4-羟基苯甲醇的聚酯合成路线^[93]以及做成胶束后应用于 H_2O_2 的化学检测, 从而识别炎症发生的位置

Figure 9 Synthetic route of polyester containing 4-hydroxyl benzyl alcohol^[93] and the synthesized micelles used for chemical test of H_2O_2 to identify the location of inflammation

的时候, 炎症细胞特别是多形核中性粒细胞(Polymorphonuclear neutrophil)会释放出大量的 ROS 帮助清除异物^[99]。通过选择合适的化学发光试剂, 如日本和光纯药株式会社(Wako inc.)生产的 L-120 或普通鲁米诺(Luminol)都可以与 ROS 反应发光, 从而指示出炎症发生的位置和强弱^[99], Wang^[100]和 Yu 等^[101]综述了分子荧光探针用于活性氧检测的研究进展, 其它测试方法也有相关报道^[102]。利用化学发光的方法可以测定普通高分子材料在植入体内时是否可能本身引起氧化应激, 例如 PAN(聚丙烯腈)可明显激发血液中 ROS 的产生, 而 PNIPAM(聚 N-异丙基丙烯酰胺)的作用相对小一些^[103]。PET(聚对苯二甲酸乙二醇酯)和 PLGA(乳酸-羟基乙酸共聚物)都会不同程度地引起 ROS 的增加, 而在地塞米松(纳米负载)存在时, ROS 可以得到有效的控制^[104]。以上结果说明在设计生物材料的时候, 通过引入抗 ROS 性质, 将有助于提高材料的生物相容性, 同时在植入位

置附近减轻氧化应激引起的症状^[105]. Ameer 等^[105]就这一问题合成了聚酯材料 POC(辛二醇与柠檬酸共聚物)和 POCA(辛二醇与柠檬酸和抗坏血酸 Vc 的共聚物), 它将已知抗氧化物分子引入大分子主链的聚酯材料, 通过体内降解过程可以释放出抗氧化物从而抑制氧化应激的发生. 在这项研究中, 由于降解过程中释放抗坏血酸, POCA 显然可以抑制自由基, 然而 POC 也具有明显的抗 ROS 效果, 这有些费解. POC 在降解过程中释放出柠檬酸, 而柠檬酸对于脂溶型自由基(通过 DPPH assay 测试)具有捕获作用, 但对于亲水性自由基(通过 ABTS assay 测试)却没有捕获作用, 然而 POC 却表现出对两者都有捕获作用^[105], 其原因还不得而知, 作者估计它与 POC 的主链结构有关, 并称之为内在抗氧化性(Intrinsic antioxidant property). 在他们的另一篇研究论文中, Ameer 等^[106]又一次发现了这种特殊的内在抗氧化性. 他们设计了一种具有最低共溶温度(Lower critical solution temperature, LCST)的热敏性可降解超支化聚合物, 研究表明它具有良好的抗 ROS 性质^[106]. Ren 等^[107]将黄原胶(XG)与甲基丙烯酸磺胺(PBMA)共聚, 然后与 II 型胶原结合肽偶联得到一种树枝状聚合物, 作为关节润滑剂可以缓解受损关节弱润滑引起的异常症状用于治疗骨性关节炎. 有研究表明, 低分子黄原胶(LW-XG)可以有效清除 DPPH 自由基、超氧阴离子和羟基自由基, 并具有良好的铁还原能力^[108]. Ren 的研究中起水合润滑作用的 PBMA^[108-111]和起结合作用的结合肽协同提高了 XG 对 ROS ($\text{HO}\cdot$, $\text{O}_2^{\cdot-}$ 和 H_2O_2)的清除作用(通过 DPPH 测试), 引入这种结合肽可以使材料与关节表面的 II 型胶原结合实现软骨附着增加了清除效率. Huang 等^[112]开发出一种具有生物相容性的眼药水, 通过抑制 ROS 和一种环氧合酶(COX-2)治疗干眼症, 在室温下合成了具有致密聚儿茶素(Poly-CH)壳结构的 Au 纳米粒子 (Au@Poly-CH NPs)(图 10), 并在 Au@Poly-CH NPs 形成过程中原位负载了一种非甾体抗炎药 Amfenac (AF). 除

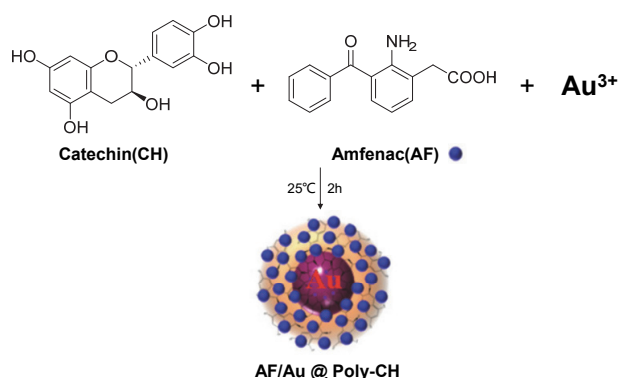


图 10 负载 AF 的 Au@poly(catechin) 核壳纳米粒子的制备示意图^[112]
Figure 10 Schematic representation of the one-step synthesis of amfenac-loaded gold@poly(catechin) core-shell nanoparticles (AF/Au@Poly-CH NPs)^[112]

以上方法外, 酶催化聚合也可用来制备抗氧化物聚合物^[113]. 有报道儿茶素经辣根过氧化物酶(Horseradish peroxidase)催化聚合得到分子量 14k 的聚合物, 它对 ROS 的捕获作用较儿茶素小分子显著许多, 而且对黄嘌呤氧化酶具有明显的抑制作用^[114]. 除此之外, 我国科学家也进行了酶催化制备抗氧化剂的研究^[115-118]. 聚合物纳/微米粒子、树枝状大分子、胶束组成纳米载体对于解决药物治疗中存在的滞留时间短、毒性和清除效率低等问题起到了一定帮助, 现已有相关 ROS 清除材料被开发出来(表 1), 但对于临床而言许多材料还仅是简单装载药物, ROS 清除材料要更进一步地向临床转化, 实现稳定规模化的生产, 一方面可以通过优化金属纳米酶的大小、形状和表面的修饰, 另一方面可以采用功能化一体的综合策略, 将不同功能的聚合物共同组装成纳米载体, 或者将不同功能的单元键合到一个聚合物主体上^[119-121]. Gao 等^[122]用 ROS 敏感的聚硫酮(PTK)和不饱和聚富马酸丙二醇酯(PPF)链段合成了一种弹性聚氨酯(PFTU), 接枝促血管生成的 Arg-Glu-Asp-Val (REDV)多肽, 加入药物瑞舒伐他汀, 最后制成一种集 ROS 清除、机械支持、抗炎和促血管生成能力的多孔贴片 PFTU-g-REDV (PRR), 用于治疗心肌梗死. 大鼠 MI 实验结果显示 PRR 组能帮助心脏恢复到空白对照组相似的程度, 研究结果验证了功能化一体合成策略的有效性.

4 结论与展望

从前文介绍可以看出, 目前在化学与材料科学方面, 抗 ROS(抑制氧化应激)的研究可分为以下三个层面的内容.

第一层面: 以 Vitamin E 和其它天然产物提取物为代表的小分子抗氧化物的研究; 第二层面: 通过对已知抗氧化物小分子的改性, 如烷基化、PEG 化、聚合等, 提高抗氧化物的抗 ROS 活性、持久性、低迁移性等. 第三层面: 纳米抗氧化物复合体(捕获器), 包括微球、胶束、囊泡等分子聚集体, 特别是通过分子设计, 合成的功能大分子及其复合体(如与药物、抗体等复合)在对抗 ROS 以及检测氧化应激方面的研究.

以上三个层面从低到高, 越来越复杂, 功能性越来越强, 如图 11 所示. 第三层级作为最高层级, 也最复杂, 由于它往往叠加了多种组分或功能, 因此可以看作捕获器, 功能性最强, 随着研究的逐步深入, 这一层级的研究逐渐成为近年来研究的热点. 截至目前, 处于第三层级的研究已经取得了一定进展, 多种清除 ROS 的系统被开发出来, 但材料与生物的相互作用是一个长期缓慢的过程, 这其中还存在着安全性、体内清除效率低等普遍问题, 我们认为随着知识积累和认识循序渐进的过程, 对更加功能化的复杂纳米系统进行深入研究是未来

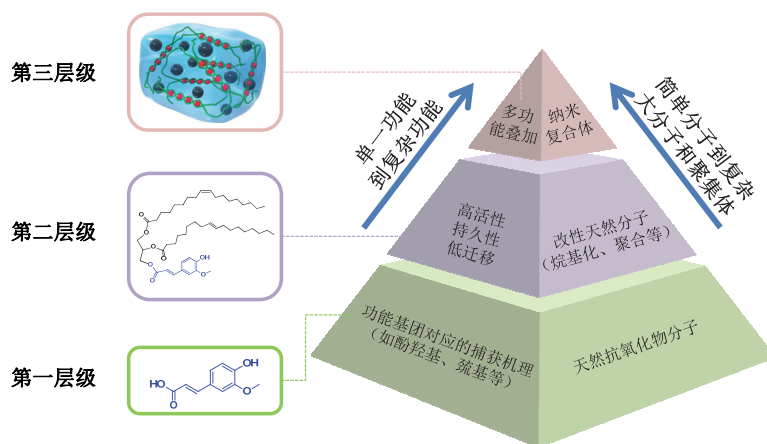


图 11 抗 ROS 研究中的层级关系示意图

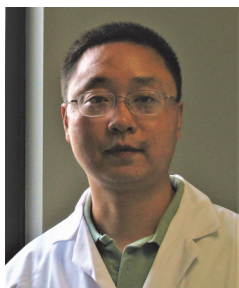
Figure 11 Diagram of hierarchical relationships in anti-ROS studies

的必然趋势, 这其中的研究难点在于如何巧妙地解决无机纳米粒子本身引起氧化应激的问题(毒性). 进行新一代有机/无机杂化抗 ROS 系统的研究, 是对抗 ROS 现有分子设计思路的开拓. 可以扬长避短, 避开或减小无机纳米粒子对机体的刺激(引起氧化应激), 同时利用在荧光、表面等离子共振、磁性和光等方面的优势, 并与化疗方法相结合, 将它们整合在纳米抗 ROS 系统中, 不但可以作为新的诊断和治疗方法, 而且可以增加对微观过程和机理的认识.

作者简介



赵晋源, 男, 西安理工大学理学院材料与化工专业在读硕士研究生, 主要研究方向为功能分子设计与合成.



张乾, 男, 博士毕业于加拿大 University of Montreal 化学系, 现西安理工大学教授. 主要研究方向为功能分子设计、高分子与稀土材料、锂离子电池固态电解质和电子封装材料等.



李恒, 男, 毕业于西安交通大学医学部, 现西安市中心医院肛肠外科主治医师, 主要研究兴趣为肛肠与消化道外科、结直肠癌肿瘤、氧化应激及病理分析等.



杜亚平, 男, 博士毕业于北京大学化学与分子工程学院, 现南开大学教授, 博士生导师. 主要研究方向为新型稀土材料的可控合成、结构设计及其在光、电、催化和生物医学等领域的应用.

References

- [1] Donald, V.; Voet, J. G.; Pratt, C. W. *Fundamentals of Biochemistry*, John Wiley and Sons, New York, **2006**, pp. 3~23.
- [2] Chance, B.; Sies, H.; Boveris, A. *Physiol. Rev.* **1979**, *59*, 527.
- [3] Shigenaga, M. K.; Hagen, T. M.; Ames, B. N. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1994**, *91*, 10771.
- [4] Durackova, Z. In *Systems Biology of Free Radicals and Antioxidants*, Ed.: Laher, I., Springer, Berlin, **2014**, pp. 3~33.
- [5] Duracková, Z. *Physiol. Res.* **2010**, *59*, 459.
- [6] Betteridge, D. J. *Metab., Clin. Exp.* **2000**, *49*, S3.
- [7] Blake, D.; Winyard, P. G., *Immunopharmacology of Free Radical Species*, Academic Press., London, **1995**, pp. 23~245.
- [8] Rani, V.; Singh Yadav, U. C. *Free Radicals in Human Health and Disease*, Springer, New York, **2015**, pp. 3~15.

- [9] Gadoth, N.; Gobel, H. H. *Oxidative Stress and Free Radical Damage in Neurology*, Humana Press, New York, **2011**, pp. 191~223.
- [10] Zheng, J. C.; Zhang, J.; Zhang, X. K.; Guo, Z. P.; Wu, W. J.; Chen, Z.; Li, J. T. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2021**, 2021, 6681815.
- [11] Lennicke, C.; Cocheme, H. M. *Biochem. Soc. Trans.* **2020**, 48, 366.
- [12] Shields, H. J.; Traa, A.; Van Raamsdonk, J. M. *Front. Cell Dev. Biol.* **2021**, 9, 628157.
- [13] Yegorov, Y. E. *Mol. Biol.* **2020**, 54, 355.
- [14] Babu, K. R.; Tay, Y. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, 20, 5335.
- [15] Kim, Y. S.; Kim, S.; Kang, H. C.; Shim, M. S. *J. Ind. Eng. Chem.* **2019**, 75, 238.
- [16] Ruan, C. P.; Su, K. H.; Zhao, D. M.; Lu, A.; Zhong, C. R. *Front Chem.* **2021**, 9, 649158.
- [17] Sabbatino, F.; Conti, V.; Liguori, L.; Polcaro, G.; Corbi, G.; Manzo, V.; Tortora, V.; Carlomagno, C.; Vecchione, C.; Filippelli, A.; Pepe, S. *Life-Basel* **2021**, 11, 105.
- [18] Dubois-Deruy, E.; Peugeot, V.; Turkieh, A.; Pinet, F. *Antioxidants* **2020**, 9, 864.
- [19] Wang, M. X.; Liu, Y.; Liang, Y.; Naruse, K.; Takahashi, K. *Front. Cardiovasc. Med.* **2021**, 8, 649785.
- [20] Rendra, E.; Riabov, V.; Mossel, D. M.; Sevastyanova, T.; Harmsen, M. C.; Kzhyshkowska, J. *Immunobiology* **2019**, 224, 242.
- [21] Priyanka, K.; Singh, S. *J. Drug Delivery Sci. Technol.* **2019**, 52, 355.
- [22] Yang, J. P.; Qi, J. C.; Xiu, B. X.; Yang, B.; Niu, C. H.; Yang, H. *J. Invest. Surg.* **2019**, 32, 97.
- [23] Zhang, J. H.; Fu, Y.; Yang, P.; Liu, X. H.; Li, Y. W.; Gu, Z. P. *Adv. Mater. Interfaces* **2020**, 7, 2000632.
- [24] Liang, Y.; Wu, B. B.; Zhang, Y. L.; Liu, H. L. *Sci. Total Environ.* **2022**, 804, 150015.
- [25] Moloney, J. N.; Cotter, T. G. *Semin. Cell Dev. Biol.* **2018**, 80, 50.
- [26] Gomez, X.; Sanon, S.; Zambrano, K.; Asquel, S.; Bassantes, M.; Morales, J. E.; Otanez, G.; Pomaquero, C.; Villarroel, S.; Zurita, A.; Calvache, C.; Celi, K.; Contreras, T.; Corrales, D.; Naciph, M. B.; Pena, J.; Caicedo, A. *Npj Microgravity* **2021**, 7, 1.
- [27] Borgstahl, G. E. O.; Parge, H. E.; Hickey, M. J.; Johnson, M. J.; Boissinot, M.; Halliwell, R. A.; Lepock, J. R.; Cabelli, D. E.; Tainer, J. A. *Biochemistry (Mosc.)* **1996**, 35, 4287.
- [28] Miyazawa, T.; Burdeos, G. C.; Itaya, M.; Nakagawa, K.; Miyazawa, T. *Iubmb Life* **2019**, 71, 430.
- [29] Xi, Y. M.; Kong, F. T.; Chi, Z. Y. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **2021**, 8, 613768.
- [30] Choi, J.; Lim, J. W.; Kim, H. *Molecules* **2021**, 26, 3127.
- [31] Bao, Z. Q.; Dai, X. S.; Wang, P.; Tao, Y. S.; Chai, D. M. *Cell Cycle* **2019**, 18, 1379.
- [32] Zhu, Z. D.; Li, R. N.; Fan, X. T.; Lv, Y. H.; Zheng, Y.; Hoque, S. A. M.; Wu, D.; Zeng, W. X. *Oxid. Med. Cell. Longevity* **2019**, 2019, 5921503.
- [33] Yu, T. Z.; Dohl, J.; Elenberg, F.; Chen, Y. F.; Deuster, P. *J. Cell. Physiol.* **2019**, 234, 6371.
- [34] He, W. S.; Rui, J. X.; Wang, Q. Z.; Chen, Z. Y. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2021**, 123, 2000398.
- [35] Nagai, T.; Kawashima, T.; Suzuki, N.; Tanoue, Y.; Kai, N.; Nagashima, T. *J. Food, Agric. Environ.* **2007**, 5, 137.
- [36] Chat, O. A.; Najjar, M. H.; Dar, A. A. *Colloids Surf., A* **2013**, 436, 343.
- [37] Ihl, M.; Bifani, V.; Ramirez, C.; Rubilar, M.; Meneses, C.; Infante, R.; Motomura, Y.; Seguel, I. *Acta Hort.* **2006**, 712, 617.
- [38] Xi, J.; Guo, R. *J. Dispersion Sci. Technol.* **2009**, 30, 857.
- [39] Karaseva, E. I.; Nikiforova, T. V.; Metelitsa, D. I. *Appl. Biochem. Microbiol.* **2001**, 37, 406.
- [40] Ohara, K.; Ichimura, Y.; Tsukamoto, K.; Ogata, M.; Nagaoka, S.; Mukai, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, 79, 1501.
- [41] Jabeen, S.; Chat, O. A.; Rather, G. M.; Dar, A. A. *Food Res. Int.* **2013**, 51, 294.
- [42] Mukai, K.; Oka, W.; Watanabe, K.; Egawa, Y.; Nagaoka, S.; Terao, J. *J. Phys. Chem. A* **1997**, 101, 3746.
- [43] Lund, M. N.; Liang, R.; Zhang, J. P.; Han, R. M.; Tian, Y. X.; Skovsgaard, T. F.; Nielsen, J.; Skibsted, L. H. *Food Res. Int.* **2013**, 54, 230.
- [44] Lyamzaev, K. G.; Pustovidko, A. V.; Simonyan, R. A.; Rokitskaya, T. I.; Domnina, L. V.; Ivanova, O. Y.; Severina, I. I.; Sumbatyan, N. V.; Korshunova, G. A.; Tashlitsky, V. N.; Roginsky, V. A.; Antonenko, Y. N.; Skulachev, M. V.; Chernyak, B. V.; Skulachev, V. P. *Pharm. Res.* **2011**, 28, 2883.
- [45] Ouchi, A.; Nakano, M.; Nagaoka, S.; Mukai, K. *J. Agric. Food Chem.* **2009**, 57, 450.
- [46] Panya, A.; Laguerre, M.; Bayrasy, C.; Lecomte, J.; Villeneuve, P.; McClements, D. J.; Decker, E. A. *J. Agric. Food Chem.* **2012**, 60, 2692.
- [47] Reddy, K. K.; Ravinder, T.; Prasad, R. B. N.; Kanjilal, S. *J. Agric. Food Chem.* **2011**, 59, 564.
- [48] Carini, M.; Facino, R. M.; Aldini, G.; Calloni, M. T.; Bombardelli, E.; Morazzoni, P. *Int. J. Cosmet. Sci.* **1998**, 20, 203.
- [49] Takashima, M.; Shichiri, M.; Hagihara, Y.; Yoshida, Y.; Niki, E. *Free Radic. Res.* **2012**, 46, 1406.
- [50] de Wergifosse, B.; Dubuisson, M.; Marchand-Brynaert, J.; Trouet, A.; Rees, J. F. *Free Radic. Biol. Med.* **2004**, 36, 278.
- [51] Roda, A.; Pasini, P.; Russo, C.; Baraldini, M.; Feroci, G.; Kricka, L. J.; Gioacchini, A. M. *Falk Symp.* **1997**, 93, 246.
- [52] Lü, J. M.; Lin, P. H.; Yao, Q.; Chen, C. *J. Cell. Mol. Med.* **2010**, 14, 840.
- [53] Zhao, L.; Gao, M.; Ma, Y. F. *Acta Zoonutr. Sin.* **2017**, 29, 1861 (in Chinese). (赵磊, 高民, 马燕芬, 动物营养学报, **2017**, 29, 1861.)
- [54] Chen, W. J.; Liang, G. Q.; Chen, C. L. *Shanghai Journal of Traditional Chinese Medicine* **2012**, 46, 88 (in Chinese). (陈伟杰, 梁国庆, 陈春雷, 张晓峰, 上海中医药杂志, **2012**, 46, 88.)
- [55] Krishnaswamy, R.; Devaraj, S. N.; Padma, V. V. *Free Radic. Biol. Med.* **2010**, 49, 50.
- [56] Ling, J. X.; Wei, F.; Li, N.; Li, J. L.; Chen, L. J.; Liu, Y. Y.; Luo, F.; Xiong, H. R.; Hou, W.; Yang, Z. Q. *Acta Pharmacol. Sin.* **2012**, 33, 1533.
- [57] Zhu, S.; Ma, C. Y.; Ai, L. Z.; Lou, Z. X.; Wang, H. X. *Xiandai Shipin Keji* **2014**, 30, 22 (in Chinese). (朱松, 马朝阳, 艾连中, 姜在祥, 王洪新, 现代食品科技, **2014**, 30, 22.)
- [58] Hu, S.; Li, H.; Lu, Q. Y. *Cereals Oils* **2015**, 28, 1 (in Chinese). (胡思, 李华, 陆启玉, 粮食与油脂, **2015**, 28, 1.)
- [59] Zhang, Y. N.; Liang, P.; Xie, J. Y.; Zhang, Y. *Food and Nutrition in China* **2019**, 25, 67 (in Chinese). (张雅楠, 梁鹏, 谢静仪, 张怡, 中国食物与营养, **2019**, 25, 67.)
- [60] Radomska-Leśniewska, D. M.; Hevelke, A.; Skopiński, P.; Bałan, B.; Józwiak, J.; Rokicki, D.; Skopińska-Różewska, E.; Białoszewska, A. *Pharmacol. Rep.* **2016**, 68, 462.
- [61] Manea, A. *Cell Tissue Res.* **2010**, 342, 325.
- [62] Ushio-Fukai, M. *Cardiovasc. Res.* **2006**, 71, 226.
- [63] Nijmeh, J.; Moldobaeva, A.; Wagner, E. M. *Am. J. Physiol-Lung C* **2010**, 299, L535.
- [64] Ushio-Fukai, M.; Nakamura, Y. *Cancer Lett.* **2008**, 266, 37.
- [65] Stone, J. R.; Collins, T. *Endothelium: Journal of Endothelial Cell Research* **2002**, 9, 231.
- [66] Yamamoto, A. *J. Atheroscler. Thromb.* **2008**, 15, 304.
- [67] Suh, N.; Wang, Y.; Honda, T.; Gribble, G. W.; Dmitrovsky, E.; Hickey, W. F.; Maue, R. A.; Place, A. E.; Porter, D. M.; Spinella, M. J.; Williams, C. R.; Wu, G.; Dannenberg, A. J.; Flanders, K. C.; Letterio, J. J.; Mangelsdorf, D. J.; Nathan, C. F.; Nguyen, L.; Porter, W. W.; Ren, R. F.; Roberts, A. B.; Roche, N. S.; Subbaramaiah, K.; Sporn, M. B. *Cancer Res.* **1999**, 59, 336.
- [68] Liby, K. T.; Sporn, M. B. *Pharmacol. Rev.* **2012**, 64, 972.
- [69] Honda, T.; Rounds, B. V.; Gribble, G. W.; Suh, N.; Wang, Y.; Sporn, M. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 2711.
- [70] Reddy, K. K.; Ravinder, T.; Kanjilal, S. *Food Chem.* **2012**, 134, 2201.
- [71] Reddy, K. K.; Shanker, K. S.; Ravinder, T.; Prasad, R. B. N.; Kanjilal, S. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2010**, 112, 600.
- [72] Berger, M. *Nano-Society: Pushing the Boundaries of Technology*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, **2009**, pp. 45~64.
- [73] Liu, J.; Ma, L.; Zhang, G.; Chen, Y.; Wang, Z. *Bioconjugate Chem.* **2021**, 32, 2269.
- [74] Yim, D.; Lee, D. E.; So, Y.; Choi, C.; Son, W.; Jang, K.; Yang, C. S.; Kim, J. H. *ACS Nano* **2020**, 14, 10324.
- [75] Yim, D.; Kim, J. E.; Kim, H. I.; Yang, J. K.; Kang, T. W.; Nam, J.; Han, S. H.; Jun, B.; Lee, C. H.; Lee, S. U.; Kim, J. W.; Kim, J. H. *Small* **2018**, 14, 1800026.
- [76] Wang, Z. Z.; Shen, X. M.; Gao, X. F.; Zhao, Y. L. *Nanoscale* **2019**, 11, 13289.
- [77] Zhao, H. Q.; Zhang, R. F.; Yan, X. Y.; Fan, K. L. *J. Mater. Chem. B* **2021**, 9, 6939.
- [78] Xia, L.; Cheng, Z.; Zhu, H.; Yang, Z. *Acta Chim. Sinica* **2019**, 77, 172 (in Chinese). (夏雷, 程震, 朱华, 杨志, 化学学报, **2019**, 77, 172.)
- [79] Liu, Y.; Ai, K.; Ji, X.; Askhatova, D.; Du, R.; Lu, L.; Shi, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 856.
- [80] Zhao, C.; Li, Z.; Chen, J.; Su, L.; Wang, J.; Chen, D. S.; Ye, J.; Liao,

- N.; Yang, H.; Song, J.; Shi, J. *Adv. Mater.* **2021**, *33*, 2102391.
- [81] Zennaro, L.; Rossetto, M.; Vanzani, P.; De Marco, V.; Scarpa, M.; Battistin, L.; Rigo, A. *Arch. Biochem. Biophys.* **2007**, *462*, 38.
- [82] Fan, X. X.; Xu, M. Z.; Leung, E. L. H.; Jun, C.; Yuan, Z.; Liu, L. *Nano-Micro Lett.* **2020**, *12*, 1.
- [83] Zhou, H.; Yang, Q.; Wang, X. *Food Chem.* **2014**, *161*, 136.
- [84] Laguerre, M.; Hugouvieux, V.; Cavusoglu, N.; Aubert, F.; Lafuma, A.; Fulcrand, H.; Poncet-Legrand, C. *Food Chem.* **2014**, *149*, 114.
- [85] Lund, M. N.; Liang, R.; Zhang, J. P.; Han, R. M.; Tian, Y. X.; Skovsgaard, T. F.; Nielsen, J.; Skibsted, L. H. *Food Res. Int.* **2013**, *54*, 230.
- [86] Zhou, J.; Liu, W.; Zhao, X. Y.; Xian, Y. F.; Wu, W.; Zhang, X.; Zhao, N. N.; Xu, F. J.; Wang, C. Y. *Adv. Sci.* **2021**, *8*, 2100505.
- [87] Li, J. J.; Du, R.; Bian, Q.; Zhang, D. P.; Gao, S. Q.; Yuan, A. R.; Ying, X. Y.; Shen, Y. Q.; Gao, J. Q. *Int. J. Pharm.* **2021**, *597*, 120328.
- [88] Yoshitomi, T.; Miyamoto, D.; Nagasaki, Y. *Biomacromolecules* **2009**, *10*, 596.
- [89] Pua, M. L.; Yoshitomi, T.; Chonpathompikunlert, P.; Hirayama, A.; Nagasaki, Y. *J. Control. Release* **2013**, *172*, 914.
- [90] Yoshitomi, T.; Sha, S.; Vong, L. B.; Chonpathompikunlert, P.; Matsui, H.; Nagasaki, Y. *Ther. Delivery* **2014**, *5*, 29.
- [91] Bobko, A. A.; Kirilyuk, I. A.; Grigor'ev, I. A.; Zweier, J. L.; Khramtsov, V. V. *Free Radic. Biol. Med.* **2007**, *42*, 404.
- [92] Saphier, O.; Silberstein, T.; Shames, A. I.; Likhtenshtein, G. I.; Maimon, E.; Mankuta, D.; Mazor, M.; Katz, M.; Meyerstein, D.; Meyerstein, N. *Free Radic. Res.* **2003**, *37*, 301.
- [93] Park, H.; Kim, S.; Kim, S.; Song, Y.; Seung, K.; Hong, D.; Khang, G.; Lee, D. *Biomacromolecules* **2010**, *11*, 2103.
- [94] Lee, D.; Khaja, S.; Velasquez-Castano, J. C.; Dasari, M.; Sun, C.; Petros, J.; Taylor, W. R.; Murthy, N. *Nat. Mater.* **2007**, *6*, 765.
- [95] Dickinson, B. C.; Chang, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9638.
- [96] Kim, S.; Seong, K.; Kim, O.; Kim, S.; Seo, H.; Lee, M.; Khang, G.; Lee, D. *Biomacromolecules* **2010**, *11*, 555.
- [97] Cho, S.; Hwang, O.; Lee, I.; Lee, G.; Yoo, D.; Khang, G.; Kang, P. M.; Lee, D. *Adv. Funct. Mater.* **2012**, *22*, 4038.
- [98] Kwon, J.; Kim, J.; Park, S.; Khang, G.; Kang, P. M.; Lee, D. *Biomacromolecules* **2013**, *14*, 1618.
- [99] Zhou, J.; Tsai, Y. T.; Weng, H.; Tang, L. *Free Radic. Biol. Med.* **2012**, *52*, 218.
- [100] Jiao, C. P.; Liu, Y. Y.; Lu, W. J.; Zhang, P. P.; Wang, Y. F. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 591 (in Chinese). (矫春鹏, 刘媛媛, 路文娟, 张平平, 王延凤, 有机化学, **2019**, *39*, 591.)
- [101] Hou, J. T.; Li, K.; Qin, C. Q.; Yu, X. Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 612 (in Chinese). (后际挺, 李坤, 覃彩芹, 余孝其, 有机化学, **2018**, *38*, 612.)
- [102] Halliwell, B.; Whiteman, M. *Br. J. Pharmacol.* **2004**, *142*, 231.
- [103] Huang, L. H.; Wu, J. T.; Su, T. L.; Yang, M. C.; Kuo, Y. L.; Kung, F. C. *J. Appl. Polym. Sci.* **2009**, *113*, 3222.
- [104] Selvam, S.; Kundu, K.; Templeman, K. L.; Murthy, N.; García, A. J. *Biomaterials* **2011**, *32*, 7785.
- [105] van Lith, R.; Gregory, E. K.; Yang, J.; Kibbe, M. R.; Ameer, G. A. *Biomaterials* **2014**, *35*, 8113.
- [106] Yang, J.; van Lith, R.; Baler, K.; Hoshi, R. A.; Ameer, G. A. *Biomacromolecules* **2014**, *15*, 3942.
- [107] Ren, K.; Ke, X.; Chen, Z.; Zhao, Y.; He, L.; Yu, P.; Xing, J. Q.; Luo, J.; Xie, J.; Li, J. S. *Carbohydr. Polym.* **2021**, *274*, 118672.
- [108] Zhang, H.; Wang, K.; Yu, M.; He, P.; Qiao, H.; Zhang, H.; Wang, Z. *Biomolecules* **2019**, *9*, 730.
- [109] Wan, L.; Tan, X.; Sun, T.; Sun, Y.; Luo, J.; Li, M. *Mater. Sci. Eng., C* **2020**, *112*, 110886.
- [110] Li, M.; Zhuang, B.; Yu, J. *Chem. Asian J.* **2020**, *15*, 2060.
- [111] Adibnia, V.; Mirbagheri, M.; Faivre, J.; Robert, J.; Lee, J.; Matyjaszewski, K.; Lee, D. W.; Banquy, X. *Prog. Polym. Sci.* **2020**, *110*, 101298.
- [112] Li, Y. J.; Luo, L. J.; Harroun, S. G.; Wei, S. C.; Unnikrishnan, B.; Chang, H. T.; Huang, Y. F.; Lai, J. Y.; Huang, C. C. *Nanoscale* **2019**, *11*, 5580.
- [113] Kaplan, D. L.; Singh, A. *WO 2004050795A2*, **2004**.
- [114] Kurisawa, M.; Chung, J. E.; Kim, Y. J.; Uyama, H.; Kobayashi, S. *Biomacromolecules* **2003**, *4*, 469.
- [115] He, J. *Ph.D. Dissertation*, Nankai University, Tianjin, **2013** (in Chinese). (贺剑, 博士论文, 南开大学, 天津, **2013**.)
- [116] Zhang, A. J.; Zhang, W. J.; Zhang, Y. J.; Guan, Y. *Polym. Bull.* **2011**, *17* (in Chinese). (张爱娟, 张文静, 张拥军, 关英, 高分子通报, **2011**, *17*.)
- [117] Zhang, L. *Ph.D. Dissertation*, Henan University, Kaifeng, **2013** (in Chinese). (张磊, 博士论文, 河南大学, 开封, **2013**.)
- [118] Zhang, L.; Jiang, F.; Gao, Y. H.; Zheng, K.; Cui, Y. C. *Chem. Res.* **2015**, *26*, 351 (in Chinese). (张磊, 江帆, 高亚会, 郑珂, 崔元臣, 化学研究, **2015**, *26*, 351.)
- [119] Wang, Z. Y.; Wang, S. Q.; Wang, K.; Wu, X. Y.; Tu, C. X.; Gao, C. Y. *Macromol. Biosci.* **2021**, *21*, 2100280.
- [120] Zhao, T. J.; Wu, W.; Sui, L. H.; Huang, Q.; Nan, Y. Y.; Liu, J. H.; Ai, K. L. *Bioact. Mater.* **2022**, *7*, 47.
- [121] Liu, J.; Hu, D. D.; Zhou, Q.; Shen, Y. Q. *Sci. Sin. Chim.* **2019**, *49*, 1192 (in Chinese). (刘婧, 胡豆豆, 周泉, 申有青, 中国科学: 化学, **2019**, *49*, 1192.)
- [122] Yao, Y. J.; Li, A. Q.; Wang, S. Q.; Lu, Y. W.; Xie, J. Q.; Zhang, H. L.; Zhang, D. T.; Ding, J.; Wang, Z. Y.; Tu, C. X.; Shen, L. Y.; Zhuang, L. N.; Zhu, Y.; Gao, C. Y. *Biomaterials* **2022**, *282*, 121382.
- [123] Thi, P. L.; Lee, Y.; Tran, D. L.; Thi, T. T. H.; Kang, J. I.; Park, K. M.; Park, K. D. *Acta Biomater.* **2020**, *103*, 142.
- [124] Cheng, H.; Shi, Z.; Yue, K.; Huang, X.; Xu, Y.; Gao, C.; Yao, Z.; Zhang, Y. S.; Wang, J. *Acta Biomater.* **2021**, *124*, 219.
- [125] Wu, H. B.; Li, F. Y.; Shao, W.; Gao, J. Q.; Ling, D. S. *ACS Cent. Sci.* **2019**, *5*, 477.
- [126] Wang, S.; Zheng, H.; Zhou, L.; Cheng, F.; Liu, Z.; Zhang, H.; Wang, L.; Zhang, Q.; He, G.; Zhang, Y. F.; Li, A.; Cheng, Y. L.; Chen, X. S. *Adv. Funct. Mater.* **2021**, *31*, 2009442.
- [127] Qian, F.; Han, Y. H.; Han, Z. Z.; Zhang, D. Y.; Zhang, L.; Zhao, G.; Li, S. S.; Jin, G. L.; Yu, R. T.; Liu, H. M. *Biomaterials* **2021**, *270*, 120675.
- [128] Yu, H.; Jin, F. Y.; Liu, D.; Shu, G. F.; Wang, X. J.; Qi, J.; Sun, M. C.; Yang, P.; Jiang, S. P.; Ying, X. Y.; Du, Y. Z. *Theranostics* **2020**, *10*, 2342.
- [129] Weng, Q. J.; Sun, H.; Fang, C. Y.; Xia, F.; Liao, H. W.; Lee, J. Y.; Wang, J. C.; Xie, A.; Ren, J. F.; Guo, X.; Li, F. Y.; Yang, B.; Ling, D. S. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 1436.
- [130] Xie, J. N.; Wang, C. Y.; Wang, N.; Zhu, S.; Mei, L. Q.; Zhang, X.; Yong, Y.; Li, L. L.; Chen, C. Y.; Huang, C. S.; Gu, Z. J.; Li, Y. L.; Zhao, Y. L. *Biomaterials* **2020**, *224*, 119940.
- [131] Kim, J.; Kim, H. Y.; Song, S. Y.; Go, S. H.; Sohn, H. S.; Baik, S.; Soh, M.; Kim, K.; Kim, D.; Kim, H. C.; Lee, N.; Kim, B. S.; Hyeon, T. *ACS Nano* **2019**, *13*, 3206.
- [132] Cai, G. S.; Wang, S. M.; Zhao, L.; Sun, Y. T.; Yang, D. S.; Lee, R. J.; Zhao, M. H.; Zhang, H.; Zhou, Y. L. *Molecules* **2019**, *24*, 192.
- [133] Hao, C. L.; Qu, A. H.; Xu, L. G.; Sun, M. Z.; Zhang, H. Y.; Xu, C. L.; Kuang, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 1091.
- [134] Wang, Z. Z.; Zhang, Y.; Ju, E. G.; Liu, Z.; Cao, F. F.; Chen, Z. W.; Ren, J. S.; Qu, X. G. *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 3334.

(Lu, Y.)