

基于 cypate 光裂解的新型近红外光响应稀土上转换纳米载药系统^{*}

刘若湄^{a,b} 冯艳辉^{a,b} 李卓^b 卢珊^{*,a,b} 关天用^b 李幸俊^b
刘奕^b 陈卓^b 陈学元^{*,a,b}

(^a 福州大学 化学学院 福州 350108)

(^b 中国科学院福建物质结构研究所 中国科学院功能纳米结构与组装重点实验室 福州 350002)

摘要 光响应药物释放体系具有非侵入性、远程可控且时空分辨率高等特点,在杀菌、抗癌等生物医学领域具有重要应用价值。但目前近红外光响应的光裂解药物递送体系报道较少且光响应效率还有待提高。本工作将稀土纳米颗粒包覆介孔二氧化硅,逐步偶联近红外染料 cypate、金刚烷胺和 β -环糊精来封堵孔口,利用 cypate 的自敏光氧化断键作为光响应开关,成功构建了一种新型近红外光响应稀土上转换纳米载药系统。该纳米载药系统负载抗生素氧氟沙星表现出极低的药物流失率和较高的 808 nm 光照释放效率,并且通过控制光照时间可以满足不同的给药量需求。体外抗菌实验结果进一步验证了该纳米载药系统的光响应药物释放性能。此外,该纳米载药系统在 980 nm 激光激发下的上转换发光较强且不影响药物释放,可以实现纳米载药系统的药物定位和生物成像功能。本研究为发展高效光响应载药体系提供了新的思路。

关键词 上转换纳米颗粒;近红外光响应;近红外染料;药物递送;光裂解

A Novel Near-infrared Responsive Lanthanide Upconversion Nanoplatform for Drug Delivery Based on Photocleavage of Cypate^{*}

Liu, Ruomei^{a,b} Feng, Yanhui^{a,b} Li, Zhuo^b Lu, Shan^{*,a,b} Guan, Tianyong^b Li, Xingjun^b
Liu, Yan^b Chen, Zhuo^b Chen, Xueyuan^{*,a,b}

(^a College of Chemistry, Fuzhou University, Fuzhou 350108, China)

(^b CAS Key Laboratory of Design and Assembly of Functional Nanostructures, Fujian Institute of Research on the Structure of Matter, Chinese Academy of Sciences, Fuzhou 350002, China)

Abstract Light-responsive drug delivery systems (DDS) exhibit the advantages of non-invasive, high controllability and spatio-temporal precision. However, DDS triggered by near-infrared (NIR) light are few and inefficient. In this work, we designed a novel NIR-responsive upconversion nanoplatform for drug delivery. In this nanoplatform, core-shell upconversion nanoparticle (UCNP) NaYF₄:Yb,Er@NaYF₄ was coated by mesoporous silica, and then successively coupled with NIR dye cypate, amantadine (AD) and β -cyclodextrin (β -CD) to block the pores and entrap the drugs. The cypate molecules with the feature of auto-sensitized photooxidation under 808 nm irradiation were, for the first time, employed as light-responsive moieties in DDS. The obtained nanoplatform was characterized by transmission electron microscopy (TEM), X-ray diffraction (XRD), N₂ adsorption/desorption, dynamic light scattering (DLS) and zeta potential analysis. Mechanism of photocleavage of cypate by singlet oxygen (¹O₂) was also investigated by electron spin resonance (ESR) measurement. The nanoplatform loaded with antibiotic ofloxacin (OFL) showed a low drug leakage (6.9%) in the dark condition and a rapid release (50.9%) upon 808 nm irradiation with a relatively low power density of 0.5 W·cm⁻² for 40 min. Moreover, on-demand release of OFL can be achieved by adjusting the irradiation time (0~40 min). *In vitro* antibacterial experiments showed that the nanoplatform had a much better antibacterial effect against *Staphylococcus aureus* after 808 nm irradiation as compared with the group without irradiation. These results further verified the excellent NIR-responsive performance for the designed nanoplatform. In addition, the nanoplatform exhibited strong and stable upconversion luminescence (UCL) under 980 nm excitation, which can be applied for DDS tracing and bioimaging. The cytocompatibility of the nanoplatform was evaluated by methyl thiazolyl tetrazolium (MTT) assay, showing that the nanoplatform had no cytotoxic effect on human embryonic liver cell line (LO2) and exhibited great potentials in versatile bioapplications. Our work may open up a new avenue for the exploration of multi-functional NIR-responsive DDS.

Keywords upconversion nanoparticles; near-infrared light-responsive; near-infrared dye; drug delivery; photocleavage

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

^{*} E-mail: lushan@fjirsm.ac.cn, xchen@fjirsm.ac.cn

Received January 1, 2022; published March 13, 2022.

Supporting information for this article is available free of charge via the Internet at <http://sioc-journal.cn>.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 12174392, 22175179, 22135008) and the Natural Science Foundation of Fujian Province (Nos. 2021I0040, 2021L3024, 2021Y0067).

^{*} 庆祝中国科学院青年创新促进会十年华诞.

项目受国家自然科学基金(Nos. 12174392, 22175179, 22135008)和福建省自然科学基金(Nos. 2021I0040, 2021L3024, 2021Y0067)资助.

1 引言

表面功能化的纳米载药系统可被不同的外界因素刺激(如光、pH、温度等),从而实现药物的可控释放^[1-8]. 这些因素中,光具有清洁无创、远程可控、高时空分辨率等优点,特别是波长在 700~950 nm 范围的近红外光有较深的组织穿透性且不易造成光损伤,因此近红外光响应型纳米载药系统在生物医学领域受到广泛关注^[9-10].

稀土掺杂的上转换纳米颗粒可以被近红外光激发,通过稀土离子连续的光子吸收和能量传递产生紫外-可见-近红外光(UV-Vis-NIR)的荧光发射^[11-15]. 目前,近红外光激发的纳米载药系统主要是通过近红外光激发上转换纳米颗粒产生紫外光,致使其中的紫外光敏感基团如偶氮苯、硝基苄基、香豆素等发生断裂或异构化,从而破坏纳米载体结构并释放药物^[16-21]. 但是紫外发射部分的上转换效率一般较低且需要较高功率密度的激光进行照射^[22],因此在实际应用中受到一定限制. 另一种近红外光响应模式是利用上转换纳米颗粒的可见光发射激发光敏剂产生单线态氧,并由单线态氧来破坏敏感分子释放药物. 而目前可用的单线态氧响应分子种类较少(目前报道仅有硫缩酮醇分子、双硫基烯烃分子等)^[23-27],而且过程还受到能量传递效率、单线态氧扩散距离等因素限制,光响应效率较低.

在此,我们构建了以近红外染料 cypate 为光响应分子的新型纳米载药系统,由于低功率密度的 808 nm 激光可直接激发 cypate 发生自敏光氧化断键,该体系具有较高的光响应效率. 具体构建方法如图 1 所示,在上转换纳米颗粒外包覆介孔二氧化硅,将 cypate 偶联于二氧化硅孔口处,进一步连接金刚烷胺(AD)后进行药物装载,最后利用 β -环糊精(β -CD)与 AD 的络合作用将载药纳米颗粒进行包封. β -CD 为环状低聚糖,无毒、水溶性好,且尺寸约为 1.5 nm,与二氧化硅介孔较匹配,可将药物限制于孔内^[28]. 当 808 nm 近红外光激发载药系统时, cypate 光裂解导致 AD 与 β -CD 分子脱落,从而释放药物. 此外,纳米载药系统作为探针用于生物体内实时

定位追踪以及对病灶的可视化成像,必须具备高效稳定的发光,同时不能触发药物释放. 该系统的 980 nm 激发上转换发射既不影响 cypate 断键,也不受 cypate 发光影响,可独立实现纳米载药系统的定位和成像等功能.

氧氟沙星(OFL)作为一种常用的广谱抗生素,目前的给药方法主要是注射或口服的全身给药以及局部外用给药,而对于一些内创手术如骨折内固定术等,术后预防感染以全身给药为主,导致药物生物利用度低且增大了全身毒性^[29-32]. 本研究选用 OFL 为药物模型制备纳米载药系统,并且进行了纳米载药系统体外抗菌活性的验证,通过近红外光控实现药物的缓释,有助于在局部感染区域调节氧氟沙星的缓慢释放,提高其生物利用度,有很好的临床应用前景.

2 结果与讨论

2.1 上转换纳米载药系统的构建

采用本课题组发展的固液热分解法合成 $\text{NaYF}_4:\text{Yb},\text{Er}/\text{NaYF}_4$ 上转换纳米晶(UCNP)^[33],并通过溶胶凝胶法对 UCNP 进行介孔二氧化硅(MS)包覆^[34],得到 UCNP@MS. 透射电镜(TEM)显示 UCNP 呈六边形,平均尺寸为 120 nm,分散性良好(如图 2A); UCNP@MS 呈球形结构,介孔二氧化硅均匀包覆在 UCNP 表面,厚度约为 30 nm(如图 2B). X-射线粉末衍射(XRD)结果表明, UCNP 所有的衍射峰与六方相 NaYF_4 的标准卡片相符合(JCPDS NO. 16-0334);介孔二氧化硅包覆后, UCNP 物相不变, $2\theta=23^\circ$ 处出现无定形介孔二氧化硅的衍射峰(如图 2C). UCNP@MS 的氮气吸附-脱附等温线属于 IV 型等温线(如图 2D),计算得到其表面积和孔体积分别为 $267\text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$ 和 $0.32\text{ cm}^3\cdot\text{g}^{-1}$,孔径约为 2.5 nm,表明该材料具有介孔结构,有利于小分子药物的负载.

为实现纳米载药系统的近红外光响应释放性能,我们对 UCNP@MS 材料进行多步骤的功能化修饰. 首先将 UCNP@MS 的介孔二氧化硅表面进行氨基改性(UCNP@MS-NH₂),通过酰胺键偶联近红外染料 cypate

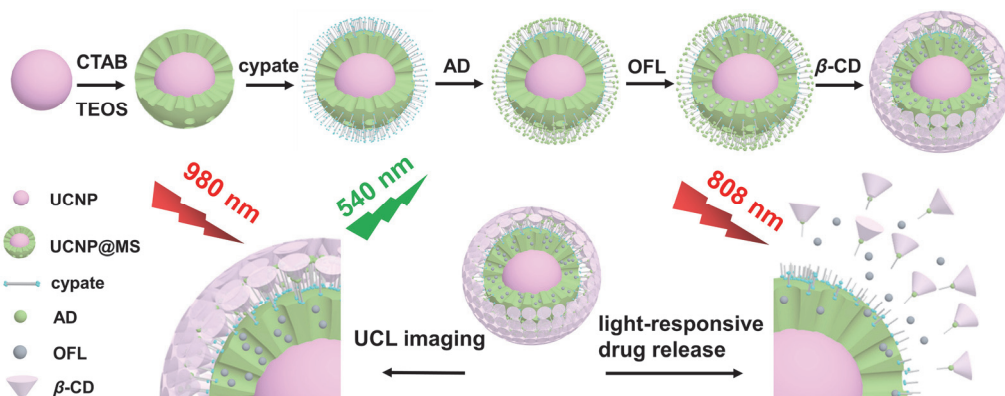


图 1 近红外光响应纳米载药系统的构建及应用示意图

Figure 1 Illustration of the fabrication of near-infrared (NIR) light responsive upconversion nanoplatfor for drug delivery

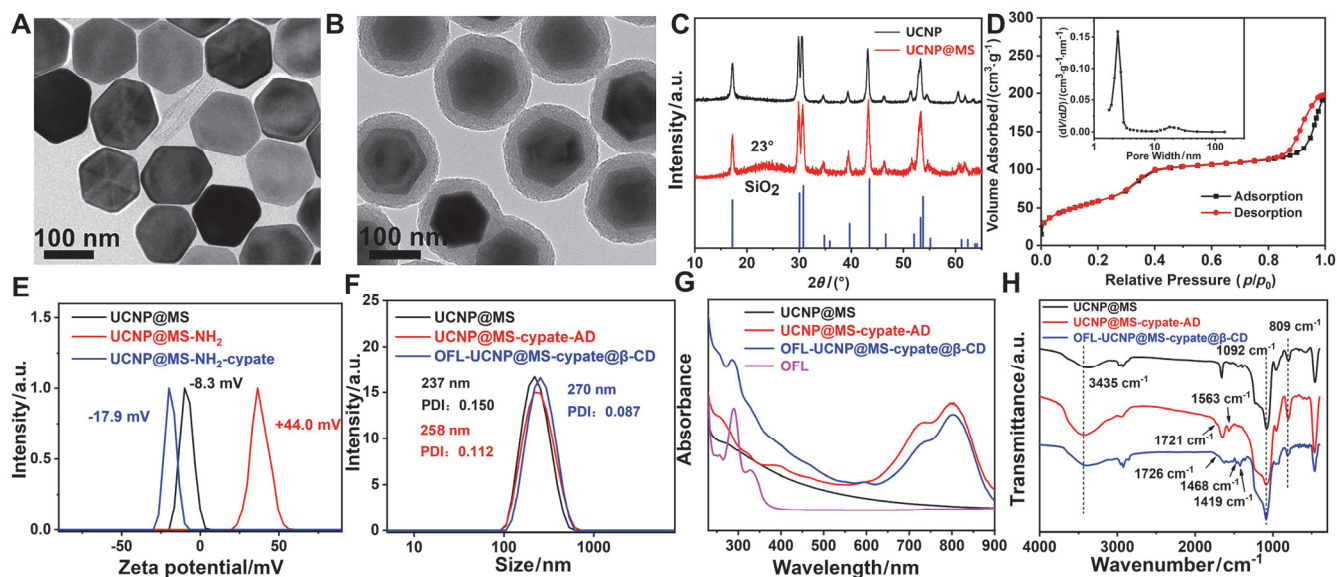


图2 (A) UCNP 和(B) UCNP@MS 的 TEM 图. (C) UCNP 和 UCNP@MS 的 XRD 图. (D) UCNP@MS 的氮气吸附-脱附等温线和孔径分布图. (E) UCNP@MS、UCNP@MS-NH₂ 和 UCNP@MS-NH₂-cypate 的 zeta 电位. (F) UCNP@MS、UCNP@MS-cypate-AD、OFL-UCNP@MS-cypate@β-CD 水溶液中的粒径分布图. (G) UCNP@MS、UCNP@MS-cypate-AD、OFL-UCNP@MS-cypate@β-CD 及 OFL 的紫外-可见-近红外吸收光谱. (H) UCNP@MS、UCNP@MS-cypate-AD 和 OFL-UCNP@MS-cypate@β-CD 的红外谱图

Figure 2 TEM images of (A) UCNP and (B) UCNP@MS. (C) XRD patterns of UCNP and UCNP@MS. (D) N₂ adsorption/desorption isotherm and pore size distribution of UCNP@MS. (E) Zeta potentials of UCNP@MS, UCNP@MS-NH₂, UCNP@MS-NH₂-cypate. (F) Hydrodynamic size distributions of UCNP@MS, UCNP@MS-cypate-AD and OFL-UCNP@MS-cypate@β-CD. (G) UV-Vis-NIR absorption spectra of UCNP@MS, UCNP@MS-cypate-AD, OFL-UCNP@MS-cypate@β-CD and OFL. (H) FT-IR spectra of UCNP@MS, UCNP@MS-cypate-AD, and OFL-UCNP@MS-cypate@β-CD

(UCNP@MS-cypate); cypate 分子含有两个羧基, 由于空间位阻, 其中一个羧基与二氧化硅孔口处的氨基偶联, 另一个羧基进一步连接 AD 客体分子, 得到 UCNP@MS-cypate-AD. 该材料进行抗生素 OFL 负载后, 利用 β-CD 与 AD 的主客体络合作用封堵孔口, 形成最终的光响应载药系统 OFL-UCNP@MS-cypate@β-CD.

我们对材料功能化修饰前后的 zeta 电位进行分析. 如图 2E 所示, 未经修饰的 UCNP@MS 由于表面硅羟基的存在, zeta 电位为 -8.3 mV, 经过氨基改性后 zeta 电位增加到 +44.0 mV, 偶联 cypate 后纳米颗粒表面由氨基变成 cypate 的羧基, 电位下降至 -17.9 mV. 采用动态光散射法(DLS)对材料的粒径及分散情况进行测试, 如图 2F, UCNP@MS、UCNP@MS-cypate-AD 和 OFL-UCNP@MS-cypate@β-CD 的平均水合粒径分别为 237、258 和 270 nm, 相应的多分散指数(PDI)分别为 0.150、0.112 和 0.087, 这些结果表明材料在修饰过程中粒径逐渐增大, 各纳米颗粒尺寸均匀且很少聚集. 图 2G 为材料的紫外-可见-近红外吸收谱图, UCNP@MS 偶联 cypate 后, 800 nm 处呈现 cypate 的近红外吸收峰. 负载药物后的 OFL-UCNP@MS-cypate@β-CD 在 290 nm 处的吸收峰与纯药物 OFL 吸收位置一致, 证明了药物的成功装载. 通过计算得到 OFL 的负载量为 5.9% (w) (见支持信息, 图 S2). 红外吸收谱图进一步验证材料的功能化修饰(如图 2H), 所有样品在 3435、1092 和 809 cm⁻¹ 附近呈现二氧化硅的特征峰. 连接 cypate 和 AD 分子后, 出现 1721 cm⁻¹ 处弱的酰胺 I 带吸收峰以及 1563 cm⁻¹ 处金刚烷胺

的特征吸收峰. OFL-UCNP@MS-cypate@β-CD 中的 1468 和 1419 cm⁻¹ 处的吸收峰归因于 β-CD 的骨架振动^[37].

2.2 系统中 cypate 光裂解效率及机理探讨

我们对上述制备的纳米载药系统进行光裂解效率测试. OFL-UCNP@MS-cypate@β-CD 在功率密度为 0.5 W·cm⁻² 的 808 nm 激光下持续照射, 并每隔 4 min 测试其吸收谱的变化. 如图 3A 和 3B 所示, 体系中 cypate 的吸收峰强度先快速下降, 后变化趋于平缓, 10 min 和 30 min 分别下降至 60% 和 30%. 初始材料溶液呈浅绿色, 光照 40 min 后接近无色. 作为对照, 我们合成了材料 OFL-UCNP@MB@MS-cypate@β-CD, 其中光敏剂亚甲基蓝(MB)吸收 980 nm 激发的上转换红光并产生 ¹O₂, 进一步破坏 cypate 的多甲炔链. 该体系受到上转换效率、能量传递效率以及 ¹O₂ 水中扩散距离的限制, 光裂解效率很低, 980 nm 照射 30 min 仅使 cypate 吸收下降 6% (如图 3B, 曲线 b), 光响应效果远不如 808 nm 直接激发的 OFL-UCNP@MS-cypate@β-CD 体系. 此外, 纳米载药系统 OFL-UCNP@MS-cypate@β-CD 在 980 nm 激光照射下吸收几乎不变(如图 3B, 曲线 a), 说明体系中的 cypate 在 980 nm 照射下具有很好的稳定性, 980 nm 可以作为载药体系示踪光源, 不影响药物释放.

Cypate 在 808 nm 激光激发下的快速光降解是由染料的自敏光氧化反应所致. 已有研究表明, 这类近红外菁染料的光降解主要机理是染料吸收光后激发到三重态, 继而敏化氧分子而产生 ¹O₂, ¹O₂ 攻击染料中的聚甲

川链, 导致分子链断裂(如图 3C). 我们以 2,2,6,6-四甲基哌啶(TEMP)做为 $^1\text{O}_2$ 捕获剂, 用 808 nm 激光照射纳米载药系统 5 min 后, 进行顺磁共振(ESR)测定. 图 3D 显示体系产生了很强的氮氧自由基 TEMPO 信号, 进一步验证了体系的光裂解机理^[36].

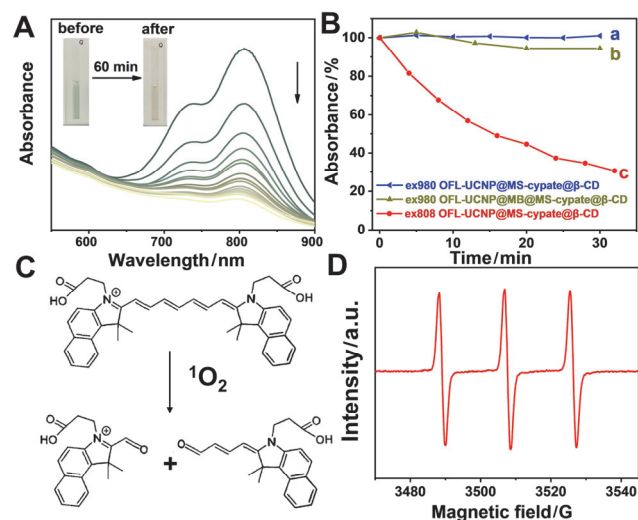


图 3 (A) 808 nm 激发下 OFL-UCNP@MS-cypate@ β -CD 的吸收光谱变化. (B) 不同体系中 cypate 光裂解效率比较. (C) cypate 光裂解机理. (D) 808 nm 激光照射后 OFL-UCNP@MS-cypate@ β -CD 的顺磁共振波谱

Figure 3 (A) Variation of absorption spectra of OFL-UCNP@MS-cypate@ β -CD under excitation at 808 nm. (B) Comparison of photocleavage efficiency of cypate in different nanoplateforms. (C) Mechanism of photocleavage of cypate by $^1\text{O}_2$. (D) ESR spectrum of OFL-UCNP@MS-cypate@ β -CD after 808 nm laser irradiation

2.3 纳米载药体系的光响应释药及抗菌应用

为了验证纳米载药体系的光响应可控释放性能, 我们首先测试了在持续 808 nm 激光(功率密度 $0.5 \text{ W} \cdot \text{cm}^{-2}$)照射 120 min 过程中, OFL-UCNP@MS-cypate@ β -CD 体系释放到环境中的抗生素 OFL 的吸收曲线变化. 如图 4A 所示, 随着光照时间的延长, OFL 吸收峰不断增高, 表明药物释放量持续增多. 随后我们考察不同光照时间以及黑暗环境下纳米载药体系的药物释放过程(图 4B). 结果显示, 黑暗条件下经过 120 min, OFL 仅释放 6.9%, 说明载药体系具有良好的封装效果, 非响应条件下的物流失率很低; 随着激光照射时间增加为 10 min、20 min 和 40 min 时, 体系的 OFL 释放速率逐渐增大, 释放量依次为 29.9%、41.2% 和 50.9%; 当照射时间增大到 60 min、90 min 以及 120 min 时, OFL 释放曲线与 40 min 相似, 说明 40 min 后体系中 cypate 大部分已经光裂解, 继续光照不再影响体系的药物释放. 该结果与图 3A 中 cypate 光降解效率吻合. 随着 808 nm 激光照射, cypate 光降解效率逐渐降低, 因此光照时间增大至一定程度后, cypate 断键完全, 药物释放速率的增加也不再明显. 光控释放实验表明, 纳米载药体系可以在低功率 808 nm 条件下触发释放药物, 并通过不同光照时间(0~40

min)可以有效控制药物的释放速率. 另外, 在 980 nm 激光照射下, 纳米载药体系有着良好的发光稳定性(如图 4C), 不受药物释放的干扰, 因此可在释药过程中起到探针定位、成像等功能.

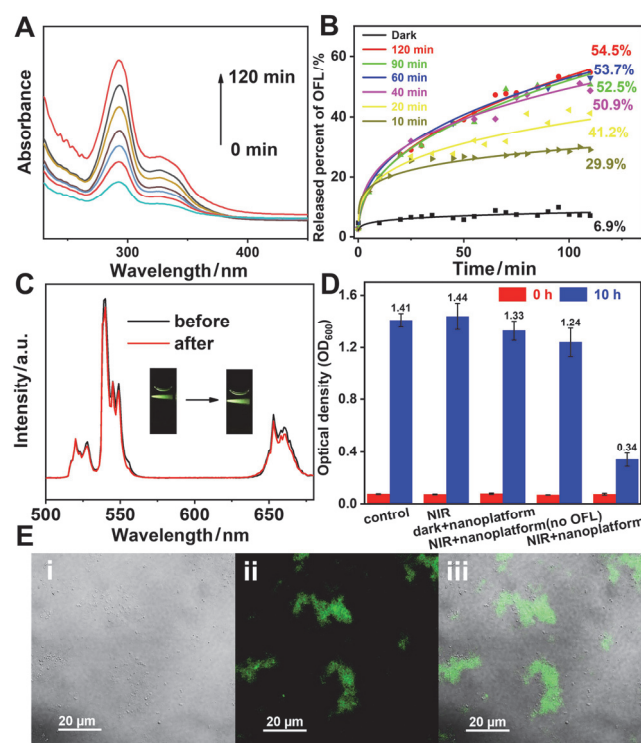


图 4 (A) 808 nm 光照下从纳米载药系统逐步释放的 OFL 的吸收谱. (B) 不同 808 nm 激光照射时间下的纳米载药系统的 OFL 释放曲线. (C) 纳米载药体系在药物释放前后的 980 nm 激发上转换光谱以及发光照片. (D) 不同处理条件对金黄色葡萄球菌的抗菌效果. (E) 纳米载药系统孵育金黄色葡萄球菌的 CLSM 图像, 从左至右分别为(i)明场像、(ii) 980 nm 激光照射下的绿色上转换发光成像以及(iii)叠加图像

Figure 4 (A) Absorption spectra of OFL released from nanoplateform with time under 808 nm irradiation. (B) Release profiles of OFL from nanoplateform with different irradiation time of 808 nm. (C) Upconversion luminescence (UCL) spectra and corresponding UCL photographs of nanoplateform excited by 980 nm before and after drug release. (D) Anti-bacterial effect on *Staphylococcus aureus* (SA) with different treatments. (E) CLSM images of SA incubated with nanoplateform: (i) bright-field image, (ii) green UCL image excited by 980 nm, and (iii) the overlay image

为进一步完善纳米载药系统的功能验证, 我们将所制备的纳米载药系统进行体外抗菌应用. 以金黄色葡萄球菌为目标细菌, 使用多功能微孔板读取器监测细菌悬液在 600 nm 处的光密度($\text{OD}_{600 \text{ nm}}$)来评估纳米载药系统的体外抗菌活性. 在 Luria-Bertani (LB) 培养基中加入金黄色葡萄球菌 ($1 \times 10^6 \text{ CFU} \cdot \text{mL}^{-1}$) 和 OFL-UCNP@MS-cypate@ β -CD ($1 \mu\text{g} \cdot \mu\text{L}^{-1}$), 808 nm 激光光照 30 min 后孵育 10 h, 同时设置对照组, 利用其对金黄色葡萄球菌增殖的抑制来评估纳米载药系统的抗菌活性.

如图 4D 所示, 无任何处理的对照组细菌光密度达到 1.41, 而加入 OFL-UCNP@MS-cypate@ β -CD 纳米载

药体系并进行光控释放 OFL 实验组, 平均光密度只有 0.34, 表现出显著的抗菌效果. 我们对比了加入纳米载药系统但未经光照体系, 细菌光密度值为 1.33, 抗菌效果不明显. 而且单独 808 nm 光照也无任何细菌抑制效果. 考虑到 cypate 是一种光热试剂, 我们同时对比了无负载 OFL 的体系 UCNP@MS-cypate@ β -CD 的抗菌效果. 结果显示光照 30 min 后该组的细菌光密度为 1.24, 跟对照组相比只有略微下降. 原因归结为纳米体系中的 cypate 只偶联在材料表面, 其数量有限且逐渐被光氧化, 因此光热抗菌作用有限, 对纳米载药体系的影响可忽略. 所有抗菌实验结果再次验证了我们所设计的纳米载药系统具有良好的近红外光响应释放性能. 除此之外, 在共聚焦激光扫描显微镜(CLSM)下可观察到纳米载药系统与金黄色葡萄球菌共孵育的上转换成像(如图 4E). 纳米载药系统与细菌结合, 在 980 nm 激光激发下呈现明显的上转换绿光发射, 因此纳米载药系统可以同时作为发光探针, 用于药物定位和生物成像.

为了评估 OFL-UCNP@MS-cypate@ β -CD 纳米载药体系的生物相容性, 我们选取人正常肝细胞(LO2), 通过 MTT 法测试其细胞毒性. 结果显示, 不同浓度材料(0、125、250、500 和 1000 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)孵育 2 h 后, LO2 细胞存活率变化不大, 且均在 95% 以上(见支持信息, 图 S3), 体现出 OFL-UCNP@MS-cypate@ β -CD 纳米载药体系极低的生物毒性, 也展示其在体内药物递送应用的良好潜力.

3 结论

本工作成功构建了一种新型近红外光响应稀土上转换纳米载药系统 OFL-UCNP@MS-cypate@ β -CD. 该系统以 UCNP 为核, 包覆介孔二氧化硅, 在孔口处偶联近红外染料 cypate 以及 AD 分子, 并利用 AD 与 β -CD 的络合作用封堵药物. 将此纳米载药系统用于负载抗生素氧氟沙星 OFL, 研究结果表明 OFL 稳定封装于介孔内, 并在较低功率密度的 808 nm 激光下快速响应释放. 由于体系中的 cypate 发生自敏光氧化反应而断键, 载药系统光响应效率高, 并且控制不同光照时间可以满足定量给药需求. 体外抗菌实验表明 OFL-UCNP@MS-cypate@ β -CD 在 808 nm 激光照射下的抗菌效果远高于非光照条件, 进一步验证了纳米载药系统的光控释放性能. 此外, 纳米载药系统在 980 nm 激光激发下具有较强的上转换发光, 可实现纳米载药系统的定位、成像等多功能设计.

References

- [1] Lakkadwala, S.; Dos Santos Rodrigues, B.; Sun, C.; Singh, J. J. *Control. Release* **2019**, 307, 247.

- [2] Lu, S.; Tu, D.; Li, X.; Li, R.; Chen, X. *Nano Res.* **2015**, 9, 187.
 [3] Luther, D. C.; Huang, R.; Jeon, T.; Zhang, X.; Lee, Y. W.; Nagaraj, H.; Rotello, V. M. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2020**, 156, 188.
 [4] Wang, Q.; Jiang, H.; Li, Y.; Chen, W.; Li, H.; Peng, K.; Zhang, Z.; Sun, X. *Biomaterials* **2017**, 122, 10.
 [5] Yadav, S.; van Vlerken, L. E.; Little, S. R.; Amiji, M. M. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2009**, 63, 711.
 [6] Zhang, M.; Song, R.; Liu, Y.; Yi, Z.; Meng, X.; Zhang, J.; Tang, Z.; Yao, Z.; Liu, Y.; Liu, X.; Bu, W. *Chem* **2019**, 5, 2171.
 [7] Cai, Z.; Zhang, Y.; Jiang, L.; Zhu, J. *Acta Chim. Sinica* **2021**, 79, 481 (in Chinese). (蔡政, 张颖雯, 姜立萍, 朱俊杰, 化学学报, **2021**, 79, 481.)
 [8] Han, X.; Zhang, L.; Zhang, Q.; Sui, X.; Qian, M.; Chen, Q.; Wang, J. *Acta Chim. Sinica* **2021**, 79, 794. (in Chinese). (韩旭, 张留伟, 张强, 晁晔航, 钱明, 陈麒先, 王静云, 化学学报, **2021**, 79, 794.)
 [9] Liu, G.; Liu, W.; Dong, C. *Polym. Chem.* **2013**, 4, 3431.
 [10] Shi, B.; Ren, N.; Gu, L.; Xu, G.; Wang, R.; Zhu, T.; Zhu, Y.; Fan, C.; Zhao, C.; Tian, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 16826.
 [11] Li, Z.; Lu, S.; Liu, W.; Dai, T.; Ke, J.; Li, X.; Li, R.; Zhang, Y.; Chen, Z.; Chen, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 19201.
 [12] Huang, J.; Li, Z.; Liu, Z. *Acta Chim. Sinica* **2021**, 79, 1049 (in Chinese). (黄菊, 李贞, 刘志洪, 化学学报, **2021**, 79, 1049.)
 [13] Xu, J.; Shi, R.; Chen, G.; Dong, S.; Yang, P.; Zhang, Z.; Niu, N.; Gai, S.; He, F.; Fu, Y.; Lin, J. *ACS Nano* **2020**, 14, 9613.
 [14] Xu, J.; Zhou, J.; Chen, Y.; Yang, P.; Lin, J. *Coord. Chem. Rev.* **2020**, 415, 213328.
 [15] Zheng, W.; Huang, P.; Tu, D.; Ma, E.; Zhu, H.; Chen, X. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 1379.
 [16] Cui, L.; Zhang, F.; Wang, Q.; Lin, H.; Yang, C.; Zhang, T.; Tong, R.; An, N.; Qu, F. *J. Mater. Chem. B* **2015**, 3, 7046.
 [17] Liu, J.; Bu, W.; Pan, L.; Shi, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 4375.
 [18] Yan, B.; Boyer, J. C.; Branda, N. R.; Zhao, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 19714.
 [19] Yan, B.; Boyer, J. C.; Habault, D.; Branda, N. R.; Zhao, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 16558.
 [20] Yao, C.; Wang, P.; Li, X.; Hu, X.; Hou, J.; Wang, L.; Zhang, F. *Adv. Mater.* **2016**, 28, 9341.
 [21] Zhao, L.; Peng, J.; Huang, Q.; Li, C.; Chen, M.; Sun, Y.; Lin, Q.; Zhu, L.; Li, F. *Adv. Funct. Mater.* **2014**, 24, 363.
 [22] Bao, G.; Wen, S.; Lin, G.; Yuan, J.; Lin, J.; Wong, K.-L.; Bünzli, J.-C. G.; Jin, D. *Coord. Chem. Rev.* **2021**, 429, 213642.
 [23] Chen, D.; Zhang, G.; Li, R.; Guan, M.; Wang, X.; Zou, T.; Zhang, Y.; Wang, C.; Shu, C.; Hong, H.; Wan, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 7373.
 [24] Wang, H.; Han, R. L.; Yang, L. M.; Shi, J. H.; Liu, Z. J.; Hu, Y.; Wang, Y.; Liu, S. J.; Gan, Y. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2016**, 8, 4416.
 [25] Wang, X.; Meng, G.; Zhang, S.; Liu, X. *Sci. Rep.* **2016**, 6, 29911.
 [26] Yang, G.; Sun, X.; Liu, J.; Feng, L.; Liu, Z. *Adv. Funct. Mater.* **2016**, 26, 4722.
 [27] Zhang, T.; Lin, H.; Cui, L.; An, N.; Tong, R.; Chen, Y.; Yang, C.; Li, X.; Liu, J.; Qu, F. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2016**, 2016, 1206.
 [28] Li, N.; Chen, Y.; Zhang, Y. M.; Yang, Y.; Su, Y.; Chen, J. T.; Liu, Y. *Sci. Rep.* **2014**, 4, 4164.
 [29] Cuggino, J. C.; Contreras, C. B.; Jimenez-Kairuz, A.; Maletto, B. A.; Alvarez Igarzabal, C. I. *Mol. Pharm.* **2014**, 11, 2239.
 [30] Li, J.; Li, S.; He, Z. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* **2017**, 71, 999.
 [31] Sezer, A. D.; Akbuga, J. *Pharm. Dev. Technol.* **2012**, 17, 118.
 [32] Xie, J.; Wang, C.; Ning, Q.; Gao, Q.; Gao, C.; Gou, Z.; Ye, J. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **2017**, 255, 2173.
 [33] You, W.; Tu, D.; Zheng, W.; Shang, X.; Song, X.; Zhou, S.; Liu, Y.; Li, R.; Chen, X. *Nanoscale* **2018**, 10, 11477.
 [34] Li, C.; Liu, J.; Alonso, S.; Li, F.; Zhang, Y. *Nanoscale* **2012**, 4, 6065.
 [35] Zhang, Y. M.; Liu, Y. H.; Liu, Y. *Adv. Mater.* **2020**, 32, e1806158.
 [36] James, N. S.; Cheruku, R. R.; Missert, J. R.; Sunar, U.; Pandey, R. K. *Molecules* **2018**, 23, 1842.

(Cheng, B.)