

纳米酶介导的炎症肠道疾病治疗研究进展*

陈其文 张先正*

(武汉大学化学与分子科学学院 生物医用高分子材料教育部重点实验室 武汉 430072)

摘要 近年来, 炎症肠道疾病(Inflammatory bowel diseases, IBD)的发病率越来越高, 给全球的公共健康带来了沉重的负担。目前, 人们主要使用抗炎药、抗生素、生物抗体及免疫调节剂等药物来抑制炎症反应治疗 IBD, 但疗效并不理想。生物酶具有高效、专一的催化活性, 在炎症疾病诊疗领域引起了广泛的研究兴趣。但生物酶纯化困难、在生物体内易失活, 限制了其进一步应用。相比于生物酶, 纳米酶制备简单、结构稳定、类酶催化活性高, 近年来将纳米酶应用于生物医药领域受到了广泛的关注, 如抗癌、抗菌、抗炎等。本综述总结了近年来纳米酶在 IBD 治疗方面的研究进展, 重点介绍了所用纳米酶的组成、合成方法、催化特性及治疗机制。文中进一步讨论了目前用于 IBD 治疗纳米酶的应用限制, 并对未来用于 IBD 治疗的纳米酶的构建进行了展望。

关键词 纳米酶; 催化活性; 抗炎; 肠道炎症

Reserach Advances on Nanozyme-Guided Therapy of Inflammatory Bowel Diseases*

Chen, Qiwen Zhang, Xianzheng*

(Key Laboratory of Biomedical Polymers of Ministry of Education, College of Chemistry and Molecular Sciences, Wuhan University, Wuhan 430072)

Abstract Recently, the increasing morbidity of inflammatory bowel diseases (IBD) has become a threat to public health around the world. At present, anti-inflammatory drugs, antibiotics, biological antibodies, and immunomodulators are widely used to treat IBD through suppressing inflammation response, but the therapeutic effects are not always satisfied. Biological enzymes have highly efficient and specific catalytic activity, which has aroused extensive research interest in diagnosis and treatment of inflammatory diseases. However, bioenzymes are difficult to be purified and are easy to be inactivated within organism, which limits its further applications. Compared with bioenzymes, nanozymes have simple preparation procedure, stable structure and high enzyme-like catalytic activity. Very recently, nanozymes have been widely used in the field of biomedicine, such as anti-cancer, antibacterial, anti-inflammation and so on. In this review, recent research advances of nanozymes for treatment of IBD are summarized by introducing typical studies, focusing on the composition, synthesis methods, catalytic properties and therapeutic mechanisms of the used nanozymes. This review also discusses the limitations of the current application of nanozymes for the treatment of IBD, and the prospect of the future construction of nanozymes for treatment of IBD.

Keywords nanozymes; catalytic activity; anti-inflammation; intestinal inflammation

1 引言

炎症肠道疾病(Inflammatory bowel diseases, IBD), 包括溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)和克罗恩疾病(Crohn's disease, CD), 是慢性易复发的肠道疾病^[1]。该病患者的临床症状包括腹泻、腹痛、恶心呕吐、食欲不振等, 同时伴有身体发热、贫血及营养不良, 严重时还可能会出现肛周病变, 或累及其它组织病变^[2]。据报道, 近年来该病发病率呈上涨的趋势, 目前大约 0.2%的欧

洲人口患有该疾病^[3]。随着工业化和城市化的不断发展, 过去 20 年中, IBD 在亚洲、非洲、南美洲及中东地区的发病率和流行率迅速上升, 发病率呈全球化上升趋势^[4-5]。大多数 IBD 患者会在青少年时期发病, 该病病程长、并发症多、需要长期用药、影响生活质量^[6]。并且, 慢性 IBD 患者长期接触基因毒素或致癌物容易演变成癌症, 特别是产肠毒素肠道细菌丰度增加的患者^[7-8]。总的来说, IBD 患者很难被治愈, 且会反复发作, 严重影响 IBD 患者的生活质量, 增加患者的死亡风险。该疾病已

* Dedicated to the 90th anniversary of *Acta Chimica Sinica*.

* E-mail: xz-zhang@whu.edu.cn

Received April 19, 2023; published June 6, 2023.

Project supported by the National Key Research and Development Program of China (No. 2019YFA0905603), the National Natural Science Foundation of China (Nos. 22135005, 52131302, 51833007) and China Postdoctoral Science Foundation (Nos. 2021TQ0250, 2022M712456).

* 庆祝《化学学报》创刊 90 周年。

项目受国家重点研发计划(No. 2019YFA0905603)、国家自然科学基金(Nos. 22135005, 52131302, 51833007)和博士后科学基金(Nos. 2021TQ0250, 2022M712456)资助。

然成为重大公共健康问题. 因此, 有效治疗 IBD 是重大医学问题, 具有重要的研究意义.

目前, IBD 的发病机制尚未彻底研究清楚, 但一般认为可能与遗传、环境、肠道微生态、免疫失衡等多种因素有关^[9-10]. 与健康肠道相比, IBD 肠道微环境表现出炎性物质(活性氧(Reactive oxygen species, ROS)及活性氮(Reactive nitrogen species, RNS)水平升高、炎性细胞及促炎细胞因子增加、免疫系统功能紊乱、肠道黏膜及上皮细胞受损、肠道菌群组成发生变化等, 这些机体功能发生变化最终都可能导致肠黏膜屏障障碍和免疫系统严重失调, 从而导致持续的过炎症反应^[11-13]. 通常, 主要通过应用抗炎药物(如 5-氨基水杨酸)、免疫调节剂(如地塞米松)、单克隆抗体(如 anti-TNF- α)或是抗生素(如甲硝唑)来消除炎症、抑制肠道炎症反应来达到缓解肠炎的目的^[14-16]. 最近, 一些纳米药物及生物工程化的益生菌也被用来治疗 IBD^[17-22]. 但以上方法只能缓解炎症, 减少复发频率, 预防并发症, 尽可能提高患者生活质量, 并不能彻底治疗 IBD. 且上述药物会造成一定的副作用, 如可能会造成组织毒性, 抗生素耐药, 自免疫疾病, 电解质紊乱, 骨质疏松等^[15,23-25]. 因此亟需寻找更安全有效的肠道炎症抑制方法来有效治疗 IBD.

生物酶具有多样、高效、专一的催化活性, 在抗炎治疗领域得到了广泛的应用^[26]. 但生物酶纯化困难、不易储存、在生物体内易失活、需要载体封装递送, 限制了其进一步发展及应用^[27-28]. 相比于生物酶, 纳米酶制备简单、结构稳定、类酶催化活性高, 可有效地进行生物检测及抗炎治疗^[29-33]. 在本文, 我们系统综述了目前发展的具有抗炎作用的纳米酶种类, 阐述了其仿生酶催化特性. 接下来, 依据抗炎纳米酶的组成通过介绍经典工作重点强调了其治疗 IBD 中的应用(图 1). 此外, 我们进一步讨论了目前纳米酶在炎症肠病治疗中的限制, 以及进一步的发展方向.

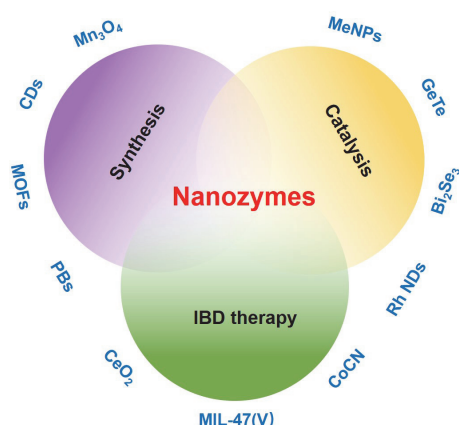


图 1 用于 IBD 治疗的纳米酶

Figure 1 Nanozymes used for IBD therapy

2 具有抗炎性能的纳米酶

组织炎症主要是由于活性氧(reactive oxygen species, ROS)或活性氮(reactive nitrogen species, RNS)过量产生造成的, ROS 主要包括超氧自由基($O_2^{\cdot-}$), 过氧化氢(H_2O_2)及羟基自由基($\cdot OH$), RNS 主要包括过氧亚硝酸阴离子($ONOO^-$)及 $\cdot NO$ ^[53-54]等. 在生物系统中, 天然抗炎酶主要包括超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)及过氧化物酶(POD)等, 因此具有抗炎活性的纳米酶主要具有仿生 SOD, CAT, GPx 或 POD 催化活性及 $\cdot OH$, $ONOO^-$, $\cdot NO$ 清除能力^[30-31,55-58]. 近年来, 各种具有抗炎活性的纳米酶已经被开发出来, 并在抗炎治疗中得到了广泛地应用(表 1). 例如, 研究发现含有 Fe^{3+}/Fe^{2+} 氧化还原对的四氧化铁(Fe_3O_4)具有变价性, 通过乒乓机制催化底物^[59]; 黑色素纳米粒子具有酚/醌基团转换能力, 因此可有效传递电子^[50]. 这些特性赋予它们高效的 CAT 催化活性, 可应用于中风、衰老及神经退行性疾病相关的炎症性疾病治疗^[39,50]. 另外, 一些含可变价金属的硫氧化物纳米粒子因其有高的氧化还原电位及丰富的氧空位, 可提高电子转移速率, 因此具有多种酶催化活性^[60]. 例如, 金属有机框架材料(MOF)、二氧化锰(MnO_2)、二氧化铈(CeO_2)及二硫化钼(MoS_2)纳米粒子具有 SOD 及 CAT 双重酶催化活性, 可用于肿瘤治疗^[61]、细胞活性保护^[40]、帕金森疾病^[62]及骨关节炎^[43]等疾病的治疗. 一些共掺杂的纳米粒子综合了多种成分类酶活性, 因此除了具有多酶催化活性, 对一些活性氧物质和活性氮物质也同时具有良好的清除效果. 如铂(Pt)掺杂的 CeO_2 除了具有 POD, SOD, CAT, GPx 四酶催化活性, 还可清除 $\cdot OH$ 和 $ONOO^-$ ^[63]. 此外, PtPdMo 三金属共掺杂的纳米酶具有 POD 及 CAT 双酶活性, 还可高效清除 $\cdot OH$, 1O_2 以及 $\cdot NO$ ^[47]. 这两种纳米酶对脑损伤相关炎症消除都起到了很好的作用. 此外, 负载在惰性基底上的孤立金属单原子因其具有高活性的金属催化中心及大的催化表面积, 展现了超高的催化活性用于抗炎应用, 如 Fe 单原子^[37]、Rh 单原子^[36]及 Ir 单原子^[35]等. 一些非金属杂化体也表现出了优异的抗炎酶活性, 如硒本身就参与体内 GPx 蛋白合成, 因此硒掺杂的聚多巴胺($Se@Pda$)与硒掺杂的氧化石墨烯($GO-Se$)都表现出了优异的 GPx 活性^[51-52], 可在抗炎及细胞保护方面得到有效应用. 碳基材料因其表面具有丰富的活性基团及不饱和结构活性位点, 结构稳定且易于修饰, 也表现出了 SOD 及 CAT 类酶活性, 且可有效清除 RNS, 可用于抗炎治疗^[48-49].

除了上述纳米酶, 近年来, 许许多多具有抗炎活性的纳米酶被开发出来, 主要包括金属氧化物、多金属共掺杂物、金属-非金属杂化物及一些非金属杂化物, 这些纳米酶在各种与炎症反应有关的疾病中展现了巨大的治疗潜力. 接下来, 我们将重点介绍具有抗炎活性的纳米酶在 IBD 治疗中的应用.

表1 用于抗炎应用的经典纳米酶

Table 1 Typical nanozymes for anti-inflammation application

Nanozymes	Catalytic activity	Anti-inflammation application	Ref.
Pt NPs	SOD, CAT, POD-like	Human Cerebral Cavernous Malformation (CCM) disease	[34]
PVP-IrNPs	CAT, POD-like	Cell protection	[35]
Rh-PEG NDs	SOD, CAT-like, and $\bullet\text{OH}$, ONOO^- , $\bullet\text{NO}$ scavenging activity	IBD therapy	[36]
Single-atom Fe-N ₄	SOD-like, CAT-like	Cell protection	[37]
Mo NPs	N-Acetyl cysteine-like	Anti-tumor cell	[38]
Fe ₃ O ₄ NPs	CAT-like	Anti-aging	[39]
MnO ₂ NPs	SOD, CAT-like	Cell protection	[40]
Mn ₃ O ₄ NPs	SOD, CAT, GPx-like, and $\bullet\text{OH}$ scavenging activity	Parkinson's disease	[41]
CeO ₂ NPs	SOD, CAT-like	Neuroprotective effect	[42]
MoS ₂ NPs	SOD, CAT-like	Osteoarthritis	[43]
Cu _x O NPs	SOD, CAT, and GPx-like	Parkinson's disease	[44]
CuTA	SOD-like, CAT-like, and $\bullet\text{OH}$ scavenging activity	Lung destruction	[45]
NiCo ₂ O ₄ @PVP	$\bullet\text{OH}$, O_2^- and H_2O_2 scavenging activity	IBD therapy	[46]
PtPdMo trim	POD, CAT-like, and $\bullet\text{OH}$, $^1\text{O}_2$, $\bullet\text{NO}$ scavenging activities	Brain injury	[47]
Carbogenic nanozyme	SOD, CAT-like $\bullet\text{NO}$ and ONOO^- -scavenging activities	Traumatic brain injury	[48]
C-dots nanozyme	SOD-like	IBD therapy	[49]
Melanin NPs	SOD-like	Ischemic stroke	[50]
Se-CQDs	$\bullet\text{OH}$ scavenging activity	Cell protection	[51]
Se@Pda	GPx-like	Anti-inflammation	[52]

3 纳米酶介导的炎性肠病治疗

3.1 锰基纳米酶治疗 IBD

锰作为机体中重要的元素组成常用于生物酶的金属配位中心, 如 Mn-SOD^[64]. 近年来的研究发现, 锰基复合物包括二氧化锰及锰掺杂的杂化物含有多种价态的锰元素, 同时具有氧化、还原能力^[65], 因此具有 SOD, CAT 及 GPx 酶活性, 可用于肿瘤、炎症等多种疾病的治疗^[66-69]. 锰基纳米酶在 IBD 治疗中也得到了广泛应用. 例如, Wei 课题组^[70]在油胺溶液中通过水热方法合成了可生物降解的 Mn₃O₄ 纳米酶, 经过 DSPE-PEG 提高分散性后, 该纳米酶表现出了 SOD 及 CAT 类酶活性, 可应用到 UC 及 CD 两种 IBD 炎性肠病模型的治疗中(图 2). 从治疗机理上来说, 具有 SOD 和 CAT 催化活性的 Mn₃O₄ 纳米酶含有 Mn²⁺ 及 Mn³⁺ 两种氧化价态, 可以将炎症巨噬细胞产生的 ROS 转化为无毒性的水和氧气, 同时减少炎症细胞因子 IL-1 β 的含量, 因此在鼠炎性肠病治疗中表现出了比临床药物 5-氨基水杨酸更好的治疗效果. Qiu 等^[71]通过酸刻蚀法也发展了抗炎药物布地奈德负载的中空二氧化锰纳米酶(hMnO₂), 该纳米酶可靶向炎症巨噬细胞, 通过药物与纳米酶的协同抗炎作用抑制肠道组织炎症从而有效治疗 IBD. 在 Wei 课题组^[72]的另一项工作中, 他们将具有 SOD 催化性质的 Mn(III) 卟啉作为配体合成锆基 MOF(PCN222-Mn), 并在其中掺杂具有 CAT 酶活性的 Pt 纳米粒子合成 Pt@PCN222-Mn. 实验证明, 该合成的纳米粒子结合了 Mn 及 Pt 两种

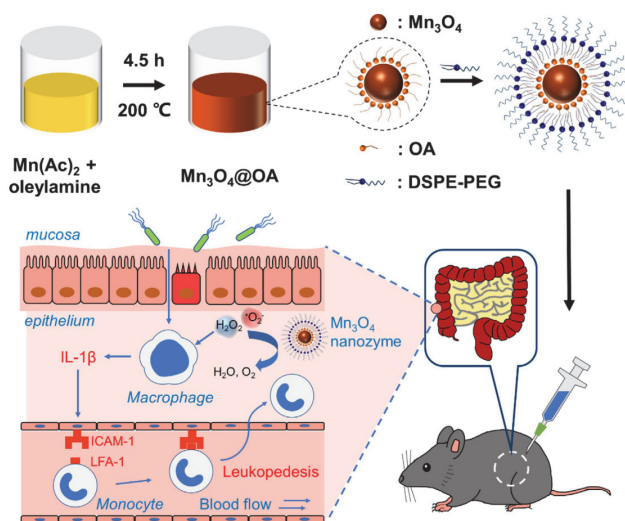


图2 具有 ROS 清除活性的 Mn₃O₄ 纳米酶的构建及用于 IBD 治疗示意图^[70]

Figure 2 Schematic illustration of fabrication of Mn₃O₄ nanozyme with ROS scavenging activity for IBD therapy. Reprinted with permission from ref. [70]. Copyright (2021) Wiley-VCH

元素的催化活性, 具有级联 SOD 和 CAT 酶催化作用, 可将 O₂⁻ 转化为无细胞毒性的水和氧气, 因此在 IBD 治疗中具有强大的 ROS 清除效果, 可有效治疗 IBD. 此外, 为了提高 IBD 治疗效果, Lin 等^[73]通过一锅合成方法合成了锰掺杂的普鲁士蓝纳米粒子(MPBs), 并作为药物载体负载抗炎药物柳氮磺吡啶, 将其递送至高 ROS 浓度的炎性微环境. 由于 MPBs 结合了锰及普鲁士蓝纳米

粒子的高氧化性, 因此同时具有 SOD, CAT 及 GPx 催化活性, 因此在葡聚糖硫酸钠盐(DSS)诱导的 IBD 模型中, 该合成的药物负载纳米酶系统可协同抑制炎症反应, 提高 IBD 的治疗效果。

3.2 二氧化铈纳米酶治疗 IBD

因其动态可逆的 $\text{Ce}^{3+}/\text{Ce}^{4+}$ 氧化还原对及丰富的氧空穴, CeO_2 表现出了多种酶的催化活性, 如 SOD, CAT, POD, 氧化酶和磷酸酯酶等^[74], 因此在疾病诊断和治疗领域展示出了巨大的应用潜力。在 IBD 治疗中, Zeng 等^[75]通过非水解的溶胶-凝胶反应合成了 CeO_2 纳米酶, 发现单纯的 CeO_2 纳米酶给药就可以抑制炎症巨噬细胞及相应的 NF- κB 和 JAK2/STAT3 共刺激途径来减少肠道微环境 ROS 水平, 下调炎症细胞因子的分泌, 发挥肠道炎症治疗作用。为了提高单纯 CeO_2 纳米酶在肠道滞留效果从而提高其治疗效果, Cheng 等^[76]将 CeO_2 纳米酶包裹在壳聚糖和海藻酸钠静电组装的凝胶中。由于肠炎病灶处带正电的蛋白聚集使得该部位显正电性^[77], 因此带负电性的纳米酶凝胶可在结肠炎处大量聚集, 提高其滞留效果, 不仅增强了 CeO_2 纳米酶对病灶处 ROS 的清除, 也使得凝胶对肠黏膜损伤也有一定的修复作用。此外, 一些研究工作为了提高 CeO_2 纳米酶的治疗效果, 通过共掺杂金属元素或与临床药物相结合提高 CeO_2 纳米酶催化及抗炎性能。例如, Li 等^[78]通过氨水溶液中氯金酸与 Ce^{3+} 的自还原反应, 将金纳米粒子嵌入 CeO_2 中, 由于其独特的带孔核-壳结构造成催化位点、 Ce(III) 及氧空穴暴露, 该合成的杂化纳米粒子(Au/CeO_2)具有比商业化 CeO_2 纳米酶更高的抗炎抗氧化活性。通过进一步在 Au/CeO_2 表面修饰带负电的透明质酸, 口服之后可在肠道炎症灶点有效富集, 提高纳米酶的抗炎抗氧化作用, 下调促炎细胞因子的产生(图 3)。在另一研究工作中, Wei 课题组^[79]将 CeO_2 纳米粒子原位生长在临床批准的

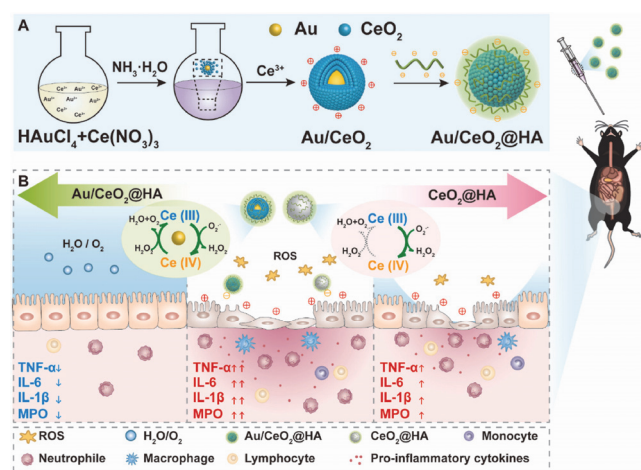


图3 $\text{Au/CeO}_2\text{@HA}$ 纳米酶的合成及治疗 IBD 的示意图^[78]

Figure 3 Schematic illustration of the synthesis and IBD therapy of $\text{Au/CeO}_2\text{@HA}$ nanozyme. Reprinted with permission from ref. [78]. Copyright (2023) Elsevier

蒙脱土(MMT)上, 通过优化掺杂比例, 合成的 $\text{CeO}_2\text{@MMT}$ ($w:w=1:9$)可稳定地通过胃部。由于 CeO_2 纳米粒子具有 SOD, CAT 催化活性且可消除羟基自由基, 而带负电性的 MMT 可以富集在肠道炎症部位, 因此该合成的 $\text{CeO}_2\text{@MMT}$ 复合材料可提高 IBD 的治疗效果。除了抗炎治疗作用, 二氧化铈也可产生强的 X 射线衰减, 因此可用于 CT 成像。基于此, Naha 等^[80]通过在含葡聚糖的氨水溶液中沉淀铈盐, 将 CeO_2 纳米粒子用葡聚糖包裹得到 Dex-CeNP。该纳米粒子可通过静电相互作用富集在肠道炎症部位用于肠胃道炎症点 CT 成像, 实验结果显示了 Dex-CeNP 具有比临床批准造影剂碘异酞醇更优异的成像特点。结合 Dex-CeNP 同时具有的抗炎能力, 可应用于 CT 成像引导的 IBD 治疗。

3.3 铁基纳米酶治疗 IBD

由于铁元素具有多种价态, 且铁氧化物具有高的氧化能力, 与底物可通过乒乓机理结合, 因此铁氧化物及铁掺杂的复合物是经典的具有类酶活性的纳米酶, 在纳米酶领域中研究广泛^[81-85]。如氨基酸修饰的 Fe_3O_4 及铁掺杂的碳点(Fe-CDs)具有高的 POD 活性^[86-87], 可用于肿瘤治疗、抗菌等。特别地, 负载型孤立单原子铁催化活性高, 催化表面积大, 具有比普通纳米酶更优异的催化性质, 在抗炎治疗领域中掀起了新的研究热潮^[88-90]。在 IBD 治疗中, 因其良好的类酶催化效果及生物相容性, 铁基金属有机框架材料普鲁士蓝(PB)应用最广泛。例如, Zhao 等^[91]利用聚乙烯吡咯烷酮(PVP)稳定 PB 制备了具有 POD, CAT 及 SOD 三酶催化活性的纳米酶 PPBs, 可有效清除 DSS 诱导的肠炎中的 ROS, 包括 $\cdot\text{OH}$, H_2O_2 及 $\cdot\text{OOH}$, 同时下调炎症细胞因子的产生, 因此可缓解肠炎发展进程, 同时避免毒副作用(图 4)。此外, Zheng 课题组^[92]将 Mn^{2+} 离子与 PVP 及 $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$ 离子溶液混合, 通过简单的水热方法合成了 Mn 掺杂的 PB 纳米酶(MPBZs)。由于该合成的纳米酶中带负电性且包含 Mn(II)和 Fe(II)两种变价元素, 因此可在肠炎病灶点富

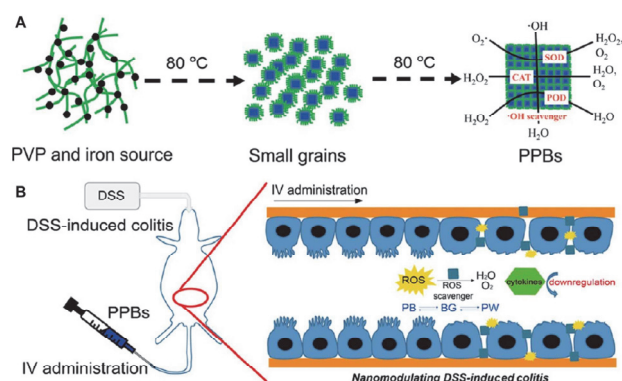


图4 (A) PPBs 的合成流程。(B) PPBs 介导的 DSS 诱导的结肠炎治疗示意图^[91]

Figure 4 (A) The synthesis process of PPBs. (B) Schematic illustration of PPBs-guided DSS-induced colitis therapy. Reprinted with permission from ref. [91]. Copyright (2018) the American Chemical Society

集并表现出多酶催化活性,可有效清除 $\cdot\text{OH}$ 、 H_2O_2 等炎性因子,对DSS诱导的IBD具有良好的治疗作用.在铁共掺杂的纳米酶用于IBD治疗中,Fan等^[93]通过一锅共掺杂方法将Fe、N共掺杂在中空多孔碳纳米球上合成了纳米酶Fe/N-HCNs,该酶表现出了POD、OXD、CAT及SOD仿生的四酶活性,对细菌感染炎症及DSS诱导的肠道炎症都具有良好的治疗效果.

3.4 其它金属基纳米酶治疗IBD

除了上述金属基纳米酶在IBD治疗中被广泛应用,其它的金属如钴、钼、铈、钒、锆等金属基纳米酶也具有ROS清除能力,可用于IBD治疗^[46,94-98].Sun等^[99]通过自组装及热解流程将各种卤素原子掺杂在单原子钴锚定的氮化碳复合物中(CoCN),以期利用电负性卤素元素调节孤立Co单原子催化中心的电子结构从而提高其催化效果.通过筛选得到碘掺杂的复合物(CoCNI)具有最高的CAT、SOD及GPx催化活性,在肠炎治疗中可有效清除ROS.Ni课题组^[100]通过机械剥离方法合成了零价态的钼纳米点(ZVMNs),由于其具有强的还原活性及酸稳定性,口服之后可顺利地通过胃部在肠道富集,消除肠炎部位的ROS.RNA测序分析发现ZVMNs通过下调NF- κB 途径抑制了炎症因子的过量产生,减少了肠道的氧化损伤.相似地,Zha组^[36]利用 NaBH_4 做还原剂、PEG-SH做稳定剂,通过水相还原法合成了PEG化的铈纳米点(Rh-PEG NDs).该铈基纳米点具有CAT酶等多酶仿生活性及高的光热转换效应,因此可清除ROS及RNS用于DSS诱导的肠炎治疗,也可作为光热剂用于结肠癌的光热治疗.在钒基纳米酶构建上,Wu等^[101]通过利用不同取代基配体与钒离子络合合成钒基金属有机框架材料,发现带氨基取代基的配体合成的金属有机框架材料(MIL-47(V)- NH_2)具有最高的GPx仿生酶活性,在耳损伤炎症及肠炎治疗中有着优异的缓解效果(图5).此外,Song等^[102]利用PVP作为稳定剂在乙醇溶液中与碲化锆(GeTe)纳米片超声处理,得到PVP包裹的 GeTe 纳米片(GeTe-PVP NSs).在近红外光区, GeTe-PVP NSs 具有比金纳米材料及卟啉菁绿更强的紫外吸收特点,因此可以进行更深的光谱光声层析成像及荧光成像.抗炎治疗中, GeTe-PVP NSs 具有可比柳氮磺胺吡啶更好的抗炎效果.因此,该工作发展的 GeTe-PVP NSs 可应用于成像引导的结肠炎治疗.

3.5 硒掺杂纳米酶治疗IBD

复合材料可以结合所包含元素的各种优势,在构建生物材料中性能显著,近年来被广泛研究^[103].在纳米酶的构建中,共掺杂纳米酶具有优良的类酶催化性质,可用于生物传感及疾病治疗^[104-105].硒是人体必须微量元素,硒包含的蛋白(如GPx、硫氧化还原蛋白还原酶)在生物体内参与氧化还原调节^[106],因此硒掺杂的纳米酶具有良好的生物相容性及优异的GPx类酶催化性质,被广泛应用于抗炎治疗领域^[107-108],如治疗脑缺血再灌

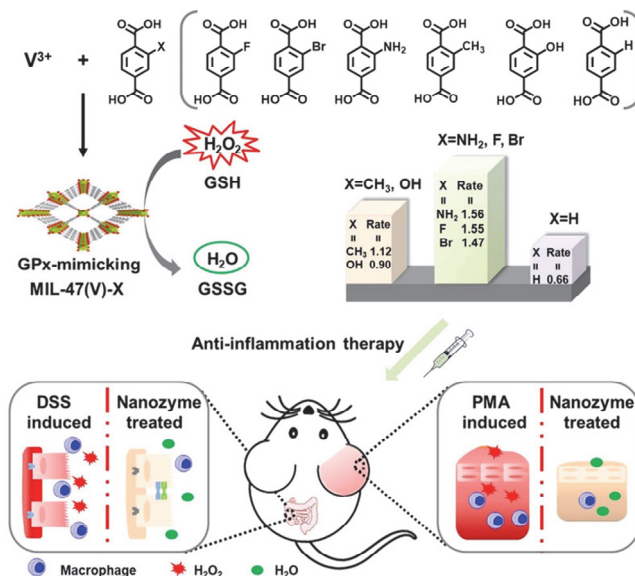


图5 用于GPx仿生的MIL-47(V) MOF纳米酶的合成及IBD治疗应用^[101]

Figure 5 Illustration of the synthesis of GPx-mimicking MIL-47(V) MOF nanozymes and IBD therapy application. Reprinted with permission from ref. [101]. Copyright (2021) Wiley-VCH

注损伤^[109]、细胞抗氧化保护^[110]、肿瘤治疗^[111]及抗菌抗炎^[52]等.在IBD治疗中,相较于其它纳米酶,硒掺杂纳米酶不会对机体造成毒性,硒元素可以被机体吸收用于合成氧化还原调节蛋白,进一步调节炎症反应,具有较好的应用潜力^[112-113].例如,Zhang等^[114]利用水合肼还原法制得PVP修饰的硒化铋(Bi_2Se_3)二维纳米盘,具有多种酶催化活性,能同时清除肠炎病灶处的ROS和RNS,有效治疗IBD.同时, Bi_2Se_3 纳米盘具有调节肠道菌群的能力,可增长肠道菌群中厚壁菌门和拟杆菌门的丰度,减少致病的变形菌门丰度,维护肠道菌群平衡(图6).类似地,Guo等^[115]通过水热方法合成了PEG修饰的硒化钼(Mo_3Se_4)纳米片(PMNFs),该纳米片具有CAT、SOD、POD、GPx四种酶催化活性.在治疗DSS诱导的结肠炎中,除了消除炎症物质,PMNFs也可通过激活Nrf2-keap1信号介导的抗氧化途径来缓解肠道氧化损伤.同时,PMNFs可失活TLR4/NF- κB 信号途径来抑制IL-1 β 、TNF- α 、IFN- β 及IL-6等促炎因子的表达,并预防肠上皮紧密连接蛋白(ZO-1, occludin, and claudin-1)的损伤,下调DSS造成的肠上皮细胞凋亡.硒掺杂在其它纳米酶中可结合二者的优势提高抗炎性能,用于IBD高效治疗.例如,Zhu等^[116]通过硬模板法将零价的硒掺杂在普鲁士蓝中构建Se-HMPB纳米酶.由于硒具有GPx类酶活性,在UC治疗时可逆转肠上皮细胞的脂质过氧化,抑制细胞铁死亡,保护肠上皮细胞机械屏障.而在治疗CD时,Se可抑制T细胞向炎症性Th1细胞分化.结合PB的多种酶活性,构建的Se-HMPB纳米酶可有效地清除肠道炎症性病灶处的ROS,并保护肠道黏膜屏障的完整性,降低炎症细胞的分化及炎症细胞因子的表达.

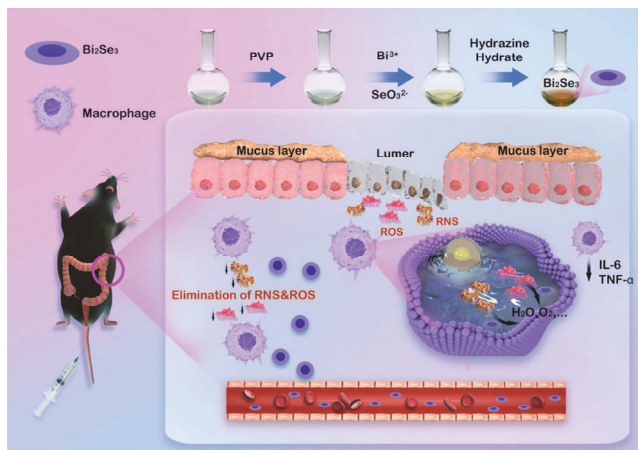


图6 Bi_2Se_3 纳米盘制备及用于 IBD 治疗示意图^[114]

Figure 6 Schematic illustration of the preparation of Bi_2Se_3 nanodisks and IBD therapy. Reprinted with permission from ref. [114]. Copyright (2023) Elsevier

3.6 非金属基纳米酶用于 IBD 治疗

除了金属基纳米酶,许多非金属材料也表现出了高效的类酶催化活性,是应用最广泛的非金属纳米酶材料^[117-119]。碳基材料的表面官能团丰富,有着许多不饱和和结构导致其活性位点众多,有着多酶活性^[120]。例如,具有 SOD 催化活性的碳点(CDs)^[121-122]和具有 POD 催化活性的石墨炔量子点(GDY QDs)^[123-124],它们在炎症疾病的检测和治疗中都展现了巨大的应用潜力。碳基材料生物相容性高,在生物体中比较稳定,易于功能修饰,在 IBD 治疗中应用广泛。例如, Ma 等^[49]以谷胱甘肽和生物素为原料通过溶剂热方法合成了碳点,该合成的碳点具有 SOD 催化活性,可高效清除 ROS。在 UC 及 CD 肠炎模型中,合成的碳点纳米酶表现出了良好的抗炎抗氧化能力,减少了促炎因子的表达,同时修复肠黏膜损伤,有效缓解了结肠炎症(图 7)。在另一项工作中,他们将 SOD 酶活性碳点及 CD98 CRISPR/Cas9 质粒共同封装于巨噬细胞膜包裹的金属有机框架材料 ZIF-8 纳米粒子中(定义为 CCZM)。合成的 CCZM 具有酸响应降解、免疫逃逸、炎症靶向等功能。当用于 IBD 治疗时,可有效地清除病灶处的 ROS 并下调炎症相关生物标志物 CD98 的表达,起到协同治疗效果^[125]。在其它非金属纳米酶中, Ai 课题组^[126]发展了不含金属的黑色素纳米酶(MeNPs)用于 IBD 治疗。MeNPs 具有优异的胃肠道稳定性及生物相容性,可靶向肠道炎症部位,由于其独特的多酚/醌变换结构,具有仿生酶特性,可有效清除 ROS。口服给药之后,MeNPs 可缓解六大 IBD 病理特征,包括氧化压力、内质网应激、细胞凋亡、炎症发生、肠上皮损伤及肠道菌群紊乱,对 IBD 有着良好的治疗效果。

4 总结与展望

纳米酶在生理条件下具有比生物酶更高的稳定性及催化活性,因此在多种疾病的检测治疗中比生物酶更

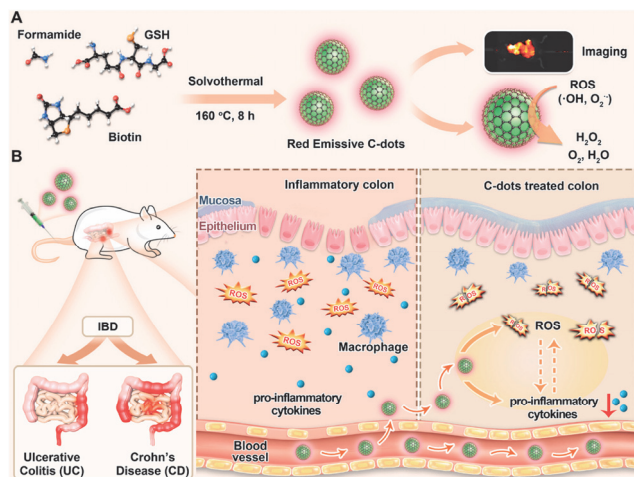


图7 (A)碳点纳米酶的合成流程及 ROS 清除性能示意图。(B)碳点纳米酶应用于 IBD 治疗示意图^[49]

Fig 7 (A) Schematic illustration of the synthesis procedure of C-dots nanozyme and its ROS scavenging properties. (B) Schematic illustration of therapy application of C-dots nanozyme for IBD. Reprinted with permission from ref. [49]. Copyright (2023) Elsevier

具应用潜力。本综述根据各种纳米酶的组成及催化活性进行分类,系统综述了目前应用于 IBD 治疗的纳米酶,阐述了其治疗疾病模型、治疗方式及治疗机理。目前许多种纳米酶在 IBD 治疗中取得了不错的治疗效果,但仍然存在许多被忽视的问题需要解决,一些未阐明的生物机制需要探究,潜在的毒副作用需要评价,以期未来纳米酶的设计提供指导。

通常来说,治疗 IBD 需口服给药。虽然纳米酶较生物酶具有良好的稳定性,但在极端的胃液、肠液环境下,仍存在被降解的风险。此外,肠胃道其它的生物物质包括脂质、蛋白、胆酸等也可能与纳米酶结合屏蔽其催化位点,影响其催化活性。反之,纳米酶可作为拮抗剂,与一些生物分子结合后会影其正常的生物功能,造成体内生理功能失衡,甚至于生物功能损坏。肠道菌群的组分变化与人类的生命健康至关重要,在 IBD 治疗中,需要特别注意纳米酶对肠道菌群组分的影响,以免造成意想不到的肠道菌群失衡,从而引起副作用,因此纳米酶的生物毒性需要严格评价。纳米酶多为惰性无机材料,缺乏主动病灶靶向能力,不能特异性地与催化底物相结合,影响疾病治疗效果。这些缺点是目下纳米酶在 IBD 治疗中普遍存在的问题,在未来的纳米酶构建中,需要着重解决。

为解决上述缺点,在纳米酶的合成过程中,可结合生理响应的高分子材料及病灶靶向基团,保护其在过胃肠道时的稳定性,避免其与胃肠道生物物质的非特异性结合,提高其对病灶的靶向性。也可结合活性益生微生物,提高纳米酶的递送及治疗。在治疗效果评价中,也需严格评价纳米酶对生物体的毒副作用及对生理功能的影响。特别地,需要结合肠道微生物多样性分析明确其对肠道菌群组分的影响。在 IBD 治疗中,纳米酶需要

具有稳定、无毒、催化活性高等特点。铁及硒是人体必须元素,可参与机体生物酶的合成,进一步调节炎症反应;而碳基纳米酶生物安全性好,易于修饰,在机体中较稳定,因此这些元素对应的纳米酶相较于其它纳米酶具有潜在的实际应用优势。从目前发现的纳米酶结构来看,具有变价金属硫氧化物、有丰富的氧化还原基团,不饱和活性位点及高氧化还原电位的材料可能具有仿生纳米酶活性,其活性受材料组成、尺寸、形态及表面性质等影响,但其催化机理较复杂,目前仍然不清楚其规律的催化机制。在纳米酶的构建中,需要明确其构效关系,优化上述条件,为具更高效催化活性的纳米酶合成提供指导。

作者简介



陈其文, 武汉大学博士后, 合作导师为张先正教授。分别于2015年、2018年在西北农林科技大学获得学士及硕士学位; 2021年在武汉大学获得博士学位, 同年在武汉大学进行博士后研究工作。主要研究方向为构建微生物基活性生物材料用于疾病治疗。



张先正, 武汉大学教授, 1994、1997、2000年相继于武汉大学获学士、硕士和博士学位。2000年9月~2001年8月新加坡材料研究所 Research Associate。2001年9月~2004年8月美国康奈尔大学博士后。自2004年9月起在武汉大学化学与分子科学学院任教授, 主要从事生物医用高分子材料的研究。

References

- [1] Ng, S. C.; Shi, H. Y.; Hamidi, N.; Underwood, F. E.; Tang, W.; Benchimol, E. I.; Panaccione, R.; Ghosh, S.; Wu, J. C. Y.; Chan, F. K. L.; Sung, J. J. Y.; Kaplan, G. G. *Lancet* **2017**, 390, 2769.
- [2] Rogler, G.; Singh, A.; Kavanaugh, A.; Rubin, D. T. *Gastroenterology* **2021**, 161, 1118.
- [3] Zhao, M.; Gonczi, L.; Lakatos, P. L.; Burisch, J. J. *Crohns Colitis* **2021**, 15, 1573.
- [4] Friedrich, M. J. *JAMA, J. Am. Med. Assoc.* **2018**, 319, 648.
- [5] Kaplan, G. G.; Ng, S. C. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* **2016**, 1, 307.
- [6] Crowley, E.; Warner, N.; Pan, J.; Khalouei, S.; Elkadri, A.; Fiedler, K.; Foong, J.; Turinsky, A. L.; Bronte-Tinkew, D.; Zhang, S.; Hu, J.; Tian, D.; Li, D.; Horowitz, J.; Siddiqui, I.; Upton, J.; Roifman, C. M.; Church, P. C.; Wall, D. A.; Ramani, A. K.; Kotlarz, D.; Klein, C.; Uhlig, H.; Snapper, S. B.; Gonzaga-Jauregui, C.; Paterson, A. D.; McGovern, D. P. B.; Brudno, M.; Walters, T. D.; Griffiths, A. M.; Muise, A. M. *Gastroenterology* **2020**, 158, 2208.
- [7] Grivennikov, S. I.; Wang, K.; Mucida, D.; Stewart, C. A.; Schnabl, B.; Jauch, D.; Taniguchi, K.; Yu, G.-Y.; Oesterreicher, C. H.; Hung, K. E.; Datz, C.; Feng, Y.; Fearon, E. R.; Oukka, M.; Tessarollo, L.; Coppola, V.; Yarovinsky, F.; Cheroutre, H.; Eckmann, L.; Trinchieri, G.; Karin, M. *Nature* **2012**, 491, 254.
- [8] Helmink, B. A.; Khan, M. A. W.; Hermann, A.; Gopalakrishnan, V.; Wargo, J. A. *Nat. Med.* **2019**, 25, 377.
- [9] Xavier, R. J.; Podolsky, D. K. *Nature* **2007**, 448, 427.
- [10] Scaldaferrri, F.; Fiocchi, C. J. *Digest. Dis.* **2007**, 8, 171.
- [11] Allez, M.; Modigliani, R. *Curr. Opin. Gastroenterol.* **2000**, 16, 329.
- [12] West, N. R.; Hegazy, A. N.; Owens, B. M. J.; Bullers, S. J.; Linggi, B.; Buonocore, S.; Coccia, M.; Goertz, D.; This, S.; Stockenhuber, K.; Pott, J.; Friedrich, M.; Ryzhakov, G.; Baribaud, F.; Brodmerkel, C.; Cieluch, C.; Rahman, N.; Mueller-Newen, G.; Owens, R. J.; Kuehl, A. A.; Maloy, K. J.; Plevy, S. E.; Keshav, S.; Travis, S. P. L.; Powrie, F.; Oxford, I. B. D. C. I. *Nat. Med.* **2017**, 23, 579.
- [13] Larabi, A.; Barnich, N.; Nguyen, H. T. T. *Autophagy* **2020**, 16, 38.
- [14] Neurath, M. F. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **2017**, 14, 269.
- [15] Baumgart, D. C.; Le Berre, C. N. *Engl. J. Med.* **2021**, 385, 1302.
- [16] He, H.; Xie, M.; Zhang, M.; Zhang, H.; Zhu, H.; Fang, Y.; Shen, Z.; Wang, R.; Zhao, Z.; Zhu, L.; Qian, X.; Li, H. *Chin. J. Chem.* **2022**, 40, 2625.
- [17] Lee, Y.; Sugihara, K.; Gilliland, M. G., III; Jon, S.; Kamada, N.; Moon, J. J. *Nat. Mater.* **2020**, 19, 118.
- [18] Dammes, N.; Goldsmith, M.; Ramishetti, S.; Dearling, J. L. J.; Veiga, N.; Packard, A. B.; Peer, D. *Nat. Nanotechnol.* **2021**, 16, 1030.
- [19] Zhou, J.; Li, M.; Chen, Q.; Li, X.; Chen, L.; Dong, Z.; Zhu, W.; Yang, Y.; Liu, Z.; Chen, Q. *Nat. Commun.* **2022**, 13, 3432.
- [20] Zhang, S.; Langer, R.; Traverso, G. *Nano Today* **2017**, 16, 82.
- [21] Cao, M.; Dai, X.; Chen, B.; Zhao, N.; Xu, F.-J. *Acta Chim. Sinica* **2020**, 78, 1054 (in Chinese). (曹萌轩, 代晓光, 陈贝贝, 赵娜娜, 徐福建, 化学学报, **2020**, 78, 1054.)
- [22] Chen, Q.-W.; Cao, M.-W.; Qiao, J.-Y.; Li, Q.-R.; Zhang, X.-Z. *Nanoscale Horiz.* **2023**, 8, 489.
- [23] Ianiro, G.; Tilg, H.; Gasbarrini, A. *Gut* **2016**, 65, 1906.
- [24] Cross, R. K.; Lapshin, O.; Finkelstein, J. J. *Clin. Gastroenterol.* **2008**, 42, 244.
- [25] Mair, S.; Atabay, Y.; Mayer, K.; Petersen, A.; Schmid, R. M.; Huber, W. *J. Crohns Colitis* **2014**, 8, S255.
- [26] Liang, X.; Wen, K.; Chen, Y.; Fang, G.; Yang, S.; Li, Q. *Int. J. Nanomed.* **2022**, 17, 4843.
- [27] Liang, W.; Wied, P.; Carraro, F.; Sumby, C. J.; Nidetzky, B.; Tsung, C.-K.; Falcato, P.; Doonan, C. J. *Chem. Rev.* **2021**, 121, 1077.
- [28] Zhou, Z.; Vazquez-Gonzalez, M.; Willner, I. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, 50, 4541.
- [29] Cheng, C.; Zhao, S.; Cheng, Y.; Liu, Y.; Wei, H. *Sci. China: Life Sci.* **2021**, 64, 1368.
- [30] Wu, J.; Wang, X.; Wang, Q.; Lou, Z.; Li, S.; Zhu, Y.; Qin, L.; Wei, H. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, 48, 1004.
- [31] Wei, H.; Wang, E. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 6060.
- [32] Fan, L.; Jiang, Q.; Pan, M.; Wang, G.; Zhang, L.; Liu, X. *Acta Chim. Sinica* **2020**, 78, 419 (in Chinese). (樊莹, 江群英, 潘敏, 王文晓, 张丽, 刘晓庆, 化学学报, **2020**, 78, 419.)
- [33] Wu, Y.; Chen, Q.; Liu, S.; Xiao, H.; Zhang, M.; Zhang, X. *Chin. Chem. Lett.* **2019**, 30, 2186.
- [34] Moglianetti, M.; De Luca, E.; Pedone, D.; Marotta, R.; Catelani, T.; Sartori, B.; Amenitsch, H.; Retta, S. F.; Pompa, P. P. *Nanoscale* **2016**, 8, 3739.
- [35] Su, H.; Liu, D.-D.; Zhao, M.; Hu, W.-L.; Xue, S.-S.; Cao, Q.; Le, X.-Y.; Ji, L.-N.; Mao, Z.-W. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2015**, 7, 8233.
- [36] Miao, Z.; Jiang, S.; Ding, M.; Sun, S.; Ma, Y.; Younis, M. R.; He, G.; Wang, J.; Lin, J.; Cao, Z.; Huang, P.; Zha, Z. *Nano Lett.* **2020**, 20, 3079.
- [37] Ma, W.; Mao, J.; Yang, X.; Pan, C.; Chen, W.; Wang, M.; Yu, P.; Mao, L.; Li, Y. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 159.
- [38] Akhtar, M. J.; Ahamed, M.; Alhadlaq, H. A.; Alshamsan, A.; Khan, M. A. M.; Alrokayan, S. A. J. *Colloid Interface Sci.* **2015**, 457, 370.

- [39] Zhang, Y.; Wang, Z.; Li, X.; Wang, L.; Yin, M.; Wang, L.; Chen, N.; Fan, C.; Song, H. *Adv. Mater.* **2016**, *28*, 1387.
- [40] Li, W.; Liu, Z.; Liu, C.; Guan, Y.; Ren, J.; Qu, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 13661.
- [41] Singh, N.; Savanur, M. A.; Srivastava, S.; D'Silva, P.; Muges, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 14267.
- [42] Zeng, F.; Wu, Y.; Li, X.; Ge, X.; Guo, Q.; Lou, X.; Cao, Z.; Hu, B.; Long, N. J.; Mao, Y.; Li, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 5808.
- [43] Chen, T.; Zou, H.; Wu, X.; Chen, Y.; Bo, S.; Zheng, L.; Yang, G. *ACS Biomater. Sci. Eng.* **2019**, *5*, 3079.
- [44] Hao, C.; Qu, A.; Xu, L.; Sun, M.; Zhang, H.; Xu, C.; Kuang, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 1091.
- [45] Lin, S.; Cheng, Y.; Zhang, H.; Wang, X.; Zhang, Y.; Zhang, Y.; Miao, L.; Zhao, X.; Wei, H. *Small* **2020**, *16*, 1902123.
- [46] Zhao, N.; Yang, F.-E.; Zhao, C.-Y.; Lv, S.-W.; Wang, J.; Liu, J.-M.; Wang, S. *Adv. Healthcare Mater.* **2021**, *10*, 2101618.
- [47] Mu, X.; Wang, J.; Li, Y.; Xu, F.; Long, W.; Ouyang, L.; Liu, H.; Jing, Y.; Wang, J.; Dai, H.; Liu, Q.; Sun, Y.; Liu, C.; Zhang, X.-D. *ACS Nano* **2019**, *13*, 1870.
- [48] Mu, X.; He, H.; Wang, J.; Long, W.; Li, Q.; Liu, H.; Gao, Y.; Ouyang, L.; Ren, Q.; Sun, S.; Wang, J.; Yang, J.; Liu, Q.; Sun, Y.; Liu, C.; Zhang, X.-D.; Hu, W. *Nano Lett.* **2019**, *19*, 4527.
- [49] Ma, Y.; Zhao, J.; Cheng, L.; Li, C.; Yan, X.; Deng, Z.; Zhang, Y.; Liang, J.; Liu, C.; Zhang, M. *Carbon* **2023**, *204*, 526.
- [50] Liu, Y.; Ai, K.; Ji, X.; Askhatova, D.; Du, R.; Lu, L.; Shi, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 856.
- [51] Li, F.; Li, T.; Sun, C.; Xia, J.; Jiao, Y.; Xu, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 9910.
- [52] Huang, Y.; Liu, Z.; Liu, C.; Zhang, Y.; Ren, J.; Qu, X. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 10224.
- [53] Dickinson, B. C.; Chang, C. J. *Nat. Chem. Biol.* **2011**, *7*, 504.
- [54] Nathan, C.; Cunningham-Bussell, A. *Nat. Rev. Immunol.* **2013**, *13*, 349.
- [55] Chen, Q.; He, S.; Zhang, F.; Cui, F.; Liu, J.; Wang, M.; Wang, D.; Jin, Z.; Li, C. *Sci. China Mater.* **2021**, *64*, 510.
- [56] Hu, X.; Wang, N.; Guo, X.; Liang, Z.; Sun, H.; Liao, H.; Xia, F.; Guan, Y.; Lee, J.; Ling, D.; Li, F. *Nano Micro Lett.* **2022**, *14*, 101.
- [57] Wang, J.; Fang, L.; Li, P.; Ma, L.; Na, W.; Cheng, C.; Gu, Y.; Deng, D. *Nano Micro Lett.* **2019**, *11*, 74.
- [58] Li, Z.; Chen, J.; Tian, H.; Chen, X. *Acta Chim. Sinica* **2022**, *80*, 668 (in Chinese). (李真, 陈杰, 田华雨, 陈学思, 化学学报, **2022**, *80*, 668.)
- [59] Gao, L.; Zhuang, J.; Nie, L.; Zhang, J.; Zhang, Y.; Gu, N.; Wang, T.; Feng, J.; Yang, D.; Perrett, S.; Yan, X. *Nat. Nanotechnol.* **2007**, *2*, 577.
- [60] Huang, Y.; Ren, J.; Qu, X. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 4357.
- [61] Zeng, J.; Wang, X.; Zhang, X.; Zhuo, R. *Acta Chim. Sinica* **2019**, *77*, 1156 (in Chinese). (曾锦跃, 王小双, 张先正, 卓仁禧, 化学学报, **2019**, *77*, 1156.)
- [62] Kwon, H. J.; Kim, D.; Seo, K.; Kim, Y. G.; Han, S. I.; Kang, T.; Soh, M.; Hyeon, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 9408.
- [63] Yan, R.; Sun, S.; Yang, J.; Long, W.; Wang, J.; Mu, X.; Li, Q.; Hao, W.; Zhang, S.; Liu, H.; Gao, Y.; Ouyang, L.; Chen, J.; Liu, S.; Zhang, X.-D.; Ming, D. *ACS Nano* **2019**, *13*, 11552.
- [64] Ding, J.; Lin, J.; Chen, L. M.; Guo, Z. J. *Chin. J. Inorg. Chem.* **2001**, *17*, 305 (in Chinese). (丁隽, 林骏, 陈兰明, 郭子建, 无机化学学报, **2001**, *17*, 305.)
- [65] Yang, B.-W.; Chen, Y.; Shi, J.-L. *Prog. Biochem. Biophys.* **2018**, *45*, 237.
- [66] Zhang, Y.; Khalique, A.; Du, X.; Gao, Z.; Wu, J.; Zhang, X.; Zhang, R.; Sun, Z.; Liu, Q.; Xu, Z.; Midgley, A. C.; Wang, L.; Yan, X.; Zhuang, J.; Kong, D.; Huang, X. *Adv. Mater.* **2021**, *33*, 2006570.
- [67] Huang, Y.; Liu, Z.; Liu, C.; Ju, E.; Zhang, Y.; Ren, J.; Qu, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 6646.
- [68] Yang, X.; Yang, Y.; Gao, F.; Wei, J.-J.; Qian, C.-G.; Sun, M.-J. *Nano Lett.* **2019**, *19*, 4334.
- [69] 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.)
- [70] Cheng, Y.; Cheng, C.; Yao, J.; Yu, Y.; Liu, Y.; Zhang, H.; Miao, L.; Wei, H. *Adv. Therap.* **2021**, *4*, 2100081.
- [71] Qiu, H.; Gong, H.; Bao, Y.; Jiang, H.; Tong, W. *Biomater. Sci.* **2022**, *10*, 457.
- [72] Liu, Y.; Cheng, Y.; Zhang, H.; Zhou, M.; Yu, Y.; Lin, S.; Jiang, B.; Zhao, X.; Miao, L.; Wei, C.-W.; Liu, Q.; Lin, Y.-W.; Du, Y.; Butch, C. J.; Wei, H. *Sci. Adv.* **2020**, *6*, eabb2695.
- [73] Lin, S.; Zhao, H.; Xu, C.; Zhang, P.; Mei, X.; Jiang, D. *Mater. Design* **2023**, *225*, 111465.
- [74] Ma, Y.; Tian, Z.; Zhai, W.; Qu, Y. *Nano Res.* **2022**, *15*, 10328.
- [75] Zeng, F.; Shi, Y.; Wu, C.; Liang, J.; Zhong, Q.; Briley, K.; Xu, B.; Huang, Y.; Long, M.; Wang, C.; Chen, J.; Tang, Y.; Li, X.; Jiang, M.; Wang, L.; Xu, Q.; Yang, L.; Chen, P.; Duan, S.; Xie, J.; Li, C.; Wu, Y. *J. Nanobiotechnol.* **2022**, *20*, 107.
- [76] Cheng, C.; Cheng, Y.; Zhao, S.; Wang, Q.; Li, S.; Chen, X.; Yang, X.; Wei, H. *Bioconjugate Chem.* **2022**, *33*, 248.
- [77] Zhang, S.; Ermann, J.; Succi, M. D.; Zhou, A.; Hamilton, M. J.; Cao, B.; Korzenik, J. R.; Glickman, J. N.; Vemula, P. K.; Glimcher, L. H.; Traverso, G.; Langer, R.; Karp, J. M. *Sci. Transl. Med.* **2015**, *7*, 300ra12.
- [78] Li, M.; Liu, J.; Shi, L.; Zhou, C.; Zou, M.; Fu, D.; Yuan, Y.; Yao, C.; Zhang, L.; Qin, S.; Liu, M.; Cheng, Q.; Wang, Z.; Wang, L. *Bioactive Mater.* **2023**, *25*, 95.
- [79] Zhao, S.; Li, Y.; Liu, Q.; Li, S.; Cheng, Y.; Cheng, C.; Sun, Z.; Du, Y.; Butch, C. J.; Wei, H. *Adv. Funct. Mater.* **2020**, *30*, 2004692.
- [80] Naha, P. C.; Hsu, J. C.; Kim, J.; Shah, S.; Bouche, M.; Si-Mohamed, S.; Rosario-Berrios, D. N.; Douek, P.; Hajfathalian, M.; Yasini, P.; Singh, S.; Rosen, M. A.; Morgan, M. A.; Cormode, D. P. *ACS Nano* **2020**, *14*, 10187.
- [81] Liang, M.; Yan, X. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 2190.
- [82] Zhang, Z.; Zhang, X.; Liu, B.; Liu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5412.
- [83] Ji, S.; Jiang, B.; Hao, H.; Chen, Y.; Dong, J.; Mao, Y.; Zhang, Z.; Gao, R.; Chen, W.; Zhang, R.; Liang, Q.; Li, H.; Liu, S.; Wang, Y.; Zhang, Q.; Gu, L.; Duan, D.; Liang, M.; Wang, D.; Yan, X.; Li, Y. *Nat. Catal.* **2021**, *4*, 407.
- [84] Gao, L.; Fan, K.; Yan, X. *Theranostics* **2017**, *7*, 3207.
- [85] Yuan, R.; Li, Y.; Han, S.; Chen, X.; Chen, J.; He, J.; Gao, H.; Yang, Y.; Yang, S.; Yang, Y. *ACS Cent. Sci.* **2022**, *8*, 10.
- [86] Fan, K.; Wang, H.; Xi, J.; Liu, Q.; Meng, X.; Duan, D.; Gao, L.; Yan, X. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 424.
- [87] Liu, Y.; Xu, B.; Lu, M.; Li, S.; Guo, J.; Chen, F.; Xiong, X.; Yin, Z.; Liu, H.; Zhou, D. *Bioactive Mater.* **2022**, *12*, 246.
- [88] Xu, B.; Li, S.; Zheng, L.; Liu, Y.; Han, A.; Zhang, J.; Huang, Z.; Xie, H.; Fan, K.; Gao, L.; Liu, H. *Adv. Mater.* **2022**, *34*, 2107088.
- [89] Singh, B.; Gawande, M. B.; Kute, A. D.; Varma, R. S.; Fornasiero, P.; McNeice, P.; Jagadeesh, R. V.; Beller, M.; Zboril, R. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 13620.
- [90] Jiang, B.; Liang, M. *Chin. J. Chem.* **2021**, *39*, 174.
- [91] Zhao, J.; Cai, X.; Gao, W.; Zhang, L.; Zou, D.; Zheng, Y.; Li, Z.; Chen, H. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2018**, *10*, 26108.
- [92] Zhao, J.; Gao, W.; Cai, X.; Xu, J.; Zou, D.; Li, Z.; Hu, B.; Zheng, Y. *Theranostics* **2019**, *9*, 2843.
- [93] Fan, L.; Sun, P.; Huang, Y.; Xu, Z.; Lu, X.; Xi, J.; Han, J.; Guo, R. *ACS Appl. Bio Mater.* **2020**, *3*, 1147.
- [94] Lu, N.; Yan, X.; Gu, Y.; Zhang, T.; Liu, Y.; Song, Y.; Xu, Z.; Xing, Y.; Li, X.; Zhang, Z.; Zhai, S. *Electrochim. Acta* **2021**, *395*, 139197.
- [95] Sun, W.; Wang, N.; Zhou, X.; Sheng, Y.; Su, X. *Microchim. Acta* **2022**, *189*, 363.
- [96] Liang, X.; Han, L. *Adv. Funct. Mater.* **2020**, *30*, 2001933.
- [97] Ma, C.-B.; Xu, Y.; Wu, L.; Wang, Q.; Zheng, J.-J.; Ren, G.; Wang, X.; Gao, X.; Zhou, M.; Wang, M.; Wei, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202116170.
- [98] Li, W.; Song, Y.; Liang, X.; Zhou, Y.; Xu, M.; Lu, Q.; Wang, X.; Li, N. *Biomaterials* **2021**, *276*, 121063.
- [99] Sun, L.; Li, W.; Liu, Z.; Zhou, Z.; Feng, Y. *Chem. Eng. J.* **2023**, *453*, 139870.
- [100] Zhang, C.; Wang, H.; Yang, X.; Fu, Z.; Ji, X.; Shi, Y.; Zhong, J.; Hu, W.; Ye, Y.; Wang, Z.; Ni, D. *Sci. Adv.* **2022**, *8*, eabp9882.
- [101] Wu, J.; Yu, Y.; Cheng, Y.; Cheng, C.; Zhang, Y.; Jiang, B.; Zhao, X.; Miao, L.; Wei, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 1227.
- [102] Song, J. H.; Yoon, T.; Lee, S.-M.; Mun, C. H.; Kim, D.; Han, J.; Kim, J.-W.; Bae, Y.; Kim, T.; Park, Y. N.; Cho, M.-H.; Park, Y.-B.; Yoo, K.-H. *Adv. Funct. Mater.* **2022**, *32*, 2107433.
- [103] Tejwan, N.; Saini, A. K.; Sharma, A.; Singh, T. A.; Kumar, N.; Das, J. J. *Control. Release* **2021**, *330*, 132.
- [104] Yuxin, X.; Laipeng, S.; Kang, L.; Haipeng, S.; Zonghua, W.; Wenjing, W. *Anal. Bioanal. Chem.* **2022**, *414*, 5857.
- [105] Zhuo, S.; Fang, J.; Li, M.; Wang, J.; Zhu, C.; Du, J. *Microchim. Acta* **2019**, *186*, 745.
- [106] Cong, W.; Bai, R.; Li, Y.-F.; Wang, L.; Chen, C. *ACS Appl. Mater.*

- Interfaces* **2019**, *11*, 34725.
- [107] Maity, S.; Dhar, B. B. *Catal. Sci. Technol.* **2022**, *12*, 1296.
- [108] Huang, Y.; Su, E.; Ren, J.; Qu, X. *Nano Today* **2021**, *38*, 101205.
- [109] Tian, R.; Ma, H.; Ye, W.; Li, Y.; Wang, S.; Zhang, Z.; Liu, S.; Zang, M.; Hou, J.; Xu, J.; Luo, Q.; Sun, H.; Bai, F.; Yang, Y.; Liu, J. *Adv. Funct. Mater.* **2022**, *32*, 2204025.
- [110] Huang, Y.; Liu, C.; Pu, F.; Liu, Z.; Ren, J.; Qu, X. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 3082.
- [111] Zhang, Z.; Yan, A.; Xu, Z.; Tian, R.; Hou, C.; Luo, Q.; Sun, H.; Xu, J.; Yu, S.; Wang, T.; Liu, J. *Chem. Eng. J.* **2023**, *454*, 140165.
- [112] Shi, C.; Yue, F.; Shi, F.; Qin, Q.; Wang, L.; Wang, G.; Mu, L.; Liu, D.; Li, Y.; Yu, T.; She, J. *J. Inflammation Res.* **2021**, *14*, 85.
- [113] Ala, M.; Kheyri, Z. *Nutrition* **2021**, *85*, 111153.
- [114] Zhang, C.; Li, Q.; Shan, J.; Xing, J.; Liu, X.; Ma, Y.; Qian, H.; Chen, X.; Wang, X.; Wu, L.-M.; Yu, Y. *Acta Biomater.* **2023**, *160*, 252.
- [115] Guo, H.; Guo, H.; Xie, Y.; Chen, Y.; Lu, C.; Yang, Z.; Zhu, Y.; Ouyang, Y.; Zhang, Y.; Wang, X. *Redox Biol.* **2022**, *56*, 102441.
- [116] Zhu, D.; Wu, H.; Jiang, K.; Xu, Y.; Miao, Z.; Wang, H.; Ma, Y. *Adv. Healthc. Mater.* **2023**, *12*, 2203160.
- [117] Wang, X.; Wang, H.; Zhou, S. *J. Phys. Chem. Lett.* **2021**, *12*, 11751.
- [118] He, D.; Yan, M.; Sun, P.; Sun, Y.; Qu, L.; Li, Z. *Chin. Chem. Lett.* **2021**, *32*, 2994.
- [119] Lu, J.; Mao, Y.; Feng, S.; Li, X.; Gao, Y.; Zhao, Q.; Wang, S. *Acta Biomater.* **2022**, *148*, 310.
- [120] Gao, W.; He, J.; Chen, L.; Meng, X.; Ma, Y.; Cheng, L.; Tu, K.; Gao, X.; Liu, C.; Zhang, M.; Fan, K.; Pang, D.-W.; Yan, X. *Nat. Commun.* **2023**, *14*, 160.
- [121] Liu, C.; Fan, W.; Cheng, W.-X.; Gu, Y.; Chen, Y.; Zhou, W.; Yu, X.-F.; Chen, M.; Zhu, M.; Fan, K.; Luo, Q.-Y. *Adv. Funct. Mater.* **2023**, *33*, 2213856.
- [122] Gao, W.; He, J.; Chen, L.; Meng, X.; Ma, Y.; Cheng, L.; Tu, K.; Gao, X.; Liu, C.; Zhang, M.; Fan, K.; Pang, D.-W.; Yan, X. *Nat. Commun.* **2023**, *14*, 160.
- [123] Guo, X.; Huang, H.; Cui, R.; Wang, D.; Liu, J.; Wang, D.; Liu, S.; Zhao, Y.; Dong, J.; Sun, B. *ACS Appl. Bio Mater.* **2022**, *5*, 3418.
- [124] Ma, W.; Xue, Y.; Guo, S.; Jiang, Y.; Wu, F.; Yu, P.; Mao, L. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 5115.
- [125] Ma, Y.; Gao, W.; Zhang, Y.; Yang, M.; Yan, X.; Zhang, Y.; Li, G.; Liu, C.; Xu, C.; Zhang, M. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2022**, *14*, 6358.
- [126] Huang, Q.; Yang, Y.; Zhu, Y.; Chen, Q.; Zhao, T.; Xiao, Z.; Wang, M.; Song, X.; Jiang, Y.; Yang, Y.; Zhang, J.; Xiao, Y.; Nan, Y.; Wu, W.; Ai, K. *Small* **2023**, *19*, 2207350.

(Cheng, F.)