可释放一氧化氮纳米材料的研究进展

向慧静^{1,2} 刘劲刚^{2,*} 赵彦利^{1,*}¹南洋理工大学数理科学学院化学与化学生物系, 新加坡 637371;²华东理工大学化学与分子工程学院, 先进材料教育部重点实验室, 上海 200237)

摘要: 一氧化氮(NO)是一种内源性双原子分子, 在许多生理学和病理学过程中起了关键的调节作用, 包括血管平滑肌松弛、免疫反应、神经传递、呼吸作用、细胞凋亡等。NO的生理调节作用在很大程度上依赖于NO释放的位置、时间以及剂量。开发出能够储存NO并且在指定的地点和时间释放需求量的NO的纳米运输平台是非常重要的研究课题。此篇综述, 主要介绍近期我们课题组和其他研究人员在NO控制释放以及生物学应用的研究进展。本文首先概述了几类具有应用前景的外源性NO供体, 如偶氮二醇烯、亚硝基硫醇、硝基苯和金属亚硝酰化合物。然后, 重点讨论了结合NO供体和纳米平台在控制释放NO和生物医学的潜在应用。

关键词: 控制释放; 纳米医学; 一氧化氮; NO运输平台; NO供体

中图分类号: O647

Recent Research Advancements in NO-Releasing Nanomaterials

XIANG Hui-Jing^{1,2} LIU Jin-Gang^{2,*} ZHAO Yanli^{1,*}

¹Division of Chemistry and Biological Chemistry, School of Physical and Mathematical Sciences, Nanyang Technological University, 21 Nanyang Link, Singapore 637371; ²Key Laboratory for Advanced Materials of MOE, School of Chemistry and Molecular Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai, 200237, P. R. China)

Abstract: Nitric oxide (NO)—an endogenous diatomic molecule—plays key roles in various physiological and pathological processes, including smooth muscle relaxation in blood vessels, immune response, neurotransmission, respiration, and cell apoptosis. The biological functions of this molecule greatly depend on the location, timing, and dosage at which it is released. It is important to develop NO-delivery platforms capable of holding NO stably during storage and subsequently release optimal amounts of NO spatiotemporally at the desired location and time. In this review, recent advancements in the preparation of new exogenous NO donors including diazeniumdiolates, S-nitrosothiols, nitrobenzene, and metal-nitrosyl complexes are discussed. The integration of these NO donors with various nanoplateforms for controlled NO delivery and their potential applications in the biomedical field are highlighted.

Key Words: Controlled release; Nanomedicine; Nitric oxide; Nitric oxide delivery nanoplateform; Nitric oxide donor

1 引言

多年以前, 一氧化氮(NO)被人们认为是一种

环境污染物而无调节生理过程的作用。直至1980年, Ignarro发现了NO可作为内皮衍生的舒张因子

Received: December 1, 2016; Revised: February 3, 2017; Published online: February 9, 2017.

*Corresponding authors. ZHAO Yanli, Email: zhaoyanli@ntu.edu.sg; Tel: +65-63168792.

LIU Jin-Gang, Email: liujingang@ecust.edu.cn; Tel: +86-21-64252773

The project was supported by the Singapore Academic Research Fund (RG112/15), NTU-Northwestern Institute for Nanomedicine, and National Natural Science Foundation of China (21571062).

新加坡学术研究基金(RG112/15), 南洋理工大学-西北大学纳米医学联合研究所及中国国家自然科学基金(21571062)资助项目

© Editorial office of *Acta Physico-Chimica Sinica*

(EDRF)¹。这个独特的生理调节作用，引起了科学家们的广泛关注²。如今，越来越多的研究发现NO在很多其他的生理过程中起了重要作用，如血压调节、免疫反应、神经传递、癌细胞死亡等³⁻⁵。内源性NO主要来源于L-精氨酸，有三种同功酶可将L-精氨酸转化为L-瓜氨酸和NO⁶⁻⁹，它们分别是：(A) 神经元NO合成酶(nNOS)，主要存在于神经元细胞和骨骼肌中；(B) 内皮细胞NO合成酶(eNOS)，主要存在于内皮细胞和上皮细胞，有时也存在于某些神经元细胞中；(C) 可诱导NO合成酶(iNOS)，广泛分布于人体，特别是在巨噬细胞、肝细胞、星形胶质细胞和平滑肌细胞中。另外，在生物体中分布有大量的有机氮化合物能够产生NO，如硝酸酯、亚硝酸酯、亚硝基硫醇以及过渡金属的NO供体⁶⁻⁹。

由于NO是气体分子，在体内半衰期比较短，容易与很多原子和自由基发生化学反应。如NO与O₂生成NO₂，与超氧根离子反应生成对细胞有毒的过氧亚硝酸盐。除此之外，NO还可以与氧合血红

蛋白反应生成高铁血红蛋白和亚硝酸盐¹⁰。需要强调的是，NO在生物体中的生物作用依赖于NO的浓度和细胞内外的微妙变化来完成的。在正常的生理条件下，机体产生少量的NO用来调节血管扩张、神经传递、抗炎反应和抗氧化反应等¹¹⁻¹⁷。然而，组织中高浓度的NO可以增强巨噬细胞对于肿瘤细胞的毒性，抑制肿瘤细胞的增殖，并加速肿瘤细胞的凋亡。一方面，NO通过抑制线粒体呼吸作用，改变铁的代谢和与一些酶的相互作用来破坏肿瘤细胞的生长。另一方面，NO与氧自由基结合，生成一系列活性氧，破坏肿瘤细胞中的蛋白质和核酸而间接促进肿瘤细胞的死亡¹¹⁻²¹。NO在生理调节过程的双刃剑作用，吸引了广大研究人员研究开发外源性NO供体，能够在特定的位置和时间释放定量的NO。本综述主要介绍近期在外源性NO供体设计以及结合NO供体和当今的纳米技术在生物领域的应用的研究进展。首先简单的介绍具有存储和即时释放NO的几类代表性化合物，即NO供体，如偶氮二醇烯类、亚硝基硫醇类、硝基苯类、金属亚硝酰化合物、有机硝酸酯和有机亚硝酸酯。然后重点介绍NO供体和新型纳米材料组装成的NO运输材料，纳米载体包括有二氧化硅、二氧化钛、上转化纳米粒子、碳材料和量子点等。最后总结和展望了负载NO的材料在生物医学领域的潜在应用。

2 NO供体

2.1 偶氮二醇烯盐类(NONOates)

偶氮二醇烯盐可以分为两大类，碳键构建的

向慧静，2013年9月至今为华东理工大学化学与分子工程学院无机化学专业非定向博士研究生，于2015年12月公派联合培养到新加坡南洋理工大学数理科学学院化学与生物化学系赵彦利课题组进行为期两年的研究学习，主要研究方向为无机纳米载体在药物运输中的应用。

刘劲刚，教授、博士生导师。2000年6月获中山大学理学博士学位。2000年7月至2001年6月，同济大学化学系讲师。2001年8月至2003年8月，在日本九州大学基础有机化学研究所任日本学术振兴会外国人特别研究员。2003年9月至2011年8月，在日本九州大学先导物质化学研究所先后任学术研究员、特任助理教授和特任准教授。2011年9月任华东理工大学特聘教授。研究领域为生物无机化学，主要进行无机纳米药物的光控释放，与能量转化相关的仿生模拟与催化的研究。

赵彦利，南洋理工大学副教授。2000年和2005年分别在南开大学获得本科和博士学位，后在美国加州大学洛杉矶分校以及西北大学从事博士后研究。主要从事新型超分子材料在纳米医学和气体分离转化方面的研究。

偶氮二醇烯盐和氮键构建的偶氮二醇烯盐, 在此我们将重点讨论氮键构建的偶氮二醇烯盐^{10,22,23}。氮键构建的偶氮二醇烯盐作为NO供体广泛应用于生物体中。在生理条件下, 一分子的偶氮二醇烯盐可以水解生成两分子的NO, 并且NO释放不需要独特的代谢或者氧化还原反应, 因此此类NO供体可以方便地应用于生物医学研究¹⁰。

偶氮二醇烯盐类是由二级胺和亲电加成物在高压NO条件下, 在甲醇和甲醇钠的存在下生成偶氮二醇烯盐。偶氮二醇烯盐类释放NO的半衰期由几秒到几周不等, 具体的NO释放动力学可由母体结构来决定的, 例如母体分子大小, 取代基是环状还是线性的脂肪胺, 或者由偶氮二醇烯与连接在母体分子上的胺和羟基的分子内或分子间氢键相互作用²³⁻²⁶。除此之外, 还可以将偶氮二醇烯分子上共轭连接酶或代谢物响应基团, 由特定的酶或代谢物来调节和控制NO的释放速率(图1)。

2012年, Kelso等²⁷报道了一种新的头孢菌素取代的偶氮二醇烯衍生物 $\mathbf{1}$, 此化合物在内酰胺酶活化下释放NO, 在驱散*P. Aeruginosa*生物膜上有潜在的应用。另外, 此NO供体独特的优势在于NO供体只有接触生物膜表面的内酰胺酶才能释放NO, 有针对性地杀死生物膜部位感染的细菌, 同时减少了NO带来的副作用。之后, Chakrapani

等^{28,29}设计出芳基苯硼酸酯取代的偶氮二醇烯衍生物 $\mathbf{2}$ (BORO/NO), 此衍生物在H₂O₂的刺激下释放NO, 并且此NO供体可以穿透细菌的膜, 在细胞内的活性氧(ROS)的作用下释放NO。Zhao等³⁰在2013年报道了糖取代的偶氮二醇烯盐 $\mathbf{5}$ 自组装形成水凝胶, 通过向水凝胶中加入糖苷酶会诱导NO的释放。同时, 释放NO的浓度可由加入的糖苷酶的浓度决定。此水凝胶释放微量的NO可促进伤口处的血管增殖, 加速伤口愈合。

2.2 亚硝基硫醇(RSNO)

第二种被广泛应用的NO供体是亚硝基硫醇(图2)。亚硝基硫醇不仅可以储备NO, 还可以在生物体中运输NO。相比于其他NO供体, 亚硝基硫醇的优势是具有良好的生物兼容性。在人体的血液和组织中广泛分布天然存在的亚硝基硫醇, 如谷胱甘肽硫醇, 白蛋白硫醇, 半胱氨酸硫醇等。然而, 在生物体中, 亚硝基硫醇的形成机理尚不明确。在实验室条件下, 亚硝基硫醇是由硫醇与亚硝酸在强酸条件下反应生成。但是此种方法仅适用于低分子量硫醇类化合物, 如谷胱甘肽。对于高分子量的硫醇, 如蛋白, 主要通过转亚硝基反应来实现, 将亚硝鎓离子从低分子量硫醇转移到蛋白硫醇上^{10,20,21,31}。

与偶氮二醇烯盐类化合物相比, 亚硝基硫醇

图1 一些偶氮二醇烯衍生物的化学结构式

Fig.1 Chemical structures of some diazeniumdiolates derivatives

图2 一些亚硝基硫醇的化学结构式

Fig.2 Chemical structures of some S-nitrosothiol derivatives

不能自发的释放NO,但能够在一些特定的条件下分解产生NO。亚硝基硫醇可通过过渡金属(例如 Cu^+)、抗坏血酸、紫外光、热、或者酶(超氧化物歧化酶以及蛋白二硫化物异构酶)等刺激释放NO。亚硝基硫醇受到环境热的影响后,S—NO键均裂生成NO和相应的二硫键。紫外光照射亚硝基硫醇产生NO是由于紫外光诱导S—NO键断裂,产生一分子NO,同时亚硝基硫醇与均裂产生的硫醇自由基反应生成另一分子NO。亚铜离子(Cu^+)催化分解亚硝基硫醇释放NO生成 Cu^{2+} 和亚硝基硫醇的中间化合物。然而,抗坏血酸钠催化亚硝基硫醇分解释放NO可分为两种机理。低浓度的抗坏血酸钠通过还原生理环境中的二价 Cu^{2+} 生成 Cu^+ ,促进NO的释放。高浓度的抗坏血酸作为一种亲核试剂直接进攻亚硝基,促进NO的释放^{20,31}。

Balkus等³²将半胱氨酸亚硝基硫醇修饰在光敏剂硒化铅(PbSe)表面,在光的照射下,NO的释放效率相比较于半胱氨酸亚硝基硫醇提高了9倍,并且NO的释放可以有效地提高光敏剂产生单线态氧($^1\text{O}_2$)的量子产率。Reynolds等³³用一种金属有机框架材料(MOF)均苯三甲酸铜($\text{Cu}_3(\text{BTC})_2$)作为催化剂催化半胱氨酸亚硝基硫醇分解产生NO。当过量的半胱氨酸亚硝基硫醇与 $\text{Cu}_3(\text{BTC})_2$ 中的 Cu^+ 活性位点相互作用,催化产生NO的转化率几乎为100%。在对照实验中,加入不含 Cu^+ 的MOF催化剂,没有NO产生,说明含 Cu^+ 的MOF催化剂能有效地催化半胱氨酸亚硝基硫醇分解产生NO。Li等³⁴通过共价键将谷胱甘肽亚硝基硫醇修饰到 Ag_2S 量子点表面。在紫外光和可见光的照射下,谷胱甘肽亚硝基硫醇能迅速的释放NO,并且能够在活体内近红外荧光成像。

2.3 硝基苯类(PhNO_2)

硝基苯类是最具代表性的光控释放NO的有机供体(图3),这类硝基苯衍生物通常邻位是空间位阻大的取代基(如 CF_3 、甲基或芳烃)²⁰。邻位大取代基的空间位阻作用导致苯环空间结构扭曲,芳环的硝基与芳环平面垂直,硝基上的氧原子的p轨道与相邻芳环的p轨道的基态和激发态重叠。在光的照射下,硝基通过光重排转化为亚硝基,诱导亚硝基中氧氮键($\text{O}-\text{NO}_2$)断裂生成NO。在生理条件下,硝基苯类衍生物具有热力学稳定性和光控释放NO的性能。之前研究人员设计的硝基苯衍生物只能在紫外光的照射下释放NO,并且紫外光对于生物体的正常细胞有伤害作用^{10,31}。因此,研究人员设计在可见和近红外波段有吸收的硝基苯衍生物10–18。通过共价键将长波长的生色团修饰到硝基苯衍生物上^{35–40},致使硝基苯衍生物在可见光或近红外光照射下有效的释放NO。

Miyata等^{36,37}将具有双光子吸收的荧光基团荧光素通过共价键修饰到二甲基硝基苯上得到了双光子活化的NO供体荧光素-硝基苯分子14(Fluo-DNB)。此化合物在黑暗条件下很稳定,在双光子720 nm的激光照射10 min后,有8.3%的Fluo-DNB释放NO。最近,Nakagawa等⁴⁰设计了罗丹明修饰的线粒体靶向的硝基苯衍生物18(Rol-DNB-mor)。此分子是由硝基苯作为NO供体,罗丹明作为生色团,在可见光(530–590 nm)的照射下,此分子能够快速释放NO并将NO靶向运输到人胚肾细胞(HEK293)的线粒体中。

2.4 金属亚硝酰化合物(M-NO)

NO是一种与金属离子配位能力很强的配体,配位能力明显强于其它气体分子,如 O_2 和CO。金属亚硝酰化合物是一类具有光敏性的NO供体,在光的照射下,光电子由金属离子的 π 轨道跃迁到NO的 π^* 反键轨道,导致M-NO迅速的释放NO。可以通过改变M-NO配体的结构或金属中心如铁(Fe)、锰(Mn)、钌(Ru)和铬(Cr)^{15–17}来调节诱导释放NO所需光的波长范围。目前,最常用的金属类NO供体是以Ru和Fe为金属中心的亚硝酰化合物。

金属Ru亚硝酰化合物(图4),相对于其他金属亚硝酰化合物更稳定,更适合在生理条件下使用。并且多齿配体配位的Ru亚硝酰化合物比单齿配体配位的Ru化合物具有更好的稳定性。通常采用的多齿配体有卟啉、席夫碱、多吡啶和甲酰胺

图3 一些硝基苯类衍生物的化学结构式

Fig.3 Chemical structures of some nitrobenzene derivatives

类等¹⁵⁻¹⁷。然而，Ru亚硝酰化合物一般在紫外光的照射下释放NO，于是，Mascharak^{14,41,42}和Liu等⁴³⁻⁴⁵将金属Ru上直接配位在可见光或近红外光有吸收的发色团，如试卤灵、荧光素、氟硼荧光染料等，使金属化合物的吸收波长红移。在可见光或近红外光的照射下，此类金属Ru亚硝酰化合物能够快速的释放NO。例如，金属Ru的亚硝酰化合物**23**在可见光的照射下释放高浓度的NO，可以诱导人乳腺癌细胞(MDA-MB-231)的凋亡。

典型的金属Fe亚硝酰化合物有陆森黑盐(RBS, $[\text{Fe}_4\text{S}_3(\text{NO})_7]$)，陆森红盐(RRS, $[\text{Fe}_2\text{S}_2(\text{NO})_4]_2$)和陆森红酯(RES, $\text{R}_2[\text{Fe}_2\text{S}_2(\text{NO})_4]_2$)(图5)。这几种Fe亚硝酰化合物是人工模拟天然存在的铁硫簇亚硝酰化合物^{12,13}。由于此类化合物只能在紫外光的照射下释放NO，所以研究人员⁴⁶⁻⁴⁹试图通过将RES

金属中心与染料生色团原卟啉(PPIX)和荧光素(Fluor)配位，使此类化合物在可见光或近红外光的照射下有效的释放NO。

3 NO运输材料

3.1 脂质体

脂质体是利用磷脂双分子层膜所形成的囊泡包裹药物分子而形成的制剂。由于生物体膜的基本结构也是磷脂双分子层膜，脂质体具有与生物体细胞相类似的结构，因此有很好的生物相容性。除此之外，脂质体制备相对简单，制备脂质体所用到的脂材毒性小，生物相容性好，没有免疫反应，并且可以同时包裹脂溶性药物和水溶性药物。所以脂质体逐渐成为药物载体领域研究的一个热点⁵⁰⁻⁵³。

图4 一些金属Ru亚硝酰化合物的化学结构式

Fig.4 Chemical structures of some ruthenium nitrosyls

Yang 等⁵⁴将两亲的精胺-偶氮二醇烯盐包覆在温敏性的脂质体中,为了阻止精胺-偶氮二醇烯自发释放NO,在载入空的脂质体之前,将精胺-偶氮二醇烯溶于碱性缓冲溶液中。在加热的条件下,载入NO供体的温敏型脂质体的磷脂双分子层的通透性发生变化,脂质体内pH值下降,诱导偶氮二醇烯水解释放NO。除了加热,在强酸条件下, H^+ 进入脂质体内部也会导致NO的迅速释放。研究人员^{55,56}也将光敏性的金属Cr的亚硝酰化合物 $\text{trans-Cr}(\text{L})(\text{ONO})_2$ (L = 大环四胺)包覆在脂质体内部。在470 nm可见光的照射下,此脂质体会迅速的释放NO(图6(a))。最近, Koshiyama 等⁵⁷设计了一种新

的Ru亚硝酰化合物 $[\text{Ru}(\text{L})\text{Cl}(\text{NO})]$ (L = N,N' -乙基-双(4-胆甾醇基-半琥珀酸酯-邻羟苄基胺)),通过胆固醇和磷脂双分子层的疏水性相互作用将Ru亚硝酰化合物固定在脂质体的磷脂双分子层。这个设计能够巧妙地将疏水性的Ru亚硝基化合物应用于生理环境中。在可见光的照射下,此体系在生理环境中迅速地释放NO(图6b)。

3.2 二氧化硅纳米粒子(SiO_2)

二氧化硅纳米粒子已成为一种具有潜力的药物载体。它们的优势包括粒子大小可控、易于制备、功能化简单、良好的稳定性和生物兼容性⁵⁸⁻⁶⁵。近期,研究人员通过溶胶-凝胶的方法制备

图5 一些金属Fe亚硝酰化合物的化学结构式
Fig.5 Chemical structures of some iron nitrosyls

图6 以脂质体为载体的NO运输平台^{55,57}
Fig.6 Schematic illustration of liposome-based NO-releasing nanosystems^{55,57}

Incorporation of (a) Chromium nitrosyl, *trans*-Cr(L)(ONO)₂ (L, cyclam = 1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane⁵⁵, and (b) Ruthenium nitrosyl, [Ru(L)Cl(NO)] (L = *N,N'*-ethylene-bis(4-cholesteryl-hemisuccinate-salicylideneamine) into liposomes⁵⁷

出负载有各种NO供体(例如偶氮二醇烯类、金属亚硝酰化合物和亚硝基硫醇类)的二氧化硅纳米粒子。

Meyerhoff等⁶⁶制备出偶氮二醇烯功能化的SiO₂纳米粒子。他们将一系列的氨基取代的烷基硅烷通过溶胶-凝胶的方法修饰到SiO₂表面,接着将二级胺转化成偶氮二醇烯。此类偶氮二醇烯盐分解释放NO的速率容易受到偶氮二醇烯盐氨基结构和pH的影响,并且这种方法很难控制纳米粒子的大小。因此,Schoenfisch等⁶⁷⁻⁶⁹报道了可以调控SiO₂的尺寸大小和优化NO释放性能的方法。此种方法是将四甲氧基硅烷或四乙氧基硅烷与氨基取代的烷氧基硅烷共聚制备氨基功能化的纳米SiO₂,

然后将SiO₂表面的二级胺转化为偶氮二醇烯盐。通过改变四烷氧基硅烷和氨基取代的烷氧基硅烷的结构和浓度可以控制纳米粒子的大小在20–500 nm。

此外,介孔二氧化硅材料所具有的大比表面积,较高的孔隙率,规整有序的孔道结构,均一可调的孔径以及无生理毒性等优点使其成为药物的优良载体,可以提高NO供体的负载量^{70,71}。Schoenfisch等⁷²开发出不同大小和形状的修饰有偶氮二醇烯盐的介孔SiO₂纳米粒子。NO的释放速率和抗菌能力可由介孔孔径的比例来调节。在生理条件下,修饰有偶氮二醇烯的介孔SiO₂纳米粒子相对于普通的载有偶氮二醇烯的SiO₂纳米粒子具

有更高的稳定性和更持久的释放NO半衰期⁷³。最近, Kim等⁷⁴结合介孔SiO₂纳米粒子和磷酸钙涂层设计了一种光控释放NO的纳米体系(图7(a))。在光的照射下, 产生的酸可以被用来刺激开关的打开, 导致偶氮二醇盐释放NO。酸的产生将加速介孔SiO₂表面涂层的降解, 从而方便NO供体偶氮二醇盐暴露在生理条件下, 水解释放NO。此种光刺激释放NO的体系可用来修复受伤的眼角膜。但是, 此体系需要依靠紫外光来刺激NO的产生, 从而限制了其在生物体的应用。

除了偶氮二醇盐类, 其它种类的NO供体也可以被修饰到介孔二氧化硅表面和孔道, 如亚硝基硫醇和金属Mn的亚硝酰化合物⁷⁵⁻⁷⁷。与偶氮二醇盐修饰方法相似, Meyerhoff⁷⁶和Schoenfisch⁷⁷等将SiO₂表面嫁接含有巯基的分子, 接着巯基进行硝基化, 最终得到含有亚硝基硫醇的SiO₂纳米粒子。此种方法制备的纳米粒子在光、热和金属离子的刺激下会释放NO。Mascharak等⁷⁵用一种商用的介孔SiO₂纳米粒子MCM-41作为载体, 通过MCM-41上的羟基和带正电的金属Mn亚硝酰化合物[Mn(PaPy₃)(NO)](ClO₄)的强烈相互作用, 制备载有光敏性金属Mn亚硝酰化合物的介孔SiO₂纳米粒子(图7(b))。此种纳米粒子在近红外光(600 nm)的照射下, 能够迅速的释放NO。如果将此种材料周期性地600 nm光下照射会导致NO的脉冲性释放, 表明此材料的NO释放完全由光控制。此外, 此种载有NO载体的MCM-41的材料在光的照射下, 能够有效地清除软组织感染模型中抗药和耐药性的鲍氏不动杆菌。

3.3 量子点(QDs)

QDs具有激发光谱宽而连续、发射光谱窄而

对称、发光效率高、光化学稳定性好、不易发生光漂白、发射光颜色与粒径大小关联等优点, 被广泛应用于蛋白质及DNA检测、细胞标记成像、活细胞生命动态过程示踪、活体体内肿瘤细胞靶向示踪等生物医学领域⁷⁸⁻⁸²。Ford等⁸³⁻⁸⁵制备了水溶性的核壳结构硒化镉-硫化锌量子点(CdSe-ZnS), 通过静电作用将带正电的金属Cr亚硝酰化合物负载在带负电的量子点表面(图8(a))。在紫外光(320-390 nm)的照射下, 此组装体能够迅速的产生大量的NO。但是, 由于量子点自身毒性大等因素, 限制了此类体系在生物体的进一步应用。

Li等³⁴报道了一种新的光控释放NO的纳米体系硫化银-谷胱甘肽-亚硝基硫醇(Ag₂S-GSH-SNO)(图8(b))。此纳米体系在紫外或可见光的照射下释放NO, 并且具有近红外荧光成像的功能。Ag₂S量子点是通过一步合成法合成的, 谷胱甘肽既作为硫源也作为稳定剂。亚硝基硫醇通过与谷胱甘肽上的氨基相连, 从而修饰到Ag₂S量子点表面。此纳米粒子在紫外和可见光的照射下, 在细胞和动物体内均能释放NO。但在近红外光的照射下基本上不释放NO。除此之外, 此纳米体系能够在活体内近红外荧光成像。之后, Li等⁸⁶合成了负载有NO供体的纳米体系锰离子掺杂的硫化锌@壳聚糖-陆森黑盐(Mn²⁺-ZnS@CS-RBS)(图8(c))。此纳米化合物在1060 nm光的照射下释放NO, 具有较长的荧光寿命, 显著的斯托克位移以及良好的光稳定性, 在生物应用上显示出了极大的潜能。

3.4 上转换发光稀土材料(UCNPs)

上转换发光稀土材料(UCNPs)是一种能将低能量的光子转换成高能量光子的反斯托克发光的功能材料。上转换发光材料的最大特点是材料所吸

图7 以SiO₂为载体的NO纳米平台^{74,75}

Fig.7 Schematic illustration of SiO₂-based NO-releasing nanosystems^{74,75}

- (a) schematic model of light-induced acid generation on gatekeeper for smart NO delivery⁷⁴,
(b) photoactive manganese nitrosyl loaded into columnar pores of an MCM-41 host⁷⁵

图8 光控制释放量子点为载体的NO纳米平台^{34,84,86}Fig.8 Schematic illustration quantum dots (QDs)-based NO-releasing nanosystem^{34,84,86}

(a) cadmium selenide/zinc sulfide@chromium(III) complexes CdSe/ZnS @trans-Cr(cyclam)(ONO)²⁺⁸⁴, (b) silver sulfide- glutathione-S-nitrosothiol (Ag₂S-GSH-SNO) nanoparticles³⁴, (c) manganese-doped zinc sulfide@chitosan-Roussin's black salt (Mn²⁺-ZnS@CS-RBS) nanoparticles⁸⁶

收的光子能量低于发射的光子能量。相比于传统的荧光探针，例如有机染料、荧光蛋白和量子点，上转换发光物质具有众多的优势，如狭窄的发射带宽、长的发光寿命、可调节的发射光谱、高的光稳定性以及相对低的细胞毒性。很多研究致力于合成高发光性能的稀土上转换发光纳米材料，将它们应用于生物标记、细胞成像、病变检测、DNA 检测、生物传感以及结合光敏剂用于光动力和光热治疗。稀土上转换发光纳米材料在生物医学上具有很大的应用潜力。当前存在的NO供体都是在紫外光或者可见光的照射下释放NO。但是，紫外光具有差的组织穿透能力和对健康细胞具有毒害作用，这些缺点限制了大多数NO供体在体内的进一步应用^{87,88}。Zhang等⁸⁹制备出了表面包有SiO₂的核壳结构UCNPs (UCNP@SiO₂)。此种材料表面带有正电荷，带有负电荷的铁硫簇亚硝酰化合物陆森黑盐Fe₄S₃(NO)₇ (RBS)可以通过静电相互作用吸附在UCNP@SiO₂的表面。由于RBS的吸收光谱与UCNPs的发射光谱有重叠，在近红外光980 nm的照射下，UCNPs将980 nm的近红外光转化为550 nm的可见光，刺激RBS控制释放NO。

Ford等⁹⁰使用UCNPs设计出了近红外光控制释放NO的材料，上转换材料_陆森黑盐-聚合圆盘

(UCNP_RBS_PD)，并利用此材料在近红外光的聚焦光束下控制释放NO，以减小局部过热导致的危害(图9(a))。UCNP_RBS_PD是由聚二甲基硅烷和UCNPs形成的具有生物兼容性的聚合物圆盘，聚合物圆盘中镶嵌有光敏性的NO供体RBS。近红外光穿过猪皮组织照射UCNP_RBS_PD时，仍然能够释放达到生理条件需要的NO浓度，说明此种材料具有能够应用于生理环境的潜能。

最近，Qu等⁹¹将近红外光诱导NO释放与抗菌化合物结合制备出了一类纳米体系陆森黑盐@上转换材料@介孔二氧化硅@聚季铵盐(RBS@UCNP@mSiO₂@qC)。此纳米体系能够增加生物膜的分散，防止再生和减小副作用的效果。该体系是将RBS和阳离子聚合物负载在UCNPs的表面。UCNPs用来吸收近红外光并转化成特定波长的可见光，刺激NO的释放。合成的阳离子聚合物氨基壳聚糖能够破坏病原体细胞质膜，通过NO与阳离子聚合物的协同作用，达到抗菌的作用。另外，此种纳米体系具有良好的生物兼容性，能够在近红外光的照射下在活体内去除抗药性的细菌，在抗菌领域显示出了很大的潜能。

Shi等⁹²首次构建了X射线控制释放的纳米体系，聚乙二醇-上转换材料-亚硝基硫醇(PEG-

图9 上转换材料作为近红外光控制释放NO的纳米平台^{90,92}

Fig.9 Schematic illustration of UCNPs-based NO-releasing nanosystems^{90,92}

(a) NIR light excitation of upconverting nanoparticles_roussin's black salt_poly(dimethylsiloxane) (UCNP_RBS_PD)⁹⁰,
(b) X-ray-controlled NO release⁹²

USMSs-SNO)。首先合成 UCNPs@SiO₂ 纳米结构,然后将生物兼容性的聚乙二醇(PEG)和NO供体亚硝基硫醇(SNO)修饰到此纳米结构表面(图9b)。此纳米体系可同时实现上转换荧光成像和放射治疗缺氧环境下的肿瘤。在X射线的照射下,表面的亚硝基硫醇的S-N键断裂导致NO释放,并且NO的释放量是由X射线的照射时间和强度决定的。研究表明,纳米体系PEG-USMSs-SNO不管在正常或者缺氧细胞里还是斑马鱼活体内都能实现X射线控制释放NO。并且,释放的NO能够导致缺氧肿瘤细胞死亡和抑制固体肿瘤的增长。

Zhao等⁹³成功合成了一种上转换纳米材料-陆森黑盐的纳米体系(NaYbF₄:Tm@NaYF₄:Yb/Er@RBS)。介孔二氧化硅包覆的纳米体系可以作为近红外光敏剂,其中含Fe络合物的陆森黑盐[NH₄][Fe₄S₃(NO)₇](RBS)作为光敏性的NO供体。介孔二氧化硅可以有效地将RBS吸附到UCNPs的表面,同时UCNPs的发射波长与RBS的吸收波长相重合,从而能够利用调节激光的输出功率来控制释放所需求量的NO。由于不同浓度的NO在生理过程中发挥不同的作用,他们⁹³利用高强度的近红外激光照射该体系释放高浓度的NO,直接导致肿瘤细胞的死亡。低强度的激光照射诱导产生的低浓度NO虽然不能直接杀死癌细胞,但是可以有效的抑制P-糖蛋白在多重抗药性肿瘤细胞膜的表达,从而实现在化学疗法中克服多重抗药性的作用。

3.5 二氧化钛(TiO₂)

二氧化钛纳米粒子具有独特的光催化性质、良好的生物兼容性、价格低廉、较低的细胞毒

性、良好的热稳定性和化学稳定性等优点,因而广泛的应用于生物医学领域,如光动力学治疗、药物运输以及细胞成像等。但是在实际生物应用过程中,由于二氧化钛是一种宽禁带半导体,其禁带宽度为3.2 eV(锐钛矿),只有在紫外光的激发下才能表现出光催化活性。然而紫外光穿透组织能力差并对生物体有害,因此对二氧化钛进行改性,使其在可见光或者近红外光的照射下显示光催化活性是目前的一个研究热点⁹⁴⁻⁹⁷。

2011年,Balkus等³²设计了一种新型的TiO₂纳米复合体(PbS/TNTs/Cys-NO)(图10(a))。该体系是由NO光供体半胱氨酸-NO(cysteine-NO),近红外光敏剂硫化铅量子点(PbSQDs)和光催化剂TiO₂纳米管组成的。此纳米复合体能够在600 nm的近红外光的照射下释放NO,并且释放的NO能够促进单线态氧的产生。近期,Liu等⁴³开发了多功能纳米复合物(Ru-NO@TiO₂ NPs)(图10(b))。此纳米复合物是由NO供体Ru亚硝酰化合物[Ru(tpy^{COOH})(DAMBO)NO](PF₆)₃和靶向分子叶酸(FA)通过共价键的作用负载在TiO₂载体表面。Ru-NO@TiO₂ NPs在黑暗条件下具有良好的稳定性。在细胞中能够靶向叶酸接收器过度表达的肿瘤细胞,如HeLa细胞。此外,由于此纳米体系在520 nm处有很强的吸收,在可见光的照射下,此纳米复合物能够同时释放高浓度的NO和单线态氧(¹O₂)从而诱导肿瘤细胞的早期凋亡。在此基础上,Liu等⁴⁴制备出在近红外光响应的、能够同时释放NO和¹O₂的纳米复合体系(Lyso-Ru-NO@FA@C-TiO₂)(图10(c))。该体系是由具有溶酶体靶向基团的NO光供体Lyso-Ru-NO和靶向分子FA通过共价键修饰在近红外

图 10 二氧化钛作为光控释放 NO 的纳米平台^{32,43,44}Fig.10 Schematic illustration of TiO₂-based NO-releasing nanosystems^{32,43,44}

(a) S-nitrosocysteine-decorated lead sulfide quantum dots/titanium dioxide (PbS QDs/TiO₂) nanotubes for the production of NO and singlet oxygen (¹O₂)³², (b) ruthenium nitrosyls@ titanium dioxide nanoparticles (Ru-NO@TiO₂ NPs) for target-directing delivery of NO and ¹O₂ to specific cancer cells⁴³, (c) ruthenium nitrosyls@folic acid@carbon doped titanium dioxide (Lyso-Ru-NO@FA@C-TiO₂) for directed attack of cancer cell lysosomes by NO and reactive oxygen species (ROS) under NIR light irradiation⁴⁴

有吸收的碳掺杂 TiO₂ 表面。此纳米复合体系能够靶向叶酸接收器过度表达的 HeLa 细胞溶酶体。在 808 nm 近红外光的激发下，同时释放的 NO 和 ¹O₂ 会导致肿瘤细胞的死亡。

3.6 碳材料

与传统半导体发光材料相比，荧光碳点作为一种新型的碳纳米发光材料，因其优异的生物相容性、良好的发光性能、简单的合成工艺、低廉的成本等优点而备受关注。荧光碳点在生物荧光标定、医学传感器、光诊疗剂以及发光器件等方面具有广阔的应用潜力⁹⁸⁻¹⁰⁰。Wu 等¹⁰¹成功开发了以碳点作为载体，亚硝基硫醇为 NO 光供体，三苯基磷为靶向基团的光控释放 NO 的纳米体系。此纳米体系在可见光的照射下能够长时间的释放 NO，并且靶向亚细胞器线粒体。相对于非靶向体系，

此纳米体系具有促进细胞凋亡的作用。最近，Callan 等¹⁰²结合碳点和 NO 光供体硝基苯衍生物开发出了双光子激光诱导释放 NO 的纳米结构。此纳米体系能够有效的吸收 800 nm 双光子能量并转移至 NO 光供体，激发硝基苯衍生物有效地释放 NO。CQDs-NO 纳米共轭体系在黑暗条件下具有良好的生物相容性。在 800 nm 双光子的照射下，产生高浓度的 NO，促使 HeLa 细胞凋亡并且能够抑制缺氧 BxPC-3 肿瘤的增长(图 11)。

近期，Liu 等^{45,103}设计了一个多功能的释放 NO 的纳米平台(Lyso-Ru-NO@FA@CDs) (图 11)。Lyso-Ru-NO 是具有溶酶体靶向的光敏性 NO 光供体。碳点可作为药物载体以及光热试剂，并且可以利用碳点自身的绿色荧光进行荧光成像。叶酸(FA)可将 NO 靶向释放到叶酸接收器过度表达的肿

图 11 碳量子点作为光控释放NO的纳米平台^{45,102}Fig.11 Schematic illustration of Carbon dot(CDs)-based NO-releasing nanosystems^{45,102}

(a) preparation of ruthenium nitrosyl@folic acid@carbon dots (Lyso-Ru-NO@FA@CDs) and its directed attack of cancer cell lysosomes by NO and photothermal therapy under irradiation with 808 nm light⁴⁵, (b) NO photoreleasing carbon quantum dots-nitrobenzene (CQDs-NO)¹⁰²

瘤细胞中,如HeLa细胞。研究表明,此纳米平台能够靶向叶酸接收器过度表达的肿瘤细胞溶酶体。在808 nm近红外光的照射下,快速释放出来的高浓度NO与碳点产生的高热协同相互作用,促使肿瘤细胞的有效凋亡。与非靶向纳米体系相比,此纳米体系显示出了促进肿瘤细胞凋亡的效果。

氧化石墨烯(GO)是石墨烯的氧化产物,含有大量的羟基、羧基和环氧基团。这些含氧活性基团的引入不仅使其拥有良好的水溶性和稳定性,而且可使GO更易于修饰达到功能化的作用。除此之外,GO两面均具有芳香结构,且比表面积较大,可通过 π - π 共轭、氢键和疏水效应等非共价键与NO供体结合¹⁰⁴⁻¹⁰⁶。Chen等¹⁰⁷首次使用氧化石墨烯作为NO光控释放的载体,通过 π - π 共轭作用将氧化石墨烯与NO供体BNN6形成组装体。氧化石墨烯吸收近红外光将电子转移到NO光供体,导致BNN6分解释放NO。最近,Sortino等¹⁰⁸通过共价键作用将NO供体NOP利用酰胺键修饰到GO的表面,形成一个新型的纳米体系GO-NOP1。GO-NOP1具有良好的水溶性,在黑暗条件下很稳定,但在可见光的照射会激发NO的产生。

4 总结和展望

自从发现NO具有调节血管扩张的作用后,研究人员设计和开发了许多外源的NO供体。然而,NO供体结合药物运输载体在生物学上的研究仅仅开始于2000年。本综述主要总结和讨论了NO供体以及NO供体结合几类药物载体组装形成的NO运输平台在生物学领域的潜在应用。尽管NO运输平台相对于NO供体在生物学上具有更广的应用前景,但是每个NO传输体系都有其自身的优点和缺陷。例如,NO运输平台在运输NO过程中的最大问题是在未到达指定地点就开始释放NO。与之相似的是,负载NO供体的NO传递平台由于载体的不稳定性也会导致NO的不可控释放。

虽然目前报道了很多NO供体,但是只有少量的NO供体能够与运输载体组装成有效释放NO的传递平台,并且在生物学上发挥作用。一方面是因为大多数NO供体在生理条件下不稳定,另一方面是由于NO供体与现存的药物载体结合后丧失了控制释放NO的功能。因此,在开发新的NO运输平台时,要充分考虑到NO气体和NO供体的独特的物理化学性质。总的来说,将NO供体与药物载体组装后,可以延长NO供体释放NO的半衰期并且更加方便地将NO运输到特定的组织和生物体中。因此,设计合理的多功能的NO传递平台对于NO在生物学上的应用是非常有必要的。

References

- (1) Ignarro, L. J. *Nitric Oxide: Biology and Pathobiology*; Academic Press: San Diego, CA, 2000.
- (2) Butler, A. R.; Nicholson, R. *Life, Death and Nitric Oxide*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, 2003.
- (3) Mann, B. E.; Motterlini, R. *Chem. Commun.* **2007**, 4197. doi: 10.1039/B704873D
- (4) Fajardo, A. M.; Piazza, G. A.; Tinsley, H. N. *Cancers* **2014**, *6*, 436. doi: 10.3390/cancers6010436
- (5) Garthwaite, J. *Trends Neurosci.* **1991**, *14*, 60. doi: 10.1016/0166-2236(93)90109-Y
- (6) Xiang, H. J.; Guo, M.; Liu, J. G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, 1586. doi: 10.1002/ejic.201601135
- (7) Feil, R.; Harper, K. B. *EMBO Rep.* **2006**, *7*, 149. doi: 10.1038/sj.embor.7400627
- (8) Friebe, A.; Koesling, D. *Circ. Res.* **2003**, *93*, 96. doi: 10.1161/01.RES.0000082524.34487.31
- (9) Sehemy, A. E.; Postovita, L. M.; Fu, Y. X. *Nitric Oxide* **2016**, *54*, 30. doi: 10.1016/j.niox.2016.02.002
- (10) Wang, P. G.; Xian, M.; Tang, X.; Wu, X.; Wen, Z.; Cai, T.; Janczuk, A. J. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1091. doi: 10.1021/cr000040l
- (11) Ostrowski, A. D.; Ford, P. C. *Dalton Trans.* **2009**, 10660. doi: 10.1039/B912898K
- (12) Ford, P. C. *Nitric Oxide* **2013**, *34*, 56. doi: 10.1016/j.niox.2013.02.001
- (13) Ford, P. C. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 190. doi: 10.1021/ar700128y
- (14) Fry, N. L.; Wei, J.; Mascharak, P. K. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 9045. doi: 10.1021/ic201242d
- (15) Fry, N. L.; Mascharak, P. K. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 289. doi: 10.1021/ar100155t
- (16) Rose, M. J.; Mascharak, P. K. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 2093. doi: 10.1016/j.ccr.2007.11.011
- (17) Rose, M. J.; Mascharak, P. K. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, *12*, 238. doi: 10.1016/j.cbpa.2008.02.009
- (18) Sortino, S. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2903. doi: 10.1039/B908663N
- (19) Sortino, S. *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 301. doi: 10.1039/C1JM13288A
- (20) Kim, J.; Saravanakumar, G.; Choi, H. W.; Park, D.; Kim, W. J. *J. Mater. Chem. B* **2014**, *2*, 341. doi: 10.1039/C3TB21259A
- (21) Nichols, S. P.; Storm, W. L.; Koh, A.; Schoenfisch, M. H. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2012**, *64*, 1177. doi: 10.1016/j.addr.2012.03.002
- (22) Naghavi, N.; de Mel, A.; Alavijeh, O. S.; Cousins, B. G.; Seifalian, A. M. *Small* **2013**, *9*, 22. doi: 10.1002/sml.201200458
- (23) Jen, M. C.; Serrano, M. C.; van Lith, R.; Ameer, G. A. *Adv. Funct. Mater.* **2012**, *22*, 239. doi: 10.1002/adfm.201101707
- (24) Kim, J.; Lee, Y.; Singha, K.; Kim, H. W.; Shin, J. H.; Jo, S.; Han, D. K.; Kim, W. J. *Bioconjugate Chem.* **2011**, *22*, 1031. doi: 10.1021/bc100405c
- (25) Reynolds, M. M.; Frost, M. C.; Meyerhoff, M. E. *Free Radical Biol. Med.* **2004**, *37*, 926. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.06.019
- (26) Friedman, A.; Friedman, J. *Expert Opin. Drug Delivery* **2009**, *6*, 1113. doi: 10.1517/17425240903196743
- (27) Barraud, N.; Kardak, B. G.; Yepuri, N. R.; Howlin, R. P.; Webb, J. S.; Faust, S. N.; Kjelleberg, S.; Rice, S. A.; Kelso, M. *J. Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9057. doi: 10.1002/anie.201202414
- (28) Sharma, K.; Iyer, A.; Sengupta, K.; Chakrapani, H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2636. doi: 10.1021/ol400884v
- (29) Dharmaraja, A. T.; Ravikumar, G.; Chakrapani, H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2610. doi: 10.1021/ol5010643
- (30) Gao, J.; Zheng, W.; Zhang, J.; Guan, D.; Yang, Z.; Kongab, D.; Zhao, Q. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 9173. doi: 10.1039/C3CC45666H
- (31) Riccio, D. A.; Schoenfisch, M. H. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3731. doi: 10.1039/C2CS15272J
- (32) Ratanatawanate, C.; Chyao, A.; Balkus, K. J., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3492. doi: 10.1021/ja109328a
- (33) Harding, J. L.; Reynolds, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3330. doi: 10.1021/ja210771m
- (34) Tan, L.; Wan, A.; Li, H. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2013**, *5*, 11163. doi: 10.1021/am4034153
- (35) Fukuhara, K.; Kurihara, M.; Miyata, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8662. doi: 10.1021/ja0109038
- (36) Suzuki, T.; Nagae, O.; Kato, Y.; Nakagawa, H.; Fukuhara, K.; Miyata, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11720. doi: 10.1021/ja0512024
- (37) Hishikawa, K.; Nakagawa, H.; Furuta, T.; Fukuhara, K.; Tsumoto, H.; Suzuki, T.; Miyata, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7488. doi: 10.1021/ja8093668
- (38) Ieda, N.; Nakagawa, H.; Peng, T.; Yang, D.; Suzuki, T.; Miyata, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2563. doi: 10.1021/ja206744z
- (39) Ieda, N.; Hotta, Y.; Miyata, N.; Kimura, K.; Nakagawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 7085. doi: 10.1021/ja5020053
- (40) Kitamura, K.; Kawaguchi, M.; Ieda, N.; Miyata, N.; Nakagawa, H. *ACS Chem. Biol.* **2016**, *11*, 1271. doi: 10.1021/acschembio.5b00962
- (41) Rose, M. J.; Fry, N. L.; Marlow, R.; Hinck, L.; Mascharak, P. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8834. doi: 10.1021/ja801823f
- (42) Fry, N. L.; Heilman, B. J.; Mascharak, P. K. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 317. doi: 10.1021/ic1019873
- (43) Xiang, H. J.; An, L.; Tang, W. W.; Yang, S. P.; Liu, J. G. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 2555. doi: 10.1039/C4CC09869B
- (44) Xiang, H. J.; Deng, Q.; An, L.; Guo, M.; Yang, S. P.; Liu, J. G. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 148. doi: 10.1039/C5CC07006F
- (45) Xiang, H. J.; Guo, M.; An, L.; Yang, S. P.; Zhang, Q. L.; Liu, J.

- G. J. Mater. Chem. B **2016**, 4, 4667. doi: 10.1039/C6TB00730A
- (46) Goyan, R. L.; Cramb, D. T. *Photochem. Photobiol.* **2000**, 72, 821. doi: 10.1562/0031-8655(2000)0720821NITPEO2.0.CO2
- (47) Weckler, S.; Mikhailovsky, A.; Ford, P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13566. doi: 10.1021/ja045710+
- (48) Conrado, C. L.; Weckler, S.; Egler, C.; Magde, D.; Ford, P. C. *Inorg. Chem.* **2004**, 43, 5543. doi: 10.1021/ic049459a
- (49) Weckler, S. R.; Mikhailovsky, A.; Korystov, D.; Ford, P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 3831. doi: 10.1021/ja057977u
- (50) Saraiva, J.; M.-Oliveira, S. S.; Cicillini, S. A.; Eloy, J. O.; Marchetti, J. M. *J. Drug Delivery* **2011**, 2011, 936438. doi: 10.1155/2011/936438
- (51) Sharma, A.; Sharma, U. S. *Int. J. Pharm.* **1997**, 154, 123. doi: 10.1016/S0378-5173(97)00135-X
- (52) Lian, T.; Ho, R. J. *J. Pharm. Sci.* **2001**, 90, 667. doi: 10.1002/jps.1023
- (53) Malam, Y.; Loizidou, M.; Seifalian, A. M. *Trends Pharmacol. Sci.* **2009**, 30, 592. doi: 10.1016/j.tips.2009.08.004
- (54) Tai, L. A.; Wang, Y. C.; Yang, C. S. *Nitric Oxide* **2010**, 23, 60. doi: 10.1016/j.niox.2010.04.003
- (55) Ostrowski, A. D.; Lin, B. F.; Tirrell, M. V.; Ford, P. C. *Mol. Pharmaceutics* **2012**, 9, 2950. doi: 10.1021/mp300139y
- (56) Suchyta, D. J.; Schoenfish, M. H. *Mol. Pharmaceutics* **2015**, 12, 3569. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00248
- (57) Nakanishi, K.; Koshiyama, T.; Iba, S.; Ohba, M. *Dalton Trans.* **2015**, 44, 14200. doi: 10.1039/C5DT02352A
- (58) Rahman, A.; Padavettan, V. *J. Nanomater.* **2012**, 2012, 132424. doi: 10.1155/2012/132424
- (59) Roy, I.; Ohulchanskyy, T. Y.; Pudavar, H. E.; Bergey, E. J.; Oseroff, A. R.; Morgan, J.; Dougherty, T. J.; Prasad, P. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7860. doi: 10.1021/ja0343095
- (60) Xu, Z. P.; Zeng, Q. H.; Lu, G. Q.; Yu, A. B. *Chem. Eng. Sci.* **2006**, 61, 1027. doi: 10.1016/j.ces.2005.06.019
- (61) Rim, H. P.; Min, K. H.; Lee, H. J.; Jeong, S. Y.; Lee, S. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 8853. doi: 10.1002/anie.201101536
- (62) Bagwe, R. P.; Yang, C.; Hilliard, L. R.; Tan, W. *Langmuir* **2004**, 20, 8336. doi: 10.1021/la049137j
- (63) Swihart, M. T. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2003**, 8, 127. doi: 10.1016/S1359-0294(03)00007-4
- (64) Barbe, C.; Bartlett, J.; Kong, L. G.; Finnie, K.; Lin, H. Q.; Larkin, M.; Calleja, S.; Bush, A.; Calleja, G. *Adv. Mater.* **2004**, 16, 1959. doi: 10.1002/adma.200400771
- (65) Park, C.; Oh, K.; Lee, S. C.; Kim, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1455. doi: 10.1002/anie.200603404
- (66) Zhang, H.; Annich, G. M.; Miskulin, J.; Stankiewicz, K.; Osterholzer, K.; Merz, S. I.; Bartlett, R. H.; Meyerhoff, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5015. doi: 10.1021/ja0291538
- (67) Carpenter, A. W.; Slomberg, D. L.; Rao, K. S.; Schoenfish, M. H. *ACS Nano*, **2011**, 5, 7235. doi: 10.1021/nn202054f
- (68) Shin, J. H.; Metzger, S. K.; Schoenfish, M. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 4612. doi: 10.1021/ja0674338
- (69) Carpenter, A. W.; Worley, B. V.; Slomberg, D. L.; Schoenfish, M. H. *Biomacromolecules* **2012**, 13, 3334. doi: 10.1021/bm301108x
- (70) Rahmat, N.; Abdullah, A. Z.; Mohamed, A. R. A. *J. Appl. Sci.* **2010**, 7, 1579. doi: 10.3844/ajassp.2010.1579.1586
- (71) Li, Z.; Barnes, J. C.; Bosoy, A.; Stoddart, J. F.; Zink, J. I. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 2590. doi: 10.1039/C1CS15246G
- (72) Lu, Y.; Slomberg, D. L.; Sun, B.; Schoenfish, M. H. *Small* **2013**, 9, 2189. doi: 10.1002/sml.201201798
- (73) Carpenter, A. W.; Reighard, K. P.; Saavedra, J. E.; Schoenfish, M. H. *Biomater. Sci.* **2013**, 1, 456. doi: 10.1039/C3BM00153A
- (74) Choi, H. W.; Kim, J.; Kim, J.; Kim, Y.; Song, H. B.; Kim, J. H.; Kim, K.; Kim, W. J. *ACS Nano* **2016**, 10, 4199. doi: 10.1021/acsnano.5b07483
- (75) Heilman, B. J.; St John, J.; Oliver, S. R.; Mascharak, P. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 11573. doi: 10.1021/ja3022736
- (76) Frost, M. C.; Meyerhoff, M. E. *J. Biomed. Mater. Res., Part A* **2005**, 72, 409. doi: 10.1002/jbm.a.30275
- (77) Riccio, D. A.; Nugent, J. L.; Schoenfish, M. H. *Chem. Mater.* **2011**, 23, 1727. doi: 10.1021/cm102510q
- (78) Nam, J.; Won, N.; Bang, J.; Jin, H.; Park, J.; Jung, S.; Park, Y.; Kim, S. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2013**, 65, 622. doi: 10.1016/j.addr.2012.08.015
- (79) Wang, L. S.; Chuang, M. C.; Ho, J. A. *Int. J. Nanomed.* **2012**, 7, 4679. doi: 10.2147/IJN.S33065
- (80) Pinaud, F.; Michalet, X.; Bentolila, L. A.; Tsay, J. M.; Doose, S.; Li, J. J.; Iyer, G.; Weiss, S. *Biomaterials* **2006**, 27, 1679. doi: 10.1016/j.biomaterials.2005.11.018
- (81) Zrazhevskiy, P.; Sena, M.; Gao, X. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 4326. doi: 10.1039/B915139G
- (82) Bera, D.; Qian, L.; Tseng, T. K.; Holloway, P. H. *Materials* **2010**, 3, 2260. doi: 10.3390/ma3042260
- (83) Neuman, D.; Ostrowski, A. D.; Absalonson, R. O.; Strouse, G. F.; Ford, P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 4146. doi: 10.1021/ja070490w
- (84) Neuman, D.; Ostrowski, A. D.; Mikhailovsky, A. A.; Absalonson, R. O.; Strouse, G. F.; Ford, P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 168. doi: 10.1021/ja074164s
- (85) Burks, P. T.; Ostrowski, A. D.; Mikhailovsky, A. A.; Chan, E. M.; Wagenknecht, P. S.; Ford, P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 13266. doi: 10.1021/ja300771w
- (86) Tan, L.; Wan, A.; Zhu, X.; Li, H. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 5725. doi: 10.1039/C4CC01126K
- (87) Zhao, L.; Peng, J.; Huang, Q.; Li, C.; Chen, M.; Sun, Y.; Lin, Q.; Zhu, L.; Li, F. *Adv. Funct. Mater.* **2014**, 24, 363. doi: 10.1002/adfm.201302133
- (88) Gu, Z.; Yan, L.; Tian, G.; Li, S.; Chai, Z.; Zhao, Y. *Adv. Mater.* **2013**, 25, 3758. doi: 10.1002/adma.201301197
- (89) Garcia, J. V.; Yang, J.; Shen, D.; Yao, C.; Li, X.; Wang, R.;

- Stucky, G. D.; Zhao, D.; Ford, P. C.; Zhang, F. *Small* **2012**, *8*, 3800. doi: 10.1002/smll.201201213
- (90) Burks, P. T.; Garcia, J. V.; Gonzalez-Irias, R.; Tillman, J. T.; Niu, M.; Mikhailovsky, A. A.; Zhang, J.; Zhang, F.; Ford, P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18145. doi: 10.1021/ja408516w
- (91) Dong, K.; Ju, E.; Gao, N.; Wang, Z.; Ren, J.; Qu, X. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 5312. doi: 10.1039/C6CC00774K
- (92) Fan, W.; Bu, W.; Zhang, Z.; Shen, B.; Zhang, H.; He, Q.; Ni, D.; Cui, Z.; Zhao, K.; Bu, J.; Du, J.; Liu, J.; Shi, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *127*, 14026. doi: 10.1002/anie.201504536
- (93) Zhang, X.; Tian, G.; Yin, W.; Wang, L.; Zheng, X.; Yan, L.; Li, J.; Su, H.; Chen, C.; Gu, Z.; Zhao, Y. *Adv. Funct. Mater.* **2015**, *25*, 3049. doi: 10.1002/adfm.201404402
- (94) Pang, C. L.; Lindsay, R.; Thornton, G. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2328. doi: 10.1039/B719085A
- (95) Dohnalek, Z.; Lyubnitsky, I.; Rousseau, R. *Prog. Surf. Sci.* **2010**, *85*, 161. doi: 10.1016/j.progsurf.2010.03.001
- (96) Feng, X.; Zhu, K.; Frank, A. J.; Grimes, C. A.; Mallouk, T. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2727. doi: 10.1002/anie.201108076
- (97) Yin, Z. F.; Wu, L.; Yang, H. G.; Su, Y. H. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, *15*, 4844. doi: 10.1039/C3CP43938K
- (98) Huang, P.; Lin, J.; Wang, X.; Wang, Z.; Zhang, C.; He, M.; Wang, K.; Chen, F.; Li, Z.; Shen, G.; Cui, D.; Chen, X. *Adv. Mater.* **2012**, *24*, 5104. doi: 10.1002/adma.201200650
- (99) Wang, X.; Cao, L.; Yang, S. T.; Lu, F.; Mezziani, M. J.; Tian, L.; Sun, K. W.; Bloodgood, M. A.; Sun, Y. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5310. doi: 10.1002/anie.201000982
- (100) Yang, X. D.; Xiang, H. J.; An, L.; Yang, S. P.; Liu, J. G. *New J. Chem.* **2015**, *39*, 800. doi: 10.1039/C4NJ01758G
- (101) Xu, J.; Zeng, F.; Wu, H.; Hu, C.; Yu, C.; Wu, S. *Small* **2014**, *10*, 3750. doi: 10.1002/smll.201400437
- (102) Fowley, C.; McHale, A. P.; McCaughan, B.; Fraix, A.; Sortino, S.; Callan, J. F. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 81. doi: 10.1039/C4CC07827F
- (103) Deng, Q.; Xiang, H. J.; Tang, W. W.; An, L.; Yang, S. P.; Zhang, Q. L.; Liu, J. G. *J. Inorg. Biochem.* **2016**, *165*, 152. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2016.06.011
- (104) Zhang, H.; Gruner, G.; Zhao, Y. *J. Mater. Chem. B* **2013**, *1*, 2542. doi: 10.1039/C3TB20405G
- (105) Mao, H. Y.; Laurent, S.; Chen, W.; Akhavan, O.; Imani, M.; Ashkarran, A.; Mahmoudi, M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3407. doi: 10.1021/cr300335p
- (106) Liu, J.; Cui, L.; Losic, D. *Acta Biomater.* **2013**, *9*, 9243. doi: 10.1016/j.actbio.2013.08.016
- (107) Fan, J.; He, N.; He, Q.; Liu, Y.; Ma, Y.; Fu, X.; Liu, Y.; Huang, P.; Chen, X. *Nanoscale* **2015**, *7*, 20055. doi: 10.1039/C5NR06630A
- (108) Marino, N.; Petralia, S.; Lloret, M. P.; Mosinger, J.; Conoci, S.; Sortino, S. *J. Mater. Chem. B* **2016**, *4*, 5825. doi: 10.1039/C6TB01599A