

ROS 响应性纳米给药系统的研究进展

郭望葳, 韩旻* (浙江大学药学院, 杭州 310058)

摘要: 活性氧(reactive oxygen species, ROS)是机体氧化应激时产生的主要分子, 可造成 DNA 损伤和基因不稳定, 与多种器官损害和肿瘤发生发展等密切相关。近年来, 利用正常细胞与肿瘤细胞内 ROS 水平的差异, 设计 ROS 响应性纳米给药系统, 使其在肿瘤高 ROS 环境下释放药物, 可提高药物的靶向性和疗效, 本文将对该领域的最新进展进行概述。

关键词: 活性氧; 肿瘤; 纳米给药系统

中图分类号: R944 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2017)05-0766-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.05.032

引用本文: 郭望葳, 韩旻. ROS 响应性纳米给药系统的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(5): 766-770.

Progress in ROS Sensitive Nano-drug Delivery System

GUO Wangwei, HAN Min* (College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

ABSTRACT: Reactive oxygen species(ROS) mainly produced by oxidative stress, not only causes DNA damage and genetic instability, but also closely involves in organ lesion and tumor development. Recently, taking advantage of ROS difference between the normal cells and tumor cells, ROS responsive nano-delivery system is designed. Drugs only release within the tumor micro-environment at high level of ROS, which ensures high selectivity and therapeutic efficacy. The newly progress made in this field will be briefly discussed in this paper.

KEY WORDS: reactive oxygen species (ROS); tumor; nano-drug delivery system

活性氧(reactive oxygen species, ROS)主要是指细胞内的一类自由基, 它们由线粒体产生, 往往具有较高的氧化活性。线粒体在产生 ATP 的生化反应过程中, 会有一部分电子泄漏, 这些泄漏出来的电子将参与自由基的形成。细胞内参与 ROS 的反应有很多, 比如在脱水酶的催化作用下, 二价铁离子与双氧水反应也可生成自由基^[1]; 许多金属离子都会参与自由基的形成, 如铜离子是细胞内许多氧化还原酶的组成部分; 在谷胱甘肽酶(GSH)、还原型辅酶 II(NADPH)的作用下, 铬可以参与双氧水的形成^[2]。

细胞内 ROS 参与多种生化过程, ROS 水平偏高或偏低都会产生影响。过多生成的 ROS 可损伤核酸、蛋白质、脂质, 导致癌症、神经系统损伤、老化等疾病。可通过调节蛋白激酶(MAPK)、磷酸激酶 III (PI3K)、Nrf2(Nuclear factor erythroid 2-related factor 2)、氧化还原因子 1(Ref1)信号通路, ROS 还可调节细胞增殖^[3]。ROS 提高还可刺激低氧诱导因子(HIF)生成, 促进肿瘤的发生和发展^[4]。

ROS 的改变往往会导致各种疾病, 如慢性肠胃疾病^[5]、自身免疫性疾病^[6]、脂肪肝^[7]等。其中, 肿瘤的发生与发展也与之有着密切的联系。氧化还原平衡被打破, 这几乎是所有肿瘤细胞都会出现的一个特点^[8]。肿瘤细胞多处基因发生变异, 整个细胞处于氧化应激状态。过多产生的 ROS 导致肿瘤耐药性增加^[9]。为了清除过多产生的 ROS, 肿瘤细胞内谷胱甘肽酶 GSH 含量随之增高, 最终达到新的氧化还原平衡^[10]。

生物响应性聚合物广泛受到人们的关注, pH、超声、光照等响应性材料发展迅速。ROS 响应性载体能够与细胞内 ROS 发生反应, 使得细胞内 ROS 降低, 达到治疗疾病、保护基因等作用; 此外, 利用 ROS 响应性, 还能在靶细胞给药中, 大大提高载体的安全性^[11]。

1 常见 ROS 响应性基因

ROS 响应性基因主要有以下功能: 作为连接部分, 连接纳米载体的亲水部分和疏水部分, 纳米载体遇到 ROS 发生断裂释放药物; ROS 响应性

基金项目: 国家自然科学基金项目(81373346, 81673022)

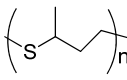
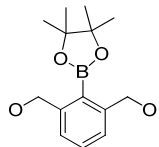
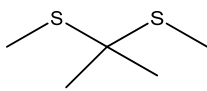

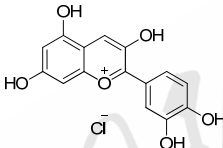
作者简介: 郭望葳, 女, 硕士生 Tel: (0571)88208437
Tel: (0571)88208437 E-mail: hanmin@zju.edu.cn

E-mail: guo_wangwei@126.com *通信作者: 韩旻, 男, 博士, 硕导, 副教授

基团还可作为连接药物分子和纳米载体的部分，在氧化作用下释放药物。常见的 ROS 响应性基团一般含有硫、硼和碲 3 种元素。此外，为了使蛋白失活，也可以采用 ROS 响应性基团封闭蛋白质的活性中心，常见 ROS 响应性基团见表 1。

表 1 常见 ROS 响应性基团

Tab. 1 Common ROS responsive groups

ROS 响应基团	化学结构	参考文献
聚硫化丙烯		[12-14]
硼酸酯		[17-18,20]
硫缩酮		[22]
碲	Te	[25-27]
硒	Se-Se	[29]
二茂铁		[30-31]
花青素		[33]

1.1 聚硫化丙烯(PPS)

PPS 具有疏水性，且容易被氧化。PPS 可作为胶束的疏水内核协载药物，在 ROS 氧化作用下，硫化丙烯中的硫原子氧化生成硫的氧化物，亲水性随之增加，胶束解体帮助药物释放。PEG-PS 氧化后疏水端水溶性增加，胶束解体后插入内涵体的膜，还可使内涵体变得不稳定，协助药物逃离^[12]。研究人员利用这一性质设计出 PEG-PPS-PEG 嵌段共聚物，该聚合物在溶液中可形成单层囊泡结构携载药物^[13]。poly(PS74-b-DMA310)共聚物中的 PS 部分具有 ROS 响应性形成胶束的疏水端，DMA 部分形成亲水端有利于长循环^[14]。在此研究基础之上，研究人员发现 PPS-mPEG-Ser-FA 共聚物，协载多柔比星达到很好的抗肿瘤效果^[15]。

根据氧化能力的不同，含硫聚合物可氧化成亚砷和砷，由此可设计出 H₂O₂、ClO⁻响应性的共聚物。Jeanmaire 等设计出聚硫化丙烯作为中间连接部分的共聚物，在 H₂O₂ 的弱氧化作用下，PEG

修饰的残余部分得以保留，药物不会释放；而在 ClO⁻的强氧化作用下，PEG 修饰部分全部断开，药物直接释放^[16]。

1.2 硼酸酯

硼酸酯既可以成为聚合物的骨架直接包载药物，也可以成为聚合物的支链以化学键的形式与化疗药物连接，2 种连接方式形成的胶束在生理条件下稳定性都比较高^[17]。将硼酸酯连接在生育酚聚乙二醇(TPGS)和透明质酸 HA 的中间，包载多柔比星可有效逆转肿瘤多药耐药^[18]。在 β 环糊精表面修饰 PEG 和硼酸酯可制备出 ROS 响应性载体，并且还可在环糊精内部包载药物^[19]。

1.3 硫醚酯

硫醇聚合后形成疏水性内核，与 PEG 相连自组装成胶束即可协载药物^[20]，脂肪酶催化作用下形成的硫酯聚合物与 PEG 相连形成的聚合物也可具有两亲性和 ROS 响应性^[21]。

1.4 硫醇缩酮

由硫醇缩酮作为片段的聚合物可形成纳米载体的外壳，同时包载多柔比星和光敏感化合物，实现双重治疗作用^[22]。硫醇缩酮聚合物还可直接作为药物载体包载紫杉醇^[23]。在此基础上，研究人员又设计出 DSPE-PEG 共聚物，硫缩酮连接光敏感基团和多柔比星达到抗肿瘤的疗效^[24]。

1.5 碲化物

二价的碲和三价的碲亲水性具有较大差距，利用这一性质，将二价的碲作为连接部分制备的聚合物具有很好的 ROS 响应性^[25]。将碲作为连接部分连接 10 个碳的羧酸钠形成两亲性化合物，再将其与磷酸酯物理混合形成的胶束具有很高的 ROS 响应性^[26]。此外，还可将碲元素设计为枝状结构，在末端修饰 PEG 形成 ROS 响应性纳米颗粒^[27]。

1.6 蛋白质屏蔽基团

为了使得核糖核酸酶 A(RNase A)到达肿瘤部位再发挥作用，可将 RNase A 的活性中心接入 ROS 响应性基团，当蛋白到达肿瘤部位，发生 ROS 响应性断裂后，蛋白开始发挥作用^[28]。

1.7 硒(Se)

Se-Se 作为共聚物的连接部分，具有很高的 ROS 响应性。此外，硒元素还可提高放疗治疗效果，在较低剂量下即可发挥很好的疗效^[29]。硒元素交连形成的聚合物外端包裹 PEG，内端包载多柔比星，可达到很好的治疗效果^[30]。

1.8 二茂铁

二茂铁具有一定的疏水性，氧化后可生成水溶性的盐。研究人员将其连接在共聚物疏水端，可实现 ROS 响应性释药^[31]。在胶束末端以磷酸酯的形式连接二茂铁，即可制备出 ROS 响应性的疏水端^[32]。

1.9 花青素

花青素在氧化作用下可发生响应性断裂，在花青素的两端分别连接硫酸软骨素和多柔比星可以实现纳米载体的响应性断裂和释药^[33]。

2 ROS 响应性药物载体的应用

ROS 响应性纳米载体在各个领域有着广泛的应用。ROS 响应性基团往往与多种抗肿瘤治疗方法联合应用达到最佳治疗状况。物理方面的联合应用主要包括 ROS 联合热力学、光动力学、超声波、放射性疗法等；生物学方面则主要包括 ROS 联合细胞靶向、亚细胞器靶向、氧化还原双重作用等；化学方面则利用内涵体偏酸性、荧光物质发光等方面。

以葡聚糖作为骨架的纳米载体侧链修饰苯硼酸，具有良好的 ROS 响应性和生物相容性^[34]。另有研究将雷公藤甲素以硼酸酯键连接到几丁质上，形成的纳米粒与体内蛋白质静电吸附，可明显延长药物在体内的滞留时间^[35]。在聚合物表面修饰线粒体靶向肽，硼酸酯作为 ROS 响应性基团修饰在疏水片段末端，在氧化反应中，硼酸酯断裂释放药物^[36]，从而实现线粒体靶向和 ROS 响应双重作用。

目前，将 ROS 响应和其他刺激响应性释药策略(如 pH 敏感和 GSH 敏感)或治疗策略(光热治疗等)联合应用的多功能纳米制剂的研究日益增多。

2.1 与其他刺激响应性释药策略的联合应用

2.1.1 pH 响应性 细胞内溶酶体呈酸性，对药物具有降解破坏的作用。pH 响应性载体可利用其 pH 响应性，在溶酶体内发生电荷翻转，帮助药物逃离溶酶体。研究人员设计的 mPEG-ROS-P(CL-co-DCL)共聚物中，ROS 响应基团连接共聚物的亲水端和疏水端，在高 ROS 情况下共聚物解解释放药物。DCL 部分为 pH 响应性基团，pH<6.8 时可使共聚物外端的负点变为正点，帮助载体完成溶酶体逃逸^[37]。此外，利用肿瘤微环境中的弱酸性，响应性释药，可增加纳米载体的选择性。在这方面，两亲性聚 β 硫酯化合物形成的聚合物 DDP 在

pH 5.0 及双氧水作用下均可发生响应性断裂^[38]。

2.1.2 GSH 响应性 细胞内含有大量谷胱甘肽还原酶，该酶可以特异性水解二硫键。在纳米载体中设计二硫键的结构，即可实现 GSH 响应性释药。研究人员设计的共聚物中 PEG 作为纳米粒的亲水端，硫醚部分作为 ROS 响应性基团，二硫键作为 GSH 响应性基团，二者交替排列形成疏水端。在 ROS、GSH 刺激作用下，纳米粒疏水端均可发生断裂，整个纳米粒因此解体释放出药物^[39]。在 β 环糊精的表面以二硫键连接二茂铁，二硫键具有谷胱甘肽还原敏感性，二茂铁具有 ROS 响应性，二者联合使用可达到双重响应作用^[40]。

研究人员设计出 GA-PEG-SS-PLGA 共聚物，GA(甘草次酸)部分实现肝部肿瘤细胞靶向，二硫键连接载体亲水、疏水部分，载体到达肝癌细胞后，在 ROS 作用下实现药物响应性释放^[41]。在共聚物表面修饰多肽，实现肿瘤细胞靶向，在骨架中使用硫缩酮作为连接键，ROS 响应性断裂后共聚物解体^[42]。

2.1.3 提高 ROS 含量 含有 ROS 响应性基团的共聚物在 ROS 含量较低的情况下无法响应性断裂发挥治疗作用。在共聚物一端修饰 ROS 生成类基团可解决这一问题。在共聚物修饰抗坏血酸棕榈酸酯(PA)，促进细胞内 ROS 的产生，ROS 响应性基团由此发生断裂释放喜树碱^[43]。或将抗肿瘤药物 SN38 以 ROS 响应连接键连接在聚合物甘油聚合物(HPG)上，再物理包载肉桂醛，肉桂醛诱发 ROS 产生，从而释放化疗药物^[44]。

2.2 与其他治疗策略的联合应用

2.2.1 热力学治疗 许多高分子材料在温度升高的情况下可发生响应性断裂，或者溶解性质发生改变，将其制成载体包载药物可响应性释药。一些含硫聚合物具有很好的温敏性：乙二硫醇与 PEG 形成的聚合物通过调节 PEG 的长短可控制共聚物的昙点，从而控制材料的温敏性质。同时，生成的聚乙二醇硫还具有很高的 ROS 敏感性^[20]。研究人员设计出 PEG-EDT 共聚物，EDT 端含有硫醚酯的结构，具有 ROS 响应性和温敏性，在 37 °C 条件下，胶束可迅速解体^[45]。PPS-b-PDMA-b-PNIPAAm 三嵌段共聚物中聚硫化丙烯 PPS 部分具有 ROS 响应性，PNIPAAm 具有温敏性，在体温 37 °C 条件下可发生相转变^[46]。

2.2.2 光动力学治疗 药物载体上设计出光敏感

性基团,光照条件下载体发生断裂响应性释药。含有硫原子的纳米载体在这方面有着较为广泛的应用。在纳米载体中设计光敏感基团,末端以硫缩酮的连接键连接多柔比星,硫缩酮在 ROS 作用下发生断裂,光敏感基团在光照条件下发挥作用^[24]。研究人员还利用聚硫化丙烯作为骨架材料,连接光敏感基团 ZNPC,协载多柔比星发挥作用^[15]。

2.2.3 超声治疗 ROS 响应性确保载体在高 ROS 的肿瘤微环境中发挥作用。而在超声作用下,纳米粒内部发生分子震动,借助超声产生能量更彻底地释放药物。研究人员将多西他赛包载于二氧化钛纳米粒中,通过二硫键的方式将其连接在环糊精上。环糊精作为外壳保护整个载体,ROS 响应性断裂后环糊精脱落,在超声作用下释放药物^[47]。

2.2.4 近红外治疗 对于 ROS 敏感性不是太强的纳米载体,在近红外光照射下,共聚物产生 ROS 帮助纳米载体释放药物。近红外光照射除了可以增加局部 ROS 的量帮助释放药物,局部照射还可增加纳米制剂的选择性,较高的 ROS 还可发挥杀伤肿瘤的作用。研究人员发现,Ce6-CPT-UCNPs 共聚物在接受近红外光照后,Ce 产生的 ROS 可使硫醚发生断裂,控制 ROS 产生量从而实现药物的控释^[48]。

2.2.5 联合荧光显像评价治疗效果 包载荧光分子的载体遭到破坏时,荧光分子从载体中释放出来进入细胞浆,由聚集状态转变为游离状态,荧光分子之间的屏蔽效应消除,荧光亮度增加。研究人员设计出具有细胞毒性的 KLAKLAK 多肽与 PEG 通过二硫键连接,自组装形成的纳米粒包载荧光分子。KLAKLAK 多肽损伤线粒体后,大量活性氧释放,纳米载体遭到破坏,荧光分子释放出荧光^[49]。另外,苯硼酸酯作为连接部分制备的纳米颗粒,在其表面修饰荧光分子,可追踪治疗效果^[50]。

3 前景展望

抗肿瘤纳米给药系统正朝着多功能的方向发展,ROS 响应性能够区分正常组织和肿瘤组织,具有广阔的研究前景。ROS 敏感的一些金属元素联合放疗,可以增强杀伤肿瘤的作用。联合光敏、pH 敏感、热敏材料,可达到更好的治疗效果。与荧光探针等可视化材料联合使用,可实时检测药物体内分布、药物入胞情况、治疗效果等。此外,ROS 响应性材料还可与前药设计联合应用,提高

药物治疗的安全性。

REFERENCES

- [1] VALKO M, LEIBFRITZ D, MONCOL J, et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007, 39(1): 44-84.
- [2] VALKO M, RHODES C J, MONCOL J, et al. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer [J]. *Chem Biol Interact*, 2006, 160(1): 1-40.
- [3] RAY P D, HUANG B W, TSUJI Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling [J]. *Cell Signal*, 2012, 24(5): 981-990.
- [4] HIELSCHER A, GERECHE S. Hypoxia and free radicals: role in tumor progression and the use of engineering-based platforms to address these relationships [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015(79): 281-291.
- [5] POULIANITI K P, KALTSATOU A, MITROU G I, et al. Systemic redox imbalance in chronic kidney disease: a systematic review [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016(2016): 8598253. Doi: 10.1155/2016/8598253.
- [6] PANIERI E, SANTORO M M. ROS homeostasis and metabolism: a dangerous liaison in cancer cells [J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(6): e2253.
- [7] DI DALMAZI G, HIRSHBERG J, LYLE D, et al. Reactive oxygen species in organ-specific autoimmunity [J]. *Auto Immun Highlights*, 2016, 7(1): 11. Doi: 10.1007/s13317-016-0083-0.
- [8] SPAHIS S, DELVIN E, BORYS J M, et al. Oxidative stress as a critical factor in nonalcoholic fatty liver disease pathogenesis [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2016, 26(10): 519-541.
- [9] TRACHOOTHAM D, ALEXANDRE J, HUANG P. Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanisms: a radical therapeutic approach [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8(7): 579-591.
- [10] HAYES J D, PULFORD D J. The glutathione S-transferase supergene family: regulation of GST and the contribution of the isoenzymes to cancer chemoprotection and drug resistance [J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 1995, 30(6): 445-600.
- [11] XU Q, HE C, XIAO C, et al. Reactive oxygen species (ROS) responsive polymers for biomedical applications [J]. *Macromol Biosci*, 2016, 16(5): 635-646.
- [12] YU L Y, SU G M, CHEN C K, et al. Specific cancer cytosolic drug delivery triggered by reactive oxygen species-responsive micelles [J]. *Biomacromolecules*, 2016, 17(9): 3040-3047.
- [13] NAPOLI A, VALENTINI M, TIRELLI N, et al. Oxidation-responsive polymeric vesicles [J]. *Nat Mater*, 2004, 3(3): 183-189.
- [14] GUPTA M K, MEYER T A, NELSON C E, et al. Poly(PS-b-DMA) micelles for reactive oxygen species triggered drug release [J]. *J Control Release*, 2012, 162(3): 591-598.
- [15] DAI L, YU Y, LUO Z, et al. Photosensitizer enhanced disassembly of amphiphilic micelle for ROS-response targeted tumor therapy *in vivo* [J]. *Biomaterials*, 2016(104): 1-17.
- [16] JEANMAIRE D, LALITURAI J, ALMALIK A, et al. Chemical specificity in REDOX-responsive materials: the diverse effects of different Reactive Oxygen Species (ROS) on polysulfide nanoparticles [J]. *Polym Chem-uk*, 2014, 5(4): 1393-1404.
- [17] DE GRACIA L C, JOSHI-BARR S, NGUYEN T, et al. Biocompatible polymeric nanoparticles degrade and release cargo in response to biologically relevant levels of hydrogen peroxide [J]. *J Am Chem Soc*, 2012, 134(38): 15758-15764.
- [18] SU Z, CHEN M, XIAO Y, et al. ROS-triggered and

- regenerating anticancer nanosystem: An effective strategy to subdue tumor's multidrug resistance [J]. *J Control Release*, 2014(196): 370-383.
- [19] ZHANG D, WEI Y, CHEN K, et al. Biocompatible reactive oxygen species (ROS)-responsive nanoparticles as superior drug delivery vehicles [J]. *Adv Healthc Mater*, 2015, 4(1): 69-76.
- [20] XIAO C, DING J, MA L, et al. Synthesis of thermal and oxidation dual responsive polymers for reactive oxygen species (ROS)-triggered drug release [J]. *Polym Chem-uk*, 2015, 6(5): 738-747.
- [21] WU W, YANG X, LIU B, et al. Lipase-catalyzed synthesis of oxidation-responsive poly(ethylene glycol)-b-poly (beta-thioether ester) amphiphilic block copolymers [J]. *Rsc Adv*, 2016, 6(14): 11870-11879.
- [22] ZHOU F, ZHENG B, ZHANG Y, et al. Construction of near-infrared light-triggered reactive oxygen species-sensitive (UCN/SiO₂-RB + DOX)/PPADT nanoparticles for simultaneous chemotherapy and photodynamic therapy [J]. *Nanotechnology*, 2016, 27(23): 235601.
- [23] KIM J S, JO S D, SEAH G L, et al. ROS-induced biodegradable polythioether nanoparticles for intracellular delivery of anti-cancer therapeutics [J]. *J Ind Eng Chem*, 2015(21): 1137-1142.
- [24] WANG X, MENG G, ZHANG S, et al. A Reactive O-1(2) - responsive combined treatment system of photodynamic and chemotherapy for cancer [J]. *Sci Rep-uk*, 2016(6): 29911.
- [25] CAO W, GU Y, LI T, et al. Ultra-sensitive ROS-responsive tellurium-containing polymers [J]. *Chem Commun*, 2015, 51(32): 7069-7071.
- [26] WANG L, FAN F, CAO W, et al. Ultrasensitive ROS-responsive coassemblies of tellurium-containing molecules and phospholipids [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7(29): 16054-16060.
- [27] FANG R, XU H, CAO W, et al. Reactive oxygen species (ROS)-responsive tellurium-containing hyperbranched polymer [J]. *Polym Chem-uk*, 2015, 6(15): 2817-2821.
- [28] WANG M, SUN S, NEUFELD C I, et al. Reactive oxygen species-responsive protein modification and its intracellular delivery for targeted cancer therapy [J]. *Angew Chem Int Edit*, 2014, 53(49): 13444-13448.
- [29] MA N, LI Y, XU H, et al. Dual redox responsive assemblies formed from diselenide block copolymers [J]. *J Am Chem Soc*, 2010, 132(2): 442-443.
- [30] DEEPAGAN V G, KWON S, YOU D G, et al. In situ diselenide-crosslinked polymeric micelles for ROS-mediated anticancer drug delivery [J]. *Biomaterials*, 2016(103): 56-66.
- [31] LIU L, RUI L, GAO Y, et al. Self-assembly and disassembly of a redox-responsive ferrocene-containing amphiphilic block copolymer for controlled release [J]. *Polym Chem-uk*, 2015, 6(10): 1817-1829.
- [32] CORREIA-LEDO D, ARNOLD A A, MAUZEROLL J. Synthesis of redox active ferrocene-modified phospholipids by transphosphatidyl reaction and chronoamperometry study of the corresponding redox sensitive liposome [J]. *J Am Chem Soc*, 2010, 132(43): 15120-15123.
- [33] JEONG D, BAE B, PARK S, et al. Reactive oxygen species responsive drug releasing nanoparticle based on chondroitin sulfate-anthocyanin nanocomplex for efficient tumor therapy [J]. *J Control Release*, 2016(222): 78-85.
- [34] BROADERS K E, GRANDHE S, FRECHET J M. A biocompatible oxidation-triggered carrier polymer with potential in therapeutics [J]. *J Am Chem Soc*, 2011, 133(4): 756-758.
- [35] QIAO H, GAO Y, SHAO Y, et al. Biomolecular corona-shielded drug delivery based on ROS-responsive coordination assembly for enhanced therapeutic efficacy [J]. *Nanomaterials*, 2016, 12(2): 485-486.
- [36] DENG Z, QIAN Y, YU Y, et al. Engineering intracellular delivery nanocarriers and nanoreactors from oxidation-responsive polymersomes via synchronized bilayer cross-linking and permeabilizing inside live cells [J]. *J Am Chem Soc*, 2016, 138(33): 10452-10466.
- [37] DENG H, ZHAO X, LIU J, et al. Reactive oxygen species (ROS) responsive PEG-PCL nanoparticles with pH-controlled negative-to-positive charge reversal for intracellular delivery of doxorubicin [J]. *J Mater Chem B*, 2015, 3(48): 9397-9408.
- [38] ZHAO W, QIAO Z, DUAN Z, et al. Synthesis and self-assembly of pH and ROS dual responsive poly(beta-thioester)s [J]. *Acta Chim Sinica*, 2016, 74(3): 234-240.
- [39] CHIANG Y, YEN Y, LO C. Reactive oxygen species and glutathione dual redox-responsive micelles for selective cytotoxicity of cancer [J]. *Biomaterials*, 2015(61): 150-161.
- [40] ZUO C, DAI X, ZHAO S, et al. fabrication of dual-redox responsive supramolecular copolymers using a reducible beta-cyclodextran-ferrocene double-head unit [J]. *ACS Macro Lett*, 2016, 5(7): 873-878.
- [41] CHEN F, ZHANG J, HE Y, et al. Glycyrrhetic acid-decorated and reduction-sensitive micelles to enhance the bioavailability and anti-hepatocellular carcinoma efficacy of tanshinone IIA [J]. *Biomater Sci*, 2016, 4(1): 167-182.
- [42] SHIM M S, XIA Y. A reactive oxygen species (ROS)-responsive polymer for safe, efficient, and targeted gene delivery in cancer cells [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2013, 52(27): 6926-6929.
- [43] LI J, KE W, WANG L, et al. Self-sufficing H₂O₂-responsive nanocarriers through tumor-specific H₂O₂ production for synergistic oxidation-chemotherapy [J]. *J Control Release*, 2016(225): 64-74.
- [44] LIU B, WANG D, LIU Y, et al. Hydrogen peroxide-responsive anticancer hyperbranched polymer micelles for enhanced cell apoptosis [J]. *Polym Chem-uk*, 2015, 6(18): 3460-3471.
- [45] XIAO C, DING J, ZHUANG X, et al. PEG-based thermo-responsive poly (beta-thioether ester) for ROS-triggered drug delivery [J]. *J Control Release*, 2015(213): e22.
- [46] GUPTA M K, MARTIN J R, WERFEL T A, et al. Cell protective, ABC triblock polymer-based thermoresponsive hydrogels with ROS-triggered degradation and drug release [J]. *J Am Chem Soc*, 2014, 136(42): 14896-14902.
- [47] SHI J, CHEN Z, WANG B, et al. Reactive oxygen species-manipulated drug release from a smart envelope-type mesoporous titanium nanovehicle for tumor sonodynamic-chemotherapy [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7(51): 28554-28565.
- [48] YUE C, ZHANG C, ALFRANCA G, et al. Near-infrared light triggered ROS-activated theranostic platform based on Ce6-CPT-UCNPs for simultaneous fluorescence imaging and chemo-photodynamic combined therapy [J]. *Theranostics*, 2016, 6(4): 456-469.
- [49] QIAO Z Y, ZHAO W J, CONG Y, et al. Self-assembled ROS-sensitive polymer-peptide therapeutics incorporating built-in reporters for evaluation of treatment efficacy [J]. *Biomacromolecules*, 2016, 17(5): 1643-1652.
- [50] JAGER E, HOCHERL A, JANOUSKOVA O, et al. Fluorescent boronate-based polymer nanoparticles with reactive oxygen species (ROS)-triggered cargo release for drug-delivery applications [J]. *Nanoscale*, 2016, 8(13): 6958-6963.

收稿日期: 2016-09-18

(本文责编: 蔡珊珊)