

· 新思路 · 新方法 · 新技术 ·

活性氧响应性递药系统在抗炎治疗中的研究进展

李鹏程¹, 杨颜睿¹, 杜宇航¹, 焦玉¹, 黄秋映¹, 张辉辉¹, 张齐雄^{2*}, 李姗姗^{1**}

(1. 西南民族大学药学与食品学院, 四川 成都 610225; 2. 四川省医学科学院 四川省人民医院, 四川 成都 610072)

[摘要] 活性氧是细胞正常生理功能的重要调节因子,而在炎症反应中,过量的活性氧会破坏氧化-还原平衡,进而引发细胞和组织损伤,导致疾病的发生。利用炎症部位高活性氧水平的特性,活性氧响应性递药系统可以实现药物的靶向控释,在抗炎治疗领域应用潜力巨大。综述了基于不同类型活性氧响应性材料(包括含硫类化合物、含硒/碲化合物、苯硼酸酯类化合物及脯氨酸低聚物等)的递药系统在抗炎治疗中的研究进展,旨在为用于治疗炎症性疾病的智能递药系统的深度开发提供思路与参考。

[关键词] 活性氧响应; 药物递送系统; 抗炎治疗; 靶向治疗

[中图分类号] R943

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094(2024)11-0860-08

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2024.11.006

Research Progress of Reactive Oxygen Species-Responsive Drug Delivery Systems in Anti-inflammatory Therapy

LI Pengcheng¹, YANG Yanrui¹, DU Yuhang¹, JIAO Yu¹, HUANG Qiuying¹, ZHANG Huihui¹, ZHANG Qixiong², LI Shanshan¹

(1. College of Pharmacy and Food, Southwest Minzu University, Chengdu 610225, China; 2. Sichuan Academy of Medical Science & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China)

[Abstract] Reactive oxygen species (ROS) are important regulatory factors of the normal cellular physiological functions. However, during inflammatory responses, excessive ROS can disrupt the redox balance, leading to cell and tissue damage and causing disease. By leveraging the characteristic of high ROS levels at inflammatory sites, ROS-responsive drug delivery systems can achieve targeted and controlled release of drugs, offering great potential in anti-inflammatory therapy. The paper summarizes the research progress of drug delivery systems based on different types of ROS-responsive materials (including sulfur-containing compounds, selenium/tellurium compounds, phenylboronic acid esters, and proline oligomers) in anti-inflammatory therapy, aiming to provide insights and references for the in-depth development of intelligent drug delivery systems for the treatment of inflammatory diseases.

[Key words] ROS-responsive; drug delivery system; anti-inflammatory therapy; targeted therapy

1 引言

活性氧(reactive oxygen species, ROS)是一类具有高反应性的氧基化合物,种类繁多,包括超氧阴离子(O_2^-)、过氧化氢(H_2O_2)、单线态氧(1O_2)和羟基自由基($\cdot OH$)等^[1]。内源性ROS主要形

成于线粒体内膜的氧化磷酸化过程。在此过程中,电子通过电子传输链传递,部分电子提前与氧分子结合形成 $O_2^{-[1-2]}$ 。 O_2^- 反应性极高,可进一步转化为 H_2O_2 和 $\cdot OH$ 等其他类型的ROS。外源衍生性ROS主要来源于辐射、空气污染物或异生素等^[3]。一般情况下,ROS是细胞正常生理功能的重要调节因子,参与信号传递、细胞分裂和免疫反应过程^[4-6]。但在氧化应激条件下,过量的ROS会破坏氧化-还原平衡,对蛋白质、脂质、DNA等生物分子造成损伤,从而引发疾病^[7]。例如癌症、心血管疾病、神经退行性疾病、炎症性疾病等的发生发展过程都与ROS水平的失衡密切相关^[5,8-10]。

炎症,作为机体对抗感染与组织伤害的自然防御机制,旨在清除病原体与促进组织修复。然而,

接受日期: 2024-04-16

项目资助: 国家自然科学基金(No. 82204304); 四川省自然科学基金(No. 2023NSFSC1678); 国家级大学生创新创业训练计划项目(No. 202310656039)

*** 通信作者:** 张齐雄, 副研究员;

研究方向: 新型药物靶向制剂;

E-mail: qixiongzhang@outlook.com

**** 通信作者:** 李姗姗, 副教授;

研究方向: 药物制剂新技术;

E-mail: sslscu2009@163.com

当炎症反应过度或持久不息时, 其反而会加剧组织损伤, 推动疾病恶化。炎症反应过程中 ROS 的产生显著增加, 扮演着双刃剑的角色。一方面, ROS 是免疫系统抗击病原体的有力武器; 另一方面, 它也是导致细胞损伤和炎症加剧的关键因素。研究显示, 正常人血浆中 H_2O_2 的平均浓度为 $3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 而在肺部炎症性疾病和脑缺血发生时, H_2O_2 浓度可分别升高至 20 和 $100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[11]。在炎症部位, 免疫细胞的活跃与病理环境的刺激共同促进了 ROS 的大量生成^[12], 形成高氧化应激微环境。近年来, 利用该微环境的特异性, 设计并构建 ROS 响应性智能载体进行药物递送的研究备受关注。新兴的 ROS 敏感材料种类众多, 在生物医学领域展现出巨大的发展潜力。常见的 ROS 响应材料包括含硫化合物、含硒 (Se) 聚合物、含碲 (Te) 聚合物、含苯基硼酸 (或苯基硼酸酯) 聚合物、L-脯氨酸聚合物等。相较于传统递药系统, ROS 响应性递药系统能够识别炎症部位高 ROS 环境并精准释放药物, 治疗效率更高, 毒副作用更低, 为炎症性疾病的治疗开辟了新途径。本文对基于 ROS 响应性材料的递药系统在抗炎治疗中的研究进展进行综述, 以期对炎症性疾病的治疗研究提供新的视角和启示。

2 基于 ROS 响应性材料的递药系统及其在抗炎治疗中的研究

2.1 基于含硫化合物的递药系统

硫醚基氧化敏感材料是目前广泛研究的 ROS 响应性材料之一^[13-14], 研究发现其对 H_2O_2 、 $\cdot\text{OH}$ 、有机过氧化物、次氯酸 (HClO)、过氧亚硝基阴离子 (ONOO^-) 敏感。在这些 ROS 的作用下, 疏水的含硫醚基化合物被氧化为亲水的砜/亚砜化合物, 水溶性的显著增加使得该材料所包裹的疏水药物得以释放^[15]。例如, 聚丙烯硫醚 (PPS) 是一种常用的含硫醚基的疏水性聚合物, 在氧化环境下, 疏水性 PPS 可以转变为强亲水性的聚丙烯砜/亚砜, 在高 ROS 浓度的炎症部位有效释放药物, 从而降低 ROS 水平, 实现抗炎治疗。2004 年, Napoli 等^[16]利用 PPS 的 ROS 响应性, 首次合成了基于聚乙二醇 (PEG) 和 PPS 的 ABA 型三嵌段共聚物, 其中

PEG 是亲水性 A 段, PPS 是疏水性 B 段。研究表明, 这种共聚物在水中能自组装成稳定的球形或长圆形单层囊泡。在 0.03% 的 H_2O_2 溶液中处理 10 d, 共聚物未能完全氧化; 但在 10% H_2O_2 溶液中处理 10 h, 囊泡迅速溶解并破坏, 显示出了显著的高 H_2O_2 浓度响应性。这一发现展示了 PPS 在基于 ROS 响应性材料的递药系统 [特别是用于递送氧化应激相关疾病 (如炎症、癌症等) 治疗药物的系统] 开发中的潜力。此外, Poole 等^[17]通过 PPS 包埋抗炎抗氧化分子姜黄素 (Cur) 制成微粒, 旨在治疗糖尿病相关的外周动脉疾病。PPS-Cur 微粒颗粒平均直径为 $(1.33 \pm 0.55) \mu\text{m}$, 载药量和包封率分别为 49% 和 40%。研究表明, PPS-Cur 微粒的细胞相容性良好, 在高 ROS 浓度环境中通过“疏水-亲水”相变机制, 可靶向释放 Cur, 从而有效清除被脂多糖与干扰素激活的巨噬细胞产生的 ROS, 并降低糖尿病小鼠外周动脉疾病后肢缺血模型组织中的 ROS 水平。有趣的是, 由于 PPS 具有 ROS 清除作用, 空白 PPS 微粒在体外也显示出一定的治疗特性。

ROS 响应性结构片段也可与其他类型刺激响应性结构片段相结合, 开发出同时具有多重响应特性的递药系统。例如, 聚硫醚缩酮中的硫醚基团具有 ROS 响应性, 在 ROS 作用下被氧化, 将聚合物主链由疏水性转变为亲水性; 而缩酮基团具有 pH 响应性, 在弱酸性环境中快速降解。Mahmoud 等^[18]以聚硫醚缩酮为原料制备了纳米颗粒 (平均粒径约 200 nm), 发现其只有在同时存在氧化应激 ($100 \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1} \text{H}_2\text{O}_2$) 和酸性的条件下 (pH 5), 才会完全降解。相较而言, 在 $100 \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1} \text{H}_2\text{O}_2/\text{pH} 7.4$ 条件下, 纳米颗粒仅发生膨胀而不降解, 使得小分子物质的释放率高, 而大分子物质的释放率有限。因此对于蛋白质等大分子的递送, 具有双重响应特性的聚硫醚缩酮材料具有显著的优势, 研究结果也证实基于该材料的递送系统所负载的卵清蛋白在氧化应激/酸性条件下, 24 h 内的释放效率比氧化应激/中性条件下更高。pH 降低和 ROS 水平升高是炎症组织的典型特征^[19-20], 以聚硫醚缩酮制备的递药系统基于硫醚基团的 ROS 响应性和缩酮基团的 pH 响应性, 有望实现炎症性疾病的有效靶向治疗。

硫缩酮是由缩酮与硫醇在路易斯酸条件下合成的 ROS 响应性结构, 研究发现其对 H_2O_2 、 O_2^- 、 $\cdot\text{OH}$ 、 $^1\text{O}_2$ 敏感。硫缩酮结构对生物体内的酶、酸性或碱性环境稳定, 在健康的细胞或组织中, 含硫缩酮的递药体系保持稳定, 不会诱导细胞毒性^[21]。但在 ROS 的作用下, 硫缩酮可迅速降解成无毒的硫醇与酮类^[22]。因此, 含有硫缩酮结构的聚合物材料可作为优异的递药载体, 利用炎症部位的高 ROS 微环境, 使载药材料降解, 实现药物的定点靶向释放^[23-25]。例如, 针对促炎性细胞因子的小干扰 RNA (siRNA) 有潜力治疗肠道炎症相关疾病, 但多种口服递药策略均无法保护 siRNA 免受胃肠道黏液的破坏。Wilson 等^[26] 构建的基于硫缩酮的纳米颗粒可包裹 siRNA, 克服胃肠道中的不利因素, 选择性地高 ROS 浓度环境中降解, 将纳米颗粒负载的 siRNA 定点释放于肠道炎症部位, 从而抑制炎症相关靶基因的表达。Li 等^[27] 也以芳香化硫缩酮作为连接子, 将抗炎药物布地奈德与抗氧化剂 Tempol 偶联, 制备成具有 ROS 响应性的前药。基于芳香化硫缩酮之间的 π - π 堆积以及疏水作用力, 前药可自组装成纳米颗粒。该纳米颗粒可以靶向递送至小鼠结肠炎病灶部位, 经微环境中的 ROS 裂解并释放药物, 在抗炎和抗氧化的双重作用下, 发挥治疗效果。

除肠道炎症外, 基于硫缩酮的抗炎药物递送系统还可用于肺部炎症、骨关节炎和皮肤炎症等疾病的治疗。Zhai 等^[28] 将醋酸地塞米松包裹于含硫缩酮的聚合物载体中, 制得载药纳米颗粒。纳米颗粒在急性肺损伤部位的高 ROS 水平作用下裂解并快速释放醋酸地塞米松, 从而减少促炎细胞因子的产生, 减少肺损伤。骨关节炎是临床上常见的退行性关节疾病之一, 其发病进程与氧化应激状态密切相关^[29]。为了同时实现对 ROS 的响应性清除和药物的靶向递送, Xiong 等^[30] 以聚硫缩酮和甲氧基聚乙二醇-丙烯酸酯为原料, 合成了一种高药物负载能力的新型聚合物。以该聚合物负载天然抗氧化剂虾青素所制得的载药纳米颗粒, 可在高 ROS 病灶部位精准释药, 从而有效减少 ROS 的产生, 达到高效治疗骨关节炎的效果。含硫缩酮基质材料 (如凝胶或薄膜) 还可应用于伤口愈合。Patil 等^[31] 合成了含硫缩酮结构

的聚氨酯, 将其作为伤口修复支架, 并通过改变硫缩酮键两侧基团来调节支架的亲水性。其中硫缩酮键两侧均为 7 个乙二醇单元 (EG7) 基团的支架亲水性最强、与 ROS 反应活性最高。在猪皮肤伤口愈合实验中, 该支架能更有效地促进组织浸润、细胞外基质沉积及表皮再生, 这得益于敷料中硫缩酮结构对 ROS 的清除作用, 以及 EG7 对有利于皮肤再生和修复的相关免疫细胞群的招募作用。

除了常见的含硫醚基类和硫缩酮类 ROS 响应性材料, 目前还有许多其他对 ROS 敏感的含硫化合物 (如二烷基硫烯、亚砷、二硫化物及寡硫化物) 受到研究人员关注^[32]。Sun 等^[33] 发现经二硫键桥接的前药具有 ROS 响应性, 其响应机制与硫醚键类似, 即通过将二硫键氧化为亲水性砷或亚砷, 并进一步促进结构中相邻酯键的水解, 达到快速释放药物的效果。Lee 等^[34] 研究发现作为寡硫化物之一的二烯丙基三硫醚可以减少脂多糖诱导的 ROS 增加。脂多糖是关键炎症反应引发剂, 可激活多种细胞因子进而诱导炎症反应^[35]。因此, 二烯丙基三硫醚是一种可应用于炎症治疗的 ROS 响应性材料。

2.2 基于含硒/碲化合物的递药系统

硒作为人体必需的微量矿物元素, 通过氧化还原反应, 在人体内发挥着重要的生物活性, 对细胞代谢和 DNA 修复等多种生理过程产生深远影响^[36]。硒与硫均为氧族元素, 具有相似的化学性质。但相较于硫原子, 硒原子的半径更大, 电负性更低, 导致其化合物的键能更低, 对氧化刺激更敏感。在 ROS 环境下, 疏水性的单硒基团可以转化为亲水性的硒砷, 双硒键可被氧化裂解为硒酸^[37], 从而达到响应性释药的效果。Fan 等^[38] 合成了维生素 E 琥珀酸酯-聚 (乳酸-羟基乙酸)-Se-Se-甲氧基聚乙二醇 (VES-PLGA-Se-Se-mPEG) 共聚物, 利用透析法制备了 VES-PLGA-Se-Se-mPEG 包裹小檗碱的载药胶束 BPseP (见图 1)。动态光散射 (dynamic light scattering, DLS) 结果显示, BPseP 呈均匀球形, 平均粒径 153 nm, Zeta 电位 5.12 mV, 且包封率高达 86.25%。由于 BPseP 中的双硒键具有 ROS 响应性, 该载药胶束能优先与炎症组织的线粒体结合, 释放出局部高浓度的小檗碱, 表现出比单独使用小檗碱

高 10 倍的抗炎效果, 具有应用于类风湿性关节炎治疗的潜力。

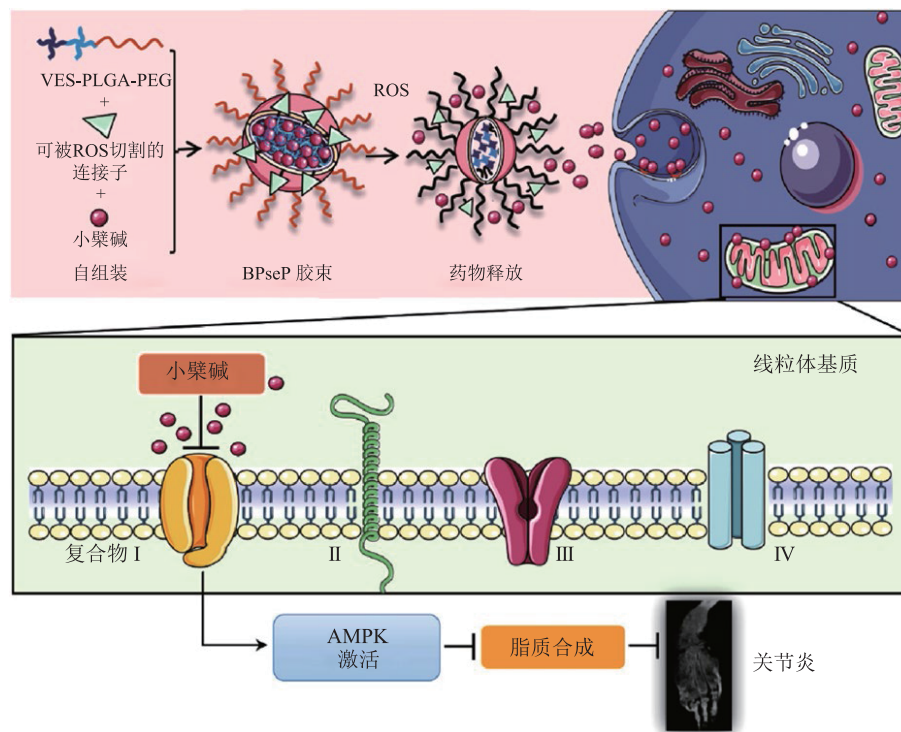


图 1 BPseP 胶束自组装过程及其药物释放机制^[38]

Figure 1 The self-assembly process of BPseP micelles and its drug release mechanism^[38]

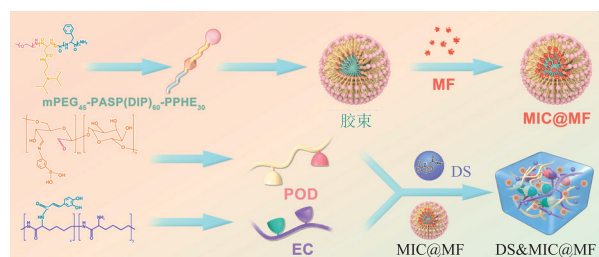
碲作为氧族元素中最后一个非金属元素, 比硫、硒具有更大的原子半径和更低的电负性, 使得碲参与形成的化学键键能更低, 低价态的含碲分子对氧化刺激更加敏感, 从而加大了研究难度。因此, 含碲化合物的研究进展相比于含硫和含硒化合物较慢^[39]。Fang 等^[40]在合成的含碲两性超支化聚合物胶束 HBPTe1900 中加入 $100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{H}_2\text{O}_2$ 溶液, 观察聚合物对 ROS 的敏感性。透射电子显微镜分析结果显示, HBPTe1900 结构中的碲醚被氧化成亚碲砷之后, 材料亲水性和胶束粒径显著增加。24 h 内, 粒径从最初的 $(28 \pm 7) \text{ nm}$ 膨胀至 $(66 \pm 5) \text{ nm}$, 扩大到约 2.4 倍, 这一结果表明 HBPTe1900 对低浓度 ROS 环境具有良好的响应性。据文献报道, 炎症部位的 ROS 浓度通常为 $50 \sim 100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 一些含碲聚合物胶束甚至可以在 H_2O_2 浓度低至 $50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的环境中响应^[41]。因此, 含碲多聚物被视为一种极具潜力的 ROS 响应性载药材料。

2.3 基于苯硼酸酯类化合物的递药系统

苯硼酸酯 (phenylborate ester, PBAE) 具有结

构易修饰和生物相容性良好的优点, 是常见的 ROS 敏感材料之一。PBAE 类材料包载药物形成纳米颗粒的方式主要有 2 种: 一是基于 PBAE 聚合物材料的疏水性, 将疏水性药物以游离状态包载于纳米颗粒核心; 二是利用药物或载体材料中的 1,2- 或 1,3-二羟基结构与苯硼酸结构形成苯硼酸酯键, 从而运载药物^[42]。PBAE 在 ROS 环境中能被氧化成苯酚和硼酸, 从而由疏水性转变为亲水性。由于 PBAE 与 ROS 反应一定程度上会消耗 ROS, PBAE 聚合物载体不仅具有 ROS 高度敏感性, 其本身就有一定的抗炎抗氧化效果^[43]。近年来, 基于 PBAE 的 ROS 响应性载药系统在炎症相关疾病的靶向治疗研究中显示出了巨大的潜力。例如, 含 PBAE 结构的水凝胶伤口敷料除具有抗菌和抗氧化活性外, 还具有抑制炎症和促进血管生成的作用, 可用于慢性伤口的修复^[44-45]。Wu 等^[46]利用苯硼酸与邻苯二酚结构成酯的原理, 合成了基于咖啡酸接枝 ϵ -聚赖氨酸 (EC) 与苯硼酸接枝氧化葡聚糖 (POD) 交联的可注射糖肽水凝胶。将具有促血管生成作用的

芒果苷 (MF) 封装于 pH 响应胶束 (MIC) 中形成载药胶束 MIC@MF。最后, 将具有抗炎活性的双氯芬酸钠 (DS) 与 MIC@MF 共同嵌入水凝胶中, 构建了一个时空可控的 pH/ROS 双重响应载药系统 DS&MIC@MF (见图 2)。该水凝胶具有良好的生物降解性、稳定的流变性和自愈合能力, 可实现 DS 和 MF 的时空顺序递送。实验结果表明, 这种新型糖肽水凝胶抗感染、抗氧化、抗炎效果良好, 为慢性糖尿病患者伤口的修复提供了一种新策略。Qiao 等^[47] 利用化学交联法, 使透明质酸接枝的 3-氨基苯硼酸 (HA-PBA) 与聚乙烯醇 (PVA) 间形成苯硼酸酯键, 制备了 ROS 敏感的 HA-PBA/PVA (HPA) 水凝胶。将具有抗炎功能的疏水性的 Cur 与 Pluronic F127 (PF) 混合, 形成封装 Cur 的 PF 胶束 (Cur-PF), 最后将 Cur-PF 胶束与亲水性抗生素莫西沙星 (M) 装入 HPA 水凝胶 (HPA/M&Cur-PF) 中。由于两种药物的亲疏水性以及存在形式不同, HPA/M&Cur-PF 水凝胶可在 36 h 内释放 80% 以上的莫西沙星, 达到快速抗感染的效果, 并在 288 h 内释放 Cur, 达到持续抗炎的效果。在耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 感染的小鼠皮肤伤口模型中进行的研究显示, 与单一药物递送组 (HPA/M 和 HPA/Cur-PF) 相比, HPA/M&Cur-PF 可更显著地降低炎症水平和促进血管再生, 使伤口愈合更快, 炎症更轻, 胶原沉积更多。



mPEG₄₅-PASP(DIP)₆₀-PPHE₃₀: 甲氧基聚乙二醇-聚天冬氨酸-聚苯丙氨酸共聚物

图 2 pH/ROS 双重响应载药水凝胶 DS&MIC@MF 的制备过程^[46]

Figure 2 The preparation process of pH/ROS dual-responsive drug-loaded hydrogel DS&MIC@MF^[46]

基于 PBAE 的 ROS 响应性纳米递药系统在治疗动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 等炎症性疾病方面也具有显著效果。业内学者对于 AS 形成的

复杂病理过程曾提出过多种理论, 包括氧化应激理论、脂质浸润理论、氧化假说理论等。其中将脂质氧化、炎症与 AS 联系起来的“氧化假说”理论认为, AS 是血管壁中低密度脂蛋白被 ROS 氧化修饰的结果^[48-49]。因此, 利用病灶部位高浓度 ROS 精准递药并清除 ROS, 对于 AS 治疗至关重要。Wang 等^[50] 将一种超氧化物歧化酶模拟剂 tempol 和可以消耗 H₂O₂ 的 PBAE 化合物共价偶联到 β-环糊精上, 制备得到具有 ROS 响应性的功能化环糊精 (TPCD)。再将 TPCD 与卵磷脂、二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-甲氧基聚乙二醇 2000 (DSPE-PEG2000) 进行自组装, 得到纳米颗粒 TPCD NP。在 ROS 的作用下, TPCD NP 裂解, 通过释放 tempol 使得 ROS 水平降低并抑制细胞对低密度脂蛋白的摄取, 从而抑制泡沫细胞的形成, 缓解 AS 病症。Zhang 等^[51] 合成了 5 种不同结构的含 PBAE 的 β-环糊精衍生物 OxbCD, 辅以卵磷脂和 DSPE-PEG 自组装成纳米颗粒, 并考察了不同材料在 ROS 敏感性和生物安全性方面的差异。选取性质优异的 OxbCD-2 和 OxbCD-5 作为纳米载体封装地塞米松或吲哚美辛, 在 1 mmol·L⁻¹ H₂O₂ 作用下, 载药纳米颗粒 6 h 内的累积释药率为 80%, 能够通过抑制炎症细胞分泌肿瘤坏死因子 (TNF)-α、白细胞介素 (IL)-1β、IL-6 等炎症因子和单核细胞趋化蛋白 (MCP)-1、巨噬细胞炎症蛋白 (MIP)-2、IL-8 等炎症趋化因子来达到抗炎效果。

2.4 基于脯氨酸低聚物的递药系统

在多肽链的构成中, 各类氨基酸残基普遍具有较高的氧化裂解敏感性, 然而, 脯氨酸 (proline) 作为自然界中唯一能够与其他分子形成叔胺键的氨基酸, 展现出了独特的性质。在富含 ROS 的环境下, 叔胺键比仲胺键更容易被氧化, 因此, 脯氨酸低聚物凭借其出色的生物相容性和生物可降解性, 成为了 ROS 敏感性药物载体研发或前药改造的优选材料。慢性炎症介导的氧化应激是植入体排异和失败的关键。Yu 等^[52] 将 PEG 和聚 ε-己内酯 (PCL) 二嵌段共聚物羧化, 然后将该聚合物与双胺化的 PEG-P_n-PEG 链交联 (P_n 表示脯氨酸低聚物), 得到具有 ROS 响应性的聚合物支架。研究表明, 该聚合物支架在 ROS 作用下缓慢降解, 孔隙率增加, 有

望实现炎症部位靶向持续释药。随后, Gupta 等^[5]采用生物偶联法和可逆加成-断裂链转移聚合法 (reversible addition-fragmentation chain-transfer polymerization, RAFT polymerization) 相结合的方法, 合成了一种运载质粒 DNA (pDNA) 的聚合物——mPEG₁₁₃-b-CP₅K-b-PDMAEMA₄₂-b-P[(DMAEMA₂₂-co-BMA₄₀-co-PAA₂₄)] (PPDDBP, 其中 mPEG 为甲基氧基聚乙二醇、CP₅K 为半胱氨酸-五聚脯氨酸-赖氨酸、PDMAEMA 为聚甲基丙烯酸 *N,N*-二甲氨基乙酯、DMAEMA 为甲基丙烯酸 *N,N*-二甲氨基乙酯、BMA 为甲基丙烯酸丁酯、PAA 为 2-丙基丙烯酸)。该聚合物的第一部分结构 mPEG 可形成冠状的亲水区块, 以保护阳离子聚合物 PDMAEMA 部分, 避免其与血液和组织成分的非特异性相互作用; 第二部分结构 CP₅K 可在 ROS 作用下断裂, 从而导致 mPEG 外壳脱落, 增加纳米粒在富 ROS 环境中的细胞摄取率; 第三部分结构为亲水的 PDMAEMA, 其含有带正电荷的叔胺, 可与带负电荷的 pDNA 相互作用, 增加核酸的载量; 第四部分结构为 DMAEMA、BMA 和 PAA 组成的三元共聚物, 其在内涵体的低 pH 条件下正电荷增加, 促使内涵体膜破裂, 增加纳米载体的内涵体逃逸。在体外人类冠状动脉平滑肌细胞炎症模型中, PPDDBP 聚合物表现出良好的 pH 和 ROS 双响应性。这种新型纳米载体系统是一种极具开发前景的基因递送工具, 有望

应用于动脉粥样硬化的预防与治疗。

3 结语与展望

ROS 响应性递药系统是一种针对 ROS 的水平变化实时释放药物的智能系统, 当细胞内的 ROS 水平异常升高时, 药物会被释放。炎症是众多疾病共有的病理过程, 其典型特征是微环境中 ROS 水平远高于正常组织。因此, ROS 响应性递药系统可在抗炎治疗中实现药物的靶向输送和精准控释, 具有广泛的应用前景。ROS 响应性递药系统使用 ROS 敏感材料作为载体, 包括含硫化合物 (如硫醚类化合物、硫缩酮类化合物、二硫化物等)、含硒/碲化合物、苯硼酸酯类化合物以及脯氨酸低聚物等, 响应机制多为通过改变材料亲疏水性, 或使材料氧化降解而释药。

尽管目前 ROS 响应性递药系统在抗炎治疗研究中展现出优异的性能, 但其临床应用仍面临诸多挑战。首先, 用于递药系统的载体材料直接与复杂的生理环境接触, 应具有高度的生物相容性, 以避免引起炎症反应。其次, 由于生物体内存在众多生物活性分子和酶, 可能会干扰药物的释放和疗效。除此之外, ROS 响应性递药材料的敏感性以及药物释放的稳定性仍是需要考虑的问题。期待在不久的将来, ROS 响应性递药系统在抗炎治疗领域中能够克服这些挑战, 实现突破与创新, 为人类健康事业做出重要贡献。

【参考文献】

- [1] Nathan C, Ding A. SnapShot: reactive oxygen intermediates (ROI)[J]. *Cell*, 2010, 140(6): 951. DOI:10.1016/j.cell.2010.03.008.
- [2] Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function[J]. *Physiol Rev*, 2002, 82(1): 47-95.
- [3] 王芃, 吴立鹏. 活性氧在牙周炎发生发展转归中的作用和意义综述[J]. *牡丹江医学院学报*, 2019, 40(4): 90-91, 80.
- [4] Averill-Bates D. Reactive oxygen species and cell signaling. Review[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2024, 1871(2): 119573. DOI:10.1016/j.bbamcr.2023.119573.
- [5] Brieger K, Schiavone S, Miller F J Jr, et al. Reactive oxygen species: from health to disease[J]. *Swiss Med Wkly*, 2012, 142: w13659. DOI:10.4414/smw.2012.13659.
- [6] Schumacker P T. Reactive oxygen species in cancer: a dance with the devil[J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(2): 156-157.
- [7] Vermot A, Petit-Härtlein I, Smith S M E, et al. NADPH oxidases (NOX): an overview from discovery, molecular mechanisms to physiology and pathology[J]. *Antioxidants*, 2021, 10(6): 890. DOI:10.3390/antiox10060890.
- [8] Nakamura H, Takada K. Reactive oxygen species in cancer: current findings and future directions[J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(10): 3945-3952.
- [9] Ma M W, Wang J, Zhang Q, et al. NADPH oxidase in brain injury and neurodegenerative disorders[J]. *Mol Neurodegener*, 2017, 12(1): 7. DOI:10.1186/s13024-017-0150-7.
- [10] Van Raamsdonk J M, Vega I E, Brundin P. Oxidative stress in

- neurodegenerative disease: causation or association?[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(7): 10777-10778.
- [11] Xu Q, He C, Ren K, *et al.* Thermosensitive polypeptide hydrogels as a platform for ROS-triggered cargo release with innate cytoprotective ability under oxidative stress[J]. *Adv Healthc Mater*, 2016, 5(15): 1979-1990.
- [12] Lin Y, Berg A H, Iyengar P, *et al.* The hyperglycemia-induced inflammatory response in adipocytes: the role of reactive oxygen species[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(6): 4617-4626.
- [13] 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.
- [14] Townsend D M, Tew K D, Tapiero H. Sulfur containing amino acids and human disease[J]. *Biomed Pharmacother*, 2004, 58(1): 47-55.
- [15] Vo C D, Kilcher G, Tirelli N. Polymers and sulfur: what are organic polysulfides good for? preparative strategies and biological applications[J]. *Macromol Rapid Commun*, 2009, 30(4/5): 299-315.
- [16] Napoli A, Valentini M, Tirelli N, *et al.* Oxidation-responsive polymeric vesicles[J]. *Nat Mater*, 2004, 3(3): 183-189.
- [17] Poole K M, Nelson C E, Joshi R V, *et al.* ROS-responsive microspheres for on demand antioxidant therapy in a model of diabetic peripheral arterial disease[J]. *Biomaterials*, 2015, 41: 166-175.
- [18] Mahmoud E A, Sankaranarayanan J, Morachis J M, *et al.* Inflammation responsive logic gate nanoparticles for the delivery of proteins[J]. *Bioconjug Chem*, 2011, 22(7): 1416-1421.
- [19] Hajjar S, Zhou X. pH sensing at the intersection of tissue homeostasis and inflammation[J]. *Trends Immunol*, 2023, 44(10): 807-825.
- [20] Liu Z, Liu Z, Shan Y, *et al.* ROS-scavenging anti-inflammatory nucleic acid delivery system for targeted treatment of atherosclerosis[J]. *Nano Today*, 2023, 53: 102005. DOI:10.1016/j.nantod.2023.102005.
- [21] Oddone N, Boury F, Garcion E, *et al.* Synthesis, characterization, and *in vitro* studies of an reactive oxygen species (ROS)-responsive methoxy polyethylene glycol-thioketal-melphalan prodrug for glioblastoma treatment[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 574. DOI: 10.3389/fphar.2020.00574.
- [22] Rinaldi A, Caraffi R, Grazioli M V, *et al.* Applications of the ROS-responsive thioketal linker for the production of smart nanomedicines[J]. *Polymers*, 2022, 14(4): 687. DOI:10.3390/polym14040687.
- [23] 郑昌懂. 一种丝素蛋白/酮缩硫醇微球的制备、结构及其活性氧响应性研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2022: 34-52.
- [24] Kim J S, Jo S D, Seah G L, *et al.* ROS-induced biodegradable polythioketal nanoparticles for intracellular delivery of anti-cancer therapeutics[J]. *J Ind Eng Chem*, 2015, 21: 1137-1142.
- [25] Sun C, Liang Y, Hao N, *et al.* A ROS-responsive polymeric micelle with a π -conjugated thioketal moiety for enhanced drug loading and efficient drug delivery[J]. *Org Biomol Chem*, 2017, 15(43): 9176-9185.
- [26] Wilson D S, Dalmasso G, Wang L, *et al.* Orally delivered thioketal nanoparticles loaded with TNF- α -siRNA target inflammation and inhibit gene expression in the intestines[J]. *Nat Mater*, 2010, 9(11): 923-928.
- [27] Li S, Xie A, Li H, *et al.* A self-assembled, ROS-responsive Janus-prodrug for targeted therapy of inflammatory bowel disease[J]. *J Control Release*, 2019, 316: 66-78.
- [28] Zhai Z, Ouyang W, Yao Y, *et al.* Dexamethasone-loaded ROS-responsive poly(thioketal) nanoparticles suppress inflammation and oxidative stress of acute lung injury[J]. *Bioact Mater*, 2022, 14: 430-442.
- [29] 郭斌生, 陆继强, 欧瑜, 等. 骨关节炎药物治疗研究进展 [J]. *药学进展*, 2018, 42 (9): 697-703.
- [30] Xiong H, Wang S, Sun Z, *et al.* The ROS-responsive scavenger with intrinsic antioxidant capability and enhanced immunomodulatory effects for cartilage protection and osteoarthritis remission[J]. *Appl Mater Today*, 2022, 26: 101366. DOI:10.1016/j.apmt.2022.101366.
- [31] Patil P, Russo K A, McCune J T, *et al.* Reactive oxygen species-degradable polythioketal urethane foam dressings to promote porcine skin wound repair[J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(641): eabm6586. DOI:10.1126/scitranslmed.abm6586.
- [32] Geven M, D'Arcy R, Turhan Z Y, *et al.* Sulfur-based oxidation-responsive polymers. Chemistry, (chemically selective) responsiveness and biomedical applications[J]. *Eur Polym J*, 2021, 149: 110387. DOI:10.1016/j.eurpolymj.2021.110387.
- [33] Sun B, Luo C, Yu H, *et al.* Disulfide bond-driven oxidation-and reduction-responsive prodrug nanoassemblies for cancer therapy[J]. *Nano Lett*, 2018, 18(6): 3643-3650.
- [34] Lee H H, Han M H, Hwang H J, *et al.* Diallyl trisulfide exerts anti-inflammatory effects in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages by suppressing the Toll-like receptor 4/nuclear factor- κ B pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2015, 35(2): 487-495.
- [35] 王松, 王微, 罗猛, 等. 复方甘草酸苷制剂对脂多糖诱导小鼠 RAW264.7 细胞分泌炎症因子的调节作用 [J]. *药学进展*, 2012,

- 36(10): 465–470.
- [36] Avery J C, Hoffmann P R. Selenium, selenoproteins, and immunity[J]. *Nutrients*, 2018, 10(9): 1203. DOI: 10.3390/nu10091203.
- [37] 卢光照, 侯成, 钟延强, 等. 活性氧自由基响应给药系统研究进展[J]. *药学报*, 2017, 52(2): 206–213.
- [38] Fan X X, Xu M Z, Leung E L, *et al.* ROS-responsive berberine polymeric micelles effectively suppressed the inflammation of rheumatoid arthritis by targeting mitochondria[J]. *Nanomicro Lett*, 2020, 12(1): 76. DOI:10.1007/s40820-020-0410-x.
- [39] 汪璐. 基于含硒/碲分子的活性氧响应组装体[D]. 北京: 清华大学, 2019: 6–9.
- [40] Fang R C, Xu H P, Cao W, *et al.* Reactive oxygen species (ROS)-responsive tellurium-containing hyperbranched polymer[J]. *Polym Chem*, 2015, 6(15): 2817–2821.
- [41] Cao W, Gu Y, Li T, *et al.* Ultra-sensitive ROS-responsive tellurium-containing polymers[J]. *Chem Commun*, 2015, 51(32): 7069–7071.
- [42] Liu Y, Liu Y, Zang J, *et al.* Design strategies and applications of ROS-responsive phenylborate ester-based nanomedicine[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2020, 6(12): 6510–6527.
- [43] 陈润海. 基于苯硼酸酯和碲醚的活性氧响应性高分子合成及其生物活性研究[D]. 长春: 中国科学院大学, 2020: 19.
- [44] Xu Z, Han S, Gu Z, *et al.* Advances and impact of antioxidant hydrogel in chronic wound healing[J]. *Adv Healthc Mater*, 2020, 9(5): e1901502. DOI: 10.1002/adhm.201901502.
- [45] Mao X, Cheng R, Zhang H, *et al.* Self-healing and injectable hydrogel for matching skin flap regeneration[J]. *Adv Sci*, 2018, 6(3): 1801555. DOI: 10.1002/adv.201801555.
- [46] Wu Y, Wang Y, Long L, *et al.* A spatiotemporal release platform based on pH/ROS stimuli-responsive hydrogel in wound repairing[J]. *J Control Release*, 2022, 341: 147–165.
- [47] Qiao B, Wang J, Qiao L, *et al.* ROS-responsive hydrogels with spatiotemporally sequential delivery of antibacterial and anti-inflammatory drugs for the repair of MRSA-infected wounds[J]. *Regen Biomater*, 2023, 11: rbad110. DOI:10.1093/rb/rbad110.
- [48] 宋磊, 钱之玉, 陈真, 等. 动脉粥样硬化与炎症的关系及相关治疗药物[J]. *药学进展*, 2013, 37(2): 49–57.
- [49] 谷舒怡, 季晖, 李萍. 氧化应激诱导动脉粥样硬化的机制及相关治疗药物[J]. *药学进展*, 2010, 34(3): 110–117.
- [50] Wang Y, Li L, Zhao W, *et al.* Targeted therapy of atherosclerosis by a broad-spectrum reactive oxygen species scavenging nanoparticle with intrinsic anti-inflammatory activity[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(9): 8943–8960.
- [51] Zhang Q, Zhang F, Chen Y, *et al.* Structure–property correlations of reactive oxygen species-responsive and hydrogen peroxide-eliminating materials with anti-oxidant and anti-inflammatory activities[J]. *Chem Mater*, 2017, 29(19): 8221–8238.
- [52] Yu S S, Koblin R L, Zachman A L, *et al.* Physiologically relevant oxidative degradation of oligo (proline) cross-linked polymeric scaffolds[J]. *Biomacromolecules*, 2011, 12(12): 4357–4366.
- [53] Gupta M K, Lee S H, Crowder S W, *et al.* Oligoproline-derived nanocarrier for dual stimuli-responsive gene delivery[J]. *J Mater Chem B*, 2015, 3(36): 7271–7280.



【专家介绍】张齐雄: 电子科技大学附属四川省人民医院副研究员, 硕士生导师。陆军军医大学药剂学博士, 师从张建祥教授, 从事智能药物递送领域研究工作。入选四川省“卫生健康英才计划”中青年骨干人才、四川省人民医院首批“双百工程”和“优博计划”。担任四川省国际医学交流促进会合理用药分会常务委员。主持承担国家自然科学基金、四川省自然科学基金等多项科研项目。以第一或通信作者发表 SCI 论文 20 余篇, 其中 12 篇影响因子大于 10, 1 篇入选 ESI 前 0.1% 热点论文, 总他引超 700 次, H 指数 12。授权发明专利 5 项。



【专家介绍】李姗姗: 西南民族大学副教授, 硕士生导师, 四川大学-墨尔本大学联合培养博士。现主持国家自然科学基金 1 项、四川省科技厅自然科学基金项目 1 项、个体化药物治疗四川省重点实验室开放课题 1 项、西南民族大学人才引进项目 1 项, 中央高校基本科研业务费专项项目 1 项。申请授权发明专利 4 项, 以第一/通信作者在 *J Control Release*、*Theranostics* 和 *Acta Biomater* 等国际主流学术期刊发表论文 30 余篇, 总影响因子超 200。