专论 Perspectives

可控的响应性一氧化氮纳米递送系统在肿瘤治疗中的研究进展

柳 超[1]，唐小慧[2]，李莎莎[3]，陈建军[1*]

（1. 新疆医科大学医学工程技术学院，新疆乌鲁木齐 830017；2. 新疆医科大学中心实验室，新疆乌鲁木齐 830017；
3. 新疆医科大学药学院，新疆乌鲁木齐 830017）

摘要：一氧化氮作为一种内源性信使分子，在肿瘤治疗中具有多重功效，不仅能够引起肿瘤细胞凋亡，还能与其他治疗方式实现较好的协同作用。为提高其治疗效率，研究工作者们设计、制备了各种类型的一氧化氮纳米递送系统并用于肿瘤治疗研究。其中，可控的响应性一氧化氮纳米递送系统以其出色的按需释放能力和优异的疗效受到了广泛关注。本文主要综述了基于不同纳米材料的可控、响应性一氧化氮纳米递送系统，并分别从内源性和外源性刺激响应功能讨论其在肿瘤治疗中的应用，以期为一氧化氮纳米递送系统的进一步发展提供参考。

关键词：一氧化氮；纳米递送系统；响应性；肿瘤治疗；研究进展

中图分类号：R730.5；R944.9 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255 (2024) 09-1171-08

引用：柳 超 , 唐小慧 , 李莎莎 , 等. 可控的响应性一氧化氮纳米递送系统在肿瘤治疗中的研究进展 [J]. 中国医药工业杂志 , 2024, 55 (9) : 1171-1178. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.09.001

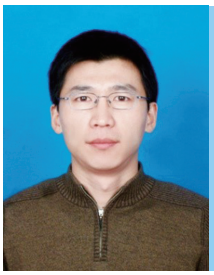
Research Progress of Controllable and Responsive Nitric Oxide Nanodelivery Systems in Tumor Therapy

LIU Chao[1], TANG Xiaohui[2], LI Shasha[3], CHEN Jianjun[1*]

(*1. School of Medical Engineering and Technology, Xinjiang Medical University, Urumqi 830017; 2. Core Facility, Xinjiang Medical University, Urumqi 830017; 3. School of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumqi 830017*)

ABSTRACT: As an endogenous messenger molecule, nitric oxide has multiple effects in tumor treatment. It can not only induce tumor cell apoptosis but also achieve outstanding synergy with other treatment methods. To improve its therapeutic efficiency, researchers have designed and prepared various types of nitric oxide nanodelivery systems and applied to tumor therapy research. Among them, the controllable responsive nitric oxide nanodelivery systems have received extensive attention for their excellent on-demand release ability and brilliant therapeutic effect. This article mainly reviews the controllable responsive nitric oxide nanodelivery systems based on different nanomaterials and discusses their applications in tumor therapy from endogenous-based and exogenous-based stimuli-responsiveness respectively, in order to provide a reference for the further development of nitric oxide nanodelivery systems.

Key Words: nitric oxide; nanodelivery system; responsiveness; tumor therapy; research progress



【专家介绍】 陈建军，博士，教授，硕士生导师，新疆自治区天山青年优秀科技人才。自2008年起至今在新疆医科大学医学工程技术学院开展教学与科研工作，现担任生物医学工程教研室主任，主要研究方向为光信息处理及激光在药物及生物组织检测中的应用。近年来作为主持人及主研人员参与多项国家自然科学基金项目课题，其中主持国家自然科学基金2项。在光信号的获取、激光光谱分析等相关应用探索等方面开展了一系列系统性的研究工作，相关研究成果发表在*IEEE Photonics Journal*、*Optical Review*和*Optics Express*等主流学术刊物及会议上。

一氧化氮（nitric oxide，NO）作为一种内源性气体信使分子，在血管舒张、抗血管生成、免疫治疗等过程中扮演着重要的角色[1—5]。近年有研究[6]显示，高浓度NO可通过多种途径直接引起肿瘤细胞凋亡，有望用于肿瘤治疗。

NO能改变肿瘤微环境并调节部分恶性肿瘤相关蛋白的表达，进而与其他治疗方式实现良好的协同。例如，在传统化疗（chemotherapy）中，NO不仅可以抑制P-糖蛋白和多药耐药蛋白的表达[7]，还可与化疗药物产生的超氧阴离子反应生成氧化能力更强的活性氮（reactive nitrogen species，RNS），增强化疗效果[8—9]。不仅如此，NO还能加速肿瘤内重要的还原性物质谷胱甘肽（glutathione，GSH）的转化[10]，减少GSH与化疗药物加合物的形成，进一步实现化疗增敏[11]。此外，由于NO能与活性氧（reactive oxygen species，ROS）反应生成氧化能力和硝化能力更强的RNS[10]，因此可显著提高化疗和ROS依赖性治疗方式［如，光动力治疗（photodynamic therapy，PDT）及化学动力治疗（chemodynamic therapy，CDT）等］的疗效[12—14]。在肿瘤治疗中，乏氧不仅会促进肿瘤的转移和复发，还会影响众多治疗方式的效果。NO可使肿瘤微环境中的血管正常化，进而增加血流灌注，促进氧气供给[15]。NO还可凭借其与氧气相似的分子结构，竞争性地与线粒体结合，降低氧消耗，有效缓解肿瘤部位的乏氧状况[16]，从而增强化疗、放疗（radiotherapy）、PDT、CDT等方案的效果[12,17—18]。研究[19]显示，NO可作为一种重要的免疫调节物质在肿瘤治疗中发挥作用。例如，NO可引发肿瘤细胞免疫原性死亡（immunogenic cell death，ICD），还能促进肿瘤免疫微环境由“冷”向“热”的转变，实现免疫系统的激活和启动[20]。

虽然NO在肿瘤治疗领域具有显著效用及出色的协同能力，但却面临NO供体水溶性不好、生理条件下稳定性不佳、缺乏靶向性、时空可控的释放能力不足及半衰期短等问题[21—23]，阻碍了NO的进一步临床应用。

纳米技术的快速发展使各类纳米诊疗系统的应用成为可能[24—25]。为提高NO的治疗效率，并加速其向临床转化，研究者们设计、制备了多种负载NO供体的纳米递送系统[7,26—27]，可在内源性（GSH、pH值、酶等）或外源性（光、超声、X射线等）刺激作用下响应性地释放NO。表1汇总了刺激响应性载NO供体的纳米递送系统的相关研究[28—48]。其中，脂质体（liposomes）[13,39]、介孔二氧化硅纳米粒（mesoporous silica nanoparticles，MSNs）[40,46]、金属有机框架（metal organic framework，MOF）[18,49]、自组装纳米颗粒[16,32]、水凝胶[14,50]等纳米系统，凭借其出色的纳米结构特性和载药性质，被广泛应用于肿瘤治疗领域。

本文聚焦于NO在肿瘤治疗领域的相关研究，主要介绍NO纳米递送系统及各种NO供体的发展现状，并分别介绍各类响应性纳米系统在肿瘤治疗研究中的应用。

1　脂质体

脂质体是具有磷脂双分子层结构的囊状纳米颗粒，具有良好的生物相容性、药物分子保护能力、被动靶向性，可负载亲水性和疏水性药物，被广泛用作各种药物的载体[51]。已有一些研究[13,39,52]制备了负载NO供体的脂质体纳米系统并用于肿瘤治疗，该体系可放大EPR效应。

1.1　内源性刺激响应性系统

该类系统可响应肿瘤微环境中或肿瘤细胞特异性表达的一些物质的刺激，实现靶向释放，从而避免药物对正常组织产生毒性，提高治疗的精准性和特异性。TAHARA等[52]将DETA-NONOate负载于脂质体中，通过脂质体的长循环能力和EPR效应，使DETA-NONOate在肿瘤部位蓄积，并在肿瘤微环境作用下，响应性地释放NO。释放的NO增强了肿瘤部位的血液灌注，进而放大EPR效应，进一步增加了脂质体在肿瘤部位的蓄积，这为设计、制备具

收稿日期：2023-09-04
基金项目：新疆维吾尔自治区自然科学基金（2021D01C279）
作者简介：柳　超（1989—），男，博士研究生，讲师，专业方向：生物材料。
通信作者：陈建军（1977—），男，教授，博士生导师，从事生物材料及药物检测的研究。
E-mail：cjjliyan@163.com

表 1 不同纳米递送系统的刺激源及其负载的 NO 供体

Tab.1 Stimulus Sources and NO Donors of Different Nanodelivery Systems

刺激源类型	刺激源	NO 供体
内源性	GSH	*S*- 亚硝基谷胱甘肽（*S*-nitrosoglutathione，GSNO）[28]、*S*- 亚硝基 -*N*- 乙酰青霉胺（*S*-nitroso-*N*-acetylpenicillamine，SNAP）[29]、尼可地尔 [30]、*S*- 亚硝基硫醇（*S*-nitrosothiol，RSNO）[10,31]、α-（硝酸酯）乙酸 [14]
	pH 值	3,3- 二（氨乙基）-1- 羟基 -2- 羰基 -1- 三氮烯（DETA-NONOate）[32—33]
	诱导型一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase，iNOS）	L- 精氨酸 [34]
	过氧化氢	L- 精氨酸 [35]、D- 精氨酸 [36]
	葡萄糖	L- 精氨酸 [37]
	β- 半乳糖苷酶	*N*- 二醇二氮烯鎓 [38]
	谷胱甘肽转移酶	*N*- 二醇二氮烯鎓 [39]
	5 型磷酸二酯酶抑制剂	环磷酸鸟苷 [40]
外源性	光	RSNO[7]、*N*- 二醇二氮烯鎓 [41]、[（$PaPy_3$）Fe（NO）]$^{2+}$ 及其他的金属亚硝酰基 [42]、*N*,*N*'- 二仲丁基 - *N*,*N*'- 二亚硝基 -1,4- 苯二胺（*N*,*N*'-di-sec-butyl-*N*,*N*'-dinitroso-1,4-phenylenediamine，BNN6）[43]
	X 射线	RSNO[44]、2- 硝基咪唑 [45]
	超声	L- 精氨酸 [46]、BNN6[47]、GSNO[48]

有出色靶向能力和递送效率的新型纳米诊疗系统提供了启示。

肿瘤致密的细胞外基质会阻碍药物的摄取，降低化疗效果。针对该问题，CHEN 等 [29] 制备了 GSH 响应性载 SNAP 的脂质体纳米系统。在肿瘤部位高浓度 GSH 的作用下，该纳米系统可响应性地释放 NO，从而下调转化生长因子 β_1（transforming growth factor-β_1，TGF-β_1）的表达，抑制肿瘤细胞间质的生成，从而削弱肿瘤细胞外物理屏障的阻碍作用。该纳米系统与吉西他滨联用时，可提高吉西他滨的摄取效率；在小鼠胰腺癌皮下瘤和原位瘤治疗中，表现出增强化疗效果的作用。

1.2 外源性刺激响应性系统

脂质体纳米系统在光、X 射线等外源性刺激下也可实现时空可控的 NO 释放。SHARMA 等 [53] 制备了一种光响应性释放 NO 的亚硝基钌络合物 NO 供体，再通过疏水作用将该 NO 供体锚定于脂质体磷脂双分子层中。所得的纳米系统在蓝光照射下能响应性地释放 NO，在体外试验中表现出较好的光控释放 NO 而产生抗肿瘤活性的效果。

相比于光、声等外源性刺激源，X 射线不仅具有较深的组织穿透能力，还具有治疗和成像能力，且 NO 能加强 X 射线的放疗效果，因此采用 X 射线控制 NO 释放可实现“一石三鸟”的效果。LIU 等 [45] 将 2- 硝基咪唑与铪离子（Hf^{4+}）构成的配位聚合物负载于脂质体中，构建的 X 射线响应性纳米系统可在 X 射线照射下响应性地释放 NO。同时，由于 Hf^{4+} 具有 X 射线沉积和干扰素基因刺激因子（stimulator of interferon genes，STING）通路激活能力，该纳米系统可实现放疗增敏和免疫治疗增强的双重作用。该研究为设计和制备多模式协同治疗的载 NO 供体脂质体纳米系统提供了指导和启示。

2 介孔二氧化硅纳米粒

MSNs 作为一种比表面积大、易于表面功能化、生物相容性好的多孔纳米材料，已被广泛用作各种治疗物质的载体 [54—55]。MSNs 的多孔结构不仅可为 NO 供体提供大量的结合位点，还能防止药物提前泄露、产生生物毒性。通过表面修饰，MSNs 还可获得主动靶向肿瘤部位的能力。此外，借助 MSNs 的共负载能力可改善单一治疗方式的不足，实现多模式协同治疗。

2.1 内源性刺激响应性系统

针对 NO 单一治疗效果不理想的问题，FAN 等 [37] 将 L- 精氨酸和葡萄糖氧化酶共负载于 MSNs 中，构建了对葡萄糖具有响应能力的 NO 纳米递送系统。该系统被肿瘤细胞摄取后能利用其中高浓度的葡萄糖生成过氧化氢，进而诱导 L- 精氨酸产生 NO，最终在葡萄糖氧化酶和 NO 共同作用下实现气体治疗

和饥饿治疗的高效协同作用。THEIVENDRAN 等[56]制备了负载 RSNO 的四硫化物修饰的 MSNs。在肿瘤细胞的高 GSH 环境下，该 MSNs 分解并快速释放 RSNO；然后，所释放的 RSNO 又在 GSH 作用下产生 NO，破坏肿瘤细胞的三羧酸循环，并促进巨噬细胞向 M1 型极化，实现免疫微环境的反转，表现出较显著的肿瘤抑制效果。

2.2 外源性刺激响应性系统

具有出色时空控释能力的外源性刺激响应性纳米系统是纳米诊疗系统发展的重要方向。FENG 等[57]制备了共负载光敏剂亚甲基蓝（methylene blue，MB）和 L- 精氨酸的 MSNs。在激光照射下，光敏剂产生的 ROS 与 L- 精氨酸作用，生成 NO；所产生的 NO 不仅可与 ROS 反应生成 RNS，还可缓解肿瘤部位的乏氧状态，促进 PDT 作用。此外，PDT 和 NO 的协同作用还可促进树突状细胞的成熟、激活细胞毒性 T 细胞，实现 NO、PDT 及免疫治疗的高效协同作用。

FAN 等[44]将 RSNO 负载于 MSNs 中，在 X 射线作用下该 NO 供体能响应性地释放 NO，增强放疗敏感度，显著提高对肿瘤的抑制效果。

3　金属有机框架

MOF 作为一种新兴的多孔材料，具有比表面积大、负载效率高、形貌粒径可调、易于表面功能化、可生物降解等优点[58]。此外，在 MOF 的制备过程中可将卟啉等光敏剂作为配体，也可引入铜离子、铁离子等金属离子，使所得 MOF 纳米系统自身即具有 PDT 或 CDT 作用，再结合其负载药物的能力，能进一步发挥协同作用。因此，MOF 是目前受到广泛关注的 NO 供体负载系统。

3.1 内源性刺激响应性系统

针对肿瘤部位乏氧和高浓度 GSH 导致的 PDT 效率低下问题，XIA 等[30]制备了负载尼可地尔的卟啉 MOF。在肿瘤部位高浓度 GSH 的作用下，尼可地尔响应性地降解、释放 NO。这一反应既可降低 GSH 的浓度，又能进一步与 PDT 过程中生成的 ROS 反应，产生细胞毒性更强的 RNS，达到对 PDT 双重增敏的效果。鉴于在 MOF 引入金属离子可实现 CDT，DU 等[36]采用氯化铁和苯三甲酸制备了负载 D- 精氨酸的 MOF 纳米系统。在肿瘤部位高浓度过氧化氢的作用下，该纳米系统中的 D- 精氨酸可降解、释放 NO，同时还能缓解肿瘤乏氧状态，将 CDT 所产生的 ROS 转化为半衰期更长和更具细胞毒性的过氧亚硝基阴离子，从而实现 NO 和 CDT 的协同作用及对 CDT 的增强作用。

3.2 外源性刺激响应性系统

WAN 等[26]制备了小鼠乳腺癌细胞（4T1 细胞）膜包被的负载 L- 精氨酸的卟啉 MOF 递送系统。在激光照射下，PDT 产生的 ROS 可与该系统负载的 L- 精氨酸发生反应而释放 NO，有效增加 PDT 的敏感性，实现 PDT 和气体治疗的协同作用。超声不仅具有成像和缓解乏氧状况的能力，还可实现声动力治疗（sonodynamic therapy，SDT），因此在肿瘤诊疗领域受到了广泛关注。AN 等[59]将 GSNO 和声敏剂二氢卟吩 e6（chlorin e6，Ce6）共负载于肿瘤细胞膜包被的 MOF 中，在超声作用下，GSNO 所产生的 NO 和 Ce6 产生的 ROS 反应，可得到细胞毒性更强的 RNS。该纳米系统在体内外的抗肿瘤评价中均表现出显著的抑瘤效果，并且具有缓解肿瘤乏氧状况的作用。

4　自组装纳米颗粒

自组装纳米颗粒是构成单元在非共价作用（如静电相互作用、氢键、疏水相互作用等）下形成的热力学稳定的规则纳米颗粒，具有易制备、能主动负载药物、可个性化设计等优点[60]。基于自组装纳米颗粒的 NO 纳米递送系统兼具可控的响应性、主动靶向和协同治疗等优点。

4.1 内源性刺激响应性系统

有研究[9,10,31,61]基于 α- 环糊精设计并制备了一系列共负载 NO 供体、化疗药物和光敏剂等治疗物质的自组装纳米系统，并将其用于抗肿瘤治疗。针对 PDT 效率不高的问题，DENG 等[10]将 Ce6 和 RSNO 分别与 α- 环糊精通过主客体相互作用形成共负载光敏剂和 NO 供体的纳米系统。该纳米系统在肿瘤细胞内高浓度 GSH 的作用下，可响应性地释放 NO，同时降低细胞内 GSH 的浓度，显著提高

ROS 的产生效率，有效缓解乏氧情况；并且，NO 和 ROS 反应生成的 RNS 也能显著增强 PDT 效果。

针对化疗过程中药物外排和损伤 DNA 自修复所导致的化疗效果下降问题，DENG 等[9] 采用 α- 环糊精制备了共负载 NO 供体和顺铂的自组装纳米颗粒，利用顺铂在细胞内产生的超氧阴离子与 NO 生成 RNS，不仅降低了胞内 GSH 水平，减少了顺铂加合物的形成，还可以下调 DNA 损伤修复蛋白的表达，实现化疗增敏及增强的效果。

4.2 外源性刺激响应性系统

在自组装纳米颗粒的制备过程中，通过个性化设计分子结构可将光敏剂或光热转化物质引入纳米颗粒中，利用光敏剂产生的 ROS 或光热转化物质所产生的热触发 NO 供体释放 NO，实现 NO 响应性释放。JIANG 等[12] 将包含光敏剂 Ce6 和作为 NO 供体的寡精氨酸结构域的嵌合肽分子链自组装为纳米颗粒。该纳米系统不仅表现出显著的 PDT 促进效果，还具有较好的瘤内积聚效果。

不仅有机分子链可自组装形成纳米颗粒，将有机分子链偶联到无机纳米颗粒表面，还可以形成含无机纳米颗粒的自组装纳米颗粒。利用无机纳米颗粒出色的光、热、磁等性质可以丰富纳米系统的治疗方式。HUANG 等[20] 通过开环聚合反应制备了含 NO 供体的聚合物，并与黑磷纳米片连接，自组装为纳米颗粒。在近红外光照射下，黑磷（作为能量转换器）的热效应使纳米颗粒在肿瘤部位响应性地释放 NO，在对肿瘤造成杀伤的同时，还促使肿瘤微环境由“冷”转“热”，实现了光热与气体协同的免疫增强作用。

5 水凝胶

水凝胶以其较好的生物相容性已被广泛用于 3D 细胞培养、组织修复、药物递送等领域。其中，温敏性水凝胶由于具有温度敏感性的溶胶 - 凝胶相变行为，可在治疗部位形成原位凝胶，持续释放负载的药物，从而实现药物长效释放[62]。不仅如此，水凝胶所具有的药物共载能力，使其可在治疗部位同时缓慢释放多种治疗物质，便于多种治疗模式的协同作用[50]。

5.1 内源性刺激响应性系统

DE MELO SANTANA 等[63] 将 GSNO 和泊洛沙姆共载于透明质酸所形成的温敏性水凝胶中，获得了可同步缓释 2 种治疗物质并具有化疗增敏作用的水凝胶系统。该水凝胶系统在体外肿瘤治疗中展现出优异的协同抗肿瘤效应。WANG 等[14] 将 α-（硝酸酯）乙酸、铜纳米颗粒和 β- 拉帕醌共载于温敏性聚合物 PLGA-PEG-PLGA 所形成的水凝胶中。在肿瘤部位高浓度 GSH 的刺激下，α-（硝酸酯）乙酸可持续释放 NO，所释放的 NO 将铜纳米颗粒通过类芬顿反应生成的羟基自由基（• OH）转换为更具细胞毒性的 RNS，实现了 NO 与 CDT 的有效协同。

5.2 外源性刺激响应性系统

YANG 等[38] 针对乏氧导致放疗效果不佳的问题，将 *N*- 二醇二氮烯鎓负载于水凝胶中构建了 NO 纳米递送系统。在放疗开始前尾静脉注射给予小鼠 β- 半乳糖苷酶，再给予该 NO 纳米递送系统，在放疗条件下能使肿瘤部位迅速释放大量 NO；释出的 NO 在与受损 DNA 结合固化损伤的同时，还可使肿瘤血管正常化，从而增大肿瘤部位的血供和氧供，增强放疗效果。ZHAO 等[64] 制备了共负载具有光热转换能力的氧化钨 $WO_{2.9}$ 纳米片和热敏性 NO 供体——BNN6 的琼脂糖水凝胶。在 NIR- Ⅱ光照射下，该水凝胶中的 NO 供体能响应性地释放 NO，激活 p53 蛋白的表达，下调促血管生成蛋白的表达，还能促进抗血管生成因子的表达，成功将肿瘤微环境从促血管生成型转变为血管生成抑制型，从而有效限制肿瘤的转移和复发，实现了光控 NO 气体治疗。

6 总结与展望

NO 作为一种重要的气体信使分子，在肿瘤治疗相关领域有着广阔的应用前景。其中，NO 纳米递送系统以其出色的抗肿瘤效果，已成为肿瘤治疗领域的研究热点。本文概述了肿瘤治疗领域 5 类经典的 NO 纳米递送系统，并结合刺激源类型，总结了这 5 类纳米系统的应用及研究进展。

虽然 NO 纳米系统可在各种刺激源作用下实现响应性释放，然而大部分纳米系统却面临 NO 释放速率不可控的问题。为进一步提高 NO 纳米递送系

统的治疗效率，在实现可控“开/关”释放NO的基础上，有必要针对治疗方式和肿瘤特征，设计、制备NO释放速率可控的智能响应性系统，结合NO所具有的协同治疗优势，进一步提高NO纳米递送系统治疗的效果和智能化程度。此外，NO纳米递送系统的生物相容性和生物安全性是未来的重点研究方向，需全面、深入地进行评价。

参考文献：

[1] VONG L B, BUI T Q, TOMITA T, *et al*. Novel angiogenesis therapeutics by redox injectable hydrogel— regulation of local nitric oxide generation for effective cardiovascular therapy [J]. *Biomaterials*, 2018, **167**: 143-152.

[2] ZHU D S, HOU J L, QIAN M, *et al*. Nitrate-functionalized patch confers cardioprotection and improves heart repair after myocardial infarction via local nitric oxide delivery [J]. *Nat Commun*, 2021, **12**(1): 4501-4516.

[3] 尚亚廷, 李世超, 周莹杰, 等. NO释放性抗菌、抗氧化水凝胶的制备及性能 [J]. 功能高分子学报, 2023, **36**(5): 453-460.

[4] JIANG Y Q, FU P F, LIU Y Y, *et al*. Near-infrared light-triggered NO release for spinal cord injury repair [J]. *Sci Adv*, 2020, **6**(39): eabc3513.

[5] 马小龙, 王　宪, 冯　娟. 一氧化氮对适应性免疫系统功能的调控及在相关疾病中的作用 [J]. 生理学进展, 2020, **51**(6): 415-421.

[6] CARPENTER A W, SCHOENFISCH M H. Nitric oxide release: part II. Therapeutic applications [J]. *Chem Soc Rev*, 2012, **41**(10): 3742-3752.

[7] GUO R R, TIAN Y, WANG Y J, *et al*. Near-infrared laser-triggered nitric oxide nanogenerators for the reversal of multidrug resistance in cancer [J]. *Adv Funct Mater*, 2017, **27**(13): 1606398.

[8] GAO S, ZHANG W Z, WANG R J, *et al*. Nanoparticles encapsulating nitrosylated maytansine to enhance radiation therapy [J]. *ACS Nano*, 2020, **14**(2): 1468-1481.

[9] DENG Y Y, WANG Y P, JIA F, *et al*. Tailoring supramolecular prodrug nanoassemblies for reactive nitrogen species-potentiated chemotherapy of liver cancer [J]. *ACS Nano*, 2021, **15**(5): 8663-8675.

[10] DENG Y Y, JIA F, CHEN S Y, *et al*. Nitric oxide as an all-rounder for enhanced photodynamic therapy: hypoxia relief, glutathione depletion and reactive nitrogen species generation [J]. *Biomaterials*, 2018, **187**: 55-65.

[11] YANG Y Y, MAI Z Y, ZHANG Y X, *et al*. A cascade targeted and mitochondrion-dysfunctional nanomedicine capable of overcoming drug resistance in hepatocellular carcinoma [J]. *ACS Nano*, 2023, **17**(2): 1275-1286.

[12] JIANG L D, CHEN D Y, JIN Z K, *et al*. Light-triggered nitric oxide release and structure transformation of peptide for enhanced intratumoral retention and sensitized photodynamic therapy [J]. *Bioact Mater*, 2022, **12**: 303-313.

[13] SANCHEZ-CRUZ P, VAZQUEZ K, LOZADA E L, *et al*. Photosensitized co-generation of nitric oxide and singlet oxygen enhanced toxicity against ovarian cancer cells [J]. *J Nanopart Res*, 2022, **24**(4): 82.

[14] WANG Y B, YANG X W, CHEN X B, *et al*. Sustained release of nitric oxide and cascade generation of reactive nitrogen/oxygen species via an injectable hydrogel for tumor synergistic therapy [J]. *Adv Funct Mater*, 2022, **32**(36): 2206554.

[15] SUNG Y C, JIN P R, CHU L A, *et al*. Delivery of nitric oxide with a nanocarrier promotes tumour vessel normalization and potentiates anti-cancer therapies [J]. *Nat Nanotechnol*, 2019, **14**(12): 1160-1169.

[16] YU W Y, LIU T, ZHANG M K, *et al*. O_2 economizer for inhibiting cell respiration to combat the hypoxia obstacle in tumor treatments [J]. *ACS Nano*, 2019, **13**(2): 1784-1794.

[17] VONG L B, NAGASAKI Y. Nitric oxide nano-delivery systems for cancer therapeutics: advances and challenges [J]. *Antioxidants* (Basel), 2020, **9**(9): 791.

[18] LV M C, SUN M, WU M C, *et al*. Tryptophan-modulated nanoscale metal-organic framework for coordinated loading of biomolecules for cascade production of reactive oxygen and nitrogen species [J]. *Nano Lett*, 2022, **22**(23): 9621-9629.

[19] JIANG W, DONG W, LI M, *et al*. Nitric oxide induces immunogenic cell death and potentiates cancer immunotherapy [J]. *ACS Nano*, 2022, **16**(3): 3881-3894.

[20] HUANG X, ZHONG Y N, LI Y F, *et al*. Black phosphorus-synergic nitric oxide nanogasholder spatiotemporally regulates tumor microenvironments for self-amplifying immunotherapy [J]. *Acs Appl Mater Inter*, 2022, **14**(33): 37466-37477.

[21] WANG P G, XIAN M, TANG X P, *et al*. Nitric oxide donors: chemical activities and biological applications [J]. *Chem Rev*, 2002, **102**(4): 1091-1134.

[22] LEVY E S, MORALES D P, GARCIA J V, *et al*. Near-IR mediated intracellular uncaging of NO from cell targeted hollow gold nanoparticles [J]. *Chem Commun* (Camb), 2015, **51**(100): 17692-17695.

[23] HUANG Z J, FU J J, ZHANG Y H. Nitric oxide donor-based cancer therapy: advances and prospects [J]. *J Med Chem*, 2017, **60**(18): 7617-7635.

[24] LEE E S, SHIN J M, SON S, *et al*. Recent advances in polymeric nanomedicines for cancer immunotherapy [J]. *Adv Healthc Mater*, 2019, **8**(4): e1801320.

[25] KONG M, TANG J M, QIAO Q, *et al*. Biodegradable hollow mesoporous silica nanoparticles for regulating tumor microenvironment and enhancing antitumor efficiency [J]. *Theranostics*, 2017, **7**(13): 3276-3292.

[26] WAN S S, ZENG J Y, CHENG H, *et al*. ROS-induced NO generation for gas therapy and sensitizing photodynamic therapy of tumor [J]. *Biomaterials*, 2018, **185**: 51-62.

[27] GAO L L, WANG F, HOU T T, *et al*. Nitric oxide-releasing docetaxel prodrug nanoplatforms for effective cancer therapy [J]. *J Drug Deliv Sci Tec*, 2022, **75**: 103662.

[28] DUONG H T, KAMARUDIN Z M, ERLICH R B, *et al*. Intracellular nitric oxide delivery from stable NO-polymeric nanoparticle carriers [J]. *Chem Commun* (Camb), 2013, **49**(39): 4190-4192.

[29] CHEN X H, JIA F, LI Y Z, *et al*. Nitric oxide-induced stromal depletion for improved nanoparticle penetration in pancreatic cancer treatment [J]. *Biomaterials*, 2020, **246**: 119999.

[30] XIA M T, YAN Y, PU H Y, *et al*. Glutathione responsive nitric oxide release for enhanced photodynamic therapy by a porphyrinic MOF nanosystem [J]. *Chem Eng J*, 2022, **442**: 136295.

[31] YU B, DENG Y Y, JIA F, *et al*. A supramolecular nitric oxide nanodelivery system for prevention of tumor metastasis by inhibiting platelet activation and aggregation [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, **14**(43): 48515-48526.

[32] CABRALES P, HAN G, ROCHE C, *et al*. Sustained release nitric oxide from long-lived circulating nanoparticles [J]. *Free Radical Biol Med*, 2010, **49**(4): 530-538.

[33] LIN Y J, CHEN C C, NGUYEN D, *et al*. Biomimetic engineering of a scavenger-free nitric oxide-generating/delivering system to enhance radiation therapy [J]. *Small*, 2020, **16**(23): 2000655.

[34] KUDO S, NAGASAKI Y. A novel nitric oxide-based anticancer therapeutics by macrophage-targeted poly(L-arginine)-based nanoparticles [J]. *J Control Release*, 2015, **217**: 256-262.

[35] YANG F, CHEN P, HE W, *et al*. Bubble microreactors triggered by an alternating magnetic field as diagnostic and therapeutic delivery devices [J]. *Small*, 2010, **6**(12): 1300-1305.

[36] DU C C, ZHOU M X, JIA F, *et al*. D-arginine-loaded metal-organic frameworks nanoparticles sensitize osteosarcoma to radiotherapy [J]. *Biomaterials*, 2021, **269**: 120642.

[37] FAN W P, LU N, HUANG P, *et al*. Glucose-responsive sequential generation of hydrogen peroxide and nitric oxide for synergistic cancer starving-like/gas therapy [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2017, **56**(5): 1229-1233.

[38] YANG C H, MU G N, ZHANG Y, *et al*. Supramolecular nitric oxide depot for hypoxic tumor vessel normalization and radiosensitization [J]. *Adv Mater*, 2022, **34**(37): e2202625.

[39] LIU Y, WANG X, LI J, *et al*. Sphingosine 1-phosphate liposomes for targeted nitric oxide delivery to mediate anticancer effects against brain glioma tumors [J]. *Adv Mater*, 2021, **33**(30): 2101701.

[40] LUO T, WANG D, LIU L D, *et al*. Switching reactive oxygen species into reactive nitrogen species by photocleaved O_2-released nanoplatforms favors hypoxic tumor repression [J]. *Adv Sci* (Weinh), 2021, **8**(19): e2101065.

[41] YU S M, LI G W, LIU R, *et al*. Dendritic Fe_3O_4@Poly(dopamine)@PAMAM nanocomposite as controllable NO-releasing material: a synergistic photothermal and NO antibacterial study [J]. *Adv Funct Mater*, 2018, **28**(20): 1707440.

[42] HEILMAN B, MASCHARAK P K. Light-triggered nitric oxide delivery to malignant sites and infection [J]. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*, 2013, **371**(1995): 20120368.

[43] XIN Y T, YU Y J, SU M H, *et al*. *In situ*-activated photothermal nanoplatform for on-demand NO gas delivery and enhanced colorectal cancer treatment [J]. *J Control Release*, 2023, **359**: 69-84.

[44] FAN W P, BU W B, ZHANG Z, *et al*. X-ray radiation-controlled NO-release for on-demand depth-independent hypoxic radiosensitization [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2015, **54**(47): 14026-14030.

[45] LIU N H, ZHU J J, ZHU W J, *et al*. X-ray-induced release of nitric oxide from hafnium-based nanoradiosensitizers for enhanced radio-immunotherapy [J]. *Adv Mater*, 2023, **35**(29): e2302220.

［46］ ZHANG K, XU H X, JIA X Q, *et al*. Ultrasound-triggered nitric oxide release platform based on energy transformation for targeted inhibition of pancreatic tumor［J］. *ACS Nano*, 2016, **10**(12): 10816-10828.

［47］ JIN Z K, WEN Y Y, HU Y X, *et al*. MRI-guided and ultrasound-triggered release of NO by advanced nanomedicine［J］. *Nanoscale*, 2017, **9**(10): 3637-3645.

［48］ ALEGRÍA A E, DEJESÚS-ANDINO F J, SANCHEZ-CRUZ P. Quinone-enhanced sonochemical production of nitric oxide from *S*-nitrosoglutathione［J］. *Ultrason Sonochem*, 2009, **16**(1): 190-196.

［49］ DU L H, HE H Z, XIAO Z C, *et al*. GSH-responsive metal-organic framework for intratumoral release of NO and IDO inhibitor to enhance antitumor immunotherapy［J］. *Small*, 2022, **18**(15): e2107732.

［50］ SONG Q X, LAN G D, LI Q, *et al*. A hydrogel-enabled cascade amplification of radiosensitization and immune activation for cancer radiotherapy［J］. *Chem Eng J*, 2023, **462**: 142201.

［51］ 孙慧萍, 张国喜, 程　光, 等. 脂质体药物的制备方法及临床应用［J］. 中国医药工业杂志, 2019, **50**(10): 1160-1171.

［52］ TAHARA Y, YOSHIKAWA T, SATO H, *et al*. Encapsulation of a nitric oxide donor into a liposome to boost the enhanced permeation and retention (EPR) effect［J］. *Medchemcomm*, 2016, **8**(2): 415-421.

［53］ SHARMA N, ARJUNAN P, MAREPALLY S, *et al*. Photo controlled release of nitric oxide (NO) from amphiphilic and nanoscale vesicles based ruthenium nitrosyl complex: NO release and cytotoxicity studies［J］. *J Photoch Photobio A*, 2022, **425**: 113703-113712.

［54］ 江　悦, 尚宏周, 孙晓然, 等. 介孔二氧化硅基纳米粒作为药物载体的最新研究进展［J］. 化工新型材料, 2021, **49**(9): 240-243.

［55］ CROISSANT J G, FATIEIEV Y, ALMALIK A, *et al*. Mesoporous silica and organosilica nanoparticles: physical chemistry, biosafety, delivery strategies, and biomedical applications［J］. *Adv Healthc Mater*, 2018, **7**(4): 1700831.

［56］ THEIVENDRAN S, GU Z Y, TANG J, *et al*. Nanostructured organosilica nitric oxide donors intrinsically regulate macrophage polarization with antitumor effect［J］. *ACS Nano*, 2022, **16**(7): 10943-10957.

［57］ FENG Y, ZHANG H X, XIE X X, *et al*. Cascade-activatable NO release based on GSH-detonated “nanobomb” for multi-pathways cancer therapy［J］. *Mater Today Bio*, 2022, **14**: 100288.

［58］ YANG J, DAI D H, ZHANG X, *et al*. Multifunctional metal-organic framework (MOF)-based nanoplatforms for cancer therapy: from single to combination therapy［J］. *Theranostics*, 2023, **13**(1): 295-323.

［59］ AN J, HU Y G, LI C, *et al*. A pH/Ultrasound dual-response biomimetic nanoplatform for nitric oxide gas-sonodynamic combined therapy and repeated ultrasound for relieving hypoxia［J］. *Biomaterials*, 2020, **230**: 119636.

［60］ SHI T Y, SUN M N, LU C C, *et al*. Self-assembled nanoparticles: a new platform for revolutionizing therapeutic cancer vaccines［J］. *Front Immunol*, 2023, **14**: 1125253.

［61］ DAI W B, DENG Y Y, CHEN X H, *et al*. A mitochondria-targeted supramolecular nanoplatform for peroxynitrite-potentiated oxidative therapy of orthotopic hepatoma［J］. *Biomaterials*, 2022, **290**: 121854.

［62］ 黄蓝仪, 张　蜀. 水凝胶递药系统的研究进展及应用［J］. 中国医药工业杂志, 2023, **54**(4): 504-511.

［63］ DE MELO SANTANA B, PIERETTI J C, GOMES R N, *et al*. Cytotoxicity towards breast cancer cells of pluronic F-127/hyaluronic acid hydrogel containing nitric oxide donor and silica nanoparticles loaded with cisplatin［J］. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(12): 2837.

［64］ ZHAO S F, ZHANG L, DENG L, *et al*. NIR-Ⅱ responsive hydrogel as an angiogenesis inhibition agent for tumor microenvironment reprogramming［J］. *Small*, 2021, **17**(47): e2103003.