

刺激响应性聚肽纳米材料 及其肿瘤药物递送中的应用

马宇轩, 于威, 朱吕明, 丁月*

南通大学, 江苏 南通
Email: *yueding@ntu.edu.cn

收稿日期: 2021年7月5日; 录用日期: 2021年8月7日; 发布日期: 2021年8月18日

摘要

刺激响应性的聚肽纳米材料具有良好的生物相容性、生物降解性、独特的二级构象以及不同的功能, 这些性质使其能够有效增加治疗的效果并减少副作用, 所以其在癌症纳米药物方面具有巨大的潜力。本综述就近年来刺激响应性聚肽纳米复合物的设计和制备, 以及在生物学和临床应用方面的研究进展进行讨论, 包括pH、还原和光响应性。此外, 我们还讨论了这些刺激响应性聚肽纳米复合物的应用前景, 可用于克服癌症纳米药物在体内给药的生物学障碍。因此, 需要付出更多的努力来开发第二代刺激响应性聚肽纳米药物, 并用于临床转化和应用。

关键词

聚肽, 刺激响应性, 癌症纳米药物, 药物传递, 治疗效果

Stimuli-Responsive Polypeptide Nanomaterials and Their Application in Oncology Drug Delivery

Yuxuan Ma, Wei Yu, Lvming Zhu, Yue Ding*

Nantong University, Nantong Jiangsu
Email: *yueding@ntu.edu.cn

Received: Jul. 5th, 2021; accepted: Aug. 7th, 2021; published: Aug. 18th, 2021

Abstract

Stimuli-responsive polypeptide nanomaterials has good biocompatibility, biodegradability, unique

*通讯作者。

文章引用: 马宇轩, 于威, 朱吕明, 丁月. 刺激响应性聚肽纳米材料及其肿瘤药物递送中的应用[J]. 纳米技术, 2021, 11(3): 184-190. DOI: 10.12677/nanotechnology.2021.113021

secondary conformation, and different functions, which can increase the effectiveness of stimulation therapy and reduce side effects, so it has great potential in the field of cancer nanopharmaceuticals. In this review, the recent advances in the design and preparation of stimuli-responsive peptides nanocomplexes, and their biological and clinical applications are reviewed, including pH-, reduction-, and light-responsiveness. In addition, we also discuss the applications and prospects of these stimuli-responsive polypeptide nanocomplexes, which may overcome the biological barriers to the drug delivery of cancer nanodrugs *in vivo*. Therefore, more efforts are needed to develop the second generation of stimulus-responsive peptide nanomaterials for clinical transformation and application.

Keywords

Polypeptide, Stimuli-Responsivity, Cancer Nanomedicines, Drug Delivery, Therapeutic Efficacy

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 介绍

在过去几十年里, 聚合物纳米材料在抗肿瘤方面的应用引起了广泛关注。与其他药物载体[1]相比, 聚合物纳米材料可以产生增强渗透和滞留(EPR)效应, 还能够延长血液循环时间、增加细胞摄取量、减少全身毒性和提高治疗效果等。尽管聚合物纳米材料被认为是一种具有潜力的抗癌药物载体, 但是它们存在药物包封率低、药物释放效率低、缺乏肿瘤靶向性和治疗效果差等问题。刺激响应性聚合物纳米材料的构建为解决上述问题提供了一种策略, 其优势有以下几点: 1) 良好的生物相容性和生物降解性, 能被代谢酶转化为氨基酸, 使聚肽在体内能够被快速代谢, 无明显副作用; 2) 由于聚肽独特的二级结构(例如: α -螺旋, β -折叠等), 及其二级结构间的转变, 使聚肽成为模拟蛋白质结构和功能的理想聚合物; 3) 不同结构的氨基酸及其衍生物能够制备出不同功能的聚肽, 根据实际情况可以进行调节。

聚肽的制备方法主要是通过 α -氨基酸-*N*-羧酸氯化物(NCA)开环聚合, 这也是合成可调分子量聚肽的常用方法。该法通过调节聚肽的链长、组成、结构以及手性立体结构, 丰富了聚肽的功能, 促进了刺激响应性聚肽的发展。NCA 开环聚合的机理主要包括基于伯胺引发剂的常规胺引发机制(NAM)和基于碱性引发剂的活化单体机制(AMM) [2]。刺激响应性聚肽可以通过具有保护基团的 NCA 开环聚合后去保护获得, 如赖氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、酪氨酸和天冬氨酸等, 或将刺激响应性基团加入聚肽的侧链。

在这篇综述中, 我们描述并讨论了在肿瘤细胞内酸性 pH [3] [4]、还原性(GSH)和紫外光[5] [6]作用下刺激响应性聚肽纳米药物的响应性行为。由于这些内源和外源性刺激在一定程度上能使纳米药物克服肿瘤的生物屏障, 增强了纳米药物在肿瘤组织的深层渗透和积累, 提高肿瘤细胞对纳米药物的特异性摄取, 还可以通过纳米药物的响应性解组装加速细胞内的药物释放, 从而提高治疗效果。

2. pH 响应性聚肽纳米材料

肿瘤细胞外环境的 pH 值为 6.5~7.2, 较正常生理环境(pH 7.4)略偏酸性, 而细胞内和溶酶体的 pH 值则明显偏酸性, 分别为 5.5~6.5 和 4.5~5.0。根据这些 pH 值的差异, 可以构建不同 pH 响应的聚肽, 通过酸裂解键来提高肿瘤细胞对纳米药物的摄取或加速药物的释放。在微酸性的细胞外环境下, pH 响应性聚肽纳米载体通常用于增强细胞内药物传递, 其常用策略是去聚乙二醇化[7]和响应性暴露靶向配体[8], 等等。其中, 去聚乙二醇化一般是通过一个微酸性响应性基团链接聚乙二醇来实现的, 聚乙二醇可以使纳米药物避免被

网状内皮系统识别, 从而增加纳米药物的血液循环时间。例如, 如图 1 所示, Dong 等人用二甲基马来酸酐衍生物合成了聚乙二醇-嵌段-聚半胱氨酸(PEG-D-PC)共聚物, 将聚乙二醇与疏水性聚肽 PC 通过弱酸性响应基团链接, 该两性亲共聚物用于负载抗癌药物阿霉素(DOX), 通过 EPR 效应可以增加纳米药物在肿瘤部位的聚集。在到达肿瘤细胞外环境后, 二甲基马来酸酐衍生物发生被质子化, 裂解后脱去聚乙二醇链段, 从而增强肿瘤细胞对纳米药物的摄取, 实现更有效的细胞内化[9]。此外, 还有一种常用的办法为 pH 响应性电荷反转聚肽, 其在正常生理环境中(pH 7.4)携带负电荷, 而负电荷的纳米粒子可以减少血液循环过程中特异性蛋白的吸附, 延长循环时间。当纳米药物通过 EPR 效应被动靶向到肿瘤组织后, 弱酸性的环境(6.5~7.2)使该聚肽发生 pH 响应性电荷反转, 负电荷转变成带正电荷, 肿瘤细胞膜是携带负电荷的, 因此转变为正电荷后的纳米药物能够增强与细胞膜的相互作用, 从而促进肿瘤细胞对药物的摄取。例如, Zhang 等人是在脂质体表面引入了具有 pH 响应性的聚肽(PEG-PLL-DMA), 以获得 pH 响应性的电荷反转型脂质体药物载体(PTX/NO/DMA-L) [10]。PTX/NO/DMA-L 的 Zeta 电位在肿瘤微环境 pH 6.5 中, 由负电荷变为正电荷, 流式细胞数据显示 A549/T 细胞中的荧光强度在 pH 6.5 条件下时高于 pH 7.4, 这是由于 PEG-PLL-DMA 具有对 pH 响应性电荷反转功能, pH 6.5 条件下肿瘤细胞对药物的摄取明显增强。

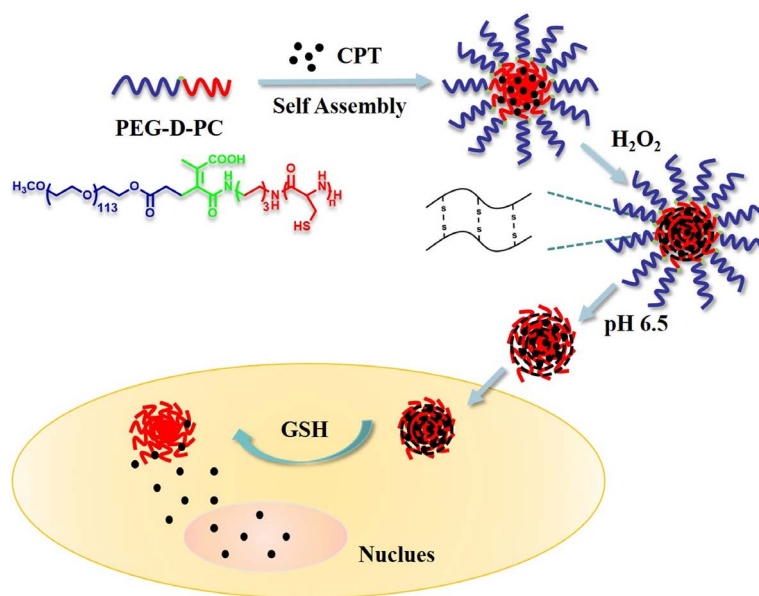


Figure 1. The fabrication of drug-loaded core-cross-linked nanoparticles, and the pH/reduction-triggered cellular uptake and drug release

图 1. 载药的核心交联纳米粒子的构建, 以及 pH/还原性响应地细胞摄取和药物释放

当聚肽纳米材料通过内吞作用进入肿瘤细胞内后, 细胞内的酸响应性聚肽纳米载体可以通过改变聚肽的两亲性[11]或瓦解聚肽间的交联结构[12]来破坏纳米载体的微观结构, 或由酸分裂键制备成 pH 响应性聚肽前药, 低 pH 值条件下响应性释放出药物。Chen 等制备了一种由两性离子聚(谷氨酰赖氨酸-co-半胱氨酸) (p(EK-co-C))组成的拟白蛋白纳米药物, 两性离子能够减少特异性蛋白的吸附, 提高纳米药物在血液循环过程中的稳定性。该 pH 响应性纳米药物可以通过肿瘤细胞内的酸性 pH 值使聚半胱氨酸主链和阿霉素之间链接的酸响应性酰胺键水解断裂, 实现阿霉素的响应性释放[13]。

3. 还原响应性聚肽纳米材料

谷胱甘肽(GSH)是一种生物还原剂, 在肿瘤细胞内的浓度为 5~10 mM, 约为细胞外浓度的 100~1000

倍[14]。根据不同细胞间氧化还原电位的差异,可以设计还原响应性聚肽用于递送治疗药物。将二硫键链接在侧链或主链上,在肿瘤细胞内时,二硫键被 GSH 还原成巯基[15]。一种典型的办法是利用二硫键制备核交联或壳交联的纳米颗粒,可以有效防止药物的过早泄漏,提高纳米药物的稳定性,在肿瘤细胞内的还原条件下,二硫键被还原成巯基,加速药物的释放,实现药物的响应性可控释放[16]。二硫键交联的纳米颗粒可以通过直接引入具有二硫键的交联剂(如 3,3'-二硫代双(磺基丁二酰丙酸酯)和半胱氨酸),或氧化聚肽结构中的巯基(如聚(γ -(4-(2-巯基乙基)氨基)苄基)-L-谷氨酸)、聚(L-半胱氨酸)、二硫代双丙酰亚胺功能化的聚赖氨酸和聚(β -巯基乙胺-L-天冬氨酸)。例如, Zhong 等人设计合成了聚乙二醇-b-聚(L-酪氨酸)-硫辛酸(PEG-b-PTyr-LA)嵌段共聚物,制备成还原响应性聚酪氨酸胶束(cRGD-rPTM) [17],通过接枝的抗氧化剂硫辛酸单元制备二硫键交联的纳米载体,提高了纳米药物的稳定性,减少了药物的泄露。二硫键交联的胶束被肿瘤细胞内吞摄取后,在高浓度 GSH 的作用下发生降解,释放出负载的药物。在正常生理条件下,该负载药物的胶束在 48 h 内的药物累积释放量约为 20%,而在 10 mM GSH 溶液中时,药物的累积释放量高达 80%。此外, L-半胱氨酸作为一种天然氨基酸,由于其分子结构中具有反应性巯基,是构建二硫键的常用单元。Dong 等人设计了一种侧链含有巯基和接枝了聚乙二醇的刷型聚半胱氨酸衍生物——聚(L-半胱氨酸)-g-聚乙二醇(PC-g-PEG),接着通过将巯基氧化成二硫键,制成交联胶束[18]。尤其以这些聚肽胶束为模板,它可以在温和的条件下,通过硫金键的多价配位作用力和巯基对氯金酸的还原作用,制备出等离子体胶束/金纳米复合材料,这为癌症光热化疗提供了新的思路。另一个经典的例子是 Chen 团队制备的多重响应性壳层纳米颗粒(SNP) [19]。将侧链由二甲基马来酸酐(DMMA)修饰的聚乙二醇-b-P 赖氨酸(即 PEG₁₁₄-b-PLL₂₅/DMMA)通过静电相互作用包裹在二硫键交联的聚肽纳米颗粒上,制备出核交联的核-壳纳米结构。由于二硫键交联的核和 DMMA 修饰的 PLL 壳层, SNP 纳米粒子表现出还原和 pH 双重响应性行为。酸性 pH 响应性 SNP 中 PLL 壳层发生电荷反转,并且粒径发生明显的减小,正电荷和小尺寸的纳米粒子能够显著地增强其在肿瘤组织部位的富集。此外,当外壳脱落时,由于交联的二硫键的存在,颗粒可以保持较小的尺寸,而在肿瘤细胞内相对较高的 GSH 浓度下可以加速药物的释放。基于多重响应壳层纳米药物设计,该 SNP 实现了一个级联给药体系,与传统的给药体系相比,该系统可以增强纳米药物在肿瘤部位的富集、深层渗透、细胞内化和抗肿瘤疗效,具有进一步临床转化的潜力。

4. 光响应聚肽纳米材料

光作为一种外源性刺激,由于其可以实现对药物释放实现时空上地可控性调节而备受关注[20]。光的波长、功率强度和照射时间都会影响光响应性聚肽纳米载体的响应性行为,例如,纳米载体的降解速率、交联和异构化反应等。一般研究的是侧链上含有邻硝基苯、偶氮苯、香豆素、螺旋吡喃和肉桂基等化学结构的功能化聚肽,将其作为紫外光响应的纳米载体[21]。

肉桂基和香豆素的光敏基团在紫外光的作用下可以通过[2 + 2]环加成光二聚或交联,用于制备具有增强胶体稳定性的交联聚肽纳米载体[22]。Luo 等人通过液相合成方法研究了一种香豆素基团和二硫键修饰的线性树枝状 PEG-PLL 嵌段共聚物[23]。这种不对称共聚物在水中组装成胶束,然后在紫外光照射(> 310 nm)下交联 400 s,得到交联胶束。与非交联胶束相比,交联胶束表现出更优异的载药能力和更好的稳定性,避免了药物过早泄露,增强了治疗效果。

可光裂解的聚肽表现出较好的可降解性,并且也适用于光响应性癌症纳米药物[24]。光裂解反应可以促进聚肽纳米载体的重新组装和形态转变,因此,在光照过程中疏水段的水溶性将显著提高。为了将邻硝基苯(NB)连接到聚肽的主链上, Dong 等人,设计了光敏的 S-(邻硝基苯基)-L-半胱氨酸-N-羧酸酐(NBC-NCA),通过伯胺引发剂 PEG-NH₂ 引发 NBC-NCA 开环聚合得到一系列不同聚合度的嵌段共聚物 PNBC-b-PEG [25] [26]。通过亲疏水作用力,PNBC-b-PEG 在水溶液中组装成囊泡结构。在 365 nm 紫外

光照射下, 由于 NB 基团的光裂解反应和亲水性增加, 聚肽囊泡变成胶束。此外, 脱去 NB 基团后暴露的巯基可以被 H_2O_2 氧化成二硫键, 这会使胶束发生聚集, 这些聚肽囊泡在水中表现出连续的紫外光响应性和氧化还原响应性。而当该聚肽囊泡依次通过 H_2O_2 氧化和紫外光照射后, 囊泡会转变成 pH 响应性的胶束。体外细胞实验表明, 与单一刺激相比, 紫外光照射和 H_2O_2 氧化联合作用对细胞的杀伤作用更强, 但体内实验还需要进一步研究。

与紫外光相比, 近红外光的组织穿透性强, 并且对组织和细胞的损伤小, 因此近红外光响应的聚肽纳米载体近年来在药物传递领域备受关注。例如, 用含有 NB 基团的聚肽, 构负载上转换纳米颗粒(UCNP), 构建聚肽纳米复合材料。上转换纳米颗粒可以将 980 nm 的近红外光转化为紫外光, 聚肽上的 NB 基团再紫外光的作用下发生光裂解, 引发聚肽的重组[27]。体外研究表明, 负载 UCNP 的聚肽纳米复合材料显示出近红外光响应的药物释放行为, 以及近红外光调节的细胞半数抑制浓度(IC_{50})的降低。最近, Dong 等人还提出了另一种用于癌症光热治疗(PTT)的近红外光响应的聚肽纳米复合材料(PNOC-PDA/DOX), 其胶束核心包含热敏性 S-亚硝基(SNO)供体, 外层时具有光热转换功能的聚多巴胺(PDA)涂层[28]。在 808 nm 近红外光照射下, PDA 可以有效地将近红外光转化为热能, 产生的热能使 S-NO 分解, 释放高浓度的 NO 气体, 该气体不仅能够逆转肿瘤的多药耐药性, 还能够协同光热疗和化疗杀死癌细胞。体内活体实验也证实了 PNOC-PDA/DOX 复合纳米药物在近红外光照射下产生的光热疗、NO 气体和化疗相结合的三联疗法, 对人乳腺癌细胞表现出 $1 + 1 + 1 > 3$ 的协同效果。

5. 总结

本综述就近年来内源性和外源性刺激响应性聚肽纳米体系的研究进展及其在肿瘤纳米医学中的应用进行的讨论。刺激响应性聚肽可通过功能性 NCA 单体进行开环聚合制备获得, 或通过后期修饰上响应性部分来制备, 实现响应性的解组装和重组以及二级构象和功能的转变。刺激响应性聚肽纳米药物通过共价键或非共价键方式负载药物, 可以在一定程度上克服纳米药物的生物屏障, 主要包括改善纳米药物在肿瘤部位的富集和深度渗透、细胞内化以及亚细胞的转运, 从而提高肿瘤治疗的疗效, 减少毒副作用。但是, 要开发具有临床效果的 pH、GSH 和光响应性聚肽纳米药物, 还有几个关键点需要解决。从合成和制备的角度来看, 需要更加简单和绿色的方法, 以实现可扩展的功能性聚肽纳米药物的制备。其次, 为了促进纳米药物在体内肿瘤部位的富集和细胞内化, 需要开发更通用的化学-物理制备方法, 特别是针对下一代靶向聚肽纳米药物。最后, 需要对这些功能性聚肽纳米药物的进行生物学分析, 如对血液蛋白/纳米药物之间的相互作用、纳米药物在体内的代谢途径和在器官内的分布、纳米药物的长期毒性以及体内抗癌功效的进行研究, 并且需要对潜在的临床转变进行更深入的探讨。

参考文献

- [1] 高至亮. 聚合物胶体粒子的可控组装及在药物传输中的应用[D]: [博士学位论文]. 济南: 山东大学, 2020.
- [2] Huang, J. and Heise, A. (2013) Stimuli Responsive Synthetic Polypeptides Derived from N-Carboxyanhydride (NCA) Polymerization. *Chemical Society Reviews*, **42**, 7373-7390. <https://doi.org/10.1039/c3cs60063g>
- [3] Honda, Y., Nomoto, T., Matsui, M., Takemoto, H., Kaihara, Y., Miura, Y., *et al.* (2020) Sequential Self-Assembly Using Tannic Acid and Phenylboronic acid-Modified Copolymers for Potential Protein Delivery. *Biomacromolecules*, **21**, 3826-3835. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.0c00903>
- [4] Quader, S., Liu, X., Toh, K., Su, Y.-L., Ranjan Maity, A., Tao, A., *et al.* (2021) Supramolecularly Enabled pH-Triggered Drug Action at Tumor Microenvironment Potentiates Nanomedicine Efficacy against Glioblastoma. *Biomaterials*, **267**, 120463. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.120463>
- [5] 赵文静. 刺激响应性多聚肽-聚合物的合成及其抗肿瘤活性研究[D]: [硕士学位论文]. 天津: 河北工业大学, 2016.

- [6] Yang, L., Tang, H. and Sun, H. (2018) Recent Advances in Photo-Responsive Polypeptide Derived Nano-Assemblies. *Micromachines*, **9**, 296. <https://doi.org/10.3390/mi9060296>
- [7] Mok, H., Park, J.W. and Park, T.G. (2008) Enhanced Intracellular Delivery of Quantum Dot and Adenovirus Nanoparticles Triggered by Acidic pH via Surface Charge Reversal. *Bioconjugate Chemistry*, **19**, 797-801. <https://doi.org/10.1021/bc700464m>
- [8] Ding, Y., Du, C., Qian, J., Zhou, L., Su, Y., Zhang, R., *et al.* (2018) Tumor pH and Intracellular Reduction Responsive Polypeptide Nanomedicine with a Sheddable PEGcorona and a Disulfide-Cross-Linked Core. *Polymer Chemistry*, **9**, 3488-3498. <https://doi.org/10.1039/C8PY00579F>
- [9] Cheng, H., Zhu, J.Y., Xu, X.D., Qiu, W.X., Lei, Q., Han, K., *et al.* (2015) Activable Cell-Penetrating Peptide Conjugated Prodrug for Tumor Targeted Drug Delivery. *ACS Applied Materials Interfaces*, **7**, 16061-16069. <https://doi.org/10.1021/acsami.5b04517>
- [10] Chen, M., Song, F., Liu, Y., Tian, J., Liu, C., Li, R., *et al.* (2019) A Dual pH-Sensitive Liposomal System with charge-Reversal and NO Generation for Overcoming Multidrug Resistance in Cancer. *Nanoscale*, **11**, 3814-3826. <https://doi.org/10.1039/C8NR06218H>
- [11] Ding, J.X., Zhuang, X.L., Xiao, C.S., Cheng, Y.L., Zhao, L., He, C.L., *et al.* (2011) Preparation of Photo-Cross-Linked pH-Responsive Polypeptide Nanogels as Potential Carriers for Controlled Drug Delivery. *Journal of Materials Chemistry*, **21**, 11383-11391. <https://doi.org/10.1039/c1jm10391a>
- [12] Li, Y., Bui, Q.N., Duy, L.T.M., Yang, H.Y. and Lee, D.S. (2018) One-Step Preparation of pH-Responsive Polymeric Nanogels as Intelligent Drug Delivery Systems for Tumor Therapy. *Biomacromolecules*, **19**, 2062-2070. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.8b00195>
- [13] Xue, W., Trital, A., Shen, J., Wang, L. and Chen, S. (2020) Zwitterionic Polypeptide-Based Nanodrug Augments pH-Triggered Tumor Targeting via Prolonging Circulation Time and Accelerating Cellular Internalization. *ACS Applied Materials Interfaces*, **12**, 46639-46652. <https://doi.org/10.1021/acsami.0c11747>
- [14] Schafer, F.Q. and Buettner, G.R. (2001) Redox Environment of the Cell as Viewed through the Redox State of the Glutathione Disulfide/Glutathione Couple. *Free Radical Biology and Medicine*, **30**, 1191-1212. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(01\)00480-4](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(01)00480-4)
- [15] Maciel, D., Figueira, P., Xiao, S., Hu, D., Shi, X., Rodrigues, J., *et al.* (2013) Redox-Responsive Alginate Nanogels with Enhanced Anticancer Cytotoxicity. *Biomacromolecules*, **14**, 3140-3146. <https://doi.org/10.1021/bm400768m>
- [16] Ding, J.X., Chen, J.J., Li, D., Xiao, C., Zhang, J., He, C.L., *et al.* (2013) Biocompatible Reduction-Responsive Polypeptide Micelles as Nanocarriers for Enhanced Chemotherapy Efficacy *In Vitro*. *Journal of Materials Chemistry B*, **1**, 69-81. <https://doi.org/10.1039/C2TB00063F>
- [17] Xue, S., Gu, X., Zhang, J., Sun, H., Deng, C. and Zhong, Z. (2018) Construction of Small-Sized, Robust, and Reduction-Responsive Polypeptide Micelles for High Loading and Targeted Delivery of Chemotherapeutics. *Biomacromolecules*, **19**, 3586-3593. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.8b00835>
- [18] Wu, X., Zhou, L., Su, Y. and Dong, C.-M. (2016) Anaotoreduction Method to Prepare Plasmonic-gold-Embedded Polypeptide Micelles for Synergistic Chemo-Photothermal Therapy. *Journal of Materials Chemistry B*, **4**, 2142-2152. <https://doi.org/10.1039/C6TB00198J>
- [19] Han, M., Huang-Fu, M.-Y., Guo, W.-W., Guo, N.-N., Chen, J.J., Liu, H.-N., *et al.* (2017) MMP-2-Sensitive HA End-Conjugated Poly(Amidoamine) Dendrimers via Click Reaction to Enhance Drug Penetration into Solid Tumor. *ACS Applied Materials Interfaces*, **9**, 42459-42470. <https://doi.org/10.1021/acsami.7b10098>
- [20] Goetz, A.E. and Boydston, A.J. (2015) Metal-Free Preparation of Linear and Cross-Linked Polycyclopentadiene. *Journal of the American Chemical Society*, **137**, 7572-7575. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b03665>
- [21] Yang, L., Tang, H. and Sun, H. (2018) Recent Advances in Photo-Responsive Polypeptide Derived Nano-Assemblies. *Micromachines*, **9**, Article No. 296. <https://doi.org/10.3390/mi9060296>
- [22] He, J., Tremblay, L., Lacelle, S. and Zhao, Y. (2011) Preparation of Polymer Single Chain Nanoparticles Using Intramolecular Photodimerization of Coumarin. *Soft Matter*, **7**, 2380-2386. <https://doi.org/10.1039/c0sm01383h>
- [23] Shao, Y., Shi, C.Y., Xu, G.F., Guo, D.D. and Luo, J. (2014) Photo and Redox Dual Responsive Reversibly Cross-Linked Nanocarrier for Efficient Tumor-Targeted Drug Delivery. *ACS Applied Materials Interfaces*, **6**, 10381-10392. <https://doi.org/10.1021/am501913m>
- [24] Tardy, A., Nicolas, J., Gimes, D., Lefay, C. and Guillaneuf, Y. (2017) Radical Ring-Opening Polymerization: Scope, Limitations, and Application to (Bio)Degradable Materials. *Chemical Reviews*, **117**, 1319-1406. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00319>
- [25] Liu, G. and Dong, C.-M. (2012) Photoresponsive Poly(*S*-(*o*-nitrobenzyl)-*L*-cysteine)-*b*-PEO from a *L*-Cysteine *N*-Carboxyanhydride Monomer: Synthesis, Self-Assembly, and Phototriggered Drug Release. *Biomacromolecules*, **13**, 1573-1583. <https://doi.org/10.1021/bm300304t>

- [26] Liu, G., Zhou, L.Z., Su, Y. and Dong, C.-M. (2014) An NIR-Responsive and Sugar-Targeted Polypeptide Composite Nanomedicine For intracellular Cancer Therapy. *Chemistry Communications*, **50**, 12538-12541. <https://doi.org/10.1039/C4CC05983B>
- [27] Liu, G., Zhou, L.Z., Guan, Y.F., Su, Y. and Dong, C.-M. (2014) Multi-Responsive Polypeptidosome: Characterization, Morphology Transformation, and Triggered Drug Delivery. *Macromolecular Rapid Communications*, **35**, 1673-1678. <https://doi.org/10.1002/marc.201400343>
- [28] Ding, Y., Du, C., Qian, J. and Dong, C.-M. (2019) NIR-Responsive Polypeptide Nanocomposite Generates NO Gas, Mild Photothermia, and Chemotherapy to Reverse MultidrugResistant Cancer. *Nano Letters*, **19**, 4362-4370. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.9b00975>