# 纳米材料表面化学修饰对其生物学效应的系统性综述：以氨基酸和酸酐衍生物为例

## 第一部分：氨基酸表面修饰对纳米材料生物效应的影响

氨基酸作为生命的基本构成单元，因其明确的理化性质、优良的生物相容性以及化学多样性，已成为纳米材料表面功能化的一种极具吸引力的策略 1。通过在纳米载体表面接枝不同的氨基酸，可以精确调控其表面电荷、疏水性、氢键能力和分子识别特性，从而深刻影响其在生物环境中的行为，包括蛋白冠的形成、细胞摄取、内体逃逸、体内循环时间以及靶向递送效率 3。本部分将依据20种标准氨基酸的核心理化性质，系统性地综述其作为表面修饰物对纳米材料生物学效应的影响规律。

### 1.1 阳离子氨基酸 (K, R, H)

阳离子氨基酸因其侧链在生理pH下带正电荷，是增强纳米材料**与带负电荷的细胞膜相互作用、促进细胞内吞**的最常用修饰物之一。

* 研究体系 (System)  
  阳离子氨基酸修饰已被广泛应用于多种纳米载体，以增强其与生物系统的相互作用，特别是在基因和药物递送领域。研究案例包括：
  + **葡聚糖纳米颗粒 (Dextran Nanoparticles)**：通过化学方法在葡聚糖上引入氨基，制备出带正电荷的氨基葡聚糖纳米颗粒（aDNP），其表面正电荷（例如+12.5 mV）可用于静电吸附带负电的生物分子，如CpG寡核苷酸 5。
  + **多孔硅纳米颗粒 (Porous Silicon Nanoparticles, pSiNps)**：将赖氨酸（Lysine, K）或组氨酸（Histidine, H）共价连接到多孔硅表面，用于静电吸附和递送质粒DNA（pDNA），其转染效率远高于未修饰的pSiNps 6。
  + **阳离子脂质体 (Cationic Liposomes)**：合成以赖氨酸、精氨酸（Arginine, R）或组氨酸为阳离子头基的新型阳离子脂质，用于构建高效的基因递送载体（lipoplexes）8。
  + **聚合物树枝状大分子 (Dendrimers)**：在聚酰胺-胺（PAMAM）树枝状大分子表面偶联精氨酸，以增强其基因递送能力并降低细胞毒性 10。
  + **金纳米颗粒 (Gold Nanoparticles, AuNPs)** 和 **金属氧化物纳米颗粒**：利用精氨酸和赖氨酸作为封端剂或稳定剂，调控其形貌并赋予其与生物分子（如金属离子）的相互作用能力 11。
* **核心发现 (Key Results)**  
  **1. 赖氨酸的伯胺 vs. 精氨酸的胍基：静电吸附效率的机制差异**  
  尽管赖氨酸和精氨酸都能提供正电荷，但**精氨酸的胍基在介导细胞膜相互作用方面表现出显著的优势**。这种优势并非仅仅源于其更高的pKa值（精氨酸胍基pKa~12.5，赖氨酸氨基pKa~10.5）12，而在于其独特的化学结构和相互作用模式。
  + **相互作用几何构型**：研究表明，精氨酸的平面、共振稳定的胍基能够与细胞膜表面的磷酸根、硫酸根或羧酸根形成**双齿氢键（bidentate hydrogen bonds）**，构成一个稳定、近似环状的相互作用结构。相比之下，赖氨酸的伯胺基团通常只能形成**单齿氢键（monodentate hydrogen bond）** 13。这种双齿结合模式提供了更强的亲和力和更稳定的附着。
  + **膜扰动与电荷维持能力**：分子动力学模拟揭示了更深层次的机制差异。精氨酸侧链能够主动吸引更多的磷脂头基和水分子，在膜界面形成“**精氨酸-磷酸盐簇**（Arg-phosphate clusters）”，从而引起显著的膜结构扰动甚至诱导孔道形成 12。至关重要的是，精氨酸是唯一能够在疏水性的膜核心环境中依然保持其质子化（带正电）状态的氨基酸侧链，而赖氨酸则更倾向于在疏水环境中去质子化，从而丧失其静电功能 12。
  + **细胞穿透机制**：这些特性共同解释了为何精氨酸富集的肽（如TAT肽）是最高效的细胞穿透肽（CPPs）之一。它们不仅仅是“静电粘合剂”，更是“分子撬棍”，能够**主动重塑膜结构**，甚至通过诱导膜的多层化和膜融合等非传统机制进入细胞 17。在一项比较性研究中，精氨酸型阳离子脂质体的基因表达效率与赖氨酸型相当，但两者均优于组氨酸型，且远高于商业转染试剂 8。

**2. 组氨酸的咪唑环：pH响应性内涵体逃逸的“质子海绵效应”**组氨酸的独特之处在于其咪唑侧链的pKa值约为6.0，这使其成为一个精密的pH传感器。在生理pH（7.4）下，咪唑环主要呈电中性，但在内涵体逐渐酸化的环境（pH 5.0-6.0）中，它会被质子化而带上正电荷 19。

* + **“质子海绵效应” (Proton Sponge Effect)**：当含有大量组氨酸的纳米载体被内吞后，内涵体中的V-ATP酶质子泵会不断泵入H+。这些H+被咪唑环大量“吸收”（缓冲），导致内涵体内的质子浓度无法有效升高。为了维持电荷平衡，细胞会代偿性地泵入大量氯离子（Cl−），继而引发水的渗透性内流。最终，渗透压的急剧升高导致内涵体膜溶胀并破裂，从而将纳米载体及其装载的药物释放到细胞质中，成功避免了溶酶体途径的降解 19。
  + **机制的载体依赖性**：然而，“质子海绵效应”的效率并非普适的，它强烈依赖于纳米载体的物理化学性质。一项针对多孔硅纳米颗粒（pSiNps）的研究发现，尽管组氨酸修饰（pSiNp@His）能够实现基因递送，但其内涵体逃逸效率并不高。只有在外加内涵体破坏剂氯喹的情况下，其转染效率才得到大幅提升 7。这表明，坚硬的、无机纳米颗粒的表面可能会在空间上限制组氨酸咪唑环的构象自由度，或改变其局部微环境的pKa，从而削弱了其作为质子海绵的缓冲能力。这揭示了一个重要规律：成功的pH响应性设计需要修饰物与载体基质之间的协同作用，而不仅仅是简单的表面功能化。
* 结论规律 (Conclusion)  
  阳离子氨基酸修饰是增强纳米材料细胞内吞的一种普遍且有效的策略 25。其核心优势在于通过静电引力克服细胞膜的天然排斥势垒。然而，这种策略是一把“双刃剑”。强大的正电荷密度虽然能增强细胞摄取，但也常常伴随着显著的细胞毒性，其机制可能涉及膜完整性的破坏、线粒体功能障碍和细胞内ATP的耗竭 27。研究表明，这种毒性通常与阳离子聚合物的分子量和电荷密度正相关 27。因此，在设计阳离子化纳米载体时，必须在提高递送效率与控制生物毒性之间寻求精妙的平衡。开发新型可生物降解的阳离子聚合物（如基于精氨酸的醚酯聚合物）是降低传统载体（如PEI和PLL）毒性的一个重要研究方向 31。

### 1.2 疏水氨基酸 (A, V, L, I, P, G, F, Y, W)

疏水氨基酸通过非极性侧链与生物界面的相互作用，在调控纳米材料的稳定性、载药能力和膜亲和力方面扮演着关键角色。

* 研究体系 (System)  
  疏水氨基酸修饰的研究体系多样，旨在利用疏水相互作用这一基本驱动力。
  + **聚合物纳米载体**：在阴离子聚合物上接枝不同长度的烷基侧链（模拟脂肪族氨基酸），以系统研究疏水性对细胞膜相互作用的影响 32。
  + **二氧化硅纳米颗粒**：通过创造粗糙的表面拓扑结构，使亲水性的二氧化硅纳米颗粒表现出疏水性，从而增强对疏水药物的吸附和与细菌膜的相互作用 33。
  + **聚苯乙烯纳米颗粒**：作为模型系统，研究不同氨基酸侧链（包括脂肪族和芳香族）与其表面的疏水和静电相互作用，进而影响蛋白冠的形成 34。
  + **肽自组装系统**：利用含有疏水氨基酸（特别是芳香族）的短肽序列，通过疏水作用和π-π堆积驱动形成纳米纤维、纳米管等有序结构，用于药物递送 35。
  + **PLGA纳米颗粒**：表面功能化苯丙氨酸（Phenylalanine, F）二肽，利用其芳香性和疏水性介导跨血脑屏障的靶向递送 36。
* **核心发现 (Key Results)**  
  **1. 脂肪族氨基酸 (A, V, L, I, G, P): 尺寸、构象与熵效应**  
  脂肪族侧链的物理特性——尺寸、形状和构象灵活性——直接决定了其与生物分子的相互作用模式。
  + **疏水驱动的膜相互作用**：疏水性是纳米颗粒与细胞膜相互作用的基本驱动力之一 39。研究表明，具有更长脂肪族侧链的氨基酸（如亮氨酸、异亮氨酸）修饰的纳米颗粒，**与细胞膜的疏水核心具有更强的亲和力**，更容易插入膜内或在膜上积聚 32。这种相互作用的强度足以驱动纳米颗粒被膜完全包裹（内吞），而无需特异性的受体介导 40。
  + **蛋白冠的形成**：当纳米颗粒进入生物流体时，其表面会迅速被蛋白质包被，形成“蛋白冠”（Protein Corona），这层蛋白冠决定了纳米颗粒的生物学身份 42。**疏水相互作用是蛋白冠“硬冠”（紧密结合层）形成的主要驱动力** 45。疏水性表面倾向于吸附血清中的疏水性蛋白，特别是载脂蛋白（Apolipoproteins）43。侧链的尺寸也起作用，例如，在聚苯乙烯纳米颗粒上，具有长脂肪链的亮氨酸（Leucine, L）和异亮氨酸（Isoleucine, I）比短链的甘氨酸（Glycine, G）和丙氨酸（Alanine, A）表现出更强的结合效应 34。
  + **脯氨酸 (Proline, P) 的构象刚性与熵效应**：脯氨酸因其侧链与主链骨架形成独特的环状结构，具有极高的构象刚性 46。与其他灵活的脂肪族侧链（如亮氨酸）相比，脯氨酸在结合到另一个分子表面（如细胞膜或蛋白质）时，其构象熵的损失非常小。灵活的亮氨酸侧链在自由状态下拥有很高的构象熵，当它结合并固定在某个构象时，会产生巨大的、不利的熵罚（entropic penalty）49。相反，脯氨酸由于本身已经处于受限状态，其结合过程的熵损失小得多，这为其提供了独特的“熵优势”（entropic advantage）50。这种熵优势使得脯氨酸富集的序列能够介导**快速、可逆的、动态的分子间相互作用**，这对于信号转导和复合物的快速组装/解离至关重要 51。在纳米材料设计中，这意味着亮氨酸修饰的表面可能倾向于形成稳定、不可逆的膜插入，而脯氨酸修饰的表面则**可能更适合于实现多价、瞬时的结合，从而在不破坏膜结构的情况下触发细胞内吞**。

**2. 芳香族氨基酸 (F, Y, W): π-π堆积与阳离子-π相互作用**芳香族侧链除了提供疏水性外，其富电子的π体系还赋予了它们独特的非共价相互作用能力。

* + **π-π堆积 (π-π Stacking)**：苯丙氨酸（F）、酪氨酸（Y）和色氨酸（W）的芳香环之间可以发生π-π堆积作用。这种相互作用是许多肽基纳米结构（如纳米纤维、水凝胶）**自组装的关键驱动力** 35。在与细胞膜的相互作用中，芳香环可以与膜蛋白中的芳香族残基发生π-π堆积，从而增强亲和力。研究发现，即使在一些淀粉样蛋白聚集体系中，π-π相互作用不是绝对必须的，但它的存在能够显著加速聚集动力学并提高纤维的稳定性 53。
  + **阳离子-π相互作用 (Cation-π Interaction)**：这是一种强大的、具有方向性的非共价键，发生在阳离子（如赖氨酸或精氨酸的侧链，或金属离子）与芳香环的富电子π云之间 55。其强度在水性环境中可与氢键媲美甚至更强，是生物识别中的一个重要作用力 57。
  + **特异性生物识别**：芳香族氨基酸的这些独特相互作用使其超越了简单的疏水锚定功能，成为实现特异性靶向的“分子钥匙”。例如，研究人员将苯丙氨酸二肽功能化到PLGA纳米颗粒表面，成功利用了其芳香环结构被L-型氨基酸转运体1（LAT-1）特异性识别的特性，实现了纳米颗粒跨越血脑屏障的递送 36。同样，色氨酸（Tryptophan, W）修饰的磁性纳米颗粒也被设计用于靶向那些高表达色氨酸代谢酶IDO和转运体LAT1的肿瘤 60。这些案例清晰地表明，芳香族氨基酸修饰是一种利用内源性生物转运系统实现主动靶向的精密策略。
* 结论规律 (Conclusion)  
  疏水性表面修饰是调控纳米材料生物学行为的核心策略之一。它直接影响纳米颗粒在水相介质中的胶体稳定性，通常需要与其他亲水基团（如PEG）结合以防聚集。疏水性核心或表面层能够显著提高对疏水性药物的包载率 33。更重要的是，疏水氨基酸的类型决定了其与细胞膜的相互作用模式：柔性的脂肪族侧链主要通过疏水作用驱动非特异性的膜插入或融合；构象受限的脯氨酸则通过熵优势介导动态结合；而芳香族侧链则能通过π-π堆积和阳离子-π相互作用实现对特定生物靶点（如跨膜转运体）的精准识别和靶向。

### 1.3 极性中性氨基酸 (S, T, N, Q, C)

这类氨基酸的侧链含有极性官能团（羟基、酰胺基、巯基），但不带净电荷。它们在赋予纳米材料亲水性、提供氢键位点以及作为后续功能化的化学手柄方面发挥着关键作用。

* **研究体系 (System)**
  + **二氧化硅纳米颗粒 (Silica Nanoparticles)**：利用赖氨酸、精氨酸和半胱氨酸（Cysteine, C）等两性离子氨基酸修饰二氧化硅纳米颗粒，以构建抗蛋白吸附的“防污”表面 64。
  + **金纳米颗粒/金表面 (Gold Nanoparticles/Surfaces)**：通过表面引发聚合（SIP）方法在金表面接枝聚丝氨酸甲基丙烯酸酯（pSerMA）刷，系统评估其抗蛋白和细胞黏附的能力 66。
  + **聚合物-药物偶联物**：利用半胱氨酸侧链的巯基，通过高选择性的硫醇-马来酰亚胺“点击化学”反应，将靶向分子或药物共价连接到纳米载体上 67。
* **核心发现 (Key Results)**  
  **1. 丝氨酸 (S)、苏氨酸 (T)、天冬酰胺 (N)、谷氨酰胺 (Q): 构建“类PEG”隐形表面**  
  丝氨酸和苏氨酸的羟基（-OH）以及天冬酰胺和谷氨酰胺的酰胺基（-CONH2）都是优良的氢键供体和受体。当这些氨基酸被高密度地接枝到纳米颗粒表面时，它们能够与周围的水分子形成强烈的氢键网络，构建一个紧密结合的**水化层（hydration layer）**。
  + **水化层与抗污机理**：这种水化层是实现“隐形”或**“抗污”（anti-fouling）效应**的关键。其机理与聚乙二醇（PEG）非常相似 72。当血浆蛋白等生物大分子试图接近纳米颗粒表面时，它必须首先破坏并排开这层有序且能量上有利的水分子。这个过程需要克服一个显著的能量势垒和熵罚，因此从热力学上是不利的。结果是，蛋白质难以与纳米颗粒表面发生非特异性吸附 66。
  + **性能比较**：研究表明，基于丝氨酸的聚合物刷（pSerMA）修饰的金表面，对牛血清白蛋白（BSA）、人血清和血浆的吸附量极低（分别为1.8, 9.2, 和 12.9 ng/cm2），其抗污性能可与经典的PEG材料相媲美 66。这种修饰同样能有效抵抗牛主动脉内皮细胞的黏附。
  + **平衡关系**：虽然强大的水化层能有效阻止非特异性吸附，从而延长体内循环时间，但它也可能成为一把双刃剑。这个水化层**同样会阻碍纳米颗粒与靶细胞膜的直接接触和穿透**，因为膜穿透过程也需要一个去溶剂化的步骤。因此，设计中需要在“抗污”和“靶向/穿膜”之间找到平衡，例如通过控制修饰密度或引入其他功能基团。

**2. 半胱氨酸 (C): 用于共价偶联的特异性化学手柄**半胱氨酸因其侧链上的巯基（-SH）而显得与众不同。巯基是一个反应活性很高的亲核基团，这使其成为纳米载体表面进行精确化学修饰的理想位点。

* + **硫醇-马来酰亚胺化学 (Thiol-Maleimide Chemistry)**：这是应用最广泛的策略之一。纳米颗粒表面预先修饰上半胱氨酸，暴露出巯基。然后，将带有马来酰亚胺基团的分子（如靶向肽、抗体、药物或PEG链）加入反应体系。巯基会与马来酰亚胺的双键发生高效、高选择性的迈克尔加成反应，形成稳定的硫醚键 67。
  + **应用优势**：该反应条件温和（可在水相、室温下进行），选择性极高（在生理pH下主要与巯基反应），且无副产物，非常适合于生物大分子的偶联 68。例如，抗体-药物偶联物（ADCs）的制备就常常利用此化学反应 68。通过在纳米颗粒表面引入半胱氨酸，可以将其转变为一个多功能的“连接平台”，能够方便、精确地连接上各种功能模块，以构建复杂的多功能递送系统。
* 结论规律 (Conclusion)  
  极性中性氨基酸修饰提供了一种精细调控纳米材料生物界面的策略。丝氨酸、苏氨酸等可通过形成强大的水化层，模拟PEG的“隐形”效应，有效降低非特异性蛋白吸附，延长体内循环时间，是构建长循环、低免疫原性纳米载体的理想选择。然而，设计时需考虑水化层对靶向结合的潜在屏蔽效应。半胱氨酸则提供了一个独特的共价连接位点，通过高效的“点击化学”反应，使纳米载体能够被精确地进一步功能化，实现靶向配体或药物的稳定连接。因此，这类氨基酸在构建隐形表面和实现特异性生物识别之间架起了一座桥梁。

### 1.4 阴离子氨基酸 (D, E)

天冬氨酸（Aspartic acid, D）和谷氨酸（Glutamic acid, E）的侧链含有羧基，在生理pH下带负电荷，这赋予了纳米材料表面独特的静电排斥和响应性特性。

* **研究体系 (System)**
  + **金纳米颗粒/金表面 (Gold Nanoparticles/Surfaces)**：将含有谷氨酸（E）和赖氨酸（K）的交替序列或随机序列的多肽自组装到金表面，构建超低污染的两性离子表面 75。
  + **两性离子聚合物刷 (Zwitterionic Polymer Brushes)**：合成基于天冬氨酸和谷氨酸的乙烯基单体，并将其接枝到表面，制备具有优异抗污性能的生物相容性材料 77。
  + **聚谷氨酸 (Poly-γ-glutamic acid, γ-PGA) 纳米颗粒**：利用γ-PGA这种天然的阴离子聚合物自组装或与其他聚合物（如聚乙烯亚胺）层层组装，构建药物和基因递送载体 78。
  + **阴离子纳米颗粒的离子桥接**：利用钙离子（Ca2+）作为桥梁，介导带负电的siRNA和透明质酸硫酸盐共组装成纳米颗粒，用于基因沉默 82。
* **核心发现 (Key Results)**  
  **1. 静电排斥驱动的“抗污”效应**  
  纳米颗粒表面修饰天冬氨酸或谷氨酸后，会带上与细胞膜和大多数血清蛋白（如白蛋白）相同的负电荷。这种同种电荷间的静电排斥作用是其核心功能的基础。
  + **抗蛋白吸附**：静电排斥力能有效阻止带负电的血浆蛋白靠近和吸附到纳米颗粒表面，从而显著减少蛋白冠的形成 75。这种效应被称为**“抗污”（anti-fouling）效应**。
  + **延长体内循环**：通过抑制蛋白冠中的调理素（opsonins）的吸附，阴离子表面修饰的纳米颗粒能够有效逃避单核吞噬细胞系统（MPS）的识别和清除，从而显著延长其在血液中的循环半衰期 4。
  + **两性离子协同效应**：在构建超低污染表面时，阴离子氨基酸常与阳离子氨基酸（如赖氨酸）结合使用。通过精确控制表面正负电荷的均匀混合排布，可以形成强大的水化层，同时利用静电排斥，达到比单一电荷修饰更优异的抗污效果。研究表明，由**交替的谷氨酸（E）和赖氨酸（K）**组成的肽链修饰的表面，其抗蛋白吸附能力可与PEG相媲美 76。

**2. 离子桥接介导的靶向递送：化排斥为吸引**虽然阴离子表面通常会排斥细胞膜，但在特定条件下，这种排斥可以被巧妙地转化为靶向递送的驱动力。

* + **钙离子桥接 (Calcium Ion Bridging)**：生物环境中富含二价阳离子，特别是钙离子（Ca2+）。这些阳离子可以作为“静电桥梁”，同时与两个或多个负电荷基团结合。一项关键研究展示了这一原理：研究人员成功利用Ca2+作为桥梁，将两种本身带负电的分子——siRNA和透明质酸硫酸盐——共组装成稳定的纳米颗粒 82。
  + **在靶向递送中的应用**：这个机制为阴离子纳米颗粒的靶向递送提供了新的思路。一个表面修饰了天冬氨酸或谷氨酸的纳米颗粒，在血液循环中由于静电排斥而保持“隐形”状态。当它到达某些特殊的微环境，如骨组织（局部Ca2+浓度高）84或某些肿瘤微环境时，环境中的Ca2+可以形成一个桥梁，一端连接纳米颗粒表面的羧基负电荷，另一端连接靶细胞膜表面的磷酸根负电荷。这样，原本的静电排斥力就被转化为一种特异性的黏附力，从而**“触发”纳米颗粒在特定位点的细胞摄取**。这是一种精巧的、由环境刺激响应的靶向策略。
* 结论规律 (Conclusion)  
  阴离子氨基酸修饰主要通过静电排斥机制，在构建“抗污”表面和延长纳米载体体内循环方面发挥着至关重要的作用。它是实现“隐形”效果的有效策略之一，尤其是在与阳离子氨基酸结合构建两性离子表面时效果更佳。更具创新性的是，可以利用生物环境中普遍存在的二价阳离子（如Ca2+）作为响应性触发器，通过离子桥接机制，将阴离子表面的排斥性智能地转化为在特定靶点（如骨组织）的黏附性，为开发环境响应性靶向递送系统提供了全新的设计范式。

**表1：氨基酸表面修饰对纳米材料生物学效应的影响规律概要**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 氨基酸 (代码) | 分类 | 主要相互作用机制 | 主要生物学效应/应用 |
| **精氨酸 (R)** | 阳离子 | 双齿氢键 & 膜扰动 | 高效细胞穿透、膜融合、基因递送 |
| **赖氨酸 (K)** | 阳离子 | 单齿氢键 & 静电吸引 | 增强非特异性细胞内吞、基因/药物递送 |
| **组氨酸 (H)** | 阳离子（pH响应） | 质子海绵效应 | pH触发的内涵体逃逸，避免溶酶体降解 |
| **亮氨酸 (L), 异亮氨酸 (I), 缬氨酸 (V)** | 疏水（脂肪族，柔性） | 疏水作用驱动的膜插入 | 增强蛋白冠形成、增加疏水药物载量、非特异性膜结合 |
| **脯氨酸 (P)** | 疏水（脂肪族，刚性） | 低构象熵损失（熵优势） | 介导动态、可逆的分子识别与结合 |
| **苯丙氨酸 (F), 酪氨酸 (Y), 色氨酸 (W)** | 疏水（芳香族） | π-π堆积 & 阳离子-π相互作用 | 特异性转运体/受体靶向（如血脑屏障）、自组装 |
| **丝氨酸 (S), 苏氨酸 (T)** | 极性中性（H键） | 形成强水化层 | “类PEG”隐形效应、抗蛋白吸附、延长体内循环 |
| **半胱氨酸 (C)** | 极性中性（共价手柄） | 硫醇-马来酰亚胺点击化学 | 药物、靶向配体或PEG的共价连接平台 |
| **天冬氨酸 (D), 谷氨酸 (E)** | 阴离子 | 静电排斥 & 离子桥接 | 抗蛋白吸附（抗污）、长循环、阳离子桥介导的靶向 |

## 第二部分：酸酐衍生物表面修饰对纳米材料生物效应的影响

酸酐及其衍生物是高分子化学和材料科学中一类重要的功能单体和修饰剂。在纳米药物递送领域，它们通常作为共聚物的一部分（如聚酸酐）或作为表面修饰剂，通过水解或与纳米载体表面的官能团（如氨基）反应，引入羧基基团，从而改变纳米载体的表面性质。本部分将依据酸酐的化学结构母核，系统性地综述其对纳米材料生物学效应的影响。

### 2.1 脂肪族链类酸酐

这类酸酐（如丁二酸酐、戊二酸酐、己酸酐）的特点是其非环状的饱和烃链结构。它们在修饰纳米载体后，主要通过调控表面的疏水性和柔性来影响生物学行为。

* 研究体系与结论 (System & Conclusion)  
  研究通常涉及将不同链长的脂肪族二酸酐（如丁二酸酐、戊二酸酐）与纳米载体表面的氨基反应，形成酰胺键并暴露出一个末端羧基，从而使表面带负电。代表性体系包括聚合物纳米颗粒和脂质体等。
  + **疏水性与链长调控**：脂肪链的长度是调控疏水性的关键参数。链越长（如己酸酐 vs. 丁二酸酐），其疏水性越强。这种疏水性的增加可以显著影响药物的包载效率，特别是对于**疏水性药物**，更长的烷基链可以提供更强的疏水相互作用力，从而提高载药量和稳定性 63。例如，一项研究利用琥珀酸酐修饰超支化脂肪族聚酯，制备的两亲性聚合物可在水溶液中自组装成纳米颗粒，用于包载疏水性药物 63。
  + **柔性与膜相互作用**：与刚性环状结构相比，柔性的脂肪链在与细胞膜相互作用时具有更大的构象自由度。这种柔性可能有利于链段插入到脂质双分子层的疏水核心中。然而，水解后生成的末端羧基所带来的负电荷又会与细胞膜产生静电排斥。因此，最终的生物学效应（如细胞摄取量）是**疏水吸引和静电排斥共同作用**的结果。
  + **生物降解性**：许多基于脂肪族酸酐的聚合物（聚酸酐）具有优良的生物降解性。其主链上的酸酐键对水非常敏感，会发生表面侵蚀（surface erosion），即聚合物从表面开始逐层降解，这使得药物能够以接近零级的速率恒速释放，非常适用于**控释给药系统**的设计 85。例如，聚（甲基乙烯基醚-马来酸酐）共聚物与PEG形成的纳米颗粒，就被用于紫杉醇类药物的口服递送，实现了长达数日的持续释放 85。

### 2.2 不饱和/烯基体系

含有碳-碳双键的酸酐，如马来酸酐及其衍生物（如柠康酸酐、二甲顺丁烯二酸酐），为纳米载体表面引入了独特的结构和化学反应活性。

* 研究体系与结论 (System & Conclusion)  
  这类酸酐最常以与其它单体共聚的形式存在，例如聚（苯乙烯-马来酸酐）（PSMA）或聚（乙烯-马来酸酐）。这些共聚物可用于制备胶束、水凝胶或直接用于包裹疏水性纳米晶体 87。
  + **结构刚性与电子效应**：碳-碳双键的sp2杂化轨道使其局部结构呈现平面性和刚性，这与柔性的脂肪链形成对比。这种结构刚性会影响聚合物链的堆积方式以及与生物表面的相互作用模式。
  + **pH响应性与电荷反转**：马来酸酐的衍生物，如2,3-二甲基马来酸酐（DMMA），是构建“智能”电荷反转纳米系统的核心模块 89。DMMA可以与纳米载体表面的伯胺反应，形成一个在生理pH（7.4）下稳定但在肿瘤微环境的弱酸性（~pH 6.5）下会迅速水解的酰胺键。这一过程能使纳米载体在血液循环中呈负电（“隐形”），而在到达肿瘤部位后转变为正电，从而增强与肿瘤细胞的黏附和内吞，实现靶向增强效应 89。
  + **“点击化学”反应位点**：马来酸酐中的双键是一个活化的亲双烯体，可以高效地参与**Diels-Alder环加成反应**。同时，它也是一个优良的迈克尔受体，可以**与巯基发生硫醇-烯点击化学反应** 91。这使得含有马来酸酐的纳米表面成为一个多功能的化学平台。例如，研究人员利用四嗪功能化的PSMA与降冰片烯封端的PEG通过Diels-Alder“点击”反应，在生理条件下快速形成了可注射的水凝胶药物储库，用于阿霉素的局部缓释 88。这种模块化的构建方式为制备高度功能化的多功能纳米系统提供了极大的便利。

### 2.3 脂环与刚性/桥环体系

这类酸酐，如环己烷二甲酸酐和降冰片烯二酸酐，具有非平面的、构象受限的刚性疏水结构。它们的生物学效应更多地由其体积效应和物理作用主导。

* 研究体系与结论 (System & Conclusion)  
  这类结构通常作为交联剂或构象限制单元被引入到聚合物网络中。例如，降冰片烯（Norbornene）基团常被用作Diels-Alder反应中的反应物，与四嗪等基团快速交联形成水凝胶 88。
  + **体积效应与膜物理破坏**：与能够灵活调整构象以适应膜结构的柔性链不同，这些刚性、大体积的脂环或桥环基团在与细胞膜相互作用时，更像是一个个微小的“撞角”。它们难以平滑地插入脂质双分子层，其与膜的碰撞更有可能导致**局部的脂质排布紊乱、膜曲率的剧烈变化或物理性缺陷的产生**。这种物理性的膜结构破坏机制，可能成为促进药物释放或内涵体逃逸的一种独特途径，绕开了传统的化学或生物学通路。
  + **调控药物释放**：在聚合物基质中引入这些刚性单元，可以有效增加聚合物链的堆积密度和玻璃化转变温度，从而降低药物在基质中的扩散速率，实现更长效的药物控制释放。
  + **诱导特定细胞摄取通路**：纳米颗粒的形状和刚性已被证明可以影响其被细胞内吞的通路。**具有刚性、非球形特征的表面可能会优先激活某些特定的内吞途径（如巨胞饮）**，或由于其无法被常规的网格蛋白或小窝蛋白介导的内吞途径有效包裹，而触发其他的非典型摄取机制。虽然直接将脂环酸酐修饰的纳米颗粒与特定摄取通路关联的研究尚不多见，但其独特的物理特性为此类研究提供了理论基础。

### 2.4 芳香与取代芳香体系

以邻苯二甲酸酐及其各种取代衍生物（如氟代、羟基、硝基取代）为代表的芳香族酸酐，为纳米材料表面带来了丰富的π电子体系和可精细调控的电子效应。

* 研究体系与结论 (System & Conclusion)  
  芳香酸酐常被用作合成聚酯、聚酰亚胺等高性能聚合物的单体，这些聚合物可自组装成纳米颗粒或胶束。此外，它们也可以直接用于修饰载体表面。
  + **π相互作用**：芳香环（如苯环、萘环）是π-π堆积和阳离子-π相互作用的理想平台，其作用机制已在1.2.2节中详细阐述。这些相互作用可以增强纳米载体与富含芳香环或正电荷的生物靶点（如某些受体口袋、细胞外基质蛋白）的亲和力，从而介导靶向识别。
  + **取代基的电子效应调控**：芳香环上的取代基是精细调控其生物学功能的“调谐旋钮”。
    - **给电子基团 (Electron-Donating Groups, EDG)**，如羟基（-OH）、氨基（-NH2​），会增加芳香环的π电子云密度。这使得芳香环在作为阳离子-π相互作用的受体时更具吸引力，能够更强地结合阳离子配体或受体位点。
    - **吸电子基团 (Electron-Withdrawing Groups, EWG)**，如氟（-F）、硝基（-NO2​），会降低芳香环的电子云密度。这会削弱其阳离子-π相互作用的能力，但可能增强其与富电子体系的相互作用。例如，研究发现，在模拟肽聚集的体系中，通过在苯环上引入不同强度的吸电子基团（-NO2​ > -CN > -F），可以系统地改变肽链的聚集动力学和纤维形态 53。
  + **影响药物递送效率**：这种通过取代基对表面电子性质的精细调控，可以直接影响纳米载体与细胞的相互作用全过程。例如，一个经过优化的芳香表面可能通过增强与特定内吞受体的结合来促进细胞摄取；反之，也可能通过设计与胞吐（exocytosis）或跨细胞转运（transcytosis）相关蛋白的排斥作用，来抑制药物过早地被排出细胞或穿过细胞层，从而延长药物在靶细胞内的作用时间或在靶组织中的滞留。

### 2.5 氟代酸酐

除上述类别外，一些具有特殊化学结构的酸酐，如全氟或部分氟代的脂肪族酸酐，也展现出独特的性质。

* 研究体系与结论 (System & Conclusion)  
  研究体系主要包括将卤代（特别是氟代）酸酐，如四氟琥珀酸酐、六氟戊二酸酐，用于合成特种聚合物或修饰材料表面。
  + **疏水性与疏油性**：氟代烷基链不仅具有高度的疏水性，还兼具疏油性。这种独特的“双疏”性质使得氟化表面能够极大地抵抗蛋白质、细胞乃至细菌生物膜的黏附，是一种**比传统聚合物更强的抗污涂层**。
  + **生物相容性与稳定性**：碳-氟键（C-F）的键能极高，化学性质非常稳定，不易被生物体内的酶降解。这使得氟化材料具有优异的化学稳定性和生物惰性。在需要长效、稳定存在的应用场景（如植入式医疗器械表面涂层）中，这种特性非常有价值。然而，也正是因为其难以降解，其长期在体内的生物安全性需要更审慎的评估。
  + **改变药物释放**：将氟代链段引入药物载体的聚合物基质中，可以利用其强疏水性来有效包载疏水药物，并通过调控氟化程度来精确控制聚合物的降解速率和药物的释放曲线。

**综述总结**

表面化学修饰是决定纳米材料在复杂生物环境中“命运”的核心因素。本综述系统地剖析了氨基酸和酸酐衍生物这两大类重要的修饰物如何通过其内在的化学性质，赋予纳米载体多样化且可设计的生物学功能。

从氨基酸修饰来看，其效应严格遵循侧链的理化性质：**阳离子氨基酸**通过静电引力增强细胞摄取，其中精氨酸以其独特的双齿氢键和膜扰动能力脱颖而出，而组氨酸则凭借其pH响应性实现智能的内涵体逃逸；**疏水氨基酸**通过调控与膜的亲和力及蛋白冠的形成来影响载体行为，其中芳香环的π相互作用和脂肪链的构象熵效应提供了从非特异性插入到特异性识别的广阔设计空间；**极性中性氨基酸**通过构建水化层实现“隐形”效果，而半胱氨酸则提供了共价连接的化学手柄；**阴离子氨基酸**则利用静电排斥实现抗污和长循环，并可通过离子桥接机制被智能“激活”。

从酸酐衍生物修饰来看，其影响主要由其母核结构决定：**脂肪族酸酐**通过调控链长和柔性来平衡疏水性和降解速率；**不饱和酸酐**（如马来酸酐）引入的碳-碳双键不仅增加了结构刚性，更重要的是提供了一个用于“点击化学”的通用反应位点，极大地增强了纳米载体的模块化构建能力；**刚性和芳香酸酐**则分别通过物理性膜破坏和精细的电子效应调控，提供了独特的膜相互作用模式和靶向识别能力；而**特殊结构**如电荷反转型酸酐（DMMA）和氟代酸酐，则分别实现了对病理微环境的智能响应和超强的表面抗污性能。

总而言之，对纳米材料进行表面化学修饰，绝非简单的“涂层”或“装饰”，而是一门基于分子层面相互作用的精密工程。通过深刻理解不同化学官能团（如胺基、胍基、咪唑环、羧基、羟基、芳香环、碳-碳双键等）的内在性质及其在生物界面上的行为规律，研究人员可以像编程一样，为纳米载体设计出预期的生物学程序，从而在增强疗效、降低毒性、实现靶向递送和智能响应等多个维度上，推动纳米医学向着更安全、更高效、更精准的方向发展。

#### 引用的著作

1. Amino Acid Functionalized Inorganic Nanoparticles as Cutting-Edge Therapeutic and Diagnostic Agents | Bioconjugate Chemistry - ACS Publications, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.bioconjchem.7b00455>
2. Amino Acid Functionalized Inorganic Nanoparticles as Cutting-Edge Therapeutic and Diagnostic Agents - PubMed, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28876902/>
3. Recent advances in surface decoration of nanoparticles in drug delivery - Frontiers, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://www.frontiersin.org/journals/nanotechnology/articles/10.3389/fnano.2024.1456939/full>
4. Recent advances in surface modification of micro- and nano-scale biomaterials with biological membranes and biomolecules - Frontiers, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://www.frontiersin.org/journals/bioengineering-and-biotechnology/articles/10.3389/fbioe.2022.972790/full>
5. Nanoparticle System Based on Amino-Dextran as a Drug Delivery Vehicle: Immune-Stimulatory CpG-Oligonucleotide Loading and Delivery - MDPI, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://www.mdpi.com/1999-4923/12/12/1150>
6. Amino-acid functionalized porous silicon nanoparticles for the delivery of pDNA, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2019/ra/c9ra05461h>
7. (PDF) Amino-acid functionalized porous silicon nanoparticles for the ..., 访问时间为 六月 15, 2025， <https://www.researchgate.net/publication/336312456_Amino-acid_functionalized_porous_silicon_nanoparticles_for_the_delivery_of_pDNA>
8. Evaluation of Cationic Assemblies Constructed with Amino Acid ..., 访问时间为 六月 15, 2025， <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/bc700416u>
9. Brief Comparison of the Efficacy of Cationic and Anionic Liposomes as Nonviral Delivery Systems | ACS Omega, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsomega.4c06714>
10. Cationic Materials for Gene Therapy: A Look Back to the Birth and ..., 访问时间为 六月 15, 2025， <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/21/16006>
11. Significance of Nanoparticles and the Role of Amino Acids in Structuring Them-A Review, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://www.researchgate.net/publication/326742799_Significance_of_Nanoparticles_and_the_Role_of_Amino_Acids_in_Structuring_Them-A_Review>
12. The Different Interactions of Lysine and Arginine Side Chains with Lipid Membranes - PMC, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6548679/>
13. Favorable hydrogen bonding between guanidinium moieties and phosphate, sulfate and carboxylate groups. - ResearchGate, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://www.researchgate.net/figure/Favorable-hydrogen-bonding-between-guanidinium-moieties-and-phosphate-sulfate-and_fig1_51908175>
14. Positively charged amino acids arginine and lysine, and hydrogen... - ResearchGate, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://www.researchgate.net/figure/Positively-charged-amino-acids-arginine-and-lysine-and-hydrogen-bonding-A-Arginine_fig1_339475941>
15. Cationic Arginine-Rich Peptides (CARPs): A Novel Class of Neuroprotective Agents With a Multimodal Mechanism of Action - Frontiers, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2020.00108/full>
16. The Different Interactions of Lysine and Arginine Side Chains with Lipid Membranes | The Journal of Physical Chemistry B - ACS Publications, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jp405418y>
17. Arginine-rich cell-penetrating peptides induce membrane multilamellarity and subsequently enter via formation of a fusion pore | PNAS, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1811520115>
18. Self-association of a highly charged arginine-rich cell-penetrating peptide - PNAS, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1712078114>
19. The Multifaceted Histidine-Based Carriers for Nucleic Acid Delivery: Advances and Challenges - PMC, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7465012/>
20. Endosomal escape of protein nanoparticles engineered through humanized histidine- rich peptides - UPCommons, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://upcommons.upc.edu/bitstream/handle/2117/179196/LOPEZ%20LAGUNA%20SCMs-2019-0561%20revised%20version.pdf>
21. Histidine-rich peptides and polymers for nucleic acids delivery - ResearchGate, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://www.researchgate.net/publication/11623381_Histidine-rich_peptides_and_polymers_for_nucleic_acids_delivery>
22. Super-resolution Imaging of Proton Sponge-Triggered Rupture of Endosomes and Cytosolic Release of Small Interfering RNA | ACS Nano - ACS Publications, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acsnano.8b05151>
23. Poly(l-histidine) Based Triblock Copolymers: pH Induced Reassembly of Copolymer Micelles and Mechanism Underlying Endolysosomal Escape for Intracellular Delivery | Biomacromolecules - ACS Publications, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/bm5010756>
24. The Multifaceted Histidine-Based Carriers for Nucleic Acid Delivery: Advances and Challenges - ResearchGate, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://www.researchgate.net/publication/343666113_The_Multifaceted_Histidine-Based_Carriers_for_Nucleic_Acid_Delivery_Advances_and_Challenges>
25. Cationic Polymers as Transfection Reagents for Nucleic Acid Delivery - PMC, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10223806/>
26. Amino Acid-Modified Polyethylenimines with Enhanced Gene Delivery Efficiency and Biocompatibility - MDPI, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://www.mdpi.com/2073-4360/7/11/1516>
27. Poly(α-l-lysine)-based nanomaterials for versatile biomedical applications: Current advances and perspectives - PubMed Central, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7744653/>
28. The development of poly-L-arginine-coated liposomes for gene delivery - Dove Medical Press, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://www.dovepress.com/article/download/8428>
29. Analysis of Self-Assembled Low- and High-Molecular-Weight Poly-L-Lysine–Ce6 Conjugate-Based Nanoparticles - MDPI, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://www.mdpi.com/2218-273X/14/4/431>
30. Analysis of the Relationship between the Molecular Weight and Transfection Efficiency/Cytotoxicity of Poly-L-arginine on a Mammalian Cell Line - ResearchGate, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://www.researchgate.net/publication/286794215_Analysis_of_the_Relationship_between_the_Molecular_Weight_and_Transfection_EfficiencyCytotoxicity_of_Poly-L-arginine_on_a_Mammalian_Cell_Line>
31. Arginine-Based Biodegradable Ether–Ester Polymers with Low Cytotoxicity as Potential Gene Carriers | Biomacromolecules - ACS Publications, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/bm5005977>
32. Amino-Acid-Derived Anionic Polyacrylamides with Tailored Hydrophobicity–Physicochemical Properties and Cellular Interactions | ACS Polymers Au, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acspolymersau.3c00048>
33. Shaping Nanoparticles with Hydrophilic Compositions and Hydrophobic Properties as Nanocarriers for Antibiotic Delivery | ACS Central Science - ACS Publications, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscentsci.5b00199>
34. Probing Amino Acid Interaction with a Polystyrene Nanoparticle Surface Using Saturation-Transfer Difference (STD), 访问时间为 六月 15, 2025， <https://par.nsf.gov/servlets/purl/10087377>
35. Ultrashort Peptide Self-Assembly: Front-Runners to Transport Drug and Gene Cargos, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://www.frontiersin.org/journals/bioengineering-and-biotechnology/articles/10.3389/fbioe.2020.00504/full>
36. Regional brain distribution of PLGA nanoparticles functionalized with glutathione or phenylalanine dipeptide - Docta Complutense, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://docta.ucm.es/rest/api/core/bitstreams/5e9dc490-c901-4fa7-97e6-74b02d7cb3cc/content>
37. Regional brain distribution of PLGA nanoparticles functionalized with glutathione or phenylalanine dipeptide - Docta Complutense, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://docta.ucm.es/entities/publication/c6c2928e-cbbf-413f-ad51-c8e68f4c8f4c>
38. Regional brain distribution of PLGA nanoparticles functionalized with glutathione or phenylalanine dipeptide - ResearchGate, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://www.researchgate.net/publication/388709963_Regional_brain_distribution_of_PLGA_nanoparticles_functionalized_with_glutathione_or_phenylalanine_dipeptide>
39. Chemical Basis of Interactions Between Engineered Nanoparticles and Biological Systems, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4578874/>
40. Computational Investigation of Interaction between Nanoparticles and Membranes: Hydrophobic/Hydrophilic Effect - Portal de Periódicos da CAPES, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://www.periodicos.capes.gov.br/index.php/acervo/buscador.html?task=detalhes&id=W1987888610>
41. Full article: Nanoparticle–membrane interactions - Taylor & Francis Online: Peer-reviewed Journals, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17458080.2017.1413253>
42. Nanoparticle protein corona: from structure and function to therapeutic targeting, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2023/lc/d2lc00799a>
43. Protein-nanoparticle interactions - CiteSeerX, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://citeseerx.ist.psu.edu/document?repid=rep1&type=pdf&doi=5f8b9a3278ca833d589bd9017e600103fb8f6676>
44. Protein Corona of Nanoparticles: Isolation and Analysis | Chem & Bio Engineering, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cbe.4c00105>
45. Protein Corona Composition and Dynamics on Carbon Nanotubes in Blood Plasma and Cerebrospinal Fluid - bioRxiv, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.13.905356v1.full.pdf>
46. L-Proline and D-Proline (Chiral Amino Acid Catalysts) | Request PDF - ResearchGate, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://www.researchgate.net/publication/273526436_L-Proline_and_D-Proline_Chiral_Amino_Acid_Catalysts>
47. The Multifaceted Roles of Proline in Cell Behavior - PMC - PubMed Central, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8397452/>
48. “CONFORMATIONAL PROPERTIES OF CONSTRAINED PROLINE ANALOGUES AND THEIR APPLICATION IN NANOBIOLOGY”, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/6477/01Afo01de01.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
49. Interplay between Conformational Entropy and Solvation Entropy in Protein–Ligand Binding | Journal of the American Chemical Society, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.8b11099>
50. Proline-rich domain of human ALIX contains multiple TSG101-UEV ..., 访问时间为 六月 15, 2025， <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2010635117>
51. The importance of being proline: the interaction of proline-rich motifs in signaling proteins with their cognate domains | Request PDF - ResearchGate, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://www.researchgate.net/publication/12656848_The_importance_of_being_proline_the_interaction_of_proline-rich_motifs_in_signaling_proteins_with_their_cognate_domains>
52. Proline Rich Motifs as Drug Targets in Immune Mediated Disorders - PMC - PubMed Central, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3362030/>
53. Evidence of π-stacking Interactions in the Self-Assembly of hIAPP22–29 - PubMed Central, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3594381/>
54. Role of aromatic amino acids in amyloid self-assembly - NSF Public Access Repository, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://par.nsf.gov/servlets/purl/10252439>
55. The Cation−π Interaction in Chemistry and Biology | Chemical Reviews - ACS Publications, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.chemrev.4c00707>
56. Nanoconfining Cation-π Interactions as a Modular Strategy to Construct Injectable Self-Healing Hydrogel | CCS Chemistry, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://www.chinesechemsoc.org/doi/10.31635/ccschem.021.202101274>
57. The Cation−π Interaction | Accounts of Chemical Research - ACS Publications, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ar300265y>
58. Cation-pi interactions in ligand recognition and catalysis - PubMed, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12084634/>
59. Regional brain distribution of PLGA nanoparticles functionalized with glutathione or phenylalanine dipeptide - Zenodo, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://zenodo.org/records/14844228>
60. Tryptophan conjugated magnetic nanoparticles for targeting tumors overexpressing indoleamine 2,3 dioxygenase (IDO) and L-type amino acid transporter - PubMed, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33037467/>
61. Tryptophan conjugated magnetic nanoparticles for targeting tumors overexpressing indoleamine 2,3 dioxygenase (IDO) and L-type amino acid transporter | Request PDF - ResearchGate, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://www.researchgate.net/publication/344787454_Tryptophan_conjugated_magnetic_nanoparticles_for_targeting_tumors_overexpressing_indoleamine_23_dioxygenase_IDO_and_L-type_amino_acid_transporter>
62. Ultrasound-driven fabrication of hybrid magnetic tryptophan nanoparticles, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2023/ma/d3ma00137g>
63. Encapsulation and controlled release of a hydrophobic drug using a novel nanoparticle-forming hyperbranched polyester - PubMed, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16001454/>
64. Amino acid-based anti-fouling functionalization of silica nanoparticles using divinyl sulfone, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://www.periodicos.capes.gov.br/index.php/acervo/buscador.html?task=detalhes&id=W2306409005>
65. Amino acid-based anti-fouling functionalization of silica nanoparticles using divinyl sulfone | Request PDF - ResearchGate, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://www.researchgate.net/publication/299403312_Amino_acid-based_anti-fouling_functionalization_of_silica_nanoparticles_using_divinyl_sulfone>
66. Amino Acid-Based Zwitterionic Poly(serine methacrylate) as an Antifouling Material | Request PDF - ResearchGate, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://www.researchgate.net/publication/233890748_Amino_Acid-Based_Zwitterionic_Polyserine_methacrylate_as_an_Antifouling_Material>
67. Maleimide Modification - CD Bioparticles, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://www.cd-bioparticles.com/support/maleimide-modification.html>
68. Drug Conjugation via Maleimide–Thiol Chemistry Does Not Affect Targeting Properties of Cysteine-Containing Anti-FGFR1 Peptibodies | Molecular Pharmaceutics - ACS Publications, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.molpharmaceut.1c00946>
69. Drug Conjugation via Maleimide-Thiol Chemistry Does Not Affect Targeting Properties of Cysteine-Containing Anti-FGFR1 Peptibodies - PubMed, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35389227/>
70. Conjugation of Antibodies and siRNA Duplexes to Polymer Nanoparticles via Maleimide–Thiol Chemistry | ACS Omega - ACS Publications, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsomega.4c07025>
71. Evidence of Isomerization in the Michael-Type Thiol-Maleimide Addition: Click Reaction between L-Cysteine and 6-Maleimidehexanoic Acid - MDPI, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://www.mdpi.com/1420-3049/27/16/5064>
72. Striving for Uniformity: A Review on Advances and Challenges To Achieve Uniform Polyethylene Glycol, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11036406/>
73. To PEGylate or not to PEGylate: immunological properties of nanomedicine's most popular component, poly(ethylene) glycol and its alternatives - PMC - PubMed Central, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8899923/>
74. Insights into maleimide-thiol conjugation chemistry - DSpace, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://dspace.library.uu.nl/bitstream/handle/1874/376473/Insights.pdf?sequence=1>
75. Zwitterionic peptides: Tunable next-generation stealth nanoparticle modifications - PMC, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10063383/>
76. Ultra-low fouling peptide surfaces derived from natural amino acids | Request PDF, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://www.researchgate.net/publication/26694544_Ultra-low_fouling_peptide_surfaces_derived_from_natural_amino_acids>
77. Antifouling Gold Surfaces Grafted with Aspartic Acid and Glutamic Acid Based Zwitterionic Polymer Brushes | Request PDF - ResearchGate, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://www.researchgate.net/publication/266264635_Antifouling_Gold_Surfaces_Grafted_with_Aspartic_Acid_and_Glutamic_Acid_Based_Zwitterionic_Polymer_Brushes>
78. Microbial Poly-Glutamic Acid: Production, Biosynthesis, Properties, and Their Applications in Food, Environment, and Biomedicals - MDPI, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://www.mdpi.com/2311-5637/11/4/208>
79. Synthesis of Poly-γ-Glutamic Acid and Its Application in Biomedical Materials - PMC, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10779536/>
80. (PDF) Bacterial-Derived Polymer Poly-γ-Glutamic Acid (γ-PGA)-Based Micro/Nanoparticles as a Delivery System for Antimicrobials and Other Biomedical Applications - ResearchGate, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://www.researchgate.net/publication/313250408_Bacterial-Derived_Polymer_Poly-g-Glutamic_Acid_g-PGA-Based_MicroNanoparticles_as_a_Delivery_System_for_Antimicrobials_and_Other_Biomedical_Applications>
81. Poly(glutamic acid): From natto to drug delivery systems - ResearchGate, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://www.researchgate.net/publication/358384982_Polyglutamic_acid_From_natto_to_drug_delivery_systems>
82. A bridge to silencing: Co-assembling anionic nanoparticles of siRNA and hyaluronan sulfate via calcium ion bridges - PubMed, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27117458/>
83. Antifouling Strategies of Nanoparticles for Diagnostic and Therapeutic Application: A Systematic Review of the Literature - MDPI, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://www.mdpi.com/2079-4991/11/3/780>
84. Bone targeting nanoparticles for treatment of osteoporosis | IJN - Dove Medical Press, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://www.dovepress.com/bone-targeting-nanoparticles-for-the-treatment-of-osteoporosis-peer-reviewed-fulltext-article-IJN>
85. Polyanhydride Chemistry | Biomacromolecules - ACS Publications, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.biomac.2c01180>
86. Degradable Controlled-Release Polymers and Polymeric Nanoparticles: Mechanisms of Controlling Drug Release - PMC - PubMed Central, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5509216/>
87. Water solubilization of hydrophobic nanocrystals by means of poly(maleic anhydride-alt-1-octadecene) | Request PDF - ResearchGate, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://www.researchgate.net/publication/216614182_Water_solubilization_of_hydrophobic_nanocrystals_by_means_of_polymaleic_anhydride-alt-1-octadecene>
88. Click-cross-linked, doxorubicin-loaded hydrogels based on poly(styrene-alt-maleic anhydride) - ResearchGate, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://www.researchgate.net/publication/338340593_Click-cross-linked_doxorubicin-loaded_hydrogels_based_on_polystyrene-alt-maleic_anhydride>
89. Advances in 2,3-Dimethylmaleic Anhydride (DMMA)-Modified Nanocarriers in Drug Delivery Systems - ResearchGate, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://www.researchgate.net/publication/381456413_Advances_in_23-Dimethylmaleic_Anhydride_DMMA-Modified_Nanocarriers_in_Drug_Delivery_Systems>
90. Advances in 2,3-Dimethylmaleic Anhydride (DMMA)-Modified Nanocarriers in Drug Delivery Systems - PubMed Central, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11207803/>
91. Click chemistry approaches for developing carbonic anhydrase inhibitors and their applications - PMC, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9848362/>
92. Click Chemistry as an Efficient Toolbox for Coupling Sterically Hindered Molecular Systems to Obtain Advanced Materials for Nanomedicine - MDPI, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://www.mdpi.com/1422-0067/26/1/36>
93. Click Chemistry for Biofunctional Polymers: From Observing to Steering Cell Behavior | Chemical Reviews - ACS Publications, 访问时间为 六月 15, 2025， <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.chemrev.4c00251>