科学通报 2026 年 第 71 卷 第 30 期: 6999 ~ 7015
评 述
《中国科学》杂志社
SCIENCE CHINA PRESS

一氧化氮供体的设计合成及用于糖尿病伤口治疗的研究

骆钰薇, 孙彩溢, 邱培鑫, 许云泽, 方莺, 傅超萍*

华侨大学生物材料与组织工程研究所, 福建省生物化工技术重点实验室, 厦门 361021
* 联系人, E-mail: fuchp@hqu.edu.cn

2025-11-06 收稿, 2026-02-12 修回, 2026-03-20 接受, 2026-03-26 网络版发表
国家自然科学基金(52503177)及福建省生物材料科技创新团队发展计划项目资助

摘要 一氧化氮(NO)是一种重要的生物信号分子, 在抗菌、生物膜抑制、炎症调控以及血管生成等过程中发挥重要作用, 因而在糖尿病伤口治疗中具有广阔的应用前景. 本文综述了NO供体的设计合成及其在糖尿病伤口治疗中的研究进展. 根据来源和结构特性将NO供体分为内源性与外源性两大类, 总结了其设计与合成的基本原理和方法, 介绍了几种典型的NO供体的特性和治疗策略, 阐述了NO供体在糖尿病伤口中的治疗机制并分析了供体的物理和化学特性对治疗效果及安全性的影响. 然而在糖尿病伤口独特的微环境中, 内源性NO的合成受到限制, 外源性NO供体释放精度较差. 基于此, 本文进一步分析讨论了NO供体在糖尿病伤口治疗应用中面临的挑战, 并提出未来研究应重点关注智能响应型NO供体的设计以及协同治疗平台的开发.

关键词 一氧化氮, 糖尿病伤口修复, 一氧化氮供体, 智能递送系统, 协同治疗

糖尿病伤口是一种复杂且常见的伤口, 患者通常伴有高血糖和严重细菌感染, 这些因素会共同影响创伤的治疗效果[1]. 糖尿病患者的伤口难愈, 源于其自身的胰岛素代谢失衡. 胰岛素代谢失衡会导致持续的高血糖状态, 这种状态一方面削弱细胞免疫功能、降低白细胞杀伤病原体的能力, 另一方面为微生物提供繁殖条件, 进而使感染风险上升并诱发慢性炎症[2]. 此外, 长期高血糖还会诱发糖基化终末产物堆积与氧化应激, 引发神经血管病变, 造成局部血液循环障碍, 最终导致伤口愈合障碍[3]. 传统治疗手段主要为清创术、抗生素疗法等, 清创术虽能清除坏死组织, 但无法有效解决局部血液供应不足的问题[4],抗生素对生物膜包裹的耐药菌疗效有限, 长期使用还可能加剧耐药性[5].

一氧化氮(NO)是一种重要的生物信号分子[6], 在调节炎症、促进血管生成和伤口愈合上有着重要作用[7]. 近年来, NO因其多靶点调控特性在糖尿病治疗中备受关注[8,9]. NO不仅可直接杀灭耐药菌, 还能通过激活血管内皮生长因子来促进血管新生, 并抑制炎症因子释放, 显著改善糖尿病创面微环境[10]. 但NO的半衰期极短, 在临床应用中存在递送效率低、体内存留时间短等问题[11]. 因此, NO常需借助供体实现稳定负载与可控释放. 近年来, 研究人员正积极寻找新的NO供体分子和可生物降解的递送系统, 以实现NO在特定部位或组织的精准递送, 从而提高治疗效果并减少副作用[12]. Ligand制药公司开发的ZelsuvmiTM局部凝胶含有10.3%的Berdazimer, 该药物是一种能够释放NO的新型化学实体. 美国食品和药物管理局(FDA)批准该局部凝胶用于治疗成人和一岁及以上儿童患者的病毒传染性软疣, Zelsuvmi^{TM}局部凝胶成为FDA批准的首个治疗传染性软疣的局部处方药物, 该批准基于两项III期临床试验所证实的良好疗效, 使其成为首个用于治疗该疾病的局部处方药[13]. 为拓展NO在生物医学领域的应用, 各种NO供体被研发用于提高糖尿病伤口治疗效果, 本文将简要概述不同种类NO供体的设计与合成策

引用格式: 骆钰薇, 孙彩溢, 邱培鑫, 等. 一氧化氮供体的设计合成及用于糖尿病伤口治疗的研究. 科学通报, 2026, 71: 6999–7015
Luo Y-W, Sun C-Y, Qiu P-X, et al. Nitric oxide donors: design, synthesis, and application in diabetic wound treatment (in Chinese). Chin Sci Bull, 2026, 71: 6999–7015, doi: 10.1360/CSB-2025-5753

© 2026《中国科学》杂志社

略, 以及近年来利用NO供体提高NO在糖尿病伤口治疗中所发挥的作用和结合其他疗法提高疗效的研究进展.

1 一氧化氮的产生机制

人体内的NO主要是经一氧化氮合酶(NOS)催化*L*-精氨酸(*L*-Arg)产生[14,15], 其主要有三种NOS同工酶, 即神经NOS(nNOS)、诱导NOS(iNOS)和内皮NOS(eNOS), 这三种酶在不同种类的细胞中表达并受到不同机制调节[16]. nNOS在神经系统中含量丰富, 它可以对神经细胞进行作用, 传递神经信息以及参与突触可塑性[17]. iNOS主要表达于炎症细胞当中, 其活性受到多种细胞因子及微生物产物的调控. 当炎症反应发生时, iNOS表达量升高, 产生大量的NO可能影响机体组织的修复和再生[18]. eNOS由血管内皮细胞产生, 是合成NO的关键酶, 它的活性受Ca^{2+}和胰岛素等信号分子的影响[19], 可通过持续释放NO来维持血管稳态, 抑制血小板凝聚和血管平滑肌细胞增殖[20]. eNOS在生物体内的活力与辅助因子四氢生物蝶呤(BH4)相关[21], 当氧化应激条件下, BH4就会被氧化成二氢生物蝶呤, 进而导致eNOS活力下降[22]. 这一复杂的生理病理调节机制表明, 在疾病状态下内源性NO生成往往受到限制, 因此需要借助外源策略实现NO的补充与调控. 鉴于此, NO供体的设计策略主要分为两大类(图1), 一是内源性策略, 即利用NOS产生的NO或蛋白质*S*-亚硝基化(SNO)反应; 二是外源性策略, 即使用硝酸酯、亚硝酸酯、金属有机框架(MOF)等物质, 使其在化学或物理刺激下释放NO. 而外源性NO供体在抗炎、抗肿瘤及心血管保护等领域应用广泛.

2 内源性一氧化氮供体

内源性NO供体通常指能够在体内通过代谢途径或酶促反应生成并释放NO的内源性分子. 此类分子参与调控NO介导的血管舒张、细胞信号转导等多种生理功能, 并且具有较好的生物相容性和相对稳定的剂量可控性. 按照来源以及作用机制的不同, 可将内源性NO供体划分为 *L*-Arg、*S*-亚硝基硫醇(RSNOs)类以及亚硝酰血红蛋白等类别.

2.1 *L*-精氨酸

L-Arg是一种天然存在的氨基酸, 同时也是内源性NO合成的前体分子. 在体内, *L*-Arg通过NOS催化生成NO, 同时生成无毒的*L*-瓜氨酸, 在此过程中无明显代谢毒副产物产生, 此外*L*-Arg在血管平滑肌细胞中可被代谢为多胺或*L*-脯氨酸[23]. Wang等人[24]提出了一种基于两亲性聚磷腈的纳米囊泡系统用于协同癌症治疗, 该系统通过分子共组装的方式将*L*-Arg和聚乙二醇化吲哚菁绿(mPEG-ICG)共同封装在纳米囊泡中, 构建了多功能纳米囊送体系. 在肿瘤微环境中, *L*-Arg经反应持续释放NO, 而近红外光刺激下, mPEG-ICG可同时激活光动力效应和温和光热效应, 从而构建NO气体治疗/光动力治疗/温和光热治疗的三元协同治疗体系, 展现出较高的*L*-Arg负载率和mPEG-ICG包封率, 其两亲性结构不仅提高了*L*-Arg负载率和mPEG-ICG包封率, 还实现了肿瘤靶向富集.

2.2 S-亚硝基硫醇类

在生物体内, RSNOs作为内源性NO的关键运载分子, 承担着储存和传送NO的重要功能. *S*-亚硝基谷胱甘肽(GSNO)属于典型的RSNOs, 其能够借助动态的SNO修饰对细胞内的氧化还原稳态进行调控, 并且通过调节TGF-β/Smad信号通路促进胶原蛋白等细胞外基质成分的生物合成, 进而在细胞信号转导和细胞外基质代谢方面发挥双重功效[25]. 当受到金属离子、光等外界刺激时, GSNO分子里的S-NO键能够实现可控制的断裂, 进而释放出NO. GSNO与生物材料(例如静电纺丝支架)结合后, 可构建稳定的NO缓释系统, 以此延长NO的作用时间, 达成协同抗菌与促进血管生成的效果, 所以能够显著提升糖尿病足溃疡的治疗效果[26].

2.3 亚硝酰血红蛋白

血红蛋白(Hb)是红细胞内运输氧气的重要蛋白, 在血液循环中, Hb与NO反应形成Fe-亚硝基血红蛋白和*S*-亚硝基血红蛋白复合物来递送NO, 以此调节血管舒张和改善组织血流[27]. Hb携带的NO会扩张微血管系统以增加局部血流量, 从而增加氧气输送[28]. 研究显示, Hb的SNO修饰网络可通过递送NO扩张微血管、改善糖尿病创面局部血流灌注, 促进糖尿病创面的细胞外基质代谢微环境重塑和创面愈合[29].

3 外源性一氧化氮供体

外源性NO供体是通过外源性方式向生物系统递送, 在特定刺激下实现可控NO释放的功能性化合物或工程材料. 与受生物合成途径内在调控限制的内源性

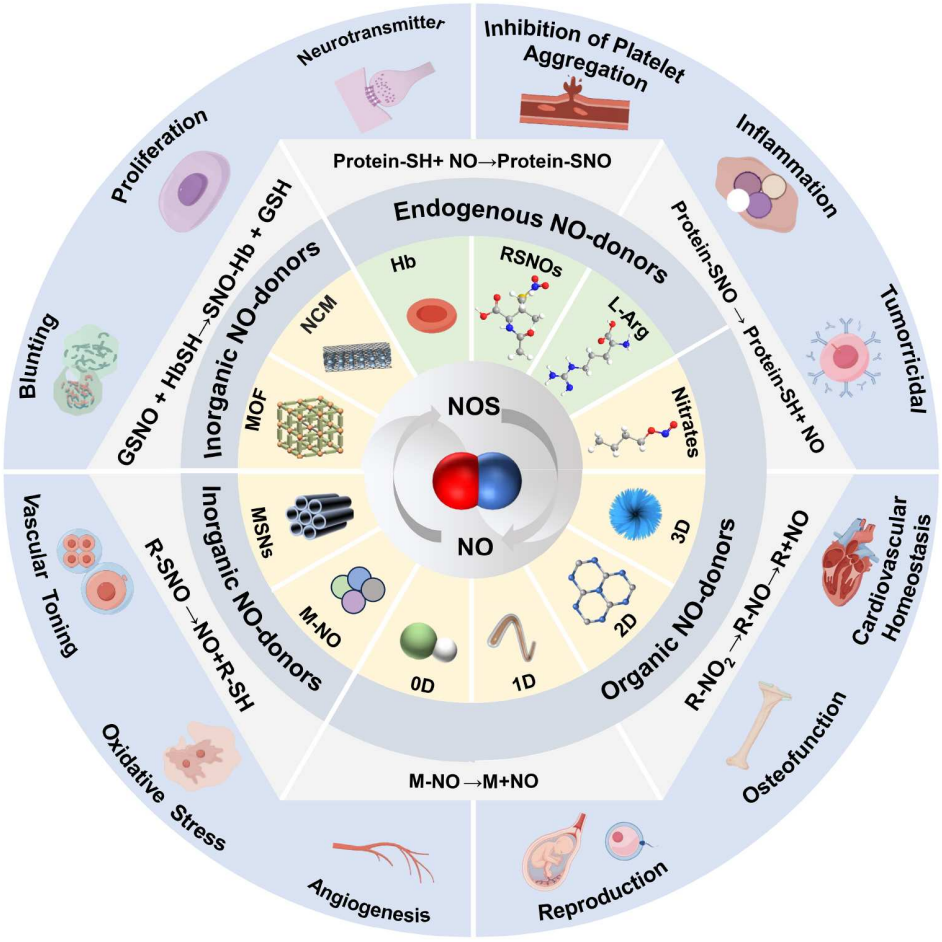


图 1 (网络版彩色)NO供体分类示意图
Figure 1 (Color online) Schematic diagram of nitric oxide donor classification

供体不同，外源性供体借助化学修饰等策略来精准调控NO释放. 根据化学本质，外源性NO供体可分为小分子有机化合物、功能高分子材料、金属亚硝基配合物以及有机-无机杂化材料等类别.

3.1 有机类一氧化氮供体

有机类NO供体种类繁多，按结构可分为小分子有机化合物类和功能高分子类. 小分子有机化合物类分子量小、结构多样、易于合成和改性，功能高分子类则具有良好的生物相容性和可降解性. 此外，其他生物碱类化合物在特定条件下可以分解产生NO来发挥其生理作用.

3.1.1 小分子有机化合物类

如图2及表S1所示，小分子有机化合物类NO供体除传统的有机硝酸酯和有机亚硝酸酯外，还包括呋咱氮类衍生物、偶氮二醇烯鎓盐(NONOates)、*N*-亚硝胺类等新型化合物. 这些NO供体在适宜条件下能够释放NO，进而展现出抗炎、抗菌以及抗肿瘤等生物活性.

(1) 有机硝酸酯及有机亚硝酸酯. 硝酸酯类化合物是最早被研究并应用的NO供体之一，代表分子包括硝酸甘油(GTN)、四硝酸季戊四醇酯、异山梨醇二硝酸酯和异山梨醇单硝酸酯等，能通过硫醇还原释放NO以快速扩张血管，用于心血管疾病治疗[30,31]. GTN的NO释放依赖硫醇还原触发，有效释放通量为0.3~1.0 μmol h^{-1} cm^{-2}，与糖尿病伤口早期G+菌生物膜(金黄色葡萄球菌ATCC 25923，膜厚20~30 μm)的清除周期高度匹配. GTN的主要药理作用是通过松弛血管平滑肌实现血管扩张[32]，GTN还可用于诱导*Nω*-硝基-*L*-精氨酸甲酯(*L*-NAME)增强大鼠肠系膜血管的舒张作用. 作为一种NOS抑制剂，*L*-NAME本身的作用机制可

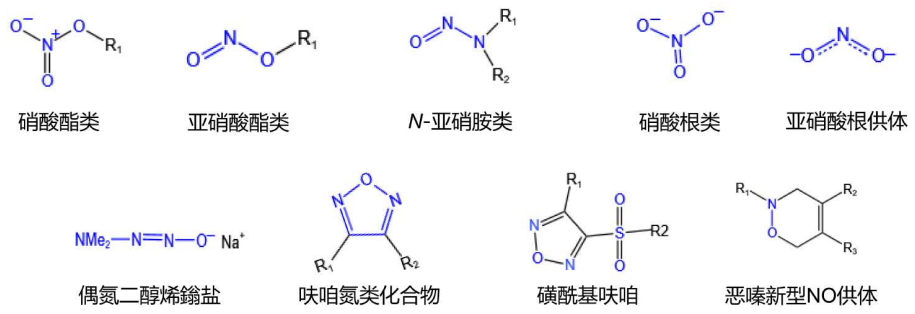


图 2 (网络版彩色)小分子有机化合物类NO供体化学结构式
Figure 2 (Color online) Chemical structure of small molecule organic compound NO donor

能比以前认为的更为复杂. 研究表明, *L*-NAME的硝基可通过芬顿反应还原为NO, 而过渡金属和活性氧(ROS)可促进这一过程. 在炎症状态下, *L*-NAME释放的NO增加可能与细胞内"NO储库"的形成有关, 这将为随后的硝酸盐药物提供额外的NO来源, 从而增强其扩张血管的效果[33]. 有机亚硝酸盐由醇与亚硝酸盐酯化而成, 可与硫醇反应释放NO, 释放通量略高于硝酸酯类, 为0.5~1.2 μmol h^{-1} cm^{-2}, 更适用于G-菌(铜绿假单胞菌PAO1)体内创面膜感染. 但该类供体易被体内酯酶快速降解, 当释放通量>1.2 μmol h^{-1} cm^{-2}时, 易造成局部浓度骤升骤降, 无法维持有效时间窗口, 疗效无明显提升. 临床前研究表明有机亚硝酸盐具有速效特性, 可改善急性缺氧损伤模型中的微循环氧合, 通过抑制线粒体通透性转换孔的开放减轻缺血再灌注损伤[34].

(2) 呋咱氮类化合物. 苯磺酰呋喃嗪(FZ)是一类含有含氮杂环结构的NO供体, 具有良好的酸碱稳定性, 可通过肿瘤微环境中的谷胱甘肽(GSH)还原和释放NO, 从而发挥抗肿瘤作用[35]. GSH特异性触发后, GSH含量升高, NO有效释放通量为1.2~2.0 μmol h^{-1} cm^{-2}, 局部有效浓度1~4 μmol L^{-1}, 释放持续时间窗口8~14 h, 小分子有机供体中释放通量中等、持续时间较长的类别, 可兼顾耐药菌杀菌与生物膜分散的双重需求. Gu等人[36]提出了一种NO供体的前药二聚体自组装纳米颗粒, 具体来说, 选择了FZ并合成了通过二硫键和酯键连接的前药二聚体, 最后在纳米颗粒表面进一步引入叶酸, 最终构建了双响应和靶向肿瘤的NO递送系统, 该系统可有效将NO递送至肿瘤部位并被肿瘤细胞吸收, 从而在肿瘤细胞中产生特异性NO释放并诱导肿瘤细胞凋亡.

(3) 偶氮二醇烯鎓盐. NONOates通常是仲胺与NO在碱性介质中缩合而成的, 能定量释放NO. 酸性触发下, NO有效释放通量为0.4~1.2 μmol h^{-1} cm^{-2}, 局部有效浓度0.3~3 μmol L^{-1}, 释放持续时间窗口4~10 h, 适配G+/G-混合菌体外三维生物膜(40~50 μm)的治疗, 是混合菌感染的优选供体. 其释放速率快但可控, 在创面酸性微环境下, NO可快速释放并达到有效浓度, 通量达1.0 μmol h^{-1} cm^{-2}时, 混合菌三维生物膜的分散率达81%, CFU降至2.1×10^3 CFU mL^{-1}. Yun等人[37]合成了*N*-丙烯酰吗啉(作为亲水性)和*N*-丙烯酰基2,5-二甲基哌嗪(作为亲水性前体)的嵌段共聚物. 实验发现其能够持续释放处于生理浓度范围的NO并返回原始的可溶性聚合物, 非常小的NO负载胶束能够穿透复杂的组织结构, 为基于NO的治疗打开了许多组织靶点. Pawel等人[38]制备了含有仲胺基团的甲基丙烯酸均聚物和共聚物, 在聚合物链中引入仲氨基与NO反应将其官能化为NONOates, 其半衰期短且释放速度快但可控, 可用于开发抗凝涂层, 以显著减少血小板的粘附和活化.

(4) 其他小分子有机化合物. 亚硝酸根供体(如亚硝酸根NO_2^-)可在缺氧条件下通过酶或非酶依赖性反应生成NO. N-亚硝胺类NO供体通过引入/调节取代基、邻位/共轭结构或触发基团, 实现对NO释放速率和稳定性的调控. Paul等人[39]提出了一种基于萘酰亚胺的*N*-亚硝胺NO供体(BCPx-NO), 亲水性*N*,*N*-二甲基丙烯酰胺单体的链段和萘二甲酰亚胺基单体的疏水性嵌段通过可逆加成-断裂链转移聚合设计成嵌段共聚物(BCPx), 并与NO共轭制备成BCPx-NO, BCPx-NO嵌段共聚物在水溶液中自组装为胶束. 在365 nm 紫外光照射下, N-NO键发生均裂释放NO, 同时再生荧光萘酰亚胺母体, 实现荧光"开启"响应, 在10小时内释放47~53 μmol L^{-1} NO. BCPx-NO还可与抗癌药物DOX结合并在光照作用下实现协同释放. Li等人[40]提出了一种基于*N*-三苯基3,6-二氢-1,2-恶嗪的新型NO供体, 恶

嗪环作为核心骨架，经热激活后发生环加成反应解锁亚硝基基团，而*N*-三苯甲基的弱C–N键确保后续快速均裂释放NO. 该供体能在90°C以上的温度下稳定释放NO，将其分散在多孔聚合物基质中可解决释放不稳定的问题. 该供体还能在37°C的水溶液中缓慢释放NO，可用于吸入NO疗法来实现低能耗的便携式NO释放系统.

3.1.2 功能高分子类

近年来人们通过各种方法制备可持续释放NO的功能高分子材料，高分子材料结构可设计性强，可以根据不同的需求进行分子结构的调整和功能化，同时具备良好的生物相容性和可降解性，使其在生物医学等领域具有广泛的应用前景. 如图3所示，功能高分子类材料可设计成多个维度：零维(0D)、一维(1D)、二维(2D)和三维(3D)材料，不同维度的材料在结构和性能上各有特点，适用于不同的应用场景.

(1) 0D材料. 0D材料的三维尺度都处于纳米级别，拥有独特的性能，在生物医学领域有特殊的应用前景. Lee等人[41]研发了一种纳米载体NanoNO，通过对二亚硝基铁复合物(DNIC)封装实现了NO的持续释放. Song等人[42]开发了一种将*S*-亚硝基-*N*-乙酰-*D*,*L*-青霉胺封装于框架共杂化的脱硝中空介孔有机硅纳米颗粒，其可通过光响应实现可控NO释放，具备选择性清除过氧亚硝酸盐的能力，可用于青光眼的按需治疗.

(2) 1D材料. 聚乙二醇-酸响应性聚合物(PEG-PDPA)作为一种线性聚合物，能够在酸性体系中响应性释放NO. 聚乙二醇-聚乳酸-羟基乙酸(PEG-PLGA)的表面PEG化可以有效防止单核细胞和巨噬细胞的识别，从而延长药物在体内的循环时间，同时PLGA的可降解性使其能够实现NO的控制释放[43]. Tsikas等人[44]提出了*S*-亚硝基-*N*-乙酰-*N*-青霉胺和8-(2-羟基苯甲酰胺基)辛酸钠作为NO供体，实验结果证明这些化合物在生理条件下会释放NO，并被金属离子和光催化激活，可应用在抗血栓和抗菌等. Ghalei等人[45]以纳米管为基底，通过表面功能化改性共价接枝*S*-亚硝基-*N*-乙酰青霉胺，在保留材料空管状结构的同时实现NO的可控释放和长达8 h的持续缓释.

(3) 2D材料. 石墨烯通过化学修饰(引入*S*–亚硝基硫基等)或物理负载(吸附NO供体分子等)实现对NO的可控释放. Tabish等人[46]通过化学耦合聚乙烯亚胺(PEI)、PEG和氧化石墨烯(GO)，制备了一种胺功能化石墨烯涂层，形成PEI-PEG@GO复合材料. 该涂层可在生理条件下持续释放NO，从而促进血管愈合. Fan等人[47]开发了一种由GO和*N*,*N*′-二仲丁基-*N*,*N*′-二亚硝基-1,4-苯二胺(BNN6)组成的GO-BNN6纳米复合材料，该材料在NIR照射下可引发BNN6的光热分解并释放NO，同时升高局部温度，起到协同增强抗菌的作用.

(4) 3D材料. Yang等人[48]提出了一种光激活热/气抗菌纳米复合水凝胶Gel/PDA@BNN6，由BNN6、聚多巴胺纳米颗粒和甲基丙烯酸酯明胶组成，可稳定和受控地释放NO气体，并在近红外激光下产生局部光热效应，促进感染伤口的愈合. Zhou等人[49]将*L*-Arg偶联到壳聚糖上，并将葡萄糖氧化酶(GOX)修饰到透明质酸上，利用席夫碱反应原位交联形成水凝胶. 在高血糖环境中，该水凝胶通过催化葡萄糖生成过氧化氢(H_2O_2)并氧化*L*-Arg释放NO. 聚合物胶束是一种由两亲性聚合物自组装形成的纳米载体，Cheng等人[50]开发的含有叔胺和NO供体的聚合物胶束，可通过光氧化还原催化机制释放NO，展现出良好的抗菌和抗炎效果.

3.2 无机类一氧化氮供体

无机类NO供体主要分为金属-亚硝酰配合物和介孔材料两类. 前者可通过光触发机制精确释放NO，其性能可通过金属离子及配体进行优化；后者由于具有较高的比表面积和可调孔结构，能有效负载NO或NO前体分子，并以相对可控的方式释放NO，结合表面改性，该类体系能够实现对糖尿病伤口微环境的靶向响应释放.

3.2.1 金属-亚硝酰配合物

金属-亚硝酰配合物是金属元素与能够释放NO的基团形成的配合物，是一类具有光敏性的NO供体，在光照下，光电子由金属离子的π轨道跃迁到NO的π反键轨道，从而导致M-NO断裂并迅速释放NO. 常用的金属元素包括铁(Fe)、铬(Cr)、锰(Mn)和钌(Ru)等，其中最常见的金属亚硝酰类NO供体是Fe配位和Ru配位的金属配合物. 铁亚硝基配合物是研究最广泛的金属-亚硝酰配合物之一，可以通过加热、近红外光或特定的pH条件释放NO. 典型的配合物有硝普钠(SNP，$Na_2[Fe(CN)_5(NO)]$)，二亚硝酰铁配合物(DNICs)如$[Fe_2(SCH_2CH_2OH)_2(NO)_4]$，以及四亚硝酰铁配合物(TNICs)如$[Fe_2(SC_6H_6N)_2(NO)_4]$等. SNP是一种水溶性单核亚硝酰铁络合物，具有光敏性，遇光容易氧化，在硫醇存在下发生单电子还原，Fe–NO键断裂释放NO[51]. Dieckmann等人[52]通过静电作用将SNP附着于

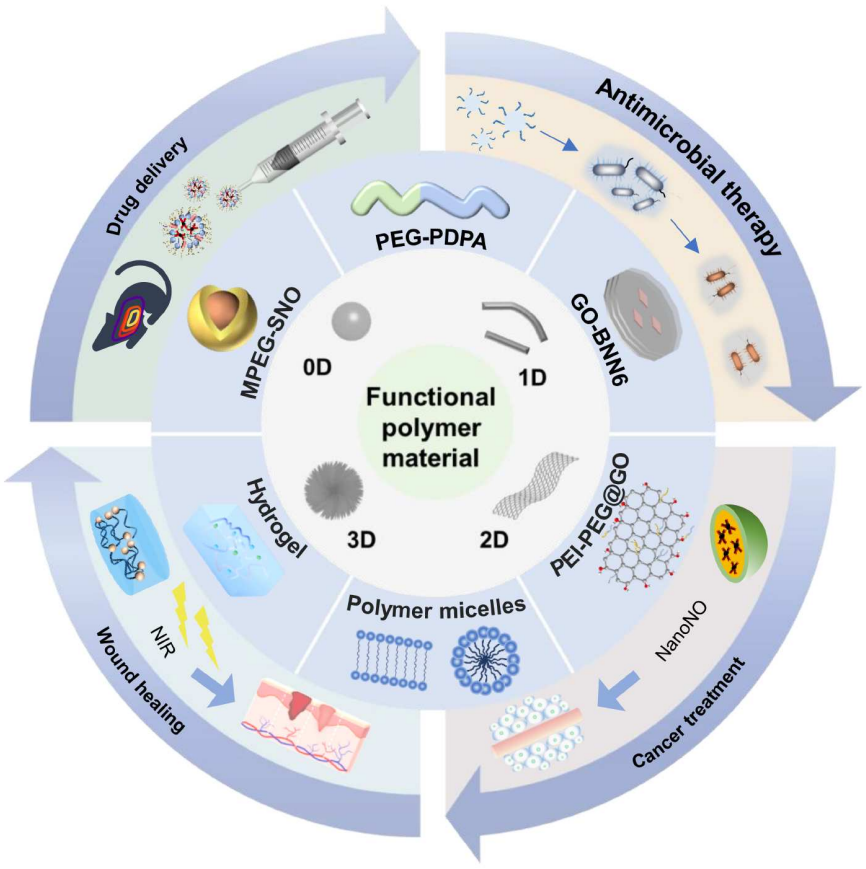


图 3 (网络版彩色)功能高分子类NO供体示意图
Figure 3 (Color online) Schematic diagram of a polymer-based nitric oxide donor

介孔二氧化钛(TiO_2)纳米颗粒表面，开发出一种SNP介导的光敏薄膜，光照射引起的纳米粒子的光激发可能导致这种薄膜释放NO，这种类型的材料可用于癌症治疗. 但每个SNP有5个氰化物分子，在释放NO后可能引发细胞毒性，且释放的NO易自发产生具有细胞毒性的过氧亚硝酸盐，对健康细胞造成损害. 蛋白质结合的R-SNO和DNIC以其NO储存和运输特性而闻名，它们通过不同的氧化还原形式(NO、NO^-和NO^+)选择性调控重要的生物靶标[53]. D'Autréaux等人[54]合成了单亚硝基$\{Fe(NO)\}_7$和二亚硝基-Fe配合物$\{Fe(NO)_2\}_9$，其中Fe通常与N、O或S供体原子以4/5配位(包括NO)，呈整体四面体几何形状. 在NO胁迫条件下，这些复合物可抑制铁调节蛋白的活性，这一作用与生理过程相关，可能参与铁代谢调控，同时还表现出NO介导的抗菌活性. Sanina等人[55]合成了一种带有含2-氨基苯硫酚配体的Fe基NO供体复合物$[Fe_2(SC_6H_6N)_2(NO)_4]$，该复合物在质子介质中成功地释放了更多的NO，而无需任何其他激活. 尽管铁亚硝基配合物具有很高的稳定性，但相对较低的光响应性限制了它们在生物医学领域的应用范围. 金属Ru配位的NO供体相比于其他金属配位的NO供体具有更高的稳定性，更适合在生理条件下使用. 这类配合物通过配体修饰(如引入荧光染料、生物靶向基团)，可实现NO释放的可视化与靶向性，在PDT、肿瘤精准治疗中应用广泛. Rose等人[56]合成了一组Ru-NO-试卤灵(Resf)染料结合物，Ru中心与染料发色团直接偶联，这些染料-NO缀合物具有显著荧光特性，用于在细胞环境中追踪光敏NO供体的分布. 研究人员利用该Ru-NOs-Resf复合物诱导人乳腺癌MDA-MB-231细胞凋亡，并实现对程序性细胞死亡过程的追踪. 金属离子不仅可以作为诱导特定细胞死亡途径的关键因素，还可以作为结合剂在纳米尺度上形成小分子药物或肽. 利用纳米材料，金属离子在体内的分布在形成纳米尺度后变得更具选择性[57]. Yu等人[58]开发一种新型多功能磁性纳米平台(Fe_3O_4@PDA@Ru-NO@FA)在NIR下

光控释放NO, 可用于抗菌研究. Bai等人[59]开发了多孔氮化钼纳米球. 如图4(a)所示, 该供体在H^+触发下发生脱氮反应, 产生活性NH_x物种, 随后NH_x被O_2和ROS氧化形成NO, 这是肿瘤微环境的特异过程, 可用于治疗癌症. 金属-亚硝酰配合物类NO供体易通过配体修饰实现靶向递送, 生物相容性基础良好, 但存在金属残留风险、体内代谢复杂、合成成本较高等局限. 相比之下, 有机NO供体合成简单、适用于全身性治疗(如高血压、心绞痛), 但缺乏靶向性与释放可控性, 长期使用还可能产生耐受(如硝酸酯类)和低血压、头痛等副作用.

3.2.2 介孔材料类

介孔材料, 尤其是介孔二氧化硅(MSN), 因其独特的多孔结构和优异的物理化学特性, 在NO释放领域具有巨大的应用潜力. MSN的孔径通常在2~50 nm之间, 具有高比表面积、可调孔结构和良好的生物相容性. MSN的多孔结构不仅能为NO供体提供大量结合位点, 还能防止药物过早渗漏, 降低生物毒性[60]. Feng等人[61]合成一种介孔有机硅纳米颗粒(MON), 并在MON中封装亚甲基蓝和*L*-Arg, 形成*L*-Arg/MB@MP纳米平台, 实验证实其具有良好的生物相容性, 能延长血液循环时间. Zheng等人[62]设计了一种多功能纳米平台AMLH, 即使用靶向表皮生长因子的适配体修饰MSN, 并将声敏剂血卟啉(HP)与*L*-Arg共加载, 用于非小细胞肺癌的靶向声动力治疗. 如图4(b)所示, 在超声刺激下, HP产生ROS, *L*-Arg被氧化产生NO, 两者反应生成过氧亚硝酸盐, 从而引发细胞凋亡. Wang等人[63]开发了一种基于MSN和PDA的复合纳米电动机. 如图4(c)所示, 该纳米电动机以MSN为纳米载体, 装载有BNN6的PDA纳米粒子作为推动元素, 形成单一的纳米设备(MSN/PB). 在加载化疗药物顺铂(CP)后, 纳米电动机与鼠李糖乳杆菌(CWL)的细胞壁伪装, 以制备生物活性自推进纳米平台. 经过口服给药后, 纳米平台可以在结肠癌(CRC)的肠道部位定位. 这是因为CWL中丰富的糖苷结构能够特异性识别在CRC相关肠段中过表达的免疫球蛋白A. 在NIR激光照射下, 双驱动的纳米平台不仅产生自热动力驱动力, 还通过不对称生成NO来产生气体推动力, 这种双驱动力促进纳米平台有效穿越肠道黏液屏障. 同时, NO诱导相关蛋白表达, 激活cGMP/PKG信号通路而导致紧密连接相关蛋白的下调. 因此, NO可以不可逆和原位地打开肠上皮旁细胞通道, 促进纳米平台的上皮穿透.

3.3 复合类一氧化氮供体

复合类NO供体融合了多种材料的优势, 克服了单一材料的局限, 能有效增强治疗效果. 当前, 有机-无机杂化材料和纳米复合材料是复合类NO供体的研究热点.

3.3.1 有机-无机杂化材料

MOF是一类由金属离子或金属簇与有机配体通过自组装形成的周期性网络结构的晶态多孔材料, 具有极高的孔隙率和化学稳定性, 广泛应用于气体储存、分离、催化和药物传递等领域. Pinto等人[64]提出了一种具有Ni和Co金属中心的新型维生素B3 MOF, 其可在气相和液相中可逆存储和释放NO来用于治疗性NO递送. Xia等人[65]构建了一个GSH响应的NO生成纳米系统, 通过GSH耗竭和缺氧来增强ROS的产生. Su等人[66]通过电纺技术制备了含有NO负载的铜-苯-1,3,5-三羧酸MOF颗粒的纤维膜, 其具有高孔隙率、大比表面积和丰富的气体分子结合位点, 使其表现出优异的NO负载和储存能力. Li等人[67]提出了一种仿生铪基MOF纳米放射增敏剂, 用于通过将放射增敏与NO辅助免疫微环境重塑协同作用来促进放射免疫治疗.

3.3.2 纳米复合材料

由不同性能的纳米材料组装在一起的纳米复合材料, 纳米微粒尺寸小, 比表面积大, 在实现NO的高效负载与精准可控释放的同时, 还具有靶向性、环境响应性等其他功能特性. Li等人[68]研发出了一种由聚乙烯醇、蔗糖和工程化纳米载体(RE@SA-Con A/SNO NPs)组成的多功能的微针贴片, 通过纳米载体的靶向修饰与复合材料的协同效应, 可以用于治疗慢性伤口. Ma等人[69]提出了一种使用*α*-环糊精(*α*-CD)和PEG与GO封端聚轮烷(GO-PR)组装的仿生材料, 其中*α*-CD能在PEG链上可以自由旋转和滑动, 对其进一步用PEI修饰*α*-CD, 形成仿生材料GO-PRP, 模仿章鱼的吸盘, 从而有效捕获并吸附细菌. 同时利用GO的纳米尺度光热转换效率, 实现近红外光触发的快速升温和NO可控释放, 实现对细菌的有效杀伤和生物膜的分散. Theivendran等人[70]提出一种基于纳米颗粒的NO递送平台, 以提高巨噬细胞中NO的细胞内水平, 用于M1极化和癌症免疫治疗. 该纳米平台由树突状介孔四硫化物桥式有机硅纳米颗粒和SNO修饰组成, 其独特的纳米结构可有效降解巨噬细胞中的GSH, 并促进SNO分解为NO, 从而提高细胞内NO的释放效率.

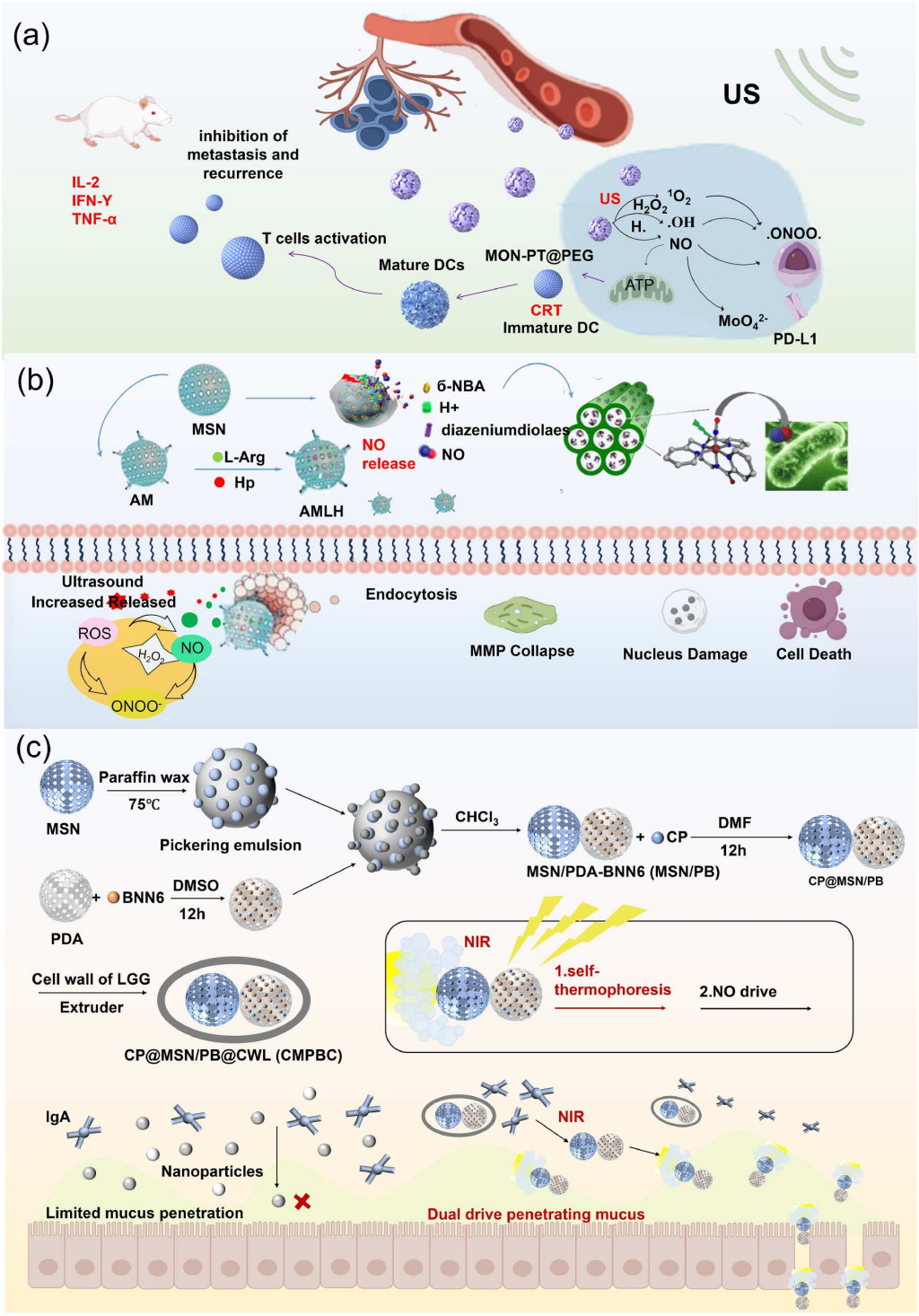


图 4 (网络版彩色)无机类NO供体的类型与应用示意图. (a) MoN@PEG抗癌和免疫激活的协同非治疗示意图[59]. Copyright © 2023, American Chemical Society. (b) AMLH的制备过程及其在NSCLC治疗中的应用示意图[62]. Copyright © 2023, American Chemical Society. (c) CMPBC合成及作用过程示意图[63]. Copyright © 2025, The Author(s)

Figure 4 (Color online) Schematic diagram of types and applications of inorganic NO donors. (a) Schematic diagram of synergistic non-treatment MoN@PEG anticancer and immune activation[59]. Copyright © 2023, American Chemical Society. (b) Schematic diagram of the preparation process of AMLH and its application in the treatment of NSCLC[62]. Copyright © 2023, American Chemical Society. (c) Schematic diagram of CMPBC synthesis and action process[63]. Copyright © 2025, The Author(s)

4 一氧化氮供体在糖尿病伤口治疗中的应用

糖尿病患者的伤口愈合过程常因高血糖诱导的微循环障碍、慢性炎症和易感染而受阻，高糖会损伤血管内皮、削弱免疫功能，使创面陷入难愈状态，如图5所示．而NO能多维度地对糖尿病伤口进行治疗(如抗炎、抗菌、促进血管生成等), 促进伤口愈合.

4.1 抗菌与生物膜抑制

NO可以干扰生物膜形成过程中多糖和蛋白质等重要物质的合成，从而抑制初始细胞黏附．大约10^{-6} mol的NO会因氧化和亚硝化应激而导致DNA损伤、脂质过氧化以及膜塌陷．同时，10^{-12}~10^{-9} mol的NO可以减少生物膜合成的第二信使，从而减少一些聚合物的量，促进生物膜的分散[71]．外源性NO可以破坏生物膜的结构，并由于其疏水性而快速穿过脂质双层[72]．NO可以进一步选择性地干扰微生物的复制和能量代谢，并与氧或ROS反应形成具有高氧化活性的中间体，包括ONOO-，它具有抑制细胞代谢并导致蛋白质外流的潜力，但不会诱导显著的耐药性．但NO在体内半衰期仅2 s, 需依赖缓释系统维持有效浓度, 且高浓度NO可能对宿主细胞产生轻微细胞毒性[73,74]．Yang等人[75]开发了一种纳米颗粒水凝胶，该水凝胶中包含了通过超分子组装技术设计的光敏单羧基咔啉和S-硝基

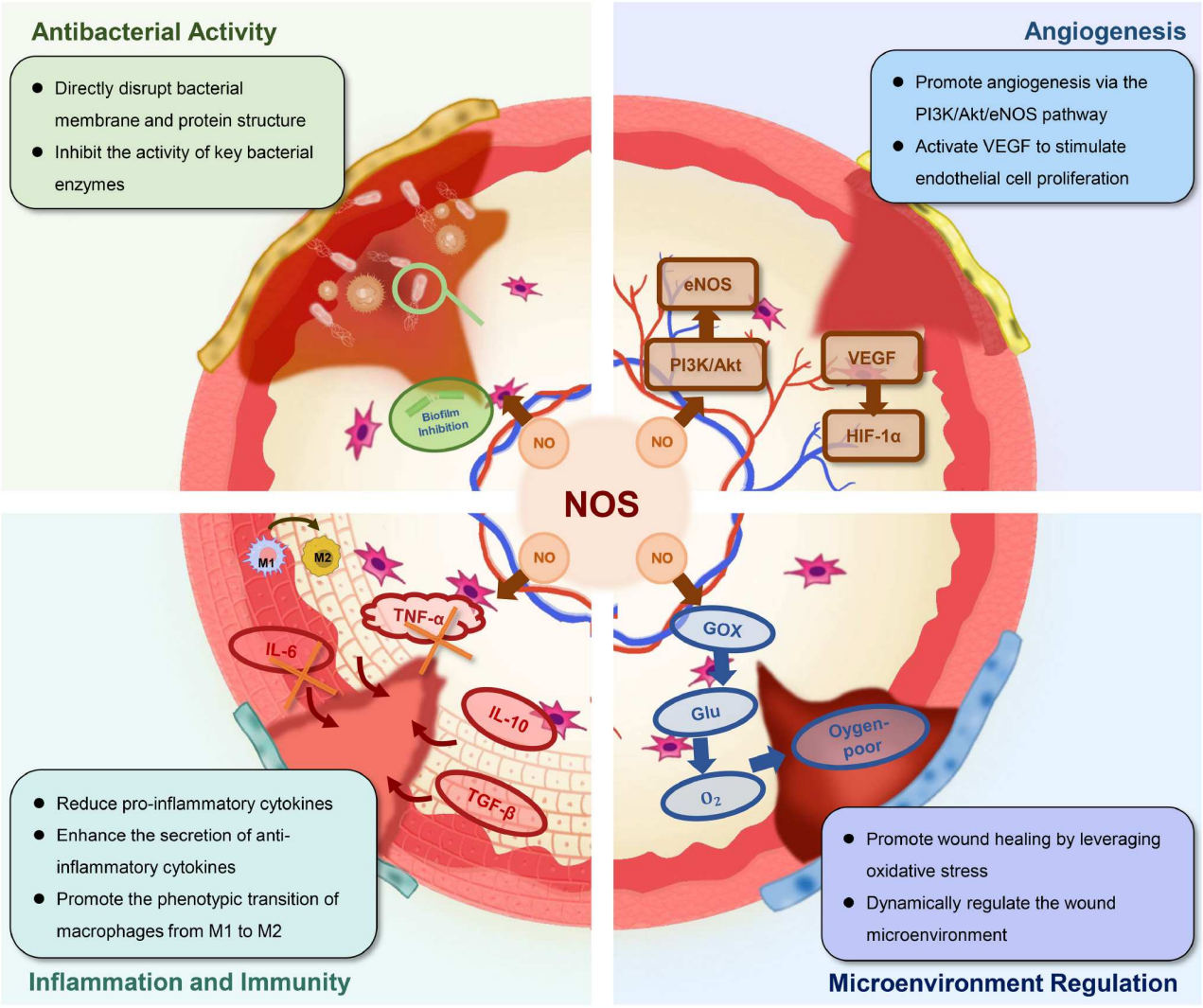


图 5 (网络版彩色)NO供体在糖尿病伤口治疗中的应用示意图
Figure 5 (Color online) Schematic diagram of the application of NO donors in the treatment of diabetic wounds

硫醇修饰的聚乙二醇制成的M/P-SNO纳米颗粒, 如图6(a)所示, 在660 nm激光照射下, MCC分子在纳米粒子内高度聚集, 增强光热效应, 局部温度升至50.8°C, 一方面直接破坏细菌细胞膜与生物膜结构, 另一方面激活mPEG-SNO释放NO, 通过硝化应激进一步抑制细菌呼吸链酶活性, 同时下调细菌c-di-GMP水平诱导生物膜分散. 随后, 将纳米粒子整合到由天然多糖基础氧化透明质酸(OHA)和羧甲基壳聚糖(CMCS)组成的可注射水凝胶基体中. 该水凝胶能够分散并固定M/P-SNO纳米粒子于感染创面, 实现持续的NO治疗, 同时提供湿润环境以提升创面愈合质量. Huang等人[76]研究了一种基于光控纳米酶与NO疗法的协同治疗策略, 使用锆-1,4-苯二甲酸MOF作为钯纳米酶的负载载体, 然后用光敏性多偶氮苯进行表面改性, 并通过环糊精修饰的透明质酸和偶氮苯之间的主客体相互作用吸附NO供体硝普钠. 紫外线照射下, PAzo发生异构化, 解除β-CD-HA对钯纳米酶的活性抑制, 同时触发SNP释放NO; 钯纳米酶催化生理浓度(0.01 mmol L^{-1})的 H_2O_2生成ROS,

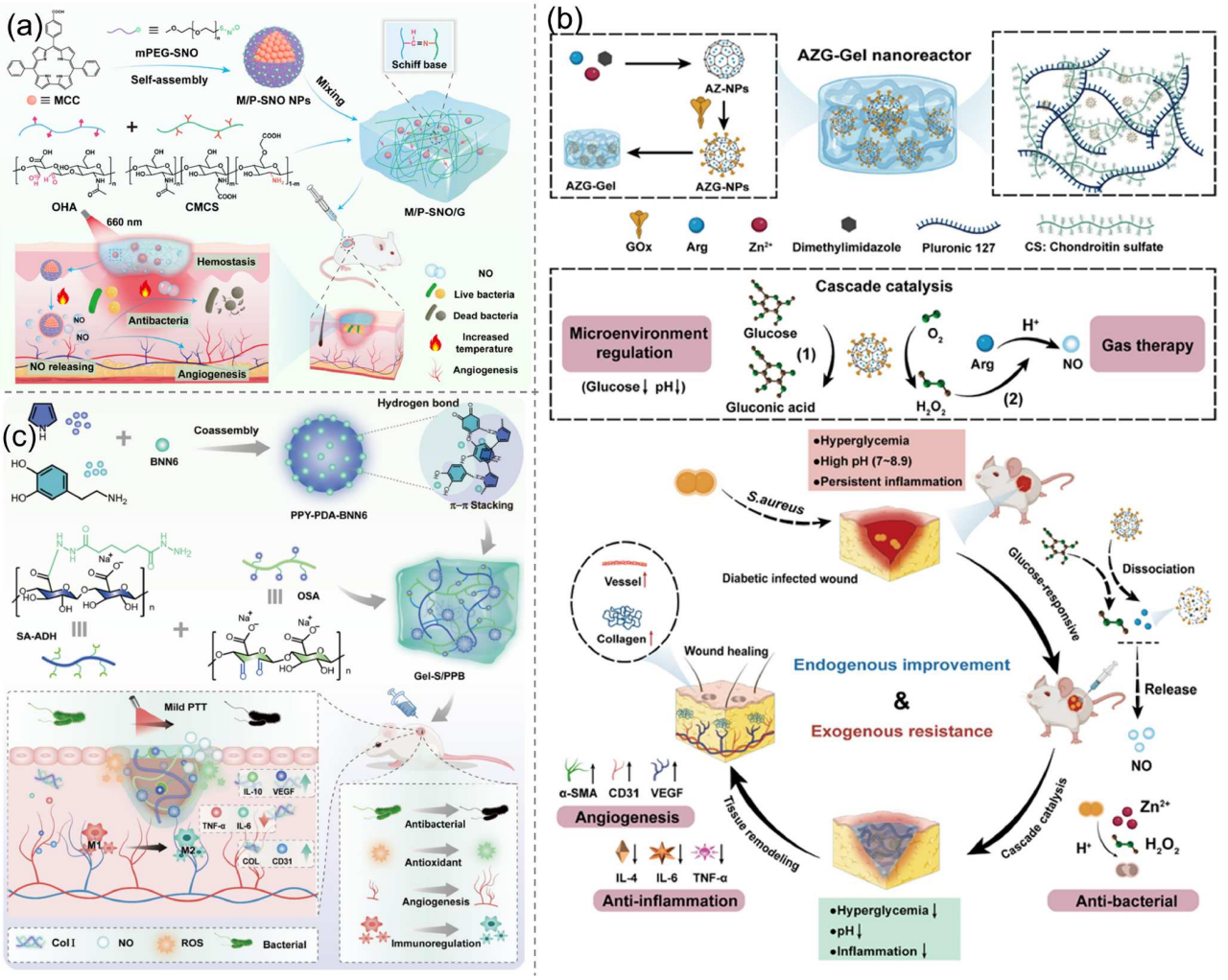


图 6 (网络版彩色)不同NO供体在糖尿病伤口治疗中的应用示意图. (a) M/P-SNO/G纳米复合水凝胶的制备示意图及其对*MRSA*感染的糖尿病伤口的协同光热疗法/NO治疗[75]. Copyright © 2025, Elsevier. (b) AZG-Gel在糖尿病感染性伤口模型中的加速愈合机制图[84]. Copyright © 2024, Elsevier. (c) Gel-S/PPB的制备示意图及其对糖尿病感染性创伤愈合的促进作用[91]. Copyright © 2025, Elsevier

Figure 6 (Color online) Schematic diagram of different NO donors in diabetic wound therapy. (a) Schematic illustration of the preparation of M/P-SNO/G nanocomposite hydrogel and its synergistic PTT/NO treatment for *MRSA*-infected dia betic wounds[75]. Copyright © 2025, Elsevier. (b) Accelerated healing mechanism of AZG-Gel in a diabetic infected wound model[84]. Copyright © 2024, Elsevier. (c) Schematic representation of the preparation of SA-based multifunctional hydrogel dressing (Gel-S/PPB) and promotion of healing of diabetic infected wounds[91]. Copyright © 2025, Elsevier

与NO协同形成RNS，通过强化脂质过氧化作用破坏细菌膜结构，对金黄色葡萄球菌的杀菌效率达92.8%. 但该体系依赖紫外线激活，长期使用可能存在皮肤损伤风险，且对多物种混合生物膜的抑制效果仍需进一步验证. 酸亚硝酸盐凝胶以$NaNO_2$为NO前体、柠檬酸为酸性触发剂，呈局部外用凝胶形态，可用于糖尿病合并*MRSA*等耐药菌感染创面的辅助治疗. 利用感染创面的酸性微环境或柠檬酸触发NO释放，通过破坏细菌细胞膜、降解核酸实现广谱抗菌与生物膜清除. 一组37名布鲁里溃疡(长期溃疡的分枝杆菌感染)患者接受了酸化亚硝酸盐乳膏治疗. 对布鲁里溃疡患者持续6周应用6 wt%和9 wt%两种剂量的$NaNO_2$/柠檬酸凝胶水乳膏治疗，其愈合进程显著加快. 与对照组相比，酸化亚硝酸盐凝胶治疗后患者溃疡大小减少56%，证实该凝胶治疗效果良好且高效[77]. 香雷糖足膏为天然药物乳膏剂型，以到手香提取物、积雪草总苷为核心成分，适应症聚焦于Wagner 1级糖尿病足溃疡等慢性难愈性创面. 它不直接释放NO，而是通过抑制M1巨噬细胞活化、促进M2极化重塑创面免疫微环境，间接增强内源性NO介导的修复通路，全球多中心III期临床试验证实其16周溃疡完全愈合率达60.7%，且对溃疡持续大于6个月的难治病例仍有效.

4.2 抗炎与免疫调节

适度的炎症反应有利于病原体的清除，但如果NF-κB信号通路持续激活，产生的细胞因子过多，就会导致过度炎症反应，对身体组织造成损害. NO能够有效降低伤口组织中促炎性细胞因子的表达水平，同时提高抗炎性细胞因子的表达水平. Chen等人[78]开发了一种多应用微生物水凝胶能够交替产生NO和O_2，NO直接调控炎症因子网络，通过抑制NF-κB信号通路减少促炎因子TNF-α、IL-6的表达，同时激活cGMP-PKG信号通路，上调抗炎因子IL-10水平. 该水凝胶处理后糖尿病小鼠伤口组织中TNF-α和IL-6水平显著降低，IL-10表达量较对照组升高2.3倍. 此外，NO可驱动巨噬细胞表型转换，M2标志物CD206表达升高、M1标志物CD86表达降低，促炎型M1巨噬细胞向抗炎修复型M2巨噬细胞极化，进一步放大抗炎效应. 但NO的抗炎效应依赖局部浓度调控，高浓度NO可能与创面ROS反应生成$ONOO^-$加重组织损伤，且NO在糖尿病患者伤口微环境中对NF-κB通路的调控效率、与高糖/缺氧条件的相互作用仍需临床数据验证. Padaga等人[79]研发了一种NIR响应型多功能纳米系统(PDA@SNP@Ce:Zn NFs)，将盐酸多巴胺和Ce-Zn NFs分散在碱性介质中，使聚多巴胺在Ce:Zn NFs表面自聚合，进一步用SNP修饰. 光激发下，SNP释放NO，下调促炎因子TNF-α的表达，同时Ce:Zn NFs的金属离子与PDA的协同破坏*MRSA*和*SA*的细胞膜结构，有效清除细菌生物膜，对*MRSA*生物膜的抑制率可达87.7%. 在*MRSA*感染的糖尿病大鼠模型中，该纳米系统通过减轻局部炎症反应、促进血管内皮细胞标志物CD44的表达以增强血管生成，加速伤口愈合. 该研究侧重于单菌感染模型，对糖尿病伤口常见的多重耐药菌混合感染的疗效尚未明确. Mu等人[80]通过将NO与积雪草苷(AC)联合，抑制了SRC/STAT3通路，减轻炎症，发挥治疗作用. Ding等人[81]构建一种MXene水凝胶微针贴片，可控释放NO，使M1型巨噬细胞减少，M2型增加; IL-6、TNF-α显著下降，起到抗炎的作用.

4.3 调节伤口微环境

糖尿病伤口持续存在是由于高血糖驱动的代谢功能障碍、氧化应激、慢性炎症、感染和微循环障碍交织在一起的病理微环境，扰乱了有序愈合. 持续的高血糖会导致晚期糖基化终产物积累，锁定巨噬细胞促炎表型，线粒体功能障碍与抗氧化不足导致产生过量的ROS，从而降解细胞外基质并诱导细胞凋亡. 与此同时，免疫力受损与灌注不良引发的慢性感染，会加剧蛋白酶失衡，破坏生长因子信号与胶原蛋白重塑稳定性. 长期缺氧(局部氧分压<30 mmHg)形成缺氧-血管生成悖论，HIF-1α无法充分诱导血管内皮生长因子(VEGF)和血小板源性生长因子，进一步损害内皮功能并维持炎症[82]. 慢性伤口由于长期炎症和细菌定植，通常表现出较高的pH水平(pH 7~9)，碱化环境会进一步抑制成纤维细胞增殖与胶原合成[83]. 在治疗糖尿病伤口的过程中，NO供体可对微环境进行多维调节，并针对这一病理特征的高糖、高pH、氧化应激和慢性炎症等进行了精确干预. Zhao等人[84]开发了一种级联纳米反应器水凝胶(Arg@Zn-MOF-GOx Gel)，其基于硫酸软骨素(CS)和聚醚嵌段共聚物Pluronic(PEO-PPO-PEO三嵌段共聚物)构建. Pluronic在低温下呈溶胶状态便于注射，升温至37°C时可在60~70 s内快速物理交联形成凝胶，同时与CS协同构建多孔三维网络结构，为Zn-MOF、GOx等成分提供稳定负载载体并提升水凝胶机械强度. 如图6(b)所示，该凝胶中的GOx在高血糖环境下被激活，从而降低局部的葡萄糖和pH，同时产生H_2O_2，使

Arg释放NO以调节炎症，为创面愈合提供合适的微环境. 此外，NO供体还可以通过调节伤口微环境中的氧化应激来促进愈合. Yang等人[85]合成了具有pH/脂肪酶响应的聚乙二醇-聚己内酯聚-β-氨基酯三嵌段共聚物胶束(PEG-PCL-PAE, PPE), 用于封装乳酸氧化酶, 还合成了pH响应性H_2O_2自供化学动力学治疗供体CuO_2纳米颗粒, 并将其锚定在MoS_2纳米片的表面, 通过静电相互作用形成复合纳米酶(MSCO). *L*-Arg修饰的壳聚糖(CA)和苯基硼酸修饰的氧化葡聚糖(ODP)通过动态席夫碱键和苯基硼酸键构成自修复水凝胶. 在细菌感染引发的酸性微环境中，水凝胶网络结构解体，释放PPEL胶束与MSCO纳米酶. PPEL在酸性代谢物和脂肪酶存在的情况下释放负载的Lox. Lox催化乳酸分解产生H_2O_2，并与MSCO纳米酶水解的H_2O_2协同催化CA的*L*-Arg产生NO. 在H_2O_2存在下, MoS_2的类过氧化物酶活性增强了Cu^{2+}催化的芬顿反应, 产生了ROS, 在NO的帮助下有效地消灭细菌. 此外，MSCO通过释放的Cu^{2+}发挥GSH消除活性, 进一步削弱细菌的ROS防御能力. 感染消除后, 应重塑再生微环境以促进伤口愈合. 该水凝胶在弱碱性伤口微环境中发挥多种纳米酶活性，有效清除ROS而缓解氧化应激, MSCO缓慢水解释放的Cu^{2+}通过上调VEGF表达，协同*L*-Arg为修复提供营养底物, 来促进血管生成，但对糖尿病伤口高糖微环境的适应性仍需验证. Zhou等人[86]应对糖尿病患者骨缺损微环境研发出一种智能响应型复合水凝胶微球系统(GMCLP)，将LA/Ce基MOF嵌入GelMA水凝胶微球中得到GMCLP，GMCLP能够有效清除ROS，从而改善DM微环境. 在体外高氧化应激条件下, GMCLP有效调节巨噬细胞极化, 增强血管生成并促进成骨.

4.4 促进血管生成与组织修复

炎症因子失调会抑制血管生成并阻碍伤口愈合, 且感染失控时新生血管可能成为病原体增殖的通道, 因此仅控制炎症不足以有效治疗伤口，血管生成与组织修复是糖尿病伤口愈合的核心环节. NO通过激活NO-cGMP信号通路加速血管生成，从而促进内皮细胞的增殖、迁移和管腔形成[87]. Li等人[88]开发了一种由MSNs半包覆的Janus树枝状突起组成的纳米马达, GOx和过氧化氢酶修饰，可以由糖尿病伤口中的内源性葡萄糖提供动力. 体内实验表明, 喷药后糖尿病小鼠模型创面愈合速度比对照组快近30%, VEGF水平明显升高. 此外，Wei等人[89]制备了用MOF-纳米酶和天然抗菌剂绿原酸修饰的多功能京尼平交联壳聚糖基水凝胶，可在逆转细菌感染、优化创面微环境的基础上，通过改善局部氧合、促进血管新生和组织修复来加速感染糖尿病伤口的愈合. Liu等人[90]设计了一种双层微针系统, 其内层包含NO供体，通过S-N键的裂解释放NO，外层涂覆了二氧化锰, 能与H_2O_2反应释放氧气. 这种双层微针系统通过释放NO和氧气激活了PI3K-AKT-mTOR信号通路, 一方面直接靶向血管生成相关靶点(VEGFR2、CD31)，促进内皮细胞增殖与血管管腔形成；另一方面调控神经再生相关分子(BDNF、TrkB)与自噬通路，通过神经血管耦合效应强化组织修复. 体内实验证实, 该系统可显著增加α平滑肌肌动蛋白阳性血管数量，提升胶原沉积有序性, 加速糖尿病小鼠伤口愈合, 但目前对NO/O_2释放比例与血管生成效率的量化关系仍缺乏深入研究. 如图6(c)所示, He等人[91]通过将具有优异光热和抗氧化特性的NIR控释NO高分子纳米颗粒(PPY-PDA-BNN6)封装在动态交联的海藻酸钠衍生水凝胶中，构建了一种多功能海藻酸钠基杂化水凝胶(Gel-S/PPB)，其具有良好的电导率促进细胞间电信号传导以及强大的自由基清除能力以降低氧化应激水平，能够激活PI3K/AKT/eNOS通路，显著提升CD31与VEGF的表达水平. NO直接靶向eNOS磷酸化, 促进内皮细胞迁移与血管新生. 但该研究缺乏对NO浓度依赖性效应的分析, 且对感染状态下血管生成安全性的评估不足.

5 结论与展望

本综述总结了NO供体的设计合成及其在糖尿病伤口治疗中的应用研究进展，根据NO供体的来源及结构将其分为两大类：内源性与外源性NO供体，详细介绍了它们的设计原理、控释机制以及向伤口部位靶向递送的策略. 通过合理的分子设计与材料构建，这些NO供体能够通过抑制细菌生物膜形成、调节巨噬细胞极化以减轻慢性炎症、改善伤口微环境以及促进血管生成与组织修复等机制发挥治疗作用.

由于具有抗炎、抗菌、促进血管生成等良好性能, NO供体在糖尿病伤口治疗领域展现出广阔的应用前景. 然而，目前将NO供体应用于糖尿病伤口中的实际研究仍然存在较多不足. 糖尿病伤口特有的病理微环境(高氧化应激水平、酸性环境、炎性因子等)会影响NO供体的稳定性，从而限制其长期治疗效果. 目前大量研究仍停留在体外模型或小动物实验阶段，这些模型难以完全模拟慢性糖尿病伤口的复杂病理变化，同

时需要大量的资金技术支持，这些因素限制了NO供体在糖尿病伤口治疗中的广泛应用.

因此，后续关于NO供体应用于糖尿病伤口治疗的相关研究，可针对糖尿病复杂伤口环境中的各种不利因素，重点探索如何提高NO供体在该复杂微环境下的稳定性. 同时，探索NO供体与其他治疗策略(如光动力疗法、电刺激疗法或生长因子治疗)的协同作用，以突破单一疗法的局限性. 此外，构建能真实反映糖尿病伤口情况的大动物慢性伤口模型来进一步提升NO供体的使用效果. 未来可借助AI技术对NO的释放动力学及组织修复过程进行预测，实现更精准的监测，为临床治疗方案的应用与发展提供指导.

NO供体在糖尿病伤口治疗中凭借其优秀的生物特性表现出巨大的应用潜力，但也面临来自伤口微环境影响、模型缺陷和资源缺乏等问题. 未来通过优化材料设计、发展多模式联合治疗策略以及完善相关实验模型，有望进一步推动NO供体在慢性伤口治疗中的临床转化，促进NO供体在糖尿病伤口的应用，为因糖尿病并发症造成患者困扰的伤口愈合窘境提供一种切实有效的治疗方案.

参考文献

1 Stancic A, Jankovic A, Korac A, et al. The role of nitric oxide in diabetic skin (patho)physiology. Mech Ageing Dev, 2018, 172: 21–29
2 Liang Y, He J, Guo B. Functional hydrogels as wound dressing to enhance wound healing. ACS Nano, 2021, 15: 12687–12722
3 Giri B, Dey S, Das T, et al. Chronic hyperglycemia mediated physiological alteration and metabolic distortion leads to organ dysfunction, infection, cancer progression and other pathophysiological consequences: an update on glucose toxicity. Biomed Pharmacother, 2018, 107: 306–328
4 Uberoi A, McCready-Vangi A, Grice E A. The wound microbiota: microbial mechanisms of impaired wound healing and infection. Nat Rev Microbiol, 2024, 22: 507–521
5 Costa M L, Achten J, Knight R, et al. Effect of incisional negative pressure wound therapy vs standard wound dressing on deep surgical site infection after surgery for lower limb fractures associated with major trauma. JAMA, 2020, 323: 519
6 Zhou J, Pan W, Li X, et al. The important role of the inorganic nitrate cycle mediated by the oral salivary glands in systemic health (in Chinese). Chin Sci Bull, 2023, 68: 4726–4736 [周建, 潘雯, 李晓钰, 等. 经口腔唾液腺转运的硝酸盐循环对全身健康的重要作用. 科学通报, 2023, 68: 4726–4736]
7 Miller M R, Megson I L. Recent developments in nitric oxide donor drugs. Br J Pharmacol, 2007, 151: 305–321
8 Cho H, Lai C C, Bonnavion R, et al. Endothelial insulin resistance induced by adrenomedullin mediates obesity-associated diabetes. Science, 2025, 387: 674–682
9 Huang X, Shen Z, Deng Q, et al. Butterfly-shaped dendrimers with photosensitizer recruitment function for enhanced light-controlled precise cascaded ROS and NO release in multimodal diabetic foot ulcers infections treatment. Chem Eng J, 2025, 505: 159380
10 Tu C, Lu H, Zhou T, et al. Promoting the healing of infected diabetic wound by an anti-bacterial and nano-enzyme-containing hydrogel with inflammation-suppressing, ROS-scavenging, oxygen and nitric oxide-generating properties. Biomaterials, 2022, 286: 121597
11 Xiong Y, Li J, Jiang X, et al. Nitric oxide-releasing nanoscale metal-organic layer overcomes hypoxia and reactive oxygen species diffusion barriers to enhance cancer radiotherapy. Adv Sci, 2025, 12: 2413518
12 Ford P C. Metal complex strategies for photo-uncaging the small molecule bioregulators nitric oxide and carbon monoxide. Coord Chem Rev, 2018, 376: 548–564
13 Keam S J. Berdazimer topical gel, 10.3%: first approval. Drugs, 2024, 84: 363–368
14 Sherman A J, Davis Iii C A, Klocke F J, et al. Blockade of nitric oxide synthesis reduces myocardial oxygen consumption *in vivo*. Circulation, 1997, 95: 1328–1334
15 Albornoz L, Bandi J C, Otaso J C, et al. Prolonged bleeding time in experimental cirrhosis: role of nitric oxide. J Hepatol, 1999, 30: 456–460
16 Vaughn M W, Kuo L, Liao J C. Effective diffusion distance of nitric oxide in the microcirculation. Am J Physiol-Heart Circulatory Physiol, 1998, 274: H1705–H1714
17 Kawachi S, Leffer D J, Van Der Heyde H C, et al. Role of different nitric oxide synthese (NOS) isoforms in the regulation of endothelial cell adhesion molecule (ECAM) expression *in vivo*. Gastroenterology, 2000, 118: A827
18 Cahill P A, Redmond E M, Hodges R, et al. Increased endothelial nitric oxide synthase activity in the hyperemic vessels of portal hypertensive rats. J Hepatol, 1996, 25: 370–378
19 Andrabi S M, Sharma N S, Karan A, et al. Nitric oxide: physiological functions, delivery, and biomedical applications. Adv Sci, 2023, 10: 2303259
20 Pawloski J R, Hess D T, Stamler J S. Export by red blood cells of nitric oxide bioactivity. Nature, 2001, 409: 622–626
21 He T, Li W H, Tian Q M, et al. Research progress of nitric oxide and nitric oxide synthase in ocular diseases (in Chinese). Int J Eye Sci, 2024, 24:

1917–1921 [贺婷, 李文慧, 田庆梅, 等. 一氧化氮及一氧化氮合酶在眼部疾病中的研究进展. 国际眼科杂志, 2024, 24: 1917–1921]
22 Janaszak-Jasiecka A, Płoska A, Wierońska J M, et al. Endothelial dysfunction due to eNOS uncoupling: Molecular mechanisms as potential therapeutic targets. Cell Mol Biol Lett, 2023, 28: 21
23 Bakker J, Grover R, McLuckie A, et al. Administration of the nitric oxide synthase inhibitor NG-methyl-l-arginine hydrochloride (546C88) by intravenous infusion for up to 72 hours can promote the resolution of shock in patients with severe sepsis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study (study no. 144-002)*. Crit Care Med, 2004, 32: 1–12
24 Wang K, Jiang L, Qiu L. Near infrared light triggered ternary synergistic cancer therapy via L-arginine-loaded nanovesicles with modification of PEGylated indocyanine green. Acta BioMater, 2022, 140: 506–517
25 Jaffrey S R, Erdjument-Bromage H, Ferris C D, et al. Protein S-nitrosylation: a physiological signal for neuronal nitric oxide. Nat Cell Biol, 2001, 3: 193–197
26 Oh B K, Meyerhoff M E. Spontaneous catalytic generation of nitric oxide from *S*-nitrosothiols at the surface of polymer films doped with lipophilic copper(II) complex. J Am Chem Soc, 2003, 125: 9552–9553
27 Giustarini D, Milzani A, Colombo R, et al. Nitric oxide, S-nitrosothiols and hemoglobin: is methodology the key? Trends Pharmacol Sci, 2004, 25: 311–316
28 Premont R T, Reynolds J D, Zhang R, et al. Role of nitric oxide carried by hemoglobin in cardiovascular physiology. Circ Res, 2020, 126: 129–158
29 Sun C W, Yang J, Kleschyov A L, et al. Hemoglobin β93 cysteine is not required for export of nitric oxide bioactivity from the red blood cell. Circulation, 2019, 139: 2654–2663
30 Gori T, Parker J D. Long-term therapy with organic nitrates. J Am Coll Cardiol, 2004, 44: 632–634
31 Bath P M, Scutt P, Anderson C S, et al. Prehospital transdermal glyceryl trinitrate in patients with ultra-acute presumed stroke (RIGHT-2): an ambulance-based, randomised, sham-controlled, blinded, phase 3 trial. Lancet, 2019, 393: 1009–1020
32 Aoki H, Inoue M, Mizobe T, et al. Platelet function is inhibited by nitric oxide liberation during nitroglycerin-induced hypotension anaesthesia. Br J Anaesthesia, 1997, 79: 476–481
33 Liu T, Zhang M, Mukosera G T, et al. L-NAME releases nitric oxide and potentiates subsequent nitroglycerin-mediated vasodilation. Redox Biol, 2019, 26: 101238
34 Kapil V, Khambata R S, Jones D A, et al. The noncanonical pathway for *in vivo* nitric oxide generation: the nitrate-nitrite-nitric oxide pathway. Pharmacol Rev, 2020, 72: 692–766
35 Bai R, Zhu J, Bai Z, et al. Second generation β-elemene nitric oxide derivatives with reasonable linkers: potential hybrids against malignant brain glioma. J Enzyme Inhibition Med Chem, 2022, 37: 379–385
36 Gu G, Chen C, Zhang S, et al. Self-assembly dual-responsive NO donor nanoparticles for effective cancer therapy. ACS Appl Mater Interfaces, 2021, 13: 50682–50694
37 Jo Y S, van der Vlies A J, Gantz J, et al. Micelles for delivery of nitric oxide. J Am Chem Soc, 2009, 131: 14413–14418
38 Parzuchowski P G, Frost M C, Meyerhoff M E. Synthesis and characterization of polymethacrylate-based nitric oxide donors. J Am Chem Soc, 2002, 124: 12182–12191
39 Paul S, Ghosh S, Kumar M, et al. Water-soluble napthalimide-conjugated *N*-nitrosamine-based block copolymers for photoinduced nitric oxide delivery and cell imaging. ACS Appl Polym Mater, 2024, 6: 1075–1085
40 Li S, Blackburn N W, Ward C L, et al. On-demand nitric oxide generation via thermal decomposition of *N*-trityl dihydro-1,2-oxazines. Angew Chem Int Ed, 2025, 64: e202419113
41 Lee T Y, Lu H H, Cheng H T, et al. Delivery of nitric oxide with a pH-responsive nanocarrier for the treatment of renal fibrosis. J Control Release, 2023, 354: 417–428
42 Song M, Li L, Liu J, et al. Peroxynitrite-scavenging organosilica nanomedicines for light-controllable NO release and precision on-demand glaucoma therapy. ACS Nano, 2023, 17: 20979–20990
43 Kocere A, Resseguier J, Wohlmann J, et al. Real-time imaging of polymersome nanoparticles in zebrafish embryos engrafted with melanoma cancer cells: localization, toxicity and treatment analysis. EBioMedicine, 2020, 58: 102902
44 Tsikas D, Schwedhelm K S, Surdacki A, et al. S-Nitroso-N-acetyl-L-cysteine ethyl ester (SNACET) and N-acetyl-L-cysteine ethyl ester (NACET)–Cysteine-based drug candidates with unique pharmacological profiles for oral use as NO, H_2S and GSH suppliers and as antioxidants: results and overview. J Pharm Anal, 2018, 8: 1–9
45 Ghalei S, Hopkins S, Douglass M, et al. Nitric oxide releasing halloysite nanotubes for biomedical applications. J Colloid Interface Sci, 2021, 590: 277–289
46 Tabish T A, Hussain M Z, Zhu Y, et al. Synthesis and characterization of amine-functionalized graphene as a nitric oxide-generating coating for vascular stents. Appl Phys Rev, 2024, 11: 31422
47 Fan J, He N, He Q, et al. A novel self-assembled sandwich nanomedicine for NIR-responsive release of NO. Nanoscale, 2015, 7: 20055–20062

48 Yang J, Jia D, Qiao J, et al. Controlled nitric oxide-releasing nanovehicles for enhanced infected wound healing: a study on PDA@BNN6 encapsulated in GelMA hydrogel. IJN, 2024, Volume 19: 11499–11516

49 Zhou X, Zhao B B, Wang L, et al. A glucose-responsive nitric oxide release hydrogel for infected diabetic wounds treatment. J Control Release, 2023, 359: 147–160

50 Cheng J, Gan G, Zheng S, et al. Biofilm heterogeneity-adaptive photoredox catalysis enables red light-triggered nitric oxide release for combating drug-resistant infections. Nat Commun, 2023, 14: 7510

51 Zhang C X, Lippard S J. New metal complexes as potential therapeutics. Curr Opin Chem Biol, 2003, 7: 481–489

52 Dieckmann V, Imlau M, Taffa D H, et al. Phototriggered NO and CN release from $[Fe(CN)_5NO]^{2-}$ molecules electrostatically attached to TiO_2 surfaces. Phys Chem Chem Phys, 2010, 12: 3283

53 Tsai M L, Tsou C C, Liaw W F. Dinitrosyl iron complexes (DNICs): from biomimetic synthesis and spectroscopic characterization toward unveiling the biological and catalytic roles of DNICs. Acc Chem Res, 2015, 48: 1184–1193

54 D'Autréaux B, Horner O, Oddou J L, et al. Spectroscopic description of the two nitrosyl−iron complexes responsible for fur inhibition by nitric oxide. J Am Chem Soc, 2004, 126: 6005–6016

55 Sanina N A, Kozub G I, Zhukova O S, et al. Synthesis, structure, NO donor activity of iron–sulfur nitrosyl complex with 2-aminophenol-2-yl and its antiproliferative activity against human cancer cells. J Coord Chem, 2013, 66: 3602–3618

56 Rose M J, Fry N L, Marlow R, et al. Sensitization of ruthenium nitrosyls to visible light via direct coordination of the dye resorufin: trackable NO donors for light-triggered NO delivery to cellular targets. J Am Chem Soc, 2008, 130: 8834–8846

57 Liu C, Guo L, Wang Y, et al. Delivering metal ions by nanomaterials: turning metal ions into drug-like cancer theranostic agents. Coord Chem Rev, 2023, 494: 215332

58 Yu Y T, Shi S W, Wang Y, et al. A ruthenium nitrosyl-functionalized magnetic nanoplatform with near-infrared light-controlled nitric oxide delivery and photothermal effect for enhanced antitumor and antibacterial therapy. ACS Appl Mater Interfaces, 2020, 12: 312–321

59 Bai Q, Wang M, Liu J, et al. Porous molybdenum nitride nanosphere as carrier-free and efficient nitric oxide donor for synergistic nitric oxide and chemo/sonodynamic therapy. ACS Nano, 2023, 17: 20098–20111

60 Vallet-Regí M. Our contributions to applications of mesoporous silica nanoparticles. Acta BioMater, 2022, 137: 44–52

61 Feng Y, Zhang H, Xie X, et al. Cascade-activatable NO release based on GSH-detonated "nanobomb" for multi-pathways cancer therapy. Mater Today Bio, 2022, 14: 100288

62 Zheng F, Zhang P, Zhang Y, et al. Aptamer-modified mesoporous silica nanoparticle for nitric oxide-enhanced targeted sonodynamic therapy against lung cancer. ACS Appl Nano Mater, 2025, 8: 5179–5192

63 Wang Z H, Zeng X, Huang W, et al. Bioactive nanomotor enabling efficient intestinal barrier penetration for colorectal cancer therapy. Nat Commun, 2025, 16: 1678

64 Pinto R V, Antunes F, Pires J, et al. Vitamin B3 metal-organic frameworks as potential delivery vehicles for therapeutic nitric oxide. Acta BioMater, 2017, 51: 66–74

65 Xia M, Yan Y, Pu H, et al. Glutathione responsive nitric oxide release for enhanced photodynamic therapy by a porphyrinic MOF nanosystem. Chem Eng J, 2022, 442: 136295

66 Su L, Dong C, Liu L, et al. Low-temperature trigger nitric oxide nanogenerators for anti-biofilm and wound healing. Adv Fiber Mater, 2024, 6: 512–528

67 Li Q R, Niu M T, Liu L M, et al. Bioinspired Hf-based metal-organic framework radiosensitizer for nitric oxide-assisted radio-immunotherapy. Nano Today, 2024, 58: 102447

68 Jin Y, Liu S, Wang X, et al. Multifunctional microneedle patches loaded with engineered nitric oxide-releasing nanocarriers for targeted and synergistic chronic wound therapy. Adv Mater, 2025, 37: 2413108

69 Chen Z, Zhang H, Lyu Y, et al. Octopus-inspired adaptive molecular motion for synergistic photothermal and nitric oxide antibacterial therapy in diabetic wound repair. Adv Funct Mater, 2024, 34: 2402591

70 Theivendran S, Gu Z, Tang J, et al. Nanostructured organosilica nitric oxide donors intrinsically regulate macrophage polarization with antitumor effect. ACS Nano, 2022, 16: 10943–10957

71 Ma H, Tang Y, Rong F, et al. Surface charge adaptive nitric oxide nanogenerator for enhanced photothermal eradication of drug-resistant biofilm infections. Bioactive Mater, 2023, 27: 154–167

72 Kalia M, Resch M D, Cherny K E, et al. The alginate and motility regulator AmrZ is essential for the regulation of the dispersion response by *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. mSphere, 2022, 7: e00505–22

73 Palza H, Barraza B, Olate-Moya F. An overview for the design of antimicrobial polymers: from standard antibiotic-release systems to topographical and smart materials. Annu Rev Mater Res, 2022, 52: 1–24

74 Rouillard K R, Novak O P, Pistiolis A M, et al. Exogenous nitric oxide improves antibiotic susceptibility in resistant bacteria. ACS Infect Dis,

2021, 7: 23–33
75 Yang H, Chen Q, Qiang H, et al. Corrole-based photothermal nanocomposite hydrogel with nitric oxide release for diabetic wound healing. Acta BioMater, 2025, 192: 431–445
76 Huang T, Yu Z, Yuan B, et al. Synergy of light-controlled Pd nanozymes with NO therapy for biofilm elimination and diabetic wound treatment acceleration. Mater Today Chem, 2022, 24: 100831
77 Weller R, Finnen M J. The effects of topical treatment with acidified nitrite on wound healing in normal and diabetic mice. Nitric Oxide, 2006, 15: 395–399
78 Chen H H, Fu F S, Chen Q W, et al. Two-pronged microbe delivery of nitric oxide and oxygen for diabetic wound healing. Nano Lett, 2023, 23: 5595–5602
79 Padaga S G, Paul M, Banerjee T, et al. Hybrid metallic nanozyme with nitric oxide-releasing photothermal coating for accelerated infected diabetic wound healing. J Nanobiotechnol, 2025, 23: 630
80 Mu X, Chen J, Zhu H, et al. Asiaticoside–nitric oxide synergistically accelerate diabetic wound healing by regulating key metabolites and SRC/STAT3 signaling. Burns Trauma, 2025, 13: tkaf009
81 Ding W, Wu X, Cheng Y, et al. MXene hydrogel microneedles with nitric oxide and HIF-1α plasmid controllable releasing for wound healing. Engineering, 2025, 53: 301–310
82 Yu L, Sun X, Zhang X, et al. Nanoenzyme-engineered hydrogels reprogram wound microenvironment to accelerate diabetic wound healing. Coord Chem Rev, 2026, 549: 217376
83 Sha Z, Li J, Song Y, et al. Self-pumping, pH-responsive Janus fibrous dressing for enhanced immunomodulation and accelerated diabetic wound healing. Nano Today, 2025, 65: 102847
84 Xiang G, Wang B, Zhang W, et al. A Zn-MOF-GOx-based cascade nanoreactor promotes diabetic infected wound healing by NO release and microenvironment regulation. Acta BioMater, 2024, 182: 245–259
85 Yang Y, Wang J, Huang S, et al. Bacteria-responsive programmed self-activating antibacterial hydrogel to remodel regeneration microenvironment for infected wound healing. Natl Sci Rev, 2024, 11: nwae044
86 Zhou Z, Zhang Y, Liu S, et al. Hydrogel microspheres incorporating L-arginine/cerium-based metal-organic frameworks with reactive oxygen species scavenging and nitric oxide release for diabetic bone defects therapy. Chem Eng J, 2025, 523: 168808
87 Shen Z, Zhao X X, Cao Y J, et al. cGMP participates in the regulation of NO on mouse blastocyst adhesion expansion and MMP-2 secretion (in Chinese). Chin Sci Bull, 2004, 49: 769–772 [沈政, 赵兴绪, 曹宇静, 等. cGMP参与NO对小鼠胚泡黏附扩展及MMP-2分泌的调节. 科学通报, 2004, 49: 769–772]
88 Lin J, Lian C, Xu L, et al. Hyperglycemia targeting nanomotors for accelerated healing of diabetic wounds by efficient microenvironment remodeling. Adv Funct Mater, 2025, 35: 2417146
89 Wei Y, Chen H, Zhou Z, et al. Kill two birds with one stone: dual-metal MOF-nanozyme-decorated hydrogels with ROS-scavenging, oxygen-generating, and antibacterial abilities for accelerating infected diabetic wound healing. Small, 2024, 20: 2403679
90 Liu C, Liu K, Zhang D, et al. Dual-layer microneedles with NO/O_2 releasing for diabetic wound healing via neurogenesis, angiogenesis, and immune modulation. Bioactive Mater, 2025, 46: 213–228
91 He C, Bi S, Zhang L, et al. An antioxidative sodium alginate hybrid hydrogel with NIR-controlled NO releasing for diabetic wound healing via reduced inflammation and enhanced angiogenesis. Carbohydrate Polyms, 2025, 366: 123913

Summary for “一氧化氮供体的设计合成及用于糖尿病伤口治疗的研究”

Nitric oxide donors: design, synthesis, and application in diabetic wound treatment

Yu-Wei Luo, Cai-Yi Sun, Pei-Xin Qiu, Yun-Ze Xu, Ying Fang & Chao-Ping Fu*

Fujian Provincial Key Laboratory of Biochemical Technology, Institute of Biomaterials and Tissue Engineering, Huaqiao University, Xiamen 361021, China

* Corresponding author, E-mail: fuchp@hqu.edu.cn

Nitric oxide (NO) is an endogenous signaling molecule that plays essential roles in tissue repair by regulating immune responses cell activity, promotes promoting angiogenesis formation of new blood vessels, and support extracellular matrix remodeling. In diabetic wounds, NO production is markedly reduced because nitric oxide synthase (NOS) activity is impaired under hyperglycemic and oxidative stress conditions. The deficiency contributes to persistent inflammation, bacterial colonization, and insufficient vascularization, thereby collectively delaying tissue regeneration. Accordingly, restoring local NO bioavailability has emerged as a promising therapeutic strategy for diabetic wound management. This strategy directly targets the key pathological barriers that cause delayed healing in diabetic wounds.

This review summarizes recent advances in the design and delivery of NO-based therapeutic systems for diabetic wound healing. It first outlines the biological basis of endogenous NO generation and then discusses major classes of exogenous NO donors, including organic nitrates, S-nitrosothiols, metal nitrosyl complexes, and diazeniumdiolates, with emphasis on their distinct release mechanisms, stability, and therapeutic kinetics. These differences provide an important foundation for selecting suitable NO sources for specific wound conditions. Organic nitrates depend on enzymatic catalysis, S-nitrosothiols undergo thermal or photochemical cleavage, and diazeniumdiolates release NO spontaneously under physiological pH. A comprehensive understanding of these characteristics helps to achieve more precise and effective NO-based therapy.

Diabetic wounds usually exhibit a complex microenvironment with high glucose, low pH, excessive oxidative stress, and chronic infection, which greatly restricts the activity and stability of traditional NO donors. Therefore, the design of intelligent and microenvironment-responsive NO release systems has become a research hotspot. By introducing responsive groups and combining them with biocompatible carriers, these systems can achieve on-demand and sustained NO release, reduce toxic side effects, and better adapt to the special pathological state of diabetic wounds, thus significantly improving the safety and efficiency of treatment.

The rational design of NO donors and delivery platforms aims to achieve controlled, localized, and sustained NO release that better matches physiological repair demands. Current strategies include molecular modification to improve solubility and biocompatibility, the incorporation of pH-, enzyme-, or reactive oxygen species-responsive moieties for on-demand release, and integration with biomaterial carriers, such as hydrogels, nanofibers, microneedles, and nanoparticles, to enhance wound-site retention and therapeutic consistency. Such systems not only prolong NO availability but also help create a favorable microenvironment for granulation tissue formation and vascular regeneration. These optimized delivery systems greatly enhance the practicality of NO therapy in chronic and hard-to-heal wounds.

Despite these advances, several challenges still limit clinical translation. Precise regulation of NO release remains difficult, as excessive NO may cause oxidative damage whereas insufficient release compromises therapeutic efficacy. In addition, the hostile diabetic wound microenvironment can impair donor stability and release efficiency. Moreover, the long-term biosafety of synthetic donors, including their degradation byproducts and potential off-target effects, requires further evaluation before clinical translation can be achieved.

Future research should focus on the development of smart NO-releasing systems with improved responsiveness, spatiotemporal control, and biological adaptability. Combining NO-based therapies with antibiotics, growth factors, or stem cells further enhances therapeutic outcomes by simultaneously addressing infection, inflammation, and angiogenic insufficiency. Overall, continued advances in molecular engineering and biomaterial-assisted delivery are expected to accelerate the development of clinically translatable NO-based platforms for chronic diabetic wound repair. These progressive studies will provide new and reliable solutions for clinical diabetic wound treatment and ultimately improve the quality of life for diabetic patients.

nitric oxide, diabetic wound healing, nitric oxide donors, intelligent delivery systems, collaborative treatment

doi: 10.1360/CSB-2025-5753