

# 胆红素超分子纳米药物的构建及其性能研究

程苏灿<sup>1</sup>, 陆钰嫻<sup>2</sup>, 田艳雯<sup>1</sup>, 左心怡<sup>1</sup>, 张宜鑫<sup>1</sup>, 丁月<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>南通大学化学化工学院, 江苏 南通

<sup>2</sup>南通大学医学院, 江苏 南通

收稿日期: 2025年7月28日; 录用日期: 2025年9月16日; 发布日期: 2025年9月25日

## 摘要

我们设计制备了一种胆红素(BR)超分子纳米药物SNBR/DOX, 它是由阴离子水溶性联苯拓展型柱[6]芳烃(AWBpP6)、吡啶末端修饰的聚赖氨酸-胆红素共轭物(PBR)基于主客体识别作用, 并封装阿霉素(DOX)构建而成。该胆红素超分子纳米药物具有较强的清除氧气和活性氧的能力, 在氧气和活性氧的作用下, 疏水性的胆红素可转变为亲水性的胆绿素(BV), 从而使超分子纳米药物发生解组装, 释放出化疗药物阿霉素, 实现化疗(CT)。同时, 在808 nm的近红外光照射下, 生成的胆绿素能够将近红外光转换为热能, 实现光热治疗(PTT)。

## 关键词

药物递送, 胆红素, 光热疗法, 主客体作用, 超分子纳米前药

# Construction and Property Research of Bilirubin Supramolecular Nanomedicine

Sucan Cheng<sup>1</sup>, Yuyuan Lu<sup>2</sup>, Yanwen Tian<sup>1</sup>, Xinyi Zuo<sup>1</sup>, Yixin Zhang<sup>1</sup>, Yue Ding<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>School of Chemistry and Chemical Engineering, Nantong University, Nantong Jiangsu

<sup>2</sup>Medical School, Nantong University, Nantong Jiangsu

Received: Jul. 28<sup>th</sup>, 2025; accepted: Sep. 16<sup>th</sup>, 2025; published: Sep. 25<sup>th</sup>, 2025

## Abstract

We designed and prepared a bilirubin (BR) supramolecular nanomedicine, SNBR/DOX, which was constructed by anionic watersoluble [2]biphenyl-extended-pillar [6]arenes (AWBpP6), pyridinium-terminal-modified polylysine-bilirubin conjugate (PBR), and encapsulated doxorubicin (DOX) based

\*通讯作者。

文章引用: 程苏灿, 陆钰嫻, 田艳雯, 左心怡, 张宜鑫, 丁月. 胆红素超分子纳米药物的构建及其性能研究[J]. 有机化学研究, 2025, 13(3): 311-318. DOI: 10.12677/jocr.2025.133031

on host-guest interactions. Owing to the strong capability to scavenge oxygen and reactive oxygen species, the hydrophobic BR could be transformed into hydrophilic biliverdin (BV) under the action of oxygen and reactive oxygen species. The transformation from BR to BV induced the disassembly of supramolecular nanoprodug to release chemotherapy drug DOX to realize chemotherapy (CT). Meanwhile, upon irradiation with 808 nm near-infrared light, BV could absorb near-infrared light for conversion into heat energy to realize photothermal therapy (PTT).

## Keywords

Drug Delivery, Bilirubin, Photothermal Therapy, Host-Guest Interactions, Supramolecular Nanoprodug

Copyright © 2025 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/>



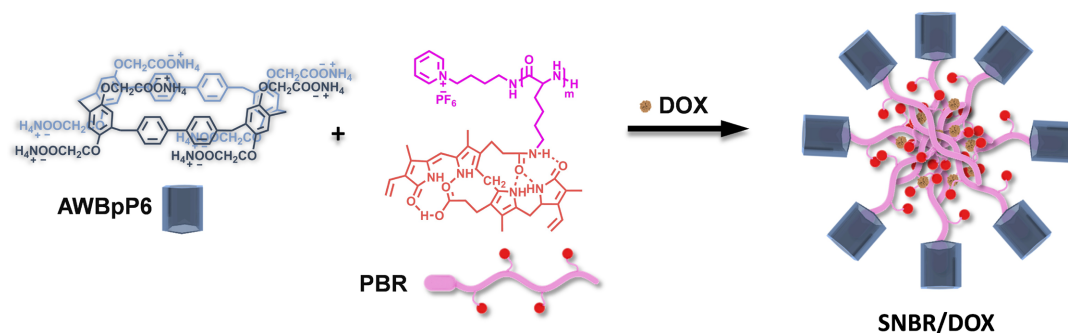
Open Access

## 1. 引言

胆红素(BR)作为一种黄色胆色素,是血红素、肌红蛋白或酶在分解代谢途径中的最终代谢产物,主要源自人体内老化的红血球。它具备极高的生物相容性与生物安全性[1][2]。长期以来,针对胆红素的研究主要聚焦于其神经毒性,尤其是新生儿黄疸,以及其他诸如肝炎、精神障碍和脑损伤(特别是新生儿脑损伤)等有害疾病[3]。20 世纪 80 年代,Stocker 等人首次证实了胆红素对氧化损伤具有保护作用[4]。随后,胆红素较强的抗氧化和抗炎特性逐渐被发现,并引起了人们的关注。然而,胆红素在生理 pH 值条件下不溶于水,这一特性限制了其在医药领域的应用[5][6]。纳米药物在诊断、给药和成像等领域的成功运用,推动了胆红素在生物医学领域的发展[7]-[9]。例如,Jon 等人成功运用 BR 纳米颗粒作为 ROS 反应的药物递送载体,通过包封常规化疗药物,有效抑制了肿瘤生长并消除炎症,这表明其在生物医学领域拥有广阔的应用前景[10]。

此外,胆红素在消耗氧和活性氧之后,会转变为胆绿素(BV)[11]。胆绿素是一种深绿色的胆汁色素,也是血红蛋白分解的副产品。近年来,内源性代谢产物胆绿素被证实具备较高的光热转换效率、更广泛的近红外吸收特性,以及显著提升的光稳定性[12]。例如,Xing 等人报告称,胆绿素与纳米试剂在轻度近红外照射下能够有效提高肿瘤温度,进而诱导高效的光热肿瘤消融,实现光热疗法(PTT)[13]。光热疗法在肿瘤治疗领域备受关注,不仅肿瘤根除效率高,而且不良反应较小。但是,鉴于光穿透深度存在一定的局限性,且照射过程中热分布不均匀,使得单次的 PTT 很难完全抑制肿瘤生长[14]-[18]。因此,将光热疗与化疗相结合,以解决单一治疗方式的局限性,以实现“1 + 1 > 2”的协同治疗效果。

本文中,我们设计并制备了胆红素超分子纳米药物 SNBR/DOX,它是由阴离子水溶性联苯拓展型柱[6]芳烃(AWBpP6)、吡啶末端修饰的聚赖氨酸-胆红素共轭物(PBR)和阿霉素(DOX)通过 AWBpP6 和吡啶之间的主体识别作用、亲疏水作用力和  $\pi$ - $\pi$  堆积作用的联合作用下在水中自组装得到的(图 1)。在 SNBR/DOX 通过内吞作用进入肿瘤细胞后,疏水性的胆红素通过与氧气或活性氧发生反应,转化为亲水性的氧化代谢产物胆绿素,从而导致该超分子纳米药物发生解组装并释放出阿霉素,实现化疗。此外,转化后的胆绿素在近红外光(808 nm, 1.0 W/cm<sup>2</sup>, 5 min)照射下表现出较高的光热转换效率,使温度升高,杀死肿瘤细胞,用于光热疗法。细胞毒性的结果表明该胆红素超分子纳米药物具有良好的光热疗-化疗(PTT-CT)的协同抗肿瘤效果。



**Figure 1.** The schematic illustration of the fabrication of bilirubin supramolecular nanomedicine SNBR/DOX

**图 1.** SNBR/DOX 胆红素超分子纳米药物的制备示意图

## 2. 实验

### 2.1. 试验原料与仪器

1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐、N-羟基丁二酰亚胺和胆红素购自上海阿拉丁试剂有限公司。二甲基亚砜和二氯甲烷和无水乙醚购自国药集团。参考已有文献得到吡啶-聚(L-赖氨酸)(P-PLL) [8]。核磁共振波谱仪的型号为 AgilentAV-400 购于美国 Agilent 公司。Zetasizer Nano ZS90 纳米粒度电位仪购于英国马尔文仪器公司。

### 2.2. 胆红素超分子纳米药物的制备及表征

#### 2.2.1. PBR 的合成

取 58.5 mg 胆红素和 23.6 mg 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐和 6.9 mg N-羟基丁二酰亚胺溶解在 5 mL 干燥的二甲基亚砜中，在室温下搅拌 10 分钟后，加入 20.68 mg 吡啶-聚(L-赖氨酸)固体，在氮气氛围下搅拌 4 小时。加入乙酸乙酯 200 mL 去除游离的胆红素。将所得沉淀用 0.1 M 盐酸和乙醇洗涤，经真空干燥得到固体吡啶-聚(L-赖氨酸-胆红素)(PBR) 39.2 mg，产率是 61.4%。

#### 2.2.2. 胆红素超分子纳米药物 SNBR/DOX 的制备

将 PBR (5 mg)和 DOX (2 mg)加入 1 mL DMF 中，搅拌过夜后缓慢滴加 10 mL AWBpP6 (3 mg)的去离子水溶液，继续搅拌 24 h。搅拌结束后，将溶液置于分子量 1000 的透析袋中，用 500 mL 去离子水透析 48 h，每 6 h 换一次去离子水，透析结束后，冷冻干燥得到胆红素超分子纳米药物 SNBR/DOX。

### 2.3. 胆红素超分子纳米药物 SNBR/DOX 的性能研究

#### 2.3.1. 胆红素超分子纳米药物 SNBR/DOX 的药物释放

将 5 mL 1 mg/mL 的胆红素超分子纳米药物 SNBR/DOX 溶液置于透析袋(分子量 1000)中，然后分别置于含有 DMSO (1 M)的 PBS 溶液或同时含有 DMSO (1 M)和  $\text{H}_2\text{O}_2$  (50  $\mu\text{M}$ )的 PBS 溶液中，于 37℃ 进行透析，其中光照组，用 808 nm 1.0 W/cm<sup>2</sup> 近红外光进行照射 5 min，在预设的时间点更换相同体积的透析液于透析袋中，通过紫外-可见光谱测定更换的溶液中 DOX 的含量。

#### 2.3.2. 胆红素超分子纳米药物 SNBR/DOX 的细胞毒性

在 96 孔板中，以每孔  $1.0 \times 10^4$  的密度种入 HeLa 细胞。培养 12 h 后去除培养基，分别加入含有不同浓度的 SNBR/DOX 的培养基培养 48 h，其中光照组在培养 4 h 后用波长为 808 nm、功率为 1.0 W/cm<sup>2</sup> 的近红外光进行照射 5 min，然后继续培养 44 h。培养结束后除去培养基，通过 MTT 方法进行细胞活性的测试。

### 3. 结果与讨论

#### 3.1. 设计原理

##### 胆红素超分子纳米前药 SNBR/DOX 的制备与表征

本文设计合成了吡啶末端修饰的聚赖氨酸-胆红素共轭物(PBR)。具体的合成过程如图2所示：通过参考文献制备得到吡啶末端修饰的聚赖氨酸 P-PLL，再通过酰胺化反应胆红素接枝在 P-PLL 的侧基上，得到产物 PBR，其  $^1\text{H}$  NMR 谱图如图3所示。

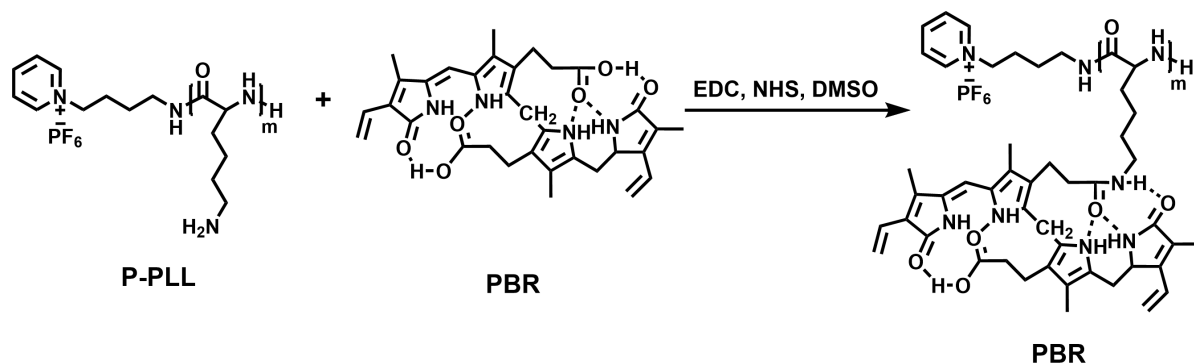


Figure 2. Synthesis of PBR

图 2. PBR 的合成步骤

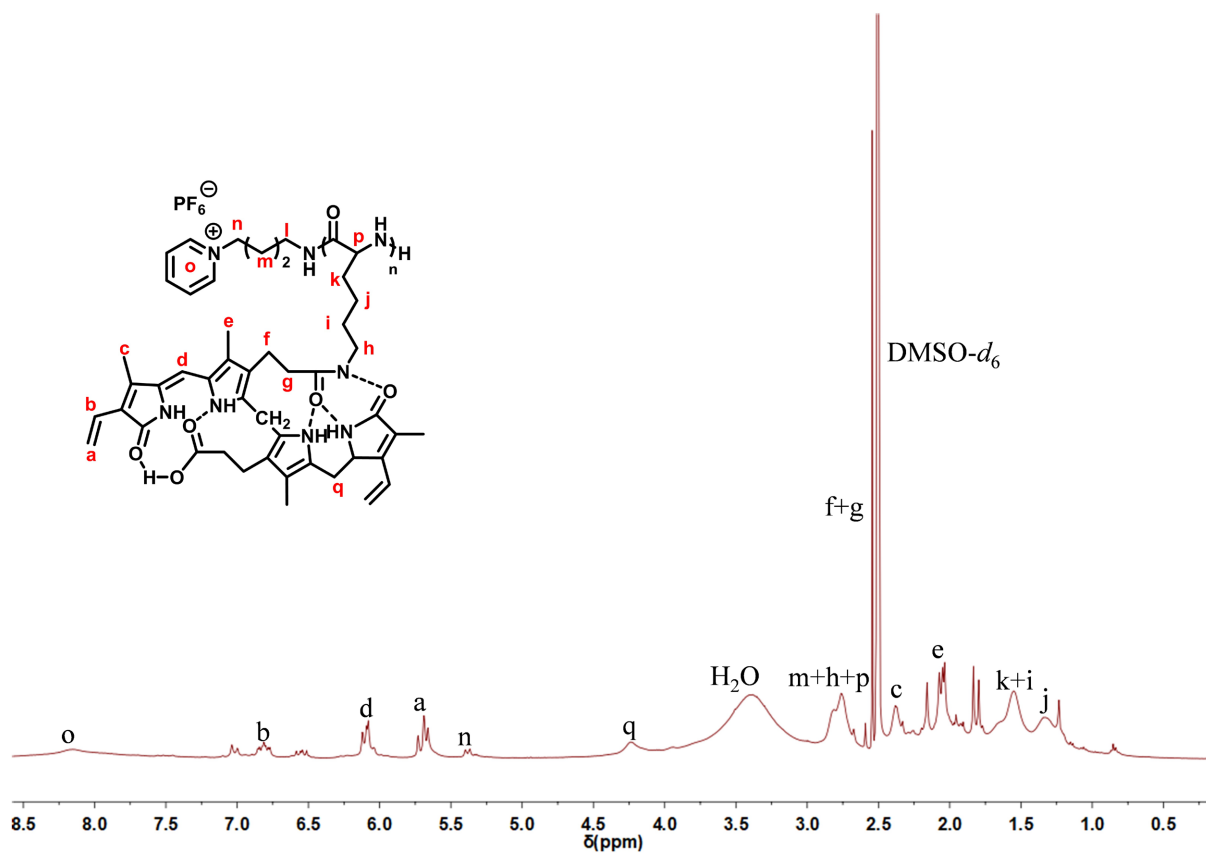


Figure 3.  $^1\text{H}$  NMR spectra of PBR

图 3. PBR 的  $^1\text{H}$  NMR 图谱

接着, 我们通过透析法制备了胆红素超分子纳米前药 SNBR/DOX, 其由 PBR、AWBpP6 和 DOX 通过 AWBpP6 和吡啶之间的主体识别作用以及亲疏水作用力的协同作用下自组装形成。SNBR/DOX 的粒径由动态光散射(DLS)进行表征。如图 4 所示, SNBR/DOX 的流体力学粒径是  $125.1 \pm 2.0$  nm, 多分散性指数(PDI)是  $0.11 \pm 0.02$ 。该 DLS 数据显示 SNBR/DOX 是粒径均一且小于 200 nm 的纳米粒子, 这样的纳米药物具有很好的高通透性和滞留效应(EPR 效应), 使其在血液循环过程中能够被动靶向到肿瘤组织, 提高药物在肿瘤部位的富集[19]-[21]。

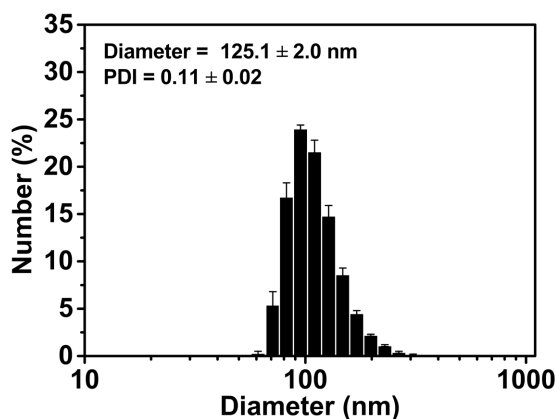


Figure 4. The DLS (B) data of SNBR/DOX  
图 4. SNBR/DOX 的 DLS 数据

### 3.2. 胆红素超分子纳米药物 SNBR/DOX 的光热性能研究

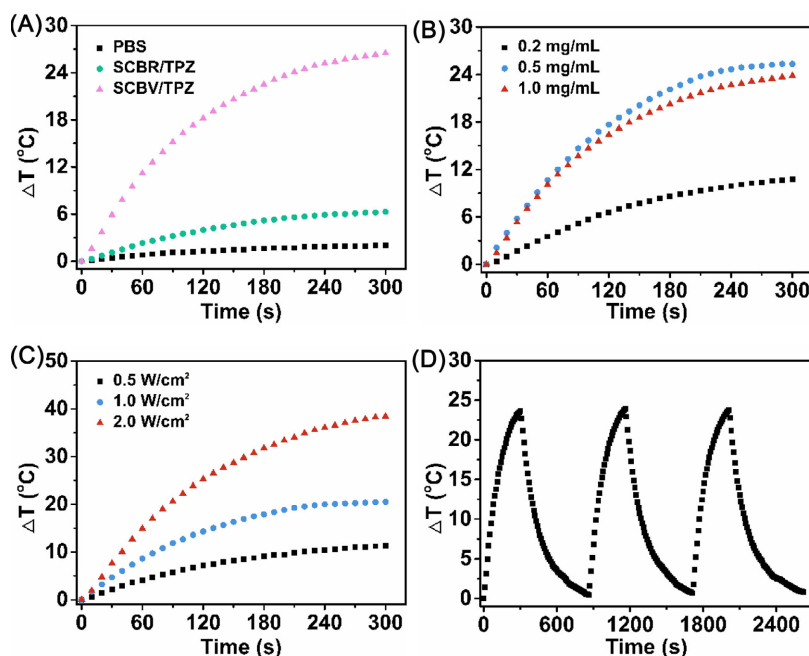


Figure 5. (A) The  $\Delta T$  of PBS, SNBR/DOX and SNBV/DOX; (B)  $\Delta T$  of SNBV/DOX solution with different concentrations under NIR irradiation (808 nm,  $1.0 \text{ W/cm}^2$ , 5 min); (C)  $\Delta T$  of SNBV/DOX solution under NIR irradiation of different power densities; (D) The  $\Delta T$  curves of SNBV/DOX during repeated NIR irradiation on-off cycles

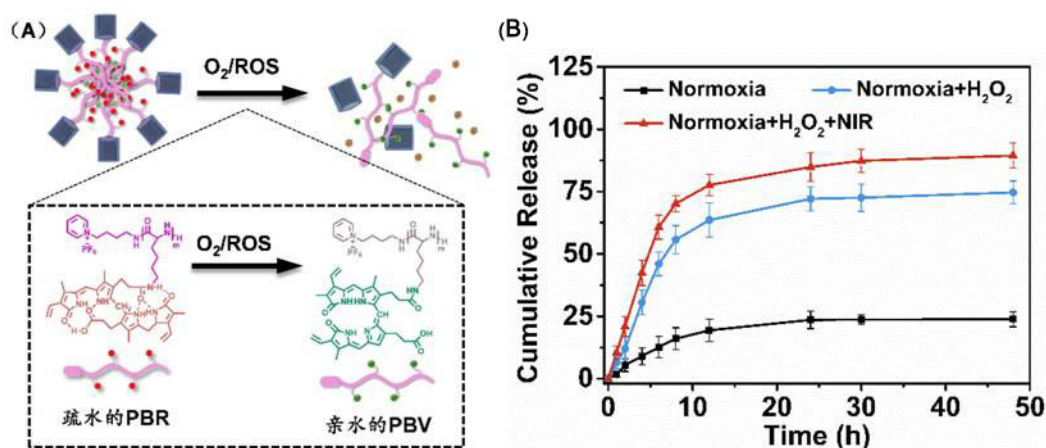
图 5. (A) PBS, SNBR/DOX 和 SNBV/DOX 的升温曲线; (B) 不同浓度的 SNBV/DOX 在近红外光(808 nm,  $1.0 \text{ W/cm}^2$ , 5 min)照射下的升温曲线; (C) SNBV/DOX 在不同强度近红外光照射下的升温曲线; (D) SNBV/DOX 的光热循环曲线



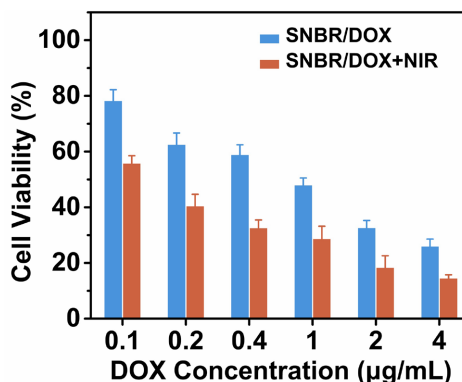
胆红素超分子纳米前药 SNBR/DOX 在正常氧气环境中于 4 小时后会变成墨绿色的胆绿素药物 SNBV/DOX, 其具有很好的光热性能。因此, 我们用近红外光(808 nm, 1.0 W/cm<sup>2</sup>, 5 min)研究转变为 SNBV/DOX 的升温情况, 并用 PBS 和 SNBR/DOX 作为对照组。如图 5(A)所示, SNBV/DOX 升温了 23.8℃, 而原始的 SNBR/DOX 和空白 PBS 组仅分别升温了 5.6℃和 3.4℃, 证明了 SNBV/DOX 中的胆绿素成分具有很好的光热性能。接着, 我们还研究了不同浓度的 SNBV/DOX 溶液在 1.0 W/cm<sup>2</sup> 的 808 nm 近红外光照射下的升温情况以及相同浓度(BV 的浓度 0.5 mg/mL)的 SNBV/DOX 溶液在不同强度的 808 nm 近红外光照射下的升温情况。如图 5(B)和图 5(C)所示, SNBV/DOX 的升温情况表现出浓度依赖性和激光强度依赖性。最后, 我们通过 3 次几乎不变的升温 - 降温循环曲线验证了 SNBV/DOX 良好的光热稳定性图 5(D)。

### 3.3. 胆红素超分子纳米药物 SNBR/DOX 的体外药物释放研究

接着, 我们研究了 SNBR/DOX 的体外药物释放行为, 由于氧气或过氧化氢的作用使得疏水的胆红素转变为亲水的胆绿素, 纳米药物发生解组装释放出阿霉素图 6(A)。如图 6(B)所示, 在常氧条件下, 12 小时药物释放量适中, 19.4%, 而在常氧条件下加入过氧化氢后, 12 小时观察到药物释放量显著提高, 达到 63.6%。这是因为过氧化氢加速了 SNBR/DOX 的解组装, 证实了其氧/活性氧响应性的阿霉素释放行为。尤其, 在常氧条件下, 过氧化氢和近红外照射的联合作用下, 使得 12 小时累积释放量达到最大值 77.6%, 这是由于胆绿素的光热效应加速阿霉素的扩散所导致的。



**Figure 6.** (A) The disassembly mechanism of SNBR/DOX; (B) Cumulative DOX release profiles of SNBR/DOX  
**图 6.** (A) SNBR/DOX 的解组装机理; (B) SNBR/DOX 的阿霉素释放曲线



**Figure 7.** The cytotoxicity of SNBR/DOX and SNBR/DOX + NIR determined by MTT  
**图 7.** MTT 法测定的 SNBR/DOX 和 SNBR/DOX + NIR 的细胞毒性

### 3.4. 胆红素超分子纳米药物 SNBR/DOX 的细胞毒性

最后, 我们选用 HeLa 细胞系研究胆红素超分子纳米前药 SNBR/DOX 的抗肿瘤效果。如图 7 所示, SNBR/DOX 在没有近红外光照射时, 对 HeLa 细胞的生长表现出一定抑制作用, 这是 SNBR/DOX 在肿瘤细胞内氧和活性氧作用下, 解组装释放出化疗药物阿霉素, 实现了化疗的效果。当用近红外光(808 nm, 1.0 W/cm<sup>2</sup>, 5 min)进行照射时, SNBR/DOX 对 HeLa 细胞的生长表现出更强的抑制效果, 这是由于转变后的胆绿素将近红外光转变成热能, 杀死肿瘤细胞, 表现出光热疗效果, 实现了化疗和光热疗的协同治疗效果。

## 4. 结论

我们通过主客体识别作用、亲疏水作用和  $\pi$ - $\pi$  堆积作用的协同作用下, 成功制备了一种胆红素超分子纳米前药 SNBR/DOX。该纳米前药提供了一种具有代表性的肿瘤内源性驱动治疗纳米平台, 避免了对正常组织细胞产生副作用, 仅通过肿瘤细胞内消耗氧/活性氧产生的化学反应, 响应性地释放出化疗药物, 实现精准的癌症治疗。此外, 胆红素转换成胆绿素之后, 在近红外光照作用下, 将光能转变成热能, 杀死肿瘤细胞, 将光热治疗与化疗相结合, 产生协同增强的抗肿瘤效果。本文提出了一种将化疗与基于胆红素的光热治疗相结合的有效方法, 为癌症治疗提供了新的思路。

## 基金项目

本研究由南通市社会民生科技计划(项目编号: MS2023040)支持。

## 参考文献

- [1] Zhao, Y., Huang, Z., Zhai, Y., Shi, Y., Du, C., Zhai, J., *et al.* (2021) Polylysine-Bilirubin Conjugates Maintain Functional Islets and Promote M2 Macrophage Polarization. *Acta Biomaterialia*, **122**, 172-185. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.12.047>
- [2] Shan, L., Fan, W., Wang, W., Tang, W., Yang, Z., Wang, Z., *et al.* (2019) Organosilica-Based Hollow Mesoporous Bilirubin Nanoparticles for Antioxidation-Activated Self-Protection and Tumor-Specific Deoxygenation-Driven Synergistic Therapy. *ACS Nano*, **13**, 8903-8916. <https://doi.org/10.1021/acs.nano.9b02477>
- [3] Wei, Z.H., Yannan, S., Yuan, Y.Z., *et al.* (2021) Hyaluronic Acid Coated Bilirubin Nanoparticles Attenuate Ischemia Reperfusion-Induced Acute Kidney Injury. *Journal of Controlled Release*, **334**, 275-289.
- [4] Stocker, R., Yamamoto, Y., McDonagh, A.F., Glazer, A.N. and Ames, B.N. (1987) Bilirubin Is an Antioxidant of Possible Physiological Importance. *Science*, **235**, 1043-1046. <https://doi.org/10.1126/science.3029864>
- [5] Oroojalian, F., Charbgo, F., Hashemi, M., Amani, A., Yazdian-Robati, R., Mokhtarzadeh, A., *et al.* (2020) Recent Advances in Nanotechnology-Based Drug Delivery Systems for the Kidney. *Journal of Controlled Release*, **321**, 442-462. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.02.027>
- [6] Yao, Q., Kou, L., Tu, Y. and Zhu, L. (2018) MMP-Responsive 'Smart' Drug Delivery and Tumor Targeting. *Trends in Pharmacological Sciences*, **39**, 766-781. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.06.003>
- [7] 马宇轩, 于威, 朱吕明, 等. 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.
- [8] Ding, Y., Wang, C., Ma, Y., Zhu, L., Lu, B., Wang, Y., *et al.* (2022) PH/ROS Dual-Responsive Supramolecular Polypeptide Prodrug Nanomedicine Based on Host-Guest Recognition for Cancer Therapy. *Acta Biomaterialia*, **143**, 381-391. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.03.004>
- [9] Chen, P., Huang, P., Chen, J., Shi, Q., Zhu, Y., Chen, Y., *et al.* (2022) A Self-Delivery Chimeric Peptide for High Efficient Cell Membrane-Targeting Low-Temperature Photothermal/photodynamic Combinational Therapy and Metastasis Suppression of Tumor. *Biomaterials*, **286**, Article ID: 121593. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2022.121593>
- [10] Lee, Y., Kim, H., Kang, S., Lee, J., Park, J. and Jon, S. (2016) Bilirubin Nanoparticles as a Nanomedicine for Anti-Inflammation Therapy. *Angewandte Chemie International Edition*, **55**, 7460-7463. <https://doi.org/10.1002/anie.201602525>
- [11] Xie, Y., Zheng, L., Chen, T. and Ding, Y. (2025) Hypoxia-Responsive Bilirubin Supramolecular Nanoprodugs for Tar-

- geted Photothermal-Chemotherapy. *Chemical Communications*, **61**, 3512-3515. <https://doi.org/10.1039/d4cc06433j>
- [12] Yao, Q., Lan, Q., Jiang, X., Du, C., Zhai, Y., Shen, X., *et al.* (2020) Bioinspired Biliverdin/Silk Fibroin Hydrogel for Antiglioma Photothermal Therapy and Wound Healing. *Theranostics*, **10**, 11719-11736. <https://doi.org/10.7150/thno.47682>
- [13] Xing, R., Zou, Q., Yuan, C., Zhao, L., Chang, R. and Yan, X. (2019) Self-Assembling Endogenous Biliverdin as a Versatile Near-Infrared Photothermal Nanoagent for Cancer Theranostics. *Advanced Materials*, **31**, Article ID: 1900822. <https://doi.org/10.1002/adma.201900822>
- [14] Xie, H., Yang, M., He, X., Zhan, Z., Jiang, H., Ma, Y., *et al.* (2023) Polydopamine-Modified 2D Iron (II) Immobilized Mnps<sub>3</sub> Nanosheets for Multimodal Imaging-guided Cancer Synergistic Photothermal-Chemodynamic Therapy. *Advanced Science*, **11**, Article ID: 2306494. <https://doi.org/10.1002/advs.202306494>
- [15] Wang, M., Zhang, Z., Li, Q., Liu, R., Li, J. and Wang, X. (2024) Multifunctional Nanoplatfrom with Near-Infrared Triggered Nitric-Oxide Release for Enhanced Tumor Ferroptosis. *Journal of Nanobiotechnology*, **22**, Article No. 656. <https://doi.org/10.1186/s12951-024-02942-2>
- [16] Zhu, X., Zhang, S., Cao, Y., Ge, X., Huang, Y., Mao, F., *et al.* (2023) Black Phosphorus Nanosheets-Based Tumor Microenvironment Responsive Multifunctional Nanosystem for Highly Efficient Photo-/Sono-Synergistic Therapy of Non-Hodgkin Lymphoma. *Chinese Chemical Letters*, **34**, Article ID: 108234. <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2023.108234>
- [17] Zhang, J., Zhang, K., Hao, Y., Yang, H., Wang, J., Zhang, Y., *et al.* (2023) Polydopamine Nanomotors Loaded Indocyanine Green and Ferric Ion for Photothermal and Photodynamic Synergistic Therapy of Tumor. *Journal of Colloid and Interface Science*, **633**, 679-690. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2022.11.099>
- [18] Wang, X., Li, Z., Ding, Y., Wang, K., Xing, Z., Sun, X., *et al.* (2020) Enhanced Photothermal-Photodynamic Therapy for Glioma Based on Near-Infrared Dye Functionalized Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Superparticles. *Chemical Engineering Journal*, **381**, Article ID: 122693. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2019.122693>
- [19] Liu, S., Ren, Z., Yan, M., Ye, W. and Hu, Y. (2025) Strategies to Enhance the Penetration of Nanomedicine in Solid Tumors. *Biomaterials*, **321**, Article ID: 123315. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2025.123315>
- [20] Ling, T., Huang, X., Xie, Y., Zheng, L., Ding, Y., Du, C., *et al.* (2025) A Dendritic Drug-Drug Conjugate Self-Assembled Hypoxia-Responsive Supramolecular Nanoparticle for Combination Therapy. *Journal of Materials Chemistry B*, **13**, 1961-1968. <https://doi.org/10.1039/d4tb02400a>
- [21] Zhu, J., Zhang, Y., Li, Z., Bao, X., Zhou, Y., Ma, B., *et al.* (2023) Tumor-Microenvironment-Responsive Poly-Prodrug Encapsulated Semiconducting Polymer Nanosystem for Phototherapy-Boosted Chemotherapy. *Materials Horizons*, **10**, 3014-3023. <https://doi.org/10.1039/d3mh00242j>