

pH 响应/ H_2O_2 自供型金属过氧化物 在肿瘤化学动力学治疗中的应用

高铭英, 赵婷婷, 姜宇, 马佳悦, 韩育衡, 李妍妍, 王霆

(东北林业大学化学化工与资源利用学院, 黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要: 基于活性氧自由基的抗肿瘤疗法近些年来得到了人们的广泛关注, 主要包含光动力学疗法、声动力学疗法以及化学动力学疗法。其中, 化学动力学疗法无需借助外部能量(光能或超声)和氧气, 主要依赖金属催化剂(Fe^{2+} 、 Cu^+ 等)与 H_2O_2 分子发生芬顿或类芬顿反应, 即可产生高细胞毒性的羟基自由基($\cdot\text{OH}$)等强氧化性活性物种, 该活性物种可破坏细胞脂质、蛋白质和 DNA 等生物大分子, 引发细胞凋亡, 从而达到肿瘤治疗的目的。相比应用于传统化学动力学疗法的纳米材料(Fe_3O_4 、 Cu_2O 等), 金属过氧化物材料具有在低 pH 下响应降解、自供 H_2O_2 等特点, 在应用于肿瘤化学动力学疗法时展现出巨大的优势, 逐渐得到了人们的重视。金属过氧化物材料可以在肿瘤病灶区弱酸微环境下生成 H_2O_2 与金属离子, 依靠肿瘤病灶区 H_2O_2 水平的提高和金属离子过载, 或者通过产生的金属离子与 H_2O_2 进一步发生芬顿或类芬顿反应生成 $\cdot\text{OH}$ 来杀伤肿瘤细胞, 同时某些金属离子也会抑制细胞线粒体电子传递链协同杀死肿瘤细胞, 从而提高肿瘤多模式治疗效果。从介绍肿瘤化学动力学疗法的概念和治疗机理入手, 总结几种不同金属过氧化物纳米材料应用于肿瘤治疗的反应原理与机制, 综述目前国内外所开发的 pH 响应/ H_2O_2 自供型金属过氧化物在肿瘤治疗方面的研究进展, 并对其应用前景、发展趋势和挑战进行展望。

关键词: 肿瘤微环境; 金属过氧化物; 芬顿反应; 活性氧自由基; 化学动力学疗法

中图分类号: R318.08; TB383.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-3962(2023)10-0779-08

引用格式: 高铭英, 赵婷婷, 姜宇, 等. pH 响应/ H_2O_2 自供型金属过氧化物在肿瘤化学动力学治疗中的应用[J]. 中国材料进展, 2023, 42(10): 779-786.

GAO M Y, ZHAO T T, JIANG Y, *et al.* pH-Responsive/ H_2O_2 Self-Supplying Metal Peroxides for Tumor Chemodynamic Therapy[J]. Materials China, 2023, 42(10): 779-786.

pH-Responsive/ H_2O_2 Self-Supplying Metal Peroxides for Tumor Chemodynamic Therapy

GAO Mingying, ZHAO Tingting, JIANG Yu, MA Jiayue,
HAN Yuheng, LI Yanyan, WANG Ting

(College of Chemistry, Chemical Engineering and Resource Utilization, Northeast Forestry University,
Harbin 150040, China)

Abstract: Antitumor therapies based on reactive oxygen species (including photodynamic, sonodynamic and chemodynamic therapy) have attracted extensive attentions in recent years. Among them, chemodynamic therapy requires no external energy (light or ultrasound) and oxygen, but mainly relies on the Fenton or Fenton-like reaction between metal catalysts (Fe^{2+} , Cu^+ , *etc.*) and hydrogen peroxide molecules to produce highly oxidizing active species (like cytotoxic hydroxyl radical $\cdot\text{OH}$). These active species destroy biological macromolecules (such as cell lipids, proteins and DNA, *etc.*), and

trigger cell apoptosis, thus achieving tumor therapy. Compared with traditional chemodynamic therapy nanomaterials (Fe_3O_4 , Cu_2O , *etc.*), metal peroxides-based materials have gradually gained people's attention, and show great potentials for chemodynamic therapy application due to their low pH-responsive degradation and self-providing H_2O_2 features. Metal peroxides materials can generate H_2O_2 and metal ions under slightly acidic tumor microenvironment, and kill tumor cells by increasing H_2O_2 level and overloading intratumoral metal ions, or by further producing $\cdot\text{OH}$ via Fenton or Fenton-like reaction between metal ions and H_2O_2 . In addition, some metal ions can inhibit mitochondrial

收稿日期: 2021-11-15 修回日期: 2022-03-08

基金项目: 国家自然科学基金项目(H81901868); 中央高校
基本科研业务费专项资金项目(2572018BU03)

第一作者: 高铭英, 女, 1991 年生, 硕士

通讯作者: 李妍妍, 女, 1986 年生, 副教授, 硕士生导师,

Email: liyanyan_ls@126.com

王霆, 男, 1980 年生, 教授, 博士生导师,

Email: thundersking@nefu.edu.cn

DOI: 10.7502/j.issn.1674-3962.202111015

electron transport chain to synergistically kill tumor cells, thus improving multimodal therapeutic effect on tumors. In this paper, the concept and treatment mechanism of chemodynamic therapy are first introduced, and the reaction principle and mechanism for several different kinds of metal peroxides nanomaterials are summarized. Then the recent domestic and foreign research progress of pH-responsive/ H_2O_2 self-supplying metal peroxides nanomaterials applied for tumor treatments is reviewed. Finally, their application potentials, development trends and possible challenges are prospected.

Key words: tumor microenvironment; metal peroxides; Fenton reaction; reactive oxygen species; chemodynamic therapy

1 前言

癌症(恶性肿瘤)作为最复杂的疾病之一,目前依然是造成人类死亡的主要原因。根据联合国最新的预测,截至 2030 年,全球的癌症死亡总人数将达到 1320 万^[1]。常见的癌症治疗策略主要包括手术切除、化学药物治疗、放射治疗、消融治疗、免疫治疗和光学治疗(包含光动力疗法和光热疗法)等。其中,手术切除、化学药物治疗、放射治疗、消融治疗和免疫治疗等技术已经应用于临床实践,并且取得了一定的疗效,但它们都还存在着诸多问题(比如容易引起强烈的并发症、产生严重的毒副作用、缺乏靶向性等),有待进一步解决。

与人体正常的器官组织相比,肿瘤病灶区的局部微环境(tumor microenvironment, TME)一般会呈现一些特异性,如局部微酸性、富含过表达的 H_2O_2 、组织乏氧等^[2]。当前,根据肿瘤区域的这些特征,人们设计了多种多样的能够响应 TME(如低 pH 敏感、 H_2O_2 响应、低氧靶向等)的生物医药材料,并将该材料作为药物载体应用于肿瘤治疗^[3]。然而,通过对纳米材料自身的巧妙设计实现基于 TME 区域特异性激活的高效肿瘤治疗策略目前依然面临着巨大的挑战。化学动力学疗法(chemodynamic therapy, CDT)是一种新型前沿的肿瘤治疗技术,近些年来发展非常迅速^[4]。CDT 无需借助 O_2 和外部能量(光能或超声)即可进行治疗,能被肿瘤内源性刺激激活,这使得该技术更适用于具有弱酸性、高 H_2O_2 浓度和低 O_2 含量的 TME,对光学治疗敏感性差的深部肿瘤组织具有高度的选择特异性^[5,6]。然而遗憾的是,当前 CDT 的治疗效果严重受限与肿瘤区域 H_2O_2 含量和离子(Fe^{2+} 、 Cu^+ 等)代谢水平,因而如何提高肿瘤病灶区 H_2O_2 和具有催化活性的金属离子的浓度是实现高效 CDT 治疗的关键。

金属过氧化物(metal peroxides, MO_2 , M 为 Ca, Cu 和 Mg 等)是人们最新开发出来用于治疗肿瘤的生物纳米材料,在 TME 中具有低 pH 响应、快速分解和自供 H_2O_2 等特点,可以显著提升肿瘤病灶区 H_2O_2 水平,使肿瘤细胞发生金属离子过载,通过芬顿或类芬顿反应使活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)急剧增多,同时释放的某些金属离子也会抑制细胞线粒体电子传递链协同杀死肿瘤细胞,因此 MO_2 在应用于肿瘤 CDT 时表现出了巨大的优

势^[7]。本文首先介绍 CDT 的基本概念和治疗原理,接着总结 MO_2 纳米材料的种类及应用于肿瘤 CDT 治疗时的反应原理与机制,并评述近年来国内外报道的不同 pH 响应/ H_2O_2 自供型 MO_2 纳米材料的研究进展情况,最后展望这类材料在肿瘤治疗领域的应用前景和发展趋势,并指出存在的挑战,为该材料未来发展提供借鉴性研究思路。

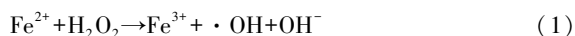
2 化学动力学疗法的概念和治疗原理

CDT 是一种新兴的基于 ROS 杀伤肿瘤细胞的治疗技术,主要机制是基于芬顿或类芬顿反应,利用纳米材料催化肿瘤区域过表达的 H_2O_2 ,以产生高细胞毒性的羟基自由基($\cdot\text{OH}$)等强氧化性活性物种,用该活性物种破坏细胞生物大分子如脂质、蛋白质和 DNA,引发细胞死亡,从而达到肿瘤治疗的目的^[8,9]。芬顿和类芬顿反应在形成 ROS 的过程中主要依赖金属催化剂离子与 H_2O_2 之间的相互作用,无需 O_2 和外部能量的输入^[10]。

正常体内的 H_2O_2 来源一般有几种,如主要是在细胞新陈代谢时,胞内各种物质的氧化分解过程中产生;线粒体呼吸链电子传递过程中存在电子漏途径,漏出的电子并没有参与正常三磷酸腺苷合成的能量代谢过程,而是与 O_2 反应,产生超氧阴离子($\cdot\text{O}_2^-$),最后通过链式反应进一步还原为 H_2O_2 ,这些 H_2O_2 在细胞新陈代谢、信号传递和机体免疫等方面都发挥着重要作用^[11]。由于肿瘤细胞的基因活性、细胞受体信号传导和线粒体功能与正常细胞有异,因而该细胞间隙或内部往往会比正常细胞产生更多的 H_2O_2 (浓度为 0.1~1.0 mmol/L)^[12-14]。CDT 技术正是利用这些过量表达的 H_2O_2 ,以肿瘤局部微环境的弱酸性为反应条件、过渡金属材料为纳米催化剂,诱使细胞内发生芬顿或类芬顿反应,催化 H_2O_2 产生 $\cdot\text{OH}$ 等强氧化性 ROS 物种,引发肿瘤细胞凋亡。CDT 不需要外界光能或超声能量刺激,也不需要 O_2 参与,有望克服肿瘤光/声动力疗法(目前基于 ROS 治疗最常用的技术)遇到的一些难题,比如肿瘤组织内光穿透深度不足和乏氧环境下单线态氧生成效率低下等。

近些年,可用于肿瘤 CDT 的纳米材料受到了广大科研工作者的强烈关注^[15-17]。譬如,最经典的 CDT 纳米材料是 Fe_3O_4 纳米粒子,主要利用 Fe_3O_4 纳米粒子中的 Fe^{2+} 与 H_2O_2 在酸性条件下发生芬顿反应,如式(1)和式

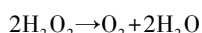
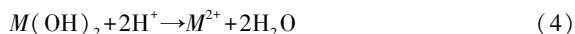
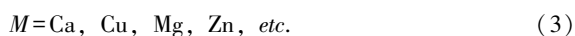
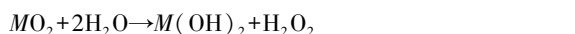
(2) 所示^[18]:



可以看出, H_2O_2 与 Fe^{2+} 反应后生成 Fe^{3+} 、 $\cdot\text{OH}$ 和 OH^- 。与其他类型的 ROS 相比, $\cdot\text{OH}$ 能够以更高的速率去攻击和氧化大多数有机分子, 对细胞造成更大的破坏^[19]。此外, 还有一些其他过渡金属离子(如 Mn^{2+} 、 Ti^{3+} 、 Cu^{2+} 和 Co^{2+} 等), 也可以作为类芬顿反应的催化离子, 用于实现肿瘤 CDT^[20-23]。

3 不同类型的金属过氧化物材料

MO_2 可以认为是 H_2O_2 分子中的 2 个氢原子被金属离子取代后的产物, 因此可以看成是 H_2O_2 的衍生物, 主要包括 CaO_2 、 CuO_2 和 MgO_2 等。 MO_2 材料在水中或加热条件下可以缓慢分解释放 O_2 , 而在酸性条件下可以与水快速发生反应, 生成金属氢氧化物(或金属离子)和 H_2O_2 , 表现出强烈的氧化作用^[24], 如式(3)~式(5)所示^[15]:



反应中生成的 H_2O_2 产物: ① 会直接导致肿瘤细胞内的氧化应激水平增加; ② 可以进一步与解离出来的或者通过外源性添加的过渡金属离子(比如 Cu^+ 、 Fe^{2+} 、 Mn^{2+} 和 Co^{2+} 等)发生芬顿或类芬顿反应生成 $\cdot\text{OH}$, 实现 CDT; ③ 可以被机体内过氧化氢酶或一些纳米酶材料(如 MnO_2 纳米颗粒)催化分解而产生氧气, 用于提高光/声动力疗法和放射疗法等 O_2 依赖治疗技术的疗效。此外, 上述反

应过程释放的过量金属离子有时候也能起到抑制肿瘤细胞生长与增殖的作用, 例如 CaO_2 释放的 Ca^{2+} 引起细胞钙超载^[25] 和 ZnO_2 释放的 Zn^{2+} 会抑制细胞线粒体电子传递链的活性^[26], 从而起到协同杀死肿瘤细胞的效果。

3.1 过氧化钙(CaO_2)

Ca^{2+} 广泛存在于机体各种细胞中, 在体内各项生理活动如维持细胞膜生物电位、细胞增殖等中均扮演着重要的角色。在肿瘤细胞内, 由于过氧化氢酶表达下调, 氧化应激水平的增加会改变一些蛋白质的功能, 导致钙相关的离子通道脱敏, 引发 Ca^{2+} 在肿瘤细胞内发生不可控积累, 因而肿瘤细胞内 Ca^{2+} 浓度高于正常细胞^[27, 28]。 CaO_2 纳米材料是最先开发出来也是研究最多的一类用于肿瘤治疗的 MO_2 材料, 该材料可以在酸性条件下分解为 Ca^{2+} 和 H_2O_2 , Ca^{2+} 本身具有一定的化学惰性, 很难像 Fe^{2+} 或 Mn^{2+} 催化剂一样直接与 H_2O_2 发生芬顿反应, 但 CaO_2 分解生成的 H_2O_2 可对芬顿反应产生显著的促进作用^[29]。此外, 释放的过量 Ca^{2+} 会诱使肿瘤细胞的细胞质内 Ca^{2+} 异常积累, 引起细胞发生钙超载, 从而加剧诱导细胞死亡^[25]。

2020 年, Han 等^[30] 将合成的 Fe_3O_4 纳米粒子与 CaO_2 纳米粒子结合在一起, 联合花青素 Cy7 近红外染料荧光标记技术, 采用透明质酸(hyaluronic acid, HA)稳定剂进行共包覆, 构建了一种新型的基于 CaO_2 的 H_2O_2 自供型用于增强 CDT 疗效的纳米诊疗平台($\text{CaO}_2\text{-Fe}_3\text{O}_4\text{@HA NPs}$)。该纳米体系特异性响应肿瘤弱酸环境, 首先与 H_2O 反应生成 H_2O_2 , 其中的 Fe_3O_4 组分进一步将 H_2O_2 转化为 $\cdot\text{OH}$, 诱导肿瘤细胞死亡, 增强 CDT 治疗效果, 如图 1 所示。利用体系中 Fe_3O_4 纳米粒子的 T2 型磁共振

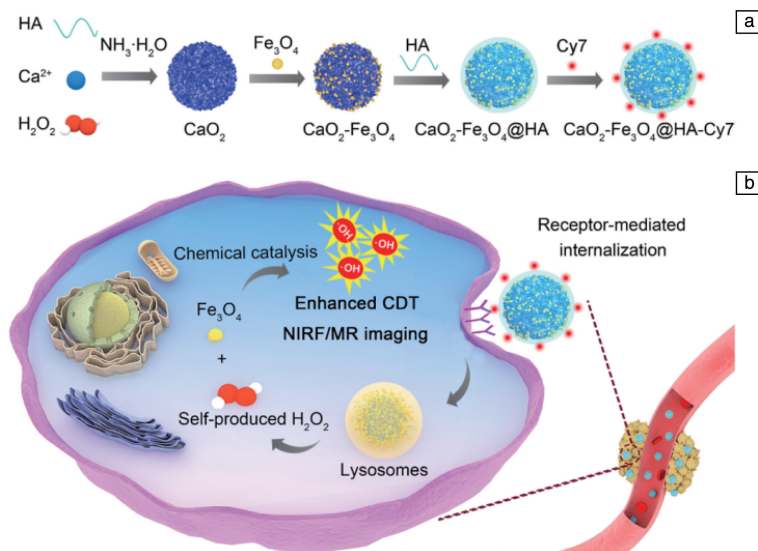


图 1 $\text{CaO}_2\text{-Fe}_3\text{O}_4\text{@HA NPs}$ 的合成过程示意图(a)和化学动力学疗法机理示意图(b)^[30]

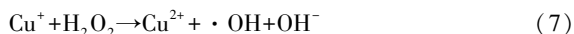
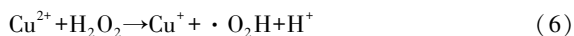
Fig. 1 Schematic diagram of synthetic procedures (a) and schematic illustration for the chemodynamic therapy mechanism (b) of $\text{CaO}_2\text{-Fe}_3\text{O}_4\text{@HA NPs}$ ^[30]

增强和 Cy7 染料近红外荧光性能, 也实现了实时监测材料的靶向肿瘤富集效果和体内 CDT 可视化治疗。

2021 年, Yan 等^[31]将光敏分子 Ce6、MnO₂ 与黑色素纳米颗粒整合在一起, 修饰具有靶向肿瘤细胞表面受体 CD44 功能的 HA, 制备了 MCMnH 纳米材料, 并将该纳米材料和 CaO₂ 纳米颗粒联用, 组装到壳聚糖温敏性水凝胶里, 得到了一种多重 TME 刺激响应的诊疗材料平台。受益于体系中所使用的 CaO₂ 纳米颗粒在弱酸下可分解产生大量 H₂O₂ 的特性, 该纳米平台在近红外辐射下不仅能产生强烈的光热转换效应, 还可以显著促进光敏剂产生单线态氧, 同时 MnO₂ 分解产生的 Mn²⁺ 可以进一步发生芬顿反应产生大量 ROS, 从而同时提高 CDT、光动力疗法和光热疗法联合抗肿瘤的作用。此外, MCMnH+CaO₂ 纳米平台还显示出优异的磁共振和红外光热成像能力, 为监测治疗过程提供了多种可视化方案。同年 4 月, Chen 团队^[32]设计并合成了具有多酚化合物单宁酸 (tannic acid, TA) 和 Fe³⁺ 配位化合物 TA-Fe 纳米涂层的 CaO₂ 纳米药物 (CaO₂@TA-Fe^{III}), 该药物合成方法简单便捷, 易于快速大量合成。应用于肿瘤治疗时, CaO₂@TA-Fe^{III} 纳米药物可以靶向到达肿瘤部位, 其中包含的 CaO₂ 纳米球会逐渐发生解离, 生成的 H₂O₂ 与纳米涂层中被 TA 还原生成的 Fe²⁺ 发生芬顿反应, 产生的 ·OH 诱导肿瘤细胞发生氧化应激, 促进“钙超载”过程的发生, 从而加速肿瘤细胞死亡。体外细胞和动物体内的实验结果表明, CaO₂@TA-Fe^{III} 纳米体系能够有效杀伤肿瘤细胞, 显著抑制肿瘤生长, 具有优异的肿瘤治疗效果, 在肿瘤治疗领域具有广阔的应用前景。

3.2 过氧化铜 (CuO₂)

与 Fe²⁺ 催化的芬顿反应相比, Cu²⁺ 催化的类芬顿反应在弱酸性或者中性条件下都可以高效地发生, 且反应速率更快, 可达到 Fe²⁺ 芬顿反应速率的 160 倍^[33]。Cu²⁺ 与 H₂O₂ 产生的类芬顿反应过程如式 (6) 和式 (7) 所示^[34]:



可以看出, Cu²⁺ 与 H₂O₂ 反应后生成 Cu⁺、·O₂H 和 H⁺; 而 Cu⁺ 可与 H₂O₂ 继续反应, 生成 Cu²⁺、·OH 和 OH⁻。此外, Cu⁺ 也可以来源于 Cu²⁺ 与肿瘤内高浓度的谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 之间发生的氧化还原反应, 如式 (8) 所示:



在 2019 年, Lin 等^[35]将聚乙烯吡咯烷酮作为保护剂, 加入 Cu²⁺ 和 H₂O₂ 在碱性条件下反应, 得到了粒径为 5 nm 左右的 CuO₂ 纳米点, 并将该纳米点开发为一种用于肿瘤 CDT 的纳米药物。研究表明, 该 CuO₂ 纳米点在小鼠尾静

脉注射后能够通过肿瘤组织特有的高通透性和滞留效应被动靶向富集到肿瘤组织内, 并特异性地响应肿瘤弱酸微环境, 逐渐分解为 Cu²⁺ 和 H₂O₂, 进一步发生类芬顿反应产生大量 ·OH, ·OH 通过诱导溶酶体脂质过氧化而影响溶酶体膜渗透功能, 从而介导肿瘤细胞凋亡, 实现了 H₂O₂ 自供型 CDT, 如图 2 所示。这项工作首次将 CuO₂ 材料开发为一种新型的 H₂O₂ 自体供给型的 CDT 纳米药物, 该药物具有肿瘤被动靶向、体内特异性可降解等优点, 有效解决了当前很多 CDT 纳米材料应用时面临的肿瘤内 H₂O₂ 不足等问题, 对今后开发其他类型的用于肿瘤治疗的 MO₂ 材料具有启示意义。

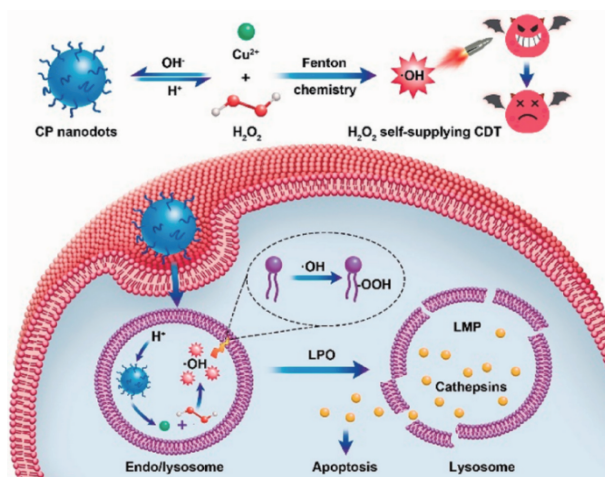


图 2 CuO₂ 纳米点的合成和化学动力学疗法机理示意图^[35]

Fig. 2 Schematic illustration for the synthesis and chemodynamic therapy mechanism of CuO₂ nanodots^[35]

2021 年, Hou 等^[36]将丝胶蛋白作为稳定剂, 在碱性条件下采用一步过氧化的方法, 合成了装载有化疗药物阿霉素 (Dox) 的 CuO₂ 纳米载体 (SS-CuO₂@Dox, SCD), 该纳米载体通过自供 H₂O₂ 和递送 Dox 药物实现肿瘤 CDT/化疗协同治疗, 如图 3 所示。在动物体内的实验发现, 经尾静脉注射后, 该 SCD 可以通过高通透性和滞留效应靶向富集到肿瘤区域, 并在肿瘤弱酸性环境下, 特异性分解生成 H₂O₂ 和 Cu²⁺, 实现基于类芬顿反应的肿瘤 CDT 应用。同时, Dox 在肿瘤内的成功释放所产生的化疗效果可以与 CDT 协同作用, 显著增强了 CuO₂ 纳米载体对肿瘤的治疗效率。

3.3 过氧化镁 (MgO₂)

镁是人体必需的一种矿物常量元素, 几乎会参与体内所有新陈代谢过程及生命活动, 大部分成年人体内镁的总含量为 20~28 g, 其中有 60% 以上存在于骨头和牙齿中, 约 27% 分布于软组织, 多以活泼的 Mg²⁺-ATP 形式存在。MgO₂ 材料具有弱氧化性, 在酸性条件下与 H₂O

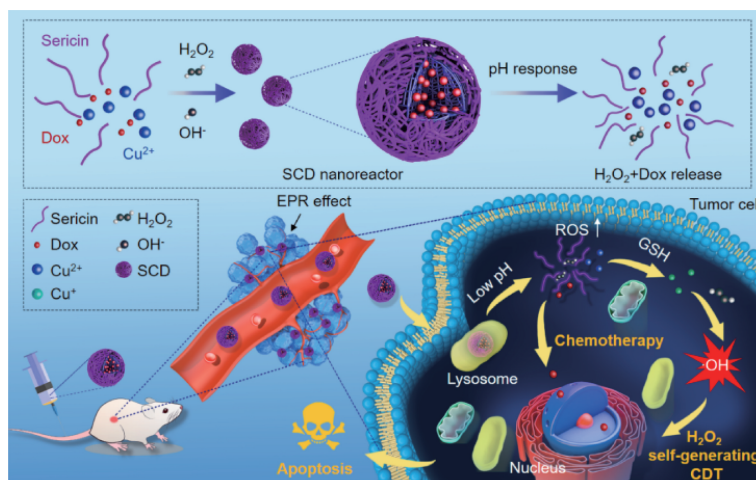


图 3 SS- CuO_2 @Dox 的合成过程和化学动力学疗法/化疗协同治疗肿瘤机制^[36]

Fig. 3 Synthesis process and the mechanism of synergistic chemodynamic therapy/chemotherapy effect of SS- CuO_2 @Dox on tumor^[36]

反应生成 Mg^{2+} 和 H_2O_2 , 对芬顿或类芬顿反应的发生有促进作用^[37]。

2019 年, Tang 等^[38] 首次将 MgO_2 开发为一种具有 TME 响应性和生物降解性的肿瘤治疗纳米药物, 如图 4 所示。他们采用转铁蛋白对合成的 MgO_2 纳米片 (transferin-modified magnesium peroxide nanosheets, TMNSs) 进行表面修饰, 提出了一种利用肿瘤细胞与正常细胞代谢微环境的差异性 (如肿瘤微酸环境、过氧化氢酶含量低等), 使用 TMNSs 纳米药物将 ROS 特异性递送给肿瘤细胞, 而不会对正常细胞造成损害的分子动力学治疗新策略。

该纳米片具有较高的比表面积, 能够高效负载转铁蛋白, 并在微酸性和低过氧化氢酶活性的 TME 中更快地与质子反应, 释放无毒的 Mg^{2+} , 产生高浓度的 H_2O_2 促进肿瘤细胞死亡, 并破坏转铁蛋白结构释放 Fe^{3+} , 进而通过芬顿反应产生剧毒 $\cdot\text{OH}$ 杀伤肿瘤细胞。难能可贵的是, TMNSs 在 TME 和正常组织中都能降解, 生成的物种 (Mg^{2+} 、 O_2 和 H_2O) 均无毒无害, 因而具有优异的生物相容性。因此, 该研究提供了一种崭新的利用生物可降解的 MgO_2 纳米前药选择性地 ROS 递送给肿瘤细胞的治疗策略, 有望实现更加安全的临床治疗。

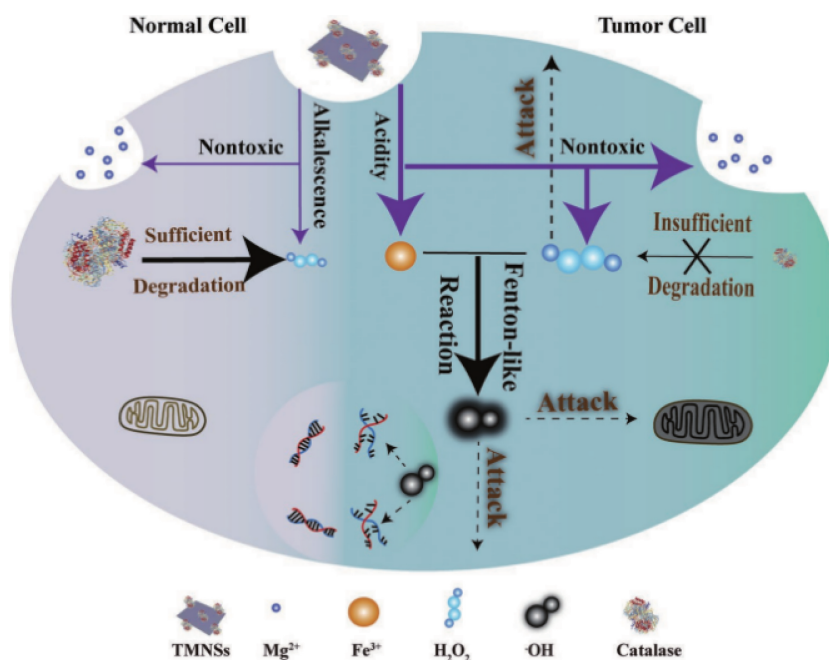


图 4 基于 MgO_2 的纳米药物用于肿瘤治疗示意图^[38]

Fig. 4 Schematic diagram of MgO_2 -based nanodrug for tumor therapy^[38]

3.4 过氧化锌 (ZnO_2)

Zn^{2+} 是生命必需的一种微量金属离子, 在机体的生长发育、促进细胞免疫功能等方面都有着非常重要的作用。然而, 锌元素在肿瘤细胞内的积累会抑制细胞线粒体末端氧化和呼吸作用, 诱导线粒体凋亡, 因而表现出抗细胞增殖作用, 还可以依靠激活细胞内的特定信号通路起到抑制肿瘤侵袭和迁移的作用。因此, 含锌的一类材料通过这些作用机制可以表现出很强的抗肿瘤能力^[39]。

2019 年, Lin 团队^[26]设计合成了一种掺杂顺磁锰 (Mn) 的基于聚乙烯吡咯烷酮修饰的过氧化锌纳米颗粒 (Mn-ZnO_2 NPs), 并将该纳米颗粒用于肿瘤组织细胞内的 ROS 增强剂和生成剂, 如图 5 所示。 Mn-ZnO_2 NPs 被选择性地内化到肿瘤细胞后, 在溶酶体弱酸环境下进行分解, 不仅实现了外源性 H_2O_2 的可控传递, 而且释放的 Zn^{2+} 也可以通过抑制电子传递链增加线粒体内 $\cdot\text{O}_2^-$ 和 H_2O_2 的产生, 增加了内源性活性氧的产生, 从而协同治

疗肿瘤。此外, 微酸性条件刺激释放的 Mn^{2+} 拥有 T_1 型磁共振增强性能, 使得 Mn-ZnO_2 NPs 材料具有可特异性激活的磁共振成像能力, 这有助于监测体内材料的解离和后续的治疗过程。

2021 年, Zhang 团队^[40]通过液相反应将卟啉类光敏剂 (sinoporphyrin sodium, SPS) 负载到合成的 ZnO_2 纳米粒子上, 得到的纳米体系 SPS@ZnO_2 NPs 可作为一种 TME 响应的多功能纳米药物, 用于荧光成像引导的分子动力学疗法和光动力学疗法协同治疗肿瘤, 如图 6 所示。在弱酸性的 TME 中, SPS@ZnO_2 NPs 分解为 H_2O_2 和内源性 Zn^{2+} , 同时释放装载的 SPS 光敏分子, 在 630 nm 激光照射之下, 产生有毒的 $^1\text{O}_2$ 引发光动力治疗效果。肿瘤细胞内 H_2O_2 水平的升高不但急剧增加了细胞氧化应激负担, 也协同消耗了胞内的 GSH, 从而增强了光动力疗法的作用。这种双模式联合治疗策略可以通过产生大量 ROS 来破坏溶酶体和线粒体, 选择性地诱导肿瘤细胞凋亡。此外, 体内外的

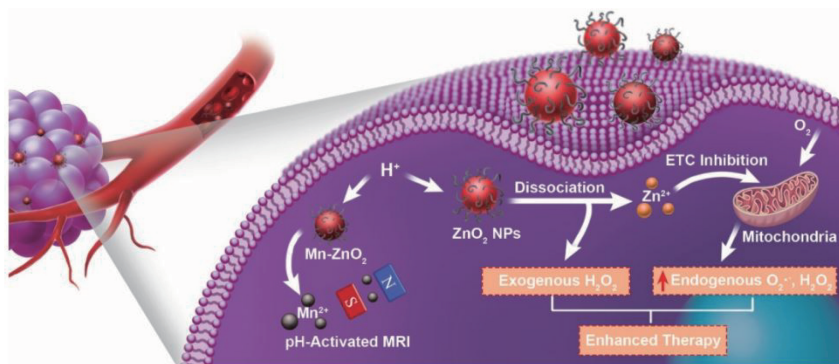


图 5 Mn-ZnO_2 NPs 用于增强氧化应激肿瘤治疗示意图^[26]

Fig. 5 Schematic illustration of the Mn-ZnO_2 NPs for enhanced oxidative stress-based tumor therapy^[26]

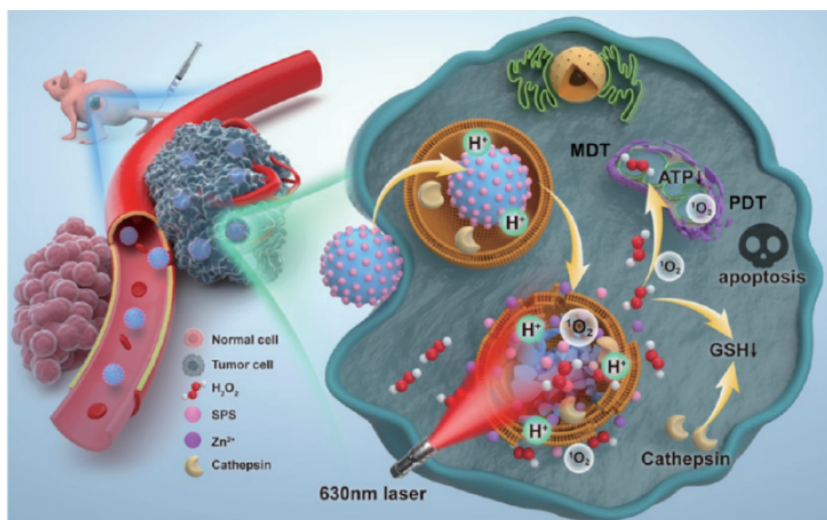


图 6 SPS@ZnO_2 NPs 用于荧光成像引导的分子动力学疗法和光动力学疗法的应用示意图^[40]

Fig. 6 Schematic diagram of SPS@ZnO_2 NPs for fluorescence imaging-guide molecular dynamic therapy (MDT) and photodynamic therapy (PDT)^[40]

毒理实验证实了这种多功能纳米药物没有明显的细胞毒性和体内全身性毒性,表现出优异的生物安全性,具有良好的临床转化价值。

4 结 语

金属过氧化物(metal peroxides, MO_2 , M 为 Ca, Cu 和 Mg 等)是非常有应用前景的 H_2O_2 自供型肿瘤治疗材料,可在弱酸微环境中响应性分解,产生的 H_2O_2 不仅可以直接提升细胞内外的氧化应激水平,还可以与过氧化氢酶或纳米酶材料反应生成 O_2 ,缓解肿瘤缺氧状态,改善局部微环境。此外, MO_2 材料可以作为一种新型多功能纳米载体,采用特定的化学手段进行修饰,与光敏剂分子、酶或化疗药物相结合,通过联合光/声动力疗法、光热疗法、化学药物疗法以及免疫治疗等多种治疗手段,获得更优异的协同治疗效果。然而,目前基于此类材料用于肿瘤治疗的研究尚处于初步阶段,仍然存在许多关键问题和挑战有待进一步解决:①大多数合成的 MO_2 材料都不是特别的稳定,这对于其体内应用、大批量生产和长期保存都是不利的,因此需要开发新方法提高 MO_2 材料的稳定性;②纳米材料的表面性质(如形貌、尺寸和电荷情况)会影响它对靶向肿瘤的渗透率,目前报道的 MO_2 材料大多数都是球形,形貌比较固定单一,缺乏其他形貌(比如纳米棒、多孔结构等)、尺寸、电荷性质探索和主动靶向性修饰提高肿瘤内富集等方面的报道;③ MO_2 材料具有应用于多种方式联合治疗的潜力,在生物学领域应用仍有待进一步探索,如目前主要应用于联合化学动力学疗法、光动力疗法和光热疗法等领域,有关结合磁热、气体治疗或免疫治疗方面的研究不多;④对 MO_2 材料在实际应用时的生物安全性和长期体内毒性方面的考察还远远不够,考虑到 MO_2 材料弱酸响应降解的特性,该材料有可能会被正常细胞内吞,溶酶体微酸环境也会使它降解,产生的 H_2O_2 和金属离子对正常细胞也会造成一定毒性,因此对 MO_2 材料体内给药剂量、代谢途径及毒理方面的研究很关键。尽管仍有许多问题有待研究, MO_2 纳米材料的开发给肿瘤治疗带来了新的策略,为成像技术和多种治疗手段的联合提供了新的、强有力的生物材料平台。希望 MO_2 纳米药物在生物医学领域的应用研究能够得到更加广泛的关注和快速的发展,早日应用于临床实践,最终使广大患者受益。

参考文献 References

- [1] LI Z, NI J, LIU L, *et al.* ACS Applied Materials & Interfaces[J], 2021, 13(25): 29340–29348.
- [2] LIOU G, STORZ P. Free Radical Research[J], 2010, 44(5): 479–496.
- [3] ROEMELING C V, JIANG W, CHAN C K, *et al.* Trends in Biotechnology[J], 2017, 35(2): 159–171.
- [4] HE T, JIANG C, HE J, *et al.* Advanced Materials[J], 2021, 33(13): 2008540.
- [5] ZHANG C, BU W, NI D, *et al.* Angewandte Chemie-International Edition[J], 2016, 128(6): 2141–2146.
- [6] RANJI B H, GURR P A, DUNSTAN D E, *et al.* ACS Nano[J], 2018, 12(12): 11819–11837.
- [7] MUNOZ M, PEDRO Z M D, CASAS J A, *et al.* Applied Catalysis B: Environmental[J], 2015, 176(177): 249–265.
- [8] DING Y, WAN J, ZHANG Z, *et al.* ACS Applied Materials & Interfaces[J], 2018, 10(5): 4439–4449.
- [9] CHU C, LIN H, LIU H, *et al.* Advanced Materials[J], 2017, 29(23): 1605928.
- [10] MA B, WANG S, LIU F, *et al.* Journal of the American Chemical Society[J], 2019, 141(2): 849–857.
- [11] MITTAL C K, MURAD F. Proceedings of the National Academy of Sciences[J], 1977, 74(10): 4360–4364.
- [12] WANG J, YI J. Cancer Biology & Therapy[J], 2008, 7(12): 1875–1884.
- [13] KUMAR B, KOUL S. Cancer Research[J], 2008, 68(6): 1777–1785.
- [14] LIU C, WANG D, ZHANG S, *et al.* ACS Nano[J], 2019, 13(4): 4267–4277.
- [15] TANG Z, LIU Y, HE M, *et al.* Angewandte Chemie-International Edition[J], 2018, 58(4): 946–956.
- [16] 陈良, 冯伟, 陈雨. 中国材料进展[J], 2022, 41(9): 758–768.
CHEN L, FENG W, CHEN Y. Materials China[J], 2022, 41(9): 758–768.
- [17] 覃丽婷, 孙芸, 徐柏龙, 等. 中国材料进展[J], 2022, 41(9): 706–717.
TAN L T, SUN Y, XU B L, *et al.* Materials China[J], 2022, 41(9): 706–717.
- [18] GAO S, LIN H, ZHANG H, *et al.* Advanced Science[J], 2018, 6(3): 1801733.
- [19] SHI C, LI M, ZHANG Z, *et al.* Biomaterials[J], 2020, 233: 119755.
- [20] BOKARE A D, CHOI W. Journal of Hazardous Materials[J], 2014, 275: 121–135.
- [21] POYTON M F, SENDECKI A M, CONG X, *et al.* Journal of the American Chemical Society[J], 2016, 138(5): 1584–1590.
- [22] EMBER E, ROTHBART S, PUCHTA R, *et al.* New Journal of Chemistry[J], 2009, 33(1): 34–49.
- [23] XU A, LI X, YE S, *et al.* Applied Catalysis B: Environmental[J], 2011, 102(1/2): 37–43.
- [24] GAO S, JIN Y, GE K, *et al.* Advanced Science[J], 2019, 6(24): 1902137.
- [25] ZHANG M, SONG R, LIU Y, *et al.* Chem[J], 2019, 5(8): 2171–2182.
- [26] LIN L, WANG J, SONG J, *et al.* Theranostics[J], 2019, 9(24):

- 7200–7209.
- [27] DOSKEY C M, BURANASUDJA V, WAGNER B A, *et al.* Redox Biology[J], 2016, 10: 274–284.
- [28] ERMAK G, DAVIES K J. Molecular Immunology[J], 2002, 38 (10): 713–721.
- [29] NORTHUP A, CASSIDY D. Journal of Hazardous Materials[J], 2008, 152(3): 1164–1170.
- [30] HAN Y, OUYANG J, LI Y, *et al.* ACS Applied Materials & Interfaces[J], 2020, 12(1): 288–297.
- [31] YAN J, MENG W, SHAN H, *et al.* ACS Applied Nano Materials[J], 2021, 4(2): 1351–1363.
- [32] CHEN F, YANG B, XU L, *et al.* ChemMedChem[J], 2021, 16 (14): 2278–2286.
- [33] MASOMBOON N, RATANATAMSKUL C, LU M. Environmental Science & Technology[J], 2009, 43(22): 8629–8634.
- [34] PAN Y, SU H, ZHU Y, *et al.* Water Research[J], 2018, 145: 731–740.
- [35] LIN L, HUANG T, SONG J, *et al.* Journal of the American Chemical Society[J], 2019, 141(25): 9937–9945.
- [36] HOU S, GAO Y, MA X, *et al.* Chemical Engineering Journal[J], 2021, 416: 129037.
- [37] WU D, BAI Y, WANG W, *et al.* Journal of Hazardous Materials[J], 2019, 374: 319–328.
- [38] TANG Z, LIU Y, NI D, *et al.* Advanced Materials[J], 2019, 32 (4): 1904011.
- [39] FRANKLIN R B, COSTELLO L C. Archives of Biochemistry and Biophysics[J], 2007, 463(2): 211–217.
- [40] ZHANG D, HUANG F, MA Y, *et al.* ACS Applied Materials & Interfaces[J], 2021, 13(15): 17392–17403.

(编辑 费蒙飞)

(上接第 848 页)

3.3 针对“气候保护合约”的资助计划启动

德国政府于今年 6 月初启动了“气候保护合约”资助计划的筹备程序,以支持德国污染工业向脱碳技术转型。“气候保护合约”将推动能源密集型行业(如钢铁、水泥、造纸或玻璃行业)使用氢能等可再生能源,促进工艺流程的绿色、低碳发展。

“气候保护合约”为当下德国开发和建设必要的氢能技术和基础设施提供了动力。由此,制氢设备和氢气运输管道得到搭建和铺设,气候友好型工厂在融资、建设和运营方面的经验得到了积累,由气候友好型终端产品组成的市场,绿色主导的市场也建立了起来。

3.4 H2Global 将成为欧洲氢能项目

H2Global 是德国为推动氢能市场增长而成立的基金会,通过提供进口补贴来加速扩大欧洲和全球绿色氢能和电转 X(Power-to-X)产品(例如氨、甲醇)的市场和进口。现在将德国“H2Global”项目打造成欧洲氢能项目,并在未来对所有希望开展氢能招标的欧盟国家开放。欧盟能源专员卡德瑞·希姆森和德国联邦经济和气候保护部部长哈贝克于 2023 年 6 月 1 日决定将最新成立的欧洲氢能银行和德国 H2Global 相衔接,双方达成的这一合作被视为确保德国和欧洲氢能需求扩大以及全球绿氢市场增长的重要一步。

3.5 德国和挪威深化关于工业脱碳的伙伴对话

2023 年 1 月初,德国和挪威在奥斯陆达成大型氢能合作协议,双方将建立氢能合作伙伴关系,共同建造氢能发电站。此外还计划在两国之间铺设一条氢能输送海底管道,以减少对德国对俄罗斯能源供应的依赖。

4 结 语

2023 年德国《国家氢能战略》重点在于确保氢能及其衍生产品的充足供应,推进氢能基础设施建设,以及促进氢能各个领域的实际应用。其战略措施涵盖整个氢能价值链,这些措施将加速氢能以及氢能应用技术的市场发展,进一步提升德国在氢能技术领域的领先地位。

参考文献 References

- [1] Federal Ministry for Economic Affairs and Energy Public Relations Division. The National Hydrogen Strategy[R/OL]. (2020–06) [2023–10–16]. <https://www.bmwk.de/Redaktion/DE/Publikationen/Energie/die-nationale-wasserstoffstrategie.html>.
- [2] Federal Ministry for Economic Affairs and Energy Public Relations Division. The National Hydrogen Strategy[R/OL]. (2023–07) [2023–10–16]. <https://www.bmwk.de/Redaktion/DE/Publikationen/Energie/fortschreibung-nationale-wasserstoffstrategie.html>.
- [3] SÖREN A. Wettengel Journalism for the Energy Transition[EB/OL]. (2023–07–26) [2023–10–16]. <https://www.cleanenergywire.org/factsheets/germanys-national-hydrogen-strategy#one>.
- [4] Federal Ministry for Economic Affairs and Energy Public Relations Division[EB/OL]. (2023–07–26) [2023–10–16]. <https://www.bmwk.de/Redaktion/DE/Pressemitteilungen/2023/07/20230726-markthochlauf-fuer-wasserstoff-beschleunigen.html>.
- [5] Federal Ministry for Economic Affairs and Energy Public Relations Division[EB/OL]. (2023–9–19) [2023–10–16]. <https://www.bmwk-energiende.de/EWD/Redaktion/Newsletter/2023/06/Meldung/news2.html>.

(编辑 费蒙飞)