创新纳米药物在生物医学领域的现状与展望

戴欣悦^{1,2}, 李振华^{1,2*}

1. 河北大学, 药物化学与分子诊断教育部重点实验室, 保定 071002;

2. 河北大学化学与环境科学学院, 保定 071002

* 联系人, E-mail: zhenhuali@hbu.edu.cn

收稿日期: 2019-09-29; 接受日期: 2019-12-17; 网络版发表日期: 2020-07-24

国家自然科学基金(批准号: 21601046, 21977024)资助

摘要 随着纳米技术的发展及其在生物医学等交叉领域的不断深入, 纳米医学进入了空前繁盛的时代. 基于有机、无机以及杂化纳米颗粒的多样化发展, 具有独特物理化学性质的纳米制剂在疾病的诊断、治疗、生物成像等多个方面具有广泛的应用. 纳米药物的发展也已迈入了新的阶段. 通过材料创新、表面修饰、结构设计、新型仿生材料研制、内源性纳米囊泡提取等多种技术手段, 传统上作为单一药物载体的纳米颗粒被赋予了多种新功能的同时, 其在机体内的作用活性也得到了改善. 新一代的创新型纳米药物为癌症等重大疾病的诊断及治疗提供了新的契机.

关键词 创新纳米药物, 纳米酶, 脂质体, 细胞膜包覆, 外泌体

纳米材料因其独特的光、热、磁、电等物理化学性质被广泛应用于信息产业、环境产业、能源环保、生物医药等多个领域. 生物纳米材料在诊断、治疗、修复或替换病损组织、器官以及增进生物体功能等生物医药领域发挥着不可忽视的作用, 引起了科学界的极大关注. 药物普遍存在体内稳定性差、易变性失活、生物半衰期短、不易通过生理屏障、生物利用度低等缺陷. 尤其是药物在体内的非靶向性释放以及它们在靶点的低富集率, 最终导致严重的毒副作用和不良的治疗结果. 多功能纳米材料的出现和发展, 为临床疾病的治疗提供了更适合的策略来改善这些问题^[1,2]. 与传统药物分子相比, 纳米药物具有诸多优势, 如纳米颗粒具有小尺寸效应, 易于被细胞吞噬; 纳米药物的比表面积大、连接或载带的功能基团或活性中心

多, 可实现治疗与疗效跟踪同步化; 纳米材料的性能优越, 便于生物降解或吸收; 纳米材料具有的多孔、中空、多层等结构特性, 易于药物的控制及缓释, 从而改变药物在体内的半衰期, 延长药物的作用时间. 在保证药效的前提下, 减少药物用量, 降低药物的毒副作用^[3]. 纳米药物易于修饰, 可制成靶向纳米药物, 提高在靶点的药物浓度. 理想的纳米药物载体应具备以下性质: 毒性低或无毒性, 载药量及包封率高, 易于制备及提纯, 可生物降解且具有合适的粒径与形状, 体内循环时间长等.

随着人们对纳米药物研究的深入, 纳米材料已经从仅作为药物的递送载体, 发展为自身具有一定生物效应, 可参与疾病治疗的新型纳米药物^[4]. 传统的纳米载体, 如金属纳米颗粒^[5]、上转换材料^[6]、树状大分

引用格式: 戴欣悦, 李振华. 创新纳米药物在生物医学领域的现状与展望. 中国科学: 生命科学, 2021, 51: 836–849

Dai X Y, Li Z H. Current applications and future prospects of innovative nanomedicine in biomedical field (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2021, 51: 836–849, doi: 10.1360/SSV-2019-0213

子、聚合物胶束、介孔二氧化硅纳米颗粒(mesoporous silica nanoparticles, MSN)^[7,8]等,具有颗粒小、比表面积大、活性高等特点,可在保证药效的前提下减少药量,甚至可以制成缓释剂型,改变药物在体内的半衰期从而延长作用时间^[9]。研究者认为,纳米载体能以预设的路径富集于体内特定的区域,消灭病灶的同时,最大限度地减少对周围健康组织的损伤,达到减少副作用的目的。但是体外纳米加工策略产生的外源性纳米载体,与极其复杂的体内环境相互作用的潜在机制尚未被彻底研究和完全了解,因而这些合成的纳米制剂具有潜在的系统毒性和免疫原性,而且仅作为载体用于运输药物,其本身不具有生物效应,不参与疾病的治疗。因此,如何最大限度地发挥纳米载体的优势,充分发挥其载体作用的同时,合成或提取具有低毒性或自身参与疾病的诊断、示踪或治疗作用的创新型纳米药物,已经成为纳米药物发展的前沿领域。

创新纳米药物研究方向主要分为两个方面:一是发展新型兼具载体功能及诊断和治疗作用的纳米材料。比如金纳米簇、纳米金属氧化物^[10,11]、磁性纳米材料、金属有机-框架材料(metal-organic framework, MOF)、纳米酶等,保留了纳米的载体特性,通过结构设计^[12]、表面修饰^[13]、材料创新等手段,克服原有缺陷,同时使其自身具有了光热、催化产氧、磁靶向等性质,在整体治疗中具有重要的辅助作用,甚至是治疗疾病的主体。二是创新设计仿生或利用生物来源材料的新型纳米药物,使其具有优异的生物相容性和生物利用度,如脂质体仿生纳米药物体系^[14],具有仿生结构以降低机体的排异反应。以细胞衍生物为主的内源性纳米药物治疗体系^[15],因其生物机体来源的内源性特征,具有优异的生物相容性和低免疫原性等明显优势。此类新型纳米药物主要包括外泌体、细胞外囊泡、细胞膜包裹纳米药物等^[16-19](图1)。纳米技术的不断发展,使得纳米药物的理化性质、结构特点更丰富。多功能的纳米药物在生物医学领域有巨大的应用潜力。

1 兼具载体及诊断和治疗作用的纳米药物

1.1 金属纳米药物

金属纳米材料是指三维空间中至少有一维处于纳米尺度或由它们作为基本单元构成的金属材料,包括

图1 传统纳米药物及创新纳米药物示意图(网络版彩图)

Figure 1 Schematic diagram of traditional nanomedicine and innovative nanomedicine (color online)

原子团簇、纳米棒、纳米管、超薄膜及超晶格等。这是一种典型的介观系统,具有表面效应、小尺寸效应和宏观量子隧道效应。当将宏观物体细分成纳米级颗粒后,其光学、热学、电学、磁学、力学及化学方面的性质将和大块固体时显著不同。金属纳米材料的奇异特性正引起各国科学家浓厚的兴趣,在多个领域具有显著的应用前景,并作为纳米药物在纳米医学中有了迅猛的发展。

例如,荧光金属纳米簇作为一种很有前景的荧光纳米材料,由于其独特的理化性质和良好的光学性质引起了人们的极大关注^[20]。尤其是荧光金纳米簇(gold nanoclusters, AuNCs),具有制备简单、生物相容性好、细胞毒性低、光稳定性高、易于与其他生物分子功能化等优点,较其他金属纳米材料受到更多的关注^[21]。荧光AuNCs通常由几到几百个尺寸小于3 nm的Au原子组成。与大尺寸金纳米颗粒(gold nanoparticles, AuNPs)不同,超小荧光AuNCs在可见光区域不显示表面等离子体共振吸收,但在近红外(near infrared, NIR)到可见区域具有明显的荧光发射特性。除合成超小尺寸外,通过对表面配体、结构、电荷以及离子强度、pH值和温度等环境因素的合理调控,也可以优化它们的荧光性能。得益于这些优异的特性,荧光AuNCs在生物标记、生物传感、生物成像和靶向癌症治疗应用中具有很大的潜力。

纳米金属氧化物具有独特的理化性质,如催化产氧、磁性、上转换发光等,可用于光动力治疗(photo-

dynamic therapy, PDT)、磁靶向治疗等^[22-24]。针对抗癌药物的非靶向性释放, 常规化疗导致的严重副作用和较差的治疗效果, 以及肿瘤的乏氧微环境促进肿瘤的生长和转移等问题, Qian团队^[25]设计了具有刺激响应和缺氧缓解特性的多功能纳米载体以克服这些限制。他们构建了一种纳米载体, 将其命名为PBMn-DOX@RBC。普鲁士蓝/二氧化锰(Prussian blue/manganese dioxide, PBMn)纳米颗粒用作 H_2O_2 活化的氧前体或催化剂, 红细胞(red blood cell, RBC)膜用于增加阿霉素(doxorubicin, DOX)的载药量和延长体内循环时间。 H_2O_2 在肿瘤组织和肿瘤细胞中过量产生, 可被用于刺激激活药物释放。在 H_2O_2 存在的情况下, 给予PBMn-DOX@RBC可缓解肿瘤内的缺氧。生成的氧破坏了包覆在PBMn表面的RBC膜, 加速了DOX的释放。将光热疗法(photothermal therapy, PTT)和化疗相结合, 进一步增强了PBMn-DOX@RBC介导的肿瘤生长抑制作用。PBMn-DOX@RBC满足了缓解肿瘤缺氧和增强肿瘤化疗、PTT的要求(图2)。

刺激-响应的药物传递和释放在癌症治疗中具有重要意义^[26]。Hou团队^[27-30]通过将牛血清白蛋白包覆在 Fe_3C_2 纳米颗粒上, 研制了一种多刺激控制的药物载体。当暴露于近红外光或酸性条件下时, 纳米平台可突发性释放负载的抗癌药物DOX。此外, 该载体还具有磁场响应性, 使其能够在磁场的引导下进行靶向药物输送, 并通过磁共振成像监测热疗效应。体外实验显示了近红外调节的细胞抑制, 这归因于细胞对载体的摄取以及光热疗法和增强药物释放的组合。体内协同效应表明, 由于联合光化学作用, 磁驱动的NPs积累可以达到彻底的肿瘤抑制效果, 而不会对接受近红外照射的小鼠产生明显的副作用。结果突出了 Fe_3C_2 纳米颗粒作为光热疗法治疗癌症的远程控制平台的巨大潜力。

基于金属的独特性质, 人们对于金属纳米药物有了广泛的研究。但不可忽视的是, 金属尤其是重金属本身具有相当大的毒性, 需要合理用药。虽然很多研究中使用的金属药物是生物体中含有的微量元素, 是人体生命活动的重要参与者, 例如钠离子参与新陈代谢, 钾离子在生长发育中起重要作用; 同时也有一部分金属离子会导致蛋白质变性, 影响机体功能等。例如, 目前已经有研究学者提出了“钙死亡”“铁死亡”的概念。因此对于金属纳米药物的降解、代谢以及作用

图2 PBMn-DOX@RBC纳米载体的构建及其 H_2O_2 -肿瘤酸度触发释放行为和增强化疗、PTT^[25](网络版彩图)

Figure 2 Construction of PBMn-DOX@RBC nano-vector and its H_2O_2 -tumor acidity triggered release behavior and enhanced chemotherapy, PTT^[25] (color online)

过程中维持正常细胞金属离子稳态是研究过程中需要持续关注的关键问题。

1.2 基于金属有机框架结构的纳米药物

金属有机框架材料, 也称为配位聚合物, 可以通过金属离子簇与有机连接体的配位直接自组装。由于MOF合成的模块化性质和温和的条件, MOF材料的孔隙率可以通过选择合适的分子构建块来系统地调节, 并且可以通过预先设计或后合成的方法将各种功能位点/基团引入到金属离子簇、有机连接体或孔空间中。其具有可预测的结构、拓扑和孔隙度, 易于将多个功能位点固定到孔表面上, 可以继承金属离子团簇和有机连接体的功能; 同时可以利用MOF的孔隙空间进行特定的限制, 包含不同的材料, 如纳米颗粒、金属配合物、小分子药物等^[31-33]。MOF凭借其结构可调、比表面积大、孔隙度高等优点, 在纳米医学领域受到了广泛关注^[34-36]。

Li和Zhang团队^[37]针对抗生素治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)感染时, 其易被细菌酶降解, 及无法穿透细菌生物被膜等问题, 构建了 β -内酰胺类抗生素和 β -内酰胺酶抑制剂共载的纳米抗生素。该纳米抗生素基于甲氧苄西林骨架包覆的MSN来克服MRSA感染。

β -内酰胺类抗生素-羧苄青霉素被用作与 Fe^{3+} 配位的有机配体, 形成金属羧苄青霉素骨架, 阻断MSN的孔隙。此外, 这些负载 β -内酰胺酶抑制剂的纳米抗生素在生理条件下是稳定的, 并且可在细菌感染部位同步释放抗生素分子和抑制剂, 从而更好地消除抗生素耐药菌株和生物膜。该方法证实, 这些负载了 β -内酰胺酶抑制剂的纳米抗生素具有较好的生物膜渗透深度, 在体内外对MRSA有明显的抑制作用(图3)。

最近, 抗菌光动力疗法(antimicrobial PDT, aPDT)被认为是生物膜消融的一种有吸引力的治疗选择。然而, 由于光敏剂在生物微球中难以渗透和扩散, 即使是非常有效的光敏剂(photosensitizers, PS)也需要较高的光剂量和PS浓度才能消除生物被膜。此外, aPDT过程中的缺氧微环境和氧的快速耗尽严重限制了它们的治疗效果。Qu团队^[38]首次合成了一种基于卟啉的金属有机骨架(porphyrin-based MOF, pMOF)的纳米平台。该平台具有有效的生物荧光穿透、自氧产生和增强的光动力学效率, 可用于细菌生物被膜的根除。功能自适应纳米平台由人血清白蛋白包覆二氧化锰(MnO_2)包裹的pMOF组成。生物膜中 MnO_2 的pH/ H_2O_2 -响应性分解触发了超小和带正电荷的pMOF的释放, 同时原位产生 O_2 以缓解生物膜的缺氧。活性氧(reactive oxygen species, ROS)产量高的pMOF能有效地渗透到生物膜中, 与细菌细胞表面强结合, 并能消融细菌生物膜。重要的是, 这种纳米平台可以在不损害健康组织的情况下实现体内治疗金黄色葡萄球菌感染的皮下脓肿的巨大疗效, 为有效根除生物微球提供了一种有前景的策略。

DNA已被证明在调节各种生物医学应用的MOF表面功能方面具有很高的实用性。然而, 目前制备DNA-MOF纳米粒子的方法通常依赖于低效的共价结合, 或寡核苷酸的特异性修饰。Fan团队^[39]报道了未修饰的寡核苷酸可以通过DNA主链磷酸和MOF上的不饱和和锆位点之间固有的多价配位而被高密度地负载到(~ 2500 股/颗粒)MOF上。更重要的是, 当存在游离磷酸盐离子时, 表面结合的DNA可以有效地在活细胞中的本体溶液或特定细胞器中释放。作为在免疫治疗中使用这种新型DNA-MOF的概念验证, 研究人员通过在生物相容性好的锆MOF纳米颗粒上内在的协调胞嘧啶磷酸鸟苷(cytosine-phosphate-guanosine, CpG)寡核苷酸, 制备了免疫刺激性DNA-MOF(immunostimula-

图3 car/ Fe^{3+} MOF涂层MSN的设计示意图, 以及在低pH下细菌感染部位抗生素分子和抑制剂的同步释放^[37](网络版彩图)

Figure 3 Schematic diagram of the synthesis of car/ Fe^{3+} MOF coated MSN with the capacity of simultaneous release of antibiotic molecules and inhibitors at low pH^[37] (color online)

tory DNA-MOF, isMOF), 并进一步用磷酸钙(calcium phosphate, CaP)外骨骼的保护壳进行武装。isMOFs表现出高细胞摄取、细胞器特异性和Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)触发的免疫反应的时空控制。当isMOF通过微管介导的转运到达内溶酶体时, CaP外骨骼溶解在酸性环境中并原位产生游离磷酸根离子。最终CpG从isMOFs中释放出来, 并在活的巨噬细胞中激活有效的免疫应答。与裸露的CpG-MOF相比, isMOFs在刺激细胞因子分泌方面显示出83倍的增强。因此, 这种具有可溶性磷酸钙外保护壳的isMOF设计和嵌入式的顺序“保护-释放”程序为治疗性核酸的细胞内递送提供了一种高度通用的方法(图4A)。

载有肿瘤相关抗原(tumor-associated antigens, TAAs)的纳米颗粒能够被抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)主动内化, 在肿瘤免疫治疗中显示出广阔的应用前景。然而, 目前的TAAs递送策略存在合成过程复杂、负载效率低、 $\text{CD}8^+$ 细胞毒性T淋巴细胞活化效率低等缺陷, 导致治疗效果不理想。因此, 构建用于增强癌症治疗的新型TAAs递送系统非常可取。Li和Zhang团队^[40]构建了一个非常简单但功能强大的基于pH响应性金属有机框架的癌症免疫治疗抗原递送系统, 其大小约为30 nm。TAAs可以在一锅法合成过程中被装载到MOF中, 并随着MOF在内溶酶体酸性环境中的降解而释放, 这是相对不稳定的金属-配体键的

图 4 不同结构的MOF合成示意图。A: 采用未经修饰的CpG寡核苷酸作为研究DNA-MOF相互作用的模型, 并绘制CpG-MOF和is-MOF的原理图^[39]; B: 通过非常简单的一步过程合成负载抗原的MOF的示意图^[40](网络版彩图)

Figure 4 Schematic diagram of MOF synthesis with different structures. A: The study of DNA-MOF interactions using unmodified CpG oligonucleotides. And the schematic diagrams of CpG-MOF and is-MOF^[39]. B: The synthesis of antigen-loaded MOF by a very simple and one-step process for enhanced cancer therapy^[40] (color online)

结果. 内溶纳米颗粒将促进蛋白质抗原从溶酶体中逃逸, 这是增强抗原交叉呈递的最佳选择. 并通过实验证明将抗原和免疫刺激分子共输送的方法非常简单、方便和有效, 并且在体内外都没有明显的毒性. 这项工作证明了pH反应的内溶型MOFs通过CpG和抗原的共同递送诱导强大的细胞免疫反应用于癌症治疗的能力(图4B).

MOF优异的载体性能不仅大大提高了常规药物的递送效率, 而且其中具有酸响应性或乏氧响应性的骨架结构, 更达到了控释或缓释的目的, 显著增强了药物的瞬时或长期疗效, 有巨大的应用潜力.

1.3 DNAzyme纳米药物

癌症是危害人类健康的重大疾病, 它的发生、发展涉及多种基因的改变. 随着分子生物学技术的迅猛发展, 越来越多的癌症相关基因被确认, 基因治疗成为癌症治疗的一个新途径和研究热点^[41-44]. 在众多基因疗法策略中, DNAzyme因廉价低毒、易于合成和修饰、高稳定性和特异性的优势而倍受青睐^[45]. 借助DNAzyme, 可以靶向沉默肿瘤细胞中促进癌症恶化的基因, 从而特异性地抑制肿瘤的生长, 实现精准治疗^[46]. 然而, 如何实现DNAzyme安全有效地体内递送及如何高效实现其靶向基因沉默功能, 是DNAzyme作为基因治疗药物走向临床应用所面临的瓶颈. 针对这一问题, Yang和Zhang团队构建了多种基于DNAzyme的多功能的纳米载药体系, 用于癌症靶向基因治疗.

实验结果显示, 载药体系在体内外均具有可生物降解、生物相容性良好的特性, 并且可以高效地抑制肿瘤生长. 研究结果为今后DNAzyme作为基因药物走向临床应用提供了基础性研究数据, 具有重要的科学意义.

此外, 针对三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)的耐药性问题, Yang和Zhang团队^[47]报道了一种近红外光激活的联合治疗纳米平台, 利用DNAzyme修饰的介孔二氧化硅包覆的金纳米棒(Au@MSNs)针对TNBC的癌细胞进行基因沉默的敏化治疗. 该纳米平台可催化切割Survivin mRNA. Survivin DNAzyme使用热敏小分子在Au@MSNs表面进行化学修饰. 在近红外光照射下, 金纳米棒吸收的近红外光转化为热触发键断裂, 释放DNAzyme沉默Survivin mRNA并敏化TNBC. 体外和体内实验结果表明, 这种多功能纳米复合材料对TNBC具有良好的治疗效果(图5).

1.4 纳米酶

酶是一类生物催化剂, 其特点是催化效率高、底

图 5 纳米载体的构建及其用于癌症治疗的机制^[47](网络版彩图)

Figure 5 Construction of nanocarriers and their working mechanism for cancer treatment^[47] (color online)

物专一性强。然而酶的化学本质是蛋白质,在遇到热、酸、碱等非生理条件时会因蛋白质结构变化而失去催化活性。为此,科学家一直在寻求用化学合成的方法制备模拟酶。在过去几十年的研究中,大多数模拟酶是以化学聚合物为骨架而设计的,如环糊精、冠醚、卟啉等,因而也被称为化学酶(chemzyme)。长期以来,如何提高模拟酶的催化效率和实用性,一直是该领域的核心问题。纳米酶(nanozyme)是指一类具有酶学特性的纳米材料,是我国科学家提出的新概念。2007年,阎锡蕴院士团队与从事物理、化学、酶学等专家一起,首次从酶学视角发现四氧化三铁在纳米尺度呈现出不可预见的类似过氧化物酶的特性,并建立了检测纳米酶催化活性的方法。纳米酶作为一种新型催化剂,不仅弥补了天然酶脆弱、昂贵和以往模拟酶催化效率不高的弱点,而且突破了传统化学催化剂需要高温、高压、高耗能的局限性。

纳米酶具有很高的酶活性,并且可以通过尺寸控制、掺杂和表面修饰来调节。此外,它们还具有多功能、稳定性高、易于扩展、成本较低等优点,使其在实际应用中优于天然酶或传统的酶模拟物。在过去的10年中,纳米酶已被广泛应用于生物医学^[48],包括免疫分析、生物传感器、抗菌和抗生物膜试剂等方面。目前,研究学者正作出相当大的努力探索将纳米酶应用于体内临床诊断和治疗的可行性。体内应用的关键问题是如何控制纳米酶选择性地执行所需的活性,因为偏离目标的活性会导致副作用。然而,目前还没有报道在体内条件下控制纳米酶性能的有效方法。针对这一问题,Fan等人^[49]报告了一种策略来协调纳米酶以靶向肿瘤细胞,并选择性地执行它们的活性来破坏肿瘤。他们利用氮掺杂的多孔碳纳米球(N-doped porous carbon nanospheres, N-PCNSs)开发了一种纳米酶,该纳米球具有四种类似酶的活性(氧化酶、过氧化物酶、过氧化氢酶和超氧化物歧化酶),负责活性氧的调节。然后,引入铁蛋白来引导N-PCNSs进入溶酶体,并以肿瘤特异性的方式促进活性氧的产生,从而导致人类肿瘤异种移植小鼠模型中显著的肿瘤消退。研究提供的证据表明,N-PCNSs是能够调节细胞内活性氧物种的强大纳米酶,同时利用铁蛋白酰化策略,可以将纳米酶有效地供给肿瘤细胞,用于体内高效催化治疗(图6)。此外,石墨烯量子点纳米酶(graphene quantum dot nanozyme, GQDzyme)固有的类过氧化物酶活性在

图6 N-PCNSs通过铁蛋白介导的特异性递送诱导肿瘤细胞破坏的示意图^[49](网络版彩图)

Figure 6 Schematic diagram of tumor cell destruction induced by N-PCNSs through specific delivery mediated by ferritin^[49] (color online)

H_2O_2 存在时,有效地将2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)(ABTS)转化为其氧化形式。氧化的ABTS表现出很强的近红外吸收,使其成为光声成像(photoacoustic imaging, PAI)的理想对比剂。因此,GQDzyme/ABTS纳米颗粒是一种新型的催化PAI造影剂,对鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)等肿瘤细胞产生的 H_2O_2 敏感。

目前发现的纳米酶具有氧化还原催化活性,能够调控ROS的水平,进而对细菌产生杀伤作用,而且不易产生耐药性,是一种新型杀菌策略,以应对不同耐药形式的细菌引发的感染性疾病。Gao等人发现,铁基纳米酶催化外源或内源双氧水可快速杀死多种耐药细菌,有效清除细菌生物膜,并且抑制细胞内的细菌。而且可以将纳米酶的其他纳米性能与酶催化活性相结合进一步提高杀菌效果。这些新型杀菌策略在抗耐药菌感染、龋齿防治、伤口愈合等方面展示出了明确的治疗效果,所用的纳米酶材料生物安全性高而且对环境无污染,因此具有良好的转化应用前景。

因此,纳米酶的出现引起了纳米材料、化学、物理、酶学、生物和医学等诸多学科领域专家的广泛兴趣。目前全球已有29个国家的294个实验室报道了320余种纳米酶,其应用研究也已经拓展到了生物、农业、医学、环境治理等多个领域,逐渐形成了纳米酶

研究新领域. 近年来, 纳米酶研究的发展已经从发现到设计, 从诊断到治疗. 但是, 目前对于纳米酶类酶活性的原因并未作出解释, 其具体机制的探讨也较为薄弱, 随着不断深入的研究, 希望明晰其工作机制或作用通路.

2 仿生及内源性纳米药物体系

2.1 组织再生生物材料

人体组织损伤修复与再生是再生医学面临的挑战. 由于人体本身缺乏主动再生的能力, 生物材料已经被广泛应用于修复人体组织损伤或帮助组织再生. 而组织再生生物材料也已经从早期的第一代惰性材料, 经过第二代可吸收材料, 发展到第三代生物活性材料. 一方面, 由于人体组织损伤往往与一些疾病密切相关; 另一方面, 对大尺寸组织缺损的治疗, 要求组织再生生物材料具有更高效的促进组织再生功能, 所以近年来人们越来越关注组织再生材料的多功能化. 随着纳米技术的发展, 纳米材料所具有的独特功能越来越受到再生医学界的关注. 而利用纳米技术使得组织再生生物材料提高治疗功能, 也成为近年来的研究热点. 研究人员通过生物材料表面纳米结构化、活性功能纳米材料掺杂等方法实现了组织再生生物活性材料的纳米功能化^[50,51], 制备了纳米功能化的组织损伤修复与再生生物材料. 生物材料的纳米生物学效应、纳米结构和活性元素在治疗组织损伤方面的协同作用, 展示了纳米功能化在再生医学生物材料领域广泛的应用前景.

传统的生物材料缺乏多功能性, 从而限制了其在治疗和修复疾病导致的缺损中的应用(如骨肿瘤、皮肤肿瘤). 设计并制备出纳米生物支架材料, 使其提供对疾病治疗和组织修复都有利的微环境, 是生物材料和组织工程领域中很有意义的课题之一. 近年来, 吴成铁研究员团队^[52~56]在纳米介孔生物活性玻璃支架、纳米生物活性玻璃改性的纤维支架及纳米化的生物陶瓷支架用于骨、皮肤创伤方面取得了系列研究进展. 此外, 他们还利用3D打印、电纺丝以及纳米改性技术设计出多种实验方案, 包括利用新型无机活性材料的营养元素、设计纳米仿生结构、功能化界面以及联合热治疗(如硅酸铜、硫化亚铜、黑色二氧化钛等). 生物支架上营养元素和纳米仿生结构对干细胞成血管

化具有明显的促进作用, 光热、光动力治疗起到显著的治疗皮肤肿瘤的作用. 因此, 兼具疾病治疗和创伤修复的纳米化生物支架可能成为组织工程领域新的研究方向.

内六面体金属富勒烯 $[\text{Gd}@\text{C}_{82}(\text{OH})_{22}]n$ 纳米颗粒具有抗肿瘤作用, 并且主要沉积在小鼠的骨骼中, 但这些纳米颗粒在骨髓基质细胞(marrow stromal cells, MSCs)中的作用机制仍不清楚. Liang团队^[57]利用 $[\text{Gd}@\text{C}_{82}(\text{OH})_{22}]n$ 纳米颗粒诱导MSC的成骨分化, 并通过碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)活性的增强和矿化结节的形成得以验证. 而且 $[\text{Gd}@\text{C}_{82}(\text{OH})_{22}]n$ 纳米颗粒有效地提高了骨密度, 预防了骨质疏松. 为了更好地治疗和修复疾病导致的骨与皮肤的创伤, 研制新型兼具治疗和修复的多功能材料具有重要意义.

仿生纳米药物在生物组织修复中取得了令人欣喜的成果. 然而针对个体差异性的生物组织修复材料还需要进一步探索. 例如, 普通骨组织修复和糖尿病患者骨组织修复必然存在不同, 考虑到个体差异性是否应在材料设计时作出相应调整, 以应对多样性的疾病治疗? 希望仿生组织修复材料可以在不断改善中向新一代发展.

2.2 脂质体纳米囊泡

由于宿主识别和随后的异物排斥, 常规纳米药物在体内应用过程中活力和功能降低. 而脂质体、仿生给药系统及内源性细胞衍生物等生物相容性良好、免疫原性低, 能够有效解决免疫抑制问题^[58].

纳米免疫治疗是利用纳米技术将抗原持续定向传递到树突状细胞(dendritic cells, DC), 在刺激抗原特异性免疫反应进行抗肿瘤治疗方面引起了人们的广泛关注. 为了将抗原原位传递给DC进而有效地呈递抗原, 诱导强烈的细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)反应^[59,60], Zhang团队^[61]开发出基于磷脂包被磷酸锌杂化纳米颗粒(lipid-coated zinc phosphate hybrid nanoparticles, LZnP NPs), 并修饰多肽(TRP₂₁₈₀₋₁₈₈和HGP100₂₅₋₃₃)和Toll样受体4激动剂(单磷酸脂A), 实现了抗原和激动剂的共递送. 该给药系统具有锌的螯合特性, 实现了对抗原肽的高包封率和激活免疫系统的作用, 具有类佐剂的特性. H-2K^b和H-2D^b限制性多肽的结合可以提供多个表位, 作为特异性主要组织相容性复合体等位基因的靶标, 使肿瘤更难逃脱免疫系

统的监视. 该体系与游离抗原和单肽纳米疫苗相比, 通过预防性、治疗性和转移性黑色素瘤模型进一步证明了其抗肿瘤作用. 这些结果证实了以LZnP NPs为基础的抗肿瘤免疫疫苗的优势, 表明肿瘤抗原与佐剂的联合递送可能是肿瘤免疫治疗的优化策略(图7).

2.3 细胞膜包覆纳米药物

仿生给药系统为模拟生物颗粒(包括细胞、囊泡和病毒)提供了新的机遇, 在增强生物相容性的同时, 显著提高治疗效果. 作为一种简单有效的仿生方法, 包覆细胞膜的递送载体受到研究者的广泛青睐, 以实现诸如延长循环时间、减轻免疫原性和实现主动靶向能力等多种优点. 典型的例子包括红细胞膜包裹的聚乳酸-羟基乙酸(poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA)纳米颗粒、白细胞(white blood cell, WBC)膜修饰的二氧化硅颗粒和癌细胞膜包裹的纳米药物. 考虑到生物实体的复杂性, 不同种类的膜与不同的生物活性成分结合在一起, 具有高特异性的多功能仿生药物释放系统(drug delivery system, DDS)有望被开发出来. 例如, 血小板是血液中不可缺少的成分, 具有靶向血管损伤部位阻止血栓形成和维持血液循环完整性的能力. 最近, 由于对肿瘤转移的重要贡献, 血小板与血液中循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)间的识别和相互作用引起了人们的广泛关注. CTC周围血小板的聚集有助于CTC在血流中存活并扩散到新的组织. 这种特异性聚集的基础机制包括生物分子结合, 如P-选择素和CD44受体, 以及基于结构捕获的聚集机制. 受血小板在伤口部位聚集并与CTC相互作用的固有能力的启发, Wang等人^[62]开发了一种靶向检查点抗体递送策略, 通过将血小板细胞表面与抗程序性死亡配体1(antibodies against programmed-death ligand 1, aPDL1)的单克隆抗体共价结合来治疗术后癌症复发和转移扩散. 在不干扰血小板手术部位归巢特性的情况下, 结合的aPDL1可以在原位激活后被触发并以微粒的形式释放. 作为延伸, 随后设计了以血小板膜包覆纳米颗粒的平台用于抗癌药物输送, 该平台可以模拟血小板的靶向能力, 且具有延长循环寿命和降低免疫原性的作用. 同时, 还发现亚细胞隔膜衍生颗粒对同型细胞具有很高的特异性, 从而增强细胞内药物传递.

基于细胞膜的纳米系统具有理想的特性, 在许多治疗应用中得到了广泛的研究^[63]. 然而, 目前的研究

图7 LZnP NPs多肽疫苗诱导的抗肿瘤免疫方案^[61](网络版彩图)

Figure 7 Anti-tumor immunization regimen induced by LZnP NPs polypeptide vaccine^[61] (color online)

主要集中在单细胞膜上, 而来自不同细胞类型的多功能融合膜材料尚不多见. Sun团队^[64]首次提出一种血小板与肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)杂化膜包裹氧化铁磁性纳米颗粒(magnetic nanoparticle, MN)构建的[CSC-P]MN纳米材料, 用于头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)的增强光热治疗. 从原始来源细胞继承而来的血小板膜由于表面标记包含许多“不吃我”信号而显示出免疫逃逸能力, 而CSC膜由于特定的表面黏附分子而具有了同型靶向能力. [CSC-P]MNs在免疫逃逸、主动肿瘤靶向、磁共振成像和光热治疗方面具有优越的特性. 与单细胞膜包裹的MNs相比, [CSC-P]MNs表现出更长的循环时间和更强的靶向能力. 总之, 这种仿生多膜涂层纳米平台可以在复杂的肿瘤微环境中增强抗肿瘤效率(图8).

2.4 外泌体

外泌体是大多数细胞都会分泌的细胞内源纳米级膜小泡, 直径通常为50~200 nm. 细胞膜内陷形成多泡体, 经过内质网等细胞器作用, 负载细胞相关蛋白和核酸, 最后与质膜融合释放外泌体. 它们是磷脂纳米载体, 起信号小体的作用, 并传递大量的生物活性分子到特定的受体细胞进行细胞间通信^[65]. 这些膜小泡参与相对长距离的细胞间通讯. 外泌体的脂质双层保护其货物免受血浆和免疫成分的伤害, 并通过内吞或膜融合将货物运送到受体细胞, 而不会损害货物的内在功能. 外泌体最初被认为是细胞碎片, 因此没有得到

图 8 [CSC-P]MNs的制备及其在癌症治疗中的应用^[64]。来源于CSCs和血小板的膜材料融合在一起, 将得到的融合膜进一步涂覆在 Fe_3O_4 MNs核心上, 以生产[CSC-P]MNs。静脉注射回到供体老鼠体内。在系统循环后, 由于同型靶向效应和来自两个细胞膜的炎症因子的高浓度聚集, [CSC-P]MNs在肿瘤部位富集。为了利用MNs的磁性和光吸收能力, 仿生[CSC-P]MNs也被用于增强体内肿瘤磁共振成像和PTT(网络版彩图)

Figure 8 Preparation of [CSC-P]MNs and its application in cancer treatment^[64]. Membrane materials derived from CSCs and platelets are fused together. The fusion film was further coated on the core of Fe_3O_4 MNs to produce [CSC-P]MNs. Intravenous injection (i.v.) back to the donor mouse. After systemic circulation, [CSC-P]MNs were enriched in the tumor site due to the homotypic targeting effect and the high concentration of inflammatory factors from the two cell membranes. In order to take advantage of the magnetic and optical absorption ability of MNs, biomimetic [CSC-P]MNs are also used to enhance magnetic resonance imaging (MRI) and PTT *in vivo* (color online)

充分的重视, 现在越来越多的人认识到它们是以细胞间传递的方式调节多细胞生物学行为的重要纳米载体。它们不仅在调节正常生理过程(例如干细胞维持、组织修复和免疫调节)中发挥了至关重要的作用, 而且在几种疾病发生的病理基础上也是如此。研究表明, 外泌体在细胞之间传递核酸(mRNA或miRNA), 并在转录后调节受体细胞的功能, 从根本上改变了人们对基因调控的理解。

最近外泌体纳米技术的显著进展极大地加深了人们对外泌体与生物学、化学和药学之间潜在的相互依赖关系的理解。这些细胞间交流的关键信使, 能够作为稳定和可行的纳米载体来包裹和转移功能分子货物(核酸、蛋白质等)。对于受体细胞, 外泌体具有独特的同源性和高生物利用度, 而且其在提供治疗病理异常的治疗药物方面具有独特的优势。此外, 它们令人瞩目的内源性功能, 如精准的靶向巢特性和免疫监测作用, 赋予了其内在的生物物理和生化特性, 以触发

特定的单链生理行为, 可用于治疗多种疾病。因此, 从材料的角度来看, 细胞衍生外泌体的分级纳米结构构成了一种新兴的纳米载体亚型, 该纳米载体配备有功能分子修饰的磷脂双层和在相同的拓扑取向上封装的亲本基质。外泌体是一种天然纳米载体, 相比在化学环境中制备的传统合成纳米载体, 其具有更好的生物相容性和生物利用度。外泌体在纳米尺度上的超小尺寸, 以及它们的各种生化特性, 使得这些精致微粒纳米制剂近年来受到纳米科学界的广泛关注。外泌体纳米尺度所产生的独特尺寸效应, 激发了生物学家和材料学家探索外泌体潜在生化机制的非凡热情, 极大地推动了纳米化学、纳米生物学和纳米医学的发展和应用, 为科学界设计基于外泌体的纳米分析平台奠定了坚实的基础。作为天然纳米载体的外泌体的独特结构、组成、形态特征, 以及它们迷人的理化和生化特性, 及其特殊的生理病理作用, 由此引发了一个概念, 即这些具有固有生物学功能的细胞衍生纳米微囊可以高度胜任下一代纳米医学的建立。

外泌体是一种有价值的生物材料, 可用于开发新型纳米载体作为功能先进的药物递送系统。外泌体可装载多种生物分子, 包括胞质蛋白、膜受体和核酸。由于这些递送功能, 外泌体已被用作先进药物递送系统的新型纳米载体。许多研究人员已使用多种方法, 成功地将一批感兴趣的药物分子包装在外泌体中。用于将治疗剂加载到外泌体中的最广泛使用的方法之一是对分泌外泌体的目标细胞进行转染, 诱导它们过度表达特定的基因产物。通过对亲本细胞的遗传修饰, 释放的外泌体中可引入多种生物分子(如miRNAs, 水溶性蛋白和细胞表面蛋白)。也可以通过类似的技术手段将特定的膜蛋白修饰到外泌体表面。另一方面, 有研究报道了通过非遗传方法装载亲水性或疏水性载体的外泌体, 这些载体通过各种细胞摄取技术直接进入母本细胞, 再通过细胞的正常分泌, 释放含有载体的外泌体。通过外泌体与所选择的货物共孵育, 直接装载药物的方法也有报道, 亲水性miRNAs以及相对疏水分子, 如类固醇(如葫芦素)、多酚(如姜黄素)和抗癌剂(如阿霉素)等, 通过货物与外泌体的直接混合孵育, 可以将药物引入到外泌体中。阳离子脂类和电穿孔方法也被用来将货物, 特别是miRNAs装载到外泌体中。然而, 这些技术可能会促进聚集而对外泌体和货物产生不利影响。对于外泌体载体在药物输送系统中的其他

应用, 可能需要修饰和调节外泌体界面(即脂质双层膜).

对结构相对脆弱的细胞源性微囊泡进行标记对于研究其在细胞间作为物质和信息传输载体的生物学行为及功能具有重要意义^[66]. 目前, 其标记主要包括化学偶联、直接包覆染料或纳米材料等方法, 但存在费时费力, 标记效率低, 生物功能难以保持等缺点. Pang等人旨在发展温和、高效、生物友好的标记技术. 联合哺乳动物细胞的代谢和解毒途径, 同时借助细胞出芽产生微囊泡的机制, 通过精心设计, 建立一种细胞自动完成胞内量子点合成并直接原位标记其产生的微囊泡, 这是一种温和、高效、自动化的荧光量子点标记技术, 实现了量子点胞内合成-原位标记一体化. 其所建立的方法可以让高达97%的细胞转化为可以产生荧光的细胞, 进而利用细胞出芽形成其微囊泡的机制, 实现了微囊泡在出芽形成过程中直接利用胞内已合成的量子点, 高效温和地对细胞产生的微囊泡进行荧光量子点标记, 标记效率高达90%. 整个合成-标记过程一体化, 由细胞自动完成, 无需对微囊泡及供体细胞进行任何化学修饰或基因操作, 仅巧妙地利用和调控胞内错综复杂的代谢反应机制, 即可直接收集标记好的荧光微囊泡. 整体工作的创新点在于量子点的细胞合成-标记一体化, 特别是在哺乳动物细胞上得以实现, 其生物医学意义重大, 对合成生物学具有突出的贡献.

外泌体在介导细胞间通讯和包裹递送中起关键作用. 基于其纳米尺寸范围和将生物材料转移到受体细胞的能力, 外泌体可以作为诊断生物标志物以及可能的药物递送载体. 外泌体独特的生物相容性、高稳定性、首选的肿瘤归巢以及可调节的靶向效率使其成为

一种有吸引力的潜在有效的癌症治疗药物输送工具. 但同时外泌体的批量提取及不同批次间的质量稳定性差异, 仍是需要克服的关键问题. 虽然外泌体具有其独特地适合于生物活性分子递送的特性, 但是目前对外泌体生物学的理解和理想的应用场景之间仍然存在有待填补的空白. 对外泌体生物学以及先进的纳米技术的更深入和更全面的理解, 必能更加合理地将外泌体应用到治疗中. 人们高度期待, 更好和更清晰地阐明基于外泌体的纳米平台的先进纳米技术的基本原理, 以及将外泌体作为内源性细胞衍生纳米载体的固有优势与传统纳米医学的先进设计方法相结合, 将有助于释放外泌体的内在力量, 以建立下一代纳米平台.

3 总结与展望

纳米药物与纳米生物学、纳米化学、纳米电子学、纳米显微学、纳米材料学、分子生物学、免疫学等学科紧密结合, 多学科交叉渗透是纳米药物研究的一大特点. 本文对目前主流的创新纳米药物进行了归纳总结(表1). 纳米药物有巨大的发展潜力, 已经应用于靶向和定位释药. 纳米药物在体内有长循环、隐形和立体稳定等特点, 可提高难溶性药物的溶解度和吸收率, 降低药物用量, 同时纳米药物可以赋予药物新的特性, 例如降低不良反应、缓释控释和拓宽原药适用症等.

但是, 由于纳米药物研究历史短, 大多数研究止步于实验室科研, 少数进行到临床研究的纳米药物亦随着临床研究的深入遭遇新的问题. 因此, 纳米药物的研究发展还存在一些瓶颈. 首先学科间的交叉渗透不

表 1 创新纳米药物分类
Table 1 Classification of innovative nano-drugs

分类	名称	性质
兼具载体及诊断和治疗作用的纳米药物	金属纳米药物	磁靶向、催化产氧、易于生物分子功能化
	基于MOF纳米药物	结构可调、比表面积大、孔隙度高
	DNAzyme纳米药物	廉价低毒、易于合成和修饰、高稳定性和特异性
	纳米酶	高的酶活性、多种功能、稳定性高、易于扩展、成本较低
仿生及内源性纳米药物体系	组织再生生物材料	兼具治疗、修复功能、可选择范围广泛、重复性良好以及可规模化制备
	脂质体纳米囊泡	生物相容性良好, 免疫原性低
	细胞膜包覆纳米药物	延长循环时间、减轻免疫原性、实现主动靶向能力
	外泌体	天然的纳米载体, 携带多种信息分子, 精细的靶向归巢特异性, 高生物利用度等

足, 多数纳米材料的开发都基于化学专业知识, 但是纳米药物的应用需要生物、医学的支撑, 所以学科间的交叉不足是阻碍纳米药物发展的一个重要原因; 其次基础研究层次低, 对于纳米药物的研究, 目前仅限于发现新性质和新功能, 涉及到的原理还比较浅显, 涉及纳米药物的重要理论问题研究不够深入, 尤其是在机体内的生物反应及药物代谢机制等问题; 同时由于纳米药物的量子效应和表面效应而表现出新奇的物理、化学和生物学特性, 纳米药物的生物安全性在探

索过程中需要深入研究和分析。由于纳米药物与生物体内复杂的环境的相互影响及其后果不明确, 纳米药物的临床转化艰难, 亦是创新纳米药物发展的一大挑战。然而, 我们相信随着纳米药物的发展, 越来越多的多功能的、高利用度的新型纳米药物将会被开发设计出来, 以克服研究中存在的问题, 并且随着学科间交叉渗透, 更深入地研究纳米药物在生物体中的作用机制及代谢途径, 可以更好地解决癌症治疗中难于逾越的障碍。

参考文献

- 1 Chen H, Zhang W, Zhu G, et al. Rethinking cancer nanotheranostics. *Nat Rev Mater*, 2017, 2: 17024
- 2 Zhou J, Wu Y, Wang C, et al. pH-Sensitive nanomicelles for high-efficiency siRNA delivery *in vitro* and *in vivo*: An insight into the design of polycations with robust cytosolic release. *Nano Lett*, 2016, 16: 6916–6923
- 3 Wan Z, Mao H, Guo M, et al. Highly efficient hierarchical micelles integrating photothermal therapy and singlet oxygen-synergized chemotherapy for cancer eradication. *Theranostics*, 2014, 4: 399–411
- 4 Liu Q, Das M, Liu Y, et al. Targeted drug delivery to melanoma. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 127: 208–221
- 5 Fan K, Jia X, Zhou M, et al. Ferritin nanocarrier traverses the blood brain barrier and kills glioma. *ACS Nano*, 2018, 12: 4105–4115
- 6 Zhao J, Gao J, Xue W, et al. Upconversion luminescence-activated DNA nanodevice for ATP sensing in living cells. *J Am Chem Soc*, 2018, 140: 578–581
- 7 Pan L, He Q, Liu J, et al. Nuclear-targeted drug delivery of TAT peptide-conjugated monodisperse mesoporous silica nanoparticles. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 5722–5725
- 8 Wang F, Zhang Y, Du Z, et al. Designed heterogeneous palladium catalysts for reversible light-controlled bioorthogonal catalysis in living cells. *Nat Commun*, 2018, 9: 1209
- 9 Peng J, Xiao Y, Li W, et al. Photosensitizer micelles together with IDO inhibitor enhance cancer photothermal therapy and immunotherapy. *Adv Sci*, 2018, 5: 1700891
- 10 Qiu H, Pu F, Liu Z, et al. Depriving bacterial adhesion-related molecule to inhibit biofilm formation using CeO₂-decorated metal-organic frameworks. *Small*, 2019, 15: 1902522
- 11 Shen Q, Yang J, Liu R, et al. Hybrid ‘clusterbombs’ as multifunctional nanoplatforms potentiate brain tumor immunotherapy. *Mater Horiz*, 2019, 6: 810–816
- 12 Jiang D, Mu W, Pang X, et al. Cascade cytosol delivery of dual-sensitive micelle-tailored vaccine for enhancing cancer immunotherapy. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10: 37797–37811
- 13 Zhu G, Lynn G M, Jacobson O, et al. Albumin/vaccine nanocomplexes that assemble *in vivo* for combination cancer immunotherapy. *Nat Commun*, 2017, 8: 1954
- 14 Jiang T, Mo R, Bellotti A, et al. Gel-liposome-mediated co-delivery of anticancer membrane-associated proteins and small-molecule drugs for enhanced therapeutic efficacy. *Adv Funct Mater*, 2014, 24: 2295–2304
- 15 Chen Z, Hu Q, Gu Z. Leveraging engineering of cells for drug delivery. *Acc Chem Res*, 2018, 51: 668–677
- 16 Wang C, Wen D, Gu Z. Cellular bioparticulates with therapeutics for cancer immunotherapy. *Bioconjug Chem*, 2018, 29: 702–708
- 17 Yan J, Yu J, Wang C, et al. Red blood cells for drug delivery. *Small Methods*, 2017, 1: 1700270
- 18 Lu Y, Hu Q, Jiang C, et al. Platelet for drug delivery. *Curr Opin Biotech*, 2019, 58: 81–91
- 19 Hu Q, Sun W, Qian C, et al. Anticancer platelet-mimicking nanovehicles. *Adv Mater*, 2015, 27: 7043–7050
- 20 Zheng Y, Lai L, Liu W, et al. Recent advances in biomedical applications of fluorescent gold nanoclusters. *Adv Colloid Interface Sci*, 2017, 242: 1–16

- 21 Palmal S, Jana N R. Gold nanoclusters with enhanced tunable fluorescence as bioimaging probes. *WIREs Nanomed Nanobiotechnol*, 2014, 6: 102–110
- 22 Zhang F, Li F, Lu G H, et al. Engineering magnetosomes for ferroptosis/immunomodulation synergism in cancer. *ACS Nano*, 2019, 13: 5662–5673
- 23 Gao C, Jin Y, Jia G, et al. Y_2O_3 nanoparticles caused bone tissue damage by breaking the intracellular phosphate balance in bone marrow stromal cells. *ACS Nano*, 2019, 13: 313–323
- 24 Liu Y, Suo X, Peng H, et al. Multifunctional magnetic nanoplatform eliminates cancer stem cells via inhibiting the secretion of extracellular heat shock protein 90. *Adv Healthc Mater*, 2019, 8: 1900160
- 25 Peng J, Yang Q, Li W, et al. Erythrocyte-membrane-coated prussian blue/manganese dioxide nanoparticles as H_2O_2 -responsive oxygen generators to enhance cancer chemotherapy/photothermal therapy. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9: 44410–44422
- 26 Hu Q, Chen Q, Gu Z. Advances in transformable drug delivery systems. *Biomaterials*, 2018, 178: 546–558
- 27 Yu J, Ju Y, Zhao L, et al. Multistimuli-regulated photochemothermal cancer therapy remotely controlled via Fe_3C_2 nanoparticles. *ACS Nano*, 2016, 10: 159–169
- 28 Yang C, Zhao H, Hou Y, et al. Fe_3C_2 nanoparticles: A facile bromide-induced synthesis and as an active phase for Fischer-Tropsch synthesis. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 15814–15821
- 29 Tang W, Zhen Z, Yang C, et al. Fe_3C_2 nanoparticles with high MRI contrast enhancement for tumor imaging. *Small*, 2014, 10: 1245–1249
- 30 Yu J, Yang C, Li J, et al. Multifunctional Fe_3C_2 nanoparticles: A targeted theranostic platform for magnetic resonance imaging and photoacoustic tomography-guided photothermal therapy. *Adv Mater*, 2014, 26: 4114–4120
- 31 Li B, Wen H M, Cui Y, et al. Emerging multifunctional metal-organic framework materials. *Adv Mater*, 2016, 28: 8819–8860
- 32 Li Y, Di Z, Gao J, et al. Heterodimers made of upconversion nanoparticles and metal-organic frameworks. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 13804–13810
- 33 Chen W-H, Yu X, Liao W-C, et al. ATP-responsive aptamer-based metal-organic framework nanoparticles (NMOFs) for the controlled release of loads and drugs. *Adv Funct Mater*, 2017, 27: 1702102
- 34 Yang Y, Tang J, Abbaraju P L, et al. Hybrid nanoreactors: Enabling an off-the-shelf strategy for concurrently enhanced chemo-immunotherapy. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57: 11764–11769
- 35 Zou M Z, Liu W L, Li C X, et al. A multifunctional biomimetic nanoplatform for relieving hypoxia to enhance chemotherapy and inhibit the PD-1/PD-L1 axis. *Small*, 2018, 14: 1801120
- 36 Li D, Mo F, Wu J, et al. A multifunctional DNA nano-scorpion for highly efficient targeted delivery of mRNA therapeutics. *Sci Rep*, 2018, 8: 10196
- 37 Duan F, Feng X, Jin Y, et al. Metal-carbenicillin framework-based nanoantibiotics with enhanced penetration and highly efficient inhibition of MRSA. *Biomaterials*, 2017, 144: 155–165
- 38 Deng Q, Sun P, Zhang L, et al. Porphyrin MOF dots-based, function-adaptive nanoplatform for enhanced penetration and photodynamic eradication of bacterial biofilms. *Adv Funct Mater*, 2019, 29: 1903018
- 39 Wang Z, Fu Y, Kang Z, et al. Organelle-specific triggered release of immunostimulatory oligonucleotides from intrinsically coordinated DNA-metal-organic frameworks with soluble exoskeleton. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 15784–15791
- 40 Duan F, Feng X, Yang X, et al. A simple and powerful co-delivery system based on pH-responsive metal-organic frameworks for enhanced cancer immunotherapy. *Biomaterials*, 2017, 122: 23–33
- 41 Zhu G, Liu Y, Yang X, et al. DNA-inorganic hybrid nanovaccine for cancer immunotherapy. *Nanoscale*, 2016, 8: 6684–6692
- 42 Weng Y, Xiao H, Zhang J, et al. RNAi therapeutic and its innovative biotechnological evolution. *Biotech Adv*, 2019, 37: 801–825
- 43 Zhang T, Huang Y, Ma X, et al. Fluorinated oligoethylenimine nanoassemblies for efficient siRNA-mediated gene silencing in serum-containing media by effective endosomal escape. *Nano Lett*, 2018, 18: 6301–6311
- 44 Peng J, Yang Q, Xiao Y, et al. Tumor microenvironment responsive drug-dye-peptide nanoassembly for enhanced tumor-targeting, penetration, and photo-chemo-immunotherapy. *Adv Funct Mater*, 2019, 29: 1900004
- 45 Opalinska J B, Gewirtz A M. Nucleic-acid therapeutics: Basic principles and recent applications. *Nat Rev Drug Discov*, 2002, 1: 503–514
- 46 Silverman S K. Catalytic DNA: Scope, applications, and biochemistry of deoxyribozymes. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41: 595–609
- 47 Sun X, Jin Y, Wang H, et al. A NIR-light activated nanoplatform for sensitizing triple negative breast cancer against therapeutic resistance to

- enhance the treatment effect. *J Mater Chem B*, 2018, 6: 6950–6956
- 48 Ding H, Cai Y, Gao L, et al. Exosome-like nanozyme vesicles for H₂O₂-responsive catalytic photoacoustic imaging of xenograft nasopharyngeal carcinoma. *Nano Lett*, 2019, 19: 203–209
- 49 Fan K, Xi J, Fan L, et al. *In vivo* guiding nitrogen-doped carbon nanozyme for tumor catalytic therapy. *Nat Commun*, 2018, 9: 1440
- 50 Jin Y, Liu X, Liu H, et al. Oxidative stress-induced apoptosis of osteoblastic MC3T3-E1 cells by hydroxyapatite nanoparticles through lysosomal and mitochondrial pathways. *RSC Adv*, 2017, 7: 13010–13018
- 51 Zhou G, Liu S, Ma Y, et al. Innovative biodegradable poly(L-lactide)/collagen/hydroxyapatite composite fibrous scaffolds promote osteoblastic proliferation and differentiation. *Int J Nanomed*, 2017, 12: 7577–7588
- 52 Feng C, Zhang W, Deng C, et al. 3D printing of lotus root-like biomimetic materials for cell delivery and tissue regeneration. *Adv Sci*, 2017, 4: 1700401
- 53 Xue J, Feng C, Xia L, et al. Assembly preparation of multilayered biomaterials with high mechanical strength and bone-forming bioactivity. *Chem Mater*, 2018, 30: 4646–4657
- 54 Wang X, Lv F, Li T, et al. Electrospun micropatterned nanocomposites incorporated with Cu₂S nanoflowers for skin tumor therapy and wound healing. *ACS Nano*, 2017, 11: 11337–11349
- 55 Wang X, Ma B, Xue J, et al. Defective black nano-titania thermogels for cutaneous tumor-induced therapy and healing. *Nano Lett*, 2019, 19: 2138–2147
- 56 Li T, Zhai D, Ma B, et al. 3D printing of hot dog-like biomaterials with hierarchical architecture and distinct bioactivity. *Adv Sci*, 2019, 6: 1901146
- 57 Yang K, Cao W, Hao X, et al. Metallofullerene nanoparticles promote osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells through BMP signaling pathway. *Nanoscale*, 2013, 5: 1205–1212
- 58 Mo R, Jiang T, Gu Z. Enhanced anticancer efficacy by ATP-mediated liposomal drug delivery. *Angew Chem*, 2014, 126: 5925–5930
- 59 Feng B, Zhou F, Hou B, et al. Binary cooperative prodrug nanoparticles improve immunotherapy by synergistically modulating immune tumor microenvironment. *Adv Mater*, 2018, 30: 1803001
- 60 Zhou F, Feng B, Yu H, et al. Tumor microenvironment-activatable prodrug vesicles for nanoenabled cancer chemioimmunotherapy combining immunogenic cell death induction and CD47 blockade. *Adv Mater*, 2019, 31: 1805888
- 61 Zhuang X, Wu T, Zhao Y, et al. Lipid-enveloped zinc phosphate hybrid nanoparticles for codelivery of H-2K^b and H-2D^b-restricted antigenic peptides and monophosphoryl lipid A to induce antitumor immunity against melanoma. *J Control Release*, 2016, 228: 26–37
- 62 Wang C, Sun W, Ye Y, et al. In situ activation of platelets with checkpoint inhibitors for post-surgical cancer immunotherapy. *Nat Biomed Eng*, 2017, 1: 0011
- 63 Gao S, Zheng P, Li Z, et al. Biomimetic O₂-evolving metal-organic framework nanoplatfrom for highly efficient photodynamic therapy against hypoxic tumor. *Biomaterials*, 2018, 178: 83–94
- 64 Bu L-L, Rao L, Yu G-T, et al. Cancer stem cell-platelet hybrid membrane-coated magnetic nanoparticles for enhanced photothermal therapy of head and neck squamous cell carcinoma. *Adv Funct Mater*, 2019, 29: 1807733
- 65 Kibria G, Ramos E K, Wan Y, et al. Exosomes as a drug delivery system in cancer therapy: Potential and challenges. *Mol Pharm*, 2018, 15: 3625–3633
- 66 Mathieu M, Martin-Jaular L, Lavieu G, et al. Specificities of secretion and uptake of exosomes and other extracellular vesicles for cell-to-cell communication. *Nat Cell Biol*, 2019, 21: 9–17

Current applications and future prospects of innovative nanomedicine in biomedical field

DAI XinYue^{1,2} & LI ZhenHua^{1,2}

1 Key Laboratory of Medicinal Chemistry and Molecular Diagnosis of the Ministry of Education, Hebei University, Baoding 071002, China;

2 College of Chemistry & Environmental Science, Hebei University, Baoding 071002, China

With the development of nanotechnology and its wide application in biomedical field, nanomedicine has entered an unprecedented prosperous era. Owing to the unique physical and chemical properties, organic, inorganic and hybrid nanoparticle-based nanomaterials have a wide range of applications in disease diagnosis, treatment, biological imaging and other aspects. The development of nanomedicine has entered a new stage as well. Nanomedicine has developed from nanoparticle-based nanocarriers to multifunctional nanotheranostics with improved bioactivities through surface modification, structural design, and the development of biomimetic materials using endogenous nanovesicles. The new generation of innovative nano-drugs provides a new opportunity for the diagnosis and treatment of major diseases such as cancer.

innovative nanomedicine, nanoenzyme, liposome, cell membrane-coating, exosome

doi: [10.1360/SSV-2019-0213](https://doi.org/10.1360/SSV-2019-0213)