针对乏氧肿瘤的纳米药物研究进展

樊淼¹, 韩丹丹¹, 葛昆¹, 常津², 张金超^{1*}

1. 河北大学化学与环境科学学院, 河北省化学生物学重点实验室, 药物化学与分子诊断教育部重点实验室, 保定 071002

2. 天津大学生命科学学院, 天津 300072

*通讯作者, E-mail: jczhang6970@163.com

收稿日期: 2021-05-18; 接受日期: 2021-06-16; 网络版发表日期: 2021-08-31

国家自然科学基金(编号: 31971304, 21807023)、河北省自然科学基金-京津冀专项(编号: 19JCZDJC64100)、河北省百人计划支持项目(编号: E2018100002)和河北省博士研究生创新项目(编号: CXZZBS2020022, CXZZBS2021011)资助

摘要 自Raymond Hugh Thomlinson发现恶性肿瘤中的乏氧现象以来, 乏氧就被认为是肿瘤放射治疗、化学疗法耐受性的主要原因之一, 也是肿瘤治疗后复发和转移的潜在因素。鉴于乏氧在癌症的进展和治疗耐受性中的重要作用, 针对乏氧肿瘤的相关研究受到了广泛关注。随着纳米技术的出现, 功能化纳米材料逐渐被用于氧依赖性疗法的辅助制剂, 或者作为针对乏氧肿瘤药物的靶向递送载体。本文从“克服乏氧”和“利用乏氧”两个方面系统介绍了针对乏氧肿瘤的纳米药物的最新研究进展, 并对该领域未来的发展进行了展望。

关键词 纳米药物, 乏氧肿瘤, 克服乏氧, 靶向递送, 乏氧激活

1 引言

乏氧是恶性实体瘤的典型特征之一, 其产生的主要原因是肿瘤的快速生长和血液供应之间的失衡导致了高增殖活性的肿瘤组织中氧气浓度不足, 从而造成了明显乏氧的肿瘤内微环境^[1]。乏氧不但导致肿瘤异质性和免疫抑制性, 增加了肿瘤转移的机会, 更重要的是, 乏氧肿瘤细胞对许多传统的治疗手段产生了耐受性, 大大降低了治疗效果。例如, 放射治疗(RT)、化疗(CT)以及光动力疗法(PDT)等^[2,3]。现今, 临床上通常采用高浓度吸氧来改善肿瘤乏氧的微环境, 然而, 由于肿瘤微血管畸形的结构和高压氧治疗的副作用, 该方法的治疗效果未能达到预期^[4]。因此, 开展乏氧肿瘤的纳米药物研究具有重要意义。

随着纳米技术在生物医学领域的广泛应用, 针对乏氧肿瘤的纳米药物研究已经被大量的报道。迄今为止, 纳米药物的设计策略主要包括以下两个方面: (1) 纳米药物用作氧气的递送剂、促进剂和反应剂, 通过提高肿瘤区域氧气含量以增强传统治疗方法的疗效; (2) 利用肿瘤乏氧的特征, 设计合成乏氧激活和靶向的纳米药物, 实现药物在乏氧肿瘤部位的精准释放^[5,6]。本文从“克服乏氧”和“利用乏氧”两个方面系统介绍了针对乏氧肿瘤的纳米药物的最新研究进展。

2 克服乏氧

克服肿瘤乏氧最直接有效的方法就是通过外源性供氧和内源性产氧策略增加肿瘤区域的氧气含量。外

引用格式: Fan M, Han D, Ge K, Chang J, Zhang J. Research progress in nanomedicine for hypoxic tumor. *Sci Sin Chim*, 2021, 51: 1115–1123, doi: 10.1360/SSC-2021-0119

源性供氧是利用可吸附氧分子的纳米材料将氧气直接输送到肿瘤中。例如, 血红蛋白、碳氟化合物和金属有机框架(MOFs)等。然而, 由于纳米载体的携氧量是有限的, 在治疗过程中很难保持相对含氧量。内源性产氧策略则是通过启动原位生化反应或者利用光合作用的天然生物产生氧气, 以达到克服肿瘤乏氧的目的。

2.1 外源性供氧型纳米药物

血红蛋白(Hb)是红细胞内运输氧气的一种特殊蛋白, 由于其具有天然的生物相容性和优异的氧气携带性能, 基于Hb的克服肿瘤乏氧的有关研究已有大量报道。然而, 由于Hb自身较差的稳定性和潜在的副作用, 游离的Hb用作氧载体很难实现临床转化^[7,8]。考虑到人血清白蛋白(HSA)与Hb的组合能够有效延长Hb的循环时间并降低Hb潜在的副作用。Cai等^[9]将HSA与Hb通过分子间二硫键获得了杂化蛋白氧纳米载体, 并同时在其中封装了光敏剂Ce6 (图1a)。该纳米药物(C@HPOC)在缓解肿瘤乏氧的同时显著增强了PDT的效果。PDT诱导免疫原性细胞死亡, 从而激活体内的树突状细胞、T淋巴细胞和自然杀伤细胞, 进一步抑制远端瘤的生长和肺转移。Zhang等^[10]报道了一种可以增强PDT治疗效果、Hb介导的顺磁性纳米仿生药物(Gd@HbCe6-PEG)。该研究在内源性人Hb上合成了超小型顺磁性Gd基纳米结构, 而Gd基纳米结构的存在可实现磁共振成像(MRI)引导的乏氧肿瘤的可视化治疗。

除了良好的生物相容性和稳定性外, 载氧量也是外源性供氧型纳米药物需要考虑的另一个关键因素。现今, 许多对氧气具有高亲和力的纳米材料被用于向乏氧肿瘤递送氧气的研究, 如全氟碳(PFC)和MOFs等。PFC是一类以氟原子取代全部或大部分氢原子的氟碳化合物, 表现出高度的生物相容性和优异的氧溶解性能, 已被广泛用于缓解肿瘤乏氧的氧分子载体^[11]。作为第二代PFC的全氟辛基溴(PFOB)表现出了更强大的溶解/输送氧气的的能力。基于此, 研究人员构建了多种基于PFC的纳米药物并用于乏氧肿瘤的治疗。据报道, IR780不仅具有优异的光热转换性能, 还可以用作靶向线粒体的靶分子。PFOB不但具有较高氧气输送性能, 而且其中的溴原子可以阻挡X射线辐射, 也被认为是一种良好的造影剂。Chen等^[12]通过将PFOB、光热剂IR780和光敏剂mPHTC同时整合到脂质体中, 可构建

近红外(NIR)响应的多功能纳米药物(PFOB@LIP-IR780) (图1b)。研究表明, PFOB@LIP-IR780具有较高的氧气输送性能, 可以增强PDT的效果, 通过PDT和光热治疗(PTT)的协同作用, 肿瘤组织可以被彻底清除且无明显复发。而且, PFOB@LIP-IR780还具有计算机断层扫描(CT)、光声(PA)和荧光(FL)等多种成像性能, 这为肿瘤精准治疗提供了一定的指导。此外, 增加肿瘤的氧含量还可以增加RT对乏氧肿瘤的敏感性。因此, Wang等^[13]以PFOB为氧库, 构建了分级纳米液滴系统(Au+PFOB+O₂)。包裹在纳米液滴中的金纳米颗粒(Au NPs)可以集中辐射能量并引起显著的DNA损伤。在超声作用下, 触发突发性氧释放以缓解肿瘤乏氧, 从而加强RT诱导的DNA损伤, 同时抑制损伤的DNA进行修复, 进一步实现了更有效的RT治疗效果。MOFs作为一类新型的有机-无机杂化多孔晶态材料, 具有高的孔隙率以及优异的气体吸附性能, 被认为是一种潜在的气体存储材料。例如, Cu基MOF材料HKUST-1 (MOF-199)和Zr基MOF材料UiO-66等^[14,15]。此外, MOFs还具有稳定性高和生物相容性好等优点, 已被广泛应用于纳米医学领域^[16,17]。基于此, 本课题组^[18]报道了一种Zr基MOF材料UiO-66作为氧气载体的仿生自供氧纳米药物(O₂@UiO-66@ICG@RBC)并应用于肿瘤的光动力治疗。在808 nm激光照射下, ICG产生的单线态氧(¹O₂) (图1c), 首先分解红细胞膜并暴露出O₂@UiO-66@ICG, 同时ICG的光热转换作用使得肿瘤组织温度升高, 可加快UiO-66释放O₂的速率, 释放出的O₂被材料表面的ICG进一步催化生成¹O₂, 对肿瘤细胞造成氧化损伤, 诱导其死亡, 从而进一步增强PDT对癌细胞的杀伤作用(图1d)。尽管许多高载氧量的纳米材料已经被用于外源性供氧型纳米药物的构建, 然而它们在体内循环过程中是否存在氧气泄露问题鲜有报道, 今后应该引起重视。

2.2 内源性产氧型纳米药物

内源性产氧策略主要是通过天然的H₂O₂酶和H₂O₂纳米催化剂等催化肿瘤微环境中高表达的H₂O₂产生氧气^[19,20]。研究表明, 与天然酶相比, 纳米催化剂廉价易得, 具有催化寿命长、活性稳定以及能有效在肿瘤组织蓄积等优点^[21,22]。目前, 纳米催化剂已经被发展用于催化内源性H₂O₂产生氧气以克服肿瘤乏氧。例如, 二氧化锰(MnO₂)和铂(Pt)基纳米颗粒等^[23]。Liu

图 1 (a) C@HPOC的构建及其通过PDT诱导小鼠机体免疫反应的示意图^[9]; (b) 近红外响应的“纳米RBC” PFOB@LIP-IR780用于乏氧肿瘤的诊疗示意图^[12]; (c) 生理盐水(对照组)、O₂@UiO-66@ICG@RBC和UiO-66@ICG@RBC处理后, 通过DCFH-DA染色分析MCF-7肿瘤球中¹O₂的生成^[18]; (d) 经生理盐水(对照组)、O₂@UiO-66@ICG@RBC和UiO-66@ICG@RBC处理后, MCF-7肿瘤球的活/死活力染色结果^[18] (网络版彩图)

Figure 1 (a) Schematic illustration of the construction of C@HPOC and the PDT-induced immune response in mice ^[9]; (b) schematic illustration of near-infrared response “nano-RBC” PFOB@LIP-IR780 for the treatment and diagnosis of hypoxia tumors ^[12]; (c) after treatment with normal saline (control group), O₂@UiO-66@ICG@RBC and UiO-66@ICG@RBC, the production of ¹O₂ in MCF-7 multicellular tumor spheroids (MCTs) was analyzed by DCFH-DA staining ^[18]; (d) LIVE/DEAD staining assays in MCF-7 MCTs treated with normal saline (control group), O₂@UiO-66@ICG@RBC and UiO-66@ICG@RBC ^[18] (color online).

等^[24]首先合成了一种基于聚烯丙基胺盐酸盐(PAH)的MnO₂纳米颗粒, 进一步偶联光敏剂Ce6得到纳米催化药物. 该纳米催化药物利用MnO₂纳米颗粒催化内源性H₂O₂生成氧气, 从而有效缓解肿瘤乏氧, 进一步增强Ce6的PDT治疗的效果. Wang等^[25]发展了一种以聚多巴胺为核、铂纳米颗粒为夹层, 钨卟啉(PCN)为壳的核-壳纳米催化药物. 铂纳米颗粒催化肿瘤组织中过度表达的H₂O₂产生氧气. 在光照时, PCN壳将产生的氧气转化为活性氧(ROS)以促进癌细胞凋亡. 而在无光照的情况下, 产生的氧气还可以通过缓解肿瘤乏氧来抑制肿瘤的侵袭和转移. 随着纳米催化领域的快速发展, 多功能纳米催化剂被开发用于乏氧肿瘤治疗. 例如, Zhao等^[26]利用锡铁氧体(SnFe₂O₄, SFO)实现了PTT、PDT和化学动力治疗(CDT)的联合治疗. SFO在近红外

区域有显著的吸收, 可以被用作光热剂进行PTT. 此外, SFO具有过氧化氢酶样活性, 可以通过催化H₂O₂产生氧气以改善肿瘤乏氧, 从而增强PDT的疗效. 同时, SFO催化H₂O₂的过程还会产生羟自由基(·OH), 从而发挥CDT的作用. Gu等^[27]利用BiO_{2-x}纳米片(BiO_{2-x}NSs)制备了光催化纳米体系. 铋作为一种高Z元素, 通过在肿瘤中沉积较高的辐射剂量, 可有效提高放射治疗的敏感性. 此外, 富含缺陷的BiO_{2-x}NSs可以催化肿瘤部位高表达的H₂O₂分解为O₂, 缓解肿瘤乏氧, 从而增强RT的作用. 因此, 多功能的BiO_{2-x}NSs既能有效地缓解肿瘤乏氧, 又能起到放射增敏剂的作用, 从而放大了放射治疗的效果.

研究表明, 肿瘤细胞中H₂O₂的浓度是有限的(50×10⁻⁶~100×10⁻⁶ mol/L), 这在一定程度上制约了上

述通过内源性产氧策略改善肿瘤乏氧的状况^[28,29]。因此, 能够自产氧的纳米材料引起了研究者的广泛关注。其中, 过氧化物是一类具有高效自产氧能力的材料。目前, 已经有大量的研究证实了过氧化物纳米颗粒可以有效缓解肿瘤乏氧, 增强肿瘤传统治疗手段的疗效。例如, Zhang等^[28]构建了同时封装过氧化钙(CaO_2)和光敏剂亚甲基蓝(MB)的脂质体纳米药物(LipoMB/ CaO_2)。在660 nm激光照射下, MB产生的 $^1\text{O}_2$ 分解脂质体并释放 CaO_2 , 释放的 CaO_2 与细胞中的水反应生成氧气, 可进一步增强PDT的治疗效果。本课题组^[30]报道了一种基于 CaO_2 的纳米催化药物($\text{CaO}_2@\text{DOX}@\text{ZIF-67}$) (图2a)。在肿瘤弱酸性环境中, ZIF-67分解并迅速释放 Co^{2+} 、DOX和 CaO_2 。暴露的 CaO_2 与 H_2O 反应生成氧气和 H_2O_2 。生成的氧气缓解了肿瘤内的乏氧(图2b), 进一步提高了DOX的疗效。生成的 H_2O_2 与游离的 Co^{2+} 离子发生类Fenton反应生成 $\cdot\text{OH}$, 从而提高CDT的治疗效

果。蓝藻作为地球上出现的最早的光合作用产氧生物, 可以利用水作为电子供体, 在阳光下不断释放氧气。受此启发, Cai等^[31]通过将负载光敏剂ICG的纳米颗粒偶联到蓝藻(Syne7942)表面构建了一种新型仿生纳米药物。在660 nm激光照射下, 该仿生纳米药物利用Syne7942原位光催化产氧进一步提高了ICG的PDT效果。然而, 光敏剂ICG所需的激发波长是660 nm, 蓝藻需要可见光进行光合作用产氧, 因此, 如上光敏剂和蓝藻的结合需要将两种不同的激发波长光按顺序激发才能实现治疗功能, 这会大大降低其操作性。基于此, 本课题组^[32]通过将光敏剂Ce6和上转换纳米颗粒(UCNP)同时偶联到Syne7942表面, 构建了近红外驱动的自供氧纳米药物(图2c)。UCNP作为“捕光天线”, 将高组织穿透能力的NIR光转换成可见光和660 nm光, 分别用于蓝藻原位产氧和光敏剂产生 $^1\text{O}_2$ 。该纳米药物能够持续地缓解肿瘤乏氧并进一步增强PDT疗效(图2d)。

图2 (a) 基于 CaO_2 的纳米催化药物 $\text{CaO}_2@\text{DOX}@\text{ZIF-67}$ 的合成过程及其用于增强CT/CDT联合治疗的示意图^[30]; (b) 经不同实验组处理后, 肿瘤组织的HIF-1α染色结果^[30]; (c) 以蓝藻为载体的自供氧PDT系统用于治疗乏氧肿瘤的示意图^[32]; (d) 经不同实验组处理后, 肿瘤组织的HIF-1α染色结果^[32] (网络版彩图)

Figure 2 (a) Schematic illustration of the synthesis of CaO_2 -based nanomedicine $\text{CaO}_2@\text{DOX}@\text{ZIF-67}$ and the application of $\text{CaO}_2@\text{DOX}@\text{ZIF-67}$ in enhanced CT/CDT combination therapy ^[30]; (b) HIF-1α staining results of tumor tissues after treated in different experimental groups ^[30]; (c) schematic illustration of cyanobacteria-based self-supplying oxygen system for the treatment of hypoxia tumors ^[32]; (d) HIF-1α staining results of tumor tissues after treated in different experimental groups ^[32] (color online).

3 利用乏氧

尽管肿瘤乏氧是癌症治疗效果的负预后指标, 但其独特的生物学特性为抗肿瘤治疗提供了新的思路. 利用肿瘤组织与正常组织之间的氧含量差异, 乏氧激活的生物还原性前药可以实现针对乏氧细胞的特异性杀伤. 此外, 利用肿瘤乏氧微环境及乏氧肿瘤的特异性蛋白作为靶标, 可以设计合成靶向乏氧肿瘤的纳米药物.

3.1 乏氧激活型纳米药物

生物还原性前药是一类在实体肿瘤的低氧环境下选择性激活, 并且靶向杀死肿瘤细胞的药物^[33,34]. 目前, 几种乏氧激活前药已经进入临床试验, 如Evoxofosfamide (TH-302)、替拉扎明 (TPZ) 和班诺萘醌 (AQ4N) 等^[35]. 然而, 直接使用小分子药物仍存在问题, 如药物溶解度差、血半衰期短等^[36]. 利用纳米载体进行药物递送可以在一定程度上克服上述问题^[37]. Chen等^[38]将胆红素-壳聚糖偶联物 (BR-壳聚糖) 与乏氧激活前药 TH-302 组装形成了一种新型的自激活纳米囊泡. 利用肿瘤组织过表达的 H_2O_2 , BR-壳聚糖可以很容易地转化为胆绿素-壳聚糖 (BV-壳聚糖), 从而导致纳米囊泡的解体, 释放并激活前药. 重要的是, BR-壳聚糖转化为 BV-壳聚糖的过程会消耗肿瘤组织内的氧气, 从而增强了肿瘤内的乏氧水平, 这进一步提高了 TH-302 的化疗疗效. 实际上, 除了利用材料固有的耗氧性能, 一些治疗方法也可以加重肿瘤内乏氧微环境, 从而增强乏氧激活前药的活化. Yang等^[39]通过在 Ag_2S 纳米颗粒表面包覆介孔二氧化硅 (MSN), 并在 MSN 表面负载 TPZ 和葡萄糖氧化酶 (GOx), 构建了多功能纳米药物. 在 1064 nm 激光照射下, Ag_2S 纳米颗粒产热用于 PTT. GOx 消耗肿瘤内的葡萄糖用于饥饿治疗. 重要的是, 饥饿治疗的过程还能够耗尽肿瘤内的氧气, 从而增强 TPZ 的激活. 因此, 该纳米药物通过 PTT、CT、饥饿治疗的联合应用有效地抑制肿瘤生长. Wu等^[40]将 GOx 和乏氧前药 AQ4N 有效地负载到金属有机骨架 ZIF-8 纳米载体中, 制备了 AQ4N/GOx@ZIF-8 纳米反应器. 该纳米反应器通过高渗透滞留效应 (EPR) 有效地聚集在肿瘤部位, 肿瘤酸性微环境可触发 ZIF-8 的分解, 从而释放 GOx 和 AQ4N. GOx 通过消耗肿瘤内的氧气达到饥饿治疗效果, 同时, 进一步加重了 AQ4N 对细胞的毒性作用. Jiang等^[41]通过同时递送 TPZ 和光敏剂 Ce6 可

实现针对乏氧肿瘤的高效治疗. 在激光照射下, Ce6 消耗 O_2 产生 $\cdot OH$ 从而发挥 PDT 的作用. PDT 引起的氧气耗竭可进一步促进 TPZ 的激活.

肿瘤干细胞是肿瘤组织中存在的一类特殊的细胞亚群, 具有自我更新能力并能产生异质性肿瘤细胞, 促进肿瘤形成和增殖^[42]. 近年来的许多研究表明, 肿瘤干细胞 (CSCs) 具有更为恶劣的乏氧特性, 并且乏氧程度的恶劣有利于 CSCs 的增生^[4,43]. 而 CSCs 又是造成肿瘤发生、转移和耐药的关键因素^[42]. 基于此, 本课题组^[34]设计了基于介孔二氧化硅的多级靶向纳米药物 (CD133/TAT/TPZ- $Fe_3O_4@mSiO_2$) (图 3a). CD133/TAT/TPZ- $Fe_3O_4@mSiO_2$ 通过抗 CD133 的靶向作用进入肿瘤组织, 在交变磁场 (AMF) 的物理刺激下, 热敏键发生断裂, TAT 肽暴露, 从而将抗癌药物 TPZ 递送至细胞核. 在 CSCs 恶劣的乏氧条件下, 进入细胞核的 TPZ 被还原酶还原为瞬时氧化自由基, 并且通过损伤细胞核内的 DNA, 进一步诱导 CSCs 凋亡 (图 3b~d). 此外, 研究结果还证实, 该纳米体系可以有效抑制乏氧诱导因子的表达, 从而下调相关代谢基因的表达, 进一步抑制 CSCs 的增殖. 该结果对发展针对 CSCs 治疗的纳米药物具有重要意义.

3.2 乏氧靶向型纳米药物

肿瘤乏氧微环境中特异性表达的蛋白质是药物递送的靶点. 碳酸酐酶 IX (CAIX) 是一种金属酶. 研究显示, 在常氧条件下, 某些癌细胞系中 CAIX 的表达通常很低, 但低氧或乏氧可诱导 CAIX 高水平表达^[44]. 基于此, Xie等^[45]构建了由金纳米棒 (GNRs) 与 CAIX 抗体结合而成的纳米药物. 该纳米药物在 CAIX 抗体的作用下特异性靶向肿瘤乏氧区域, 随后通过 GNRs 的光热作用杀伤癌细胞. 然而, 纳米药物向肿瘤组织的聚积会受到致密的细胞外基质、高的组织间液压力和不规则的血供等物理屏障的影响. 因此, 通过 EPR 的被动靶向作用进入肿瘤组织的渗透效率是十分有限的^[46-48]. 近年来研究显示, 利用兼性厌氧或厌氧细菌固有的低氧趋化能力有望进一步增强纳米药物在肿瘤部位的积累效率. 光合细菌 (PSB) 是一类典型的兼性厌氧菌, 它有鞭毛, 具有运动性, 并且具有近红外光趋化能力. 基于此, 本课题组^[36]构建了一种基于 PSB 的纳米药物用于乏氧肿瘤的治疗 (图 4a), 发现并证实了 PSB 具有光热转化能力 (图 4b). 因此, 不需要复杂的前期修饰或药物引入,

图3 (a) 多级靶向药物递送纳米系统的构建及其靶向治疗肿瘤干细胞的示意图^[34]; (b) 在有或无AFM作用下, CD133/TAT-Fe₃O₄@mSiO₂靶向乳腺癌干细胞的细胞核的共聚焦激光扫描结果^[34]; (c) 经不同实验组处理后, 乳腺癌干细胞肿瘤球生存能力的代表性图像^[34]; (d) 不同组实验组处理后, 乳腺癌干细胞生存能力的流式细胞仪检测结果^[34] (网络版彩图)

Figure 3 (a) Schematic illustration of the construction of the multistage targeting system and the application in cancer stem cells targeting therapy [34]; (b) confocal laser scanning results of CD133/TAT-Fe₃O₄@mSiO₂ targeting the nucleus of breast cancer stem cells with or without AFM [34]; (c) representative images of LIVE/DEAD staining assays in MCTSs treated by different experimental groups [34]; (d) flow cytometry assay of breast cancer stem cells viability after treated in different experimental groups [34] (color online).

PSB自身就可以用作光热制剂以实现针对乏氧肿瘤的高效治疗. 此外, 研究结果表明, 兼具低氧和近红外趋化能力的PSB能够实现更有效的向肿瘤核心区域的靶向和富集(图4c).

4 总结与展望

综上所述, 随着纳米技术的迅速发展, 针对乏氧肿瘤的纳米药物在有效克服肿瘤乏氧和肿瘤治疗方面取得了重要进展, 但仍存在一些问题亟待解决. 例如, 肿瘤内源性H₂O₂浓度较低、氧气产生效率低下、增氧手段均是短时间一次性释放氧气、增氧能力有限等. 另外, 现有的克服乏氧的工作缺少从肿瘤乏氧机制入

手, 从根本上解决乏氧问题的研究. 如何克服乏氧仍然是国际医学界公认的实现肿瘤彻底治愈必须克服的重要难题. 未来的研究中应该关注以下三个方面.

(1) 构建长效程序自供氧纳米药物: 利用无机过氧化物寡聚体作为氧气供体, 构建长效程序自供氧型智能有机-无机共聚物纳米颗粒, 利用肿瘤微环境(微酸及高表达的H₂O₂和GSH)触发其结构发生溶胀及退溶胀, 控制无机过氧化物的水解, 实现氧气的长效程序释放.

(2) 构建具有抗氧化功能的纳米药物: 肿瘤细胞内高水平的活性氧(ROS)会导致脯氨酰羟化酶(PHD)失活, 并进一步阻断乏氧诱导因子-1(HIF-1)的降解过程, 构建具有抗氧化功能的纳米药物, 通过降低肿瘤组织

图 4 (a) 具有自我推进和近红外趋光能力的光合细菌用作光热剂以消除乏氧肿瘤的示意图^[36]; (b) PSB的紫外线-近红外吸收光谱(上), 以及PSB(10^9 CFU/mL)在不同功率强度下的升温曲线(下)^[36]; (c) 注射48 h后, 小鼠主要器官的离体荧光成像及肿瘤组织远端荧光强度的定量分析^[36] (网络版彩图)

Figure 4 (a) Scheme illustration of photosynthetic bacteria with self-propelled and NIR-Phototactic capacities are used as photothermal agents to eliminate hypoxia tumors [36]; (b) UV-vis-NIR absorption spectra of PSB (top), and the heating curve of PSB (10^9 CFU/mL) under different power intensities (bottom) [36]; (d) after 48 h of PSB injection in the paratumor area, *ex vivo* fluorescence imaging of the main organs of mice and the quantitative analysis of the fluorescence intensity in the distal area of tumor tissue [36] (color online).

内的ROS水平来恢复PHD活性, 有望从根本上彻底解决肿瘤乏氧问题。

(3) 构建氧气与免疫刺激剂共递送的纳米药物: 已知HIF-1含量与免疫检查点蛋白PD-L1的表达呈正相

关, 利用氧气调节机体免疫的策略, 构建氧气与免疫刺激剂共递送的纳米药物, 通过氧气调节HIF-1表达, 进而降低肿瘤细胞的免疫逃逸, 能够有效地增强免疫治疗效果。

参考文献

- Hanahan D, Weinberg RA. *Cell*, 2011, 144: 646–674
- Liu Y, Jiang Y, Zhang M, Tang Z, He M, Bu W. *Acc Chem Res*, 2018, 51: 2502–2511
- Vaupel P, Mayer A. *Cancer Metastasis Rev*, 2007, 26: 225–239
- Thews O, Wolloscheck T, Dillenburg W, Kraus S, Kelleher DK, Konerding MA, Vaupel P. *Br J Cancer*, 2004, 91: 1181–1189
- Liu Y, Liu W, Li H, Yan W, Yang X, Liu D, Wang S, Zhang J. *Anal Chim Acta*, 2018, 1024: 177–186
- Feng W, Gao C, Liu W, Ren H, Wang C, Ge K, Li S, Zhou G, Li H, Wang S, Jia G, Li Z, Zhang J. *Chem Commun*, 2016, 52: 9434–9437
- Sen Gupta A. *WIREs Nanomed Nanobiotechnol*, 2017, 9: e1464
- Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. *JAMA*, 2005, 293: 1653–1662
- Chen Z, Liu L, Liang R, Luo Z, He H, Wu Z, Tian H, Zheng M, Ma Y, Cai L. *ACS Nano*, 2018, 12: 8633–8645
- Shi X, Yang W, Ma Q, Lu Y, Xu Y, Bian K, Liu F, Shi C, Wang H, Shi Y, Zhang B. *Theranostics*, 2020, 10: 11607–11621
- Tao D, Feng L, Chao Y, Liang C, Song X, Wang H, Yang K, Liu Z. *Adv Funct Mater*, 2018, 28: 1804901
- Zhang L, Wang D, Yang K, Sheng D, Tan B, Wang Z, Ran H, Yi H, Zhong Y, Lin H, Chen Y. *Adv Sci*, 2018, 5: 1800049
- Jiang W, Li Q, Xiao L, Dou J, Liu Y, Yu W, Ma Y, Li X, You YZ, Tong Z, Liu H, Liang H, Lu L, Xu X, Yao Y, Zhang G, Wang Y, Wang J. *ACS Nano*, 2018, 12: 5684–5698

- 14 DeCoste JB, Weston MH, Fuller PE, Tovar TM, Peterson GW, LeVan MD, Farha OK. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53: 14092–14095
- 15 Piscopo CG, Trapani F, Polyzoidis A, Schwarzer M, Pace A, Loebbecke S. *New J Chem*, 2016, 40: 8220–8224
- 16 Li B, Wen HM, Cui Y, Zhou W, Qian G, Chen B. *Adv Mater*, 2016, 28: 8819–8860
- 17 Wuttke S, Lismont M, Escudero A, Rungtaweeworanit B, Parak WJ. *Biomaterials*, 2017, 123: 172–183
- 18 Gao S, Zheng P, Li Z, Feng X, Yan W, Chen S, Guo W, Liu D, Yang X, Wang S, Liang XJ, Zhang J. *Biomaterials*, 2018, 178: 83–94
- 19 Fu J, Li T, Yang Y, Jiang L, Wang W, Fu L, Zhu Y, Hao Y. *Biomaterials*, 2021, 268: 120537
- 20 Hu Y, Wang X, Zhao P, Wang H, Gu W, Ye L. *Biomater Sci*, 2020, 8: 2931–2938
- 21 Wei H, Wang E. *Chem Soc Rev*, 2013, 42: 6060–6093
- 22 Wu J, Wang X, Wang Q, Lou Z, Li S, Zhu Y, Qin L, Wei H. *Chem Soc Rev*, 2019, 48: 1004–1076
- 23 Liu C, Wang D, Zhang S, Cheng Y, Yang F, Xing Y, Xu T, Dong H, Zhang X. *ACS Nano*, 2019, 13: 4267–4277
- 24 Zhu W, Dong Z, Fu T, Liu J, Chen Q, Li Y, Zhu R, Xu L, Liu Z. *Adv Funct Mater*, 2016, 26: 5490–5498
- 25 Wang XS, Zeng JY, Zhang MK, Zeng X, Zhang XZ. *Adv Funct Mater*, 2018, 28: 1801783
- 26 Feng L, Liu B, Xie R, Wang D, Qian C, Zhou W, Liu J, Jana D, Yang P, Zhao Y. *Adv Funct Mater*, 2020, 31: 2006216
- 27 Liu H, Cheng R, Dong X, Zhu S, Zhou R, Yan L, Zhang C, Wang Q, Gu Z, Zhao Y. *Inorg Chem*, 2020, 59: 3482–3493
- 28 Liu LH, Zhang YH, Qiu WX, Zhang L, Gao F, Li B, Xu L, Fan JX, Li ZH, Zhang XZ. *Small*, 2017, 13: 1701621
- 29 Sheng Y, Nesbitt H, Callan B, Taylor MA, Love M, McHale AP, Callan JF. *J Control Release*, 2017, 264: 333–340
- 30 Gao S, Jin Y, Ge K, Li Z, Liu H, Dai X, Zhang Y, Chen S, Liang X, Zhang J. *Adv Sci*, 2019, 6: 1902137
- 31 Liu L, He H, Luo Z, Zhou H, Liang R, Pan H, Ma Y, Cai L. *Adv Funct Mater*, 2020, 30: 1910176
- 32 Zhang Y, Liu H, Dai X, Li H, Zhou X, Chen S, Zhang J, Liang XJ, Li Z. *Nano Res*, 2020, 14: 667–673
- 33 Yang S, Tang Z, Hu C, Zhang D, Shen N, Yu H, Chen X. *Adv Mater*, 2019, 31: 1805955
- 34 Li H, Yan W, Suo X, Peng H, Yang X, Li Z, Zhang J, Liu D. *Biomaterials*, 2019, 200: 1–14
- 35 Huang Y, Jin C, Yu J, Wang L, Lu W. *Bioorg Chem*, 2020, 101: 103975
- 36 Zheng P, Fan M, Liu H, Zhang Y, Dai X, Li H, Zhou X, Hu S, Yang X, Jin Y, Yu N, Guo S, Zhang J, Liang XJ, Cheng K, Li Z. *ACS Nano*, 2021, 15: 1100–1110
- 37 Li H, Lei W, Wu J, Li S, Zhou G, Liu D, Yang X, Wang S, Li Z, Zhang J. *J Mater Chem B*, 2018, 6: 2747–2757
- 38 Chen SX, Xue F, Kuang Y, Chen S, Sheng D, Chen H. *Biomaterials*, 2021, 269: 120533
- 39 Li W, Liu S, Dong S, Gai S, Zhang F, Dong Y, Yang D, He F, Zhong L, Yang P. *Chem Eng J*, 2021, 405: 127027
- 40 Shao F, Wu Y, Tian Z, Liu S. *Biomaterials*, 2021, 274: 120869
- 41 Ihsanullah KM, Kumar BN, Zhao Y, Muhammad H, Liu Y, Wang L, Liu H, Jiang W. *Biomaterials*, 2020, 245: 119982
- 42 Burrell RA, McGranahan N, Bartek J, Swanton C. *Nature*, 2013, 501: 338–345
- 43 Wang Y, Xie Y, Li J, Peng ZH, Sheinin Y, Zhou J, Oupický D. *ACS Nano*, 2017, 11: 2227–2238
- 44 Swietach P, Patiar S, Supuran CT, Harris AL, Vaughan-Jones RD. *J Biol Chem*, 2009, 284: 299–310
- 45 Chen Y, Bian X, Aliru M, Deorukhkar AA, Ekpenyong O, Liang S, John J, Ma J, Gao X, Schwartz J, Singh P, Ye Y, Krishnan S, Xie H. *Oncotarget*, 2018, 9: 26556–26571
- 46 Tang L, Gabrielson NP, Uckun FM, Fan TM, Cheng J. *Mol Pharm*, 2013, 10: 883–892
- 47 Chen Q, Feng L, Liu J, Zhu W, Dong Z, Wu Y, Liu Z. *Adv Mater*, 2016, 28: 7129–7136
- 48 Yang Z, Chen Q, Chen J, Dong Z, Zhang R, Liu J, Liu Z. *Small*, 2018, 14: 1803262

Research progress in nanomedicine for hypoxic tumor

Miao Fan¹, Dandan Han¹, Kun Ge¹, Jin Chang², Jinchao Zhang^{1*}

¹ Chemical Biology Key Laboratory of Hebei Province, Key Laboratory of Medicinal Chemistry and Molecular Diagnosis of the Ministry of Education, College of Chemistry & Environmental Science, Hebei University, Baoding 071002, China

² School of Life Sciences, Tianjin University, Tianjin 300072, China

*Corresponding author (email: jczhang6970@163.com)

Abstract: Since Raymond Hugh Thomlinson discovered hypoxia in malignant tumors, it has been considered to be one of the main reasons for the tolerance of tumor radiotherapy and chemotherapy, as well as the potential cause of tumor recurrence and metastasis after tumor treatment. In view of the importance of hypoxia in disease progression and treatment resistance of cancer, the relevant research on tumor hypoxia has received extensive attention. With the emergence of nanotechnology, functional nanomaterials have been gradually used as adjuvant agents for oxygen-dependent therapy, or as targeted delivery carriers for drugs against hypoxia tumors. This review systematically introduces the latest research progress of nanomedicine for hypoxic tumor from the aspects of “overcoming hypoxia” and “utilizing hypoxia”, and prospects the development of this field in the future.

Keywords: nanomedicine, hypoxia tumor, overcoming hypoxia, targeted delivery, hypoxia activation

doi: [10.1360/SSC-2021-0119](https://doi.org/10.1360/SSC-2021-0119)