氧化铁纳米材料在肿瘤治疗中的研究进展

李瑶¹, 王云龙², 任磊^{1*}

1. 厦门大学材料学院, 厦门 361005;

2. 河南省生物工程技术研究中心, 郑州 450018

* 联系人, E-mail: renlei@xmu.edu.cn

2020-10-13 收稿, 2020-11-29 修回, 2020-12-08 接受, 2020-12-09 网络版发表

国家自然科学基金(U1904206, 31870994)资助

摘要 氧化铁纳米材料是目前美国食品药品监督管理局(FDA)批准的唯一可运用于临床的无机纳米材料, 在磁共振医学影像中发挥着重要的作用. 近年来, 随着化学技术的蓬勃发展, 以化学修饰改造为代表的优化策略在氧化铁纳米颗粒尺寸大小的调控、成分结构的改造以及表面功能化修饰中大量运用, 使得生物相容性良好的氧化铁纳米颗粒在医学健康领域, 特别是肿瘤治疗方面的运用得到极大的拓展. 本文将探讨以氧化铁纳米颗粒为基元的纳米材料在肿瘤治疗领域的研究与发展, 分别就当前氧化铁纳米颗粒的制备工艺、氧化铁纳米颗粒的生物学效应功能、氧化铁纳米颗粒在肿瘤治疗, 以及肿瘤免疫微环境调节的运用等方面进行了总结. 最后, 讨论了氧化铁纳米颗粒作为肿瘤药物向临床转化面临的问题, 并展望了其未来的发展方向.

关键词 氧化铁纳米材料, 生物效应, 肿瘤治疗, 免疫微环境调节

作为目前唯一一款通过美国食品药品监督管理局(FDA)批准, 允许在临床应用的无机功能纳米材料, 氧化铁纳米颗粒的研究得到了越来越多的关注与重视. 相比于其他无机纳米材料如量子点、碳纳米管等, 氧化铁纳米材料因其经生物体内分解后可合成生物体生命代谢所需的血红蛋白、铁蛋白及转铁蛋白等无害化产物^[1,2], 从而拥有不可比拟的组织相容性和生物安全性优势, 有利地支持了其在生物医药领域的运用推广.

目前, 氧化铁纳米颗粒已作为磁共振造影剂、补铁剂和药物载体等功能制剂在医学影像示踪、疾病诊断、药物递送, 以及再生医学等生物医学领域发挥着重要作用^[3]. 伴随着日益成熟的化学修饰工艺, 调控氧化铁纳米材料的组分、尺寸大小、形貌结构、比表面积、表面化学性质等, 使其在保证结构稳定的前提下, 不仅提高材料整体的生物相容性, 还赋予其更多为实现特定生物学目标所需要的功能, 如特异的病灶区域

靶向富集能力. 随着越来越多以氧化铁纳米颗粒为基元的新型多功能纳米体系的涌现, 既丰富了氧化铁纳米颗粒潜在生物学效应的同时, 还有效地推动了氧化铁纳米颗粒在多种生物场景中, 特别是肿瘤治疗领域的适用性. 本文将基于本研究组的工作, 并结合目前氧化铁纳米材料的研究热点, 阐述氧化铁纳米材料的制备工艺特点、总结已经发现的氧化铁纳米颗粒的生物学效应功能、举例论证氧化铁纳米颗粒在肿瘤治疗以及肿瘤免疫微环境调节等方面的最新研究进展, 最后展望了其发展前景.

1 氧化铁纳米颗粒的制备

氧化铁纳米材料多种多样, 目前报道的有 $\alpha/\beta/\gamma$ - Fe_2O_3 、 Fe_3O_4 、 MFe_2O_4 (M为金属元素)、 FeO 、 $\alpha/\beta/\gamma/\delta$ - FeOOH 等. 这些氧化铁纳米材料不仅是晶型、价态的不同, 往往也存在成分、形貌以及结构上的差异, 而

引用格式: 李瑶, 王云龙, 任磊. 氧化铁纳米材料在肿瘤治疗中的研究进展. 科学通报, 2021, 66: 1195–1207

Li Y, Wang Y L, Ren L. Recent advances in iron oxide nano-materials for tumor treatment (in Chinese). Chin Sci Bull, 2021, 66: 1195–1207, doi: 10.1360/TB-2020-1297

这些差异也恰恰是决定其使用性能的重要因素。通常来说,不同的合成方法获得的氧化铁纳米颗粒具有不同的颗粒尺寸效应、表界面效应、磁学性质、酶催化活性及特异选择性等性能差异。因此,利用适宜的合成手段及其功能化化学修饰方法,进而获得具有适应生理、病理环境特征的生物调节响应型多功能氧化铁纳米颗粒对推动其在生物医药领域,特别是肿瘤治疗领域的运用具有重大现实意义。在此,将目前氧化铁纳米颗粒制备工艺归结为3种:物理制备法、生物制备法以及化学制备法(图1)。简单比较了3种工艺的优缺点,并探讨了不同制备方法获得的不同类型的氧化铁纳米材料在生物医药领域,特别是肿瘤医学领域的运用现状(表S1)。

1.1 氧化铁纳米颗粒的物理制备法

物理制备法制备氧化铁颗粒,主要有电物理方法和机械粉碎法两种,二者均能获得纳米尺度下的氧化铁颗粒并有望实现大规模的工业化制备。目前,电物理方法主要利用高能电流使块状固体原料受热发生熔化、蒸发、气化等物理过程,随后与周围冷气分子接触,气态颗粒冷却或发生反应形成纳米尺寸的氧化铁颗粒。厦门大学程其进团队^[4]利用等离子体增强热氧化法,通过改变反应温度、氩气与氧气的流量比以及放电功率等条件来控制氧化铁纳米颗粒的形貌及微观结构,发现在氩气与氧气流量比为45:5,电流大小为0.3 A,反应温度为600°C时,氧化铁纳米带的生长质量最佳,并获得了厚度为几个纳米的氧化铁纳米带。相比于普通的热氧化法,该团队使用的方法成功避免了金属催化剂的使用,提高了产物的洁净度,并有效地降低了氧化铁纳米材料的合成工作温度。

另一种常见的氧化铁纳米颗粒物理制备法是高速球磨法。设置一定参数后,利用钢球和物料之间长时间反复的相互研磨和冲击,使微米级氧化铁颗粒进一步粉碎到所要求的纳米级颗粒。该方法操作简单,且随着球磨时间的延长,可获得不同粒径的纳米颗粒。刘晓玲^[5]利用高温球磨工艺在120°C,以580 r/min的速度球磨5 h,高效地将氧化铁颗粒粒径减小到276 nm。该制备工艺极大提高了氧化铁颗粒在树脂溶液中的分散稳定性,克服了物理粉碎法制备的氧化铁颗粒稳定性不足的问题。

以上物理方法虽然能够实现氧化铁纳米颗粒的大规模生产,符合工业化连续生产的需要,但是昂贵和复

图1 纳米氧化铁合成方法

Figure 1 The synthesis methods of iron oxide nanoparticles

杂的精细加工设备是物理方法相较于其他合成手段的一个短板。此外,通过物理方法制备的颗粒通常存在大小不均一、成分纯度低、产物易氧化、水溶分散性差、表面修饰难等问题,极大地限制了其在生物医学领域的运用。

1.2 氧化铁纳米颗粒的生物合成法

近年来,利用生物体吸收生长环境周围铁离子并在胞内生成具有生物膜包被的氧化铁纳米颗粒:磁小体(magnetosomes)逐渐被人们认识,并因具备优异的生物相容性,而被大量研究并运用到生物医学领域^[6]。磁小体由趋磁细菌在体内合成,主要有细胞膜内陷、铁离子摄取、结晶生成和组装成链4个过程。磁小体的结构为含有蛋白质的磷脂双分子层生物膜外壳,核心是以磁铁矿(Fe_3O_4)或胶黄铁矿(Fe_3S_4)为主要成分的氧化铁纳米颗粒,通过控制发酵罐中的溶氧量、铁源以及多种细菌生长所需营养元素等,可实现磁小体的可控批量生产^[7]。中国农业大学李颖团队^[8]通过磁螺菌发酵,持续监测控制发酵罐中的铁离子和各营养元素的供应,保障了磁螺菌菌体的生长和磁小体合成的条件,获得了大量粒径在 (34.93 ± 8.24) nm磁小体颗粒。另外,利用化学偶联策略,将肿瘤化疗药阿霉素(doxorubicin, DOX)通过戊二醛键合高效连接在磁小体表面,其药物负载率高达87%,极大地丰富了磁小体的生物利用功能。此外, Alicia Muela团队^[9]在其前期磁小体的研究工作基础上,进一步探索了磁螺菌在多种生长环境下的发酵对其合成的磁小体磁热性能的影响,首次总结了

磁螺菌在不同频率磁场以及不同磁场方位上合成的磁小体磁热性能差异。

铁蛋白(ferritin)是另一种利用生物矿化作用合成的氧化铁纳米材料,其结构由蛋白壳和铁核内核两部分组成。蛋白部分由24个蛋白亚基通过非共价缔合成高度对称的中空球形蛋白壳结构,而铁核一般认为是由 Fe^{2+} 通过壳通道进入铁蛋白的蛋白内腔后,进一步将 Fe^{2+} 氧化成 Fe^{3+} 形成矿化物的前体。随着复合物不断地转移转化,逐渐向铁蛋白内腔转运,最终形成无机的水合氧化铁复合物铁核,既得到氧化铁铁蛋白颗粒^[10]。厦门大学刘刚团队^[11]利用生物矿化原理和基因工程手段制备了一种肿瘤新生血管靶向的铁蛋白纳米笼(TFn),该体系还具备pH响应的自解聚和自组装能力,实现负载光敏剂556-Ph的高效肿瘤富集和可控释放,结合金属内核特有的肿瘤局部活性氧(reactive oxygen species, ROS)激活反应,使得该体系在高转移性乳腺癌中展示优异的光热和光动力治疗效果。

总体来说,相比人工合成氧化铁纳米颗粒,生物合成氧化铁纳米颗粒的方法具有分散性好、生物相容性突出、合成过程绿色环保的特点,易于大规模发酵生产。然而,生物合成的氧化铁纳米颗粒同时也存在成分复杂的问题,不适合其向生物医药临床转化发展。

1.3 氧化铁纳米颗粒的化学合成法

化学制备法是目前所有氧化铁纳米颗粒制备方法中,唯一能够同时满足生物医学药用标准与工业化生产需求的制备方法。化学制备方法所需的原料经济成本较低,制备过程简单可控,可满足不同药物功能设计要求,而且产物纯度高,产率可观^[12]。目前,氧化铁纳米颗粒的主流化学制备法有共沉淀法、微乳液法、热分解法、溶胶-凝胶法、水热法以及溶剂热法等。

(i) 共沉淀法。共沉淀法是将 Fe^{2+} 和 Fe^{3+} 为铁源的可溶性盐溶液按一定比例配制,随后加入适当的沉淀剂,如NaOH溶液或者氨水等,使溶液中的铁离子在一定温度条件下均匀形核并沉淀或结晶出来,然后将沉淀物经洗涤、过滤、脱水或热分解制得纳米级氧化铁产物。共沉淀法的最大优点是操作简单方便、合成反应时间短、设备要求低。不足之处在于制备的纳米尺寸颗粒之间容易出现团聚现象。另外,由于合成环境是在碱性条件下, Fe^{2+} 易被氧化为 Fe^{3+} ,使得混合溶液中的 Fe^{2+} 、 Fe^{3+} 离子难以精确控制,降低了氧化铁纳米颗粒的产率。针对以上问题,开始通过引入表面活性剂聚

乙二醇、氧化剂、调节pH等化学手段^[13,14],在解决颗粒团聚问题同时,也赋予了氧化铁纳米颗粒不同的颗粒尺寸以及表面化学基团。这对后期的表面生物分子偶联修饰,增强氧化铁纳米材料在肿瘤治疗中的抗肿瘤性能,具有显著优势^[15,16]。

(ii) 高温热分解法。高温热分解法是在含有高沸点稳定剂的有机传热介质中,通过热分解有机铁盐制备得到氧化铁纳米颗粒的方法。工艺流程一般为将有机铁盐如五羰基铁、乙酰丙酮铁及油酸铁等溶于十八烷烯溶液中作为前驱体,随后加入稳定剂如脂肪酸、油酸、十六胺等,在高温300℃左右,高温热分解制备出形貌和粒径均一的氧化铁纳米颗粒^[17]。这种方法制备的氧化铁纳米颗粒结晶度好,分散性高,并且其大小和形貌可通过调节起始反应物的摩尔比来控制。另外,通过化学掺杂的工艺可将不同的金属元素如锰、锌、钴等与有机铁盐前驱体的溶液混合,掺杂的金属阳离子取代一个二价铁离子而形成铁纳米晶,如 MnFe_2O_4 、 CoFe_2O_4 、 NiFe_2O_4 等,可显著提升其磁学性能和扩充其生物学功能。西北大学樊海明团队^[18]通过调控加入掺杂元素和前驱体的比例进而改变纳米晶体结构,获得不同尺寸、表面状态的掺杂氧化铁纳米颗粒。与单独铁氧体相比,元素掺杂后的纳米颗粒大幅提升其磁各向异性。同等尺寸的纳米颗粒在掺杂Mn元素后, MnFe_2O_4 弛豫率由4.96 L/(mmol s)提高到8.23 L/(mmol s),显著地改善其在肝部血管的核磁共振造影效果。但是,热分解法制备的氧化铁纳米颗粒所需的试剂成本较高,产物多为亲油性颗粒,需要多次转水相等制备步骤,操作较为复杂。

(iii) 微乳液法。微乳液法是提升氧化铁纳米颗粒水溶性的有效方法之一。以油、水、表面活性剂混合的微乳状溶液作为反应环境,加入可溶性金属盐,在一定温度条件下,在微乳液内部发生化学反应,沉淀得到超细粉体,再经过分离、洗涤、干燥和煅烧等工艺后得到氧化铁纳米颗粒。由于微乳体系中的水为分散相,表面活性剂为乳化剂,而且化学反应只局限在微小的乳液内部,可保证纳米颗粒的分散性,有效避免颗粒的团聚现象^[19]。但其制备时需使用大量的表面活性剂,产物分散在水油混合相中,油相成分难以彻底清除,作为生物医药运用时需进行多次提纯处理^[20]。目前,该方法制备的氧化铁纳米颗粒已用于食品安全检测及肿瘤疾病治疗领域^[21,22]。

(iv) 溶胶-凝胶法。溶胶-凝胶法是由日本Sugimoto

等人^[23]在20世纪90年代提出并发展起来的一种制备单分散金属氧化物的制备工艺。该法以金属有机盐或金属无机盐经水解形成的溶胶为基质,之后通过溶质的凝胶化和再结晶处理,生长出高度单分散的金属氧化物颗粒,再经干燥、焙烧工艺去除有机组分,获得纳米尺寸的氧化物颗粒。相比传统工艺,该法的铁源均匀分散在溶剂中,易实现分子水平的平均性和化学掺杂等工艺的改造优化,并且制备过程简单易操作,无需高温。目前,已有利用该方法合成的氧化铁纳米材料($\text{MgZnFe}_2\text{O}_4$ 、 ZnFe_2O_4)用于肿瘤的临床前研究^[24,25]。不足之处是凝胶干燥周期较长,反应烧结过程易产生有害化学气体,易造成环境污染。

(v) 水热法。水热法属于液相化学的范畴,根据其反应类型的不同,可分为:水热氧化、水热还原、水热沉淀、水热结晶以及水热分解等。其基本原理是:高温高压环境下,氢氧化物的溶解度要大于氧化物,使得氧化物易于结晶生长并析出,得到分散性良好的纳米氧化铁颗粒。制备过程中常在一个密闭的反应器(压力反应釜)中,以水溶液或其他溶液作为溶剂,通过外部加热反应容器,创造一个高温高压的反应环境,使难溶或不溶的氧化物结晶析出^[26]。水热法的优点为直接水相合成氧化铁纳米颗粒,避免了传统工艺中油相氧化铁转水相的步骤,所得产物洁净度更高,易于氧化铁颗粒在生物医学领域的运用^[27]。

(vi) 溶剂热法。溶剂热法是水热法的一个演变,即将水热法中的反应介质水换成非水有机溶剂,营造一个无水环境,避免氧化铁颗粒的氧化问题,获得稳定性强、分散性好的氧化铁纳米颗粒。聂广军团队^[28]利用 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 、石墨炔和乙酸钠、丙酸钠为原料,乙二醇、二甘醇做作为反应介质,并以石墨炔中富含的炔键对铁离子的高度亲和特性,在200°C,反应10 h后,成功将氧化铁纳米颗粒(Fe_3O_4)嵌合在石墨炔表面,制得了富含8 nm的氧化铁纳米颗粒的石墨炔铁海绵($\text{rGDYO-Fe}_3\text{O}_4$),在乳腺癌光动力治疗中表现出良好抑瘤效果。

(vii) 其他方法。不同于传统的化学合成工艺,利用电化学手段制备氧化铁纳米颗粒的技术也逐渐被人关注。阳极氧化法是常见的电化学方法制备氧化铁纳米颗粒的手段之一,通过牺牲阳极的铁片表面被氧化,原位构建规则的纳米氧化铁层。四川大学梁斌团队^[29]采用阳极氧化法制得纳米颗粒表征结果表明,相比于直接煅烧法,阳极氧化法制得的纳米氧化铁层(Fe_2O_3)表

面更为致密,其亲水性能更佳,超亲水性能可持续保持72 h以上,为其生物领域的运用打下基础。

2 氧化铁纳米颗粒的生物调节效应

化学制备工艺影响着氧化铁纳米颗粒的组成成分、尺寸大小、形貌结构、比表面积、表面化学性质等特征(图2),而这些不同的纳米颗粒特点也进一步决定了其在生物运用场景下的水溶性、生物相容性、体内循环时间、调理作用等理化性能,以及决定氧化铁纳米颗粒是否具备药物载体功能、主动靶向能力、局部环境诱导及特殊病理微环境的调节响应等生物学效应^[30]。厦门大学高锦豪团队^[31-33]系统地比较了不同形貌、成分结构和表面修饰的氧化铁纳米颗粒,对其在不同场合下的使用性能有了全面的讨论,并发表了一系列地代表性工作。

纳米颗粒经静脉给药进入体内后,在血行运输过程中,其尺寸大小通常决定了包括循环半衰期、血管渗透率以及巨噬细胞对其的内吞外排等多种生物学行为,很大程度上决定了其在体内不同部位的分布情况^[34]。当纳米颗粒尺寸<5 nm时,纳米颗粒将快速地通过肾脏清除出去,而对50~100 nm的颗粒则更容易在肺部富集;当颗粒尺寸>200 nm时,由于200~500 nm是脾脏的细胞间隙范围,故在此尺寸范围的颗粒容易大量在脾脏富集;当颗粒达到微米级别时,肺部丰富的毛细血管能有效截留微米级(2~5 μm)颗粒,使得此范围的颗粒大量聚集(图3)^[35]。对肿瘤组织, Kataoka团队^[36]设计了不同粒径的聚合物胶束,证实在100 nm左右的颗粒尺寸在肿瘤区有最高的滞留和渗透效率,探讨了这是由于100 nm左右的颗粒尺寸具有最长的体内循环时间,在多次的循环过程中不断在肿瘤区域积聚(图3)。进一步地,对磁性纳米颗粒而言,其入胞过程还与颗粒的多种性质相关,如表面形貌、电荷、亲疏水以及表面配体受体修饰等。大量的研究表明,化学修饰手段如表面蛋白偶联,可明显地改变颗粒的命运,改变其生物学效应,在改善纳米颗粒的水溶性质,提高生物相容性的同时,还增加肿瘤细胞对其的高效摄取量。本课题组^[37-39]利用“一锅法”设计合成了一系列不同形貌、尺寸的氧化铁纳米颗粒,并实验证实了其除了具备磁共振成像性能外,还具有优异的胶体稳定性和生物相容性。进一步地,本课题组^[40]利用乙肝核心病毒样颗粒(hepatitis b core virus-like particles, HBc VLPs)蛋白的组氨酸标签与氧化铁纳米颗粒表面修饰的镍氮三乙酸(NTA)螯合

图 2 不同合成工艺制备的不同形貌氧化铁纳米颗粒^[2,18,28,32]。(a) 生物矿化机制。(b) 动态同步热分解法(DSTD)和动态非同步热分解法(DNSTD)合成示意图。(c) 对应 $[\text{Fe}+\text{Mn}]$ 浓度下2、3、3.9 nm尺寸的 MnFe_2O_4 的 T_1 加权图像和 $1/T_1$ 绘图。氧化石墨炔铁海绵($\text{rGDYO-Fe}_3\text{O}_4$)合成示意图(d)及其TEM图片(e)。(f) 外加磁场 H_0 沿氧化铁纳米颗粒最长对角线作用下,其6种不同形状的杂散场分布。(g) 不同形貌的单分散性氧化铁纳米颗粒TEM图片。(h) 不同形貌氧化铁纳米颗粒的磁化率

Figure 2 Synthesis and morphology of iron oxide nanomaterials^[2,18,28,32]。(a) The mechanism of biomineralization。(b) Schematic of dynamic simultaneous thermal decomposition (DNSTD) and nonsimultaneous thermal decomposition (DSTD)。(c) T_1 -weighted phantom images of the 2, 3, and 3.9 nm sized MnFe_2O_4 and the plot of $1/T_1$ over indicated $[\text{Fe}+\text{Mn}]$ concentration. Schematic illustration of the fabrication of $\text{rGDYO-Fe}_3\text{O}_4$ (d) and the corresponding TEM images (e)。(f) The spatial distribution of stray field of the six different shapes when the external magnetic field H_0 is along the longest diagonal of the iron oxide nanoparticles。(g) The TEM images of monodispersed iron oxide nanoparticles with different shapes。(h) The magnetic susceptibility of the iron oxide nanoparticles with different morphologies

物之间的亲和作用,在氧化铁纳米颗粒表面形成HbC蛋白保护层,发现通过蛋白包覆的纳米颗粒高效地被HeLa胞摄取。

氧化铁纳米颗粒的另一个效应是产热效应,根据其产热机理不同可分为磁热效应和光热效应两种。磁热效应的基本原理是纳米氧化铁颗粒在交变磁场作用下,受到磁滞效应、涡流效应、畴壁共振等因素的影

响而吸收外磁场能量,将电磁能转化为热能的变化过程^[41],光热效应则是氧化铁纳米颗粒吸收近红外光,将光能转化为热能的现象^[42]。二者均可使材料周围局部温度升高,达到细胞热敏感温度(42~52℃),并通过参数的设置,持续热疗,致使细胞作出如胞内热休克蛋白的高水平表达、高迁移率族蛋白的产生、ATP的释放等应激反应,进而诱导蛋白质的变性、折叠、坏死,并

图3 不同尺寸颗粒在不同脏器的分布^[35,36]

Figure 3 Different sizes of nanoparticles dictate biodistribution in different organs^[35,36]

抑制其正常的自我修复功能, 达到最终细胞杀伤的效果^[43]. 另外, 肿瘤组织内缺氧、低pH的特殊微环境, 也使得肿瘤细胞对高温的敏感度高于正常细胞, 从而特别适宜以产热形式的细胞热损伤疗法^[44]. 同时, 由于热疗升温能够使肿瘤局部微环境的pH、血液灌注和含氧量情况发生明显改变, 也可强烈增加药物在肿瘤部位的富集程度, 进而抑制肿瘤的生长^[45]. 基于氧化铁纳米颗粒为热介质的肿瘤热疗已有大量的研究基础, 本课题组^[46]利用表面增强拉曼散射辅助策略设计合成了一种多功能的 Fe_3O_4 和Au的壳簇纳米复合体, 该体系在交变磁场作用下, 能够产生增强的磁热效应, 对肿瘤细胞具有强烈的杀伤效应.

阎锡蕴团队^[47]对氧化铁纳米颗粒的新效应发现为氧化铁纳米颗粒的新运用打开了另一番天地. 他们在一次偶然的实验过程中发现将氧化铁纳米颗粒加入到双氧水(H_2O_2)中, 可表现出类过氧化物酶的活性, 催化 H_2O_2 和底物产生显色反应, 从而开创了纳米氧化铁颗粒作为纳米酶的全新研究. 纳米酶的催化机制可遵循芬顿反应, 即二价态铁离子和 H_2O_2 结合产生羟基自由基($\cdot\text{OH}$), 使得体系ROS水平提高^[48]. 在肿瘤组织中, 当ROS到达比较高的水平时, 就会打破机体的稳态, 破坏核酸、蛋白质的功能, 进而实现杀死肿瘤细胞的功能^[49]. 随着研究的深入, 发现氧化铁纳米颗粒的ROS肿瘤杀伤能力受到环境的pH、温度以及氧化铁纳米颗粒自身的尺寸、组分、结构等因素的影响. 因此, 基于氧化铁纳米酶催化原理, 通过合适的化学合成手段, 以提升氧化铁纳米酶活, 促进ROS升高的研究得到了广泛关注. 刘锋团队^[50]对氧化铁颗粒进行了钴化学掺杂, 发现钴掺杂 $\text{Co}@\text{Fe}_3\text{O}_4$ 比未掺杂的 Fe_3O_4 具有更强的过氧化物酶催化活性, 对 H_2O_2 的酶亲和力高出近100倍. 能

够以超低剂量催化 H_2O_2 的分解, 引起ROS爆发, 在体外和体内诱导高水平 $\cdot\text{OH}$ 杀死大量的肾肿瘤细胞. 本课题组^[51]利用金属锰的掺杂, 合成了粒径在4.4 nm的超小锰掺杂氧化铁颗粒(MnFe_2O_4). 该纳米体系表现出特异性的响应肿瘤局部微环境微酸、高 H_2O_2 的特性, 在低pH环境下, 氧化铁纳米颗粒加速催化 H_2O_2 并促进锰离子释放, 显著增强 MnFe_2O_4 的磁共振成像性能, 实现了在低剂量下的皮下肿瘤、肺转移肿瘤以及全身性自发转移灶的磁共振高灵敏诊断发觉. 刘刚团队^[52]也在氧化铁纳米颗粒基础上, 构建了金和氧化铁纳米簇杂化的纳米结构颗粒, 其显著地放大增强了肿瘤的光热和光动力治疗效果. 发现在磁场诱导下的药物递送模式下, 可大幅度提高多种肿瘤细胞的氧化应激水平, 释放大量的ROS, 增强光动力治疗效果.

此外, 近期氧化铁纳米颗粒的免疫调控效应也逐渐被人关注, 免疫细胞和氧化铁纳米颗粒之间的相互作用可以诱导显著的抗肿瘤免疫激活响应, 发现氧化铁纳米颗粒不仅能够调控巨噬细胞表型极化、自噬、增强杀伤性T细胞浸润等, 还能促进树突状细胞(dendritic cells, DCs)介导的免疫应答^[43], 这也为扩充氧化铁纳米颗粒的临床应用提供了新的机遇和参考.

3 纳米氧化铁在肿瘤治疗中的运用

基于氧化铁纳米颗粒的生物学效应, 以氧化铁纳米颗粒为基元的多功能精准设计纳米体系在肿瘤治疗领域有广泛的研究与发展.

3.1 氧化铁纳米颗粒的药物递送运用

肿瘤是21世纪人类面临的重大生命健康威胁之一, 在现阶段的肿瘤治疗模式中, 化疗药物治疗仍然是多种手术难切除肿瘤治疗的关键选项. 药物高通量筛选技术已经得到了大量具有抗肿瘤活性的化合物, 但这些化合物往往存在分子量大、疏水性强的问题, 难以在生物体内运用. 例如, 阿霉素(DOX)、紫杉醇等临床最具疗效的广谱抗肿瘤药物, 在注射给药中, 多以聚氧乙烯蓖麻油和乙醇混合物作为溶剂溶解后给予静脉注射给药. 此类给药方式往往存在药物靶向性差, 随机分布于患者全身, 易引起脱发、消瘦、脏器炎性等强烈的毒副作用. 同时, 有机溶剂的引入也会导致严重的过敏现象, 不利于患者的舒适度. 氧化铁纳米颗粒具有大小可控、易功能化修饰、易于装载治疗性药物等天然的优势, 将其作为药物输运载体, 进一步地结合其自身

的成像功能组件集成在一个纳米平台内, 在实现疏水化疗药物高效递送, 改善体内分布, 增强肿瘤主动靶向性能, 提高抗肿瘤治疗效果的同时, 还能对药物在体内进行实时追踪和抗肿瘤效果的影像监测等. 马光辉课题组^[53]构建了一种粒径为60×240 nm的磁性氧化铁纳米管的传输体系, 实现了疏水性化疗药紫杉醇的高效给药递送. 通过将紫杉醇纳米晶装载在纳米管内部, 该体系不仅可以借助表面修饰的活性分子躲避体内清除, 延长药物的循环半衰期. 此外, 在外加磁场的辅助下, 利用磁场引导的靶向特性, 显著提高肿瘤细胞对药物的摄取量. 进一步地, 吴爱国团队^[54]利用共沉淀合成方法, 以聚(丙烯酸)为稳定剂制备了7种不同尺寸的氧化铁纳米颗粒, 并利用3.6 nm氧化铁颗粒以氢键、离子键形式负载水溶性差的化疗药物DOX(图4)^[55,56]. 为了减少纳米颗粒在非靶向区域的富集, 他们进一步通过β-硫代丙酸酯连接聚乙二醇(mPEG)封闭颗粒表面的整合素靶向肽RGD得到了粒径为13.1 nm的颗粒. 该尺寸纳米颗粒可避免肾脏的快速清除作用, 延长体内循环时间, 加强了超小纳米氧化铁颗粒的肿瘤靶向效率. 当纳米颗粒进入到肿瘤组织内部时, 酯键响应肿瘤内部的低pH环境, 脱落mPEG外壳, 暴露出RGD, 使药物主动亲和靶向肿瘤细胞, 高效地将化疗药物输运到达肿瘤细胞内部, 并利用超小铁的T₁磁共振成像功能监测了治疗后肿瘤的体积大小. 本课题组^[57]利用氧化铁纳米颗粒表面富含的羧基, 将化疗药甲氨蝶呤通过酰胺

键连接在颗粒表面, 随后利用甲氨蝶呤与病毒样蛋白颗粒中组氨酸的亲合作用, 包覆氧化铁纳米颗粒, 获得了粒径在(38.2±5.6) nm的氧化铁载药体系. 发现病毒样蛋白颗粒外壳修饰不仅可以有效保护氧化铁纳米颗粒免受网状内皮系统的吞噬清除, 增加了肿瘤细胞1.3倍的摄取量. 此外, 该体系还有效地增强了氧化铁纳米颗粒的光热效应, 不仅在细胞层面实现了4倍的肿瘤细胞增强杀伤效应, 在体内由于光热引起化疗药物的协同灌注效应, 其活体肿瘤生长也得到了更为显著的抑制. 上述以氧化铁纳米颗粒为基元的纳米体系被细胞摄取后, 会被溶酶体捕获. 而溶酶体的酸性环境可促进以氧化铁为基元的生物材料降解, 进而加速了负载药物的释放, 进一步增强肿瘤细胞的杀伤效果. 基于这些优势, 与传统商品化制剂相比, 以氧化铁纳米颗粒为基元的给药体系在难溶性抗肿瘤药物输送领域具有不可比拟的运用优势, 在提升药物的抗肿瘤能力和降低其毒副作用中具有广阔的应用前景.

3.2 氧化铁纳米颗粒的磁热运用

基于热效应的热损伤治疗模式在肿瘤治疗领域也具有广泛的研究基础. 以氧化铁纳米颗粒为代表的磁热疗方式已经走在肿瘤热疗模式的前列, 2010年欧洲药品管理局批准了一款氨基硅烷包裹的磁性氧化铁纳米颗粒Nano ThermTM, 在施加交变磁场作用下, 以瘤内注射给药方式治疗复发性胶质母细胞瘤. 该临床数据

图4 氧化铁纳米颗粒在肿瘤治疗中的运用^[54-56]

Figure 4 The application of iron oxide nanoparticles on tumor therapy^[54-56]

结果表明,该磁热疗法可使肿瘤局部温度到达44.6°C,给药后患者生存期明显改善,从以安慰剂治疗的14.6个月延长到23.2个月。紧接着,FDA也在2018年批准了Nano Therm™(MagForce)用于前列腺肿瘤的临床磁热疗试验。越来越多的临床试验开展振奋了以氧化铁纳米颗粒为基础的肿瘤磁热疗法研究。然而,目前氧化铁纳米颗粒仍然存在产热效率低、注射给药剂量大、热疗易引起免疫耐受等问题,一系列的优化策略仍待被开发出来。

根据布朗-奈尔弛豫产热机制,产热主要的评价指标比吸收率(specific absorption rate, SAR)值与氧化铁纳米材料的饱和磁化强度值(saturation magnetization, M_s)平方成正比^[58]。基于 M_s 值越大,比吸收率越高,其热效应越强的原则,樊海明团队^[59]通过控制前驱体浓度,制备了一种尺寸在70 nm,具有环状形貌的涡旋磁氧化铁纳米环(ferrimagnetic vortex-domain iron oxide nanorings, FVIOs)。由于其独特的形貌尺寸和边界效应,其磁化方向可稳定地沿环状分布形成封闭的涡旋磁结构。在磁场存在时,氧化铁纳米环发生涡旋-洋葱态的磁化反转,产生较大的磁滞,大幅提升颗粒 M_s 。因此,其SAR值也得到了很大的提升,相比传统超顺磁氧化铁颗粒较低的SAR值(280 W/g),FVIOs表现出8倍增强的SAR值(2351 W/g)。在肿瘤细胞的抑制试验中,FVIOs在磁场作用下,显著诱导大量的MCF-7乳腺癌细胞凋亡。其体内实验也表明,对比普通氧化铁纳米颗粒,FVIOs治疗组肿瘤体积明显减小,且无复发病状。在本课题组^[46]制备的一种金包被氧化铁纳米复合体中,簇结构有效增加了氧化铁纳米颗粒的饱和磁化强度,提高其产热效应,且金壳的包被进一步增强了复合体系的热稳定性和优异的磁热性能。该体系能在13 min内,使局部温度从18°C上升到54°C,在前列腺癌细胞的磁热治疗中,其细胞凋亡率从对照组的25.2%增加到72.0%。

肿瘤微环境在外源干扰性治疗的过程中,常常要经历一个平衡-动态变化-再平衡的状态,而再平衡状态正是肿瘤的自我修复、抵御外来治疗行为的耐受状态。以化疗、热疗等形式的治疗手段已经产生了诸多的耐药性问题。因此,发展具有多种治疗模式相结合的多功能设计策略,开发即能达到肿瘤有效治疗的同时,又可对其微环境耐受状态有一定调节能力的药物显得极为重要。进一步地,梁兴杰团队^[55]通过PEG化修饰涡旋磁氧化铁纳米环,联合免疫检查点PD1/PDL1阻断治疗疗

法,在抑制三阴性乳腺癌的生长及转移的研究中取得良好的进展。PEG化的氧化铁纳米环在交变磁场作用下,肿瘤局部形成高达44°C的高温,使得肿瘤细胞表面钙网蛋白大量外翻,而钙网蛋白的外翻能够有效调动机体免疫细胞对其摄取,引起肿瘤细胞的免疫原性死亡。体内数据表明,氧化铁纳米环诱导的磁热效应使得肿瘤区细胞毒性T淋巴细胞(CD8⁺T)88%的浸润增加,并提高了免疫检查点PDL1的治疗敏感度。磁热疗结合抗PDL1疗法后,其CD8⁺T细胞的浸润又有9.1%的提高。此外,该疗法还促使髓源性抑制细胞(myeloid derived suppressor cells, MDSCs)的显著下调,有效改善了肿瘤免疫抑制微环境的问题。

3.3 氧化铁纳米颗粒的酶催化运用

在以往的研究中,人们很少关注氧化铁纳米颗粒自身的生物活性功能。自2007年,氧化铁纳米颗粒的纳米酶被发现以来,基于氧化铁的酶活性,特别是以ROS激活为代表的肿瘤微环境免疫调节机制也逐渐被人们挖掘出来。2016年,Heike Elisabeth团队^[56]首次报道了利用FDA批准的补铁剂Ferumoxytol可有效通过激活ROS芬顿反应,引起肿瘤相关巨噬细胞促炎Th1型反应,促使巨噬细胞由促瘤生长M2型向抑瘤M1型转变。相关小鼠体内抑瘤实验表明该补铁剂可显著抑制皮下肿瘤模型的生长,并且防止肿瘤肝转移的发生发展。进一步地,刘晓丽团队^[60]将涡旋磁氧化铁纳米环与石墨烯杂化形成纳米复合体系,不仅可诱导对肿瘤的磁热动力学治疗,进一步发现在交变磁场作用下,可显著地提高肿瘤ROS水平。体内外实验显示,在肿瘤乏氧微环境中,高水平的ROS是激活肿瘤免疫系统的主要因素。数据显示,该纳米氧化铁体系促使83%肿瘤细胞的钙网蛋白外翻,促使大量巨噬细胞向促炎M1型极化,增加肿瘤浸润T淋巴细胞的数量,直接证明了氧化铁纳米颗粒的免疫微环境调节功能。此外,葛东涛团队^[61]也在探究氧化铁纳米颗粒诱导ROS相关的肿瘤治疗中取得一定成果。他们利用聚吡咯(polypyrrole, PPY)包被氧化铁颗粒发现PPY可加速氧化铁纳米颗粒中铁离子的释放,进而增强肿瘤局部的ROS芬顿反应,产生大量的·OH,诱导肿瘤细胞的凋亡。2019年,余承忠团队^[62]进一步系统地探究了氧化铁纳米颗粒对巨噬细胞的激活机制,从颗粒组分到下游信号通路的激活进行了很好的说明。在与赤铁矿的对比实验中,发现氧化铁颗粒持续释放的铁离子浓度是显著下调M2型巨噬细胞的精氨酸酶1,

并通过IRF5通路促进M2型巨噬细胞向M1型极化的主要原因,而M1型巨噬细胞的增加可促进细胞毒性杀伤T细胞的激活,从而全面提高抗肿瘤能力。

另外,据报道氧化铁纳米颗粒还具有Toll样受体4 (TLR4)天然免疫激活能力。艾华团队^[63]证明两个临床使用的超顺磁性氧化铁纳米颗粒(SPIONs)可通过激活TLR4特异性诱导巨噬细胞自噬,伴随着p38磷酸化和Nrf2的核转位,进而导致p62/SQSTM1和巨噬细胞清道夫受体SR-AI的mRNA表达水平上调。过表达的p62基因和LC3形成类似聚合体的诱导结构,然后融合包含有SPIONs的内涵体,形成自溶酶体,促进巨噬细胞自噬的发生。此外,还发现SPIONs可以通过激活巨噬细胞中的TLR4信号传导来刺激炎性细胞因子的表达。牟永斌团队^[64]还发现氧化铁具有促进树突状细胞(DCs)成熟,增强其抗原提呈,进而激活肿瘤特异性T细胞反应的能力,并且该效应随氧化铁的浓度增加而增强。最近,刘刚团队^[65]还发现氧化铁纳米颗粒自身就具有肿瘤细胞的杀伤能力,通过在氧化铁纳米颗粒表面静电吸附肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL/Apo2L),即保护了该配体免受体内酶的降解,又提高了氧化铁纳米颗粒在肿瘤细胞的富集。实验证明,该体系可产生大量的ROS触发的c-JUN-N端激酶激活,而导致DR5上调介导的肿瘤细胞自噬,在体内皮下肿瘤模型以及病人来源的肿瘤模型(PDX)中,该体系均比单药治疗表现更优异的抑瘤效果。

4 总结与展望

氧化铁纳米颗粒的研究使用已近一个世纪,从以往的造影剂和补铁剂运用,到近几年火热的酶活性研究,再到近期的功能药物设计、免疫激活能力,其本身

的功能价值被不断挖掘拓展。但是,目前氧化铁纳米颗粒从潜在的应用研究开发到实际使用的价值转化仍然有待提升。目前,氧化铁纳米颗粒往往只能一次性少量制备,如何在环境友好的条件下实现从实验室向工厂规模化生产,满足产业化的需求是不容忽视的一个问题。其次,氧化铁自身具有材料和药物的双重特性。从材料出发,需要合理设计,在提升材料性能的同时,也应该考虑其临床运用安全性的问题;从药物出发,又要着眼临床实际面临的科学问题,并在临床规范标准下,保证药物有效性。另外,针对肿瘤治疗领域,氧化铁纳米颗粒除了要满足基本的生物医用材料要求外,复杂的肿瘤病理环境也给氧化铁纳米颗粒的运用带来不小的挑战。不同肿瘤类型具有不同的病理特征,其异质性水平、恶性程度高低都会影响着氧化铁纳米颗粒对其的治疗效果。氧化铁纳米颗粒难以同时对所有的肿瘤类型治疗有效。因此,加强氧化铁纳米颗粒药物包括制备工艺优化、化学成分改造、形貌尺寸大小调控、表面化学性质调节、生物效应机理研究等多方面的推动显得尤为重要,以扩充氧化铁纳米制剂在多种肿瘤复杂生物学问题中的新功能运用,使其更具针对性、特异性。最后,也需要深刻认识制约氧化铁纳米颗粒在作为肿瘤纳米药物的运用瓶颈,大力总结临床药物遇到的问题,围绕这些问题促成体系、规范的开发以氧化铁纳米颗粒为基元和临床传统生物材料的相结合,制备新一代的智能肿瘤药物制剂,进而推动生物医学学科的快速突破。随着对氧化铁纳米材料的制备工艺和应用潜力等问题的不断改进和深入探讨,氧化铁纳米颗粒一定会在肿瘤治疗领域发挥不可比拟的药物优势,其科研价值、应用前景、新疾病适应症也会更加光明,将极有可能成为我国新一代生物医药研发的突破口。

参考文献

- 1 Tian W, Lin X M. Effects of iron supplementation on human serum level of transferrin receptor. *Chin J Prev Med*, 2004, 5: 324–327
- 2 Karen B S, Atle B, Derek G, et al. Hepatic cellular distribution and degradation of iron oxide nanoparticles following single intravenous injection in rats: Implications for magnetic resonance imaging. *Cell Tissue Res*, 2004, 316: 315–323
- 3 Liu X L, Chen S, Zhang H, et al. Magnetic nanomaterials for advanced regenerative medicine: The promise and challenges. *Adv Mater*, 2019, 31: e1804922
- 4 Guo B. Preparation and application of transition metal oxide nanomaterials (in Chinese). Master Thesis. Xiamen: Xiamen University, 2018 [郭斌. 过渡金属氧化物纳米材料的制备和运用. 硕士学位论文. 厦门: 厦门大学, 2018]
- 5 Liu X L. The influence of high temperature mechanochemistry modified iron oxide on anti-corrosion performance of epoxy coating (in Chinese). Doctoral Dissertation. Harbin: Harbin Engineering University, 2015 [刘晓玲. 高温机械力化学改性氧化铁对环氧涂层防腐性能的影响研究. 博士学位论文. 哈尔滨: 哈尔滨工程大学, 2015]
- 6 Kuzajewska D, Wszolek A, Żwierello W, et al. Magnetotactic bacteria and magnetosomes as smart drug delivery systems: A new weapon on the

- battlefield with cancer? *Biology*, 2020, 9: 102
- 7 Keren-Khadmy N, Zeytuni N, Kutnowski N, et al. From conservation to structure, studies of magnetosome associated cation diffusion facilitators (CDF) proteins in Proteobacteria. *PLoS One*, 2020, 15: e0231839
 - 8 Sun J B, Duan J H, Dai S L, et al. Preparation and anti-tumor efficiency evaluation of doxorubicin-loaded bacterial magnetosomes: Magnetic nanoparticles as drug carriers isolated from *Magnetospirillum gryphiswaldense*. *Biotechnol Bioeng*, 2008, 101: 1313–1320
 - 9 Gandia D, Gandarias L, Rodrigo I, et al. Unlocking the potential of magnetotactic bacteria as magnetic hyperthermia agents. *Small*, 2019, 15: e1902626
 - 10 Yao S, Jin B, Liu Z, et al. Biomineralization: From material tactics to biological strategy. *Adv Mater*, 2017, 29: 1605903
 - 11 Zhang J, Zeng Y, Su M, et al. Multifunctional ferritin nanoparticles as theranostics for imaging-guided tumor phototherapy. *J Biomed Nanotechnol*, 2019, 15: 1546–1555
 - 12 Sun J, Zhang Y, Yang F, et al. Research and development of medical magnetic nanomaterials (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2018, 64: 842–853 [孙剑飞, 张宇, 杨芳, 等. 医药磁性氧化铁纳米材料的研究和发展. 科学通报, 2019, 64: 842–853]
 - 13 Shibaev A V, Shvets P V, Kessel D E, et al. Magnetic-field-assisted synthesis of anisotropic iron oxide particles: Effect of pH. *Beilstein J Nanotechnol*, 2020, 11: 1230–1241
 - 14 Moskvina M, Marková I, Malinská H, et al. Cerium oxide-decorated γ -Fe₂O₃ nanoparticles: Design, synthesis and *in vivo* effects on parameters of oxidative stress. *Front Chem*, 2020, 8: 682
 - 15 Wang B, Wu W, Lu H, et al. Enhanced anti-tumor of Pep-1 modified superparamagnetic iron oxide/PTX loaded polymer nanoparticles. *Front Pharmacol*, 2019, 9: 1556
 - 16 Mühlberger M, Janko C, Unterwiesing H, et al. Functionalization of T lymphocytes with citrate-coated superparamagnetic iron oxide nanoparticles for magnetically controlled immune therapy. *Int J Nanomed*, 2019, 14: 8421–8432
 - 17 Chang H, Kim B H, Jeong H Y, et al. Molecular-level understanding of continuous growth from iron-Oxo clusters to iron oxide nanoparticles. *J Am Chem Soc*, 2019, 141: 7037–7045
 - 18 Zhang H, Li L, Liu X L, et al. Ultrasmall ferrite nanoparticles synthesized via dynamic simultaneous thermal decomposition for high-performance and multifunctional T₁ magnetic resonance imaging contrast agent. *ACS Nano*, 2017, 11: 3614–3631
 - 19 Zhu Y, Jiang F Y, Chen K, et al. Modified reverse microemulsion synthesis for iron oxide/silica core-shell colloidal particles. *J Sol-Gel Sci Technol*, 2013, 66: 180–186
 - 20 Zhang L Y, Guan H M, Li H S, et al. Study on preparation and magnetic properties of soft ferrites nanopowders by microemulsion method (in Chinese). *J Synth Crystals*, 2011, 40: 500–504 [张凌云, 管航敏, 黎汉生, 等. 微乳液法制备几种纳米软磁铁氧体粉体及磁性能研究. 人工晶体学报, 2011, 40: 500–504]
 - 21 Luo Y, Zhou Z, Yue T. Synthesis and characterization of nontoxic chitosan-coated Fe₃O₄ particles for patulin adsorption in a juice-pH simulation aqueous. *Food Chem*, 2017, 221: 317–323
 - 22 Liu J, Chen H, Fu Y, et al. Fabrication of multifunctional ferric oxide nanoparticles for tumor-targeted magnetic resonance imaging and precise photothermal therapy with magnetic field enhancement. *J Mater Chem B*, 2017, 5: 8554–8562
 - 23 Sugimoto T, Wang Y, Itoh H, et al. Systematic control of size, shape and internal structure of monodisperse α -Fe₂O₃ particles. *Colloid Surf A-Physicochem Eng Asp*, 1998, 134: 265–279
 - 24 Jiang Y, Ou J, Zhang Z, et al. Preparation of magnetic and bioactive calcium zinc iron silicon oxide composite for hyperthermia treatment of bone cancer and repair of bone defects. *J Mater Sci-Mater Med*, 2011, 22: 721–729
 - 25 Nordin N, Kanagesan S, Zambari N R, et al. Characterisation of sol-gel method synthesised MgZnFe₂O₄ nanoparticles and its cytotoxic effects on breast cancer cell line, MDA MB-231 *in vitro*. *IET Nanobiotechnol*, 2017, 11: 343–348
 - 26 Liu W B, Li H X, Liu Z Q, et al. Microwave-assisted hydrothermal synthesis of Fe₃O₄ nanopowders (in Chinese). *China Ceram*, 2012, 48: 7–9 [刘文宝, 李慧心, 刘子全, 等. 微波水热法制备纳米Fe₃O₄粉体. 中国陶瓷, 2012, 48: 7–9]
 - 27 Li J, He Y, Sun W, et al. Hyaluronic acid-modified hydrothermally synthesized iron oxide nanoparticles for targeted tumor MR imaging. *Biomaterials*, 2014, 35: 3666–3677
 - 28 Min H, Qi Y, Zhang Y, et al. A graphdiyne oxide-based iron sponge with photothermally enhanced tumor-specific fenton chemistry. *Adv Mater*, 2020, 32: e2000038
 - 29 Wang Y, Zhao R, Song X L, et al. Study on *in situ* synthesis of iron oxide nanometer surface and its wettability by anodic oxidation (in Chinese). *Chem Eng Oil Gas*, 2011, 40: 137–140 [王莹, 赵蓉, 宋筱露. 阳极氧化法原位合成氧化铁纳米表面及其润湿性能研究. 石油与天然气化工, 2011, 40: 137–140]
 - 30 Chen L F, Zhong H S, Xu K. Advances in the application of iron oxide based magnetic nanoparticles in cancer theranostics (in Chinese). *Chin J Clin Oncol*, 2019, 46: 416–420 [陈路锋, 钟红珊, 徐克. 基于氧化铁的磁性纳米颗粒在肿瘤诊疗中的应用进展. 中国肿瘤临床, 2019, 46: 416–420]

- 31 Zhou Z, Yang L, Gao J, et al. Structure-relaxivity relationships of magnetic nanoparticles for magnetic resonance imaging. *Adv Mater*, 2019, 31: e1804567
- 32 Yang L, Wang Z, Ma L, et al. The roles of morphology on the relaxation rates of magnetic nanoparticles. *ACS Nano*, 2018, 12: 4605–4614
- 33 Zhou Z, Wu C, Liu H, et al. Surface and interfacial engineering of iron oxide nanoplates for highly efficient magnetic resonance angiography. *ACS Nano*, 2015, 9: 3012–3022
- 34 Poon W, Kingston B R, Ouyang B, et al. A framework for designing delivery systems. *Nat Nanotechnol*, 2020, 15: 819–829
- 35 Blanco E, Shen H, Ferrari M. Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery. *Nat Biotechnol*, 2015, 33: 941–951
- 36 Cabral H, Matsumoto Y, Mizuno K, et al. Accumulation of sub-100 nm polymeric micelles in poorly permeable tumours depends on size. *Nat Nanotechnol*, 2011, 6: 815–823
- 37 Zhou X, Shi Y, Ren L, et al. Controllable synthesis, magnetic and biocompatible properties of Fe_3O_4 and $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ nanocrystals. *J Solid State Chem*, 2012, 196: 138–144
- 38 Shen L H, Shang T, Zhou J, et al. One-pot synthesis of water soluble, extremely small-sized superparamagnetic magnetite nanoparticles. *Adv Mater Res*, 2012, 531: 219–222
- 39 Shen L H, Bao J F, Wang D, et al. One-step synthesis of monodisperse, water-soluble ultra-small Fe_3O_4 nanoparticles for potential bio-application. *Nanoscale*, 2013, 5: 2133–2141
- 40 Shen L, Zhou J, Wang Y, et al. Efficient encapsulation of Fe_3O_4 nanoparticles into genetically engineered hepatitis B core virus-like particles through a specific interaction for potential bioapplications. *Small*, 2015, 11: 1190–1196
- 41 Ferreira M, Sousa J, Pais A, et al. The role of magnetic nanoparticles in cancer nanotheranostics. *Materials*, 2020, 13: 266
- 42 Shen S, Wang S, Zheng R, et al. Magnetic nanoparticle clusters for photothermal therapy with near-infrared irradiation. *Biomaterials*, 2015, 39: 67–74
- 43 Soetaert F, Korangath P, Serantes D, et al. Cancer therapy with iron oxide nanoparticles: Agents of thermal and immune. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 20: 1–19
- 44 Zhu F, Rhim H. Thermal ablation for hepatocellular carcinoma: What's new in 2019. *Chin Clin Oncol*, 2019 6: 58
- 45 Wang Y, Zhang K, Zhang A, et al. A new model for estimation of individual blood flow effect during multimode thermal. In: Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE, 2020. 5053–5056
- 46 Han Y, Lei S L, Lu J H, et al. Potential use of SERS-assisted theranostic strategy based on $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Au}$ cluster/shell nanocomposites for bio-detection, MRI, and magnetic hyperthermia. *Mater Sci Eng-C*, 2016, 64: 199–207
- 47 Gao L, Fan K, Yan X. Iron oxide nanozyme: A multifunctional enzyme mimetic for biomedical applications. *Theranostics*, 2017, 7: 3207–3227
- 48 Illés E, Patra S G, Marks V, et al. The Fe(II)(citrate) fenton reaction under physiological conditions. *J Inorg Biochem*, 2020, 206: 111018
- 49 Lennicke C, Rahn J, Lichtenfels R, et al. Hydrogen peroxide—Production, fate and role in redox signaling of tumor cells. *Cell Commun Signal*, 2015, 13: 39
- 50 Wang Y, Li H, Guo L, et al. A cobalt-doped iron oxide nanozyme as a highly active peroxidase for renal tumor catalytic therapy. *RSC Adv*, 2019, 9: 18815–18822
- 51 Li Y, Zhao X, Liu X, et al. A bioinspired nanoprobe with multilevel responsive T_1 -weighted MR signal-amplification illuminates ultrasmall metastases. *Adv Mater*, 2020, 32: e1906799
- 52 Bhana S, Lin G, Wang L, et al. Near-infrared-absorbing gold nanopopcorns with iron oxide cluster core for magnetically amplified photothermal and photodynamic cancer therapy. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7: 11637–11647
- 53 Yue Z G, Wei W, You Z X, et al. Iron oxide nanotubes for magnetically guided delivery and pH-activated release of insoluble anticancer drugs. *Adv Funct Mater*, 2011, 21: 3446–3453
- 54 Shen Z, Chen T, Ma X, et al. Multifunctional theranostic nanoparticles based on exceedingly small magnetic iron oxide nanoparticles for T_1 -weighted magnetic resonance imaging and chemotherapy. *ACS Nano*, 2017, 11: 10992–11004
- 55 Liu X, Zheng J, Sun W, et al. Ferrimagnetic vortex nanoring-mediated mild magnetic hyperthermia imparts potent immunological effect for treating cancer metastasis. *ACS Nano*, 2019, 13: 8811–8825
- 56 Zanganeh S, Hutter G, Spitler R, et al. Iron oxide nanoparticles inhibit tumour growth by inducing pro-inflammatory macrophage polarization in tumour tissues. *Nat Nanotechnol*, 2016, 11: 986–994
- 57 Zhang Q, Shan W, Ai C, et al. Construction of multifunctional $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-MTX@HBc}$ nanoparticles for MR imaging and photothermal therapy/chemotherapy. *Nanotheranostics*, 2018, 2: 87–95
- 58 Lee J H, Jang J T, Choi J S, et al. Exchange-coupled magnetic nanoparticles for efficient heat induction. *Nat Nanotechnol*, 2011, 6: 418–422
- 59 Liu X L, Yang Y, Ng C T, et al. Magnetic vortex nanorings: A new class of hyperthermia agent for highly efficient *in vivo* regression of tumors. *Adv Mater*, 2015, 27: 1939–1944

- 60 Liu X, Yan B, Li Y, et al. Graphene oxide-grafted magnetic nanorings mediated magnetothermodynamic therapy favoring reactive oxygen species-related immune response for enhanced antitumor efficacy. *ACS Nano*, 2020, 14: 1936–1950
 - 61 Wu H, Cheng K, He Y, et al. Fe₃O₄-based multifunctional nanospheres for amplified magnetic targeting photothermal therapy and fenton reaction. *ACS Biomater Sci Eng*, 2018, 5: 1045–1056
 - 62 Gu Z, Liu T, Tang J, et al. Mechanism of iron oxide-induced macrophage activation: The impact of composition and the underlying signaling pathway. *J Am Chem Soc*, 2019, 141: 6122–6126
 - 63 Jin R, Liu L, Zhu W, et al. Iron oxide nanoparticles promote macrophage autophagy and inflammatory response through activation of toll-like receptor-4 signaling. *Biomaterials*, 2019, 203: 23–30
 - 64 Liu K, Mou Y B. Influence of iron oxide nanoparticles on presentation capacity of dendritic cells (in Chinese). Master Dissertation. Nanjing: Nanjing University, 2016 [刘开, 牟永斌. 氧化铁纳米粒子对DC抗原提呈功能的影响. 硕士学位论文. 南京: 南京大学, 2016]
 - 65 Shi Y, Wang J, Liu J, et al. Oxidative stress-driven DR5 upregulation restores TRAIL/Apo2L sensitivity induced by iron oxide nanoparticles in colorectal cancer. *Biomaterials*, 2020, 233: 119753
-

补充材料

表S1 纳米氧化铁材料的合成及其运用

本文以上补充材料见网络版csb.scichina.com. 补充材料为作者提供的原始数据, 作者对其学术质量和内容负责.

Summary for “氧化铁纳米材料在肿瘤治疗中的研究进展”

Recent advances in iron oxide nano-materials for tumor treatment

Yao Li¹, Yunlong Wang² & Lei Ren^{1*}

¹ College of Materials, Xiamen University, Xiamen 361005, China;

² Henan Bioengineering Research Center, Zhengzhou 450018, China

* Corresponding author, E-mail: renlei@xmu.edu.cn

The fundamental research on iron oxide nano-materials has been going on for a whole century, people are increasingly feeling the huge potential value of iron oxide nano-materials in medical area. Up to now, iron oxide nanomaterial still is the only one inorganic nanoparticles which have been approved by Food and Drug Administration of America (FDA) for clinical drug application, and have been played a great role in MRI medical or iron-supplementary medicine. Recently, with the development of chemistry technology, the application of chemical modification strategy become important for regulating the iron oxide nanoparticles of size, morphology, elements and surface functionalization, making the properties better and improving biocompatibility of iron oxide nano-materials widely used in medicine field, and especially in the tumor treatment.

Interestingly, the biological effects of iron oxide nano-materials are closely relevant to their chemical composition, morphology, and surface performance, such as the well-known magnetothermal effect and enzyme effect. The synthesis method of iron oxide nano-materials is the key factor to its special chemical properties, and many available approaches have been developed. For example, thermal decomposition has been realized as an outstanding method and can obtain iron oxide nanocrystals with better morphology. However, coprecipitation method is more suitable for the clinic use. Here, the synthesis methods of iron oxide nanomaterials and the medical applications for tumor treatment will be discussed in details.

The iron oxide nano-materials own functional value has been constantly exploring and expanding from the application of contrast agent and iron supplement in the past to the wide study of enzyme activity, the recent functional drug design and immune activation. For the future development of iron oxide materials, it not only need to meet the basic requirements of biomedical materials, but also overcome the challenges in the complex pathological environment of tumors. Different tumor types have different pathological characteristics, and the level of heterogeneity and malignancy will affect the therapeutic effect of iron oxide nanoparticles. Firstly, we could investigate the synthesis of medical magnetic nanomaterials with high performance and expand their clinical applicability to solve the biological problems of tumors and make them more specific and targeted. A new generation of intelligent tumor drugs preparation based on iron oxide nanoparticles with traditional clinical biomaterials should be explored deeply. Lastly, novel characterization techniques and strategies for construction and modification should be developed. We believed the iron oxide nano-materials will hold a great promise in improving national health.

iron oxide nano-materials, biology effects, tumor treatment, immune modulation

doi: [10.1360/TB-2020-1297](https://doi.org/10.1360/TB-2020-1297)