评述

纳米酶: 疾病治疗新选择

侯亚欣, 张若飞, 阎锡蕴, 范克龙*

中国科学院生物物理研究所, 中国科学院纳米酶工程实验室, 北京 100101

* 联系人, E-mail: fankelong@ibp.ac.cn

收稿日期: 2019-09-30; 接受日期: 2019-12-03; 网络版发表日期: 2020-03-04

国家自然科学基金(批准号: 31871005, 31530026, 31900981)、中国科学院科研仪器设备研制项目(批准号: YJKYYQ20180048)、中国科学院先导重点研究计划(批准号: XDB29040101)、中国科学院前沿科学重点研究计划(批准号: QYZDY-SSW-SMC013)、国家重点研究开发计划(批准号: 2017YFA0205501)和中国科学院青年创新促进协会(批准号: 2019093)资助

摘要 纳米酶是一类具有类酶活性的纳米材料, 自2007年中国科学家首次发现 Fe_3O_4 纳米颗粒具有内在类过氧化物酶活性后, 纳米酶研究领域逐渐发展起来. 截至目前, 已有540种不同组成、结构的纳米材料被发现具有类酶活性. 相比天然酶, 纳米酶结构更加稳定, 制备和保存工艺更加经济, 功能更加多样化, 并且具有可调节的催化活性. 它们已被广泛应用于分子检测、疾病诊断、环境治理等领域. 除此之外, 近年来纳米酶被发现对生物体中的活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)具有调节作用, 随之纳米酶在活性氧相关疾病治疗中的研究也逐渐深入. 本文主要就纳米酶在疾病治疗中的最新研究进展进行了综述, 并对本领域的未来发展方向进行了讨论和展望.

关键词 纳米酶, ROS调控, 抗氧化治疗, 肿瘤治疗, 抗菌

纳米酶是一类具有类酶活性的纳米材料^[1]. 2007年, 中国科学家首次发现 Fe_3O_4 纳米颗粒具有类似辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)的催化活性, 其催化机理和效率均与HRP相似^[2]. 该研究打破了长久以来认为无机材料是生物惰性材料的固有认知, 并开启了纳米酶的研究领域. 截至目前, 已有540种纳米材料被报道具有类酶活性^[3], 共囊括了50种元素. 其中用于疾病治疗的纳米酶种类已达117种. 目前, 纳米酶的催化类型涉及催化类别的3大类, 分别是氧化还原酶类(21种)、水解酶类(8种)和裂合酶类(1种). 其中具有氧化还原酶活性的纳米酶, 对活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)具有重要的调控作用.

在生物体内, ROS是有氧代谢的天然产物, 对细胞的信号传递和稳态维持有重要作用^[4]. 不同ROS之间可以相互转换, 其整体水平的升高会对细胞造成氧化压力, 进而可能会造成细胞损伤. 在正常生理条件下, 细胞内的抗氧化系统会及时清除过多的ROS来维持细胞稳态. 天然的抗氧化剂主要分为两类, 一类是酶类抗氧化剂, 主要包括超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)和谷胱甘肽S-转移酶(glutathione S-transferase, GST)^[5,6]等; 另一类天然抗氧化剂主要包括一些抗氧化小分子, 如维生素E、谷胱甘肽和抗坏血酸等. 这些天然抗氧化剂可以

引用格式: 侯亚欣, 张若飞, 阎锡蕴, 等. 纳米酶: 疾病治疗新选择. 中国科学: 生命科学, 2020, 50: 311–328

Hou Y X, Zhang R F, Yan X Y, et al. Nanozymes: a new choice for disease treatment (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2020, 50: 311–328, doi: 10.1360/SSV-2019-0216

将ROS分解为氧气和水等低活性分子。然而, 在一些非正常生理状态下(如放射暴露、创口感染和毒素入侵等), 细胞内的ROS水平异常升高会使得细胞内的抗氧化系统失能, 导致细胞稳态严重失衡。

基于ROS对细胞的双面作用, 许多促氧化或抗氧化治疗策略被用于疾病治疗中。利用促氧化策略可以通过提高ROS水平来消除赘生物和致病原。例如, ROS的升高在肿瘤的放疗进程中发挥重要作用。过氧化氢消毒剂和抗生素等可以通过促进ROS产生来杀菌和防止创口部位的病菌感染。然而, 目前很多用于肿瘤治疗和抗菌传统治疗的促氧化药物存在耐药性、急性或慢性毒性和靶向性差等问题。另一方面, 许多疾病与ROS的异常升高有关, 如癌症、糖尿病、神经系统疾病、动脉粥样硬化、高血压、肺纤维化^[4]等。因此, 利用抗氧化治疗策略消除病灶部位的ROS可以有效缓解疾病进程。尽管目前许多天然提取或人工合成的抗氧化药物对于相关疾病具有一定的治疗作用, 但仍然存在生物利用率低、易被血清中和、不能跨越生理屏障和疗效不持久等问题。因此, 开发对ROS的调节行之有效的抗氧化剂和促氧化剂仍然是目前很多疾病治疗的重中之重。

纳米酶作为一种新型的抗氧化剂/促氧化剂对活性氧相关疾病具有很好的治疗效果, 主要可通过以下3种策略实现对活性氧相关疾病的治疗。(i) 纳米酶抗氧化治疗策略: 具有类过氧化氢酶、类超氧化物歧化酶、类谷胱甘肽过氧化物酶等活性的纳米酶可将ROS分解为水或氧气等低活性分子, 缓解细胞氧化压力, 用于抗氧化治疗。2014年, Moon课题组^[7]在细胞水平证明了具有超氧化物歧化酶活性的Au@Pt纳米颗粒对H₂O₂诱导的V79-4, PC-3, MCF-7细胞氧化应激都具有保护作用。(ii) 纳米酶促氧化治疗策略: 具有类过氧化物酶或类氧化酶活性的纳米酶可氧化内源性H₂O₂或O₂产生ROS, 进而增强细胞内氧化压力达到杀伤肿瘤细胞或抗菌的效果。2012年, Gu课题组^[8]发现, 氧化铁纳米粒子在酸性条件下可发挥类过氧化物酶活性催化产生ROS, 对U251细胞具有浓度依赖性的细胞毒作用。2014年, Gao课题组^[9]提出, Fe₃O₄磁性纳米颗粒可催化H₂O₂产生ROS进而有效杀灭大肠杆菌, 除此之外, Fe₃O₄纳米酶还可降解细菌外围的生物膜并预防生物膜的再生。以上研究均为纳米酶促氧化治疗策略更广泛的应用奠定了基础。(iii) 纳米酶改善乏氧协同治疗

策略: 近年来, 科学家们发现, 具有类过氧化氢酶活性的纳米酶不仅能抗氧化, 还能利用其催化内源性H₂O₂产生O₂缓解肿瘤或炎症部位的乏氧, 从而解决光动力疗法、放射疗法等需氧疗法效果不佳的问题。此外, 纳米酶本身的物理性质(磁性、光热转换效应等)也使其在光热疗法等治疗过程中发挥重要作用。本文将主要从3种治疗策略出发, 介绍纳米酶在疾病治疗方面的最新研究进展。寄希望于总结纳米酶在生物医学应用方面的研究概况, 以厘清纳米酶在实验室研究和临床转化中存在的瓶颈问题, 并对纳米酶的未来发展做出展望。

1 纳米酶抗氧化治疗策略

ROS的异常升高将引起细胞氧化应激, 通常表现为脂质过氧化、蛋白质变性或DNA损伤, 严重情况下将诱发多种生理疾病, 如炎症反应、神经系统疾病及心血管疾病等^[10]。在此过程中, 机体内源性抗氧化剂, 如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶及谷胱甘肽过氧化物酶等将发挥清除ROS功能以维持细胞微环境的氧化还原平衡。目前发现的纳米酶, 如CeO₂, Pt, MnO₂等都具有以上抗氧化酶活性, 同时相较于天然酶, 纳米酶有着高稳定性、功能多样性、成本低等优点, 这使得纳米酶在抗氧化治疗中发挥重要作用。

1.1 纳米酶在细胞保护中的应用

细胞氧化应激是由于ROS水平异常升高所引起的细胞损伤。近年来, 发现多种纳米酶具有类内源性抗氧化酶, 如超氧化物歧化酶和过氧化氢酶活性, 因此, 纳米酶可模仿内源性抗氧化系统在细胞保护方面发挥作用。例如, 铂纳米粒子作为具有类过氧化氢酶活性的纳米酶, 可以有效缓解ROS诱导的氧化损伤。He课题组^[11]提出, Au@Pt可清除紫外照射引起的细胞ROS, 预防细胞损伤。此外, 据报道CeO₂纳米颗粒具有超氧化物歧化酶和过氧化氢酶活性, 能有效抑制ROS诱导的细胞损伤^[12]。Stabler课题组^[5]制备的CeO₂纳米颗粒复合水凝胶能够清除自由基, 可实现对细胞持续长效的保护。Singh课题组^[13]以3-AT诱导肝细胞氧化应激模型, 证明氧化铈纳米颗粒可在无内源性过氧化氢酶存在下预防氧化应激引起的肝细胞损伤, 减少细胞的凋亡。随后, Herrmann课题组^[14]通过火焰喷雾热解法

同时调整 $\text{Ce}^{3+}/\text{Ce}^{4+}$ 比例合成氧化铈纳米颗粒, 并证明该纳米酶可保护人单核细胞和巨噬细胞免受氧化应激. 此外, Fraker课题组^[15]设计的 MnO_2 纳米颗粒和Yang课题组^[16]设计的 MoS_2 纳米片都能够利用其类过氧化氢酶或类超氧化物歧化酶活性清除自由基保护细胞免受氧化损伤. 除了具有过氧化氢酶及超氧化物歧化酶活性的纳米酶外, 具有谷胱甘肽过氧化物酶活性的纳米酶近来也被广泛用于细胞保护. Qu课题组^[17]设计的 $\text{Se}@p\text{DA}$ 纳米酶由具有谷胱甘肽过氧化物酶活性的硒纳米酶和非酶抗氧化生物因子聚多巴胺组合而成, 模拟了天然抗氧化防御机制, 具有极好的协同抗氧化效果. 此外, Roy课题组^[18]制备了一种有机硒化合物, 该化合物在生理条件下可选择性地结合铜离子并生成具有谷胱甘肽过氧化物酶活性的 CuSe 纳米晶. 一方面, CuSe 纳米晶可消耗内源性 H_2O_2 , 另一方面, 该晶体的生成消耗了胞内过量的铜离子, 从而减少了其原本通过类Fenton反应而生成的 $\cdot\text{OH}$, 对ROS有81%的清除效率. 通过双重作用减轻了氧化应激对肝细胞的损伤(图1).

1.2 纳米酶在炎症缓解中的应用

炎症反应是一种正常的免疫反应. 通常情况下, 炎症是有益的, 是人体的自动防御机制. 但如果不能及时制止, 急性炎症将会发展成为慢性炎症甚至癌变. 炎症反应的发生与ROS的过度产生密不可分, 因此, 抗氧化剂在炎症治疗中极为重要^[19]. 炎症反应的发生并非一种ROS所致, 因此, 寻找能够清除多种ROS的抗氧化剂至关重要. 基于此, Wei课题组^[20]制备了 Mn_3O_4 纳米颗粒, 该纳米酶同时具有类过氧化氢酶和超氧化物歧

化酶活性, 对 $\text{O}_2^{\cdot-}$ 、 H_2O_2 和 $\cdot\text{OH}$ 都有明显的清除作用. 而且动物实验结果证明, Mn_3O_4 纳米颗粒有效缓解了活体小鼠由ROS异常升高引起的耳部炎症. 此外, Hyeon课题组^[21]制备了 $\text{Ce}_{0.7}\text{Zr}_{0.3}\text{O}_2$ 纳米颗粒, 通过引入 Zr^{4+} , 该纳米酶拥有了较高的 $\text{Ce}^{3+}/\text{Ce}^{4+}$ 比例并提高了 Ce^{4+} 向 Ce^{3+} 的转换速度, 相较于单独的 CeO_2 纳米颗粒, 该纳米酶的ROS清除能力显著提高, 从而可在极低剂量下调节炎症反应. 结果显示, 在两种典型的脓毒症模型中, $\text{Ce}_{0.7}\text{Zr}_{0.3}\text{O}_2$ 可降低小鼠60%的死亡率和全身炎症. 除了通过催化反应消除ROS, 纳米酶还能够调节免疫系统协同缓解炎症. Zheng课题组^[22]合成了具有多种酶活性的普鲁士蓝锰纳米酶(manganese Prussian blue nanozymes, MPBZs), 该纳米酶以其优良尺寸(120 nm)和负电荷效应在经口给药后能够优先聚集在黏膜表面带正电荷的肠炎部位, 一方面, 通过纳米颗粒本身类抗氧化酶活性清除炎症部位的ROS, 另一方面, 通过影响Toll样受体信号通路抑制促炎细胞因子的表达, 通过协同作用对小鼠结肠炎模型有显著疗效.

1.3 纳米酶在神经系统疾病治疗中的应用

氧化应激和氧化损伤引起的炎症被认为是脑损伤、衰老或慢性神经退行性病变(包括阿尔兹海默症(Alzheimer disease, AD)、帕金森综合征(Parkinson's disease, PD)、亨廷顿病、多发性硬化症)发生和发展的关键因素. 目前, 许多抗氧化剂, 如一些天然酶、小分子生物分子及其合成的复合物等已被用于脑疾病的相关研究. 这些抗氧化剂大多具有活性氧清除效率低、不稳定、毒性大或血脑屏障(blood brain barrier ,

图1 CuSe 纳米酶作用机理^[18](网络版彩图)

Figure 1 The mechanism of CuSe nanozyme^[18] (color online)

BBB)渗透不足等缺点,难以应用于临床研究。目前,许多纳米酶被发现能有效保护神经细胞免受氧化损伤,可用以缓解神经系统疾病^[23,24],同时纳米酶还具有结构稳定、活性可调、功能多样等优点,使得纳米酶在治疗ROS相关的神经系统疾病方面具有巨大的应用前景。

AD患者大脑的病理特征包括:错误折叠的 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)的积聚、ROS水平升高以及金属离子失调。为了解决这些问题,Qu课题组^[25]开发了一种基于多金属氧酸盐的多功能纳米酶。该纳米酶可以穿越BBB并且毒性很低,其不仅具有类超氧化物歧化酶活性,可用以清除A β 介导产生的ROS,同时还具类蛋白酶活性可清除A β 聚集体。此外,该纳米酶还可以作为金属螯合剂去除铜离子,从而在维持大脑金属离子稳态中发挥作用,有望成为可用于治疗AD的多功能治疗剂。此外,Fan课题组^[26]制备了具有类过氧化氢酶活性的氧化铁纳米粒子,发现其能分解ROS继而减少由ROS引起的 α -突触核蛋白聚集并抑制Caspase-3的激活,从而起到保护神经细胞的作用。在AD果蝇模型中,Fe₃O₄纳米颗粒表现出降低其体内ROS并缓解其神经退化的良好疗效。近来,Wang课题组^[27]开发了一种具有双酶模拟活性的MoO₃-x纳米点,其表面的Mo⁵⁺/Mo⁶⁺之间存在有效的电荷转移,因此具有良好的过氧化氢酶和超氧化物歧化酶模拟活性,可用于缓解A β 介导的氧化应激。此外,MoO₃-x纳米点还可以有效地抑制A β 聚集并破坏预先形成的原纤维,进而保护神经细胞免受A β 诱导的细胞凋亡。相较于其他对A β 具有抑制作用的纳米材料,该纳米酶有更小的尺寸,在未来的研究中可能更容易穿过BBB。因此,具有多功能活性的MoO₃-x纳米点有望成为A β 介导的神经毒性治疗的有效候选药物。

神经毒性对人类健康有严重影响,具有记忆障碍、学习能力下降、行为功能障碍、认知功能障碍等病理特征。Zhou课题组^[28]制备了具有类过氧化氢酶活性的氧化石墨烯量子点(graphene oxide quantum dots, GOQDs)。在体外对P12细胞的研究中,GOQDs使1-甲基-4-苯基吡啶离子(MPP⁺)诱导产生的ROS和H₂O₂分别下调了90.6%和43.6%、降低了细胞毒性、细胞凋亡和SA- β -Gal的表达。在体内对斑马鱼幼虫的研究中,GOQDs能使MPP⁺诱导的畸形率下调24.8%、减少细胞凋亡和线粒体损伤。此外,该研究团队还发现,

GOQDs能够增强氨基酸代谢,抑制三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA cycle)、类固醇生物合成、脂肪酸生物合成和半乳糖代谢等过程,因此GOQDs还可能参与了与抗氧化和神经传递有关的基本代谢途径,从而有助于神经毒性的改善。在细胞氧化损伤中,除了ROS外,还有活性氮(reactive nitrogen species, RNS)的参与,主要包括一氧化氮自由基($\cdot$ NO)和过氧亚硝基阴离子(ONOO⁻)等,因此,同时清除ROS和RNS对细胞氧化损伤尤其是神经系统氧化损伤来说至关重要。基于此,Zhang课题组^[29]设计了PtPdMo三金属纳米酶,该纳米酶在中性环境下有良好的类过氧化氢酶和类超氧化物歧化酶活性,可同时清除¹O₂, H₂O₂, $\cdot$ OH和 $\cdot$ NO等多种自由基(图2)。体外实验表明,PtPdMo可显著提高受损神经细胞的存活率,在体内神经受损小鼠模型中也得到相同结果,显著增加了小鼠存活率。此项研究证明了纳米酶在生理环境中的选择性以及在神经保护中的应用前景。

与以上神经系统疾病相同,帕金森综合征同样与氧化应激密切相关,因此清除神经细胞内过量自由基将对PD有显著的治疗效果。Kuang课题组^[30]成功制备了Cu_xO纳米粒子团簇。该纳米团簇在功能上同时模拟了过氧化物酶、超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶的活性,从而能有效清除ROS,并成功缓解了神经毒性对PD细胞模型的损伤,挽救了PD小鼠的记忆丧失。Cu_xO纳米团簇的生物相容性和多酶模拟活性为其在生物医学、生物传感和生物催化等领域的应用提供了新的机遇。

1.4 纳米酶在心血管疾病治疗中的应用

心血管疾病是世界范围内最主要的死亡原因,其死亡率呈快速上升趋势^[31]。ROS的过量产生将导致心肌乏氧缺血、心肌再灌注损伤、动脉粥样硬化、心肌梗塞等疾病的发生,因此,有效的自由基清除剂对心血管疾病有良好的治疗效果,正如上述提到的,目前许多纳米酶被用于清除氧自由基并供氧,因此纳米酶在心血管疾病治疗中有着广阔的应用前景。Gu课题组^[32]制备了二甲基亚砷修饰的Fe₂O₃NPs(Fe₂O₃@DMSA NPs),二甲亚砷的修饰增加了纳米颗粒的疏水性,减少了氧化铁颗粒在细胞内聚集带来的细胞毒性。另外研究表明,S-亚硝基硫醇是一种新型的蛋白质翻译后修饰,其能促进NO与特定半胱氨酸残基可逆连接,而这种修饰

图2 在中性条件下具有类过氧化氢酶活性的PtPdMo三金属纳米酶对大脑损伤的修复机制^[29](网络版彩图)

Figure 2 Brain injury repair mechanism of PtPdMo nanozyme with high catalytic activity and neutral environment preference^[29] (color online)

可对心肌缺血再灌注起到保护作用. 在Gu课题组的工作中, $\text{Fe}_2\text{O}_3@\text{DMSA}$ NPs一方面可增强一氧化氮合酶(nitric oxide synthetase, NOS)活性, 促进NO的产生及S-亚硝基硫醇的上调表达, 从而启动细胞保护机制; 另一方面, 可抑制钙离子内流进而抑制ROS的产生. 如图3所示, $\text{Fe}_2\text{O}_3@\text{DMSA}$ NPs治疗组心肌梗死面积明显低于生理盐水组, 且随浓度升高, 治疗效果几乎可达手术治疗水平. 证明了 $\text{Fe}_2\text{O}_3@\text{DMSA}$ NPs对心脏的保护作用. 除此之外, Zheng课题组^[33]制备了具有类超氧化物歧化酶活性的铂纳米颗粒用于动脉粥样硬化治疗. 在模拟血管的微流控芯片上, 铂纳米粒子在高血糖、高脂血症和促炎状态下都具有清除ROS和恢复细胞连接的功能. 此项研究为未来纳米酶能够真正用于动脉粥样硬化治疗提供了理论基础.

1.5 其他

除了以上疾病外, 纳米酶的抗氧化功能在其他方面也有所应用. Wolfgang课题组^[34]提出, $\text{Gly-Cu}(\text{OH})_2$ 纳米颗粒可用于消除吸烟过程中产生的ROS, 他们将 $\text{Gly-Cu}(\text{OH})_2$ 纳米颗粒掺入卷烟滤嘴中, 结果显示, 其能有效地去除烟雾中的ROS, 从而保护肺癌细胞株免受细胞毒作用. 随后, Wei课题组^[35]又提出, 将羧酸配位的铜纳米颗粒(CuTA)用于清除香烟中的ROS, 该纳米酶具有类超氧化物歧化酶活性、类过氧化氢酶活性和羟基自由基清除能力. 小鼠模型实验结果表明, 负载 CuTA 纳米酶的商品香烟能有效清除香烟烟雾中的ROS, 减轻氧化应激引起的肺部炎症, 使香烟引起的促炎因子水平下调70%. 该纳米酶的协同抗氧化能力及其稳定耐热性都使其未来真正用于香烟减毒成为可能. 此外, Gao课题组^[36]制备了功能化铈纳米簇(poly-

ethylenimine functionalized ceria nanocluster, PCN)和miR-26a拮抗剂纳米复合物水凝胶用于促进糖尿病伤口的愈合. 其中, 铈纳米簇利用其类酶活性清除伤口处ROS改变损伤微环境, 而miR-26a拮抗剂用来抑制血管生成的miR-26a, 据报道, miR-26a是一种公认的高血糖诱导靶点, 它可导致糖尿病创面血管生成受损^[37]. 由于非凡的协同作用, 该纳米酶增强了功能性血管的生长和血氧饱和度, 从而加快了糖尿病伤口的愈合.

2 纳米酶促氧化治疗策略

2.1 纳米酶在肿瘤治疗中的应用

目前, 癌症是全球人口的主要死因之一, 21世纪预计癌症将成为第一大杀手^[38]. 用于肿瘤治疗的手段有很多, 包括化疗、放射治疗、光动力疗法、声动疗法、免疫治疗等. 但目前以上治疗手段都存在缺点, 限制了其在肿瘤治疗中的应用, 比如化疗放疗副作用较大、光疗声疗难以应对肿瘤缺氧环境等. 纳米酶这种本身具有酶活性的无机材料可通过催化产生ROS风暴杀伤肿瘤细胞, 也可催化产生 O_2 缓解肿瘤缺氧环境辅助传统肿瘤治疗. 纳米酶的高度稳定、功能多样性及其本身所具有的无机材料的优良物理性质使其在肿瘤治疗中可发挥重要作用.

(1) 纳米酶催化治疗. 一些纳米酶在肿瘤酸性微环境中能呈现出类过氧化物酶和氧化酶活性, 拥有强氧化能力, 可以通过催化内源性 H_2O_2 或 O_2 产生大量自由基来杀伤肿瘤细胞. Yan课题组制备了具有4种类酶活性(氧化酶、过氧化物酶、过氧化氢酶和超氧化物歧化酶)的氮掺杂多孔碳纳米球. 该纳米酶在酸性条件下具有类过氧化物酶和氧化酶活性. 铁蛋白对肿瘤具有

图3 $\text{Fe}_2\text{O}_3\text{@DMSA-NPs}$ 对大鼠冠状动脉结扎(CAL)损伤的保护作用^[32](网络版彩图)

Figure 3 $\text{Fe}_2\text{O}_3\text{@DMSA NPs}$ protected coronary artery ligation (CAL) induced injury in rats^[32] (color online)

特异性的靶向能力, 偶联铁蛋白后的纳米酶可以通过铁蛋白与受体相互作用带动纳米球进入溶酶体, 在溶酶体酸性环境中, 以特定的方式促进ROS的生成(图4)。但在中性条件下, 该纳米酶具有类过氧化氢酶及超氧化物歧化酶活性, 因此对正常细胞无杀伤作用。在人类肿瘤异种移植小鼠模型中, 纳米酶治疗组显著抑制了肿瘤的生长^[39], 表明利用纳米酶对肿瘤进行催化治疗是可行的。在另一项相似的研究中, Li课题组^[40]利用 $\text{Co@Fe}_3\text{O}_4$ 纳米颗粒的过氧化物酶活性和它与 H_2O_2 的高亲和力催化肿瘤中的低剂量 H_2O_2 产生ROS风暴, 从而在体内杀伤肿瘤细胞。

两种或多种纳米酶联合应用, 从而级联放大ROS产生过程的策略近年来也多被用于肿瘤治疗。Qu课题组^[41]开发了一种基于纳米酶自组装的仿生 $\text{MnO}_2\text{@PtCo}$ 纳米花, 其中 MnO_2 具有类过氧化氢酶活性, 可催化内源性 H_2O_2 产生 O_2 , 从而有效缓解肿瘤的乏氧环境; PtCo 具有氧化酶活性, 可促进产生ROS, 通过二者的协

同作用达到显著治疗效果(图5)。与此同时, 该纳米酶组合有较强的pH(2.5~6.8)依赖性, 从而可实现对具有酸性环境的肿瘤细胞的特异性杀伤而对正常细胞无损伤。Shi课题组^[42]将天然葡萄糖氧化酶(GOx)和具有过氧化物酶活性的超小尺寸 Fe_3O_4 纳米颗粒整合到大孔径、可生物降解的树枝状二氧化硅纳米颗粒中, 制备了级联反应型纳米催化剂。其中, 葡萄糖氧化酶能有效地消耗肿瘤细胞中的葡萄糖同时产生 H_2O_2 , 继而 H_2O_2 在 Fe_3O_4 纳米颗粒的催化下产生高毒性的 $\cdot\text{OH}$ 引发肿瘤细胞的凋亡(图6)。在上述研究基础上, Shi课题组^[43]用具有葡萄糖氧化酶活性的金纳米颗粒替代之前的GOx, 构建了一个仿生双无机纳米酶触发的肿瘤微环境级联催化反应平台, 用于纳米催化肿瘤特异性治疗, 具有显著的治疗效果和良好的生物安全性。相较于天然葡萄糖氧化酶, 复合纳米酶平台的高稳定性、高生物相容性和安全性、低成本等优点都使其真正用于临床成为可能。

图 4 N-PCNSs通过铁蛋白介导的转导特异性转运诱导肿瘤细胞破坏的作用机理及治疗效果^[39](网络版彩图)

Figure 4 Schematic and curative effect for N-PCNSs induced tumor cell destruction via ferritin-mediated specific delivery^[39] (color online)

图 5 $\text{MnO}_2@\text{PtCo}$ 纳米氧化物促进ROS生成及造成细胞毒性示意图^[41](网络版彩图)

Figure 5 Schematic representation of the generation mechanism of ROS and cytotoxicity by $\text{MnO}_2@\text{PtCo}$ nanoflowers^[41] (color online)

(2) 纳米酶联合治疗. 目前应用于肿瘤治疗的手段有很多,但都有各自的优缺点,有时单一疗法不足以对肿瘤有很好的杀伤效果,这时便需要多种手段联合治疗,在此过程中,不同治疗方法之间可实现功能互补或叠加,从而可更好地杀伤肿瘤. Zhang课题组^[44]以介孔碳纳米球为载体平台,在其中嵌入超小金纳米粒子并将rBSA-FA分子修饰在其表面,最后物理负载近红外(near infrared, NIR)染料Ir-780碘化物,制备了多功能OMCAPs@rBSA-FA@IR780纳米探针. 在叶酸分子

靶向作用下,该系统可准确定位到肿瘤部位,其中Au纳米粒子作为纳米酶,可催化肿瘤细胞内的 H_2O_2 生成 $\cdot\text{OH}$,从而导致肿瘤细胞内氧化损伤. 此外,作为一种常用的NIR荧光染料, Ir-780碘化物不仅可以用于实时成像,而且可以有效地增强808 nm激光照射下的光热疗效,有效地实现了催化治疗与光热治疗(photothermal therapy, PTT)的结合. 另外, Chen课题组^[45]将光热疗法与化学动力学疗法相结合,将2,2'-叠氮双(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸)(2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazol-

图6 GFD NCs的制备及催化治疗原理图^[42](网络版彩图)

Figure 6 Fabrication and catalytic-therapeutic schematics of sequential GFD NCs (GOD-Fe₃O₄@DMSNs nanocatalysts, GFD NCs)^[42] (color online)

line-6-sulfonic acid), ABT)加载到过氧化物酶样金属有机框架(metal-organic frameworks, MOFs)MIL-100中, 随后用聚乙烯基吡咯烷酮(polyvinyl pyrrolidone, PVP)包覆, 以设计用于体内肿瘤治疗的可激活ABT@MIL-100/PVP纳米反应器(AMP NRs)。该反应器具有效的光声成像(photoacoustic imaging, PAI)和PTT特性, 另外, MIL-100的类过氧化物酶活性促进了 $\cdot\text{OH}$ 的产生, 而且在肿瘤酸性环境中下调了细胞内谷胱甘肽的表达(图7)。体外和体内实验结果均表明, H₂O₂活化和酸增强的AMP NRs联合PTT-ECDT疗法能够有效消融肿瘤而且对正常组织的非特异性损伤很小。

2.2 纳米酶在抗菌中的应用

在过去的几十年中, 由细菌引起的传染病持续增

加, 并已成为世界范围内威胁人类健康的问题之一^[46]。虽然抗生素的发明能够杀伤部分细菌, 但细菌具有变异快、繁殖周期短等特点。抗生素漫长的研发历程无法跟上耐药菌的突变和增殖速度^[47], 因此, 抗菌治疗迫切需要新的广谱抗菌剂。与传统抗生素相比, 利用纳米酶进行抗菌具有广谱性和耐用性等优点^[48]。一些纳米酶能够进入细菌细胞壁并穿过阻碍抗生素发挥作用的胞外聚合物(extracellular polymeric substances, EPS), 通过产生ROS或直接与生物大分子(磷脂、蛋白质、DNA等)相互作用来杀灭细菌^[49]。纳米酶区别于抗生素的作用机理及其广谱性耐用性等优点使其成为抗生素抑制耐药菌的理想替代品。

(1) 纳米酶抗菌。细菌感染一直是威胁人类健康的重大问题之一。迄今为止, 许多药物或材料, 如金属

图 7 AMP NRs介导热疗的作用机理^[45](网络版彩图)
Figure 7 Schematic illustration of AMP NRs mediated PTT^[45] (color online)

离子、季铵离子、抗生素和杀菌剂被用于抑制或减少有害细菌的生长。然而, 抗生素耐药性、生产工艺复杂、成本高等缺点限制了传统灭菌剂的应用。纳米酶所具有的氧化酶或过氧化物酶活性可催化 H_2O_2 或 O_2 产生大量ROS从而达到杀菌效果, 同时结合其高稳定性、广谱性、低成本等优点, 使纳米酶有望成为新一代灭菌剂。Qu课题组^[50]构建了双功能介孔二氧化硅负载的金纳米颗粒(MSN-AuNPs), 该颗粒具有类过氧化物酶和氧化酶的双重酶活性, 因此, 其可以作为ROS的高效生成剂杀灭细菌。另外, 由于产生的ROS对生物膜基质中的核酸、蛋白质和多糖具有良好的氧化活性, 因此该抗菌系统在杀菌同时还可以有效地打破已有生物膜, 并防止新生物膜的形成。此外, Gao课题组^[51]使用氧化铁纳米酶抗细胞内肠炎沙门氏菌, 其所具有的类过氧化物酶活性, 可在细胞内显著降低肠炎沙门氏菌的活力, 进而结合细胞自身自噬功能杀灭细菌。此外, 他们发现, 给鸡口服氧化铁纳米酶还能有效预防肠道链球菌向肝脏的侵袭, 这一抗菌系统的发现给人类健康和畜牧业发展都带来了福音。

大多数具有过氧化物酶活性的纳米酶的最佳作用环境均为酸性, 这严重限制了它们在中性生命系统中的应用。而如若直接引入浓度较高、毒性较大的反应

剂 H_2O_2 又会对正常组织造成损伤。基于此, Qu课题组^[52]构建了一种基于MOF材料同时负载了葡萄糖氧化酶的杂化纳米催化剂(2D Cu-TCPP(Fe))。体内葡萄糖可通过葡萄糖氧化酶转化为葡萄糖酸和 H_2O_2 , 所产生的葡萄糖酸进而使微环境pH从7降低至3~4, 显著激活2D Cu-TCPP(Fe)纳米片的过氧化物酶活性, 从而产生大量 $\cdot\text{OH}$ (图8)。体外和体内实验结果都表明, 该自激活级联试剂具有很强的抗菌作用。

此外, Dong课题组^[53]成功制备了一类单原子纳米酶(FeN_5 SA/CNF)。与传统的纳米酶相比, 最大化的原子利用率和明确的活性位点显著提高了该纳米酶的氧化酶活性。实验研究表明, FeN_5 SA/CNF的催化速率常数比市售Pt/C催化剂高70倍。而且 FeN_5 SA/CNF在体外具有广谱杀菌特性, 在体内具有高效的伤口消毒效果。该研究为纳米酶的催化机理和合理设计提供了一个新的视角。

(2) 纳米酶用于伤口愈合及抗伤口感染。生物膜是一种三维细菌群落, 微生物存在于其胞外聚合物中, 并受到良好的保护作用, 可以防止外来物质的影响, 这也是导致传统抗生素失活的原因^[54,55]。因此, 在杀菌的同时破坏生物膜或抑制生物膜的再生是促进伤口愈合和抗伤口感染的重要策略。Yan和Liu课题组^[56]合成了一

图8 2D MOF/GO_x杂化纳米催化剂的设计及抗菌机理^[52] (网络版彩图)

Figure 8 Design and antibacterial mechanism of the 2D MOF/GO_x hybrid nanocatalyst as a benign and self-activated cascade reagent^[52] (color online)

种具有类过氧化物酶活性的高效单原子纳米酶(PMCS SAzyme)。该纳米酶具有与天然酶相似的催化活性和金属-多氮配位(M-N_x)活性位点。实验结果显示, PMCS SAzyme对铜绿假单胞菌的抑制率可达到99.87%。在体内感染伤口模型中, PMCS SAzyme显著促进了伤口愈合, 且对不同组织器官无明显毒性。相较于其他利用ROS杀菌的抗菌剂, Gao课题组^[57]提出一种用有机硫化物转化为高抗菌活性无机纳米硫化物(nFeS)的策略。实验结果显示, 合成的nFeS能够释放聚砷, 主要形式可能为H₂S₂和H₂S₃, 对铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌以及耐药菌株都有明显的杀伤。在小鼠模型中, nFeS的处理促进了伤口的愈合, 表明nFeS可能是一种潜在的抗菌剂。此外, Qu课题组^[58]近来制备了带正电的多孔MoS₂纳米水凝胶用于抗菌并促进伤口愈合。首先, MoS₂水凝胶可以通过静电作用将细菌捕获并限制在ROS损伤范围内, 从而有效地增强•OH的杀菌效果。此外, MoS₂具有良好的光热转换性能, 在经808 nm激光照射后, 可实现协同抗菌效果(图9)。动物实验结果表明纳米水凝胶不仅可以降低炎症的发生率, 而且可以通过去除伤口部位的死细菌来促进伤口愈合。

(3) 纳米酶用于口腔疾病治疗。牙齿生物膜形成的菌斑难以去除或治疗。细菌既可以被嵌入在保护性细胞外基质中, 又可以产生高度酸性的微环境, 导致牙釉质磷灰石的酸溶解最终导致龋齿的发生^[59]。目前的抗菌剂并不能有效破坏细菌的保护性基质, 所以迫切需要既能破坏基质, 又能同时杀死嵌在菌斑生物膜内细菌的新方法。基于此, Gao课题组^[60]设计了含有Fe₃O₄的催化纳米颗粒, 在H₂O₂配合治疗下可生成自由基,

图9 MoS₂纳米水凝胶的合成过程及其在抗菌和促进伤口愈合中的作用机理^[58] (网络版彩图)

Figure 9 Synthesis of MoS₂ nanohydrogel and its mechanism in antibacterial and wound healing^[58] (color online)

同时降解生物膜EPS基质, 快速杀灭埋入细菌。此外, 在酸性条件下, 它还能够减少磷灰石脱盐, 从而进一步减轻龋齿。随后, Gao课题组^[61]进一步突破, 制备了葡聚糖包覆氧化铁纳米粒用于龋齿的防御与治疗。其中, 葡聚糖涂层促进了纳米酶与胞外多糖和生物膜内的结合, 同时还增强了其对生物膜的选择靶向性。抗菌系统结合后, 具有高过氧化物酶活性的氧化铁激活H₂O₂进行局部杀菌和EPS基质降解(图10)。该策略显著降低了龋齿的发病率和严重程度, 有望成为控制龋齿和其他生物膜相关的疾病的替代疗法。

此外, Koo课题组^[62]设计了催化抗菌机器人(catalytic antimicrobial robots, CARs), 这种纳米机器人能够精确、高效、可控地杀灭细菌、降解和去除生物膜。其中具有双重催化磁性功能的氧化铁纳米颗粒可产生•OH, 并分解生物膜EPS基质, 以及通过磁场驱动的机器人组件去除破碎的生物膜碎片完全阻止其再生, 从而对去除牙齿生物膜有很好的疗效。这种纳米催化机器人平台为生物膜相关疾病提供了一个新的概念框架。

3 纳米酶改善乏氧协同治疗策略

在实体瘤中, 肿瘤细胞生长迅速, 对氧供应需求较

图 10 葡聚糖包被的氧化铁纳米颗粒用于龋齿治疗的作用机理^[61](网络版彩图)

Figure 10 Mechanisms of dextran-coated iron oxide nanoparticles in the treatment of dental caries^[61] (color online)

高,但肿瘤体积高速膨胀,导致血管远端肿瘤组织处于乏氧环境,这种肿瘤微环境不利于光热治疗、光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)、放射治疗(radiation therapy, RT)等需氧的治疗手段,因此限制了以上方法在肿瘤治疗中的应用.近年来,发现具有过氧化氢酶活性的纳米酶可催化内源性 H_2O_2 产生 O_2 从而缓解肿瘤乏氧,进而提高光热疗法、光动力疗法、放射疗法等治疗手段的疗效.此外,纳米酶本身所具有的物理性质(磁性、光热转换效应等)也在以下3种癌症治疗方式中发挥了重要的辅助作用.

3.1 纳米酶辅助光热治疗

光热治疗(PTT)是近年来发展起来的一种利用光热剂对肿瘤进行光热损伤的治疗方法.这些光热剂能够以不同的转换效率将光能转换成热能,使温度升高到热损伤阈值以上,从而破坏肿瘤细胞.最初,纳米酶用于光热治疗的相关研究主要围绕在用稳定高效的纳米酶替代天然HRP酶,通过环保安全的酶促法合成光热剂.2014年,Wang课题组提出用酶促法替代传统化学或电化学法,从而实现光热剂聚吡咯的绿色合成.酶促法不仅可以解决传统方法造成的环境污染问题,还能够使产物溶于水并减少副产物的形成.考虑到天然酶的不稳定性,他们合成了稳定高效的硒纳米酶替代HRP酶.结果显示,催化产生的聚吡咯可以将近红外光能转化为热能,光热效率为28.4%,在近红外光刺激

下对宫颈癌细胞具有明显的杀伤作用^[63].而后,该课题组又提出以FePOs过氧化物酶模拟物为催化剂,实现了光热剂聚苯胺(polyaniline, PANI)的绿色生产^[64].

近年来发现,部分纳米酶的光热效应能够促进肿瘤部位ROS的产生,随后纳米酶在光热治疗中的应用研究逐渐转向光热型纳米酶的开发,即将纳米酶无机材料的光热性与其催化活性结合起来增强肿瘤治疗的效果. Anandhakumar课题组^[65]利用氧化铈颗粒(NCeO₂)修饰的MoS₂花状薄片实现了肿瘤催化治疗与光热治疗的结合.一方面,因NCeO₂的高储氧能力以及NCeO₂与MoS₂之间的电子转移促成了NCeO₂-PEI-MoS₂纳米片中活性电子的形成,并促进了辐照过程中表面电子的热转移,因此NCeO₂的修饰极大地提高了MoS₂的光热转换效率,进而增强PTT治疗效果.另一方面,氧化铈在肿瘤酸性环境下可通过Ce³⁺/Ce⁴⁺之间的相互转换促进ROS的产生使肿瘤细胞凋亡.此外,Liu课题组^[66]开发了一种具有双类酶活性的新型纳米酶(PtFe@Fe₃O₄)(图11).这种纳米酶在肿瘤酸性微环境中表现出固有的类过氧化物酶和类过氧化氢酶催化活性,可有效利用内源性H₂O₂产生ROS并缓解肿瘤的乏氧环境.在近红外激光照射下,PtFe@Fe₃O₄的催化活性增强,从而更加有效地杀伤肿瘤细胞.传统光热疗法(>50℃)会导致血小板减少并伤害正常组织细胞.为了解决这个问题,Chao课题组^[67]将亲脂性铈阳离子作为线粒体靶向剂修饰到光热型纳米氧化铁纳米酶(Ir@Fe₃O₄ NPs)的表面.在近红外辐射下,Fe₃O₄ NPs良好的光吸收性能使线粒体局域温度升高(42℃),从而加速了ROS的产生,在有效杀伤肿瘤细胞同时对正常细胞没有损伤作用.此外,Zhang课题组^[68]用具有优良过氧化氢酶活性和载药能力的介孔二氧化硅包覆普鲁士蓝纳米平台(PB@MSN)负载MTH1抑制剂TH287,然后以四苯基卟啉锌(Zn-Por)进行修饰.其中,Zn-Por为光敏剂,可在光刺激及纳米平台过氧化氢酶增氧条件下促进产生¹O₂杀伤肿瘤细胞,而TH287的应用同时抑制了MTH1活性,以此阻断肿瘤细胞的DNA损伤修复机制,加重细胞的氧化损伤.

3.2 纳米酶辅助光动力治疗

光动力治疗(PDT)是在激光刺激下,光敏剂将能量传递给周围O₂,生成高能¹O₂对肿瘤细胞产生细胞毒性

图 11 基于PtFe@Fe₃O₄纳米酶的光增强肿瘤催化治疗原理^[66](网络版彩图)

Figure 11 Schematic of the photo-enhanced tumor catalytic therapy based on the PtFe@Fe₃O₄ nanozyme^[66] (color online)

作用,进而杀伤肿瘤细胞的一种治疗手段。虽然PDT具有良好的治疗前景,但其治疗效果受到肿瘤乏氧环境的严重限制。基于此,Qu课题组^[69]提出用金属有机框架(MOFs)整合光敏剂并同时修饰铂纳米酶用于癌症的光动力治疗。MOFs能够阻止相邻Pt纳米粒子的聚集并保持其稳定性。Pt纳米酶较高的过氧化氢酶活性能够在乏氧的肿瘤部位产生O₂从而提高PDT效率。除了乏氧会限制PDT的应用外,光敏剂的疏水性和有限的肿瘤选择性也会降低PDT的疗效。基于此,Zheng课题组^[70]设计了一种光敏剂纳米递送系统(Pd@Pt-PEG-Ce₆)(图12)。该系统能有效地将光敏剂传递到肿瘤部位,并利用Pd@Pt的过氧化氢酶活性催化内源性H₂O₂产生O₂。此外,Pd@Pt纳米板的适度光热效应也增强了Pd@Pt-PEG-Ce₆的光热传递。因此,该系统将高肿瘤特异性聚集、低氧调节功能和温和光热效应的优点整合于一身,成为增强肿瘤PDT治疗效果的理想光敏剂纳米递送平台。此外,Wang课题组^[71]在nMOFs表面嵌入过氧化氢酶模拟物AuNPs并将光敏剂Ce₆包埋在其中,构建了一种基于纳米金属有机框架(nMOFs)的氧自供给型光敏剂纳米传输系统。该系统到达肿瘤部位后,AuNPs就可以催化过量的H₂O₂产生O₂,缓解肿瘤乏氧状态,促进具有强细胞毒性的¹O₂的产生从而杀伤肿瘤细胞。

越来越多的研究发现,肿瘤细胞可通过增加内源性抗氧化剂(如谷胱甘肽或过氧化氢酶)的表达改变细

胞原本的氧化还原状态实现对氧化应激的高度适应,从而使它们能够在促氧化药物治疗中生存下来^[72]。因此,在促氧化的同时降低肿瘤内源性抗氧化剂的表达将进一步增强肿瘤治疗的效果。基于此,Jiang课题组^[73]设计了一种Cu-TCPP纳米片(TCPP=四(4-羧基苯基)卟啉)可以在肿瘤微环境中选择性地生成¹O₂。区别于光激发过程,TCPP配体在类过氧化物酶纳米片和Cu²⁺的作用下可以被酸性H₂O₂过氧化,然后还原为过氧自由基,并通过Russell机制进行自发重组反应。此外,纳米片还可消耗内源性谷胱甘肽减少其对ROS的清除,从而高效地选择性破坏肿瘤细胞,这一发现解决了光动力治疗中乏氧及肿瘤自身还原性两大难题。此外,Zhang课题组^[74]设计了一种以金属有机框架为骨架的光敏剂作用平台(MnFe₂O₄@MOF),其中,MnFe₂O₄作为纳米酶同时具有过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性,卟啉基MOF涂层作为光敏剂。该体系一旦被肿瘤内吞,就可以通过循环Fenton反应持续催化H₂O₂产生O₂来克服肿瘤乏氧。同时,结合Fenton反应,MnFe₂O₄能在H₂O₂存在下持续消耗内源性谷胱甘肽(图13)减少光动力治疗中ROS的消耗,在体内外均取得较好的治疗效果。

3.3 纳米酶辅助放射治疗

放射治疗(RT)是指通过外部射线(如X射线、G射线、电子等)或植入放射性同位素的内部辐射诱导DNA断裂以杀死肿瘤细胞的方法^[75]。由于DNA断裂需要氧气来增强辐射诱导的细胞杀伤,因此肿瘤乏氧环境严重影响了放射治疗的疗效。基于此,Liu课题组^[76]制备了具有类过氧化氢酶活性的超小铱纳米晶并将其包载于脂质体内。结果显示,在静脉注射后,该纳米酶表现出有效的被动肿瘤部位堆积,并能有效地将肿瘤内源性H₂O₂分解为O₂,由于治疗后肿瘤乏氧得到缓解,加上高Z元素铱本身具有放射增敏能力,使Ir@脂质体的放射治疗效果大大提高。同理,Choi课题组^[77]设计了多孔铂纳米颗粒作为放射增敏纳米平台,多孔铂纳米颗粒可以有效地在癌细胞内沉积X射线辐射能量,从而显著增加辐射诱导的DNA损伤、ROS应激。此外,多孔铂纳米颗粒利用其过氧化氢酶活性将内源性H₂O₂转化为O₂有效缓解了肿瘤乏氧环境,从而大大增强RT疗效。此外,Zhu课题组^[78]以MOF-AuNPs纳米杂化物为放射增敏平台,并在其内包载阿霉素,实现了放

图 12 以Pd@Pt-PEG-Ce₆为光敏剂递送系统用于肿瘤治疗的作用机理及作用效果^[70](网络版彩图)

Figure 12 The mechanism and effect of Pd@Pt-PEG-Ce₆ as photosensitizer delivery system in cancer treatment^[70] (color online)

图 13 MnFe₂O₄@MOF通过持续供氧及消耗GSH增强PDT治疗效果的作用机理^[74](网络版彩图)

Figure 13 Schematic illustration of MnFe₂O₄@MOF for persistently providing O₂ and consuming GSH to efficiently enhance PDT^[74] (color online)

疗和化疗的结合。

3.4 其他

还原型纳米酶在化疗中同样可以起到辅助治疗的效果, Gao课题组^[79]将具有超氧化物歧化酶和过氧化氢酶活性的氧化钨纳米颗粒用于减轻阿霉素诱导的氧化应激, 以减轻化疗药物毒性。此外, 纳米酶也可以应用于声动力治疗(sonodynamic therapy, SDT)。Cheng课题组^[80]成功地构建了一个Pt-CuS纳米平台, 其中, CuS的中空结构用来装载声敏剂TAPP, 而Pt的沉积增加了

808 nm激光辐照下热电子的产生, 从而提高了光热转换效率。更重要的是, Pt作为过氧化氢模拟酶, 可通过分解肿瘤内的H₂O₂生成O₂, 缓解肿瘤乏氧环境且这种特性在光热刺激下进一步增强, 从而可为SDT诱导的¹O₂生成提供丰富的O₂, 显著提高了SDT的疗效。除了用于辅助治疗肿瘤, 纳米酶还可缓解炎症部位乏氧用于炎症的辅助治疗。Hyeon课题组^[81]开发了锰铁氧体和钪纳米粒子锚定的介孔二氧化硅纳米颗粒(manganese ferrite and ceria nanoparticle-anchored mesoporous silica nanoparticles, MFC-MSNs), 同时该颗粒还装载了抗风湿药甲氨蝶呤。该组合可协同清除ROS并生成氧气, 同时能够下调原本在炎症部位过表达的乏氧诱导因子(hypoxia-inducible factor alpha, HIF- α), 从而促进炎症部位M1型巨噬细胞水平下降, M2型巨噬细胞量增加, 缓解风湿部位的氧化损伤和乏氧环境。同时, 该组合还可作为药物载体, 长期持续释放甲氨蝶呤, 增强治疗效果的同时也减轻了药物治疗的副作用(图14)。该设计不仅实现了一物多用, 而且也为其他炎症相关疾病的治疗提供了新思路。

4 总结与展望

纳米酶是一类具有类酶活性的纳米材料, 与天然酶相比, 纳米酶具有组成设计灵活、稳定性高、制备

图 14 MFC-MSNs组合用于类风湿性关节炎治疗作用原理^[81](网络版彩图)

Figure 14 Therapeutic mechanisms of MFC-MSNs in RA treatment^[81] (color online)

简单、催化活性可调等优点。本文主要综述了近年来纳米酶在各疾病治疗领域的应用进展,并详细介绍了纳米酶用于疾病治疗的3大策略。尽管纳米酶已弥补了传统促氧化剂/抗氧化剂的许多缺点,被广泛应用于疾病治疗领域,但仍存在一些问题亟待被解决。

(1) 催化活性: 与天然酶和有机催化剂相比,目前纳米酶的催化活性和效率相对较低^[82],严重限制了它们在疾病治疗中的应用。因此,迫切需要开发具有高催化活性的纳米酶。根据纳米酶的特点,可以通过调节其尺寸、晶体形态、组成成分、表面修饰,以及构建混合纳米酶等来提高酶活性,增强其疾病治疗效果。此外,目前纳米酶的研究主要集中在对氧化还原酶和水解酶的模拟,对于同样在生命体中发挥重要作用的连接酶、转移酶等的模拟研究还未可知。因此,拓展纳米酶类型将是扩大纳米酶应用的必经之路。为实现这一目标,首先要对天然酶的酶活中心有充分认识,再结合现有的合成方法模拟活性中心并对材料进行组装以实现对其催化活性的模拟。在酶活性方面,另一关键问题是纳米酶多酶活性间的调节。目前,纳米酶主要是通过其对ROS的正向或反向调控来实现对各种疾病的治疗,但据上所述,一种纳米酶往往具有多酶活性,如何平衡其类抗氧化酶和促氧化酶活性对保证精准并稳定的治疗效果有重大意义。构建环境响应型纳米酶或对纳米酶进行表面修饰将是解决这一问题的有效措施。

(2) 安全性: 虽然纳米酶在疾病治疗中表现出极大的潜在应用前景,但要想纳米酶未来真正走向临床应用,其在体内生物安全性的相关研究必不可少。不

同于传统蛋白酶,纳米酶大部分为无机纳米粒子,在细胞内会进入溶酶体、线粒体或细胞核^[83],与胞内成分发生不可逆相互作用从而对细胞造成伤害。此外,作为一种外来物,纳米酶还可能引起机体的免疫反应^[84]。针对这个问题,有研究表明,在纳米颗粒表面涂覆聚乙二醇、右旋糖酐和葡聚糖等聚合物可以提高其生物相容性。例如,右旋糖酐包覆的氧化铁纳米颗粒已经被美国FDA(US Food and Drug Administration)批准用于临床^[85]。因此,通过表面修饰或包裹来增强纳米酶的生物相容性将是改善纳米酶安全性的有效措施。此外,目前纳米酶靶向病灶部位的方式大多为被动靶向,势必会因脱靶而对正常细胞造成伤害。利用抗原-抗体相互作用或信号分子相互作用的原理对材料进行表面修饰,或设计环境响应型释放的纳米颗粒实现其对病灶部位的主动靶向将减轻纳米颗粒对正常细胞或组织的损伤。此外,纳米颗粒在体内的代谢受阻同样会造成机体损伤。研究表明,小于10 nm的纳米颗粒易富集于骨髓或者被肾脏清除,而大于100 nm的纳米颗粒则容易积聚在肝脏或脾脏的巨噬细胞内而造成肝毒性^[86,87]。因此,设计合理尺寸的纳米酶使其在达到良好效果的同时减轻副作用也将是未来的研究重点。除了在纳米酶合成过程中通过对其物化性质的调节增强其体内完全性外,还应建立完备的纳米酶毒性评估平台,最终实现低毒、高效纳米酶制剂的开发。

(3) 抗病机理: 迄今为止,许多纳米酶在疾病治疗中的作用机理尚不清楚。比如在抗菌治疗中,纳米酶除了发挥类氧化酶活性产生ROS风暴杀菌之外,还有研究表明,具有卤代过氧化物酶活性的五氧化二钒纳米线在过氧化氢存在时,可将溴离子氧化产生次溴酸和单线态氧达到杀菌效果^[88]。此外,Qui课题组^[89]报道了具有DNA酶活性的金钨壳/四氧化三铁/二氧化硅核壳结构可裂解细胞外DNA成分,防止生物膜的形成。虽然新型纳米酶催化机制已有报道,但此类研究仍较少,许多抗病机理还尚不清楚。因此,加强对纳米酶抗病机理的深入研究,对实现纳米酶催化活性的灵活调控及扩大其在疾病治疗中的应用意义重大。

综上所述,开发高酶活性、高稳定性、高特异性、高生物安全性及适用性的纳米酶,以及针对其催化机制展开深入研究从而实现适应症的拓展将是未来纳米酶在疾病治疗领域应用的研究热点。

参考文献

- 1 Wei H, Wang E. Nanomaterials with enzyme-like characteristics (nanozymes): Next-generation artificial enzymes. *Chem Soc Rev*, 2013, 42: 6060–6093
- 2 Gao L, Zhuang J, Nie L, et al. Intrinsic peroxidase-like activity of ferromagnetic nanoparticles. *Nat Nanotech*, 2007, 2: 577–583
- 3 Wu J, Wang X, Wang Q, et al. Nanomaterials with enzyme-like characteristics (nanozymes): Next-generation artificial enzymes (II). *Chem Soc Rev*, 2019, 48: 1004–1076
- 4 Schumacker P T. Reactive oxygen species in cancer: A dance with the devil. *Cancer Cell*, 2015, 27: 156–157
- 5 Weaver J D, Stabler C L. Antioxidant cerium oxide nanoparticle hydrogels for cellular encapsulation. *Acta Biomater*, 2015, 16: 136–144
- 6 Zhen W, Wang W, Ma Z, et al. Multienzyme-mimicking nanocomposite for tumor phototheranostics and normal cell protection. *ChemNanoMat*, 2019, 5: 101–109
- 7 Lee J W, Son J, Yoo K M, et al. Characterization of the antioxidant activity of gold@platinum nanoparticles. *RSC Adv*, 2014, 4: 19824–19830
- 8 Chen Z, Yin J J, Zhou Y T, et al. Dual enzyme-like activities of iron oxide nanoparticles and their implication for diminishing cytotoxicity. *ACS Nano*, 2012, 6: 4001–4012
- 9 Gao L, Giglio K M, Nelson J L, et al. Ferromagnetic nanoparticles with peroxidase-like activity enhance the cleavage of biological macromolecules for biofilm elimination. *Nanoscale*, 2014, 6: 2588–2593
- 10 Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*, 2002, 82: 47–95
- 11 Xiong B, Xu R, Zhou R, et al. Preventing UV induced cell damage by scavenging reactive oxygen species with enzyme-mimic Au-Pt nanocomposites. *Talanta*, 2014, 120: 262–267
- 12 Bhushan B, Gopinath P. Antioxidant nanozyme: A facile synthesis and evaluation of the reactive oxygen species scavenging potential of nanoceria encapsulated albumin nanoparticles. *J Mater Chem B*, 2015, 3: 4843–4852
- 13 Singh R, Singh S. Redox-dependent catalase mimetic cerium oxide-based nanozyme protect human hepatic cells from 3-AT induced acatalasemia. *Colloids Surfs B Biointerfaces*, 2019, 175: 625–635
- 14 Matter M T, Furer L A, Starsich F H L, et al. Engineering the bioactivity of flame-made ceria and ceria/bioglass hybrid nanoparticles. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11: 2830–2839
- 15 Tootoonchi M H, Hashempour M, Blackwelder P L, et al. Manganese oxide particles as cytoprotective, oxygen generating agents. *Acta Biomater*, 2017, 59: 327–337
- 16 Chen T, Zou H, Wu X, et al. Nanozymatic antioxidant system based on MoS₂ nanosheets. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10: 12453–12462
- 17 Huang Y, Liu Z, Liu C, et al. Selenium-based nanozyme as biomimetic antioxidant machinery. *Chem Eur J*, 2018, 24: 10224–10230
- 18 Chalana A, Karri R, Das R, et al. Copper-driven deselenization: A strategy for selective conversion of copper ion to nanozyme and its implication for copper-related disorders. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11: 4766–4776
- 19 Poole K M, Nelson C E, Joshi R V, et al. ROS-responsive microspheres for on demand antioxidant therapy in a model of diabetic peripheral arterial disease. *Biomaterials*, 2015, 41: 166–175
- 20 Yao J, Cheng Y, Zhou M, et al. ROS scavenging Mn₃O₄ nanozymes for *in vivo* anti-inflammation. *Chem Sci*, 2018, 9: 2927–2933
- 21 Soh M, Kang D W, Jeong H G, et al. Ceria-zirconia nanoparticles as an enhanced multi-antioxidant for sepsis treatment. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56: 11399–11403
- 22 Zhao J, Gao W, Cai X, et al. Nanozyme-mediated catalytic nanotherapy for inflammatory bowel disease. *Theranostics*, 2019, 9: 2843–2855
- 23 Moglianetti M, De Luca E, Pedone D, et al. Platinum nanozymes recover cellular ROS homeostasis in an oxidative stress-mediated disease model. *Nanoscale*, 2016, 8: 3739–3752
- 24 Fabian R H, Derry P J, Rea H C, et al. Efficacy of novel carbon nanoparticle antioxidant therapy in a severe model of reversible middle cerebral artery stroke in acutely hyperglycemic rats. *Front Neurol*, 2018, 9: 199
- 25 Gao N, Dong K, Zhao A, et al. Polyoxometalate-based nanozyme: Design of a multifunctional enzyme for multi-faceted treatment of Alzheimer's disease. *Nano Res*, 2016, 9: 1079–1090
- 26 Zhang Y, Wang Z, Li X, et al. Dietary iron oxide nanoparticles delay aging and ameliorate neurodegeneration in *Drosophila*. *Adv Mater*, 2016, 28: 1387–1393
- 27 Han Q, Wang X, Liu X, et al. MoO_{3-x} nanodots with dual enzyme mimic activities as multifunctional modulators for amyloid assembly and

- neurotoxicity. *J Colloid Interface Sci*, 2019, 539: 575–584
- 28 Ren C, Hu X, Zhou Q. Graphene oxide quantum dots reduce oxidative stress and inhibit neurotoxicity *in vitro* and *in vivo* through catalase-like activity and metabolic regulation. *Adv Sci*, 2018, 5: 1700595
- 29 Mu X, Wang J, Li Y, et al. Redox trimetallic nanozyme with neutral environment preference for brain injury. *ACS Nano*, 2019, 13: 1870–1884
- 30 Hao C, Qu A, Xu L, et al. Chiral molecule-mediated porous Cu_xO nanoparticle clusters with antioxidation activity for ameliorating Parkinson's disease. *J Am Chem Soc*, 2019, 141: 1091–1099
- 31 Finegold J A, Asaria P, Francis D P. Mortality from ischaemic heart disease by country, region, and age: Statistics from World Health Organisation and United Nations. *Int J Cardiol*, 2013, 168: 934–945
- 32 Xiong F, Wang H, Feng Y, et al. Cardioprotective activity of iron oxide nanoparticles. *Sci Rep*, 2015, 5: 8579
- 33 Zheng W, Jiang B, Hao Y, et al. Screening reactive oxygen species scavenging properties of platinum nanoparticles on a microfluidic chip. *Biofabrication*, 2014, 6: 045004
- 34 Korschelt K, Ragg R, Metzger C S, et al. Glycine-functionalized copper(II) hydroxide nanoparticles with high intrinsic superoxide dismutase activity. *Nanoscale*, 2017, 9: 3952–3960
- 35 Lin S, Cheng Y, Zhang H, et al. Copper tannic acid coordination nanosheet: A potent nanozyme for scavenging ROS from cigarette smoke. *Small*, 2019, 385: 1902123
- 36 Wu H, Li F, Shao W, et al. Promoting angiogenesis in oxidative diabetic wound microenvironment using a nanozyme-reinforced self-protecting hydrogel. *ACS Cent Sci*, 2019, 5: 477–485
- 37 Icli B, Nabzdyk C S, Lujan-Hernandez J, et al. Regulation of impaired angiogenesis in diabetic dermal wound healing by microRNA-26a. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 91: 151–159
- 38 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA-A Cancer J Clin*, 2018, 68: 394–424
- 39 Fan K, Xi J, Fan L, et al. *In vivo* guiding nitrogen-doped carbon nanozyme for tumor catalytic therapy. *Nat Commun*, 2018, 9: 1440
- 40 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
- 41 Wang Z, Zhang Y, Ju E, et al. Biomimetic nanoflowers by self-assembly of nanozymes to induce intracellular oxidative damage against hypoxic tumors. *Nat Commun*, 2018, 9: 3334
- 42 Huo M, Wang L, Chen Y, et al. Tumor-selective catalytic nanomedicine by nanocatalyst delivery. *Nat Commun*, 2017, 8: 357
- 43 Gao S, Lin H, Zhang H, et al. Nanocatalytic tumor therapy by biomimetic dual inorganic nanozyme-catalyzed cascade reaction. *Adv Sci*, 2019, 6: 1801733
- 44 Zhang A, Pan S, Zhang Y, et al. Carbon-gold hybrid nanoprobe for real-time imaging, photothermal/photodynamic and nanozyme oxidative therapy. *Theranostics*, 2019, 9: 3443–3458
- 45 Liu F, Lin L, Zhang Y, et al. A tumor-microenvironment-activated nanozyme-mediated theranostic nanoreactor for imaging-guided combined tumor therapy. *Adv Mater*, 2019, 31: 1902885
- 46 Khadem T M, Dodds Ashley E, Wrobel M J, et al. Antimicrobial stewardship: A matter of process or outcome? *Pharmacotherapy*, 2012, 32: 688–706
- 47 Courvalin P. Predictable and unpredictable evolution of antibiotic resistance. *J Intern Med*, 2008, 264: 4–16
- 48 Cheng Q, Liu Y. Multifunctional platinum-based nanoparticles for biomedical applications. *WIREs Nanomed Nanobiotechnol*, 2017, 9: e1410
- 49 Alekshun M N, Levy S B. Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance. *Cell*, 2007, 128: 1037–1050
- 50 Tao Y, Ju E, Ren J, et al. Bifunctionalized mesoporous silica-supported gold nanoparticles: Intrinsic oxidase and peroxidase catalytic activities for antibacterial applications. *Adv Mater*, 2015, 27: 1097–1104
- 51 Shi S, Wu S, Shen Y, et al. Iron oxide nanozyme suppresses intracellular *Salmonella* Enteritidis growth and alleviates infection *in vivo*. *Theranostics*, 2018, 8: 6149–6162
- 52 Liu X, Yan Z, Zhang Y, et al. Two-dimensional metal-organic framework/enzyme hybrid nanocatalyst as a benign and self-activated cascade reagent for *in vivo* wound healing. *ACS Nano*, 2019, 13: 5222–5230
- 53 Huang L, Chen J, Gan L, et al. Single-atom nanozymes. *Sci Adv*, 2019, 5: eaav5490
- 54 Costerton J W, Post J C, Ehrlich G D, et al. New methods for the detection of orthopedic and other biofilm infections. *FEMS Immunol Med*

- Microbiol*, 2011, 61: 133–140
- 55 Davies D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. *Nat Rev Drug Discov*, 2003, 2: 114–122
 - 56 Xu B, Wang H, Wang W, et al. A single-atom nanozyme for wound disinfection applications. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 4911–4916
 - 57 Xu Z, Qiu Z, Liu Q, et al. Converting organosulfur compounds to inorganic polysulfides against resistant bacterial infections. *Nat Commun*, 2018, 9: 3713
 - 58 Sang Y, Li W, Liu H, et al. Construction of nanozyme-hydrogel for enhanced capture and elimination of bacteria. *Adv Funct Mater*, 2019, 29: 1900518
 - 59 Allaker R P, Memarzadeh K. Nanoparticles and the control of oral infections. *Int J Antimicrob Agents*, 2014, 43: 95–104
 - 60 Gao L, Liu Y, Kim D, et al. Nanocatalysts promote *Streptococcus* mutans biofilm matrix degradation and enhance bacterial killing to suppress dental caries *in vivo*. *Biomaterials*, 2016, 101: 272–284
 - 61 Naha P C, Liu Y, Hwang G, et al. Dextran-coated iron oxide nanoparticles as biomimetic catalysts for localized and ph-activated biofilm disruption. *ACS Nano*, 2019, 13: 4960–4971
 - 62 Hwang G, Paula A J, Hunter E E, et al. Catalytic antimicrobial robots for biofilm eradication. *Sci Robot*, 2019, 4: eaaw2388
 - 63 Li L, Wang W, Chen K. Synthesis of black elemental selenium peroxidase mimic and its application in green synthesis of water-soluble polypyrrole as a photothermal agent. *J Phys Chem C*, 2014, 118: 26351–26358
 - 64 Li L, Liang K, Hua Z, et al. A green route to water-soluble polyaniline for photothermal therapy catalyzed by iron phosphates peroxidase mimic. *Polym Chem*, 2015, 6: 2290–2296
 - 65 Murugan C, Murugan N, Sundramoorthy A K, et al. Nanoceria decorated flower-like molybdenum sulphide nanoflakes: An efficient nanozyme for tumour selective ROS generation and photo thermal therapy. *Chem Commun*, 2019, 55: 8017–8020
 - 66 Li S, Shang L, Xu B, et al. A nanozyme with photo-enhanced dual enzyme-like activities for deep pancreatic cancer therapy. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 12624–12631
 - 67 Qiu K, Wang J, Rees T W, et al. A mitochondria-targeting photothermogenic nanozyme for MRI-guided mild photothermal therapy. *Chem Commun*, 2018, 54: 14108–14111
 - 68 Hu J J, Chen Y, Li Z H, et al. Augment of oxidative damage with enhanced photodynamic process and MTH1 inhibition for tumor therapy. *Nano Lett*, 2019, 19: 5568–5576
 - 69 Zhang Y, Wang F, Liu C, et al. Nanozyme decorated metal-organic frameworks for enhanced photodynamic therapy. *ACS Nano*, 2018, 12: 651–661
 - 70 Wei J, Li J, Sun D, et al. A novel theranostic nanoplatfrom based on Pd@Pt-PEG-Ce₆ for enhanced photodynamic therapy by modulating tumor hypoxia microenvironment. *Adv Funct Mater*, 2018, 28: 1706310
 - 71 Ma Y C, Zhu Y H, Tang X F, et al. Au nanoparticles with enzyme-mimicking activity-ornamented ZIF-8 for highly efficient photodynamic therapy. *Biomater Sci*, 2019, 7: 2740–2748
 - 72 Liou G Y, Storz P. Reactive oxygen species in cancer. *Free Radic Res*, 2010, 44: 479–496
 - 73 Wang C, Cao F, Ruan Y, et al. Specific generation of singlet oxygen through the russell mechanism in hypoxic tumors and GSH depletion by Cu-TCPP nanosheets for cancer therapy. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 9846–9850
 - 74 Yin S, Song G, Yang Y, et al. Persistent regulation of tumor microenvironment via circulating catalysis of MnFe₂O₄@metal-organic frameworks for enhanced photodynamic therapy. *Adv Funct Mater*, 2019, 29: 1901417
 - 75 Brown J M, Wilson W R. Exploiting tumour hypoxia in cancer treatment. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4: 437–447
 - 76 Feng L, Dong Z, Liang C, et al. Iridium nanocrystals encapsulated liposomes as near-infrared light controllable nanozymes for enhanced cancer radiotherapy. *Biomaterials*, 2018, 181: 81–91
 - 77 Li Y, Yun K H, Lee H, et al. Porous platinum nanoparticles as a high-Z and oxygen generating nanozyme for enhanced radiotherapy *in vivo*. *Biomaterials*, 2019, 197: 12–19
 - 78 He Z, Huang X, Wang C, et al. A catalase-like metal-organic framework nanohybrid for O₂-evolving synergistic chemoradiotherapy. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 8752–8756
 - 79 Tian Z, Li X, Ma Y, et al. Quantitatively intrinsic biomimetic catalytic activity of nanocerias as radical scavengers and their ability against H₂O₂ and doxorubicin-induced oxidative stress. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9: 23342–23352
 - 80 Liang S, Deng X, Chang Y, et al. Intelligent hollow Pt-CuS janus architecture for synergistic catalysis-enhanced sonodynamic and photothermal

- cancer therapy. *Nano Lett*, 2019, 19: 4134–4145
- 81 Kim J, Kim H Y, Song S Y, et al. Synergistic oxygen generation and reactive oxygen species scavenging by manganese ferrite/ceria co-decorated nanoparticles for rheumatoid arthritis treatment. *ACS Nano*, 2019, 13: 3206–3217
- 82 Huang Y, Ren J, Qu X. Nanozymes: Classification, catalytic mechanisms, activity regulation, and applications. *Chem Rev*, 2019, 119: 4357–4412
- 83 Li N, Sioutas C, Cho A, et al. Ultrafine particulate pollutants induce oxidative stress and mitochondrial damage. *Environ Health Perspect*, 2003, 111: 455–460
- 84 Mahmoudi M, Azadmanesh K, Shokrgozar M A, et al. Effect of nanoparticles on the cell life cycle. *Chem Rev*, 2011, 111: 3407–3432
- 85 Singh S. Nanomaterials exhibiting enzyme-like properties (nanozymes): Current advances and future perspectives. *Front Chem*, 2019, 7: 46
- 86 Alexis F, Pridgen E, Molnar L K, et al. Factors affecting the clearance and biodistribution of polymeric nanoparticles. *Mol Pharm*, 2008, 5: 505–515
- 87 Jun Y, Lee J, Cheon J. Chemical design of nanoparticle probes for high-performance magnetic resonance imaging. *Angew Chem Int Ed*, 2008, 47: 5122–5135
- 88 Chen Z, Ji H, Liu C, et al. A multinuclear metal complex based dnase-mimetic artificial enzyme: Matrix cleavage for combating bacterial biofilms. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 10732–10736
- 89 Natalio F, André R, Hartog A F, et al. Vanadium pentoxide nanoparticles mimic vanadium haloperoxidases and thwart biofilm formation. *Nat Nanotech*, 2012, 7: 530–535

Nanozymes: a new choice for disease treatment

HOU YaXin, ZHANG RuoFei, YAN XiYun & FAN KeLong

CAS Engineering Laboratory for Nanozyme, Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

Nanozymes are a kind of nanomaterials with enzyme-like activities. Since Chinese scientists first found that Fe_3O_4 nanoparticles have intrinsic peroxidase-like activity in 2007, the researches of nanozymes have been gradually developed. So far, 540 kinds of nanomaterials with different composition and structure have been found to possess enzyme-like activities. Compared with natural enzymes, nanozymes are more stable, more economical, and have diverse and adjustable functions. By now, nanozymes have been widely used in molecular detection, disease diagnosis, environmental management and other fields related to catalysis. Recently, a variety of nanozymes were found to be capable of regulating reactive oxygen species (ROS) in organisms, which indicates its potential as prooxidants/antioxidants in the field of ROS-related disease treatment. In this review, we summarized the latest research progress of nanozymes in the treatment of diseases. The challenges for the future development of nanozymes in biomedicine were discussed for inspiring researchers to carry out further in-depth studies.

nanozymes, ROS regulation, antioxidant therapy, cancer treatment, antibacterial

doi: [10.1360/SSV-2019-0216](https://doi.org/10.1360/SSV-2019-0216)