

金属基纳米药物及其免疫调控效应

刘航^{1,2}, 曹明晶^{2*}, 陈春英^{2*}

1. 华南理工大学国际校区, 生物医学科学与工程学院, 广州 511442

2. 国家纳米科学中心, 中国科学院纳米生物效应与安全性重点实验室, 北京 100190

* 联系人, E-mail: caomj@nanoctr.cn; chenchy@nanoctr.cn

2024-11-14 收稿, 2025-01-16 修回, 2025-01-18 接受, 2025-01-20 网络版发表

国家重点研发计划(2021YFA1200900, 2023YFA1610200, 2022YFA1603701, 2022YFA1603600)、国家自然科学基金(32401190, 22388101)、新基石科学基金(NCI202318)和中国科学院战略性先导科技专项(B类)(XDB36000000)资助

摘要 金属基纳米材料在生物医学领域具有重要的应用前景, 对肿瘤、细菌感染、流行病、炎症等疾病的防治和诊断至关重要。随着金属免疫学逐渐受到广泛关注, 为了充分发挥金属基纳米药物的免疫调控作用, 需对其相关机制进行系统性的深入研究。本文基于金属基纳米药物独特的生物学效应, 综述了其在免疫调控中的应用, 主要包括以下几个方面: (1) 免疫调节性金属基纳米药物的组成及其在各种疾病防治中的应用; (2) 金属基纳米药物介导免疫应答的机制; (3) 金属基纳米药物与生物系统相互作用及其分析方法。在此, 我们分别从金属基纳米药物介导先天免疫信号转导、调控适应性免疫应答和诱导黏膜免疫反应三个方面详细阐述了这些金属基纳米药物与主要免疫系统组分的作用。此外, 我们还特别关注了金属基纳米药物在免疫调节过程中与生物分子、细胞器、细胞和组织之间的相互作用, 并总结了相关的分析方法。最后, 我们对金属基纳米药物在免疫调控应用研究中的不足进行了讨论和展望, 并对其在免疫调控和临床转化中面临的挑战以及该领域的未来发展趋势进行了讨论。

关键词 金属免疫, 纳米材料, 免疫调控, 纳米-生物相互作用



陈春英 中国科学院院士, 发展中国家科学院院士, 国家纳米科学中心研究员、博士生导师, 新基石研究员, 中国科学院纳米生物效应与安全性重点实验室副主任。先后担任国家重点研发计划“纳米科技”重点专项、“纳米前沿”重点专项首席科学家。长期从事生物体系纳米材料的分析化学及其化学生物学效应研究, 围绕典型医用纳米材料的结构性质、化学生物学行为、纳米-生物界面作用机制等影响纳米材料生物医学性质和功能的关键瓶颈问题, 开展了系统深入的研究, 进而指导纳米佐剂与药物递送系统等应用研究, 开拓了科学前沿研究新领域。先后两次获得国家自然科学奖二等奖, 荣获全国五一巾帼标兵、IUPAC 化学化工杰出女性奖、TWAS 化学奖、RSC Environment Prize、ACS Bioconjugate Chemistry 讲座奖、中国青年女科学家奖等。目前担任 ACS Nano 执行主编以及多个期刊的编委。

金属元素在医药中的应用已有数百年历史, 它们在许多生物过程中发挥着关键作用, 包括物质代谢、蛋白质合成和生物信号转导等^[1]。体内金属元素紊乱与多种疾病有关, 例如铁(Fe)依赖性血色素沉着症或地

中海贫血^[2]。除了生物学作用外, 金属在制药领域也得到广泛应用, 它在医学中的历史可追溯到古代, 当时含金属的药剂已经在古埃及、中国、希腊、罗马或印度文化中用于疾病治疗。从那时起, 金属及其相关复合物

引用格式: 刘航, 曹明晶, 陈春英. 金属基纳米药物及其免疫调控效应. 科学通报, 2025, 70: 900–919

Liu H, Cao M, Chen C. Metal-based nanomedicines and their immunoregulatory effects (in Chinese). Chin Sci Bull, 2025, 70: 900–919, doi: [10.1360/TB-2024-1219](https://doi.org/10.1360/TB-2024-1219)

就被合理地用于治疗疾病,例如关节炎(Au)^[3]、精神障碍(Li)^[4]、贫血和低血压(Fe)^[5]、溃疡(Bi)^[6]和癌症(Pt)^[7]等。近年来,一些金属基化合物,如Bi^[8]或Au^[9](商品名Auranofin),甚至被用于治疗病毒感染,包括新型冠状病毒SARS-COV-2。

金属药物首先以金属络合物的形式得到研究,一个最显著的例子就是20世纪60年代发现的铂络合物。铂类药物已经成为许多癌症治疗的一线药物,但目前仅有少数的铂基化合物被批准用于临床治疗,如全球范围内使用的卡铂和奥沙利铂,以及日本的奈达铂、中国的洛铂和韩国的七铂。然而,与其他具有细胞毒性的化疗药物一样,铂类药物对健康组织有严重的副反应,且恶性肿瘤细胞容易对其产生耐药性。此外,非铂类化合物,如白血病药物TrisenoxTM(As₂O₃)、金属基放射性药物(如锝(^{99m}Tc)或镓(⁶⁸Ga)),以及磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)造影剂(如钆(Gd)复合物),也被批准用于临床治疗和诊断。然而,与其他化疗药物一样,目前临床使用的大多数金属基药物都面临一些局限性,而这大多数都是与其较低的靶向选择性如肿瘤部位蓄积量低、缺乏抗肿瘤活性(如沙铂和Ru(II)化合物NAMI-A)、显著的脱靶毒性如神经毒性(奥沙利铂)或肾毒性(顺铂或二氯化钛)相关。这在一定程度上限制了金属药物的临床应用价值^[10]。

近30年来,纳米医学在药物的靶向递送、缓释等方面显示出良好的应用前景,改善了一系列有机药物的疗效和毒性之间的平衡。基于此,金属纳米药物由于尺寸小以及其独特的光学、磁性、催化等特性,已成为潜在的治疗载体,在纳米医学领域中具有优异的发展前景。这些金属纳米药物具有良好的生物相容性、可生物降解性以及能在生物介质中能保持足够的稳定性,潜在地提高了金属药物的临床转化率;同时通过延长血液循环时间、改善生物分布以及促进靶器官的蓄积,减少了金属药物毒副作用,并在肿瘤^[11~14]、细菌感染^[15~17]、流行病^[18~21]以及炎症性疾病^[22~24]的防治中发挥重要作用。例如,由于氧化铁纳米颗粒具有尺寸相关独特的超顺磁性,它作为造影剂在生物医学应用中发挥了优异的性能^[25,26]。有些金属基纳米颗粒可用于光动力学介导的治疗,并触发特异的细胞死亡机制,如细胞热消融或铁死亡^[27~30]。此外,金属基纳米颗粒还可用于免疫微环境的调控,对多种疾病产生治疗作用^[31]。近年来,评估金属基纳米药物的注册临床试验数量一直在缓慢增长。金属基纳米材料也已经进入临床试验,

其中,基于金属Hf和Fe的纳米药物取得了优异的结果:Fe₃O₄纳米颗粒(NanoTherms)^[32]和HfO₂纳米颗粒(NBTXR3)^[33]已经获得欧洲药品管理局批准。此外,TNF-金纳米胶束(CYT-6091)、金-氧化硅纳米颗粒(AuroLase)^[34]、铁-碳纳米颗粒(CNSI-FeII)^[35]以及纳米硒^[36]已经进入临床试验阶段。总的来说,金属药物纳米制剂的研究可提高金属化合物药物的效果和安全性,是一种有前景的药物研发策略。

免疫系统在监视我们的身体方面起着至关重要的作用。该系统由专门的细胞、组织和器官组成,共同应对致命疾病的威胁,包括流感^[37]、人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)^[38]、SARS-CoV-2感染^[39]、动脉粥样硬化^[40]、癌症^[41]、多发性硬化症、系统性红斑狼疮^[42]、糖尿病^[43]等。因此,了解免疫系统的功能并调节免疫效应对改善各种疾病具有重要意义。临床和临床前数据表明,免疫治疗金属纳米药物正在迅速兴起,并有望成为靶向免疫相关疾病的新型治疗平台。近年来,金属基纳米药物在免疫治疗中的作用得到了广泛的研究和报道。基于Al、Mn、Zn、Fe、Ca等金属元素的纳米药物可作为疫苗佐剂和免疫治疗增敏剂等有效调节免疫效应,提高金属免疫疗法的安全性,本综述详细讨论了各种类型免疫治疗性金属基纳米药物的基本特性及其与生理和免疫成分的相互作用,并对其作用机制进行了探讨。此外,我们还进一步说明了金属基纳米药物与生物界面之间的相互作用及其分析方法,并全面概述了该领域的挑战和未来前景,阐明了进一步研究和开发的潜在方向(图1)。

1 金属基纳米药物组成及其免疫调控应用

纳米医学技术是一种加强免疫系统功能的重要手段,能够防御各种感染和癌症,同时促进治疗性免疫调节、放大或抑制炎症反应。金属基纳米材料作为免疫调控药物的重要组成部分,在预防病毒和细菌感染、肿瘤防治以及炎症性疾病治疗中具有重要的应用。由于当前对金属基纳米药物免疫调控的研究主要关注于Al、Mn、Zn和Fe等几种金属元素,本节简要总结了这些金属基纳米药物通过调控免疫系统的生物应用,并阐明金属基纳米药物的重要临床应用前景(表1)。

1.1 Al基纳米药物

临床上常见的铝佐剂类型有氢氧化铝和磷酸铝,它们在水溶液中形成粒径为1~20 μm的聚集体。然而,

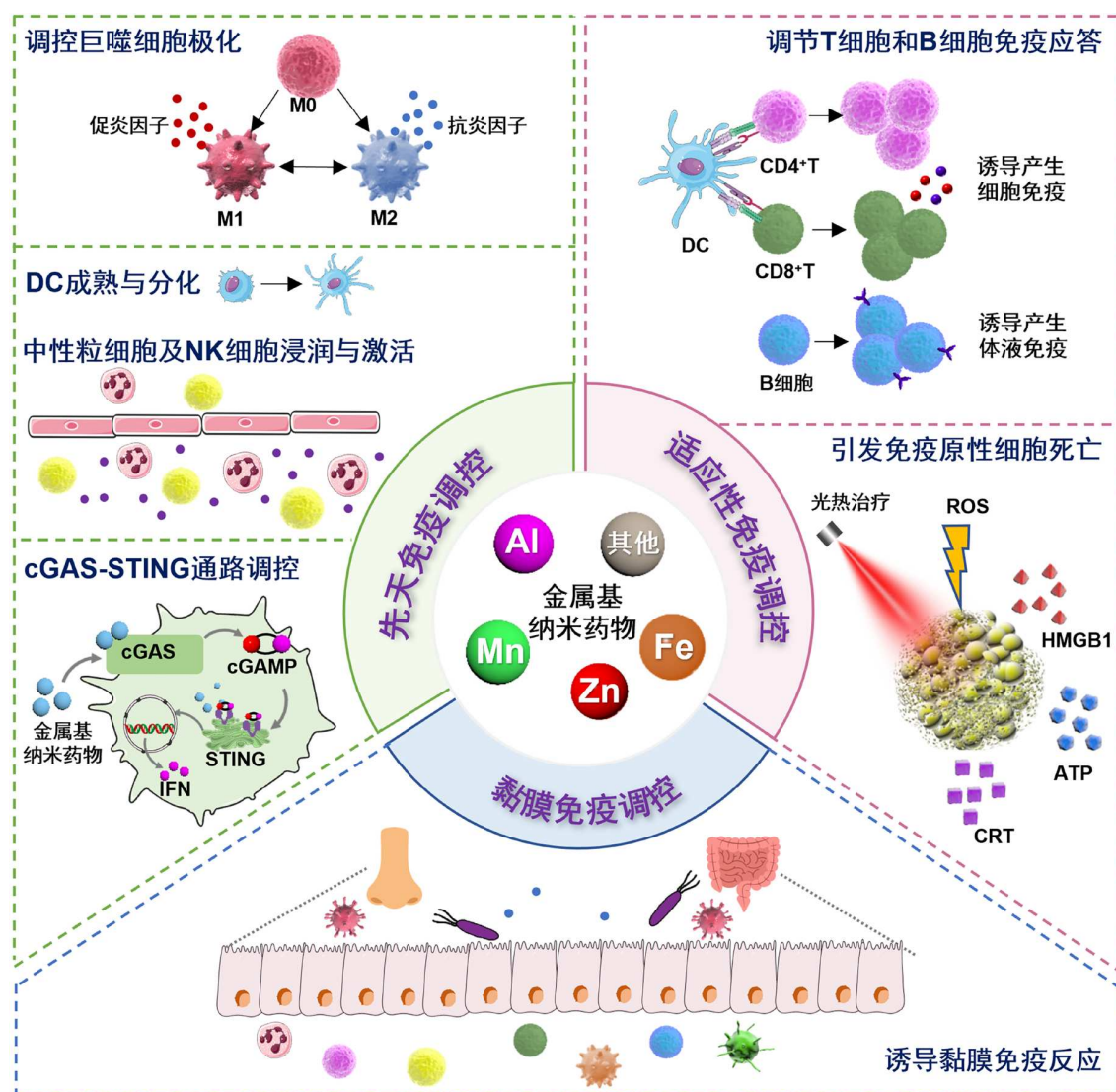


图1 (网络版彩色)金属基纳米药物及其免疫调控效应

Figure 1 (Color online) Metal-based nanomedicines for metalloimmunology and the immunomodulatory effects

直径约为100 nm的铝纳米颗粒($\text{Al}(\text{OH})_3$ NPs)由于其比表面积的增加而比铝基微颗粒表现出更大的佐剂活性,进一步促进了抗原提呈细胞对抗原的摄取和提呈^[44~46]. Meena等人^[47]用聚乳酸(poly(lactic acid, PLA)纳米颗粒包裹氧化铝和SARS-CoV-2受体结合域构建铝基纳米疫苗,通过增加免疫球蛋白G2a (IgG2a)水平对新型冠状病毒感染的防治发挥重要作用. 此外,纳米氧化铝佐剂通过与聚丙烯酸(polyacrylic acid, PAA)联合促进抗原特异性 CD4^+ T细胞、干扰素- γ 和肿瘤坏死因子的产生,从而导致有效的Th1反应,增强了流感疫苗的免疫原性和保护功效^[48]. Moyer等人^[49]用重复磷

脂酰丝氨酸(phosphoserine, pSer)残基组成的短肽对免疫原进行位点特异性修饰,增强了抗原与明矾的结合,延长了免疫原的生物利用度. 与传统的铝吸附免疫原相比,在明矾中配制的pSer修饰免疫原提高了生发中心、抗体、中和抗体、记忆和长寿命的浆细胞反应,显著增强亚单位疫苗的体液免疫,该佐剂有望广泛应用于开发中的各种亚单位疫苗中,并用于防护其他疾病感染. Zhu等人^[50]通过生物矿化的方法,开发了嵌入光敏剂二氢卟吩E6(Chlorin e6, Ce6)和氢氧化铝的白蛋白(bovine albumin, BSA)纳米颗粒(Al -BSA-Ce6 NPs),它不仅有效地破坏了肿瘤细胞,而且通过诱导强

表 1 针对不同金属基纳米药物的免疫调控应用
Table 1 Immunomodulatory applications of different metal-based nanomaterials

元素	纳米材料	免疫治疗应用	免疫调控机理	文献
Al	Al(OH) ₃	肿瘤免疫治疗	刺激树突状细胞的成熟和激活	[44~46]
	PLA- Al(OH) ₃	SARS-CoV-2疫苗	激活DC; 刺激记忆抗体IgG2a产生	[47]
	PAA:nanoAlum	流感疫苗	激活CD4 ⁺ T细胞	[48]
	pSer-Alum	流行病亚单位疫苗	激活体液免疫	[49]
	Al-BSA-Ce6	抗肿瘤免疫	DC激活与成熟; 刺激T h1细胞和细胞毒性T淋巴细胞	[50]
	Ragel-RBD	鼻黏膜疫苗	激活黏膜免疫	[51]
	Al-MOF	肺部感染性疾病	激活黏膜免疫反应	[52]
Mn	MnO ₂	肿瘤免疫治疗	诱导免疫原性细胞死亡	[53~56]
			激活cGAS-STING	[57,58]
			诱导巨噬细胞极化	[59]
	MnARK	SARS-CoV-2感染	激活cGAS-STING; 激活体液免疫; 诱导长期记忆效应	[19,60]
	MnP	肿瘤免疫治疗	激活cGAS-STING	[61]
Zn	Mn-MOF@PEG	肿瘤免疫治疗	激活树突状细胞; 激活先天免疫	[62]
	ZnO	肿瘤免疫治疗	免疫原性细胞死亡	[63]
	HZnO		激活CD4 ⁺ ; CD8 ⁺ T细胞	[64]
	ZnS@BSA		免疫原性细胞死亡; cGAS-STING激活	[65]
	Zn-LDH		免疫原性细胞死亡; cGAS-STING激活	[66]
Fe	Fe-ZnO@HA		免疫原性细胞死亡	[67]
	Fe ₂ O ₃	肿瘤免疫治疗	诱导巨噬细胞极化	[68]
	Fe ₃ O ₄	肿瘤免疫治疗	免疫原性细胞死亡	[69]
	普鲁士蓝	炎症性疾病	抑制炎症因子	[70]
		肿瘤免疫治疗	诱导巨噬细胞极化	[71]
其他			免疫原性细胞死亡	[72]
	PVP-PEG Ag	HIV疫苗佐剂	激活体液免疫; T细胞	[73]
	Au@AgBiS ₂ ;	放疗辅助治疗	调控炎症因子	[74,75]
	PVP-Bi ₂ Se ₃ @Sec			
	TiO ₂	植入器械	调控巨噬细胞极化	[76]
	CeO ₂ ; Cu ₄ sO	炎症性疾病治疗	调控巨噬细胞极化	[77,78]

烈的全身抗肿瘤免疫反应，抑制了黑色素瘤的复发和转移。此外，Fu等人^[51]通过调控铝离子和天然药物大黄酸之间的自组装过程，并结合SARS-CoV-2刺突蛋白受体结合域的二聚体抗原——新冠S蛋白受体结合结构域(recreational business district, RBD), 设计了一种鼻腔内给药的自修复水凝胶疫苗Ragel-RBD, 为开发针对传染病的鼻内疫苗提供了一种新的策略。Stillman等人^[52]利用多孔铝开发了金属有机框架(metal organic framework, MOF)纳米颗粒, 可作为吸入佐剂引发黏膜免疫反应, 结果表明铝基MOF作为新型可吸入佐剂, 在肺部疫苗接种中具有巨大潜力。

铝基纳米药物作为一种新型高效免疫佐剂, 不仅能够显著提升疫苗的免疫效果, 还有助于减少病毒抗原的使用量。与传统铝佐剂相比, 它们在激活机体的天

然免疫和适应性免疫反应方面更为有效, 能够平衡Th1与Th2免疫应答, 激发CD4⁺T细胞及其他细胞因子的分泌。这种新型佐剂打破了传统铝佐剂仅诱导体液免疫反应的局限, 并且自开发以来, 在免疫治疗领域一直展现出巨大的研究潜力。

1.2 Mn基纳米药物

锰离子是动植物生物过程中必需的微量元素, 也是多种酶的重要组成部分和活性中心, 包括氧化还原酶、异构酶、转移酶和水解酶^[79]。前期研究发现, 二氧化锰(MnO₂)具有氧化酶活性, 可以催化H₂O₂的分解, 增强癌症免疫治疗^[53~56]。但值得注意的是, Mn²⁺离子本身也具有强大的免疫调节作用, 它显著提高了环状GMP-AMP合成酶-干扰素激活蛋白(cyclic GMP-AMP

synthase-stimulator of interferon genes, cGAS-STING)通路对微生物和宿主来源DNA的识别敏感性。蒋争凡团队^[80]揭示了 Mn^{2+} 在增强树突状细胞(dendritic cells, DC)和巨噬细胞的抗原呈递能力方面的关键作用,这一过程不仅促进了 $CD8^+$ T细胞的分化和活化,还增强了自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)的活性,并提高了记忆性 $CD8^+$ T细胞的数量。此外,他们还发现将 Mn^{2+} 与免疫检查点抑制剂联合使用,能够协同提升抗肿瘤效果,减少抗PD-1抗体所需的剂量。值得关注的是, Mn^{2+} 与抗PD-1抗体的联合治疗方案已成功完成I期临床试验,结果显示出优异的疗效。在晚期转移性实体瘤患者中,该方案不仅诱导了I型干扰素的产生,还展现了其优异的安全性,并成功恢复了患者对免疫治疗的响应。基于Mn基纳米材料优异的免疫调控效应,Wang等人^[19]合成了一种带负电荷的立方体氧化锰纳米颗粒(MnARK),并通过静电作用与RBD自组装构建了一种针对新型冠状病毒的纳米疫苗(MnARK-RBD)。与传统的明矾吸附RBD疫苗(Alu-RBD)相比,MnARK-RBD显著增强了小鼠RBD特异性IgG(10倍)和IgM(5倍)反应,并提高了基于假病毒(约270倍)和活病毒(8倍)评估系统的新型冠状病毒中和效果,在小鼠体内引发了强大的体液和细胞免疫反应,减少了抗原剂量和注射次数,并实现了新型冠状病毒的有效防护。进一步地,研究人员将MnARK与RBD同源二聚体配伍构建的亚单位疫苗高效靶向淋巴结、促进抗原递呈、激活淋巴结内B细胞、促进记忆细胞及生发中心的产生,从而诱导长期免疫记忆^[60]。

此外,锰基纳米药物在调节肿瘤微环境、活性氧(robot operating system, ROS)生成、巨噬细胞极化以及诱导产生干扰素,增强抗肿瘤作用等方面起着关键作用。例如,Murphy等人^[81]将 MnO_2 NPs封装到聚乳酸-乙醇酸共聚物(poly(lactic-co-glycolic acid, PLGA)中,合成的PLGA- MnO_2 NPs有望用于过继NK细胞治疗。Gao等人^[61]利用经聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)修饰的磷酸锰(MnP)纳米簇激活肿瘤免疫治疗。同样,聚乙二醇化锰基MOF结构也通过增加在肿瘤微环境中的DC数量来激活先天抗肿瘤免疫,对胰腺肿瘤表现出有效的治疗效果^[62]。除此之外,锰基纳米颗粒可以携带正电荷的抗原,并在目标免疫部位激活免疫细胞。然而,过量接触锰会导致毒性,影响中枢神经系统。因此,当前研究需要进一步优化这些纳米材料的安全性和有效性以更好实现其临床转化。

1.3 Zn基纳米药物

锌在维持免疫系统的完整性和稳定性中扮演着重要角色,它影响着先天性和适应性免疫,对免疫器官的发育、免疫细胞的功能以及免疫效应的调节都具有重要影响。研究者通过设计锌基纳米材料达到调控免疫细胞炎症因子释放和免疫相关信号通路转导的目的。Roy等人^[82]通过将氧化锌(ZnO)纳米材料与卵清蛋白(ovalbumin, OVA)结合,研究了ZnO对T细胞依赖性OVA致敏小鼠抗原特异性免疫反应的影响,发现ZnO能够增强机体的抗原特异性反应。Hanley等人^[83]通过合成尺寸可控的ZnO纳米颗粒,评估了它们对同种人免疫细胞的细胞毒性,发现ZnO纳米颗粒能够诱导促炎细胞因子 $IFN-\gamma$ 、 $TNF-\alpha$ 和IL-12的产生。这些研究为Zn基纳米材料免疫治疗研究提供了一定的基础。之后,Wang等人^[64]以碳纳米球为模板,采用简便方法合成了空心ZnO纳米球(HZnO),并将其用作癌症免疫治疗的佐剂。负载有OVA和聚肌苷酸聚胞苷酸的HZnO抑制了肿瘤生长和向腹股沟淋巴结的转移。此外,负载有自体癌抗原的HZnO具有抑制肿瘤复发的效果。Cen等人^[65]通过自组装方法合成的 $ZnS@BSA$ 纳米簇,在酸性肿瘤微环境下释放锌离子,促进了肿瘤部位 $CD8^+$ T细胞的浸润和DC的交叉呈递,进而提高了对肝细胞癌的免疫治疗效果。同样地,Zhang等人^[66]设计了一种基于 Zn^{2+} 掺杂层状双氢氧化物的免疫调节佐剂,它不仅可以缓解免疫抑制,还可以引发强大的抗肿瘤免疫。

除此之外,Zn基纳米药物在通过诱导细胞焦亡,进而诱导免疫原性细胞死亡(immunogenic cell death, ICD)以及提高 $CD8^+$ T细胞和成熟的树突细胞数量,调控巨噬细胞从M2型向M1型极化,激活抗肿瘤免疫过程等方面受到广泛研究的关注。尽管如此,除诱导ICD外,锌基纳米材料在免疫调控方面的机制还需进一步深入探究,以充分挖掘其在免疫治疗中的潜力。

1.4 Fe基纳米药物

许多研究表明,氧化铁纳米颗粒可以诱导巨噬细胞的M1极化,促进ROS、 $TNF-\alpha$ 和一氧化氮(NO)的产生,并显著抑制肿瘤生长。例如,Gu等人^[68]发现巨噬细胞摄取氧化铁纳米颗粒后,细胞内铁含量增加可以激活核因子 κB 蛋白(nuclear factor kappa-B, NF- κB)信号通路,促进巨噬细胞启动 $TNF-\alpha$ 相关的免疫激活和炎症反应。这项研究表明,氧化铁纳米颗粒可以诱导巨噬细

胞重编程并达到高度活化状态,产生大量炎症细胞因子。此外,氧化铁纳米颗粒还能通过自身的类酶活性调控过氧化氢的分解,从而被用于治疗肿瘤、炎症、疟疾、龋齿、牙菌斑等疾病^[84]。有研究表明,具有类过氧化氢酶活性的铁蛋白纳米酶能显著降低体内ROS含量,促进巨噬细胞M1型极化,从而杀灭血液中的疟原虫,大大降低脑型疟疾的致死率^[85]。有趣的是,极小的 Fe_3O_4 纳米颗粒在酸性条件下发挥过氧化物酶活性,能将 H_2O_2 分解成毒性极强的羟基自由基,诱导癌细胞死亡^[69]。因此,氧化铁纳米颗粒可以通过发挥不同的酶活性来治疗各种疾病。

普鲁士蓝是一种铁基材料,它在免疫调控中也发挥着重要作用。Hou等人^[71]构建了一个具有甘露糖(d-Mannose, Man)修饰的装载羟氯喹(hydroxychloroquine, HCQ)的中空介孔普鲁士蓝(Prussian blue, PB)纳米系统(Man-HMPB/HCQ)。它可以显著抑制肿瘤生长、诱导肿瘤相关巨噬细胞极化、促进细胞毒性T淋巴细胞浸润、改善肿瘤乏氧微环境。此外,Cano-Meijia等人^[72]合成了一种新型的普鲁士蓝纳米颗粒(PBNPs),并将其与CpG寡脱氧核苷酸结合,形成CpG-PBNPs。CpG-PBNPs具有强大的近红外吸收能力,可以用于光热疗法,触发肿瘤细胞死亡,并释放肿瘤相关抗原,从而增加抗原性。通过结合光热疗法和免疫调控,为治疗神经母细胞瘤提供了一种新的策略。

铁纳米材料因其独特的物理化学特性,如尺寸、电荷和表面特性,成为实现精准靶向递送的理想载体。鉴于免疫系统的复杂性,多种佐剂的联合使用不仅能增强疫苗的效果,还能降低其潜在毒性。在这一领域,铁纳米材料与Toll样受体激动剂等其他佐剂的结合,能够触发多重免疫激活事件,并可能产生更多的协同效应,从而提升免疫反应的效率。因此,将多种佐剂与铁纳米材料联用,有望开发出更安全、更高效的新型佐剂。

1.5 其他金属纳米药物

除了上述几种典型金属纳米材料外,大量研究证明具有免疫调节特性的其他金属基纳米药物还有许多种类。据报道,纳米二氧化钛(TiO_2)可增加炎症细胞因子的产生并增强DC的成熟,从而激活幼稚 CD4^+ T细胞^[86]。金纳米颗粒是一种重要的疫苗佐剂或递送药物的纳米载体,研究表明,金纳米颗粒可以在体内和体外下调IL-1 β 诱导的细胞炎症反应,在自身免疫性疾病治

疗中具有重要的指导意义^[87]。除此之外,一些具有催化活性的无机纳米材料被广泛应用于抗炎和抗肿瘤治疗。Liu等人^[78]报道了一种简单、绿色、大规模制备超小 $\text{Cu}_{5.4}\text{O}$ 纳米酶的方法,可作为抗氧化剂治疗各种ROS相关炎症性疾病。超小 $\text{Cu}_{5.4}\text{O}$ 具有多种酶活性,能有效清除ROS、抑制NF- κ B通路,降低炎症因子水平,对急性肝损伤、糖尿病全层皮肤缺损、急性肾损伤等有较好的治疗效果。金属配合物往往同时具有多种酶活性,如碲化铜纳米颗粒具有谷胱甘肽氧化酶和过氧化物酶活性,能诱导肿瘤氧化应激,促进炎症因子释放,引发先天免疫反应^[77]。超小三金属(Pd、Cu、Fe)合金纳米酶也同时具有过氧化物酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性,能通过强化Fenton反应来抑制肿瘤。氧化铈纳米结构具有独特的超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和过氧化氢酶活性,可中和炎症细胞浸润过程中产生的ROS,并已用于治疗结肠炎^[78,88]。同时,由于铈基纳米结构中的 $\text{Ce}^{3+}/\text{Ce}^{4+}$ 具有类似SOD的生物活性,可快速分解ROS,降低M1巨噬细胞的氧化应激,并通过调节信号转导来刺激巨噬细胞的M2极化,发挥抗炎作用,可有效治疗小鼠后肢缺血和类风湿性关节炎。事实上,有许多研究利用纳米材料的酶活性来开发ROS清除剂,用于治疗炎症性肠病、伤口愈合或急性肝损伤。

金、银、铜、铋和钷等作为高原子序数金属元素,是潜在的放射增敏剂^[89]。放射治疗(radiation therapy, RT)剂量需要平衡肿瘤治疗和放射损伤,而敏化剂可以在低剂量下提高放射敏感性。RT通过改善肿瘤微环境,促进免疫细胞的浸润和激活或通过诱导肿瘤细胞的DNA损伤,触发肿瘤抗原的释放,增加效应T细胞的浸润。这与激活局部或全身免疫反应消除肿瘤紧密相关。Du等人^[74]通过合成聚乙烯基吡咯烷酮(polyvinyl pyrrolidone, PVP)和硒代半胱氨酸(selenocysteine, Sec)修饰的 Bi_2Se_3 纳米颗粒(PVP- Bi_2Se_3 @Sec NPs)作为新的纳米放射增敏剂,不仅增强了肿瘤组织的放射敏感性,还增加了健康组织的放射耐药性,同时提高放射治疗效果和减少辐射的副作用;此外,适量释放的硒参与增强免疫力等多种重要生物效应,可用于辅助放射治疗,减少全身辐射的副作用。Liao等人^[90]提出了一种基于铜纳米胶囊的放射增敏策略,通过可控地释放铜离子,诱导肿瘤细胞发生铜死亡,同时克服获得性辐射耐药,并激活全身抗肿瘤免疫反应。Xiao等人^[75]设计了一种金纳米颗粒为核的核壳纳米结构 $\text{Au}@\text{AgBiS}_2$ 。在高原子序数的Bi元素通

过沉积更多的辐射能量,提高了放疗敏感性,同时结合释放的少量银离子来刺激免疫反应,显著提高肿瘤治疗效果。

总而言之,基于Al、Mn、Zn、Fe、Cu等金属元素的纳米药物通过调节免疫效应在肿瘤免疫治疗、防御病毒和细菌感染以及炎症性疾病治疗中发挥重要的作用。但金属基纳米药物在规模化制备以及临床转化等方面还存在一定的局限性,深入探索其免疫机制以及优化其生物安全性将成为金属纳米材料未来的发展方向。

2 金属基纳米药物的免疫调控机制

免疫系统对于保护身体免受有害病原体的侵害至关重要。在本节中,我们将从先天免疫细胞信号转导、适应性免疫应答和黏膜免疫反应三个方面概述金属基纳米药物调控免疫系统并发挥不同免疫治疗效果的机理(图2)。

2.1 金属基纳米药物介导先天免疫细胞信号转导

先天免疫系统,也称为非特异性免疫系统,是人体防御机制的第一道防线,它能够迅速响应外来病原体的入侵,通过模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)识别病原体共有的分子模式,从而触发炎症反应,招募免疫细胞到感染部位,同时激活补体系统,促进病原体的清除。先天免疫系统不具有特异性,对多种病原体都有防御作用,但它为适应性免疫系统的激活和特异性免疫应答提供了必要的时间。接下来,我们将主要从先天免疫细胞信号转导方面讨论金属基纳米药物对先天免疫系统的调节作用。

2.1.1 金属基纳米药物调控先天免疫细胞

中性粒细胞是先天免疫系统的重要组成部分^[91]。金属基纳米药物可通过调控中性粒细胞来参与炎症反应信号通路的转导。Mao等人^[92]通过简单的两步法将Ag/Ag@AgCl/ZnO杂化纳米结构嵌入水凝胶中,然后通过NaOH沉淀掺入ZnO纳米结构。体内实验结果表明,Ag⁺和Zn²⁺的释放能够刺激免疫反应,产生大量的白细胞和中性粒细胞(比对照组多2~4倍),从而产生协同抗菌作用并加速伤口愈合。但对于Ag⁺和Zn²⁺如何调控中性粒细胞,该研究并未进行详述。Schirrmann等人^[93]对金属基纳米颗粒激活中性粒细胞的机制进行了研究,通过合成金纳米棒(Au NRs),研究了中性粒细胞对Au NRs的摄取、胞内加工以及细胞的生物学反应。结果表明,中性粒细胞主要通过吞噬作用和巨胞饮作用摄取Au NRs,并且在5分钟内迅速将其沉积在内质网中。在60分钟内,Au NR的摄取诱导了未折叠蛋白反应和肌醇依赖性酶1 α ,并引起内质网应激。这一早期反应随后引发促炎性自分泌激活循环,该过程中主要涉及细胞表面清道夫受体1的上调以及白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase-9, MMP9)分泌的增加。因此,金属基纳米药物通过调控中性粒细胞,在炎症反应中具有重要的研究意义。

巨噬细胞具有为两种不同的表型,即M1和M2表型,它们在免疫监视中发挥着重要作用。在受到外界刺激后,M0巨噬细胞(静息巨噬细胞)极化为M1和M2巨噬细胞;M1巨噬细胞表现为促炎表型,而M2巨噬细胞则表现为抗炎表型。金属基纳米药物能够影响巨噬细胞分型,并介导炎症相关通路,调节炎症微环境。Chen等

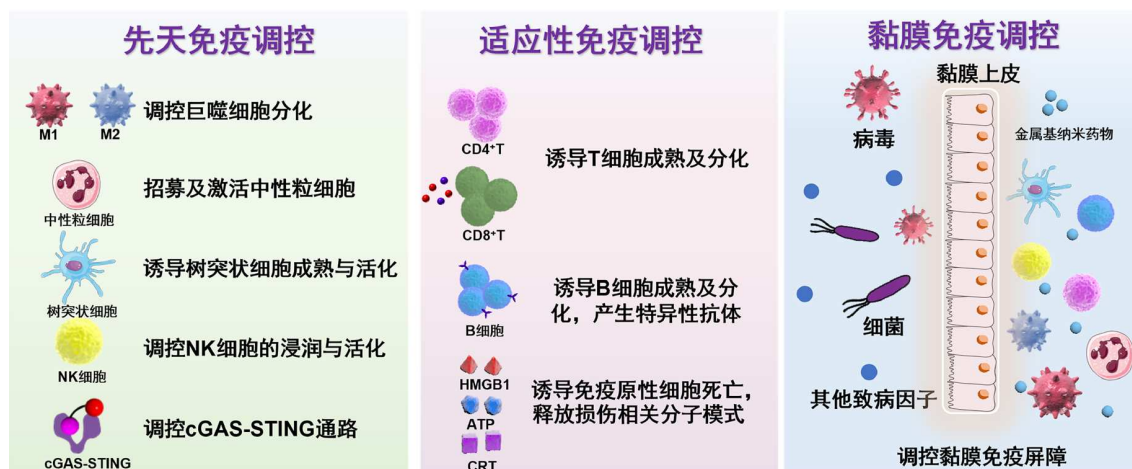


图2 (网络版彩色)金属基纳米药物的免疫调控机理

Figure 2 (Color online) Immunoregulatory mechanisms of metal-based nanomedicines

人^[94]研究了钆掺杂的金属富勒烯醇 $\text{Gd}@C_{82}(\text{OH})_{22}$ 对巨噬细胞的激活。通过细胞摄取和定位、蛋白质印迹分析、免疫荧光染色、小干扰RNA测定和MyD88/TLR2/TLR4敲除小鼠实验发现, $\text{Gd}@C_{82}(\text{OH})_{22}$ 可通过TLRs/MyD88/NF- κ B通路引发大量IL-1 β 前体的产生, 并通过NLRP3炎症小体激活促进巨噬细胞中IL-1 β 的释放。同样地, Tang等人^[95]使用聚合物纳米颗粒同时递送Gd-金属富勒醇和阿霉素, Gd-金属富勒醇通过调节M1巨噬细胞极化激发Th1免疫反应, 而阿霉素通过其细胞毒性直接杀伤肿瘤细胞。通过将纳米颗粒诱导的免疫调节与化疗相结合, 触发全身抗肿瘤免疫反应, 从而协同抑制体内肿瘤的生长。Huang等人^[96]发现痕量 Mn^{2+} 离子与BSA结合形成的 $\text{Mn}@BSA$ 纳米复合物能够通过TLR4介导的信号级联刺激巨噬细胞的促炎反应。除此之外, Fu等人^[97]开发了一种微波响应性 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Au}$ 纳米颗粒($\text{M-Fe}_3\text{O}_4/\text{Au}$ NPs)来抑制金黄色葡萄球菌感染并诱导巨噬细胞的M2极化, 用以改善微波照射下骨髓间充质干细胞的成骨分化。微波照射下, $\text{M-Fe}_3\text{O}_4/\text{Au}$ NPs激活巨噬细胞, 减少了炎症细胞因子的产生, 成功地诱导了间充质干细胞分化为成骨细胞, 并有望在微波照射下有效治疗细菌感染, 同时促进深层组织中的成骨细胞分化。Baimanov等人^[98]对 MoS_2 纳米片的免疫效应研究表明, 表面吸附的大量血液蛋白冠改变了纳米片的表面电荷, 并影响其在生物体内的分布和免疫反应。研究者观察到IgG和Fg(纤维蛋白原)吸附在纳米片表面, 并通过产生和释放更多的细胞因子, 如TNF- α 、IL-1 β 和IL-6, 触发更强的炎症反应, 进而促进该纳米片-蛋白复合物被巨噬细胞摄取, 触发NF- κ B信号通路的激活, 导致炎症反应。因此, 金属基纳米药物通过调节巨噬细胞的活性, 对炎症反应、肿瘤治疗和细菌感染等关键领域产生积极影响。

自然杀伤细胞介导的免疫疗法是一种典型的过继免疫疗法, 因其独特的优势(如不受主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)限制的杀伤能力和对适应性免疫的调节)在疾病治疗中表现出良好的应用前景。Chen等人^[99]设计了一系列钌聚吡啶复合物(Ru-phenylterpyridine complex, RuPOP), 系统地探索了它们在促进NK细胞治疗方面的潜力。结果表明, RuPOP能有效调节肿瘤细胞内的免疫抑制微环境和靶蛋白, 增强MDA-MB-231乳腺癌细胞对NK细胞的敏感性。除了直接损伤肿瘤细胞外, RuPOP与NK细胞联合应用还可以诱导大量ROS产生, 激活多种凋亡相关受

体(如肿瘤坏死因子受体1、死亡受体5、Fas细胞表面抗原), 并通过上调NK细胞活化型受体NKG2D和凋亡相关受体Fas促进NK与肿瘤细胞之间的相互作用。其多种配体可触发caspase 3依赖性细胞凋亡, 通过联合治疗促进NK细胞的浸润并降低骨髓来源的抑制性细胞的促肿瘤能力, 对乳腺肿瘤表现出较高的治疗功效。因此, 金属基纳米药物通过与NK细胞相互作用, 可有效调控NK细胞的活性和抗肿瘤免疫应答。

DC作为一种重要的抗原提呈细胞, 通过呈递抗原到淋巴细胞来调节免疫功能, 在调节免疫耐受和自身免疫反应方面发挥着至关重要的作用。金属基纳米药物通过调节DC的成熟、激活以及抗原呈递功能, 有效增强DC介导的免疫应答, 从而在免疫调控中发挥关键作用。Cao等人^[100]合成二氧化硅包裹的氢氧化钙纳米颗粒, 同时在其表面修饰抗CD205抗体以实现向DC的靶向输送。其中, Ca^{2+} 作为第二信使, 在DC的成熟和迁移中起着重要作用。这些纳米颗粒可以有效进入DC并以受控方式释放钙离子, 静息状态下, 未成熟的DC维持较低水平的细胞质钙。细胞因子、病原体相关分子模式或损伤相关的分子模式可与DC受体结合, 启动信号级联, 导致钙从内质网释放到细胞质中, 细胞溶质中钙的升高会激活活化的T细胞核内因子和NF- κ B通路, 进而促进共刺激分子、抗原呈递分子和促炎细胞因子的表达, 诱导DC成熟、迁移和交叉呈递, 并增强后续的T细胞免疫。钙纳米颗粒增强了抗肿瘤免疫反应, 提高了放疗和化疗的疗效, 且不会引起额外的毒性。除Ca基纳米材料外, 基于Mn和Zn的纳米结构在免疫调控的过程中也与DC密切相关, 这部分涉及对cGAS-STING通路的调控, 我们接下来将对此进行详细介绍, 此处不进行赘述。

2.1.2 金属基纳米药物调控cGAS-STING通路

cGAS-STING通路是一种重要的先天免疫通路, 与肿瘤、流行病免疫保护、免疫性疾病等息息相关, 已成为免疫治疗中备受关注的靶点。在该通路中, cGAS与双链DNA的结合会变构激活其催化活性, 并导致产生2', 3'-环鸟苷酸-磷酸腺苷, 这是一种第二信使分子和STING的强效激动剂。cGAS-STING通路的一个显著特征是: 它的激活是由生命的基本要素(DNA)触发的, cGAS可以识别外来的和自身来源的大量DNA物种, 因此它具有病原体非特异性属性, 这使它有别于其他几种先天免疫信号转导机制。如今, 我们对cGAS-STING通路在宿主免疫中的多种功能已经变得更加清晰, 多

项研究也证明了金属在通路转导过程中的重要作用。 Mn^{2+} 作为cGAS的激活剂,可以完全不依赖于双链DNA,直接激活cGAS。 Mn^{2+} 与cGAS结合引发的构象变化虽与DNA-cGAS相似,但其独特的催化中心结构和中间体结合方式使得 Mn^{2+} 激活cGAS在合成cGAMP时效率更高,且 Mn^{2+} 直接与中间体的5'-三磷酸结合,不依赖催化三联体,从而成为除DNA外的第二个有效cGAS激活剂^[101]。 Zn^{2+} 、 Co^{2+} 等二价离子在cGAS识别细胞溶胶DNA方面也发挥重要作用。DNA与cGAS结合可诱导液状液滴的形成,其中cGAS被激活。无序且带正电的cGAS的N端通过增加DNA的结合价数来增强cGAS-DNA相分离。 Zn^{2+} 通过促进cGAS-DNA相分离,增强cGAS-DNA复合物的稳定性来增强cGAS酶活性。与 Mn^{2+} 不同的是,它们对该通路的激活依赖于DNA^[102]。

Lv等人^[80]将 Mn^{2+} 与免疫检查点治疗相结合,在黑色素瘤的治疗中取得了明显的效果。其中,通过激活cGAS-STING通路, Mn^{2+} 促进了DC和巨噬细胞的成熟和肿瘤特异性抗原呈递,增强了 $CD8^+$ T细胞的分化、活化和NK细胞的活化,并增加了记忆性 $CD8^+$ T细胞。此外,其他Mn基纳米材料通过调控cGAS-STING信号通路进行免疫治疗的研究也获得了明显进展。Wang等人^[60]在MnARK亚单位疫苗对抗新型冠状病毒感染的研究中通过转录组分析发现,MnARK纳米疫苗能够激活与免疫反应相关的多个基因,包括与cGAS-STING途径相关的关键基因(如干扰素诱导跨膜蛋白10、干扰素、TNF- α)。此外,通过实时定量PCR(RT-PCR)和蛋白质免疫印迹(western blot)分析,证实了MnARK纳米疫苗可以在DC2.4细胞中激活cGAS-STING途径,从而增强RBD特异性的体液和细胞免疫反应。Sun等人^[59]通过化学工程策略制备了一种基于 Mn^{2+} 的纳米颗粒(nanoMn),其中, Mn^{2+} 通过激活cGAS-STING促进I型干扰素的产生,从而增强抗病毒免疫。

此外, Zn^{2+} 对cGAS-STING的调控也有所研究。Ding等人^[103]通过自组装制备的锌有机金属骨架疫苗(ZPM@OVA-CpG),在酸性条件下实现了 Zn^{2+} 在DC的溶酶体和肿瘤微环境中的定点释放。该疫苗主动靶向DC,显著增强cGAS-STING信号,促进DC成熟和抗原交叉呈递,诱导 $CD8^+$ T细胞强烈活化。同时,疫苗到达肿瘤部位,释放 Zn^{2+} ,显著上调基质金属蛋白酶2活性,降解肿瘤细胞外基质多种胶原成分,有效缓解免疫抑制,显著增强 $CD8^+$ T细胞对肿瘤的浸润和杀伤。Yang等

人^[104]设计了一种强效的肿瘤靶向STING激动剂ZnCDA,它由细菌衍生的环状二聚腺苷酸(cyclic di-AMP, CDA)封装在纳米级配位聚合物中形成。研究结果表明,ZnCDA优先靶向肿瘤微环境,通过巨噬细胞内源性STING激活,优化了肿瘤微环境的肿瘤抗原呈递功能,从而促进了抗肿瘤T细胞免疫反应。ZnCDA能够克服免疫检查点抑制剂和放射治疗在免疫学上“冷”的胰腺和胶质瘤模型中的抗性,提供了一种有前景的联合治疗策略。

金属基纳米药物对cGAS-STING通路的调控在病毒感染以及肿瘤治疗中发挥了重要的作用。尽管Mn基纳米材料在cGAS-STING通路的调控中取得了一定的进展,但该金属基材料种类的选择相对有限,探索更多的具有cGAS-STING通路调控作用的金属基纳米药物以及深入研究其调控机理是当前亟待解决的问题。

2.2 金属基纳米药物调控适应性免疫应答

适应性免疫是一种随时间推移而发展的特定的和有针对性的防御机制,可提供长期保护并产生免疫记忆。这种免疫反应涉及B细胞和T细胞的激活以及特异性抗原的产生。本节将从金属基纳米药物影响B细胞和T细胞等淋巴细胞,以及诱导产生肿瘤相关抗原两个方面,阐述该类材料调控适应性免疫应答的机制和应用。

2.2.1 金属基纳米药物调控淋巴细胞免疫

T细胞通过其独特的表面T细胞受体与抗原呈递细胞上的MHC分子结合,识别特定抗原。一旦被激活, $CD4^+$ T细胞就会分化为具有不同功能且产生不同细胞因子的辅助性T细胞亚型,而 $CD8^+$ T细胞通过分泌促炎因子和细胞毒性介质来发挥作用。在发挥免疫效应之后,小部分T细胞会分化为记忆T细胞群,有助于长期免疫监视和增强记忆效应。此外,B细胞表达独特的B细胞抗原受体免疫球蛋白,成熟的B细胞被释放到血液中,它们在体内循环并分化为浆细胞和记忆B细胞。浆细胞产生具有特异性靶向性且能够帮助清除抗原的抗体,而记忆B细胞则在后续接触中通过识别相同的抗原来确保持久的免疫力。这些机制共同使机体能够快速有效地对病原体做出反应,建立免疫记忆以增强长期的保护。

金属基纳米药物调控淋巴细胞免疫应答,诱导产生细胞免疫和体液免疫,在肿瘤免疫治疗和传染病预防等领域发挥着至关重要的作用。其中,Guo等人^[19]探讨了MnARK在增强针对SARS-CoV-2的体液免疫反应

中的作用(图3(a)): MnARK基纳米疫苗能够诱导快速的抗体反应, 在第二次接种后两周内就可检测到针对RBD的抗体(免疫球蛋白M(IgM)和免疫球蛋白G(IgG)), 在第三次接种后, MnARK基纳米疫苗能够引发高达 $\sim 10^6$ 的RBD特异性IgG滴度, 并且在长达360天研究期

间显示出持久且增强的抗体滴度(图3(b)). 此外, 在第56天和第360天, 接种了MnARK佐剂的RBD二聚体疫苗的小鼠血清中检测到高水平的中和抗体(NAb), 在第360天, MnARK纳米疫苗组维持了几何平均滴度为512的NAb滴度. MnARK基纳米疫苗在促进生发中心B细

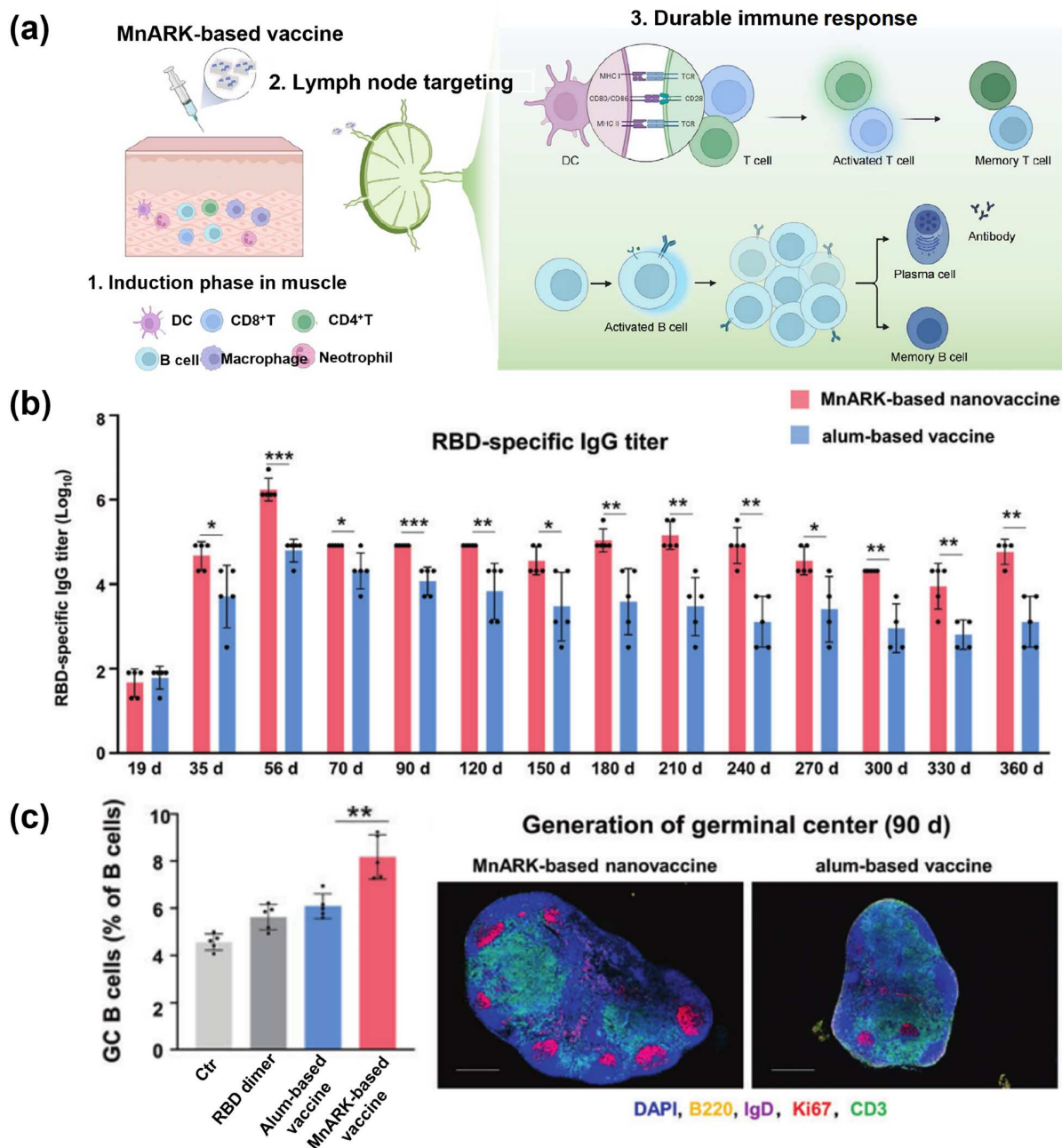


图3 (网络版彩色)MnARK促进长效免疫应答^[19]. (a) MnARK促进免疫应答机制; (b) 疫苗接种后RBD特异性抗体滴度水平; (c) 第56天生发中心B细胞百分比以及90天后淋巴结GC的免疫荧光染色

Figure 3 (Color online) MnARK enhances durable immune response^[19]. (a) Mechanism by which MnARK promotes immune response; (b) titers of RBD-specific antibodies after vaccination; (c) percentage of germinal center B cells on day 56 and immunofluorescence staining of lymph node GCs after 90 days

胞的激活方面也表现出一定的能力,这是产生能够介导持久保护性免疫的浆细胞和记忆B细胞的关键,这些细胞在再次遇到抗原时能够迅速扩增并分化成抗体分泌细胞. Al佐剂疫苗作为对照组,虽然对SARA-CoV-2的免疫治疗效果不如MnARK基纳米疫苗,但也表现出明显的体液免疫及免疫记忆效应的激活(图3(c)). 因此,金属基纳米药物在激发机体体液免疫反应和促进生发中心B细胞的激活等方面具有重要的研究价值,它们在预防疾病感染及其复发等方面展现出显著的研究潜力.

2.2.2 金属基纳米药物调控免疫原性细胞死亡

除此之外,金属基纳米药物还能通过引发肿瘤免疫原性细胞死亡,释放肿瘤相关抗原,引起适应性免疫,达到杀死肿瘤细胞和预防肿瘤复发的效果. ICD的概念最初由Kroemer^[105]在2005年提出,表明用阿霉素治疗的肿瘤细胞在凋亡过程中激活了宿主的免疫系统. ICD的特点是损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)的释放和表达增强,包括但不限于表面暴露钙网蛋白(calreticulin, CRT)暴露、三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)分泌、高迁移率族蛋白B1 (high mobility group protein 1, HMGB1)释放等. ICD可以将死亡细胞和免疫细胞相联系,以激活适应性免疫反应. 这些释放的DAMPs发出“eat me”和“find me”的信号,促进DC成熟和肿瘤抗原呈递,最终导致肿瘤特异性T细胞介导的抗肿瘤免疫反应. ICD还能通过释放促炎细胞因子(如TNF- α 、IL-6和IL-1 β)来诱发强烈的炎症反应. 金属基纳米药物可通过引发发热应激、氧化应激和Ca²⁺超载,大大增强诱导产生肿瘤细胞ICD的效率,促使CRT、HMGB1和ATP等DAMPs的释放,激活免疫系统,增强免疫治疗效果.

具有光热或磁热特性的金属纳米材料能够在激光或磁场作用下介导光热治疗和磁热治疗,从而引起肿瘤细胞热应激,诱发ICD. 光热疗法(photothermal therapy, PTT)是通过用近红外光照射肿瘤中积累的光吸收剂,将光能转化为热量,从而对癌细胞进行热消融的一种治疗方法. 理论上,光热剂在应用于局部肿瘤区域时,治疗效果高,副作用少,并且通过从消融的肿瘤细胞残留物中产生肿瘤特异性抗原(tumor specific antigen, TCA),进而产生抗肿瘤免疫作用. 当前已经开发出许多具有固有近红外光吸收能力的金属基纳米药物(例如Au NPs、CuS NPs、MoS₂纳米片等)用于传递热能和作为免疫佐剂发挥免疫调控作用. Huang等人^[106]采用丁基锂插层辅助超声剥离法制备了具有高比例¹T相

和高丰度缺陷的MoSe₂纳米片,并用DSPE-PEG2000 (DPEG)对其进行进一步改性. 研究发现, DPEG修饰的MoSe₂纳米片在1270 nm的远红外激光下具有良好的光热转化效率;通过CRT易位、HMGB1释放和ATP分泌评估,该纳米片产生的DAMP可促进DC成熟与激活,对结直肠癌以及三阴性乳腺癌均具有良好的免疫治疗效果.

一些金属基纳米药物是重要的Fenton反应或光动力试剂,能够在酸性肿瘤微环境中或激光照射下介导化学动力学疗法(chemodynamic therapy, CDT)和光动力学疗法(photodynamic therapy, PDT)引起ICD. Li等人^[107]通过将染料IR780与硫锌锰纳米颗粒(ZMS)封装到热敏性共聚物中,制备了热响应共聚物胶束(PPIR780-ZMS). 其中近红外光辐射触发IR780的光热转化, ZMS从制备的共聚物胶束中释放并产生大量由Mn²⁺的CDT效应触发的羟基自由基($\cdot$ OH),进而激活强效的ICD相关的DAMPs暴露,它们可以被DC识别,进一步诱导效应T细胞浸润和中枢记忆T细胞分化,抑制原发性黑色素瘤的生长,抑制肺转移,并提高肿瘤小鼠的生存率. 同样,金属纳米材料通过诱发光动力学疗法,产生ROS,诱导肿瘤细胞ICD产生,对肿瘤免疫治疗也具有重要作用.

此外,含Ca的金属基纳米药物还通过释放Ca²⁺,促进Ca²⁺在线粒体中的富集,导致线粒体钙超载和功能障碍,从而诱导肿瘤细胞ICD. Zheng等人^[108]通过简单的一锅法制备了一种酸敏感的PEG修饰的含姜黄素(curcumin, CUR)的碳酸钙纳米颗粒(PEGCaCUR). PEGCaCUR在酸性条件下释放大量Ca²⁺和CUR, CUR通过促进Ca²⁺从内质网释放到细胞质,抑制Ca²⁺从细胞质外流,并诱导线粒体Ca²⁺超载,ROS水平上调,最后导致细胞凋亡,产生ICD,进而促进树突状细胞成熟,活性T细胞比例增高并分泌高水平细胞因子,有效抑制了肿瘤生长和转移. 因此,金属基纳米药物通过诱导细胞产生ICD,释放特异性抗原进而激活免疫效应,在肿瘤免疫治疗领域中具有重要研究意义. 此外,随着金属基纳米药物与ICD关系的研究不断发展,越来越多更高效、多功能的金属基纳米药物将被设计研究以提升治疗效果.

2.3 金属基纳米药物诱导黏膜免疫反应

黏膜免疫系统是宿主抵抗病原体入侵的首要免疫屏障. 鼻黏膜是许多呼吸道病原体的入口,因此鼻腔给

药诱导的黏膜免疫可有效保护机体免受呼吸道感染,是研究的重点和热点。鼻腔疫苗通过诱导强大的黏膜免疫反应,避免黏膜病原体进入机体进行复制,发挥免疫保护效应^[109]。许多研究已经证明了鼻腔疫苗的有效性,临床上也对鼻腔疫苗进行了研究。Fu等人^[51]利用铝离子与大黄酸之间的自组装构建的黏膜疫苗,通过刺激黏膜相关淋巴组织和黏膜免疫系统,增强抗原特异性的体液、细胞和黏膜免疫反应,对SARA-COV-2及其变异株均有一定的防护效果。除此之外,研究者也研发了金纳米颗粒(Au NPs)和银纳米颗粒(Ag NPs)用于鼻腔免疫防护不同病原体的感染。Bimler等人^[110]设计了一种以CpG为佐剂、M2离子通道结构域(M2e)为抗原的金纳米颗粒M2e复合物疫苗(Au NP-M2e+sCpG),鼻内接种该纳米金属复合物可有效地激活鼻腔黏膜免疫,并表现出针对不同感染的多功能保护,诱导对快速变异的病原体(例如SARS-CoV-2)的广泛保护。此外,Au NPs已被用作多抗原鼻内疫苗的载体,并表现出对多种变异病原体感染的多功能保护。Daniel等人^[111]研究了Ag NPs在鼻腔流感疫苗中的设计,结果表明Ag NPs可显著降低病毒载量并防止流感后过度肺部炎症。通过增加特异性IgA的分泌和抗体滴度,促进支气管相关淋巴组织的生成,增强了黏膜免疫,为开发新型流感疫苗提供了有价值的数据。同样,在一项临床试验中,用Ag NPs漱口和鼻腔清洗可预防接触SARS-COV-2确诊患者的医护人员感染^[112]。到目前为止,已有3项旨在评估鼻内施用Ag NPs的安全性治疗效果的临床试验在相关机构进行了注册。因此,金属基纳米药物对于黏膜免疫的调控具有重要的临床意义。

3 金属基纳米药物与生物界面相互作用研究

金属基纳米药物在免疫相关疾病治疗中得到广泛研究,为了使金属纳米材料在纳米医学中发挥更安全有效的作用,全面了解金属纳米材料与生物微环境界面的相互作用(纳米-生物互作)至关重要。纳米-生物互作是一个跨学科研究领域,它关注的是纳米材料与生物体系之间的复杂相互作用,可发生在多个层面,包括分子、细胞器、细胞、组织和生物体。金属基纳米药物的免疫调控性能已得到了大量的研究,为了进一步阐明其免疫调控过程,亟需对其与生物体系的相互作用机制深入分析。本节主要对当前免疫调控相关金属纳米材料与生物分子、细胞及组织中相互作用的研究进行简要总结,旨在为金属纳米材料免疫机制探讨和

安全性评价提供一定的指导。

3.1 金属基纳米药物与生物分子的相互作用

纳米材料进入体内不可避免地接触各种生物分子,包括蛋白质、糖、核酸和代谢物分子等,通过疏水、静电、氢键、分子识别、金属配位等驱动力,纳米材料的表面可吸附生物分子形成分子冠。其中,蛋白冠影响纳米颗粒的生物识别、生物分布、靶向性、细胞摄取、稳定性以及药理和毒理特性,是一种重要的生物分子冠^[113]。蛋白冠具有动态性、复杂多变性,纳米蛋白冠的组成和结构变化会直接影响免疫反应的类型和强度。研究纳米颗粒与蛋白冠之间的相互作用对阐明金属纳米颗粒发挥其免疫调控作用的机理具有重要意义。

基于此,Zhang等人^[114]在前期工作基础上,系统总结了纳米蛋白冠分析表征方法,归纳形成详细完整的实验手册,并提出了包括纳米生物分子冠(蛋白冠和代谢物分子冠等)的形成、制备、定量、组分鉴定、原位表征及动态互作等在内的分析技术方案。该方案包括电镜、质谱、同步辐射分析方法(如SR-CD、SR-XAFS)、分子互作分析(如QCM-D、BLI、SPR、ITC)和分子动力学模拟等多种不同的分析手段,可对纳米生物分子冠的物理化学性质、组分、原位动态互作等进行系统表征。质谱技术可用于鉴定纳米蛋白冠的组分,分析其形成和演变的过程,已被广泛用于研究金纳米颗粒、MoS₂、Fe基纳米颗粒等免疫调控相关的金属纳米材料表面吸附的蛋白冠。例如,Cao等人^[115]利用质谱分析技术和分子动力学模拟方法分析了MoS₂纳米材料与血液蛋白的吸附过程,并揭示了蛋白质介导的生物分布和代谢行为,证明了纳米材料-蛋白界面(蛋白冠)发生的相互作用对纳米材料的体内运输过程起着至关重要的作用。MoS₂经过由蛋白冠介导的肝窦和脾红髓的聚集,并通过生物转化将钼融入钼酶中,增加了钼酶在肝脏中的比活性,影响肝脏的代谢。此外,Cai等人^[116]通过质谱分析,发现蛋白冠在从血浆到溶酶体再到细胞质的过程中会发生动态变化。特别是,细胞质中的丙酮酸激酶M2 (pyruvate kinase M2, PKM2)和分子伴侣(如热休克蛋白70和90)被交换到了纳米颗粒表面。这些新形成的纳米-蛋白相互作用上调了细胞中分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA)活性,并随后扰乱细胞代谢,包括糖酵解和脂质代谢,由此揭示了纳米颗粒运输细胞外蛋白质对细胞代谢的

影响,特别是PKM2在细胞代谢中的关键作用,以及PKM2耗竭导致CMA诱导的细胞代谢紊乱.纳米材料在生物体系通过蛋白质冠与细胞内环境相互作用,从而影响细胞代谢和功能,研究材料-蛋白界面相互作用对于设计更安全、更有效的纳米药物和纳米载体具有重要意义.近年来,基于生物膜干涉技术与生物质谱等技术,研究者建立了纳米颗粒表面多层蛋白冠的原位、动态分析方法,实现了软、硬蛋白冠的高效分离、鉴定及时间分辨的动态研究,有助于实现更高效的纳米材料表面蛋白冠及其效应研究.

相关研究证明,纳米材料与表面蛋白冠相互作用通过影响金属纳米材料的生物活性、稳定性和生物识别等决定其免疫效应.血液蛋白冠的吸附影响 MoS_2 金属纳米颗粒的表面电荷和结构,可能诱导其产生更多的细胞因子、激活NF- κB 信号通路,进而导致炎症反应^[98]. Cong等人^[117]发现,吸附在纳米酶表面的蛋白质形成了蛋白质网络(PNs),其中纤维状蛋白质形成的PNs具有类似筛网的结构,孔径较小,导致底物分子渗透效率降低,显著地抑制了纳米酶活性,影响了纳米酶

对炎症反应的调控.因此,研究金属纳米颗粒表面蛋白冠的形成和演化对探索其免疫调控机制具有重要意义,同时对开发强效免疫金属纳米颗粒具有重要指导意义.

3.2 金属基纳米药物与免疫细胞及淋巴组织的相互作用

淋巴器官是免疫系统中的关键区域指挥中心,负责监督免疫细胞的成熟和迁移,并在调节免疫反应中发挥重要作用.这些器官产生并寄宿大量免疫细胞,包括T细胞、B细胞、DC、巨噬细胞、NK细胞等,它们共同调节先天性免疫和适应性免疫. Mn^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 等金属离子在金属免疫调控过程中发挥重要作用.因此,研究金属纳米材料在免疫组织及器官中的分布、转化和代谢对其发挥免疫功效具有重要意义.

由于金属元素与X射线互作的特有信号,同步辐射分析方法是分析金属基纳米颗粒在组织和细胞水平的生物学行为和过程的重要研究手段.通过高分辨率成像和元素分析,可深入了解这些纳米颗粒的生物分布、转化及其对生物系统的影响(图4). Cao等人^[118]集成同

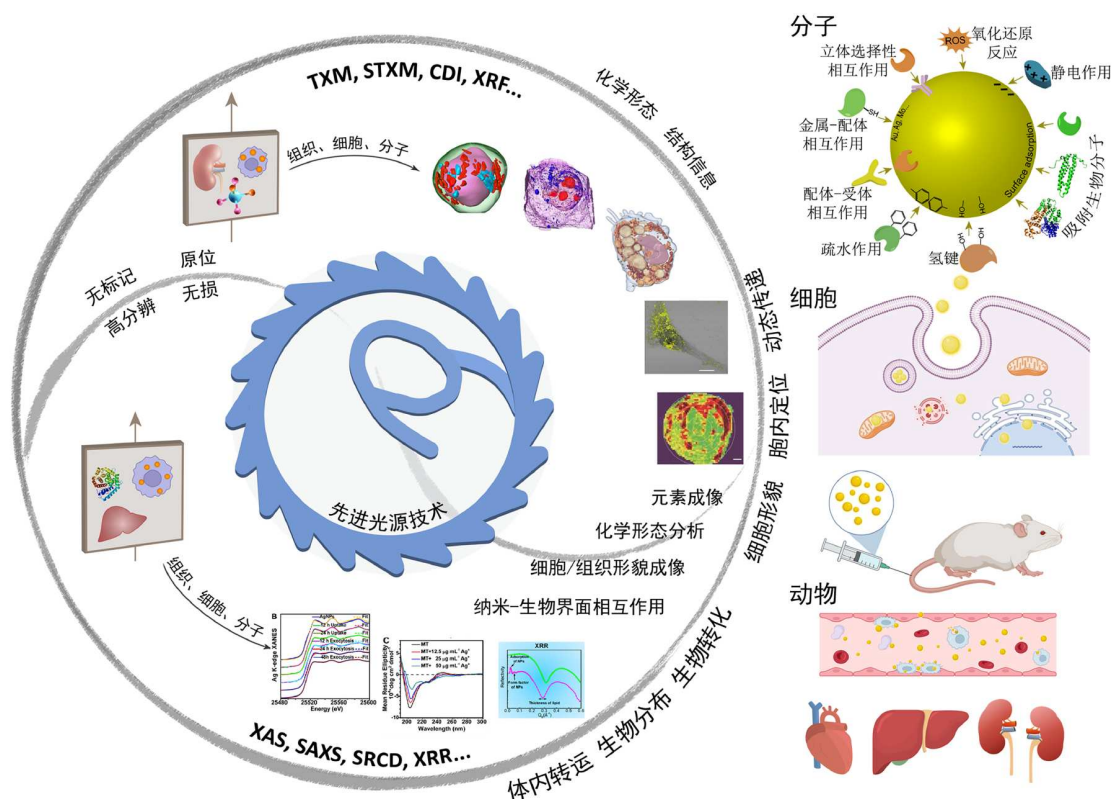


图4 (网络版彩色)同步辐射X射线分析方法用于跨尺度研究纳米材料的生物学效应. 改编自文献^[118]

Figure 4 (Color online) Synchrotron radiation X-ray analytical techniques for cross-scale study of nano-biological effects. Adapted from Ref. ^[118]

步辐射微束X射线荧光(μ -XRF)、X射线近边吸收结构谱学(XANES)、软X射线纳米计算机断层扫描(nano-CT)成像等多种同步辐射先进分析技术,实现了MoS₂纳米材料在靶组织、靶细胞内的分布及其化学形态的高灵敏、高分辨原位表征。此方法可扩展用于研究其他金属基纳米颗粒与免疫组织及细胞的相互作用。Wang等人^[60]通过同步辐射硬X射线nano-CT技术联合荧光成像研究了Mn基纳米疫苗在DC中的空间分布和摄取过程,进一步说明了Mn基纳米疫苗在淋巴结和DC细胞中的详细分布和动态变化信息(图5),证明了Mn基纳米疫苗促进了抗原在淋巴结的递送,随后被淋巴结中的树突状细胞摄取,进一步说明了Mn基纳米疫苗进行细胞内抗原传递的可能性。这对于理解纳米疫苗如何促进抗原的细胞内转运和免疫细胞的激活至关重要。同样地,Tang等人^[95]通过同步辐射扫描透射X射线显微技术(STXM)观察了Gd@C₈₂(OH)₂₂在巨噬细胞中的持续摄取和亚细胞分布,更好地理解金属富勒醇如何通过TLRs/MyD88/NF- κ B途径和NLRP3炎症小体激活来增强免疫反应,从而为设计更有效的免疫调节剂提供了重要的信息。

4 总结与展望

在本综述中,我们系统地总结了金属基纳米药物在免疫调控中的应用,并对其免疫调控机制及其与生物系统的相互作用和方法学进行了深入讨论。金属基纳米药物因其独特的物理化学特性、高比表面积、可控的表面性质和催化活性等,已经成为免疫调控领域的研究热点。这些材料通过激活黏膜免疫、介导先天免疫细胞信号转导和调控适应性免疫应答等途径,在肿瘤免疫治疗、流行病防治和炎症性疾病治疗等方面展现出广阔的应用前景。例如,Mn基纳米颗粒能够增强DC的成熟和抗原呈递能力,从而激活T细胞,提高免疫应答效率,在肿瘤和流行病的防治中都具有重要的应用潜能。此外,它们还能通过调节细胞因子的分泌,抑制炎症反应,为治疗自身免疫性疾病提供了新的策略。

尽管金属基纳米颗粒在免疫调控方面展现出巨大的潜力且取得了很大的研究进展,但其体内的代谢行为和安全性研究还不充分。系统研究金属基纳米颗粒在体内的转运和代谢过程,包括在不同组织中的蓄积情况、排泄机制以及可能的毒性效应,剖析相关过程涉及的关键途径和生物分子,可为调控免疫效应提供

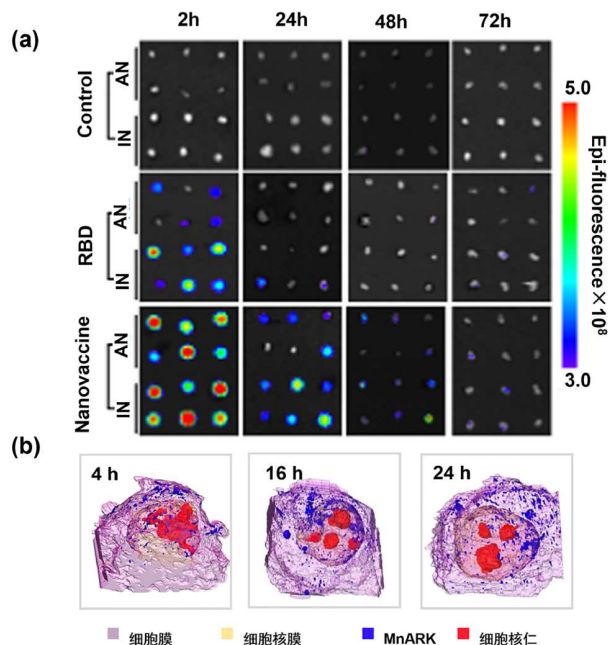


图5 (网络版彩色)MnARK疫苗在淋巴结以及DC中的分布^[60]。(a) Cy5标记的MnARK在淋巴结的IVIS图像;(b) MnARK疫苗在DC2.4细胞的同步辐射纳米CT图像

Figure 5 (Color online) The distribution of MnARK nanovaccine in lymph nodes and DCs^[60]. (a) Representative IVIS images of lymph nodes after Cy5 labeling of MnARK nanovaccines; (b) synchrotron radiation nano-CT images of MnARK nanovaccines in DC2.4 cells

重要的指导价值。因此,未来需要针对其体内生物相容性和降解性进行进一步的研究,以确保它们在体内不会引发过度的免疫或炎症反应,同时促进其在体内的安全清除,减少长期积累的风险。此外,进一步阐明金属基纳米颗粒调控免疫反应的分子机制,涉及的免疫信号通路调节、细胞因子的产生和免疫细胞的活化状态等过程,以及发现重要的靶分子、靶细胞和靶器官,可为其在临床应用提供理论支持。同时,发展更系统的用于检测其免疫功能的方法,如高通量筛选,将有助于扩大我们对金属基纳米颗粒免疫效应的理解。进一步地,根据不同免疫相关疾病,如癌症、感染性、炎症性和自身免疫性疾病,开发能够响应特定生物标志物的智能金属基纳米颗粒,或者能够靶向特定免疫细胞/免疫因子的个性化金属基纳米颗粒,有助于实现精准治疗。纳米生物技术是开发安全有效的金属免疫疗法的重要研究策略,材料科学、免疫学、毒理学和临床医学等领域的跨学科合作,将共同推动金属基纳米药物在免疫调控领域的研究和应用。

参考文献

- Meggers E. Concepts and models in bioinorganic chemistry. Edited by Heinz-Bernhard Kraatz and Nils Metzler-Nolte. *ChemBioChem*, 2007, 8: 145
- Adams P C, Reboussin D M, Barton J C, et al. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. *N Engl J Med*, 2005, 352: 1769–1778
- Brown D H, Smith W E. The chemistry of the gold drugs used in the treatment of rheumatoid arthritis. *Chem Soc Rev*, 1980, 9: 217–240
- Müller-Oerlinghausen B, Lewitzka U. Lithium reduces pathological aggression and suicidality: a mini-review. *Neuropsychobiology*, 2010, 62: 43–49
- Jimenez K, Kulnigg-Dabsch S, Gasche C. Management of iron deficiency anemia. *Gastroenterol Hepatol*, 2015, 11: 241–250
- McColm A A, McLaren A, Klinkert G, et al. Ranitidine bismuth citrate: a novel anti-ulcer agent with different physico-chemical characteristics and improved biological activity to a bismuth citrate-ranitidine admixture. *Aliment Pharmacol Ther*, 1996, 10: 241–250
- Kelland L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7: 573–584
- Yuan S, Wang R, Chan J F W, et al. Metallo drug ranitidine bismuth citrate suppresses SARS-CoV-2 replication and relieves virus-associated pneumonia in Syrian hamsters. *Nat Microbiol*, 2020, 5: 1439–1448
- Marzo T, Messori L. A role for metal-based drugs in fighting COVID-19 infection? The case of Auranofin. *ACS Med Chem Lett*, 2020, 11: 1067–1068
- Peña Q, Wang A, Zaremba O, et al. Metallo drugs in cancer nanomedicine. *Chem Soc Rev*, 2022, 51: 2544–2582
- Hu J J, Liu M D, Gao F, et al. Photo-controlled liquid metal nanoparticle-enzyme for starvation/photothermal therapy of tumor by win-win cooperation. *Biomaterials*, 2019, 217: 119303
- Lou W, Xie L, Xu L, et al. Present and future of metal nanoparticles in tumor ablation therapy. *Nanoscale*, 2023, 15: 17698–17726
- Singh P, Pandit S, Mokka pati V R S S, et al. Gold nanoparticles in diagnostics and therapeutics for human cancer. *Int J Mol Sci*, 2018, 19: 1979
- Wang L, Zhang X, You Z, et al. A molybdenum disulfide nanozyme with charge-enhanced activity for ultrasound-mediated cascade-catalytic tumor ferroptosis. *Angew Chem Int Ed*, 2023, 62: e202217448
- Ermini M L, Voliani V. Antimicrobial nano-agents: The copper age. *ACS Nano*, 2021, 15: 6008–6029
- Li R, Chen T, Pan X. Metal–organic-framework-based materials for antimicrobial applications. *ACS Nano*, 2021, 15: 3808–3848
- Xu Y, Luo Y, Weng Z, et al. Microenvironment-responsive metal-phenolic nanozyme release platform with antibacterial, ROS scavenging, and osteogenesis for periodontitis. *ACS Nano*, 2023, 17: 18732–18746
- Frei A, Verderosa A D, Elliott A G, et al. Metals to combat antimicrobial resistance. *Nat Rev Chem*, 2023, 7: 202–224
- Guo M, Cao M, Sun J, et al. Durable and enhanced immunity against SARS-CoV-2 elicited by manganese nanoadjuvant formulated subunit vaccine. *Sig Transduct Target Ther*, 2023, 8: 462
- Sun X, Huang X, Park K S, et al. Self-assembled STING-activating coordination nanoparticles for cancer immunotherapy and vaccine applications. *ACS Nano*, 2024, 18: 10439–10453
- Sun X, Zhang Y, Li J, et al. Amplifying STING activation by cyclic dinucleotide–manganese particles for local and systemic cancer metalloimmunotherapy. *Nat Nanotechnol*, 2021, 16: 1260–1270
- Guo B, Dong R, Liang Y, et al. Haemostatic materials for wound healing applications. *Nat Rev Chem*, 2021, 5: 773–791
- Liu M, Zou J, Li H, et al. Orally administrated liquid metal agents for inflammation-targeted alleviation of inflammatory bowel diseases. *Sci Adv*, 2024, 10: eadn1745
- Lu C, Xue L, Luo K, et al. Colon-accumulated gold nanoclusters alleviate intestinal inflammation and prevent secondary colorectal carcinogenesis via Nrf2-dependent macrophage reprogramming. *ACS Nano*, 2023, 17: 18421–18432
- Jeon M, Halbert M V, Stephen Z R, et al. Iron oxide nanoparticles as T_1 contrast agents for magnetic resonance imaging: fundamentals, challenges, applications, and prospectives. *Adv Mater*, 2021, 33: e1906539
- Lak A, Disch S, Bender P. Embracing defects and disorder in magnetic nanoparticles. *Adv Sci*, 2021, 8: 2002682
- Chen X, Kang R, Kroemer G, et al. Ferroptosis in infection, inflammation, and immunity. *J Exp Med*, 2021, 218: e20210518
- Maleki A, He J, Bochani S, et al. Multifunctional photoactive hydrogels for wound healing acceleration. *ACS Nano*, 2021, 15: 18895–18930
- Tsvetkov P, Coy S, Petrova B, et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins. *Science*, 2022, 375: 1254–1261
- Zhou J, Yu Q, Song J, et al. Photothermally triggered copper payload release for cuproptosis-promoted cancer synergistic therapy. *Angew Chem Int Ed*, 2023, 62: e202213922
- Luo Y, He X, Du Q, et al. Metal-based smart nanosystems in cancer immunotherapy. *Exploration*, 2024, 4: 20230134
- Maier-Hauff K, Ulrich F, Nestler D, et al. Efficacy and safety of intratumoral thermotherapy using magnetic iron-oxide nanoparticles combined with external beam radiotherapy on patients with recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurooncol*, 2011, 103: 317–324

- 33 Kong L, Liu G, Gong J, et al. Highly tunable properties in pressure-treated two-dimensional Dion–Jacobson perovskites. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117: 16121–16126
- 34 Libutti S K, Paciotti G F, Byrnes A A, et al. Phase I and pharmacokinetic studies of CYT-6091, a novel PEGylated colloidal gold-rhTNF nanomedicine. *Clin Cancer Res*, 2010, 16: 6139–6149
- 35 Xie P, Yang S T, Huang Y, et al. Carbon nanoparticles–Fe(II) complex for efficient tumor inhibition with low toxicity by amplifying oxidative stress. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12: 29094–29102
- 36 Hosnedlova B, Kepinska M, Skalickova S, et al. Nano-selenium and its nanomedicine applications: a critical review. *Int J Nanomedicine*, 2018, Volume 13: 2107–2128
- 37 Vaughn V M, Dickson R P, Horowitz J K, et al. Community-acquired pneumonia. *JAMA*, 2024, 332: 1282–1295
- 38 Haynes B F, Wiehe K, Borrow P, et al. Strategies for HIV-1 vaccines that induce broadly neutralizing antibodies. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23: 142–158
- 39 Tang J, Zeng C, Cox T M, et al. Respiratory mucosal immunity against SARS-CoV-2 after mRNA vaccination. *Sci Immunol*, 2022, 7: eadd4853
- 40 Yan J, Horng T. Lipid metabolism in regulation of macrophage functions. *Trends Cell Biol*, 2020, 30: 979–989
- 41 Jayaram M A, Phillips J J. Role of the microenvironment in glioma pathogenesis. *Annu Rev Pathol Mech Dis*, 2024, 19: 181–201
- 42 Caielli S, Wan Z, Pascual V. Systemic lupus erythematosus pathogenesis: interferon and beyond. *Annu Rev Immunol*, 2023, 41: 533–560
- 43 Yan J, Zhang Y, Yu H, et al. GPSM1 impairs metabolic homeostasis by controlling a pro-inflammatory pathway in macrophages. *Nat Commun*, 2022, 13: 7260
- 44 Chen Z, Hao X, Wang H, et al. Smart combination of aluminum hydroxide and MF59 to induce strong cellular immune responses. *J Control Release*, 2022, 349: 699–711
- 45 He P, Zou Y, Hu Z. Advances in aluminum hydroxide-based adjuvant research and its mechanism. *Hum Vaccines Immunother*, 2015, 11: 477–488
- 46 Li X, Aldayel A M, Cui Z. Aluminum hydroxide nanoparticles show a stronger vaccine adjuvant activity than traditional aluminum hydroxide microparticles. *J Control Release*, 2014, 173: 148–157
- 47 Meena J, Singhvi P, Srichandan S, et al. RBD decorated PLA nanoparticle admixture with aluminum hydroxide elicit robust and long lasting immune response against SARS-CoV-2. *Eur J Pharm Biopharm*, 2022, 176: 43–53
- 48 Orr M T, Khandhar A P, Seydoux E, et al. Reprogramming the adjuvant properties of aluminum oxyhydroxide with nanoparticle technology. *npj Vaccines*, 2019, 4: 1
- 49 Moyer T J, Kato Y, Abraham W, et al. Engineered immunogen binding to alum adjuvant enhances humoral immunity. *Nat Med*, 2020, 26: 430–440
- 50 Zhu Y, Xue J, Chen W, et al. Albumin-biomineralized nanoparticles to synergize phototherapy and immunotherapy against melanoma. *J Control Release*, 2020, 322: 300–311
- 51 Fu W, Guo M, Zhou X, et al. Injectable hydrogel mucosal vaccine elicits protective immunity against respiratory viruses. *ACS Nano*, 2024, 18: 11200–11216
- 52 Stillman Z S, Decker G E, Dworzak M R, et al. Aluminum-based metal–organic framework nanoparticles as pulmonary vaccine adjuvants. *J Nanobiotechnol*, 2023, 21: 39
- 53 Gao Y, Ouyang Z, Shen S, et al. Manganese dioxide-entrapping dendrimers co-deliver protein and nucleotide for magnetic resonance imaging-guided chemodynamic/starvation/immune therapy of tumors. *ACS Nano*, 2023, 17: 23889–23902
- 54 Jiang F, Wang J, Ren Z, et al. Targeted light-induced immunomodulatory strategy for implant-associated infections via reversing biofilm-mediated immunosuppression. *ACS Nano*, 2024, 18: 6990–7010
- 55 Yang G, Xu L, Chao Y, et al. Hollow MnO₂ as a tumor-microenvironment-responsive biodegradable nano-platform for combination therapy favoring antitumor immune responses. *Nat Commun*, 2017, 8: 902
- 56 Zhan M, Wang F, Liu Y, et al. Dual-cascade activatable nanopotentiators reshaping adenosine metabolism for sono-chemodynamic-immunotherapy of deep tumors. *Adv Sci*, 2023, 10: e2207200
- 57 Gao Z L, Xu W, Zheng S J, et al. Orchestrated cytosolic delivery of antigen and adjuvant by manganese ion-coordinated nanovaccine for enhanced cancer immunotherapy. *Nano Lett*, 2023, 23: 1904–1913
- 58 Song T, Liao Y, Zuo Q, et al. MnO₂ nanoparticles as a minimalist multimode vaccine adjuvant/delivery system to regulate antigen presenting cells for tumor immunotherapy. *J Mater Chem B*, 2022, 10: 3474–3490
- 59 Sun Y, Yin Y, Gong L, et al. Manganese nanodepot augments host immune response against coronavirus. *Nano Res*, 2021, 14: 1260–1272
- 60 Wang Y, Xie Y, Luo J, et al. Engineering a self-navigated MnARK nanovaccine for inducing potent protective immunity against novel coronavirus. *Nano Today*, 2021, 38: 101139
- 61 Gao M, Xie Y, Lei K, et al. A manganese phosphate nanocluster activates the cGAS-STING pathway for enhanced cancer immunotherapy. *Adv*

- Ther, 2021, 4: 2100065
- 62 Liu J, Yang L, Cao X, et al. PEGylated Mn containing MOF nanoparticles for potential immunotherapy of pancreatic cancer via manganese induced activation of anti-tumor immunity. *Colloid Interface Sci Commun*, 2021, 42: 100409
- 63 Johnson B M, Fraietta J A, Gracias D T, et al. Acute exposure to ZnO nanoparticles induces autophagic immune cell death. *Nanotoxicology*, 2015, 9: 737–748
- 64 Wang X, Li X, Ito A, et al. Hollow ZnO nanospheres enhance anticancer immunity by promoting CD4⁺ and CD8⁺ T cell populations *in vivo*. *Small*, 2017, 13: 1701816
- 65 Cen D, Ge Q, Xie C, et al. ZnS@BSA nanoclusters potentiate efficacy of cancer immunotherapy. *Adv Mater*, 2021, 33: e2104037
- 66 Zhang L, Zhao J, Hu X, et al. A peritumorally injected immunomodulating adjuvant elicits robust and safe metalloimmunotherapy against solid tumors. *Adv Mater*, 2022, 34: e2206915
- 67 Lu Y, Chen Y, Hou G, et al. Zinc–iron bimetallic peroxides modulate the tumor stromal microenvironment and enhance cell immunogenicity for enhanced breast cancer immunotherapy therapy. *ACS Nano*, 2024, 18: 10542–10556
- 68 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
- 69 Li Y, Chen J, Xia Q, et al. Photothermal Fe₃O₄ nanoparticles induced immunogenic ferroptosis for synergistic colorectal cancer therapy. *J Nanobiotechnol*, 2024, 22: 630
- 70 Zhu D, Wu H, Jiang K, et al. Zero-valence selenium-enriched prussian blue nanozymes reconstruct intestinal barrier against inflammatory bowel disease via inhibiting ferroptosis and T cells differentiation. *Adv Healthc Mater*, 2023, 12: 2203160
- 71 Hou L, Gong X, Yang J, et al. Hybrid-membrane-decorated prussian blue for effective cancer immunotherapy via tumor-associated macrophages polarization and hypoxia relief. *Adv Mater*, 2022, 34: 2200389
- 72 Cano-Mejia J, Shukla A, Ledezma D K, et al. CpG-coated prussian blue nanoparticles-based photothermal therapy combined with anti-CTLA-4 immune checkpoint blockade triggers a robust abscopal effect against neuroblastoma. *Transl Oncol*, 2020, 13: 100823
- 73 Liu Y, Balachandran Y L, Li D, et al. Polyvinylpyrrolidone–poly(ethylene glycol) modified silver nanorods can be a safe, noncarrier adjuvant for HIV vaccine. *ACS Nano*, 2016, 10: 3589–3596
- 74 Du J, Gu Z, Yan L, et al. Poly(vinylpyrrolidone)- and selenocysteine-modified Bi₂Se₃ nanoparticles enhance radiotherapy efficacy in tumors and promote radioprotection in normal tissues. *Adv Mater*, 2017, 29: 1701268
- 75 Xiao L, Chen B, Wang W, et al. Multifunctional Au@AgBiS₂ nanoparticles as high-efficiency radiosensitizers to induce pyroptosis for cancer radioimmunotherapy. *Adv Sci*, 2023, 10: 2302141
- 76 Zhu Y, Liang H, Liu X, et al. Regulation of macrophage polarization through surface topography design to facilitate implant-to-bone osteointegration. *Sci Adv*, 2021, 7: eabf6654
- 77 Chauhan N, Sharma N, Buhari S, et al. Facile synthesis of copper telluride nanoparticles as a robust nanoenzymatic catalyst for intrinsic peroxidase-like activity. *ChemistrySelect*, 2024, 9: e202304361
- 78 Liu T, Xiao B, Xiang F, et al. Ultrasmall copper-based nanoparticles for reactive oxygen species scavenging and alleviation of inflammation related diseases. *Nat Commun*, 2020, 11: 2788
- 79 Waldron K J, Rutherford J C, Ford D, et al. Metalloproteins and metal sensing. *Nature*, 2009, 460: 823–830
- 80 Lv M, Chen M, Zhang R, et al. Manganese is critical for antitumor immune responses via cGAS-STING and improves the efficacy of clinical immunotherapy. *Cell Res*, 2020, 30: 966–979
- 81 Murphy D A, Cheng H, Yang T, et al. Reversing hypoxia with PLGA-encapsulated manganese dioxide nanoparticles improves natural killer cell response to tumor spheroids. *Mol Pharm*, 2021, 18: 2935–2946
- 82 Roy R, Kumar D, Sharma A, et al. ZnO nanoparticles induced adjuvant effect via toll-like receptors and Src signaling in Balb/c mice. *Toxicol Lett*, 2014, 230: 421–433
- 83 Hanley C, Thurber A, Hanna C, et al. The influences of cell type and ZnO nanoparticle size on immune cell cytotoxicity and cytokine induction. *Nanoscale Res Lett*, 2009, 4: 1409
- 84 Dadfar S M, Roemhild K, Drude N I, et al. Iron oxide nanoparticles: diagnostic, therapeutic and theranostic applications. *Adv Drug Deliver Rev*, 2019, 138: 302–325
- 85 Zhao S, Duan H, Yang Y, et al. Fenozyme protects the integrity of the blood–brain barrier against experimental cerebral malaria. *Nano Lett*, 2019, 19: 8887–8895
- 86 Chen Q, Wang N, Zhu M, et al. TiO₂ nanoparticles cause mitochondrial dysfunction, activate inflammatory responses, and attenuate phagocytosis in macrophages: a proteomic and metabolomic insight. *Redox Biol*, 2018, 15: 266–276
- 87 Koushki K, Keshavarz Shahbaz S, Keshavarz M, et al. Gold nanoparticles: multifaceted roles in the management of autoimmune disorders. *Biomolecules*, 2021, 11: 1289

- 88 Zhao S, Li Y, Liu Q, et al. An orally administered CeO₂ @montmorillonite nanozyme targets inflammation for inflammatory bowel disease therapy. *Adv Funct Mater*, 2020, 30: 2004692
- 89 Xie J, Gong L, Zhu S, et al. Emerging strategies of nanomaterial-mediated tumor radiosensitization. *Adv Mater*, 2019, 31: 1802244
- 90 Liao Y, Wang D, Gu C, et al. A cuproptosis nanocapsule for cancer radiotherapy. *Nat Nanotechnol*, 2024, 19: 1892–1902
- 91 Silvestre-Roig C, Fridlender Z G, Glogauer M, et al. Neutrophil diversity in health and disease. *Trends Immunol*, 2019, 40: 565–583
- 92 Mao C, Xiang Y, Liu X, et al. Photo-inspired antibacterial activity and wound healing acceleration by hydrogel embedded with Ag/Ag@AgCl/ZnO nanostructures. *ACS Nano*, 2017, 11: 9010–9021
- 93 Schirrmann R, Erkelenz M, Lamers K, et al. Gold nanorods induce endoplasmic reticulum stress and autocrine inflammatory activation in human neutrophils. *ACS Nano*, 2022, 16: 11011–11026
- 94 Chen Z, Liu Y, Sun B, et al. Polyhydroxylated metallofullerenols stimulate IL-1 β secretion of macrophage through TLRs/MyD88/NF- κ B pathway and NLRP₃ inflammasome activation. *Small*, 2014, 10: 2362–2372
- 95 Tang J, Zhang R, Guo M, et al. Gd-metallofullerenol drug delivery system mediated macrophage polarization enhances the efficiency of chemotherapy. *J Control Release*, 2020, 320: 293–303
- 96 Huang S, Gao Y, Li H, et al. Manganese@albumin nanocomplex and its assembled nanowire activate TLR4-dependent signaling cascades of macrophages. *Adv Mater*, 2024, 36: 2310979
- 97 Fu J, Li Y, Zhang Y, et al. An engineered pseudo-macrophage for rapid treatment of bacteria-infected osteomyelitis via microwave-excited anti-infection and immunoregulation. *Adv Mater*, 2021, 33: 2102926
- 98 Baimanov D, Wu J, Chu R, et al. Immunological responses induced by blood protein coronas on two-dimensional MoS₂ nanosheets. *ACS Nano*, 2020, 14: 5529–5542
- 99 Chen Q, He L, Li X, et al. Ruthenium complexes boost NK cell immunotherapy via sensitizing triple-negative breast cancer and shaping immunomicroenvironment. *Biomaterials*, 2022, 281: 121371
- 100 Cao Z, Yang X, Yang W, et al. Modulation of dendritic cell function via nanoparticle-induced cytosolic calcium changes. *ACS Nano*, 2024, 18: 7618–7632
- 101 Zhao Z, Ma Z, Wang B, et al. Mn²⁺ directly activates cGAS and structural analysis suggests Mn²⁺ induces a noncanonical catalytic synthesis of 2' 3'-cGAMP. *Cell Rep*, 2020, 32: 108053
- 102 Du M, Chen Z J. DNA-induced liquid phase condensation of cGAS activates innate immune signaling. *Science*, 2018, 361: 704–709
- 103 Ding L, Liang M, Li Y, et al. Zinc-organometallic framework vaccine controlled-release Zn²⁺ regulates tumor extracellular matrix degradation potentiate efficacy of immunotherapy. *Adv Sci*, 2023, 10: 2302967
- 104 Yang K, Han W, Jiang X, et al. Zinc cyclic di-AMP nanoparticles target and suppress tumours via endothelial STING activation and tumour-associated macrophage reinvigoration. *Nat Nanotechnol*, 2022, 17: 1322–1331
- 105 Casares N, Pequignot M O, Tesniere A, et al. Caspase-dependent immunogenicity of doxorubicin-induced tumor cell death. *J Exp Med*, 2005, 202: 1691–1701
- 106 Huang Z, Song J, Huang S, et al. Phase and defect engineering of MoSe₂ nanosheets for enhanced NIR-II photothermal immunotherapy. *Nano Lett*, 2024, 24: 7764–7773
- 107 Li Z, Chu Z, Yang J, et al. Immunogenic cell death augmented by manganese zinc sulfide nanoparticles for metastatic melanoma immunotherapy. *ACS Nano*, 2022, 16: 15471–15483
- 108 Zheng P, Ding B, Jiang Z, et al. Ultrasound-augmented mitochondrial calcium ion overload by calcium nanomodulator to induce immunogenic cell death. *Nano Lett*, 2021, 21: 2088–2093
- 109 Bai Z, Wan D, Lan T, et al. Nanoplatform based intranasal vaccines: current progress and clinical challenges. *ACS Nano*, 2024, 18: 24650–24681
- 110 Bimler L, Song A Y, Le D T, et al. AuNP-M2e + sCpG vaccination of juvenile mice generates lifelong protective immunity to influenza A virus infection. *Immun Ageing*, 2019, 16: 23
- 111 Sanchez-Guzman D, Le Guen P, Villeret B, et al. Silver nanoparticle-adjuvanted vaccine protects against lethal influenza infection through inducing BALT and IgA-mediated mucosal immunity. *Biomaterials*, 2019, 217: 119308
- 112 Almanza-Reyes H, Moreno S, Plascencia-López I, et al. Evaluation of silver nanoparticles for the prevention of SARS-CoV-2 infection in health workers: *in vitro* and *in vivo*. *PLoS ONE*, 2021, 16: e0256401
- 113 Zhang W, Hu M, Cai R, et al. Chemical and biophysical characteristics of protein corona in nanomedicine and its regulatory strategies (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2023, 68: 4328–4345 [张文婷, 胡明棣, 蔡绒, 等. 纳米医学中蛋白冠的化学和生物学性质及其调控策略. 科学通报, 2023, 68: 4328–4345]
- 114 Zhang P, Cao M, Chetwynd A J, et al. Analysis of nanomaterial biocoronas in biological and environmental surroundings. *Nat Protoc*, 2024, 19: 3000–3047
- 115 Cao M, Cai R, Zhao L, et al. Molybdenum derived from nanomaterials incorporates into molybdenum enzymes and affects their activities *in vivo*.

- [Nat Nanotechnol](#), 2021, 16: 708–716
- 116 Cai R, Ren J, Guo M, et al. Dynamic intracellular exchange of nanomaterials' protein corona perturbs proteostasis and remodels cell metabolism. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2022, 119: e2200363119
- 117 Cong Y, Qiao R, Wang X, et al. Protein corona-mediated inhibition of nanozyme activity: impact of protein shape. [J Am Chem Soc](#), 2024, 146: 10478–10488
- 118 Cao M, Wang Y, Wang L, et al. *In situ* label-free X-ray imaging for visualizing the localization of nanomedicines and subcellular architecture in intact single cells. [Nat Protoc](#), 2024, 19: 30–59

Summary for “金属基纳米药物及其免疫调控效应”

Metal-based nanomedicines and their immunoregulatory effects

Hang Liu^{1,2}, Mingjing Cao^{2*} & Chunying Chen^{2*}

¹ School of Biomedical Sciences and Engineering, South China University of Technology, Guangzhou International Campus, Guangzhou 511442, China

² CAS Key Laboratory for Biomedical Effects of Nanomaterials and Nanosafety, National Center for Nanoscience and Technology, Beijing 100190, China

* Corresponding authors, E-mail: caomj@nanoctr.cn; chenchy@nanoctr.cn

With the rapid advancement of nanotechnology, the developments and applications of nanomaterials have become research hotspots. These nanomaterials, particularly metal-based nanomaterials, have attracted researchers' attention due to their distinctive optical, thermal, electrical, and magnetic properties, which offer enormous potential in the biomedical area. Their applications span across disease diagnosis and treatment, antimicrobial applications and biosensing. Recently, metalloimmunology has received extensive attention and progress, in which nanotechnology is leveraged to improve the targeting, effectiveness and safety of metalloimmunotherapy. Metal-based nanomedicines exert their effects in the prevention and treatment of tumors, bacterial infections, epidemics, autoimmune diseases and inflammatory diseases, as well as in diagnostics, by modulating the immune system, balancing oxidative stress, serving as drug carriers and imaging probes, etc. Despite the promising applications, a comprehensive understanding of the intricate mechanisms by which these nanomaterials regulate immunity remains an area ripe for exploration.

This review delves into the unique biological effects of metal-based nanomedicines and their roles in immunoregulation, including four main points: (1) The composition and classification of immunoregulatory metal-based nanomedicines, which includes understanding of the physicochemical properties that contribute to their immunoregulation capabilities. (2) The applications of metal-based nanomedicines in disease prevention and therapy via immunoregulation, highlighting how these materials can be engineered to target specific immune responses for therapeutic benefits. (3) The mechanisms of immune response mediated by metal-based nanomedicines, including their regulation of both innate and adaptive immunity, which involves the interactions of metal-based nanomedicines with the immune system at the molecular and cellular levels to elicit desired responses. (4) The relationship between metal-based nanomedicines and biological matrices (nano-bio interactions) including the biomolecules and immune cells within lymphoid tissues, as well as the analytical methods used to investigate these interactions, which is crucial for understanding their safety and efficacy.

We provide a systematic summary of the immune regulation mechanisms of various metal-based nanomedicines and their applications in disease prevention and treatment. We detail the interaction of these metal-based nanomedicines with key components of the immune system, such as T cells, B cells, macrophages, and dendritic cells, across three aspects: mediating signal transduction of innate immune cells, which is critical for the immediate response to pathogens; regulating immune responses of lymphocytes, which involves the adaptive immune system's longer-term memory and response to antigens; and inducing mucosal immune reactions, which are vital for defending against pathogens at body surfaces. Furthermore, we place a special emphasis on the intricate interactions between metal-based nanomedicines and biomolecules, organelles, cells, and tissues during the immunoregulation process, as well as the analytical methods since the nano-bio interactions are essential for understanding the optimization of immunoregulation and assessment of potential side effects. Last but not least, we summarize and discuss the limitations of metal-based nanomedicines in regulating immunotherapy and the challenges faced in immunoregulation and clinical translation. We also provide insights on the future development of metal-based nanomedicines and their abilities to harness the power of the immune system for the treatment and prevention of diseases.

metalloimmunology, nanomaterials, immunoregulation, nano-bio interactions

doi: [10.1360/TB-2024-1219](https://doi.org/10.1360/TB-2024-1219)