能量转换纳米医学和生物材料

向慧静, 陈雨*

中国科学院上海硅酸盐研究所, 高性能陶瓷和超微结构国家重点实验室, 上海 200050

*通讯作者, E-mail: chenyu@mail.sic.ac.cn

收稿日期: 2019-03-28; 接受日期: 2019-05-20; 网络版发表日期: 2019-06-27

国家重点研发计划(编号: 2016YFA0203700)、国家自然科学基金(编号: 51722211, 51672303)、上海市优秀学术带头人(编号: 18XD1404300)和上海人才发展资金(编号: 2018114)资助项目

摘要 传统癌症治疗方法(如化疗、放疗和手术切除等)存在对正常组织的严重毒副作用和治疗效果差等缺点, 从而阻碍了其在临床治疗中的进一步应用. 随着纳米技术和纳米医学的快速发展, 能量转换生物材料介导的治疗方式, 由于其具有非侵入性、较强的组织穿透能力和对治疗剂量的精准调控等优势而受到广泛关注和研究. 本文总结了近年来本研究团队在“能量转换生物材料”(包括光-热转换、光-化学能转换、超声-化学能、超声-热能转换、磁-热能转换和化学能-化学能转换)的设计、制备及其在癌症治疗中的应用, 并讨论了“能量转换纳米医学和生物材料”在未来临床转化中的应用前景和面临的挑战.

关键词 能量转换纳米医学, 近红外光, 超声, 磁场, 热能, 化学能

1 引言

癌症作为全球最致命的疾病之一, 目前仍然是人类健康面临的最严峻挑战. 尽管世界各国在探索新的癌症疗法方面投入了大量的人力、物力和财力, 但是由于癌症的复杂性、多样性以及异质性等特点, 只有很少的治疗手段能够成功地应用于临床. 目前最常用的仍是手术、放疗以及化疗等传统治疗方法^[1]. 然而, 这些传统方法都有一定的弊端. 例如, 手术对恶性肿瘤无法彻底清除; 放疗和化疗的严重毒副作用以及持续治疗引起肿瘤细胞的多药耐药性^[2]. 因此, 针对癌症治疗面临的现状, 我们迫切需要探索高效和低毒副作用的新型治疗方法来有效解决癌症治疗中存在的诸多难题.

通过外在刺激包括光^[3]、超声^[4]、辐射^[5]、磁场^[6]、微波^[7]、电场^[8]和射频^[9]激活的治疗策略有望代替传统的治疗方式. 我们定义这类治疗方式为“能量转换纳米医学”, 其核心为“能量转换生物材料”. 能量转换纳米医学主要依靠能量转换的方式产生或者释放活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)、光热效应、光电效应、康普顿效应、空化效应和机械效应等. 这些效应能够有效地诱导肿瘤细胞凋亡/坏死, 并且不会损伤正常组织和细胞. 在目前存在的癌症治疗手段中, 能量转换纳米医学具有如下的优势: (1) 设计的能量转换生物材料可以通过外部刺激介导的靶向方式聚集在肿瘤区域. 例如, 磁场可以提高磁性纳米治疗剂在肿瘤区域的富集量, 从而提高治疗效率; (2) 超声波、磁场、X射线、微波、电场和射频等外在刺激手

引用格式: Xiang H, Chen Y. Energy-conversion nanomedicine and biomaterials. *Sci Sin Chim*, 2019, 46: 1237–1248, doi: [10.1360/SSC-2019-0034](https://doi.org/10.1360/SSC-2019-0034)

段具有较强的组织穿透能力, 可以提高对深层肿瘤的治疗效率; (3) 外在刺激手段具有安全性高和非侵入的特点, 能够精确地聚焦肿瘤区域而不会损伤邻近的正常组织; (4) 某些类型的外在刺激可以调控肿瘤区域化疗药物的释放量, 以提高化疗的治疗效率, 降低不必要的副作用和减轻全身毒性。因此, 与传统的治疗方式(化疗、放疗和手术切除)相比, “能量转换纳米医学”能够明显地降低对正常组织的毒副作用, 并可以采用能量转换效率高的生物材料来改善治疗结果。

过去几十年见证了纳米技术和纳米医学的快速发展, 纳米颗粒介导的能量转换治疗方式引起了广泛关注。首先, 纳米治疗剂可以通过高渗透性和滞留(*enhanced permeability and retention*, *EPR*)效应以及精确调控纳米体系的表面特性、大小和形貌等, 快速地靶向肿瘤组织。此外, 纳米治疗剂可以将多种治疗方式和成像功能整合到单个纳米体系中以提高其治疗效率。具有能量转换功能的大多数纳米体系都是无毒的, 很容易被排出体外^[10]。在基于光的能量转换纳米医学中, 光能可以被吸收并分别通过光敏剂或光热纳米剂转换为具有细胞毒性的ROS或热效应。超声具有非侵入性和高组织穿透能力, 可通过纳米颗粒介导的能量转换诱导空化效应、热效应或机械效应。交变磁场可用于触发磁响应纳米制剂, 并通过有效的能量转换产生大量的热量。因此, 本文将重点探讨本研究团队在“能量转换生物材料”的设计以及在光-热转换、光-化学能、超声-化学能、超声-热、磁-热和化学能-化学能等“能量转换纳米医学”领域的应用。

2 光-热能转换纳米医学

光-热能转换生物材料能够有效地吸收近红外光, 并将捕获的光能转换为热能, 迅速提升周围微环境的温度, 从而诱导癌细胞热消融^[11]。基于光热能量转换的纳米医学由于其具有的固有特性而备受关注, 如特异性靶向肿瘤区域, 最大限度地减少对邻近正常组织的损伤, 以及能够高效地消融多种类型的癌症^[12]。理想的光热能量转换生物材料在近红外区域(*near infrared*, *NIR*)具有较显著的吸收和较高的光热转换效率。此外, 无毒的光热能量转换材料能够通过典型的*EPR*效应富集到肿瘤区域, 提高纳米材料的光-热转化效率, 并且降低对周围正常组织的副作用^[13]。将多模式

的治疗手段和成像模式整合到单个纳米体系中, 可以实现多模式成像下的协同治疗。常见的光-热转换生物材料包括金属纳米粒子^[14]、碳基材料^[15]、二维(*two-dimensional*, *2D*)纳米材料^[16]以及具有*NIR*吸收的有机纳米粒子等^[17~19]。

具有超薄厚度的2D纳米材料表现出丰富的理化性能(包括光热转化性能、电子穿透性、X射线衰减和表面等离子共振等)和特殊的生物学效应(酶响应降解、细胞内吞、体内分布和代谢动力学等), 并在*NIR*区域具有良好的线性消光系数和优异的光热转换效率。基于此, 我们成功构建了一系列2D金属碳化物、金属氮化物或者金属碳氮化物(*MXenes*)作为光-热转换材料用于肿瘤的光热治疗。首次报道使用 Ti_3C_2 纳米片作为光热能量转换材料消融肿瘤细胞。通过HF蚀刻和进一步氢氧化四丙基铵(*tetrapropylammonium hydroxide*, *TPAOH*)插层的两步策略合成超薄 Ti_3C_2 纳米片, 我们发现, 大豆磷脂(*SP*)修饰的 Ti_3C_2 纳米片不仅没有表现出明显的体外和体内毒性, 而且在暴露于808 nm激光照射后表现出优异的体内光热消融性质(图1(a))^[20]。为了进一步提高*MXenes*的光热转换效率, 拓宽其在癌症治疗方面的应用, 我们构建了一种基于 Ta_4C_3 *MXenes*的新型多功能纳米体系, 用于光声成像(*photoacoustic imaging*, *PAI*)/计算机断层扫描(*computed tomography*, *CT*)成像引导下的光热消融肿瘤(图1(b))^[21]。

然而, 前期的基于*MXenes*的光热能量转换纳米医学, 使用的激发光源的波长主要集中在近红外第一窗口(*NIR-I*, 650~1000 nm)^[22]。与研究比较成熟的*NIR-I*激光比较, 近红外第二窗口(*NIR-II*, 1000~1700 nm)激光具有更深的组织穿透深度和更高的曝光上限(*maximum permissible exposure*, *MPE*)^[23]。因此, 近年来, *NIR-II*激发光源受到相关领域研究者的广泛关注^[24]。通过液相剥离方法得到的超薄 Nb_2C 纳米片, 作为一类新型的*MXenes*材料, 在*NIR-I*和*NIR-II*具有较高的光热转换效率, 分别为36.5%和45.65%。且在*NIR-I*和*NIR-II*的激光照射后, 能够高效地实现体内肿瘤的光热消融(图1(c))。此外, 聚乙烯吡咯烷酮(*polyvinyl pyrrolidone*, *PVP*)修饰的 Nb_2C 纳米片($\text{Nb}_2\text{C-PVP}$)具有良好的生物相容性, 在过氧化物酶的作用下能够快速降解。重要的是, 在*NIR-I*和*NIR-II*激光的照射下, $\text{Nb}_2\text{C-PVP}$ 产生大量的热, 其能够高效地抑制肿瘤细胞的增殖。这些研究

图 1 (a) 超薄 Ti_3C_2 纳米片的可控制备及其在光-热能量转换医学中的应用^[20]; (b) Ta_4C_3 纳米片的制备及其应用于PA/CT成像导航下的光热消融^[21]; (c) Nb_2C 纳米片的可控制备及其在NIR-I和NIR-II的光热消融^[24] (网络版彩图)

Figure 1 (a) Scheme of Ti_3C_2 nanosheets and their application in photo-energy to thermal energy conversion nanomedicine^[20]; (b) schematic illustration of the fabrication of Ta_4C_3 nanosheets and PA/CT dual-mode imaging-guided photothermal ablation^[21]; (c) synthesis of Nb_2C nanosheets and photothermal ablation in the NIR-I and NIR-II biowindows^[24] (color online).

为开辟新的MXenes纳米材料应用于光热能量转换纳米医学奠定了坚实的基础。

3 光-化学能转换纳米医学

光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)是一种典型的非侵入的治疗方式, 在临床上可用于治疗皮肤癌、食道癌和非小细胞肺癌^[25]。在特定波长的光激活下, 光-化学能转换材料(即光敏剂, photosensitizer, PS)能够将吸收的光能转移到组织中的氧气, 并转换为化学能, 产生强氧化性、有毒的ROS, 从而导致肿瘤细胞死亡^[26]。根据不同的光化学反应机制, PDT可分为两种类型: I型PDT和II型PDT。光照射后, PS从基态激活至单线态以及三重态。在I型PDT过程中, 三重激发态的PS可以直接与细胞基质发生反应并转移电子或质子以产生自由基, 生成的自由基也可以进一步与氧气作用形成超氧阴离子自由基和羟基自由基。对于II型PDT, 活化的PS通过II型光化学过程中的能量转移将三重态氧(triplet oxygen, $^3\text{O}_2$)转换为单线态氧(singlet oxygen, $^1\text{O}_2$)^[27]。因此, II型PDT只能在 O_2 充足的条件下进行, 而I型PDT反应过程不需要 O_2 参与, 即使在

乏氧环境中也会发生。然而, 目前临床上批准的PS主要通过II型PDT反应机制引起肿瘤细胞消融^[28]。

与其他传统治疗方式相比, PDT已成为临床治疗的重要方法, 能够从时间和空间上精准地控制其治疗过程, 不会对邻近健康组织和细胞造成伤害。此外, PDT可与其他治疗策略结合使用, 包括化学疗法、光热疗法、基因疗法和放射疗法等, 以提高其治疗效率。然而, 目前使用的大多数PS都具有明显的缺陷, 如在水溶液中容易团聚和血液循环时间短, 其将导致静脉注射困难和治疗效果降低。此外, 消光系数小、吸收波长较短以及选择性差等缺点限制了疏水PS在临床治疗中的应用^[29]。随着纳米药物的快速发展, 使用纳米载体运输PS可以克服传统PS不溶于水的难题^[30,31]。

为提高光治疗过程中的能量转换效率, 我们构建了NIR响应的多功能纳米体系用于多模式成像导航下的光热和PDT的协同治疗以及自产氧提高PDT治疗效率(图2(a))^[32]。疏水IR780同时作为光-热能和光-化学能的转换分子, 被包覆在纳米脂质体内, 可以提高IR780在肿瘤组织的富集量和延长其在体内的血液循环时间。此外, 基于全氟辛基溴(perfluorooctyl bromide, PFOB)构建的脂质体能够执行红细胞的功能用于氧气

输送, 缓解肿瘤微环境乏氧现象, 实现光能向化学能的有效转换, 提高PDT的治疗效果. 此外, 多模式成像, 如计算机断层扫描、光声和荧光多重成像为氧增强PDT治疗提供了精确导航. 此多功能纳米体系的成功构建为实现光能向化学能高效转换提供了一种新策略. 肿瘤乏氧阻碍了光能向化学能的转换以及有毒ROS的产生, 因此肿瘤微环境乏氧严重降低了氧依赖型抗癌模式(如PDT)的治疗功效. 基于此, 我们提出了一种新型的“热动力学”治疗模式, 实现光-热能-化学能的连锁转换, 并促进不依赖于氧气产生的自由基的高效释放, 从而诱导肿瘤细胞死亡(图2(b))^[33]. 首先, 我们在二维Nb₂C MXene纳米片的表面生长介孔二氧化硅层, 再在介孔二氧化硅的孔道内负载热敏型自由基引发剂(2,2'-Azobis[2-(2-imidazolin-2-yl)propane]dihydrochloride, AIPH). 在1064 nm NIR-II激光照射后, Nb₂C MXene的光热转换效应诱导包封的引发剂AIPH的快速释放和分解, 产生不依赖于氧气的自由基, 在正常氧和乏氧环境中, 均能诱导肿瘤细胞凋亡. 体外和体内评估已经证明, 我们设计的纳米体系具有协同光热和热动力学治疗的效果, 实现光-热能-化学能的高效连锁转换, 并完全抑制4T1肿瘤的增殖. 此研究工作开辟了NIR-II激光激发的光-热能-化学能转换的新型治疗模式.

4 超声-化学能转换纳米医学

超声-化学能转换生物材料能够实现超声能量向化学能的转换, 产生具有细胞毒性的ROS, 诱导肿瘤细胞凋亡/坏死^[34]. 此类基于超声-化学能转换生物材料(声敏剂)的非侵入性治疗方式, 即为声动力学治疗(sonodynamic therapy, SDT). 传统的基于光能-化学能转换材料(光敏剂)的治疗手段通常仅限于浅表肿瘤的治疗, 主要是由于可见光/NIR光在深部肿瘤组织中的穿透能力较差^[35]. 与可见光/NIR光相比, 超声具有良好的生物相容性, 更低的能量衰减, 能够穿透更深的肿瘤组织, 且能够在深层组织中精准地激活声敏剂, 实现超声-化学能的有效转换^[36].

常见的声敏剂, 包括无机声敏剂(titania, TiO₂)^[37]和有机超声敏剂如血卟啉、原卟啉IX和酞菁^[38], 已被广泛用于癌症SDT. 然而, 传统的有机声敏剂通常存在一些缺陷, 如水溶性差、在体内容易被快速清除、血

液循环时间短等, 将导致声敏剂在肿瘤区域的富集量较少, 从而降低其SDT效率. 研究表明, 在无机纳米粒子(如二氧化硅、上转换纳米材料、碳材料)表面负载有机声敏剂能够有效地改善有机光敏剂的SDT治疗效率^[34].

Park等^[37]已证实, TiO₂纳米粒子可用于浅表和非浅表肿瘤的SDT治疗. 与有机声敏剂相比, TiO₂纳米粒子比较稳定, 能够承受更长时间的超声暴露^[38]. 此外, TiO₂纳米粒子具有较高的抗氧化降解性能、优异的化学惰性, 且几乎不会引起免疫反应^[39]. 使用低强度超声激活TiO₂纳米粒子, 其能够产生ROS, 包括¹O₂、羟基自由基(hydroxyl radicals, ·OH)和超氧自由基(super-oxide free radicals, O₂⁻). 然而, 快速电子-空穴复合将导致ROS的产生效率降低^[40,41]. 为改善TiO₂的SDT治疗效率, 我们开发了一种新型的MnO_x/TiO₂-GR声敏剂, 其通过结合2D石墨烯纳米片与TiO₂纳米粒子, 从而增加ROS的释放量(图3(a))^[42]. 超声能够促进电子-空穴对的分离, 并进一步与肿瘤微环境中的H₂O和O₂作用产生ROS. MnO_x纳米颗粒的引入实现了pH响应的T₁加权核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI), 用于监测SDT治疗过程. 通过协同2D石墨烯优异的光热转换性能, 能够提高纳米复合材料的SDT治疗效率, 从而能够实现肿瘤的完全消融. 另外, 受传统光催化原理的启发, 我们构建了氧缺陷的黑色二氧化钛(TiO_{2-x})纳米结构, 增强电子-空穴对的分离, 通过协同SDT和光热治疗, 实现肿瘤的完全消融, 且肿瘤没有出现进一步复发(图3(b))^[43]. 本研究通过合理的调控TiO₂的理化性质, 拓宽了TiO₂纳米复合材料在能量转换纳米医学方面的应用.

研究表明, 稳定性差和肿瘤区域富集量少阻碍了大多数有机声敏剂(半卟啉、酞菁、玫瑰红和叶绿素衍生物)在SDT治疗中的进一步应用^[38]. 有机-无机骨架杂化的介孔空心二氧化硅(hollow mesoporous organosilica nanoparticles, HMONS)具有孔道结构规则、孔径均一、比表面积大和生物相容性良好等优点而可作为声敏剂的有效载体用于SDT^[44]. 此外, 将生物可降解的基团引入到有机框架中, 能够提高纳米载体的生物相容性和生物安全性^[45]. 基于此, 我们已成功构建了一种新型的多功能声敏剂(HMONs-MnPpIX)用于MRI导航下的SDT治疗^[46]. 通过将原卟啉共价负载到HMONS的孔道内部, 然后将卟啉环螯合Mn²⁺.

图 2 (a) 自供氧纳米脂质体用于多模式成像导航下的光-热/化学能的转换^[32]; (b) 多功能纳米体系AIPH@Nb₂C@mSiO₂用于乏氧肿瘤微环境的光-热-化学能的连锁转换^[33] (网络版彩图)

Figure 2 (a) Scheme of oxygen-evolving nano-liposome for photo-energy to thermal/chemical energy conversion under the guidance of multimodal imaging [32]; (b) schematic illustration of multifunctional AIPH@Nb₂C@mSiO₂ for photo-energy to thermal energy to chemical energy cascade conversion [33] (color online).

图 3 (a) 纳米复合体系MnO_x/TiO₂-GR用于MRI导航下的超声-化学能的转换^[42]; (b) 黑色二氧化钛TiO_{2-x}实现光-热和超声-化学能的协同转换^[43]; (c) 纳米体系HMONS-MnPpIX-PEG的制备及其在肿瘤声动力学治疗方面的应用^[44] (网络版彩图)

Figure 3 (a) Scheme of nanocomposite MnO_x/TiO₂-GR for sound energy to chemical energy conversion under the guidance of MRI [42]; (b) schematic presentation of black titania for synergistic photo energy to thermal energy and sound energy to chemical energy conversion [43]; (c) synthesis of HMONS-MnPpIX-PEG and its application in tumor sonodynamic therapy [44] (color online).

HMONS-PpIX在肿瘤的还原环境中能够迅速降解, 从而促进声敏剂原卟啉的快速释放, 实现超声能量向化学能的有效转换, 以增强SDT效果(图3(c)). 为缓解肿瘤微环境中的乏氧并进一步提高SDT治疗效果, 通过将HMONS的表面原位生长MnO_x纳米颗粒, 并进一步

修饰声敏剂PpIX和靶向基团甘氨酸-天冬氨酸五肽(arginine-glycine-aspartic acid, RGD), 构建智能纳米体系PpIX@HMONS-MnO_x-RGD^[47]. MnO_x纳米复合物可充当纳米酶, 促进肿瘤微环境中H₂O₂分解产生氧气. 体内和体外实验均已证实, 提高肿瘤微环境的氧气浓度

可以明显增强SDT功效, 促进超声能量向化学能的高效转换^[48].

5 超声-热能转换纳米医学

高密度聚焦超声治疗(high-intensity focused ultrasound, HIFU)作为一种非侵入和非辐射的治疗模式, 可以诱导目标肿瘤的不可逆破坏^[49]. 一方面, 沉积的超声能量可以被组织吸收并转换为热能, 释放大量的热量, 引起的快速升温可用于肿瘤的热消融. 另一方面, 聚焦的超声波束能够引起空化效应, 以及其固有的机械波性质会导致对肿瘤组织的机械损伤^[50]. 基于聚焦超声波束的强组织穿透能力, HIFU可用于治疗深部肿瘤. 此外, 实时超声成像可以方便地监控HIFU治疗过程^[51].

虽然HIFU为肿瘤热消融提供了有效的治疗策略, 然而, 超声能量随着穿透深度的增加而衰减严重以及对邻近正常组织的损伤, 是HIFU消融深层肿瘤面临的主要难题. 随着纳米医学和纳米技术的快速发展, 科学家们已经成功开发出一系列超声-热转换生物材料(HIFU增敏剂), 其能够调节肿瘤区域的声学微环境, 促进超声能量向热能转换^[52]. 例如, 有机微泡, 作为一类超声-热转换生物材料, 在高密度聚焦超声束的作用下, 可以产生回声气泡, 增强热效应和机械效应, 以提高HIFU治疗效率. 然而, 由于有机微泡的尺寸较大, 其在肿瘤区域富集量较少且在血液中的循环时间较短, 严重阻碍了其在体内肿瘤消融方面的应用^[53]. 实时的超声或MRI成像能够为HIFU治疗提供精确的导航. 我们设计的多功能锰基介孔纳米复合胶囊(mesoporous composite nanocapsules, MCNCs)可用于MRI精准导航下的HIFU治疗(图4(a))^[54]. MCNCs具有如下优势: (1) 具有顺磁性的锰氧化物高度分散在MCNCs的中空孔道内, 使其能够作为MRI成像的 T_1 加权造影剂, 为高效治疗提供精确导航; (2) 将全氟己烷(perfluorohexane, PFH)包覆在MCNCs的中空腔内可实现PFH在肿瘤组织的高效输运, 且大孔径的MCNCs方便气泡的穿透, 在高密度聚焦超声束的作用下, MCNCs能够精确地聚焦于兔肝脏的VX₂肿瘤区域, 实现高效协同治疗(图4(b)). 具有独特结构的MCNCs可用于装载和输运各种客体分子, 如化疗药物或HIFU增敏剂, 实现MRI导航下的化学治疗或HIFU治疗. 此外, 我们提出了氟离子

辅助蚀刻策略, 构建的“无机纳米脂质体”能够有效地包覆和输送疏水HIFU增敏剂, 实现超声-热能的高效转换, 提高HIFU治疗效率(图4(c))^[55].

6 磁-热能转换纳米医学

磁性纳米颗粒作为磁-热能转换生物材料, 暴露于交变磁场(alternating magnetic field, AMF)后, 能够将外界电磁能转换为热能, 在磁加热过程中发挥着至关重要的作用. 基于磁-热转换材料而发展的磁热疗(magnetic hyperthermia therapy, MHT)已成为有效的癌症治疗方式^[56]. 与传统的光热消融相比, MHT可以有效地聚焦于肿瘤组织并激活磁性介质, 实现对局部加热的精准控制, 在非交变磁场辐照区域不会产生毒性, 对正常组织几乎无损伤, 因此具有较高的特异性和生物安全性^[57]. 此外, AMF不受穿透深度的限制, 能够有效地穿透组织到达肿瘤病变部位, 克服了光穿透深度浅和超声在空气和组织中易被削弱的缺点^[58].

超顺磁 Fe_3O_4 纳米颗粒是目前最常使用的一类磁-热转换生物材料, 在外界AMF作用下能够有效地促进电磁能向热能的转换. 然而, 小尺寸的 Fe_3O_4 纳米颗粒易从靶向肿瘤组织中逃逸并可能泄漏到周围的正常组织中, 这将导致其治疗效率降低和毒副作用增强^[59]. 为进一步提高MHT的治疗功效, 通过将Fe粉均匀分布到液体PLGA中, 我们构建了一种智能相变材料(L-Fe/PLGA), 其在肿瘤区域能够快速产生相变(图5). 随后进行的局部MHT治疗能够改善MHT的治疗效果和降低毒副作用^[60]. 液体Fe/PLGA注射到肿瘤区域, 与水溶液接触后可快速转化为固体植入体, 并固定在肿瘤组织内. 在AMF作用后, 磁性植入体产生大量热量, 使得肿瘤区域局部升温, 有效地诱导肿瘤坏死, 实现肿瘤完全消除且不会引起肿瘤的进一步复发.

7 无机纳米酶促进化学能-化学能转换

无机纳米颗粒具有尺寸小、表面积大、丰富的表面/内部缺陷以及较高的反应活性等优势, 在癌症的早期诊断和治疗中具有较为突出的表现^[61]. 在肿瘤微环境中, 无机纳米颗粒活性位点的暴露可触发肿瘤微环境响应的催化化学反应, 实现化学能向化学能的有效转换. 例如, 氧化锰(manganese oxide, MnO_2)纳米颗粒

图 4 (a) 介孔纳米复合胶囊(MCNCs)的可控制备; (b) MCNCs用于MRI导航下的超声-热能的有效转换^[54]; (c) 氟离子辅助蚀刻构建的“无机纳米脂质体”用于细胞和活体内超声-热能的转换^[55] (网络版彩图)

Figure 4 (a) Fabrication of mesoporous composite nanocapsules (MCNCs); (b) efficient conversion from ultrasound energy to thermal energy under the guidance of MRI ^[54]; (c) construction of “inorganic nanoliposome” by F⁻ etching for ultrasound energy to thermal energy conversion *in vitro* and *in vivo* ^[55] (color online).

图 5 智能相变材料(L-Fe/PLGA)的构建及其在磁-热能转换方面的应用^[60] (网络版彩图)

Figure 5 Synthesis of phase-transformation material (L-Fe/PLGA) and its application for magnetic energy to thermal energy conversion ^[60] (color online).

可催化过量的过氧化氢(hydrogen peroxide, H_2O_2)分解, 在肿瘤组织内产生氧气, 有助于缓解肿瘤缺氧^[62]. 切伦柯夫辐射(Cherenkov radiation, CR)促进 TiO_2 实现化学能和化学能的转换, 产生ROS来杀死肿瘤细胞^[63]. 研究表明, 在肿瘤组织中引入纳米粒子, 能够引发多种特定的化学反应, 实现化学能向化学能的高效转换, 从而改善癌症治疗的效果. 因此, 纳米颗粒催化/触发/增强的化学反应, 能够实现对肿瘤的特异性治疗和诊断. 基于此, 我们构建了一类生物相容性纳米催化剂, 其在肿瘤微环境中会发生连锁催化反应, 促进化学能向化学能的有效转换, 诱导羟基自由基的产生, 实现高效肿瘤治疗^[64]. 通过将酶催化剂(葡萄糖氧化酶, glucose oxidase, GOD)和芬顿(Fenton)反应催化剂(Fe_3O_4 纳米

粒子)载入生物可降解的大孔径树枝状二氧化硅纳米粒子的孔道内, 以制备纳米催化剂GFD NCs (图6(a))^[65]. GFD NCs中的GOD能够有效地消耗肿瘤细胞中的葡萄糖, 同时产生大量的 H_2O_2 , 在酸性肿瘤微环境中, Fe_3O_4 纳米颗粒催化过量的 H_2O_2 产生羟基自由基, 以引发肿瘤细胞的凋亡/坏死(图6(b)). 将纳米催化剂GFD NCs引入肿瘤组织可触发肿瘤微环境中化学能-化学能的转换, 释放高浓度的羟基自由基, 以抑制肿瘤的增殖, 这为肿瘤的高效治疗提供了一种新策略, 同时提高纳米催化剂对肿瘤的特异性并减轻对正常组织和器官的副作用.

然而, 天然GOD具有固有的缺陷, 如制备和纯化成本高、稳定性较差, 这将阻碍其在肿瘤微环境中的

图6 (a) 纳米催化剂GFD NCs的制备; (b) 纳米催化剂GFD NCs触发肿瘤微环境中化学能-化学能的转换^[65] (网络版彩图)

Figure 6 (a) Synthesis of GFDs; (b) chemical energy to chemical energy conversion triggered by GFDs in tumor microenvironment ^[65] (color online).

生物学应用^[66]. 因此, 探索和开发具有稳定性高和低成本GOD替代品非常必要. 基于以上考虑, 我们构建了高效仿生无机纳米酶体系, 通过将超小粒径的Au和Fe₃O₄纳米颗粒装载入树枝状介孔二氧化硅纳米颗粒的孔道内部, 该纳米体系可用于触发肿瘤微环境响应的连锁催化反应^[67]. Au NPs作为独特的葡萄糖氧化酶颗粒模拟葡萄糖氧化酶能够特异地催化 β -D-葡萄糖氧化成葡萄糖酸和H₂O₂. 然后, Fe₃O₄颗粒通过典型的Fenton反应催化H₂O₂并释放有毒的羟基自由基, 实现化学能向化学能的有效转换, 诱导肿瘤细胞死亡(图7). 体内和体外实验证实, 构建得到的复合仿生纳米酶体系, 具有较高的纳米催化治疗功效, 能够有效地抑制肿瘤增殖, 抑制率约为69.08%. 因此, 通过合理设计具有多酶活性的生物相容性的无机纳米酶体系, 能够促进化学能向化学能的高效转换, 实现高效肿瘤治疗.

8 总结与展望

随着纳米技术和纳米医学的快速发展, 依赖于能

量转换的“能量转换纳米医学”在癌症治疗中发挥着重要的作用. 本综述总结了近年来本研究团队在“能量转换生物材料”(光-热转换、光-化学能转换、超声-化学能、超声-热能转换、磁-热转换和化学能-化学能转换)的设计及其在癌症治疗方面的应用研究. 能量转换材料, 如光-热转换生物材料、光-化学能转换生物材料、超声-化学能转换生物材料、超声-热能转换生物材料、磁-热转换生物材料以及化学能-化学能转换生物材料, 通过吸收光/超声/磁场/化学能量并将吸收的能量转换为热能或者化学能等能量形式, 有效地诱导肿瘤细胞死亡和抑制体内肿瘤生长. 与传统治疗(化疗、放疗和手术切除)相比, 能量转换生物材料介导的治疗方式, 由于其具有非侵入性, 并具有较强的组织穿透能力和对治疗剂量的精准调控等优势而受到广泛的关注和研究. 然而, 能量转换效率低是目前能量转换生物材料面临的重大难题. 因此, 设计出具有较高能量转换效率和特异性靶向肿瘤组织, 并具有良好生物相容性的“能量转换生物材料”对“能量转换纳米医学”的临床转化应用具有重要的意义. 包括如下4个方面: (1) 由于光

图7 仿生纳米酶体系的可控制备及其促进肿瘤微环境中化学能向化学能的转换^[67] (网络版彩图)

Figure 7 Synthesis of biomimetic nanozyme and chemical energy to chemical energy conversion in tumor microenvironment^[67] (color online).

在肿瘤组织中的穿透深度有限, 使得基于光能-化学能/热能转化的纳米医学仅限于浅表型肿瘤的治疗. 与 NIR-I 激光相比较, NIR-II 激光具有更强的组织穿透性. 因此, 开发出在 NIR-II 区域具有较强吸收和较高光能-化学能/热能转换效率的纳米材料对提高 PDT/PTT 的治疗效率将会起到关键作用. (2) 超声不受穿透深度的影响以及其非侵入的特点, 使得超声纳米医学在肿瘤治疗领域具有良好的应用前景. 然而, 关于 SDT/HIFU 的治疗机理, 目前尚不明确. 因此, 对 SDT/HIFU 治疗机理的深入研究将为提高能量转换效率提供精确的理论指导. (3) 交变磁场触发的磁热疗仍然有很多问题亟待解决. 例如, 小尺寸的磁性纳米颗粒易从肿瘤组织中逃逸并可能泄漏到周围的正常组织中. 因此, 将磁性纳米颗粒表面进行修饰, 延长了磁性纳米颗粒的血液循环时间, 并能够实现磁性纳米颗粒的特异性递送. 此外,

为精确刺激和调节磁性纳米颗粒在肿瘤微环境中的行为, 开发纳米尺度的温度测量设备来实时监测磁性纳米制剂表面的实际温度对提高电磁能向热能的有效转化起了非常关键的作用. (4) 另外, 同时具备多模式成像模式和治疗手段于一体的纳米材料, 可实现多模式成像导航下的高效协同治疗. 例如, 免疫治疗作为一种新兴的治疗手段, 可以唤醒体内的免疫系统, 抑制肿瘤转移, 从而能够有效清除远处的转移瘤. 因此, 结合免疫治疗与磁热疗、HIFU 治疗、声动力治疗、光热治疗等治疗模式, 可以高效地抑制深层肿瘤以及远处转移瘤的增殖.

虽然该研究领域仍有许多未解决的关键科学问题, 但我们相信, 通过不同背景的多学科研究者的共同努力, 能量转换生物材料在不久的将来会应用于临床癌症的治疗.

参考文献

- 1 Cleary AS, Leonard TL, Gestl SA, Gunther EJ. *Nature*, 2014, 508: 113–117
- 2 Cheng L, Wang C, Feng L, Yang K, Liu Z. *Chem Rev*, 2014, 114: 10869–10939
- 3 Yang K, Feng L, Shi X, Liu Z. *Chem Soc Rev*, 2013, 42: 530–547
- 4 Zhu LL, Zhao HY, Zhou ZY, Xia YH, Wang ZG, Ran HT, Li P, Ren JL. *Nano Lett*, 2018, 18: 1831–1841
- 5 Cheng K, Sano M, Jenkins CH, Zhang G, Vernekehl D, Zhao W, Wei C, Zhang Y, Zhang Z, Liu Y, Cheng Z, Xing L. *ACS Nano*, 2018, 12: 4946–4958
- 6 Di Corato R, Béalle G, Kolosnjaj-Tabi J, Espinosa A, Clément O, Silva AKA, Ménager C, Wilhelm C. *ACS Nano*, 2015, 9: 2904–2916
- 7 Fu C, He F, Tan L, Ren X, Zhang W, Liu T, Wang J, Ren J, Chen X, Meng X. *Nanoscale*, 2017, 9: 14846–14853
- 8 Weaver CL, LaRosa JM, Luo X, Cui XT. *ACS Nano*, 2014, 8: 1834–1843
- 9 Zhang K, Li P, Chen H, Bo X, Li X, Xu H. *ACS Nano*, 2016, 10: 2549–2558
- 10 Nicolas J, Mura S, Brambilla D, Mackiewicz N, Couvreur P. *Chem Soc Rev*, 2013, 42: 1147–1235
- 11 Abadeer NS, Murphy CJ. *J Phys Chem C*, 2016, 120: 4691–4716
- 12 Jung HS, Verwilt P, Sharma A, Shin J, Sessler JL, Kim JS. *Chem Soc Rev*, 2018, 47: 2280–2297
- 13 Chen YW, Su YL, Hu SH, Chen SY. *Adv Drug Deliver Rev*, 2016, 105: 190–204
- 14 Huang P, Rong P, Lin J, Li W, Yan X, Zhang MG, Nie L, Niu G, Lu J, Wang W, Chen X. *J Am Chem Soc*, 2014, 136: 8307–8313
- 15 Ge J, Jia Q, Liu W, Guo L, Liu Q, Lan M, Zhang H, Meng X, Wang P. *Adv Mater*, 2015, 27: 4169–4177
- 16 Chen Y, Wang L, Shi J. *Nano Today*, 2016, 11: 292–308
- 17 Tan X, Luo S, Long L, Wang Y, Wang D, Fang S, Ouyang Q, Su Y, Cheng T, Shi C. *Adv Mater*, 2017, 29: 1704196
- 18 Lü B, Chen Y, Li P, Wang B, Müllen K, Yin M. *Nat Commun*, 2019, 10: 767
- 19 Liu C, Zhang S, Li J, Wei J, Müllen K, Yin M. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 1638–1642
- 20 Lin H, Wang X, Yu L, Chen Y, Shi J. *Nano Lett*, 2017, 17: 384–391
- 21 Lin H, Wang Y, Gao S, Chen Y, Shi J. *Adv Mater*, 2018, 30: 1703284
- 22 Li R, Zhang L, Shi L, Wang P. *ACS Nano*, 2017, 11: 3752–3759
- 23 Ding X, Liow CH, Zhang M, Huang R, Li C, Shen H, Liu M, Zou Y, Gao N, Zhang Z, Li Y, Wang Q, Li S, Jiang J. *J Am Chem Soc*, 2014, 136: 15684–15693
- 24 Lin H, Gao S, Dai C, Chen Y, Shi J. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 16235–16247

- 25 Fan W, Huang P, Chen X. *Chem Soc Rev*, 2016, 45: 6488–6519
- 26 Lucky SS, Soo KC, Zhang Y. *Chem Rev*, 2015, 115: 1990–2042
- 27 Castano AP, Demidova TN, Hamblin MR. *Photodiagn Photodyn Ther*, 2004, 1: 279–293
- 28 Fan W, Yung B, Huang P, Chen X. *Chem Rev*, 2017, 117: 13566–13638
- 29 Li X, Lee S, Yoon J. *Chem Soc Rev*, 2018, 47: 1174–1188
- 30 Zhou Z, Song J, Nie L, Chen X. *Chem Soc Rev*, 2016, 45: 6597–6626
- 31 Ji C, Gao Q, Dong X, Yin W, Gu Z, Gan Z, Zhao Y, Yin M. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57: 11384–11388
- 32 Zhang L, Wang D, Yang K, Sheng D, Tan B, Wang Z, Ran H, Yi H, Zhong Y, Lin H, Chen Y. *Adv Sci*, 2018, 5: 1800049
- 33 Xiang H, Lin H, Yu L, Chen Y. *ACS Nano*, 2019, 13: 2223–2235
- 34 Qian X, Zheng Y, Chen Y. *Adv Mater*, 2016, 28: 8097–8129
- 35 Zhou Y, Han X, Jing X, Chen Y. *Adv Healthcare Mater*, 2017, 6: 1700646
- 36 Qian X, Han X, Chen Y. *Biomaterials*, 2017, 142: 13–30
- 37 Deepagan VG, You DG, Um W, Ko H, Kwon S, Choi KY, Yi GR, Lee JY, Lee DS, Kim K, Kwon IC, Park JH. *Nano Lett*, 2016, 16: 6257–6264
- 38 Chen YW, Liu TY, Chang PH, Hsu PH, Liu HL, Lin HC, Chen SY. *Nanoscale*, 2016, 8: 12648–12657
- 39 Wei BX, Zhao L, Wang TJ, Gao H, Wu HX, Jin Y. *Adv Powder Tech*, 2013, 24: 708–713
- 40 Fabian E, Landsiedel R, Ma-Hock L, Wiench K, Wohlleben W, van Ravenzwaay B. *Arch Toxicol*, 2008, 82: 151–157
- 41 Konovalova TA, Lawrence J, Kispert LD. *J Photochem Photobiol A-Chem*, 2004, 162: 1–8
- 42 Dai C, Zhang S, Liu Z, Wu R, Chen Y. *ACS Nano*, 2017, 11: 9467–9480
- 43 Han X, Huang J, Jing X, Yang D, Lin H, Wang Z, Li P, Chen Y. *ACS Nano*, 2018, 12: 4545–4555
- 44 Lee JE, Lee N, Kim T, Kim J, Hyeon T. *Acc Chem Res*, 2011, 44: 893–902
- 45 Chen Y, Shi J. *Adv Mater*, 2016, 28: 3235–3272
- 46 Huang P, Qian X, Chen Y, Yu L, Lin H, Wang L, Zhu Y, Shi J. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 1275–1284
- 47 Zhu P, Chen Y, Shi J. *ACS Nano*, 2018, 12: 3780–3795
- 48 Li Z, Han J, Yu L, Qian X, Xing H, Lin H, Wu M, Yang T, Chen Y. *Adv Funct Mater*, 2018, 28: 1800145
- 49 Al-Bataineh O, Jenne J, Huber P. *Cancer Treatment Rev*, 2012, 38: 346–353
- 50 Tang H, Zheng Y, Chen Y. *Adv Mater*, 2017, 29: 1604105
- 51 Liu T, Zhang N, Wang Z, Wu M, Chen Y, Ma M, Chen H, Shi J. *ACS Nano*, 2017, 11: 9093–9102
- 52 Ma M, Xu H, Chen H, Jia X, Zhang K, Wang Q, Zheng S, Wu R, Yao M, Cai X, Li F, Shi J. *Adv Mater*, 2014, 26: 7378–7385
- 53 Schmitz G. *Basic Res Cardiol*, 2008, 103: 174–181
- 54 Chen Y, Chen H, Sun Y, Zheng Y, Zeng D, Li F, Zhang S, Wang X, Zhang K, Ma M, He Q, Zhang L, Shi J. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50: 12505–12509
- 55 Chen Y, Gao Y, Chen H, Zeng D, Li Y, Zheng Y, Li F, Ji X, Wang X, Chen F, He Q, Zhang L, Shi J. *Adv Funct Mater*, 2012, 22: 1586–1597
- 56 Huang H, Delikanli S, Zeng H, Ferkey DM, Pralle A. *Nat Nanotech*, 2010, 5: 602–606
- 57 Kong SD, Zhang W, Lee JH, Brammer K, Lal R, Karin M, Jin S. *Nano Lett*, 2010, 10: 5088–5092
- 58 Lee N, Yoo D, Ling D, Cho MH, Hyeon T, Cheon J. *Chem Rev*, 2015, 115: 10637–10689
- 59 Shah BP, Pasquale N, De G, Tan T, Ma J, Lee KB. *ACS Nano*, 2014, 8: 9379–9387
- 60 Chen Y, Jiang L, Wang R, Lu M, Zhang Q, Zhou Y, Wang Z, Lu G, Liang P, Ran H, Chen H, Zheng Y. *Adv Mater*, 2014, 26: 7468–7473
- 61 Lin H, Chen Y, Shi J. *Chem Soc Rev*, 2018, 47: 1938–1958
- 62 Chen Q, Feng L, Liu J, Zhu W, Dong Z, Wu Y, Liu Z. *Adv Mater*, 2016, 28: 7129–7136
- 63 Kotagiri N, Sudlow GP, Akers WJ, Achilefu S. *Nat Nanotech*, 2015, 10: 370–379
- 64 Feng W, Han X, Wang R, Gao X, Hu P, Yue W, Chen Y, Shi J. *Adv Mater*, 2019, 31: 1805919
- 65 Huo M, Wang L, Chen Y, Shi J. *Nat Commun*, 2017, 8: 357
- 66 Kotov NA. *Science*, 2010, 330: 188–189
- 67 Gao S, Lin H, Zhang H, Yao H, Chen Y, Shi J. *Adv Sci*, 2019, 6: 1801733

Energy-conversion nanomedicine and biomaterials

Huijing Xiang, Yu Chen^{*}

State Key Laboratory of High Performance Ceramics and Superfine Microstructure, Shanghai Institute of Ceramics, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200050, China

**Corresponding author (email: chenyu@mail.sic.ac.cn)*

Abstract: Severe side effects on the surrounding normal tissues and low therapeutic efficiency hinder the further biomedical applications of conventional cancer therapies (chemotherapy, radiotherapy, surgery, etc.). With the rapid development of nanotechnology and nanomedicine, energy-conversion biomaterial-mediated therapies have received extensive attention due to their non-invasive feature, high tissue-penetration depth and precise regulation of therapeutic doses. In this review, we summarize our recent research progress on the design of energy-conversion biomaterials (photo-to-thermal energy conversion, photo-to-chemical energy conversion, ultrasound-to-chemical energy, ultrasound-to-thermal energy conversion, magnetic field-to-thermal energy conversion, and chemical energy-to-chemical energy conversion) and their application in cancer treatment, and discuss the prospects and challenges of energy-conversion nanomedicine in the future clinical translation.

Keywords: energy-converting nanomedicine, near-infrared light, ultrasound, magnetic field, thermal energy, chemical energy

doi: [10.1360/SSC-2019-0034](https://doi.org/10.1360/SSC-2019-0034)