化学动力学疗法: 芬顿化学与生物医学的融合

陈小妍, 刘艳颜*, 步文博*

华东师范大学化学与分子工程学院, 上海市绿色化学与化工过程绿色化重点实验室, 上海 200062

*通讯作者, E-mail: liuyanyan@chem.ecnu.edu.cn; wbbu@chem.ecnu.edu.cn

收稿日期: 2019-10-17; 接受日期: 2019-12-03; 网络版发表日期: 2020-01-20

国家杰出青年科学基金(编号: 51725202)和国家自然科学基金(编号: 51872094)资助项目

摘要 化学动力学疗法(chemodynamic therapy, CDT)是以肿瘤病灶区微环境的弱酸性为反应条件, 以过表达的 H_2O_2 等为反应原料, 过渡金属纳米材料为催化剂, 引发肿瘤细胞内芬顿或类芬顿反应, 催化 H_2O_2 产生羟基自由基($\cdot\text{OH}$)等强氧化性的活性物种, 诱导肿瘤细胞凋亡, 是一类新型的肿瘤治疗技术. 本文基于芬顿/类芬顿的反应原理与机制, 系统分析了该类反应如何通过功能纳米材料的设计与制备、肿瘤微环境的调控以及外源能量场的辅助等优化方法和策略, 最终获得快速、高效的CDT抗肿瘤疗效. 最后, 展望了CDT的潜在应用、发展趋势和挑战, 为今后发展其他新型肿瘤治疗策略提供了借鉴性研究思路.

关键词 芬顿/类芬顿反应, 化学动力学疗法, 过渡金属纳米材料, 肿瘤微环境

1 引言

芬顿反应是指在亚铁离子(Fe^{2+})作用下, 催化 H_2O_2 生成强氧化性羟基自由基($\cdot\text{OH}$)的一类经典反应, 已被广泛用于降解污水中难以去除的有机物, 实现污水净化^[1-3]. 近年来, 科研人员借助于纳米技术和纳米材料, 不断探索并尝试把该类反应扩展到生态环境领域之外的其他领域^[4-8]. 在生物医学领域, 恶性肿瘤的发生发展造就了其独特的微环境, 如弱酸性^[9]、 H_2O_2 过表达^[10]、过氧化氢酶的低活性^[11]和乏氧^[12]等, 这类特殊的微环境不仅为肿瘤提供了适宜的生长条件, 同时也加剧了肿瘤的侵袭性和转移性^[13-15]. 但也正是肿瘤组织不同于正常组织的特异性微环境, 为肿瘤高效选择性治疗提供了可能. 例如, 利用肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)激活的纳米药物,

主要为药物载体类材料^[16-18], 但通常存在药物负载量低而疗效不显著, 药物易泄露而损害正常组织的缺点. 当前临床主流肿瘤治疗方法, 如放疗、化疗等, 是把X射线^[19]或化疗药物(如替拉扎明TPZ和阿霉素DOX)^[20-22]等引入肿瘤区, 受激产生的活性氧(reactive oxygen species, ROS), 可用于高效杀死癌细胞, 且不产生耐药性. 青蒿素对疟疾的治疗机理是利用患者体内血红素中的铁, 催化打开青蒿素中的过氧桥, 以形成ROS, 用以破坏疟原虫生物膜成分, 导致疟原虫死亡, 其反应本质即为经典的芬顿反应^[23,24]. 基于肿瘤特殊微环境, 同样可以考虑引入特定的催化剂, 激活芬顿/类芬顿反应, 高效产生 $\cdot\text{OH}$ 杀伤肿瘤细胞, 从而实现对肿瘤的高效治疗.

基于此, 2016年, 本课题组^[25]提出一类新型的肿瘤治疗方法: 化学动力学疗法(chemodynamic ther-

引用格式: Chen X, Liu Y, Bu W. Chemodynamic therapy: integration of Fenton chemistry and biomedicine. *Sci Sin Chim*, 2020, 50: 159-172, doi: 10.1360/SSC-2019-0128

apy, CDT), 定义为以肿瘤病灶区微环境的弱酸性为反应条件, 过表达的 H_2O_2 等为反应原料, 过渡金属纳米材料为催化剂, 原位引发肿瘤细胞内芬顿/类芬顿反应, 催化 H_2O_2 产生 $\cdot\text{OH}$ 等强氧化性的活性物种, 诱导肿瘤细胞凋亡. 具体过程为: 纳米催化粒子到达瘤区后, 在 H^+ 作用下解离出功能性离子, 激活芬顿反应, 催化 H_2O_2 产生 $\cdot\text{OH}$, 进而氧化肿瘤细胞膜、蛋白分子及DNA等以触发细胞凋亡; 而在正常组织的弱碱条件及少量 H_2O_2 的环境下, 该反应无法进行, 从而保证了其对正常组织的安全性^[26]. 相比于化疗、放疗、光热疗法和光动力学疗法, CDT更具肿瘤特异性和选择性, 全身毒副作用低; 治疗过程无需外场激发, 对设备要求低, 治疗费用低. 事实上, CDT在抗癌领域已有应用, 如博来霉素(bleomycin)、蒽环类药物等DNA靶向药物^[27~29], 其作用过程需要联合铁离子, 催化芬顿反应产生自由基以破坏DNA, 其疗效取决于铁离子及微环境中 H^+ 和 H_2O_2 浓度. 功能纳米材料的出现, 可以提高芬顿/类芬顿反应效率, 从而显著提升CDT疗效.

本文依据芬顿/类芬顿反应的原理与机制, 系统分析阐述了优化该类反应的方法和策略^[30], 包括纳米催化剂的选择(铁基/非铁基、均相/非均相、有机/无机等), 肿瘤微环境的调控(降低瘤内pH、增加反应底物 H_2O_2 、减少抗氧化剂谷胱甘肽(GSH)等), 外源能量场的辅助(光、热、超声、电和磁场等), 以获得快速、高效的CDT抗肿瘤治疗; 同时, 展望了CDT疗法的潜在应用、发展趋势和挑战, 为今后发展其他新型肿瘤治疗策略提供了借鉴性的研究思路.

2 纳米材料的选择

催化剂(材料)在芬顿/类芬顿反应中, 具有不可替代性, 因此, 纳米材料(铁基/非铁基、有机/无机、均相/非均相等)的设计与制备至关重要.

2.1 铁基纳米材料

对铁基纳米材料而言, 提高CDT效率的首要条件, 是增加肿瘤区自由的二价铁离子含量. 肿瘤细胞由于其葡萄糖代谢水平增加而产生大量乳酸, 导致肿瘤微环境呈现偏酸性特征^[31]. 铁基纳米材料恰好可借助肿瘤区酸性微环境, 快速分解释放二价铁离子. 众所周

知, 晶体材料由于纳米晶粒内原子的有序排列, 使其晶体结构较为稳定而难以酸分解; 相对而言, 非晶玻璃态材料由于其无序的原子排列结构, 赋予其较高的酸解特性. 因此, 非晶态铁基纳米材料非常适合用于CDT, 但严苛的合成条件限制了其发展和应用. 2016年, 本课题组^[25]提出了基于非晶铁(AFeNPs)的“化学动力学疗法”新概念(图1(a)). 该策略是基于非晶铁纳米颗粒在肿瘤微环境先酸解离、再过氧化氢歧化的逻辑响应关系, 高效催化瘤内芬顿反应, 显著提高了肿瘤治疗的特异性; CDT在瘤内原位产生羟基自由基, 导致不可逆的线粒体破坏、DNA链断裂以及蛋白和生物膜的氧化, 无需施加外源性能量场, 避免了光源组织穿透深度限制和放疗X射线所引起的副作用. 值得一提的是, 这类具有逻辑关系响应的内源性治疗策略, 高效利用肿瘤微环境, 最终产物为生物安全的铁离子, 避免了传统药物载体活体内长期滞留的潜在毒性. 相比于晶态的单质Fe纳米颗粒(FeNPs), AFeNPs可快速响应酸性微环境, 按需释放足量 Fe^{2+} 以激活CDT(图1(b, c)), 但在中性条件下, Fe^{2+} 释放极为缓慢, 因此其对整个生物体具有良好的安全性. 但在实际污水处理过程中, 芬顿反应最适pH为3~4, 且pH越低, 催化剂活性越强, $\cdot\text{OH}$ 产率也越高. 而肿瘤微环境pH值仅为6.8, 对于传统酸依赖型芬顿纳米催化剂, 其对肿瘤CDT作用效率极为有限, 因此, 开发不受pH影响的芬顿纳米材料意义重大.

为了克服传统铁基纳米材料催化芬顿反应时的酸依赖性难题, 本课题组基于络合策略, 将铁离子与电子穿梭体——磷钨酸根相结合, 设计并制备了一种新型铁基磷钨酸合半胱氨酸铁CDT纳米催化剂(FePWNP), 实现了全pH下的CDT抗肿瘤治疗. 磷钨酸根可在低质子浓度下实现 Fe^{3+} 到 Fe^{2+} 的高效转换, 因此FePWNP可在肿瘤区内部的微酸区和浅表层的中性区激活芬顿反应, 实现了从肿瘤表层到内部的肿瘤化学动力学全治疗, 克服了酸依赖型CDT治疗剂对表层中性pH肿瘤区无能为力的缺陷, 极大拓宽了铁基化学动力学治疗剂的设计思路与应用范围^[32]. 其他体系的铁基纳米材料, 包括铁氧化物^[33~35]、 $[\text{FeO}(\text{OH})_n]$ ^[36]和 $\text{M}(\text{Sn}, \text{Mn})\text{Fe}_2\text{O}_4$ ^[37,38]也已经用于CDT, 但并没有聚焦于增加催化剂 Fe^{2+} 离子的研究.

图 1 (a) AFeNPs的制备. (b, c) 不同pH溶液中AFeNPs和FeNPs时间依赖铁离子释放^[25]. (d) SiO₂@MnO₂作为CDT增强剂用于肿瘤治疗的作用机制. (e, f) MB在Mn²⁺介导下的类芬顿反应下的降解. (g) 柱状图显示了MB在不同组的降解百分比^[40] (网络版彩图)

Figure 1 (a) Preparation of AFeNPs. (b, c) Time-dependent ion release from FeNPs and AFeNPs at different pH values^[25]. (d) The mechanism underlying the effects of MnO₂ as an enhanced CDT agent for cancer. (e) UV/Vis absorption spectra and photo (inset) of MB after degradation by the Mn²⁺-mediated Fenton-like reaction in different solutions. (f) MB degradation of different groups. (g) Bar graph showing the percentage of MB degradation in various groups^[40] (color online).

2.2 非铁基纳米材料

与芬顿反应过程类似, 多类非铁基过渡金属离子 (Mn²⁺、Ti³⁺、Cu²⁺、Co²⁺等)也可以作为催化剂^[39], 分解H₂O₂产生·OH, 该过程被广泛定义为类芬顿反应. 2018年, Chen等^[40]制备了SiO₂@MnO₂核壳结构纳米颗粒, 实现GSH激活的Mn基CDT (图1(d)). 纳米颗粒在肿瘤区微环境中, MnO₂壳层与高浓度的GSH发生氧化还原反应, 生成Mn²⁺和氧化型谷胱甘肽(GSSG); Mn²⁺可在富含HCO₃⁻/CO₂的生理环境中启动类芬顿反应, 催化分解H₂O₂生成·OH. 同时, 由于GSH的消耗, 肿瘤区抗氧化性降低, 有利于瞬时·OH累积对肿瘤细胞造成无法修复的损伤. 亚甲基蓝(MB)降解实验, 证实了·OH的高效产生. 相比于H₂O₂和MnCl₂实验组, NaHCO₃/CO₂缓冲液的加入, 可显著提高次甲基蓝降解效率, 证明了HCO₃⁻/CO₂对高效Mn²⁺-基CDT的必要性 (图1(e)). 另外, 当溶液GSH浓度高达10 mM时, 该纳米颗粒依然可有效降解MB, 且相比没有MnO₂的对照组明显提高1.3倍, 说明MnO₂确实可清除GSH, 提高·OH的最终产量 (图1(f, g)). 因此, 结合肿瘤特殊微环境, 发

挥更多非铁基过渡金属纳米材料的功能, 也有望显著提高CDT效率. 值得一提的是, 非铁基过渡金属离子发生芬顿反应的最适pH与铁离子不同, 如铜离子反应所需的最适酸度更接近肿瘤弱酸性环境. 因此, 开发一种能与肿瘤微环境pH更匹配的非铁基过渡金属纳米材料, 对于高效的CDT抗肿瘤治疗具有重要意义.

2.3 金属-有机纳米材料

相比于无机纳米材料, 金属-有机纳米材料(金属-有机纳米络合物、纳米金属-有机框架材料(nMOFs))具有更强的设计性和功能附加性, 已被用于疾病治疗和影像诊断^[41~44]. 在芬顿反应过程中, Fe²⁺催化H₂O₂生成自由基, 同时Fe²⁺被氧化为Fe³⁺; Fe³⁺易于结合OH⁻, 生成Fe(OH)₃沉淀, 进而阻止了芬顿反应的循环进行. 金属-有机络合物对金属离子的束缚作用可有效避免金属离子沉淀生成, 同时引入还原性有机配体, 可辅助Fe³⁺/Fe²⁺间的还原, 加速芬顿反应, 提高整体反应效率. 2018年, Zhang等^[45]构建了Fe³⁺-单宁酸金属-有机纳米络合物(MPN), 并将其包覆于载有葡萄糖氧化酶(GOx)的沸石咪唑框架(ZIF)外表面, 得到

GOx@ZIF@MPN, 用以实现ATP响应的高效CDT抗肿瘤治疗(图2(a)).

GOx@ZIF@MPN到达瘤区后, 响应过表达的ATP, 分解MPN后释放 Fe^{3+} 和单宁酸; 在肿瘤偏酸环境下, 单宁酸可加速 Fe^{3+} 还原为高催化活性的 Fe^{2+} ; 而暴露出的ZIF可快速释放GOx, GOx催化分解肿瘤区过量葡萄糖生成 H_2O_2 , 进而提高 $\cdot\text{OH}$ 产率, 最终实现ATP响应型“自催化”芬顿反应纳米体系, 显著增强CDT疗效(图2(b~d)).

nMOFs作为一类典型的晶体杂化材料, 由于具有孔隙率高、比表面积大、生物安全性好等优点, 已被广泛用于药物分子装载、放疗增敏及CDT治疗. Ranji-Burachaloo等^[46]成功制备了Fe基MOF, 并在其表面修饰靶向配体叶酸(rMOF-FA), 用以肿瘤内CDT. rMOF-FA靶向进入瘤区后, 在肿瘤酸性微环境中, 快速分解释放铁离子, 用于催化CDT; 而在中性环境中, 该MOF

结构稳定, 表现出良好的生物安全性. rMOF-FA在 $\text{pH}\sim 5.0$ 时, 铁离子释放率约为100%, 而在中性溶液中, 几乎不释放, 与非晶铁的反应性和特异性一致. 2019年, Lin等^[47]构建了一种新型Cu-卟啉(TBP) nMOF, 用以调控自由基增强的肿瘤免疫治疗. 基于Cu-TBP的酸响应性降解, nMOFs可以在肿瘤内有效释放 Cu^{2+} 和 H_4TBP (图3(a, b)); 其中, Cu^{2+} 催化类芬顿反应, 产生 $\cdot\text{OH}$, 而 H_4TBP 介导光触发的光动力学治疗, 产生单线态氧; 结合PD-L1抗体, 使nMOFs调控的自由基治疗不仅可以消除局部肿瘤, 而且还可以引发荷瘤鼠全身抗肿瘤免疫, 抑制和缩小远端肿瘤(图3(c~f)).

Chen等^[48]制备出球-椭球“双面神”结构的可生物降解的介孔硅基纳米反应器, 通过 SiO_2 骨架上不同过渡金属的掺杂, 实现了高效的CDT抗肿瘤治疗. 目前, 越来越多的研究聚焦于新颖、高效CDT纳米催化剂的探索与开发, 同时将CDT与其他疗法相结合, 彼此协

图 2 (a) GOx@ZIF@MPN纳米颗粒自供 H_2O_2 和加速Fe(III)/Fe(II)转化的机理示意图. (b) GOx@ZIF@MPN作为ATP响应的自催化芬顿反应的抗肿瘤机理图. (c) Glucose存在下, 材料与4T1细胞共孵育的存活率. (d) 各组小鼠的相对肿瘤体积. *** $P<0.001$ ^[45] (网络版彩图)

Figure2 (a) Illustration of the mechanism of self-supplied H_2O_2 and acceleration of Fe(III)/Fe(II) conversion in the GOx@ZIF@MPN nanosystem. (b) Schematic illustration of GOx@ZIF@MPN as an ATP-responsive autocatalytic Fenton nanoparticle for tumor ablation. (c) Viability of 4T1 cells after incubating with different samples in the presence of glucose. (d) Relative tumor volume of mice in different groups. Red arrow refers to the time of administration. *** $P<0.001$ ^[45] (color online).

图 3 (a) Cu-TBP 纳米颗粒治疗肿瘤细胞的作用原理图. (b) 由游离 H₂TBP 的紫外可见吸收定量的 Cu-TBP 于 pH 7.4, 6.5, 5.5 和 4.5 下的时间相关分解图. (c) 非光照(左)和光照(右)条件, CuCl₂、H₂TBP 和 Cu-TBP 对 B16F10 细胞的存活率. (d, e) PBS(+), α-PD-L1(+), Cu-TBP(+), 或 Cu-TBP(+) 加 α-PD-L1 处理过的 B16F10 双侧荷瘤小鼠的原位肿瘤和远位肿瘤的生长曲线. (f) PBS(+), α-PD-L1(+), Cu-TBP(+) 和 Cu-TBP(+) 加 α-PD-L1 处理过的 B16F10 双侧荷瘤小鼠的生长曲线^[47] (网络版彩图)

Figure 3 (a) Schematic diagram of Cu-TBP nanoparticles in the treatment of tumor cells. (b) Time-dependent decomposition of Cu-TBP at pH 7.4, 6.5, 5.5, and 4.5 quantified by UV-Vis absorption of free H₂TBP. (c) MTS assay of CuCl₂, H₂TBP, or Cu-TBP against B16F10 cells without (left) or with (right) light irradiation. Averaged (d) primary and (e) distant tumor growth curves of B16F10 bilateral tumor-bearing mice treated with PBS(+), α-PD-L1(+), Cu-TBP(+), or Cu-TBP(+) plus α-PD-L1; *n*=6. (f) Survival curves of B16F10 bilateral tumor-bearing mice treated with PBS(+), α-PD-L1(+), Cu-TBP(+), or Cu-TBP(+) plus α-PD-L1; *n*=6 [47] (color online).

同, 相互增效. 随着对肿瘤生物特性的不断研究及对 CDT 作用过程理解得不断深入, 未来更为合理化和智能化的 CDT 纳米催化剂将不断涌现, 甚至可针对不同瘤株或不同个体, 对材料进行设计或筛选, 以期获得理想、高效、特异的 CDT 抗肿瘤治疗.

3 肿瘤微环境的调控

CDT 效率不仅受控于催化剂活性, 也受限于肿瘤反应环境(pH、H₂O₂及 GSH 量)的影响. 因此, 合理调控并优化 CDT 反应条件(降低 pH、上调 H₂O₂、下调 GSH 等)的策略研究表现出强大的应用潜力.

3.1 降低 pH

芬顿反应过程需足量的 H⁺ 抑制铁离子沉积、促进 H₂O₂ 分解, 通常最佳 pH 为 2~4^[49]. 肿瘤微环境呈现弱酸性, 其 pH 约为 6.5~7.0, 而肿瘤细胞核及胞内溶酶体酸性较强, pH 分别约为 5.0 和 4.5^[50]. 因此, 对于大部分纳米催化材料, 肿瘤区微酸环境会限制其芬顿反应的

催化效率, 降低 CDT 抗肿瘤疗效. 因此, 降低肿瘤微环境的 pH 或靶向输送纳米催化剂至胞内细胞核或溶酶体^[51,52], 可优化芬顿反应条件以提高 CDT 效率.

Shi 等^[53] 构建了包封有 siRNA 的小尺寸非晶氧化铁(AIO)纳米粒子(~14.6 nm) (图 4(a)), 避免了 siRNA 的酶降解及在血液循环时的大量释放. 材料经血液循环到达瘤区后, 由于 AIO 尺寸较小, 可穿透进入肿瘤内部, 酸解释放铁离子和 siRNA; siRNA 沉默细胞膜表面上调的单羧酸转运蛋白(MCT4), 抑制胞内乳酸/H⁺ 的外排, 诱导细胞酸中毒, 并可进一步上调胞内 H₂O₂ 含量, 优化了芬顿反应条件, 增强了自由基产率; 进一步, 自由基氧化破坏胞内溶酶体膜结构, 加速纳米颗粒逃逸溶酶体, 最终获得高效的基因/CDT 联合抗肿瘤治疗 (图 4(b)). 如图 4(c) 所示, 与载有 Cy5.5-siRNA 的聚合物相比, AIONPs 可穿透到肿瘤的深层组织, 提高了 CDT 整体抗肿瘤效率. 另外, 蛋白质印记和免疫荧光染色 (图 4(d, e)) 结果证实, AIONPs 可下调 MCT4 的表达, 即 siRNA 沉默 MCT4 的表达. MCT4 沉默后的 PC3 细胞中 H₂O₂ 浓度显著增加, 这是由细胞内酸积累所致 (图 4

图 4 (a, b) AIONRNiNPs合成过程及抗肿瘤作用原理图. (c) AIONPs (上)和聚合物负载Cy5.5-siRNA (下)在3D球体模型中共培养4 h后的组织渗透图. 不同处理条件下的PC3细胞内MCT4的Western Blot (d)和免疫荧光染色(e). (f) MCT4 siRNA处理及未处理下, PC3细胞中ROS的产生. (g) 不同处理条件下的荷瘤小鼠及肿瘤组织图^[53] (网络版彩图)

Figure 4 (a) Illustration of the synthesis and (b) multiple functions of AIO RNAi NPs. (c) Tissue penetration of AIO NPs (upper panel) and polymer NPs (lower panel) loaded with Cy5.5-siRNA in a 3D spheroid model after 4 h incubation. (d) Western Blot and (e) immunofluorescence staining for MCT4 in PC3 cells treated with NP (siControl) or NP-(siMCT4). (f) ROS production in PC3 cells treated with or without the MCT4 siRNA. (g) Representative photos of tumour-bearing mice and tumour tissues from various groups ^[53] (color online).

(f). 总之, MCT4表达被抑制, AIONPs在活体中展现出对肿瘤生长很强的抑制作用(图4(g)).

2019年, 本课题组^[54]提出重塑肿瘤微环境“酸中毒”的自增强无定型铁(AFeNPs@CAI) CDT疗法. AFeNPs@CAI负载碳酸酐酶抑制剂(CAI)可以抑制与肿瘤酸性微环境相关的碳酸酐酶蛋白(CA IX). 材料到达瘤区后, 释放CAI抑制H⁺外排, 导致H⁺滞留于细胞内, 细胞内酸性的增加促进了CDT的高效发生, 另一方面细胞外酸性的降低减少了细胞外基质的降解, 在一定程度上抑制了肿瘤细胞的转移.

肿瘤偏酸微环境是MCT4蛋白、Na⁺/H⁺交换泵、碳酸酐酶和质子泵等共同调控的结果, 因此, 该功能蛋白的特异性抑制剂、纳米材料或者药物等, 具有抑制肿瘤生长的潜力, 甚至可通过降低胞外微环境的酸性, 抑制肿瘤的侵袭和转移.

3.2 上调H₂O₂

相比于正常组织的H₂O₂浓度(约20 nM), 肿瘤细胞内H₂O₂浓度可上调至100 μM^[26], 但对芬顿反应而言, 该浓度仍然偏低, 无法进行高效的CDT. Wang等^[55]利用L-抗坏血酸(PA)可刺激细胞上调H₂O₂的特性, 构建了L-PA和二茂铁羧酸十六烷基酯(DFc)纳米胶束, 通过上调瘤区H₂O₂量, 用于增强CDT抗肿瘤效果(图5(a,

b)). 利用对苯二甲酸钠和•OH的反应产物2-羟基对苯二甲酸钠, 425 nm处荧光强度监测•OH的存在. 结果显示, 单独PA或DFc的荧光强度几乎没有变化, 而PA/Fc-胶束在3 h后, 荧光强度显著增加, 证明了•OH的大量产生(图5(c)). 同时, 不同实验组的彗星实验(图5(d)), 揭示了DNA的损伤情况, 证实PA/Fc-胶束对DNA具有显著的破坏作用(图5(e)). Huo等^[56]制备了可降解的树枝状介孔二氧化硅(DMS)纳米颗粒, 通过装载天然葡萄糖氧化酶(GOD)和超小Fe₃O₄纳米颗粒, 研究其CDT抗肿瘤效果. 纳米颗粒扩散进入瘤区后, 利用DMS酸响应降解释放的GOD和Fe₃O₄; GOD催化葡萄糖产生H₂O₂, 用以Fe₃O₄激活的芬顿反应, 产生大量•OH. 细胞双染钙黄绿素-AM/PI结果显示, 该纳米材料体系可显著杀死4T1细胞. 活体实验显示, 注射纳米材料30 min后, 血糖显著下降, 1 h后血糖逐渐恢复, 表明GOD可以消耗葡萄糖. 然而, GOD消耗葡萄糖的过程, 同时也消耗了氧气, 导致瘤区缺氧, 进而抑制了H₂O₂的产生; GOD对肿瘤微环境并不具有靶向性, 也能与正常组织中的葡萄糖发生反应, 降低了该反应的特异选择性. 因此, 基于GOD类上调H₂O₂的策略仍有待进一步完善.

2019年, 我们设计了TEM响应性释放ROS (H₂O₂&•OH分子)的高生物安全性的纳米前药^[57]——

图 5 (a) PA/Fc-胶束的合成. (b) 利用聚合物胶束的芬顿反应治疗肿瘤的示意图. (c) 10%血清中三组实验组共孵育后, 2-羟基对苯二甲酸在425 nm波长下的荧光强度的变化($n=3$). (d) 4T1细胞和MCF-7细胞的彗星实验结果. 标尺: 100 nm. (e) 不同组的DNA损伤, 由彗星尾巴的比例决定($n=10$). ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ [55] (网络版彩图)

Figure 5 (a) Synthesis of PA/Fc-micelles. (b) Schematic of the application of polymeric micelles for cancer therapy using Fenton reactions. (c) Changes in the fluorescence intensity of 2-hydroxyterephthalic acid recorded at a wavelength of 425 nm after an incubation with three groups in 10% serum-containing medium. Mean $\pm$ S.D. ($n=3$). (d) Results of the comet assay using 4T1 cells and MCF-7 cells treated with various agents. Scale bars: 100 nm. (e) DNA damage in different groups, as determined from the ratio of the comet tail. Mean $\pm$ S.D. ($n=10$). ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ [55] (color online).

转铁蛋白修饰的 MgO_2 纳米片(TMNSs). TMNSs可快速响应肿瘤酸性微环境释放大量 H_2O_2 , 并由转铁蛋白经芬顿反应催化生成 $\cdot\text{OH}$, 用于高效的癌细胞特异性分子动力学治疗(MDT). 而在正常组织中, TMNSs降解速率较缓慢, 且由于正常组织中过氧化氢酶功能正常, 足以清除分解产物—— H_2O_2 以保障材料良好的生物安全性. 值得注意的是, 材料作用后终产物(Mg^{2+} 、 H_2O 、 O_2)均无毒, 克服了现有纳米制剂和商业药物在体内的潜在副作用, 具有极大的临床转化应用前景.

3.3 下调GSH

研究表明, 肿瘤内普遍上调的GSH水平, 使得肿瘤细胞对自由基类疗法(放疗、化疗、光动力学疗法、CDT等)具有较强耐受性. 因此, 下调瘤区GSH对增强CDT疗效十分必要. 考虑到 $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$ 间较低的还原电势(~ 0.16 V), GSH可以还原 Cu^{2+} 为高催化活性的 Cu^+ , 同时GSH被氧化为GSSG, 不再具有抗氧化性. 相比于 Fe^{2+} 或 Mn^{2+} , 高还原活性的 Cu^+ 催化芬顿反应, 无论是在动力学上还是在热力学上均具有优势. 然而遗憾的是, 自由的铜离子毒性较高, 无法直接用于生物体内的CDT治疗. 2018年, 本课题组[58]利用Cu-巯基间的强配位作用, 构建了 Cu^{2+} -半胱氨酸纳米催化剂(Cu-Cys

NPs), 借助于瘤区GSH的激活, 实现了高效的Cu基类芬顿反应, 用于CDT抗肿瘤治疗. 如图6(a)所示, 纳米颗粒到达瘤区时, Cu-Cys NPs响应GSH产生 Cu^+ -Cys, 进而高效催化芬顿反应. 图6(b)显示, 由于材料配位骨架的稳定性, 该铜基类芬顿反应可以在中性条件下产生 $\cdot\text{OH}$. Cu-Cys NPs分别与不同瘤株癌细胞和不同种类正常细胞共孵育24 h (左)和48 h (右)后, 肿瘤细胞内产生大量 $\cdot\text{OH}$, 且肿瘤细胞存活率普遍低于正常组细胞(图6(c, d)). 活体实验结果表明, Cu-Cys NPs对肿瘤生长具有显著的抑制作用. 在铜离子的存在下, 双硫仑具有极佳的抗肿瘤活性, 然而递送铜离子与双硫仑抗肿瘤药物的效率却非常低. DCC是双硫仑的代谢产物, 在铜离子协同下表现出类似的抗肿瘤活性. 2019年, He等[59]利用Cu离子和羧基的配位调控策略, 构筑了可高效装载 $\text{Cu}(\text{DCC})_2$ 化疗药物的聚合物纳米催化剂. 体外抗癌研究证实, 负载 $\text{Cu}(\text{DCC})_2$ 的纳米颗粒, 可以使 $\text{Cu}(\text{DCC})_2$ 的化疗和Cu基CDT治疗成为可能. $\text{Cu}(\text{DCC})_2$ 既具有化疗作用, 同时 Cu^{2+} 在GSH还原作用下, 可转化为高催化活性的 Cu^+ 参与CDT反应, 高效产生 $\cdot\text{OH}$ 杀伤肿瘤. 因此, 下调瘤区GSH对于显著提升CDT疗效的意义重大.

肿瘤微环境中的酸性和过表达的 H_2O_2 , 有利于芬

图 6 (a) Cu-Cys NPs的合成步骤和铜基纳米颗粒介导的CDT作用机理. (b) MB降解实验显示pH 7.4时, Cu⁺和H₂O₂发生芬顿反应产生•OH. 反应时间为4 h, 插图照片显示了不同条件下的MB颜色. (c) Cu-Cys NPs处理前后ADSCs和MCF-7R细胞的ROS染色. 标尺为50 μm. (d) Cu-Cys NPs分别与不同瘤株癌细胞和不同种类正常细胞共孵育24 h (左)和48 h (右)后, CCK-8结果显示肿瘤细胞存活率普遍低于正常组细胞. (e) 治疗期间肿瘤体积变化^[58] (网络版彩图)

Figure 6 (a) Schematic of the Cu-Cys NPs synthetic process and the copper-containing nanoformulation mediated CDT. (b) MB degradation showing •OH generation from the Fenton-like reaction between Cu⁺ and H₂O₂ at pH 7.4. The reaction time was 4 h, and the inset photo shows the MB color under different conditions. (c) ROS staining in ADSCs and MCF-7R cells before and after Cu-Cys NPs treatment. Scale bar: 50 μm. (d) Cu-Cys NPs was co-incubated with different cancer cells and normal cells for 24 h (left) and 48 h (right). CCK-8 results showed that the survival rate of tumor cells was generally lower than that of normal cells. (e) Tumor size change during therapy^[58] (color online).

顿反应的发生和•OH的大量生成, 但该反应对环境的特殊依赖性, 在一定程度上限制了CDT抗肿瘤的疗效. 上调H₂O₂以增大•OH产量, 及下调GSH以减少•OH的清除和消耗, 这两种策略在一定程度上相辅相成, 不可分割, 因此, 合理设计并制备功能化CDT纳米催化剂, 用于同时实现上述两种策略, 可显著提高胞内•OH产率, 增强细胞氧化损伤, 进而实现CDT高效抗肿瘤治疗.

4 外部能量场的刺激

芬顿/类芬顿反应过程中, 外部能量场(光、热、超声、磁场和电场等)的引入, 可显著提高反应动力学, 加快反应速率, 提高CDT效率.

4.1 光

光作为常用的外源刺激手段, 具有波长可控、强度可调 and 精准聚焦等优点, 且低成本、效率高、安全无创等优点使其更具有吸引力. 目前, 光触发类纳米

材料已经广泛用于肿瘤成像和治疗研究, 如光声成像、荧光成像、光热疗法、光动力疗法和化疗的光响应药物释放等. 光诱导芬顿反应^[60-64]广泛应用于提升芬顿反应的速率, 光源采用紫外光(UV), 促进Fe³⁺向Fe²⁺的还原转换, 缩短限速步骤的反应时间, 从而提高芬顿反应整体效率. 但对光诱导CDT而言, UV光源对正常组织有光损伤, 且在活体组织中穿透深度极低, 无法到达深部肿瘤或肿瘤内部. 稀土上转换发光纳米颗粒(upconversion nanoparticles, UCNPs), 可将生物安全性高、组织穿透深度大的近红外光(NIR)转换成紫外/可见光(UV/Vis)^[65], 已广泛应用于纳米医学的相关研究^[66-68].

2017年, 本课题组^[69]成功设计了UCNP@mSiO₂-Ru²⁺/Fe²⁺ (UCSRF)纳米材料体系, 以线粒体内DNA为靶点, 实现了NIR光-芬顿反应, 用于CDT抗肿瘤治疗. 如图7(a)所示, 纳米粒子到达瘤区后, Ru²⁺复合物可靶向进入胞内线粒体; NIR光照时, UCNPs发出的UV/Vis, 用以增强Fe²⁺基-芬顿反应, 产生的•OH损伤线粒体的DNA, 最终导致细胞凋亡. 生物电子显微镜、能量色

图 7 (a) UCSRF的合成及抗肿瘤机制图。(b) UCSRF在胞内线粒体的生物电子显微镜。(c) 共聚焦成像和不同纳米材料在HepG2细胞的线性扫描图。(d) DCFH-DA探针检测不同组HepG2细胞 $\cdot\text{OH}$ 产生。(e) HepG2细胞在不同治疗过程中细胞凋亡的体外存活率(** $P < 0.01$ 和*** $P < 0.001$)。(f) 不同组在治疗12 d内的相对肿瘤体积。(g) 不同组近红外光照3 d后肿瘤组织的H&E染色^[69](网络版彩图)

Figure 7 (a) Schematic of the procedures used to synthesize UCSRF and a mitochondrial DNA-targeted and NIR-initiated photochemical therapy (PCT) for cancer. (b) Bio-TEM image of UCSRF in cellular mitochondria. (c) Confocal images and the quantification of fluorescent intensity of the line scanning profiles of HepG2 cells treated with different nanomaterials. (d) CLSM images of HepG2 cells from various groups reveal the generation of $\cdot\text{OH}$ using DCFH-DA as the probe. (e) *In vitro* viability of HepG2 cells undergoing apoptosis in response to different treatments (** $P < 0.01$ and *** $P < 0.001$). (f) Relative tumour volumes in groups receiving different treatments for 12 d. (g) H&E staining of the tumour tissue sections from different groups of mice 3 d after NIR irradiation^[69] (color online).

散谱(EDS, 图7(b))和荧光成像结果(图7(c))显示, UCSRF在细胞内选择性靶向进入线粒体。细胞水平活性氧检测结果显示, 相比之下, NIR照射下UCS-Ru²⁺/Fe²⁺组的绿色荧光强度最强, 即 $\cdot\text{OH}$ 产率最高(图7(d)), 且与细胞凋亡(图7(e))结果一致。活体实验结果进一步证实, UCSRF显著抑制了肿瘤生长(图7(f, g))。随着对纳米材料研究的深入, NIR光源的应用已从NIR-I窗(700~900 nm), 拓展到NIR-II窗(1000~1700 nm), 相应的NIR-CDT材料也在不断研究探索中。2019年, Zhang等^[70]制备了一维Fe₂P纳米棒, 在NIR-II (1064 nm)激光

照射下, 展现出优异的光热效应以增强芬顿效应。进一步研究证实, 超声能量场也可增加Fe₂P的芬顿催化效应, 并可实现肿瘤的光声(PA)/MRI成像。基于金属磷化物的芬顿催化剂, 不仅克服了光疗法中光源组织穿透深度低的缺点, 且为多功能芬顿纳米材料体系的未来研究提供了借鉴性研究思路。

4.2 热

众所周知, 温度升高可显著增强芬顿反应动力学, 提升反应速率, 因此, 温度(热)的引入可增强CDT整体

效率. 2017年, 本课题组^[71]提出利用 FeS_2 铁基纳米材料优异的光热转换能力, 辅助促进 FeS_2 在CDT过程中 $\cdot\text{OH}$ 的产生效率, 显著提升了化学动力学疗法的治疗效果, 实现了光热治疗与化学动力学治疗的协同增强治疗(图8(a)). 纳米颗粒到达瘤区后, NIR光照下, FeS_2 -PEG可将光能转化为局部热, 一方面, 在肿瘤酸性微环境中, 温度升高, 铁离子的释放速率会加快; 另一方面, 芬顿反应符合准一级动力学模型, 存在一定势垒, 温度上升, 也会加快反应速率, 提高 $\cdot\text{OH}$ 的产生效率. 同时, 较高的温度可以加速 $\cdot\text{OH}$ 氧化胞内蛋白、脂质体及DNA等生物分子, 对细胞造成不可逆转性的损伤, 达到破坏并杀死癌细胞的目的, 显著增强CDT的整体抗癌疗效. EPR谱图表明(图8(b)), 同等条件下, 热的引入可显著提升 $\cdot\text{OH}$ 产量; MB降解速率也随温度的升高而不断增加(图8(c)). 活体肿瘤治疗结果(图8(d))进一步证实, NIR光照 FeS_2 -PEG纳米颗粒可显著抑制肿瘤生长. NIR激光照射间接产生热, 为其他材料体系利用热增强CDT的研究提供了借鉴.

4.3 超声

超声波是指频率约为20 kHz的声波, 具有安全性高、破坏性小、可实时监测等优势, 已被用于临床疾病的诊断和治疗. 当超声波穿过液体时, 液体循环压

缩膨胀以减小外施压力, 而当压力增大至无法克服, 就会产生超声空化效应, 即大量微泡不断形成, 生长至爆破. 微泡在爆破瞬间, 积蓄的能量瞬时释放, 压力可达几万kPa, 温度可达上千K. 如此高的能量可用于肿瘤消融, 也可用于增强催化剂活性. 因此, 超声的引入可增强芬顿反应催化剂的活性, 进而增强CDT效率. 2019年, Gao等^[72]设计制备了pH响应的 $\text{GOD}@\text{CaCO}_3\text{-Fe}_3\text{O}_4$ 纳米催化剂, 并提出超声-CDT疗法这一概念. 肿瘤酸性微环境分解 CaCO_3 释放GOD, 超声空化作用增强了GOD催化葡萄糖生成 H_2O_2 , 同时, 加速芬顿反应速率及反应物质间能量传递, 产生大量 $\cdot\text{OH}$, 诱导细胞死亡(图9(a)). MB降解实验结果显示, $\text{GOD}@\text{CaCO}_3\text{-Fe}_3\text{O}_4$ 具有优异的催化降解染料效果(图9(b)), 是由于超声增强了芬顿反应产物 $\cdot\text{OH}$ 的总生成量(图9(c)). 活体肿瘤治疗实验结果进一步证实, 超声可辅助增强CDT, 显著抑制了肿瘤生长(图9(d, e)).

5 总结与展望

传统放疗、化疗等肿瘤治疗技术, 副作用大导致患者生存质量差, 且易进化出耐药性而致使肿瘤治疗失败. 因此, 探索并发展更为高效、简便的肿瘤治疗方式具有十分重要的研究意义和临床价值. CDT疗法

图 8 (a) FeS_2 -PEG自增强MRI和CDT/PTT的示意图. (b) DMPO作为自旋捕获剂的EPR光谱. (c) 不同实验组的MB降解情况. (d) 双侧4T1异植瘤Balb/c小鼠治疗后不同时间的代表性图像^[71] (网络版彩图)

Figure 8 (a) Schematic of the FeS_2 -PEG-mediated self-enhanced MRI and CDT/PTT. (b) EPR spectra obtained using the 5,5-dimethyl-1-pyrroline Noxide (DMPO) as the spin trap after different treatments. (c) Decolourized MB data from different groups. (d) Representative images of Balb/c mice with bilateral 4T1 tumour xenografts captured at different times after treatment ^[71] (color online).

图 9 (a) GOD@CaCO₃-Fe₃O₄纳米颗粒的合成方法及超声-CDT抗肿瘤的机理. (b) 不同处理条件下的MB降解情况. (c) DCFH-DA活性氧探针监测不同处理条件下胞内ROS的产生情况. (d) 不同治疗组肿瘤体积的生长变化及(e)相应的肿瘤组织的切片和治疗12 d后荷瘤鼠的照片^[72] (网络版彩图)

Figure 9 (a) The synthetic procedure for GOD@CaCO₃-Fe₃O₄ particles and schematic illustration of ultrasound-chemodynamic strategy to cancer. (b) Decolorization rate of MB solution. (c) Fluorescence images of A549 cells stained with ROS fluorescence probe DCFH-DA. (d) Tumor volumes of mice in different groups within 12 d of treatments. (e) H&E-staining of the tumor tissue section with different treatments. Photograph of mice randomly selected from each group after 12 d of treatment^[72] (color online).

作为一种肿瘤特异性的新型治疗技术, 备受科研人员的关注. 更重要的是, CDT是利用肿瘤特异性微环境诱导激活的芬顿/类芬顿反应, 这类具有逻辑响应关系的内源性治疗策略, 可高效利用肿瘤微环境, 且最终产物为生物安全的铁离子, 避免了传统药物载体活体内长期滞留的潜在毒性, 具有较强的临床转化潜力.

本文基于芬顿/类芬顿反应的原理与机制, 系统分析了该类反应的方法和优化策略, 总结了CDT疗法的最新进展, 从纳米催化剂的选择(铁基/非铁基、均相/非均相、有机/无机等), 肿瘤微环境的调控(降低瘤内pH、增加反应底物H₂O₂、减少抗氧化剂谷胱甘肽等), 外源能量场的辅助(光、热、超声、电和磁场等), 系统探讨了这些策略用于增强CDT的优点和不足. 自从2016年本课题组提出CDT疗法, 近三年来, CDT展现出了非凡活力, 基于CDT的高水平研究论文及评述性报道不断涌现, 现已成为化学、材料学、物理学、生命科学和临床医学等多学科交叉领域的前沿方向.

虽然CDT领域得到快速发展, 但依然存在以下关键问题亟待解决: (1) 如何设计和调控过渡金属功能材料的元素组分和拓扑结构, 使其具备更高效的芬顿反应或类芬顿反应能力, 增加肿瘤区羟基自由基的量; (2) 需要从分子层面上深入探索高效的CDT途径, 为进一步提升CDT疗效提供指导; (3) 需进一步改善CDT针对肿瘤微环境的特异性, 避免对正常组织潜在的毒副

作用, 同时, 迫切需要引入先进的影像诊断技术, 期望实现对肿瘤病灶区实时监测和评估CDT治疗效果^[73,74].

在如何提高CDT效果方面, 我们认为催化领域的知识点可以为CDT研究策略提供借鉴性研究思路. 例如, 在材料设计方面, 某些多金属氧酸盐(POMs)^[75]可作为代表性的pH非依赖性催化剂, 高效诱导类芬顿反应的发生; MOFs材料的发展也为CDT提供了广泛的选择, 如在CDT中选择适合的Fe离子功能单元用作磁共振造影剂^[76], 实现CDT需求的功能化^[77]. 其次, 可通过调控肿瘤微环境以优化CDT反应, 如降低肿瘤的氧分压以降低瘤内pH, 抑制有氧糖酵解而增加乳酸的积累等; 进一步, 金属过氧化物作为储H₂O₂材料, 显著增加瘤内H₂O₂含量. 最后, 外加能量场的引入, 可用于增强芬顿/类芬顿反应的动力学, 提高CDT整体效率. 如光场下MOFs作为CDT制剂可用于光治疗^[78]; 磁场已被证实可以刺激磁性纳米材料产热, 间接提高CDT疗效; 一些含有过氧键的不稳定分子在超声作用下也可以产生H₂O₂, 提升CDT过程中·OH产量; 当CDT疗法与临床射频消融技术(利用电场产生热疗)联合应用时, 也能充分发挥其潜力.

总之, CDT作为目前研究的前沿和热门, 尽管存在一些尚未解决的问题, 但发展态势迅猛, 研究者仍在不断追求和设计满足CDT效益需求的最优纳米催化剂, 同时结合先进的诊断疗法, 为癌症治疗或者其他疾病

改善提供具体、有效和安全的方案。当前亟需对CDT领域进行学科布局, 相信经过系统深入研究, CDT有望成为继化疗、放疗和光学治疗等肿瘤临床治疗技术之后下一个极具临床应用潜力的新型肿瘤治疗技术。

参考文献

- 1 Pignatello JJ, Oliveros E, MacKay A. *Crit Rev Environ Sci Tech*, 2006, 36: 1–84
- 2 Chamarro E, Marco A, Esplugas S. *Water Res*, 2001, 35: 1047–1051
- 3 Gomes HT, Miranda SM, Sampaio MJ, Silva AMT, Faria JL. *Catal Today*, 2009, 151: 153–158
- 4 Li R, Jin X, Megharaj M, Naidu R, Chen Z. *Chem Eng J*, 2015, 264: 587–594
- 5 Yang X, Xu X, Xu J, Han Y. *J Am Chem Soc*, 2013, 135: 16058–16061
- 6 Saputra E, Muhammad S, Sun H, Ang HM, Tadé MO, Wang S. *Environ Sci Technol*, 2013, 47: 5882–5887
- 7 Kimura H, Tsuto K, Wakisawa T, Kazumi Y, Inaya Y. *Appl Catal A-Gen*, 1995, 123: 323
- 8 Zhou X, Zhang Y, Wang C, Wu X, Yang Y, Zheng B, Wu H, Guo S, Zhang J. *ACS Nano*, 2012, 6: 6592–6599
- 9 Gatenby RA, Gillies RJ. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4: 891–899
- 10 Chen Q, Liang C, Sun X, Chen J, Yang Z, Zhao H, Feng L, Liu Z. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114: 5343–5348
- 11 Nishikawa M, Tamada A, Kumai H, Yamashita F, Hashida M. *Int J Cancer*, 2002, 99: 474–479
- 12 Reynolds TY, Rockwell S, Glazer PM. *Cancer Res*, 1996, 56: 5754–5757
- 13 Whiteside TL. *Oncogene*, 2008, 27: 5904–5912
- 14 Goubran HA, Kotb RR, Stakiw J, Emara ME, Burnouf T. *Cancer Growth Metastasis*, 2014, 7: CGM.S11285
- 15 Kahlert C, Kalluri R. *J Mol Med*, 2013, 91: 431–437
- 16 Chen Q, Feng L, Liu J, Zhu W, Dong Z, Wu Y, Liu Z. *Adv Mater*, 2016, 28: 7129–7136
- 17 Climent E, Bernardos A, Martinez-Manez R, Maquieira A, Marcos MD, Pastor-Navarro N, Puchades R, Sancenon F, Soto J, Amoros P. *J Am Chem Soc*, 2009, 131: 14075–14080
- 18 Sawant RM, Hurley JP, Salmaso S, Kale A, Tolcheva E, Levchenko TS, Torchilin VP. *Bioconj Chem*, 2006, 17: 943–949
- 19 Fletcher GH. *Textbook of Radiotherapy*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1973
- 20 Brown JM. *Br J Cancer*, 1993, 67: 1163–1170
- 21 Peters KB, Brown JM. *Cancer Res*, 2002, 62: 5248–5253
- 22 Mizutani H, Tada-Oikawa S, Hiraku Y, Kojima M, Kawanishi S. *Life Sci*, 2005, 76: 1439–1453
- 23 Golenser J, Waknine JH, Krugliak M, Hunt NH, Grau GE. *Int J Parasitol*, 2006, 36: 1427–1441
- 24 Krishna S, Uhlemann AC, Haynes RK. *Drug Resistance Updates*, 2004, 7: 233–244
- 25 Zhang C, Bu W, Ni D, Zhang S, Li Q, Yao Z, Zhang J, Yao H, Wang Z, Shi J. *Angew Chem*, 2016, 128: 2141–2146
- 26 Zhai S, Hu X, Hu Y, Wu B, Xing D. *Biomaterials*, 2017, 121: 41–54
- 27 D'Andrea AD, Haseltine WA. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1978, 75: 3608–3612
- 28 Kappus H, Sies H. *Experientia*, 1981, 37: 1233–1241
- 29 Nohl H, Jordan W. *Biochem Biophys Res Commun*, 1983, 114: 197–205
- 30 Freund R, Lächelt U, Gruber T, Rühle B, Wuttke S. *ACS Nano*, 2018, 12: 2094–2105
- 31 Hsu PP, Sabatini DM. *Cell*, 2008, 134: 703–707
- 32 Zhao P, Tang Z, Chen X, He Z, He X, Zhang M, Liu Y, Ren D, Zhao K, Bu W. *Mater Horiz*, 2019, 6: 369–374
- 33 An Q, Sun C, Li D, Xu K, Guo J, Wang C. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2013, 5: 13248–13257
- 34 Wang D, Zhou J, Chen R, Shi R, Xia G, Zhou S, Liu Z, Zhang NQ, Wang H, Guo Z, Chen Q. *Biomaterials*, 2016, 107: 88–101
- 35 Wang L, Huo M, Chen Y, Shi J. *Biomaterials*, 2018, 163: 1–13
- 36 Chan EWC, Bennet D, Baek P, Barker D, Kim S, Travas-Sejdic J. *Biomacromolecules*, 2018, 19: 1456–1468
- 37 Lee KT, Lu YJ, Mi FL, Burnouf T, Wei YT, Chiu SC, Chuang EY, Lu SY. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9: 1273–1279
- 38 Matuschek M, Singh DP, Jeong HH, Nesterov M, Weiss T, Fischer P, Neubrech F, Liu N. *Small*, 2018, 14: 1870028
- 39 Ye W, Zhao B, Gao H, Huang J, Zhang X. *J Porous Mater*, 2016, 23: 301–310

- 40 Lin LS, Song J, Song L, Ke K, Liu Y, Zhou Z, Shen Z, Li J, Yang Z, Tang W, Niu G, Yang HH, Chen X. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57: 4902–4906
- 41 Chen W, Wu C. *Dalton Trans*, 2018, 47: 2114–2133
- 42 Wuttke S, Lismont M, Escudero A, Rungtaweeworani B, Parak WJ. *Biomaterials*, 2017, 123: 172–183
- 43 Giménez-Marqués M, Hidalgo T, Serre C, Horcajada P. *Coord Chem Rev*, 2016, 307: 342–360
- 44 Furukawa S, Reboul J, Diring S, Sumida K, Kitagawa S. *Chem Soc Rev*, 2014, 43: 5700–5734
- 45 Zhang L, Wan SS, Li CX, Xu L, Cheng H, Zhang XZ. *Nano Lett*, 2018, 18: 7609–7618
- 46 Ranji-Burachaloo H, Karimi F, Xie K, Fu Q, Gurr PA, Dunstan DE, Qiao GG. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9: 33599–33608
- 47 Ni K, Aung T, Li S, Fatuzzo N, Liang X, Lin W. *Chem*, 2019, 5: 1892–1913
- 48 Liu CG, Han YH, Zhang JT, Kankala RK, Wang SB, Chen AZ. *Chem Eng J*, 2019, 370: 1188–1199
- 49 Kang YW, Hwang KY. *Water Res*, 2000, 34: 2786–2790
- 50 Vogt M, Kunath K, Dressman JB. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 68: 283–288
- 51 Ranji-Burachaloo H, Gurr PA, Dunstan DE, Qiao GG. *ACS Nano*, 2018, 12: 11819–11837
- 52 Zhang YX, Zhao YY, Shen J, Sun X, Liu Y, Liu H, Wang Y, Wang J. *Nano Lett*, 2019, 19: 2774–2783
- 53 Liu Y, Ji X, Tong WWL, Askhatova D, Yang T, Cheng H, Wang Y, Shi J. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57: 1510–1513
- 54 Chen X, Zhang H, Zhang M, Zhao P, Song R, Gong T, Liu Y, He X, Zhao K, Bu W. *Adv Funct Mater*, 2019, 128: 1908365
- 55 Wang YH, Yin W, Ke WD, Chen WJ, He CX, Ge ZS. *Biomacromolecules*, 2018, 19: 1990–1998
- 56 Huo M, Wang L, Chen Y, Shi J. *Nat Commun*, 2017, 8: 357
- 57 Tang ZM, Liu YY, Ni DL, Zhou JJ, Zhang M, Zhao PR, Lv B, Wang H, Jin DY, Bu WB. *Adv Mater*, 2019, 22: 1904011
- 58 Ma B, Wang S, Liu F, Zhang S, Duan J, Li Z, Kong Y, Sang Y, Liu H, Bu W, Li L. *J Am Chem Soc*, 2018, 141: 849–857
- 59 Peng X, Pan Q, Zhang B, Wan S, Li S, Luo K, Pu Y, He B. *Biomacromolecules*, 2019, 20: 2372–2383
- 60 Lee DY, Kim JY, Lee Y, Lee S, Miao W, Kim HS, Min JJ, Jon S. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56: 13684–13688
- 61 Chen G, Jaskula-Sztul R, Esquibel CR, Lou I, Zheng Q, Dammalapati A, Harrison A, Eliceiri KW, Tang W, Chen H, Gong S. *Adv Funct Mater*, 2017, 27: 1604671
- 62 Tao W, Ji X, Xu X, Islam MA, Li Z, Chen S, Saw PE, Zhang H, Bharwani Z, Guo Z, Shi J, Farokhzad OC. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56: 11896–11900
- 63 Li X, Kolemen S, Yoon J, Akkaya EU. *Adv Funct Mater*, 2017, 27: 1604053
- 64 Park KM, Baek K, Ko YH, Shrinidhi A, Murray J, Jang WH, Kim KH, Lee JS, Yoo J, Kim S, Kim K. *Angew Chem*, 2018, 130: 3186–3190
- 65 Yang Y, Shao Q, Deng R, Wang C, Teng X, Cheng K, Cheng Z, Huang L, Liu Z, Liu X, Xing B. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 3125–3129
- 66 Dai Y, Xiao H, Liu J, Yuan Q, Ma P, Yang D, Li C, Cheng Z, Hou Z, Yang P, Lin J. *J Am Chem Soc*, 2013, 135: 18920–18929
- 67 Shanmugam V, Selvakumar S, Yeh CS. *Chem Soc Rev*, 2014, 43: 6254–6287
- 68 Gorris HH, Wolfbeis OS. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52: 3584–3600
- 69 Li Z, Liu J, Hu Y, Li Z, Fan X, Sun Y, Besenbacher F, Chen C, Yu M. *Biomaterials*, 2017, 141: 284–295
- 70 Liu Y, Zhen W, Wang Y, Liu J, Jin L, Zhang T, Zhang S, Zhao Y, Song S, Li C, Zhu J, Yang Y, Zhang H. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 2407–2412
- 71 Tang Z, Zhang H, Liu Y, Ni D, Zhang H, Zhang J, Yao Z, He M, Shi J, Bu W. *Adv Mater*, 2017, 29: 1701683
- 72 Chen J, Wang X, Liu Y, Liu H, Gao F, Lan C, Yang B, Zhang S, Gao Y. *Chem Eng J*, 2019, 369: 394–402
- 73 Fan W, Yung BC, Chen X. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57: 8383–8394
- 74 Oliva N, Conde J, Wang K, Artzi N. *Acc Chem Res*, 2017, 50: 669–679
- 75 Lee C, Sedlak DL. *J Mol Catal A-Chem*, 2009, 311: 1–6
- 76 Zimpel A, Preiß T, Röder R, Engelke H, Ingris M, Peller M, Rädler JO, Wagner E, Bein T, Lächelt U, Wuttke S. *Chem Mater*, 2016, 28: 3318–3326
- 77 Röder R, Preiß T, Hirsche P, Steinborn B, Zimpel A, Höhn M, Rädler JO, Bein T, Wagner E, Wuttke S, Lächelt U. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 2359–2368
- 78 Lismont M, Dreesen L, Wuttke S. *Adv Funct Mater*, 2017, 27: 1606314

Chemodynamic therapy: integration of Fenton chemistry and biomedicine

Xiaoyan Chen, Yanyan Liu^{*}, Wenbo Bu^{*}

Shanghai Key Laboratory of Green Chemistry and Chemical Processes, College of Chemistry and Molecular Engineering, East China Normal University, Shanghai 200062, China

^{*}Corresponding authors (email: liuyanyan@chem.ecnu.edu.cn; wbbu@chem.ecnu.edu.cn)

Abstract: Chemodynamic therapy (CDT) is a new type of tumor killing technology, which exploits weak acidity and overexpressed H_2O_2 in tumor microenvironment (TME) as Fenton/Fenton-like reaction condition and reactant respectively, to produce hydroxyl radicals ($\bullet OH$) in the presence of transitional metal-based nanocatalysts in tumors. The strong oxidizing $\bullet OH$ species are important in the initiation of cell apoptosis. So increasing $\bullet OH$ yield means the improvement of CDT therapeutic efficiency. Here, based on Fenton/Fenton-like reaction principles, strategies including design and construction of functionalized nanosystems, manipulation of the reaction environment, and introduction of external energy fields have been reviewed systematically to optimize such actions in tumor for enhanced $\bullet OH$ generation and efficient CDT *in vivo*. Furthermore, the potential applications, developments and challenges of CDT are prospected, which may provide invaluable references for the development of new anti-cancer strategies in future.

Keywords: Fenton/Fenton-like reaction, chemodynamic therapy (CDT), transitional metal-based nanomaterials, tumor microenvironment (TME)

doi: [10.1360/SSC-2019-0128](https://doi.org/10.1360/SSC-2019-0128)