

生物活性纳米材料用于重大疾病治疗的研究进展

◆ 范克龙¹ 魏 辉² 许华平³ 王树涛⁴ 曲晓刚⁵ 张 灿⁶

1. 中国科学院生物物理研究所, 北京 100101;
2. 南京大学, 南京 210093;
3. 清华大学, 北京 100084;
4. 中国科学院理化技术研究所, 北京 100190;
5. 中国科学院长春应用化学研究所, 长春 130022;
6. 中国药科大学, 南京 210009

摘 要 纳米科学和技术的快速革新为医疗和健康事业带来强有力的原始创新动力, 使得越来越多的纳米材料在疾病的预防、诊断和治疗上得到深度应用, 对满足人口老龄化和突发性公共卫生事件所带来的医学需求起到关键作用。伴随医用纳米材料的深入研究, 纳米材料本身固有的生物活性也逐渐被发掘并获得重视。生物活性纳米材料是一类依赖于自身的纳米特性, 即物理化学性质(尺寸、形貌、表面电荷、晶体结构及表面官能团等)而直接产生生物活性并可发挥疾病治疗作用的纳米材料。与现有的纳米药物制剂相比, 生物活性纳米材料发挥药效仅依赖于自身理化性质, 无药物释放过程, 作用方式更为直接, 因此有望获得更佳的治疗效果。目前, 生物活性纳米材料已在感染性疾病、炎症性疾病、癌症和阿尔茨海默病等重大疾病的治疗中取得一定研究进展, 但是生物活性纳米材料在其构效关系、体内命运、生物效应评价以及临床转化等方面的研究仍有待进一步突破。本文对生物活性纳米材料及其在重大疾病治疗中的应用进行综述, 并深入分析现阶段生物活

性纳米材料存在的关键科学问题和技术瓶颈, 为我国在该领域实现快速发展提出建议。

关键词: 生物活性; 有机纳米材料; 无机纳米材料; 仿生纳米材料; 纳米酶

中图分类号: R319 **文献标识码:** A

文章编号: 1009-2412(2022)01-0057-11

DOI: 10.3969/j.issn.1009-2412.2022.01.007

0 引言

纳米材料是指三维空间尺度至少有一维处于纳米量级(1~100 nm)的材料。伴随纳米科学与技术的发展, 纳米材料在电子和信息、能源和环境、医疗和健康等方面均得到广泛应用, 并对相关行业的高速发展产生深远影响。在医疗领域中纳米材料已成为药物递送、疾病诊断和预防以及生物检测等方向的研究热点。对医用纳米材料的深入研究不仅有利于纳米药物和纳米诊断试剂等产品的开发、临床转化和应用, 还有利于发展新型医用纳米材料。生物活性纳米材料是一类依赖于自身纳米特性, 即由其理化性质(如尺寸、形貌、表面电荷、晶体结构及表面官能团等)而直接产生生物活性并可发挥疾病治疗作用的纳米材料。与纳米药物制剂不同的是, 这类生物活性纳米材料由于无荷载治疗药物, 不存在药物释放过程, 因此比靶点作用方式更直接, 有望获得更佳的治疗效果。目前, 生物活性纳米材料在感染性疾病、炎症性疾病、癌症和阿尔茨海默病等重大疾病的治疗中已取得一定研究进展, 但总体研究水平仍处于起步阶段。到目前为止, 生物活性纳米材料作为药物仅有1个无机材料和1个树形

收稿日期: 2021-9-16 修回日期: 2021-10-13

项目资助: 中国科学院创新交叉团队项目(JCTD-2020-08); 国家自然科学基金项目(81930099, 81773664)。

通信作者: 张灿, 教授, zhangcan@cpu.edu.cn。

分子上市。无论在基础研究还是在应用研究上均存在亟须解决的关键科学问题和技术瓶颈。本文将对具有生物活性的有机纳米材料、无机纳米材料、仿生纳米材料和纳米酶等 4 类纳米材料及其在疾病治疗中的应用进行总结,并深入分析现阶段生物活性纳米材料面临的挑战和机遇,为加速我国在该领域的研究和商业化进程提供参考。

1 生物活性有机纳米材料

1.1 生物活性树形分子

树形分子是一类球状纳米级分子,其结构通常可以分为 3 个部分:中心核、分支单元和末端基团(图 1),其粒径大小取决于树形分子的代数。近年来的研究表明,树形分子本身具有抗感染、抗炎、抗肿瘤等生物活性,并且树形分子的生物活性与其表面的末端基团密切相关,修饰不同功能的末端基团具有不同的用途。在治疗感染性疾病上,树形分子可通过修饰阳离子基团,如糖肽^[1]、氨基酸、有机金属^[2]以及两性离子^[3]等增强与细菌细胞膜的静电作用或引入疏水链破坏细胞膜^[4],从而提高杀菌能力。另外,树形分子可以通过修饰阻断病毒与宿主细胞附着能力的基团来抑制病毒进入宿主细胞,从而预防感染^[5-6]。在治疗炎症性疾病方面,末端修饰阴离子氮杂二磷酸基团的磷基树形分子可通过抑制促炎性 CD4⁺ T 淋巴细胞和树突细胞(DC)的成熟,抑制炎症反应,对类风湿性关节炎^[7]、葡萄膜炎^[8]和自身免疫性脑脊髓炎^[9]等疾病均有显著疗效。在抗肿瘤方面,聚乙二醇(PEG)修饰聚酰基硫脲树形分子可高效螯合铜离子,从而下调肿瘤部位血管内皮生长因子(VEGF)的表达并抑制肿瘤新生血管的形成,对多种耐药肿瘤细胞以及肿瘤转移均有显著抑制作用^[10]。在治疗阿尔茨海默病方面,末端为羧基和苯环的聚酰胺胺类树形分子可通过疏水结合作用和静电排斥作用抑制 β -淀粉样肽聚集,从而发挥抗阿尔茨海默病的功能^[11-12]。到 2021 年,进入临床研究及应用的生物活性树形分子仅有茶二磺酸盐修饰的聚赖氨酸树形分子。该树形分子可作为避孕套的抗病毒添加剂,已在澳大利亚获批上市。此外,以该树形分子为活性成分开发的预防病毒性传播感染的阴道杀菌药 VivaGel[®]凝胶正在澳大利亚进行 III 期临床研究。目前,有关生物活性树形分子的研究均聚焦于其生物活性和作用机制,缺乏安全

性和生物相容性评价,这限制了生物活性树形分子的体内应用和临床转化。此外,由于末端基团直接影响树形分子的生物活性,定点、定量地实施表面功能化修饰也是目前开发生物活性树形分子所面临的一大挑战。

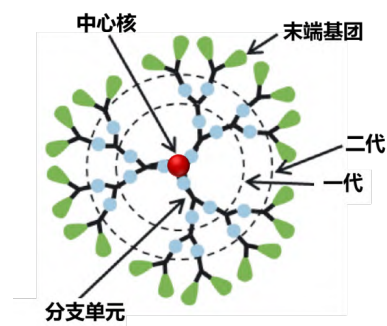


图 1 树形分子基本结构示意图

1.2 生物活性纳米纤维

纳米纤维是由有机聚合物溶液或熔体制备的直径为 50 ~ 500 nm 且长径比大于 1 : 200 的一维纳米线状组装体。纳米纤维具有高比表面积、高孔隙率、机械性能好等特点^[13],其本身也具有抗菌、抗炎等生物活性。如季铵化壳聚糖纳米纤维可以通过膜上的聚阳离子与细菌细胞壁上带负电荷的部位静电结合产生压力,导致细菌细胞溶解和死亡^[14]。而聚(ϵ -己内酯)- β -聚(乙烯亚胺)(PCL- β -PEI)纳米纤维可通过静电吸附 CpG 寡脱氧核苷酸(ODN)阻止 ODN 刺激树突细胞和巨噬细胞分泌细胞因子 α 肿瘤坏死因子(TNF- α)和干扰素 γ ,从而抑制炎症反应^[15]。由于哺乳动物细胞的细胞膜也带负电荷,基于阳离子聚合物制备的纳米纤维往往具有一定细胞毒性,不利于临床应用。因此,如果利用具有良好生物安全性的聚合物材料,如两性离子聚合物制备纳米纤维,两性离子聚合物不主动攻击细菌,而是利用强亲水性防止细菌吸附,发挥抗菌作用,或许会更有利于临床转化。

2 生物活性无机纳米材料

2.1 生物活性碳纳米材料

碳纳米材料包括富勒烯(C60)、碳纳米管、石墨烯、碳点、石墨烯量子点等(图 2),这类材料具有独特的电子、光学、热学和机械性能,在纳米医学领域引起了极大的关注。

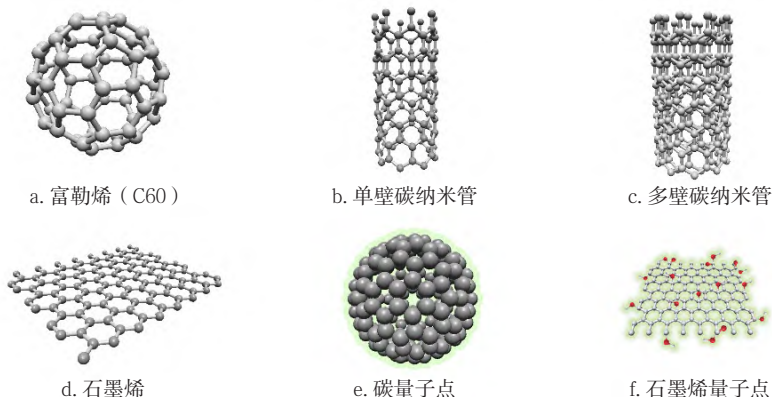


图2 不同类型的碳纳米材料

最新的研究表明，碳纳米材料除了具有纳米酶活性外还具有其他的生物活性。如季铵修饰碳量子点 (QCQD) 可通过作用于核糖体和上调 RNA 降解相关蛋白来干扰细菌中的蛋白质翻译、翻译后修饰和蛋白质转运等过程，显示出优良的抑菌活性^[16]。而氧化石墨烯 (GO) 纳米片可以影响树突细胞-T 细胞突触的形成，作为 DC 疫苗佐剂使抗原特异性 CD8⁺ T 细胞的活化和增殖能力显著增强，从而对抗 SARS-CoV-2 感染^[17]。在抗肿瘤方面，研究发现氧化石墨炔 (GDYO) 在胞内可以与信号转导蛋白和转录

因子 STAT3 相互作用，使促肿瘤的 M2 型巨噬细胞转为抑肿瘤的 M1 型巨噬细胞，从而逆转肿瘤免疫抑制微环境，并显著提升肿瘤免疫治疗的疗效 (图 3)^[18]。碳纳米材料优异的生物活性和可控的功能设计为其在生物医学领域的广泛应用奠定了基础，然而目前仍无法完全阐明碳纳米材料在机体内的代谢和清除过程，因而长期使用此类纳米材料是否存在安全性问题仍需要进一步研究，这也是目前制约碳纳米材料临床转化的关键问题。

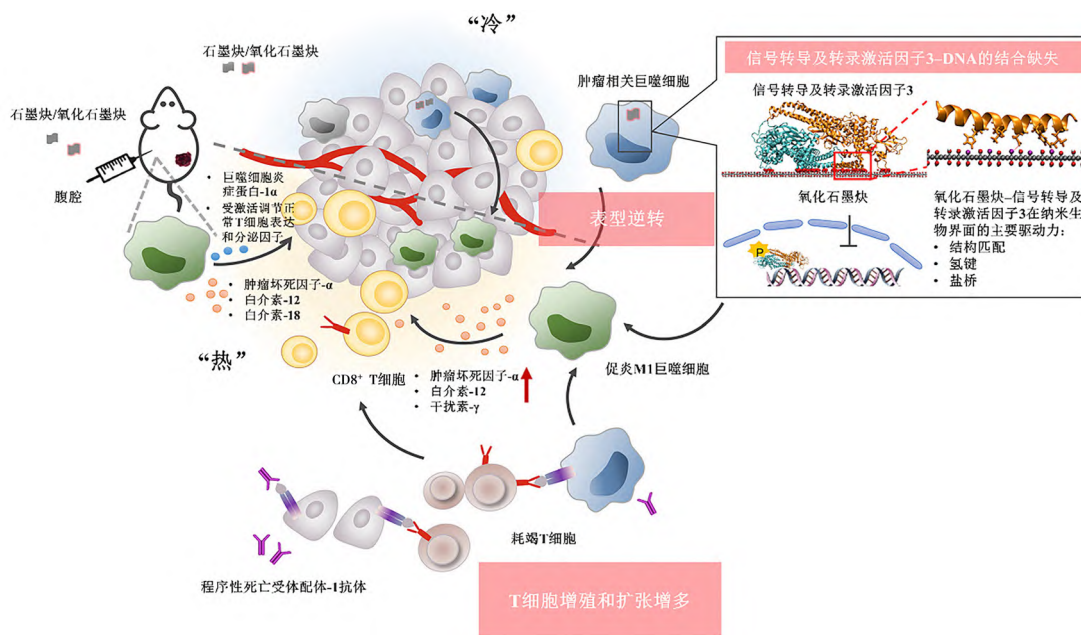


图3 GDYO 提升肿瘤免疫治疗的疗效

2.2 生物活性贵金属纳米材料

贵金属纳米材料通常指以金、银、铂等为原料制备的纳米材料。金纳米材料目前已发现具有抗菌、抗炎和抗肿瘤等生物活性,其生物活性与尺寸、形貌和表面封端基团等密切相关。在抗菌方面,尺寸约 1 nm 的金纳米粒可诱导细菌内产生大量活性氧 (ROS),从而杀死细菌^[19]。而高纵横比的金纳米钉可通过机械压力诱导细菌溶解,从而有效抑制细菌黏附以及细菌生物膜形成^[20]。在抗炎方面,金纳米粒可通过调控 AKT/PI3K 和 MAPK 信号通路,下调肝脏 Kupffer 细胞和肝星状细胞活性,抑制促炎细胞因子氧化应激和纤维化,从而治疗大鼠肝损伤^[21]。在抗肿瘤方面,研究发现金纳米粒可通过抑制 TLRs/NF- κ B 通路降低基质金属蛋白酶 9 的表达,从而抑制前列腺癌细胞的生长^[22]。此外,使用柠檬酸钠和聚乙二醇两种不同的封端剂制备的金纳米粒对肝癌细胞 HepG2 有良好的抗癌作用^[23]。以上研究表明,金纳米材料展现出尺寸、形态和表面修饰基团相关的生物活性,但其中的生物效应和构效关系还需进一步阐明。尽管已有研究表明,小尺寸金纳米粒可经尿液从机体中清除,但对于大尺寸或非球形金纳米粒的体内代谢和清除过程仍需进一步研究。此外,目前开发绿色和可控宏量制备金纳米材料的工艺仍具有挑战性。

2.3 生物活性金属氧化物纳米材料

金属氧化物包括碱性氧化物、酸性氧化物、过氧化物、超氧化物、两性氧化物等,根据金属氧化态以及环境的不同可以表现出金属、半导体或绝缘体特征,在化学、物理和材料科学等多个领域都发挥了非常重要的作用。研究表明,纳米尺寸金属氧化物自身具有抗菌、抗炎及抗肿瘤等生物活性,其生物活性与尺寸相关。在抗菌方面,氧化锌^[24]、二氧化钛^[25]、氧化铜^[26]和氧化铝^[27]等均表现出较好的抗菌活性。如氧化锌纳米粒带有正电荷,可结合并破坏负电性细菌细胞膜,导致细菌细胞内容物泄漏和细菌死亡^[28],而氧化铜纳米粒则可通过 DNA 损伤以及引起细菌代谢紊乱的方式产生杀菌作用^[29]。在抗炎方面,氧化锌纳米粒在肠炎模型中能下调结肠中 ROS 和丙二醛的产生,抑制促炎细胞因子 IL-1 β 和 TNF- α 的分泌和过氧化物酶的活性,从而提高结肠的抗氧化能力并降低炎症损伤^[30]。另外,二氧化钛纳米粒可通过促进血浆中凝血酶-抗凝血酶复合物的形成使凝血酶失活,从而阻断凝血酶通过蛋白酶激活受体引起炎症反应的途径,并且

可以抑制由血小板表面 Toll 样受体被激活诱发的氧化应激反应^[31]。在抗肿瘤方面,氧化铜纳米粒和氧化铁纳米粒可通过引起肿瘤细胞膜渗漏,激活 caspase-9 和 caspase-3 介导的促细胞凋亡作用^[32-33],而氧化锌纳米粒则可以通过诱导氧化应激和促凋亡途径杀死肿瘤细胞^[34]。此外,超顺磁性氧化铁纳米粒 Feraheme[®] 被 FDA 批准作为铁替代疗法药物用于慢性肾病患者缺铁性贫血的治疗和成人缺铁性贫血的治疗。

2.4 生物活性非金属纳米材料

硒是人体必需的非金属元素之一,其在体内通过结合到含硒蛋白的结构中发挥生物活性^[35]。研究表明,将硒纳米化处理后获得的硒纳米粒具有独特的生物活性。在抗菌方面,硒纳米粒可通过消耗细菌内部 ATP 干扰细菌的代谢、诱导 ROS 产生、扰乱膜电位、破坏膜结构以及分解细菌产生的成熟胞外多糖基质等方式杀菌^[36-37]。在抗氧化和抗炎方面,硒纳米粒可以通过激活 Nrf2 及其下游基因来保护肠道屏障免受氧化应激诱导的损伤^[38],也可以通过抑制 ROS 产生和清除超氧化物以及 DPPH 自由基来抑制过氧化氢引起的氧化应激反应^[39]。在抗肿瘤方面,硒纳米粒可以降低抗凋亡因子 bcl-2 的表达并激活 caspase 3 通路,从而诱导 HepG2 细胞凋亡^[40]。除硒元素外,作为二维纳米材料家族新成员的黑磷 (BP) 是另一种具有多种生物活性的非金属纳米材料。在抗菌方面,BP 纳米片可以通过产生 ROS 而诱导细菌凋亡,同时它的锋利边缘可以充当“纳米刀”,对细菌细胞膜造成物理伤害,最终导致细菌渗透失衡和死亡^[41]。在杀死细菌后,BP 纳米片可在空气、水和(或)氧化剂作用下降解,防止细菌产生耐药性^[42]。在抗肿瘤方面,BP 纳米片可通过促使中心体激酶 polo 样激酶 1 失活来破坏中心体的完整性,造成细胞多极纺锤体和有丝分裂延迟,并最终发生细胞凋亡,显示出巨大的抗癌潜力^[43]。

3 生物活性仿生纳米材料

仿生纳米材料是指通过学习生命系统中微纳米多尺度结构、组成、功能及原理等,模仿生命系统中的各种功能,利用纳米技术等仿生设计制备的、具有优异性能的新型纳米材料。将其应用于疾病的精准诊断和治疗,有望为临床应用提供新原理、新技术和新方法。

3.1 生物活性仿细胞纳米材料

合成功能化修饰策略已成功用于构建多功能纳米材料以适应不同生物医学领域的应用需求,然而这种自下而上的制备策略难以实现完全模拟生命系统的天然功能,且存在免疫原性等问题。为此,张良方等^[44]在2011年首次报道了细胞膜涂层技术,利用完整红细胞膜作为纳米粒的外层制备仿细胞纳米材料。由于细胞膜承载着细胞与外界环境相互作用的任务,其表面的脂质、蛋白质以及碳水化合物具有识别、信号传导和黏附的天然功能,用不同的细胞膜包覆纳米粒可以赋予纳米粒类似天然细胞的独特生物功能,并可发挥相应的生物活性(图4)。目前,红细胞、血小板、白细胞、肿瘤细胞、干细胞和细菌细胞等多种细胞膜均已被用于包覆纳米粒,制备细胞膜来源的仿生纳米材料,并用于治疗感染性疾病、炎症性疾病和肿瘤。如红细胞膜包被聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)纳米粒构建的纳米海绵,可以中和链球菌溶血素-O,防止溶血以及毒素诱导

的角质细胞死亡,同时预防毒素和细菌对巨噬细胞的杀伤,从而增强巨噬细胞的杀菌能力^[45]。而以T细胞膜包被的PLGA纳米粒可利用T细胞膜表面受体,如CD4受体作为诱饵与HIV病毒结合,减少HIV病毒gp120糖蛋白诱导CD4⁺T细胞凋亡和HIV病毒对正常T细胞的感染,从而高效中和HIV病毒^[46]。此外,以中性粒细胞细胞膜包被的PLGA纳米粒可有效吸附类风湿性关节炎的关节腔中的促炎因子TNF- α 和IL-1 β ,从而缓解类风湿性关节炎的炎症反应并减轻关节损伤^[47]。在抗肿瘤方面,利用自然杀伤细胞膜包被的PLGA纳米粒可以诱导或增强肿瘤局部M1型巨噬细胞的极化,从而产生抗肿瘤免疫反应^[48]。以上研究表明,采用细胞膜包覆纳米粒的形式所构建的仿生纳米材料可完整保留细胞膜的结构和功能完整性,然而到目前为止尚无相关的仿生纳米材料开展临床研究,其中的关键制约因素一方面在于细胞膜的来源受限,另一方面则是缺乏标准化的制备工艺和评价手段。

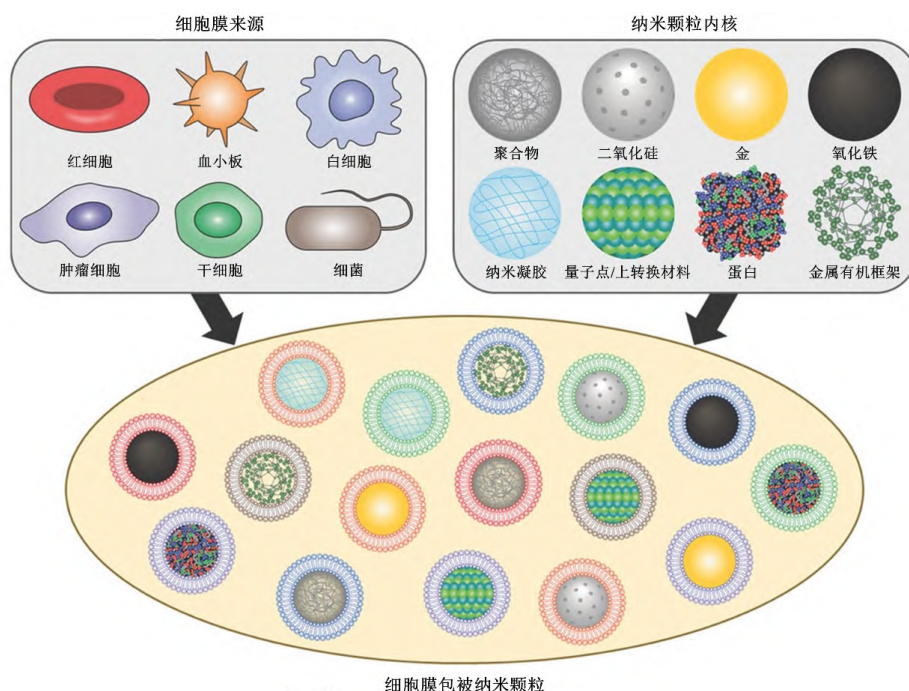


图4 细胞膜包被纳米粒

3.2 生物活性仿生物大分子组装体纳米材料

机体内大量的生物大分子需通过合适的组装方式形成复合体后才能发挥生物活性。通过合理设计材料的理化性质,从而模拟天然生物大分子组装体的

结构和性质,是获得相似生物活性的一种有效途径。受热休克蛋白分子伴侣特异性识别和吸附异常蛋白中疏水片段的启发,采用聚氨酯- β -聚己内酯(PAE- β -PCL)和聚乙二醇- β -聚己内酯(PEG- β -PCL)制备

的聚合物胶束，其 PAE 表面疏水结构域可以选择性地捕获疏水淀粉样蛋白 β ($A\beta$)，抑制 $A\beta$ 聚集，显著降低 $A\beta$ 介导的炎症反应和阿尔茨海默病症状^[49]。而蒋兴宇等^[50]根据中性粒细胞胞外诱捕网可以在体内捕获病原微生物的作用特征而合成了具有芳基硼

酸连接基团的喹唑啉酮衍生物 (BQA-GGFF)，当 BQA-GGFF 与细菌共孵育时可利用细菌产生的过量 ROS 自发形成含纳米纤维的水凝胶，并通过纳米纤维捕获细菌，从而抑制细菌的生长和转移，达到消耗 ROS 的同时发挥抑菌的作用 (图 5)。

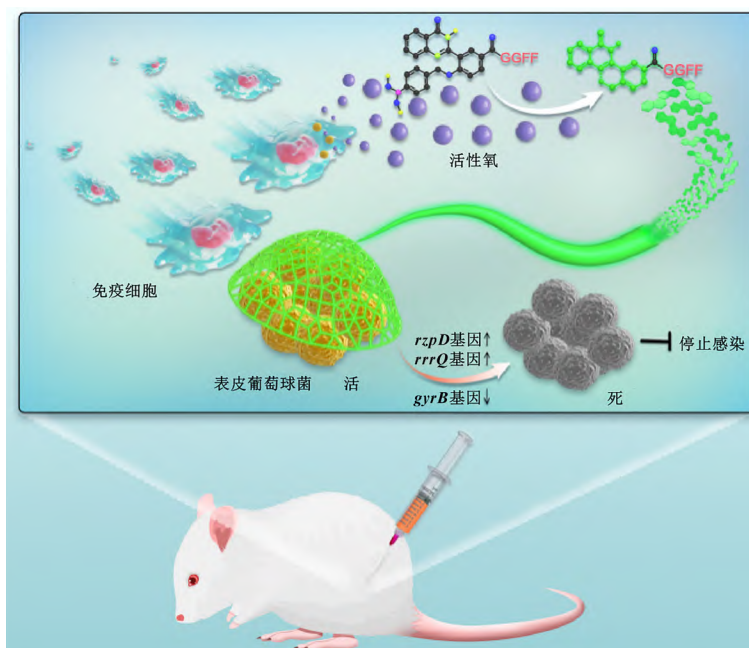


图 5 具有芳基硼酸连接基团的 BQA-GGFF 抑菌作用

4 生物活性纳米酶

纳米酶是本身蕴含酶学特性的纳米材料^[51-52]。纳米酶具有与天然酶相似的催化性质，可以在温和的生理条件下催化天然酶的底物，并遵循天然酶的酶动力学和催化机制。纳米酶以其稳定性好、成本低和易于批量生产的优势被广泛用于生物、医学、农业、物理、化学、材料、环境治理和国防安全等多个领域^[53]。

4.1 过氧化物酶样和氧化酶样活性纳米酶

过氧化物酶包括谷胱甘肽过氧化物酶、嗜酸性粒细胞过氧化物酶和甲状腺过氧化物酶等，它们主要以过氧化氢为电子受体催化底物氧化。基于铁、钒、贵金属、碳以及金属有机框架 (MOF) 等的纳米材料表现出过氧化物酶样活性。而氧化酶可以在分子氧 (或其他氧化剂) 的帮助下催化底物氧化成氧化产物，基于贵金属、铜、钼等及金属化合物纳米材料可表现出氧化酶样活性^[54]。在抗菌方面，这两类纳米酶能够将过氧化氢转化为毒性更强的 ROS 来提

高对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌的抗菌作用^[55-56]。如钼纳米晶体展现出过氧化物酶样和氧化酶样活性，通过产生 ROS 而发挥杀菌作用^[57]。另外，MOF 及其衍生物如基于沸石咪唑骨架-8 (ZIF-8) 合成的 Zn-N₄ 单原子纳米酶亦具有过氧化物酶样活性，可以有效催化过氧化氢转化为羟基自由基，从而破坏细菌细胞膜并诱导细菌程序性死亡^[57]。此外，碳纳米材料如含羰基、羧基和羟基的碳纳米管可以作为强过氧化物酶，高效催化过氧化氢产生羟基自由基，促进细菌细胞膜破坏和细菌死亡^[58]。

4.2 过氧化氢酶样活性纳米酶

过氧化氢酶可以有效地将过氧化氢分解为水和氧气。肿瘤部位由于乏氧而影响了光动力疗法的疗效，各种具有类似过氧化氢酶活性的纳米材料已被用来催化过氧化氢产生氧气以缓解肿瘤乏氧状态。如铁酸锰介孔二氧化硅纳米粒 (MFMSNs)^[59] 和 MOF 衍生物^[60] 都可以模拟过氧化氢酶活性催化过氧化氢在肿瘤部位持续不断产生氧气，从而提高光动力疗法或光热疗法的抗肿瘤效果。

4.3 超氧化物歧化酶样活性纳米酶

在自然界中,超氧化物歧化酶(SOD)可通过歧化反应将超氧阴离子 $O_2^{\cdot-}$ 转化为过氧化氢和氧气,从而消除超氧阴离子 $O_2^{\cdot-}$ 。为了克服天然SOD稳定性差且易受外界因素影响的缺点,目前已开发出大量基于碳、铈、镍和黑色素等的模拟SOD纳米材料,并用于清除 $O_2^{\cdot-}$ 以及其他自由基,从而减轻ROS引起的氧化损伤。例如,曲晓刚等^[61]制备了具有SOD和蛋白水解酶样活性的二氧化铈/多金属氧酸盐杂合纳米粒(CeONP@POMD),在跨血脑屏障后既可通过发挥纳米酶样活性降低ROS水平并降解 β 淀粉样肽聚集体,又可促进神经细胞的增殖并抑制 β 淀粉样肽诱导的BV2小胶质细胞的活化,从而发挥抗阿尔茨海默病作用。此外,MOF可通过引入特定的金属配体拥有SOD活性。例如,任劲松等^[62]构建的Cu-TCPP MOF纳米点具有与天然酶相似的尺寸和结构,可模拟谷胱甘肽过氧化物酶和SOD活性,保护细胞免受ROS损伤,并在内毒素血症模型中降低全身炎症和死亡率。

4.4 多种酶样活性纳米酶

与天然酶特异性催化活性不同,同种纳米酶可在不同条件下展现出不同类型的酶样活性。如氮掺杂碳纳米材料(N-CNMs)可以模拟氧化酶、过氧化氢酶、SOD和过氧化物酶等4种天然酶,在肿瘤微

环境中可同时发挥提高细胞内ROS水平、消耗氧气和产生缺氧环境等功能,最终导致肿瘤细胞死亡^[63]。而二氧化锰纳米粒(MnO_2 NPs)具有包括过氧化物酶、氧化酶、过氧化氢酶、SOD和谷胱甘肽过氧化物酶样活性在内的多种酶样活性,并且比天然酶更稳定。同时,研究发现具有两种不同氧化态金属离子(2^+ 和 3^+)的四氧化三锰纳米粒(Mn_3O_4 NPs)可通过抑制蛋白质羧基化、脂质过氧化和DNA损伤来保护细胞免受ROS介导的氧化损伤^[64]。此外,高利增等^[65]合成了具有铜态依赖性过氧化物酶、过氧化氢酶和两种SOD活性铜/碳纳米酶,其中氧化铜修饰的铜/碳纳米酶可释放 Cu^{2+} 而引起革兰氏阴性菌的膜损伤、脂质过氧化和DNA降解,而铜修饰的铜/碳纳米酶则通过过氧化物酶样催化产生ROS来杀死细菌(图6)。

尽管我国在纳米酶研究领域处于领先地位,国家及地方政府在纳米酶领域的投入也在持续增加,但纳米酶的研究仍面临许多瓶颈问题,如纳米酶催化类型有限、催化活性有限、催化机制与构效关系不明确、缺乏系统深入的体内及临床应用研究、缺乏不可替代的“杀手锏”应用、缺乏统一的标准及评估体系等。此外,纳米酶研究以科研院校为主,医院、企业等的参与度较低,不利于纳米酶的临床转化、应用和产业化。

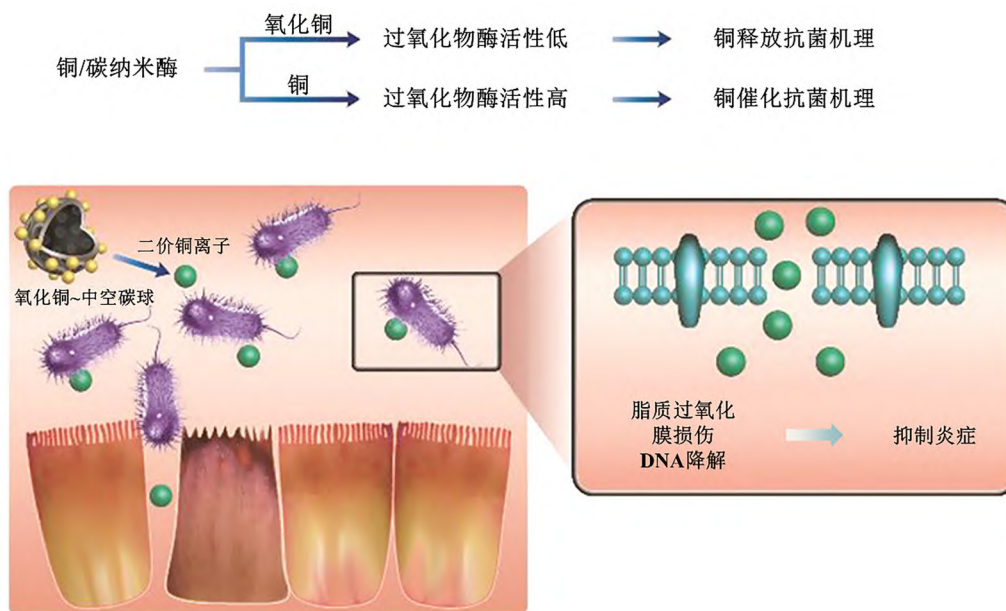


图6 不同价态的铜修饰的铜/碳杂化纳米酶

5 生物活性纳米材料研究中存在的科学问题和技术瓶颈

开展生物活性纳米材料相关研究涉及纳米科学与技术、材料科学与工程以及生命科学等多学科领域,存在明显学科交叉特征,因此生物活性纳米材料领域的重大突破是多学科研究成果的产物。分析生物活性纳米材料的研究现状可知,无论在基础研究上还是在以临床需求为导向的应用研究上,生物活性纳米材料都存在着大量亟须解决的科学问题和技术瓶颈。

5.1 基础研究中存在的科学问题

尽管目前生物活性纳米材料在抗感染性疾病、抗炎性疾病、抗肿瘤以及抗阿尔茨海默病等方面显示出一定的治疗效果,但是相关的药理活性研究仍然是参考小分子药物药理活性研究的思路,缺乏针对生物活性纳米材料的特殊理化特征,如尺寸效应、界面效应、机械特性等开展相关的“构效关系”研究,因此在作用机制阐明上存在较多的不确定性。首先,由于生物活性纳米材料的研究成果多为某一类型生物活性纳米材料的作用过程和机制,并非是系统性和规律性的结论和成果,故无法推广到其他纳米材料。其次,目前报道的大部分生物活性纳米材料的研究重点聚焦于其生物活性和作用机制,在安全性评价和生物相容性评价上多停留在体外水平,缺乏体内代谢的研究。尤其是经静脉注射给药的生物活性纳米材料,一方面机体的生理病理屏障极大地限制了其在靶部位的蓄积,而目前尚无有效的解决策略;另一方面迄今为止生物活性纳米材料的体内分布、代谢及清除过程的研究仍不够深入,现有的检测技术仍无法全面跟踪生物活性纳米材料在机体内的即时变化过程。此外,生物活性纳米材料的体内安全性、免疫原性、生物相容性以及毒理研究尚处于起步阶段,缺乏在组织、细胞、蛋白和基因等多维度上针对生物活性纳米材料而开发的研究策略,尤其缺少多次给药的长期药理和毒理方面的评价。这方面研究的缺失也限制了生物活性纳米材料的体内应用和临床转化。

5.2 临床应用研究中存在的技术瓶颈

生物活性纳米材料在疾病诊断与治疗领域仍处于实验室或临床前研究阶段,距离真正临床应用还有很大的差距。从安全性和有效性的角度考量,生物活性纳米材料的安全性既包括制备纳米材料的起始原料的安全性,也包括纳米材料的安全性。然而,开发具有良好生物安全性的纳米材料本身就是生物材料目前所

面临的技术瓶颈,因此亦是制约生物活性纳米材料临床应用的技术瓶颈。同时,与纳米药物制剂通过荷载的药物来发挥药理活性不同,生物活性纳米材料的药理活性来源于纳米材料自身,且药理活性与生物活性纳米材料的理化性质密切相关,因此对生物活性纳米材料的可控制备提出了更高的要求。所以,开发适合工业化宏量制备生物活性纳米材料的工艺和技术,且同时保证均一性和批次间稳定性是制约生物活性纳米材料临床应用的另一技术瓶颈。从监管的角度考量,各国药品监督系统对纳米材料的审批均采取较为谨慎的态度,并且在申报途径上并未有明确的途径,也没有针对性的指导原则,这些因素都会限制生物活性纳米材料的临床转化。

6 促进医用生物活性纳米材料发展的建议

6.1 整合科研力量,形成优势团队

生物活性纳米材料研究领域无论在基础研究还是在应用基础研究上均存在瓶颈,而我国该研究领域的科研机构较为分散,且缺乏广泛的交流合作,难以在短期内获得具有国际影响力的研究成果,需要将科研力量进行有机整合。此外,生物活性纳米材料是纳米材料研究领域的分支之一,纳米材料的整体发展必将带动生物活性纳米材料的发展。因此也可鼓励纳米材料其他研究领域的科研团队参与到该领域中,从而形成集合各方优势的科研团队。

6.2 加强基础研究、应用技术研究及转化应用的交叉融合,多举措带动和支撑相关产业的发展

在基础研究方面,建立生物活性纳米材料的研究方法体系,系统性揭示其作用机制和规律,以期获得引领性原创成果的重大突破。在转化应用方面,解决生物活性纳米材料大规模高效制备等关键共性技术问题,旨在获得颠覆性技术创新。对具有商业应用潜力的生物活性纳米材料研发项目,应大力鼓励相关高校、科研院所和企业等开展多学科间的联合攻关,充分依靠政府、产学研和市场的力量,调动各方面的积极性,尽早将研究成果转化为新产品、新工艺和新产业。

参考文献

- [1] MICHAUD G, VISINI R, BERGMANN M, et al. Overcoming antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms using glycopeptide dendrimers [J]. *Chemical science*, 2016, 7(1): 166–182.

- [2] ABD-EL-AZIZ A S, AGATEMOR C, ETKIN N, et al. Antimicrobial organometallic dendrimers with tunable activity against multidrug-resistant bacteria [J]. *Biomacromolecules*, 2015, 16(11): 3694–3703.
- [3] MINTZER M A, DANE E L, O'TOOLE G A, et al. Exploiting dendrimer multivalency to combat emerging and re-emerging infectious diseases [J]. *Molecular pharmaceutics*, 2012, 9(3): 342–354.
- [4] ZIELIŃSKA P, STANISZEWSKA M, BONDARYK M, et al. Design and studies of multiple mechanism of anti-Candida activity of a new potent Trp-rich peptide dendrimers [J]. *European journal of medicinal chemistry*, 2015, 105: 106–119.
- [5] SAPRA R, VERMA R P, MAURYA G P, et al. Designer peptide and protein dendrimers: a cross-sectional analysis [J]. *Chemical reviews*, 2019, 119(21): 11391–11441.
- [6] KWON S J, NA D H, KWAK J H, et al. Nanostructured glycan architecture is important in the inhibition of influenza A virus infection [J]. *Nature nanotechnology*, 2017, 12(1): 48–54.
- [7] HAYDER M, GARZONI M, BOCHICCHIO D. Three-dimensional directionality is a pivotal structural feature for the bioactivity of azabisphosphonate-capped poly(phosphorhydrazone) nanodrug dendrimers [J]. *Biomacromolecules*, 2018, 19(3): 712–720.
- [8] FRUCHON S, CAMINADE A M, ABADIE C, et al. An azabisphosphonate-capped poly(phosphorhydrazone) dendrimer for the treatment of endotoxin-induced uveitis [J]. *Molecules*, 2013, 18(8): 9305–9316.
- [9] HAYDER M, VARILH M, TURRIN C O, et al. Phosphorus-based dendrimer ABP treats Neuroinflammation by promoting IL-10-producing CD4⁺ T Cells [J]. *Biomacromolecules*, 2015, 16(11): 3425–3433.
- [10] SHAO S, ZHOU Q, SI J, et al. A non-cytotoxic dendrimer with innate and potent anticancer and anti-metastatic activities [J]. *Nature biomedical engineering*, 2017, 1(9): 745–757.
- [11] WANG Z, DONG X, SUN Y. Hydrophobic modification of carboxyl-terminated polyamidoamine dendrimer surface creates a potent inhibitor of amyloid- β fibrillation [J]. *Langmuir*, 2018, 34(47): 14419–14427.
- [12] WANG Z, DONG X, SUN Y. Mixed carboxyl and hydrophobic dendrimer surface inhibits amyloid- β fibrillation: new insight from the generation number effect [J]. *Langmuir*, 2019, 35(45): 14681–14687.
- [13] SHIKHI-ABADI P G, IRANI M. A review on the applications of electrospun chitosan nanofibers for the cancer treatment [J]. *International journal of biological macromolecules*, 2021, 183: 790–810.
- [14] CHEAH W Y, SHOW P L, NG I S, et al. Antibacterial activity of quaternized chitosan modified nanofiber membrane [J]. *International journal of biological macromolecules*, 2019, 126: 569–577.
- [15] KANG J, YOO H S. Nucleic acid-scavenging electrospun nanofibrous meshes for suppressing inflammatory responses [J]. *Biomacromolecules*, 2014, 15(7): 2600–2606.
- [16] ZHAO C, WU L, WANG X, et al. Quaternary ammonium carbon quantum dots as an antimicrobial agent against gram-positive bacteria for the treatment of MRSA-infected pneumonia in mice [J]. *Carbon*, 2020, 163: 70–84.
- [17] ZHOU Q, GU H, SUN S, et al. Large-sized graphene oxide nanosheets increase DC-T-Cell synaptic contact and the efficacy of DC vaccines against SARS-CoV-2 [J]. *Advanced materials*, 2021, 33(40): 2102528.
- [18] GUO M, ZHAO L, LIU J, et al. The underlying function and structural organization of the intracellular protein corona on graphdiyne oxide nanosheet for local immunomodulation [J]. *Nano letters*, 2021, 21(14): 6005–6013.
- [19] ZHENG K, SETYAWATI M I, LEONG D T, et al. Antimicrobial gold nanoclusters [J]. *ACS nano*, 2017, 11(7): 6904–6910.
- [20] ELBOURNE A, COYLE V E, TRUONG V K, et al. Multi-directional electrodeposited gold nanospikes for antibacterial surface applications [J]. *Nanoscale advances*, 2019, 1(1): 203–212.
- [21] DE CARVALHO T G, GARCIA V B, DE ARAÚJO A A, et al. Spherical neutral gold nanoparticles improve anti-inflammatory response, oxidative stress and fibrosis in alcohol-methamphetamine-induced liver injury in rats [J]. *International journal of pharmaceutics*, 2018, 548(1): 1–14.
- [22] HAO Y, HU J, WANG H, et al. Gold nanoparticles regulate the antitumor secretome and have potent cytotoxic effects against prostate cancer cells [J]. *Journal of applied toxicology*, 2021, 41(8): 1286–1303.
- [23] KHALAF M M, ABD EL-LATEEF H M, MOHAMED I M A, et al. Facile synthesis of gold-nanoparticles by different capping agents and their anticancer performance against liver cancer cells [J]. *Colloid and interface science communications*, 2021, 44: 100482.
- [24] BAEK Y W, AN Y J. Microbial toxicity of metal oxide nanoparticles(CuO, NiO, ZnO, and Sb₂O₃) to Escherichia coli, Bacillus subtilis, and Streptococcus aureus [J]. *Science of the total environment*, 2011, 409(8): 1603–1608.
- [25] JESLINE A, JOHN N P, NARAYANAN P M, et al. Antimicrobial activity of zinc and titanium dioxide nanoparticles against biofilm-producing methicillin-resistant Staphylococcus aureus [J]. *Applied nanoscience*, 2015, 5(2): 157–162.
- [26] JADHAV S, GAIKWAD S, NIMSE M, et al. Copper oxide nanoparticles: synthesis, characterization and their antibacterial activity [J]. *Journal of cluster science*, 2011, 22(2): 121–129.
- [27] ANSARI M A, KHAN H M, KHAN A A, et al. Interaction of Al₂O₃ nanoparticles with Escherichia coli and their cell envelope biomolecules [J]. *Journal of applied microbiology*, 2014, 116(4): 772–783.
- [28] KRÓL A, POMASTOWSKI P, RAFIŃSKA K, et al. Zinc oxide nanoparticles: synthesis, antiseptic activity and toxicity mechanism [J]. *Advances in colloid and interface science*, 2017, 249: 37–52.
- [29] LV Q, ZHANG B, XING X, et al. Biosynthesis of copper nanoparticles using Shewanella loihica PV-4 with antibacterial activity: novel approach

- and mechanisms investigation [J]. *Journal of hazardous materials*, 2018, 347: 141–149.
- [30] LI J, CHEN H, WANG B, et al. ZnO nanoparticles act as supportive therapy in DSS-induced ulcerative colitis in mice by maintaining gut homeostasis and activating Nrf2 signaling [J]. *Scientific reports*, 2017, 7(1): 43126.
- [31] SEISENBAEVA G A, FROMELL K, VINOGRADOV V V, et al. Dispersion of TiO₂ nanoparticles improves burn wound healing and tissue regeneration through specific interaction with blood serum proteins [J]. *Scientific reports*, 2017, 7(1): 15448.
- [32] YOUSEFVAND P, MOHAMMADI E, ZHUANG Y, et al. Biothermodynamic, antiproliferative and antimicrobial properties of synthesized copper oxide nanoparticles [J]. *Journal of molecular liquids*, 2021, 324: 114693.
- [33] NAGAJYOTHI P C, PANDURANGAN M, KIM D H, et al. Green synthesis of iron oxide nanoparticles and their catalytic and in vitro anticancer activities [J]. *Journal of cluster science*, 2017, 28(1): 245–257.
- [34] WAHAB R, SIDDIQUI M A, SAQUIB Q, et al. ZnO nanoparticles induced oxidative stress and apoptosis in HepG2 and MCF-7 cancer cells and their antibacterial activity [J]. *Colloids and surfaces B: biointerfaces*, 2014, 117: 267–276.
- [35] KURŠVIETIENĖ L, MONGIRDIENĖ A, BERNATONIENĖ J, et al. Selenium anticancer properties and impact on cellular redox status [J]. *Antioxidants*, 2020, 9(1): 80.
- [36] HUANG T, HOLDEN J A, HEATH D E, et al. Engineering highly effective antimicrobial selenium nanoparticles through control of particle size [J]. *Nanoscale*, 2019, 11(31): 14937–14951.
- [37] CREMONINI E, ZONARO E, DONINI M, et al. Biogenic selenium nanoparticles: characterization, antimicrobial activity and effects on human dendritic cells and fibroblasts [J]. *Microbial biotechnology*, 2016, 9(6): 758–771.
- [38] SONG D, CHENG Y, LI X, et al. Biogenic nanoselenium particles effectively attenuate oxidative stress-induced intestinal epithelial barrier injury by activating the Nrf2 antioxidant pathway [J]. *ACS applied materials & interfaces*, 2017, 9(17): 14724–14740.
- [39] CHENG Y, XIAO X, LI X, et al. Characterization, antioxidant property and cytoprotection of exopolysaccharide-capped elemental selenium particles synthesized by *Bacillus paralicheniformis* SR14 [J]. *Carbohydrate polymers*, 2017, 178: 18–26.
- [40] XU C, QIAO L, GUO Y, et al. Preparation, characteristics and antioxidant activity of polysaccharides and proteins-capped selenium nanoparticles synthesized by *Lactobacillus casei* ATCC 393 [J]. *Carbohydrate polymers*, 2018, 195: 576–585.
- [41] XIONG Z, ZHANG X, ZHANG S, et al. Bacterial toxicity of exfoliated black phosphorus nanosheets [J]. *Ecotoxicology and environmental safety*, 2018, 161: 507–514.
- [42] LIU W, ZHANG Y, ZHANG Y L, et al. Black phosphorus nanosheets counteract bacteria without causing antibiotic resistance [J]. *Chemistry—a European journal*, 2020, 26(11): 2478–2485.
- [43] SHAO X, DING Z, ZHOU W, et al. Intrinsic bioactivity of black phosphorus nanomaterials on mitotic centrosome destabilization through suppression of PLK1 kinase [J]. *Nature nanotechnology*, 2021, 16: 1150–1160.
- [44] HU C M J, ZHANG L, ARYAL S, et al. Erythrocyte membrane-camouflaged polymeric nanoparticles as a biomimetic delivery platform [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2011, 108(27): 10980–10985.
- [45] ESCAJADILLO T, OLSON J, LUK B T, et al. A red blood cell membrane-camouflaged nanoparticle counteracts streptolysin o-mediated virulence phenotypes of invasive group a streptococcus [J]. *Frontiers in pharmacology*, 2017, 8: 477.
- [46] ZHANG Q, DEHAINI D, ZHANG Y, et al. Neutrophil membrane-coated nanoparticles inhibit synovial inflammation and alleviate joint damage in inflammatory arthritis [J]. *Nature nanotechnology*, 2018, 13(12): 1182–1190.
- [47] DENG G, SUN Z, LI S, et al. Cell-membrane immunotherapy based on natural killer cell membrane coated nanoparticles for the effective inhibition of primary and abscopal tumor growth [J]. *ACS nano*, 2018, 12(12): 12096–12108.
- [48] FANG R H, KROLL A V, GAO W, et al. Cell membrane coating nanotechnology [J]. *Advanced materials*, 2018, 30(23): 1706759.
- [49] YANG H, LI X, ZHU L, et al. Heat shock protein inspired nanochaperones restore amyloid- β homeostasis for preventative therapy of Alzheimer's disease [J]. *Advanced science*, 2019, 6(22): 1901844.
- [50] HUANG Z, LIU Y, WANG L, et al. Supramolecular assemblies mimicking neutrophil extracellular traps for MRSE infection control [J]. *Biomaterials*, 2020, 253: 120124.
- [51] WEI H, WANG E. Nanomaterials with enzyme-like characteristics(nanozymes): next-generation artificial enzymes [J]. *Chemical society reviews*, 2013, 42(14): 6060–6093.
- [52] WU J, WANG X, WANG Q, et al. Nanomaterials with enzyme-like characteristics(nanozymes): next-generation artificial enzymes(II) [J]. *Chemical society reviews*, 2019, 48(4): 1004–1076.
- [53] WANG X, HU Y, WEI H. Nanozymes in bionanotechnology: from sensing to therapeutics and beyond [J]. *Inorganic chemistry frontiers*, 2016, 3(1): 41–60.
- [54] NATALIO F, ANDRÉ R, HARTOG A F, et al. Vanadium pentoxide nanoparticles mimic vanadium haloperoxidases and thwart biofilm formation [J]. *Nat nanotechnol*, 2012, 7(8): 530–535.
- [55] GAO L, GIGLIO K M, NELSON J L, et al. Ferromagnetic nanoparticles

- with peroxidase-like activity enhance the cleavage of biological macromolecules for biofilm elimination [J]. *Nanoscale*, 2014, 6(5): 2588–2593.
- [56] FANG G, LI W, SHEN X, et al. Differential Pd-nanocrystal facets demonstrate distinct antibacterial activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria [J]. *Nature communications*, 2018, 9(1): 129.
- [57] XU B, WANG H, WANG W, et al. A Single-atom nanozyme for wound disinfection applications [J]. *Angewandte chemie*, 2019, 58(15): 4911–4916.
- [58] WANG H, LI P, YU D, et al. Unraveling the enzymatic activity of oxygenated carbon nanotubes and their application in the treatment of bacterial infections [J]. *Nano letters*, 2018, 18(6): 3344–3351.
- [59] KIM J, CHO H R, JEON H, et al. Continuous O₂-Evolving MnFe₂O₄ nanoparticle-anchored mesoporous silica nanoparticles for efficient photodynamic therapy in hypoxic cancer [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2017, 139(32): 10992–10995.
- [60] WANG D, WU H, LIM W Q, et al. A mesoporous nanoenzyme derived from metal-organic frameworks with endogenous oxygen generation to alleviate tumor hypoxia for significantly enhanced photodynamic therapy [J]. *Advanced materials*, 2019, 31(27): 1901893.
- [61] GUAN Y, LI M, DONG K, et al. Ceria/POMs hybrid nanoparticles as a mimicking metalloproteinase for treatment of neurotoxicity of amyloid- β peptide [J]. *Biomaterials*, 2016, 98: 92–102.
- [62] ZHANG L, ZHANG Y, WANG Z, et al. Constructing metal-organic framework nanodots as bio-inspired artificial superoxide dismutase for alleviating endotoxemia [J]. *Materials horizons*, 2019, 6(8): 1682–1687.
- [63] FAN K, XI J, FAN L, et al. In vivo guiding nitrogen-doped carbon nanozyme for tumor catalytic therapy [J]. *Nature communications*, 2018, 9(1): 1440.
- [64] SINGH N, SAVANUR M A, SRIVASTAVA S, et al. A manganese oxide nanozyme prevents the oxidative damage of biomolecules without affecting the endogenous antioxidant system [J]. *Nanoscale*, 2019, 11(9): 3855–3863.
- [65] XI J, WEI G, AN L, et al. Copper/carbon hybrid nanozyme: tuning catalytic activity by the copper state for antibacterial therapy [J]. *Nano letters*, 2019, 19(11): 7645–7654.

Research Progress of Bioactive Nanomaterials for Treatment of Major Diseases

FAN Kelong¹, WEI Hui², XU Huaping³, WANG Shutao⁴,
QU Xiaogang⁵, ZHANG Can⁶

1. Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101;

2. Nanjing University, Nanjing 210093;

3. Tsinghua University, Beijing 100084;

4. Technical Institute of Physics and Chemistry, CAS, Beijing 100190;

5. Changchun Institute of Applied Chemistry, CAS, Changchun 130022;

6. China Pharmaceutical University, Nanjing 210009

Abstract: Innovation in nano-science and technology has brought tremendous promising strategies for medical and healthcare services, which would facilitate the application of nanomaterials in prevention, diagnosis and treatment of diseases for the aging processes and the outburst public health events. Along with the progress of medical nanomaterials, the natural biological activity of nanomaterial has also been gradually revealed. These bioactive nanomaterials, depending on their physical and chemical properties such as size, morphology, surface charge, crystal structure and surface functional groups, can directly produce biological activity for the treatment of major diseases. Compared with the existing nanomedicines, the therapeutic effects of bioactive nanomaterials do not depend on loaded drugs and show a more direct mode of action where it interacts with targets without drug release, which is expected to exhibit better outcomes. Recently, bioactive nanomaterials have been used for treating diseases such as infection, inflammation, cancer, and Alzheimer's disease. However, the structure-function relationship, nanomaterials fate in vivo, biological effect evaluation as well as clinical translation of bioactive nanomaterials are yet to be further investigated. Hence, in this review we summarize the application of bioactive nanomaterials in major diseases and analyze the key scientific issues and technical challenges are bioactive nanomaterials, and finally we propose some suggestions for accelerating the development of bioactive nanomaterials in our country.

Keywords: bioactivity; organic nanomaterials; inorganic nanomaterials; biomimetic nanomaterials; nanozyme