

综述

介孔硅基活性氧可控释放纳米体系及其抗肿瘤应用进展

吴迪, 齐隽

上海交通大学医学院附属新华医院泌尿外科, 上海 200092

[摘要] 目前, 人类在抗肿瘤治疗方面已取得巨大进步, 分子靶向药物、单克隆抗体等一系列抗肿瘤新药层出不穷, 已使得广大肿瘤患者不同程度地获益; 但现阶段临床抗肿瘤治疗均存在不良反应明显、肿瘤耐药等诸多难题。近年来, 以介孔氧化硅为载体设计的纳米药物缓控释体系在一定程度上克服了传统抗肿瘤治疗的种种缺点, 尤其是介孔硅基活性氧可控释放纳米体系, 具有良好的肿瘤靶向性及生物相容性, 且对正常组织细胞影响极小, 并可经由多种途径发挥显著的抗肿瘤作用, 临床应用前景广阔。该文就该体系及其在抗肿瘤方面的应用进展作一综述。

[关键词] 介孔硅纳米颗粒; 活性氧; 抗肿瘤治疗; 药物可控释放纳米体系

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.11.019 **[中图分类号]** R943; R96 **[文献标志码]** A

Advances in the mesoporous silica-based reactive oxygen species controlled-release nanosystem and its anti-tumor application

WU Di, QI Jun

Department of Urology, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

[Abstract] Until now, great progress has been made in anti-tumor therapy. A series of novel anti-tumor drugs, such as molecular targeted drugs and monoclonal antibodies, have been emerging one after another, which have benefited a great number of tumor patients in different degrees. However, there are still many dilemmas in clinical anti-tumor therapy at present, for instance, obvious side effects, tumor resistance and so on. In recent years, the nano drug delivery system with mesoporous silica as the carrier has overcome many flaws of traditional anti-tumor treatment to a certain extent, especially the mesoporous silica nanosystem for controlling reactive oxygen species generation which has excellent tumor targeting property and biocompatibility, and minimal injury effects on normal tissue cells. So it has been regarded as one of the most promising agents in clinical application by playing significant anti-tumor roles through multiple approaches. This paper reviews this kind of potent nanosystem and its application to anti-tumor therapy.

[Key words] mesoporous silica nanoparticles (MSNs); reactive oxygen species (ROS); anti-tumor therapy; controlled drug release nanosystem

肿瘤是当今全球范围内对人类健康最具威胁的疾病之一。随着对肿瘤研究的不断深入, 抗肿瘤治疗收益已较前取得了巨大进步, 以分子靶向药物、单克隆抗体为代表的一系列新药极大地提高了抗肿瘤疗效。但目前大多数抗肿瘤治疗在临床应用过程中均存在不良反应明显及肿瘤耐药等诸多难题, 从而显著限制了其疗效的有效发挥。因此, 现今抗肿瘤药物的开发重心多集中于在克服上述问题的基础上强化对肿瘤细胞与正常细胞的区分, 从而在充分发挥其抗肿瘤作用的同时最大程度地减小或避免对正常组织细胞的损伤。

现已知高水平的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 可通过多种途径发挥抗肿瘤作用。由于正常组织细胞的抗氧化体系较肿瘤细胞更健全, 能够更高效地清除

ROS, 从而减轻 ROS 对其造成的损伤。因此, ROS 现已在抗肿瘤研究领域得到广泛关注。同时, 近年发展迅猛的纳米技术与医学交叉应用方面亦取得了诸多可喜成果, 尤其是纳米药物载体的开发与应用引领着药物治疗的新方向, 其中以介孔氧化硅作为药物载体设计的纳米药物缓控释体系已显示出传统药物无可比拟的优点。本文就介孔硅基活性氧可控释放体系及其在抗肿瘤方面的应用进展作一综述。

1 ROS 及其抗肿瘤作用

ROS 这一概念于 20 世纪 50 年代首次提出, 系一组性质极为活泼的单电子还原产物, 主要包括超氧阴离子、羟

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目 (81570684) (National Natural Science Foundation of China, 81570684)。

[作者简介] 吴迪 (1984—), 男, 博士生; 电子信箱: tsonb@163.com。

[通信作者] 齐隽, 电子信箱: qijun@xinhumed.com.cn。

自由基、过氧自由基、烷氧自由基等氧自由基及次氯酸、单线态氧、过氧化氢等非自由基^[1]。任何需氧生物均需要氧气进行新陈代谢,因此 ROS 的生成不可避免。ROS 可经内源性及外源性途径产生,其中氧化磷酸化、细胞色素 P450 代谢、过氧化物酶体以及炎症细胞活化是 ROS 的主要内源性来源^[2]。此外,非基因相关致癌物、含氯化合物、紫外线辐射、电离辐射、金属离子、巴比妥类药物、佛波酯等环境应激因素可诱导外源性 ROS 的产生^[3-4]。

机体借助由抗氧化酶及抗氧化物所构成的内源性抗氧化系统清除部分 ROS 而使其保持在稳定的生理水平^[5]。在此水平下,ROS 可作为诸多细胞因子、生长因子相应基因转录及转录后调控等多层次生理调节的第二信使,从而参与机体稳态的维持^[6]。一旦 ROS 生成与清除的平衡状态被打破,则可导致 ROS 缺乏或氧化应激。其中 ROS 缺乏多与免疫功能紊乱、炎症反应及细胞增殖活性降低有关^[7-9]。而氧化应激可损伤脂类、蛋白质及 DNA 等生物大分子,从而诱发细胞损伤与凋亡:细胞色素 C 和凋亡诱导因子(apoptosis-inducing factor, AIF)等多种凋亡相关蛋白位于线粒体内膜,线粒体来源的 ROS 可通过激活胱天蛋白酶(caspase)促凋亡因子释放,进而诱导凋亡;ROS 还可激活受体相互作用蛋白 3 (receptor interacting protein 3, RIP3)/RIP1 激酶而磷酸化混合连接激酶结构域样蛋白(mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL),并活化线粒体长型磷酸甘油酸变位酶 5 (phosphoglycerate mutase-5 long form, PGAM5L) 及短型磷酸甘油酸变位酶 5 (phosphoglycerate mutase-5 short form, PGAM5S),最终诱导线粒体分裂与坏死性凋亡^[10]。此外,氧化应激也可增加 DNA 突变及肿瘤形成的概率。ROS 增多可促进或抑制肿瘤细胞的生长,主要取决于 ROS 的浓度及暴露持续时间。一般来讲,轻度至中度升高的 ROS 可通过激酶与磷酸酶的翻译后修饰^[11-13]、激活缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 等应激响应性基因及葡萄糖转运蛋白 1 (glucose transporter 1, GLUT1) 与血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等促存活蛋白^[14-16]促进肿瘤生长;而过多的 ROS 则可通过促进抑癌基因 p53 的表达、抑制端粒酶活性、激活肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)信号通路等机制抑制肿瘤自身的生物学行为,亦可对肿瘤微环境造成影响^[17]。

肿瘤细胞为满足其迅速增殖的需要,即使在有氧条件下,仍优先通过糖酵解获取能量以增加 ATP 的生成效率^[18]。此外,其内部 ROS 水平亦较正常组织细胞明显提高,故肿瘤细胞处于氧化应激状态下,对 ROS 更为敏感,

可由此探求最佳的 ROS 水平及作用时限,使之抗肿瘤作用最大化的同时对正常组织细胞作用轻微。故开发适宜的 ROS 释放源与运载体对于肿瘤的治疗意义重大。

2 介孔硅纳米载体的开发应用

近年来,生物医学领域的发展突飞猛进,尤其在药物载体的开发方面取得了一系列令人瞩目的研究成果。此外,纳米技术作为最具前途的科技手段为纳米材料的交叉应用开启了新的篇章。在众多纳米材料中,以介孔硅纳米颗粒(mesoporous silica nanoparticles, MSNs)为代表的新一代无机纳米载体已在生物医学领域得到广泛应用。

具有均一孔径及连续可调介孔结构的 MSNs 最初由 Kresge 等^[19]于 1992 年首次报道。2001 年,Vallet-Regi 等^[20]将其开发的 MCM-41 型 MSNs 作为载体用于药物的装载与释放。随后, MCM-48 及 SBA-15 等不同类型的 MSNs 相继问世。以上传统 MSNs 制备的核心步骤为硅前体(正硅酸乙酯等)与结构导向剂(表面活性剂、嵌段共聚物、长链硅烷偶联剂等)的协同自组装及相互作用^[19,21]:首先,浓度高于临界胶束浓度(critical micelle concentration, CMC)的结构导向剂自组装至胶束中;然后,硅前体借此浓聚于胶束表面从而形成无机-有机杂合体,结构导向剂再经煅烧或溶剂萃取被去除;最终形成 MSNs。在上述过程中,可通过调整反应参数或利用不同醇类作为共溶剂^[22-23]、使用扩孔剂^[24-25]或调整结构导向剂的浓度与类型^[26-27]等策略得到不同结构的 MSNs,并实现对粒径与孔径的连续可调。此外,具有较大空腔结构并借此进一步提高药物负载能力的中空介孔硅纳米颗粒(hollow mesoporous silica nanoparticles, HMSNs)极大地推动了 MSNs 在纳米医学领域的广泛应用。Chen 等^[28-31]先后提出并拓展了“结构差异选择性刻蚀原理”及“表面活性剂导向碱刻蚀扩孔法”,将 HMSNs 孔径的可调范围扩大至 2.6 ~ 14.6 nm,从而实现对大分子药物的装载^[28]。

总之,MSNs 因其独特的结构及生物学特性而具有以下优点^[32]。①孔径连续可调:MSNs 具有连续可调的介孔结构,而非独立孔道的相互交联,因而可借此实现对药物装载及释放动力学的精细调控。②较大的孔容量及比表面积:MSNs 的孔容量及比表面积可分别高达 1 cm³/g 及 700 m²/g,在药物装载及溶解度提升方面潜力巨大。③粒径连续可调:MSNs 的直径一般可控制于 50 ~ 300 nm 区间内,利于细胞对其的内吞作用。④双重功能表面:MSNs 具有双重的功能性表面,即圆柱形孔表面与颗粒外

表面,其中氧化硅构成的孔表面可选择性地进行功能化处理以更好地控制药物装载及释放^[33],同时颗粒外表面可与相应配体靶向结合从而实现高效的细胞特异性给药。⑤良好的生物相容性与安全性:在模拟体液环境下,MSNs可于15 d后完全降解,其过程可分为3个阶段^[34](包括2 h的快速降解、数小时的缓慢降解及持续数日的维持降解),有利于药物的充分释放。Liu等^[35]通过对小鼠静脉注射单剂量与重复剂量的HMSNs(直径110 nm)以评估其系统毒性及生物分布,结果显示单剂量应用HMSNs的半致死量(LD₅₀)高于1 000 mg/kg,且按20、40、80 mg/kg连续给药14 d后均未见小鼠死亡;同时对比分析临床特点、病理表现及血生化指标,均提示其具有较低的体内毒性;此外,静脉注射后其主要富集于肝脏及脾脏的单核巨噬细胞内(静脉注射24 h后合计约85%),其体内完全清除时间在4周以上。Fu等^[36]研究证实MSNs经静脉、口服、肌肉及皮下等不同摄入途径进入机体后的排泄途径主要为粪便,其次为尿液。目前,MSNs已初步实现自基础研究到临床应用的成功转化。

3 介孔硅基活性氧可控释放体系的抗肿瘤应用

如前所述,ROS具有广阔的抗肿瘤应用前景,鉴于ROS自身或相应反应物性质多较活泼,使其在存储、递送、释放等过程中存在诸多难点,故选择合适的运载体对于其临床应用意义显著。借助于MSNs介孔结构连续可调性与双重功能性表面,ROS源分子可通过物理装载与原位合成等方式完成负载,并获得较其他纳米载体更高的装载量,同时适宜的粒径更利于细胞的高效摄取。此外,MSNs生物相容性良好,可通过在颗粒表面被覆不同功能的分子,确保ROS源分子稳定性的同时不同程度地间接改善其溶解性,并可使ROS的释放得以精细调控,最大程度地减轻对于正常组织的影响。因此,介孔硅基活性氧可控释放纳米体系已然成为抗肿瘤纳米技术领域备受瞩目的研究方向。

一般而言,基于MSNs的刺激响应性药物缓控释体系主要由MSNs、客体分子及可控开关组成,其基本工作原理为将客体分子(如抗肿瘤药物)装载至MSNs内,通过MSNs介孔孔道表面的硅羟基等活性基团链接一个刺激响应性的分子或分子团作为可控开关,通过施加不同类型的内外源刺激控制可控开关的开放与关闭,从而实现所装载的客体分子的缓控释。其核心过程为可控开关在相应的刺激下发生结构、溶解性、通透性等理化改变,从而封闭或暴露纳米载体的介孔结构,相应的刺激主要包括pH值、

氧化还原电位、酶活性/浓度变化等内源性刺激与磁场、电场、超声、光、热、电离辐射等外源性刺激^[37]。

适宜的ROS作用时量及靶向释放的可控性直接决定介孔硅基药物可控释放体系抗肿瘤作用的有效性及肿瘤特异性。因此,提高ROS抗肿瘤作用效能以及设计更为理想的释放响应性是目前此类研究的重点与难点。现其抗肿瘤应用主要涉及ROS响应性靶向释放、传统抗肿瘤治疗强化、纳米催化抗肿瘤等方面。

3.1 响应性靶向释放 ROS

抗肿瘤药物的肿瘤靶向性可赋予其更强的肿瘤特异性,从而更为安全有效地发挥其抗肿瘤作用。鉴于肿瘤独特的代谢特征与生物学特性,其所处环境较正常组织存在明显的pH值差异(肿瘤微环境pH 6.5,正常组织pH 7.4),同时胞内溶酶体内pH值则可低至5.0以下,以此pH值差异为基础设计pH值响应性的ROS可控释放体系在充分发挥抗肿瘤作用的同时已表现出明显的肿瘤靶向性。

过氧化苯甲酰(benzoylperoxide, BPO)作为自由基引发剂已广泛应用于有机化工领域,实践证明其可在一定条件下迅速、高效地产生ROS,在抗肿瘤方面具有巨大潜力,但较差的稳定性与溶解性限制了其医学应用。Fu等^[38]通过构建pH值响应性的介孔硅基BPO纳米体系(BPO@HMSNs-Cs)实现BPO的肿瘤靶向释放并发挥高效的抗肿瘤作用。该研究利用壳聚糖聚电解质链在不同pH值条件下发生构象变化从而实现BPO的肿瘤靶向性可控释放:将BPO@HMSNs-Cs置于PBS,165 min后,BPO在不同pH值下的累积释放率分别为60.4%(pH 7.4,模拟正常组织)、65.9%(pH 6.5,模拟肿瘤微环境)及80.6%(pH 5.0,模拟溶酶体);同时负载于该纳米体系后,BPO的溶解性较负载前显著提高;MTT比色试验结果显示,将乳腺癌细胞系ZR-75-30与BPO@HMSNs-Cs共孵育24 h后,与对照组相比,肿瘤细胞活性明显降低且在不同pH值培养基条件下存在显著差异($P<0.01$)。

有效提升肿瘤特异性与靶向性是目前抗肿瘤治疗的主要研究方向,ROS的响应性释放为这一治疗策略提供了崭新的思路。目前,用于ROS控制释放的介孔硅基纳米体系可控开关的开发已成为该领域的研究热点,尤其是对于双重甚至多重响应机制的探索势必将助力肿瘤靶向治疗的研发与实践。

3.2 强化传统抗肿瘤治疗

放射治疗(放疗)、化学治疗(化疗)等传统抗肿瘤

治疗虽可发挥相应疗效,但其肿瘤特异性较差,可对正常组织细胞造成较重损伤,由此产生的不良反应亦使其临床应用受限。增强抗肿瘤效应的同时最大程度地减轻或避免对正常组织细胞的影响是抗肿瘤治疗的研究重点之一。

放疗、高能超声等抗肿瘤治疗增敏剂的研发成功是抗肿瘤治疗领域的一大突破。Shao 等^[39]以过碳酸钠 (sodium percarbonate, SPC) 为客体分子构建的放疗增敏纳米体系 SPC@HMSNs-PAA 可在 pH 6.5 的条件下有效释放 SPC。该研究显示,乳腺癌细胞系 ZR-75-30 与该体系共孵育 30 min 后,在低能 X 线 (60 kV, 10 mA) 激发下可产生大量 ROS。同时,上述细胞系与 SPC@HMSNs-PAA (16 $\mu\text{g/mL}$) 共孵育 24 h 后,不同强度的 X 线激发可使细胞活力分别下降至 40.4% (50 kV, 10 mA)、37.2% (60 kV, 10 mA) 及 34.1% (70 kV, 10 mA),而单独应用 SPC@HMSNs-PAA 或上述强度 X 线则对细胞活力影响甚微。与之类似,Xu 等^[40]所构建的以过氧化甲酰胺 (formamide peroxide, FPO) 为 ROS 源的介孔硅基 ROS 可控释放体系亦具有优越的 pH 值响应性,能够在肿瘤微环境及溶酶体内有效释放 ROS,乳腺癌细胞系 4T1 与 FPO@HMSNs-PAA (32 $\mu\text{g/mL}$) 共孵育 24 h 后,经不同强度 X 线激发可使上述细胞系的细胞活力降至 47.9% (55 kV, 6 mA)、40.8% (55 kV, 8 mA) 及 35.9% (55 kV, 10 mA)。高能超声治疗可通过空化、高压、高温等效应产生 ROS,其抗肿瘤作用已得到广泛的临床应用,但与放疗类似,仍不可避免地损伤肿瘤周围的正常组织,因此超声治疗增敏剂的开发应用具有重要意义。Zhao 等^[41]将 β -环糊精 (β -cyclodextrin, β -CD) 负载于 HMSNs,同时应用低能超声 ($\leq 1.0 \text{ W/cm}^2$, 1 MHz) 产生 ROS,可取得显著的抗肿瘤作用。将乳腺癌细胞系 ZR-75-30 与上述纳米体系共孵育 12 h,经低能超声作用后,肿瘤细胞活力显著降低,且降低程度与超声强度及作用时间正相关;当纳米体系浓度为 25 $\mu\text{g/mL}$ 时,0.8 W/cm^2 的低能超声作用 80 s 可使肿瘤细胞活性降至 12%,而纳米体系浓度为 50 $\mu\text{g/mL}$ 时,上述条件的超声作用甚至可使肿瘤细胞活性降至 4%。裸鼠荷瘤实验亦证实该纳米体系联合低能超声能够发挥有效的抗肿瘤作用。在细胞水平及动物水平单独应用该纳米体系或低能超声对肿瘤均无明显作用。

联合应用多种抗肿瘤治疗,可在减轻各自不良反应的同时发挥更为强效的抗肿瘤疗效。Tang 等^[42]设计研发的介孔硅基二氢卟吩 e6 (chlorin e6, Ce6)-多柔比星 (doxorubicin, DOX) 光动力学治疗 (photodynamic therapy, PDT) 联合化疗药物纳米体系—— $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{mSiO}_2(\text{DOX})@\text{HSA}(\text{Ce6})$,将 2 种抗肿瘤治疗有机结合;该

纳米体系具有良好的 pH 值响应性,且可在磁场作用下精确靶向肿瘤部位;与对照组相比,单纯 PDT 组 [$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{mSiO}_2@\text{HSA}(\text{Ce6})$]、单纯化疗组 [$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{mSiO}_2(\text{DOX})$] 及 PDT+化疗组 [$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{mSiO}_2(\text{DOX})@\text{HSA}(\text{Ce6})$] 在神经胶质瘤细胞系 U87 及其相应裸鼠荷瘤模型中均表现出显著的抗肿瘤作用,且 PDT+化疗组的抗肿瘤作用较前两者更强。

由此,介孔硅基活性氧可控释放纳米体系已在强化传统抗肿瘤治疗方面展现出显著的优势——充分发挥放疗、化疗等传统疗法的治疗潜能,且极大地减轻对正常组织的损伤,为肿瘤患者基础功能的维持与改善及治疗耐受性与依从性的提高提供了有力保障,其减伤增益的综合治疗作用具有卓越的临床应用价值。

3.3 纳米催化抗肿瘤

近年来,材料化学与纳米技术取得了飞速发展。目前认为,纳米颗粒具有高度的内在反应活性:其体积小、表面积大、表面及内部结构缺陷丰富,故有助于暴露及触发催化反应的活性位点,大量研究由此广泛开展。“纳米催化医学”是抗肿瘤领域最近提出的新概念,即将纳米颗粒靶向至肿瘤组织,在肿瘤微环境或外源性刺激下触发或促进一系列特异性化学反应,最终达到发挥或增强抗肿瘤效应的目的^[43]。

铁作为一种过渡金属元素,在生成 ROS 的氧化还原反应中发挥重要作用,如铁离子可通过 Fenton 反应及类 Fenton 反应催化 H_2O_2 反应生成羟自由基或氢过氧自由基。Fu 等^[44]研究显示将氧化铁 (FeO_x) 负载于 MSNs 而构建的 $\text{FeO}_x\text{-MSNs}$ 可被肿瘤细胞摄入至溶酶体内,在其内部的酸性条件下经 Fenton 反应或类 Fenton 反应生成大量 ROS,进而有效杀伤肿瘤细胞。将乳腺癌细胞系 ZR-75-30 预先与 $\text{FeO}_x\text{-MSNs}$ (300 $\mu\text{g/mL}$) 共孵育 12 h 后,再与低浓度 H_2O_2 (100 $\mu\text{mol/L}$) 共孵育 24 h,可使肿瘤细胞活力降低至 20.6%,而与单独的相应浓度 $\text{FeO}_x\text{-MSNs}$ 或 H_2O_2 共孵育时未见明显的抗肿瘤作用。广泛应用于抗疟疾治疗的青蒿素及其衍生物中存在特殊的过氧桥键结构,该化学键的断裂可产生 ROS。Fu 等^[45]将青蒿琥酯 (artesunate, ART) 与具有催化活性的 Fe_3O_4 共同构建于介孔硅纳米载体 $\text{ART@HMS-Fe}_3\text{O}_4$;与上述 $\text{FeO}_x\text{-MSNs}$ 类似,该体系在肿瘤细胞溶酶体内反应释放可溶性 (亚) 铁离子 (Fe^{2+} 及 Fe^{3+}),并由此催化 ART 生成 ROS。乳腺癌细胞系 ZR-75-30 与 $\text{ART@HMS-Fe}_3\text{O}_4$ (ART 浓度为 12 $\mu\text{mol/L}$) 共孵育 24 h 后其细胞活性可降至 12.4%,而单独应用 ART@HMS 或 $\text{HMS-Fe}_3\text{O}_4$ 对肿瘤细胞活性均无明显影响。

D-氨基酸氧化酶(D-amino acid oxidase, DAO)是过氧化物酶体中的主要氧化酶,可催化 O_2 生成 H_2O_2 。Zhao等^[46]研发的以DAO为客体分子的纳米催化体系(DAO@NH₂-HMS)可在D-氨基酸存在的条件下催化生成大量 H_2O_2 ,从而发挥显著的抗肿瘤作用。乳腺癌细胞系ZR-75-30与DAO@NH₂-HMS(100 μg/mL)及D-丙氨酸(50 mmol/L)共孵育24 h后,其细胞活力可降至24%。与之类似,Huo等^[47]将具有催化活性的葡萄糖氧化酶(glucose oxidase, GOD)及Fe₃O₄负载于介孔硅纳米载体,从而构建了肿瘤选择性的纳米催化递送系统——GOD-Fe₃O₄@DMSNs;该体系中的GOD可耗竭肿瘤细胞内的葡萄糖并产生大量的 H_2O_2 ,后者可经Fe₃O₄催化由Fenton反应进一步生成细胞毒性更强的羟自由基,最终导致肿瘤细胞死亡。研究显示:乳腺癌细胞系4T1与GOD-Fe₃O₄@DMSNs(12.5 μg/mL)在不同pH值条件下共孵育24 h后,细胞活力分别降至67.14%(pH 7.4)及44.32%(pH 6.0),胶质瘤细胞系U-87经上述处理后结果类似,

裸鼠荷瘤模型亦证实该体系具有显著的抗肿瘤作用。

新陈代谢是机体最基本的生命活动,其所涉及的物质与能量代谢过程中均不乏酶促反应的存在,而肿瘤较正常组织具有相对特殊的代谢特点,故针对肿瘤特殊的代谢反应实施相关干预有助于更为特异地发挥抗肿瘤作用。目前,兼具酶促反应活性与ROS反应性的介孔硅基活性氧可控释放纳米体系为肿瘤的精准治疗奠定了坚实的理论与实践基础,并有望成为抗肿瘤治疗中最具应用前景的新兴力量。

4 小结

综上所述,相比于传统抗肿瘤药物,介孔硅基活性氧可控释放纳米体系具有肿瘤靶向性良好、对正常组织细胞影响极小、生物相容性优异等诸多优点,并可通过多种途径发挥作用,在抗肿瘤治疗中显示出卓越的优势,具有广阔的临床应用前景。

参·考·文·献

- [1] Schieber M, Chandel NS. ROS function in redox signaling and oxidative stress[J]. *Curr Biol*, 2014, 24(10): R453-R462.
- [2] Di Meo S, Reed TT, Venditti P, et al. Role of ROS and RNS sources in physiological and pathological conditions[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 1245049.
- [3] Klaunig JE, Kamendulis LM. The role of oxidative stress in carcinogenesis[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2004, 44: 239-267.
- [4] Poli G, Leonarduzzi G, Biasi F, et al. Oxidative stress and cell signalling[J]. *Curr Med Chem*, 2004, 11(9): 1163-1182.
- [5] Tong L, Chuang CC, Wu S, et al. Reactive oxygen species in redox cancer therapy[J]. *Cancer Lett*, 2015, 367(1): 18-25.
- [6] Holmstrom KM, Finkel T. Cellular mechanisms and physiological consequences of redox-dependent signalling[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(6): 411-421.
- [7] Endo D, Fujimoto K, Hirose R, et al. Genetic phagocyte NADPH oxidase deficiency enhances nonviable *Candida albicans*-induced inflammation in mouse lungs[J]. *Inflammation*, 2017, 40(1): 123-135.
- [8] Bazhin AV, Philippov PP, Karakhanova S. Reactive oxygen species in cancer biology and anticancer therapy[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 4197815.
- [9] Yang Y, Bazhin AV, Werner J, et al. Reactive oxygen species in the immune system[J]. *Int Rev Immunol*, 2013, 32(3): 249-270.
- [10] Zhou Z, Han V, Han J. New components of the necroptotic pathway[J]. *Protein Cell*, 2012, 3(11): 811-817.
- [11] Cao J, Schulte J, Knight A, et al. Prdx1 inhibits tumorigenesis via regulating PTEN/AKT activity[J]. *EMBO J*, 2009, 28(10): 1505-1517.
- [12] Giannoni E, Buricchi F, Raugei G, et al. Intracellular reactive oxygen species activate Src tyrosine kinase during cell adhesion and anchorage-dependent cell growth[J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(15): 6391-6403.
- [13] Lee SR, Yang KS, Kwon J, et al. Reversible inactivation of the tumor suppressor PTEN by H_2O_2 [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(23): 20336-20342.
- [14] Gorrini C, Harris IS, Mak TW. Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12(12): 931-947.
- [15] Gao P, Zhang H, Dinavahi R, et al. HIF-dependent antitumorigenic effect of antioxidants *in vivo*[J]. *Cancer Cell*, 2007, 12(3): 230-238.
- [16] Bell EL, Emerling BM, Chandel NS. Mitochondrial regulation of oxygen sensing[J]. *Mitochondrion*, 2005, 5(5): 322-332.
- [17] Dickens LS, Powley IR, Hughes MA, et al. The 'complexities' of life and death: death receptor signalling platforms[J]. *Exp Cell Res*, 2012, 318(11): 1269-1277.
- [18] Tennant DA, Duran RV, Boulahbel H, et al. Metabolic transformation in cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2009, 30(8): 1269-1280.
- [19] Kresge CT, Leonowicz ME, Roth WJ, et al. Ordered mesoporous molecular sieves synthesized by a liquid-crystal template mechanism[J]. *Nature*, 1992, 359(6397): 710-712.
- [20] Vallet-Regí M, Rámila A, del Real RP, et al. A new property of MCM-41: drug delivery system[J]. *Chem Mater*, 2001, 13(2): 308-311.
- [21] Wan Y, Zhao D. On the controllable soft-templating approach to mesoporous silicates[J]. *Chem Rev*, 2007, 107(7): 2821-2860.
- [22] Yano K, Fukushima Y. Particle size control of mono-dispersed super-microporous silica spheres[J]. *J Mater Chem*, 2003, 13(10): 2577-2581.
- [23] Yamada Y, Yano K. Synthesis of monodispersed super-microporous/mesoporous silica spheres with diameters in the low submicron range[J]. *Micropor Mesopor Mater*, 2006, 93(1-3): 190-198.
- [24] Kim MH, Na HK, Kim YK, et al. Facile synthesis of monodispersed mesoporous silica nanoparticles with ultralarge pores and their application in gene delivery[J]. *ACS Nano*, 2011, 5(5): 3568-3576.
- [25] Na HK, Kim MH, Park K, et al. Efficient functional delivery of siRNA using mesoporous silica nanoparticles with ultralarge pores[J]. *Small*, 2012, 8(11): 1752-1761.
- [26] Nooney RI, Thirunavukkarasu D, Chen Y, et al. Synthesis of nanoscale mesoporous silica spheres with controlled particle size[J]. *Chem Mater*, 2002, 14(11): 4721-4728.
- [27] Kobler J, Möller K, Bein T. Colloidal suspensions of functionalized mesoporous silica nanoparticles[J]. *ACS Nano*, 2008, 2(4): 791-799.
- [28] Chen Y, Chen H, Guo L, et al. Hollow/rattle-type mesoporous nanostructures by a structural difference-based selective etching strategy[J]. *ACS Nano*, 2010, 4(1): 529-539.
- [29] Chen Y, Chen H, Zeng D, et al. Core/shell structured hollow mesoporous nanocapsules: a potential platform for simultaneous cell imaging and anticancer drug delivery[J]. *ACS Nano*, 2010, 4(10): 6001-6013.
- [30] Chen Y, Chu C, Zhou Y, et al. Reversible pore-structure evolution in hollow silica nanocapsules: large pores for siRNA delivery and nanoparticle collecting[J]. *Small*, 2011, 7(20): 2935-2944.
- [31] Chen Y, Gao Y, Chen H, et al. Engineering inorganic nanoemulsions/nanoliposomes by fluoride-silica chemistry for efficient delivery/co-delivery of hydrophobic agents[J]. *Adv Funct Mater*, 2012, 22(8): 1586-1597.
- [32] Zhou Y, Quan G, Wu Q, et al. Mesoporous silica nanoparticles for drug and gene delivery[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2018, 8(2): 165-177.
- [33] Li X, Chen Y, Wang M, et al. A mesoporous silica nanoparticle-PEI-fusogenic peptide system for siRNA delivery in cancer therapy[J]. *Biomaterials*, 2013,

- 34(4): 1391-1401.
- [34] He Q, Shi J, Zhu M, et al. The three-stage *in vitro* degradation behavior of mesoporous silica in simulated body fluid[J]. Micropor Mesopor Mater, 2010, 131(1-3): 314-320.
- [35] Liu T, Li L, Teng X, et al. Single and repeated dose toxicity of mesoporous hollow silica nanoparticles in intravenously exposed mice[J]. Biomaterials, 2011, 32(6): 1657-1668.
- [36] Fu C, Liu T, Li L, et al. The absorption, distribution, excretion and toxicity of mesoporous silica nanoparticles in mice following different exposure routes[J]. Biomaterials, 2013, 34(10): 2565-2575.
- [37] Manzano M, Vallet-Regi M. Mesoporous silica nanoparticles in nanomedicine applications[J]. J Mater Sci Mater Med, 2018, 29(5): 65-78.
- [38] Fu J, Zhu Y, Zhao Y. Controlled free radical generation against tumor cells by pH-responsive mesoporous silica nanocomposite[J]. J Mater Chem B, 2014, 2(22): 3538-3548.
- [39] Shao Y, Wang L, Fu J, et al. Efficient free radical generation against cancer cells by low-dose X-ray irradiation with a functional SPC delivery nanosystem[J]. J Mater Chem B, 2016, 4(35): 5863-5872.
- [40] Xu L, Shao Y, Chang C, et al. Efficient active oxygen free radical generated in tumor cell by loading-(HCONH₂) · H₂O₂ delivery nanosystem with soft-X-ray radiotherapy[J]. Materials (Basel), 2018, 11(4): 596-612.
- [41] Zhao Y, Zhu Y, Fu J, et al. Effective cancer cell killing by hydrophobic nanovoid-enhanced cavitation under safe low-energy ultrasound[J]. Chem Asian J, 2014, 9(3): 790-796.
- [42] Tang XL, Jing F, Lin BL, et al. pH-responsive magnetic mesoporous silica-based nanoplatforam for synergistic photodynamic therapy/chemotherapy[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2018, 10(17): 15001-15011.
- [43] Lin H, Chen Y, Shi J. Nanoparticle-triggered *in situ* catalytic chemical reactions for tumour-specific therapy[J]. Chem Soc Rev, 2018, 47(6): 1938-1958.
- [44] Fu J, Shao Y, Wang L, et al. Lysosome-controlled efficient ROS overproduction against cancer cells with a high pH-responsive catalytic nanosystem[J]. Nanoscale, 2015, 7(16): 7275-7283.
- [45] Fu J, Zhu Y. Lysosomes activating chain reactions against cancer cells with a pH-switched prodrug/procatalyst co-delivery nanosystem[J]. J Mater Chem B, 2017, 5(5): 996-1004.
- [46] Zhao Y, Zhu Y, Fu J. Manageable cytotoxicity of nanocapsules immobilizing D-amino acid oxidase *via* exogenous administration of nontoxic prodrug[J]. Appl Surf Sci, 2014, 293: 109-115.
- [47] Huo M, Wang L, Chen Y, et al. Tumor-selective catalytic nanomedicine by nanocatalyst delivery[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 357-368.

[收稿日期] 2019-02-18

[本文编辑] 邵碧云

学术快讯

上海交通大学医学院附属新华医院姚志荣教授团队
领衔建立首个中国婴儿及儿童特应性皮炎诊断标准

由上海交通大学医学院附属新华医院皮肤科、上海交通大学医学院皮肤病研究所姚志荣教授团队领衔开展的全国多中心儿童特应性皮炎流行病学与大样本的多中心临床系列研究, 历时 11 年, 取得重大进展。近日, 先后 2 篇关于建立婴儿以及儿童特应性皮炎中国诊断标准的论文以论著的形式发表于国际皮肤科权威杂志 *The Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* (IF 5.1)。

在这 2 篇文章中, 姚志荣教授团队分别提出了中国婴儿及儿童特应性皮炎患者的诊断标准, 并在临床与出生队列人群中进行了验证。其中婴儿期特应性皮炎诊断标准的建立, 填补了国际上针对 3 个月以下婴儿特应性皮炎诊断标准的空白。以往国际上对于婴儿期特应性皮炎与婴儿脂溢性皮炎的关系, 一直争论不休。因此, 婴儿期特应性皮炎的诊断一致存在巨大的争议。该研究通过翔实的资料证实, 婴儿脂溢性皮炎就是特应性皮炎的早期表现, 从而为婴儿期特应性皮炎诊断标准的建立扫除了障碍。新的诊断标准被国际权威期刊接收发表, 对世界范围内特应性皮炎的诊断以及流行病学研究, 都将产生重大影响。人群验证表明: 中国儿童特应性皮炎诊断标准与国际经典的 Hanifin & Rajka 诊断标准以及英国特应性皮炎工作组的诊断标准相比, 在诊断特异度基本相同的情况下, 大大提高了诊断的敏感度。2 项诊断标准是中国皮肤科领域与国际接轨的重要里程碑。