

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.09.012

· 综述 ·

靶向肿瘤微环境的纳米酶治疗研究进展

Research progress in nanozyme therapy targeting the tumor microenvironment

魏慧平¹综述;周薇¹,李长正²审阅(1.豫北医学院基础医学院 组织学与胚胎学教研室,河南 新乡 453003;
2.豫北医学院 药学院,河南 新乡 453003)

[摘要] 肿瘤微环境(TME)对肿瘤的生长发展至关重要,靶向TME是肿瘤治疗的新策略。纳米酶的酶样活性能够调节细胞的氧化还原水平,并且在动态TME中具有协同催化活性,其在肿瘤学领域的应用已取得出色的进展。然而,纳米酶的底物选择性差、活性受TME限制、催化机制受多因素调控等阻碍了纳米酶的推广应用。本文系统地总结了纳米酶的类型及氧化还原纳米酶的抗肿瘤作用和TME的特征,重点探讨了靶向TME纳米酶的治疗策略及现状;同时,对基于纳米酶的增强型肿瘤治疗方法进行综述,以期推动靶向TME的肿瘤治疗纳米酶的研发及临床应用转化。

[关键词] 肿瘤微环境;纳米酶;氧化还原纳米酶;肿瘤;治疗方法

[中图分类号] R730.25 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025) 09-0983-07

肿瘤微环境(TME)内含成纤维细胞、巨噬细胞、免疫细胞、肿瘤干细胞和内皮细胞等多种细胞,以及细胞外基质、生长因子和激素等细胞外成分,具有弱酸性、低血糖、缺氧、高水平活性氧、酶表达水平变化、免疫抑制和营养供应缺乏等特点,与肿瘤的发生发展、侵袭与转移性增强和耐药性等密切相关^[1-2]。因此,TME作为靶点在肿瘤的治疗和药物开发中具有重要意义。纳米酶是一类具有类似天然酶催化活性和酶促反应动力学特征的纳米材料^[3],它克服了天然酶成本高、稳定性低、保存困难和难以大规模制备等局限性,具有显著增强的催化活性,在生物学如抗肿瘤、抗菌、病毒检测和神经系统疾病的治疗等领域具有广泛的应用前景^[4]。纳米酶能够通过诱导肿瘤细胞凋亡、铁死亡、焦亡和自噬等途径发挥抗肿瘤作用,在肿瘤治疗方面具有巨大潜力。

1 纳米酶的类型及抗肿瘤作用

1.1 纳米酶的类型

自阎锡蕴院士课题组^[5]2007年首次报道铁磁纳米颗粒具有内在的POD样活性以来,已发现超过800余种纳米酶,包括金属和金属氧化物纳米酶,如金(Au)、铂(Pt)、四氧化三铁(Fe_3O_4)、四氧化三钴(Co_3O_4)、氧化铈(CeO_2)、氧化铜(CuO)、二氧化锰(MnO_2)和五氧化二钒(V_2O_5);碳基纳米酶,如碳纳米管、石墨烯、富勒烯、碳点和碳纳米球体;复合纳米酶即上述几类材料的复合物。根据纳米酶模拟的酶种类对其分类,主要包括氧化还原纳米酶、水解纳米酶、裂合纳米酶、转移纳米酶、异构纳米酶和连接纳米酶,氧化还原酶样纳米酶占有所有纳米酶的90%以上,包括过氧化物酶(peroxidase, POD)、氧化酶(oxidase, OXD)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、谷胱

甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)、葡萄糖氧化酶(glucose oxidase, GOx)等。见表1。

金属纳米酶可以模拟POD和OXD活性,具有易于合成和表面修饰、电磁功能、生物相容性等特点;金属氧化物和金属硫化物纳米酶具有POD、CAT、SOD等活性,具有高稳定性、孔隙率可调、良好的氧化还原的化学性质;金属有机框架纳米酶具有高表面积、性能可调和结构多样性;碳基纳米酶具有出色的光、电、热、机械性能、生物安全性和多酶模拟活性。

1.2 氧化还原纳米酶的应用

活性氧(reactive oxygen species, ROS)是指具有不稳定、反应性和部分还原的氧衍生物,包括过氧化氢(H_2O_2)、超氧阴离子(O_2^-)、单线态氧($^1\text{O}_2$)和羟基自由基($\cdot\text{OH}$)等。肿瘤细胞中ROS的影响与其浓度有关,适量的ROS($< 10 \mu\text{mol}$)能够促进肿瘤的发生发展,但过量ROS($10 \sim 30 \mu\text{mol/L}$)可导致细胞损伤甚至死亡,限制肿瘤的发生和转移。ROS可以激活丝裂原活化蛋白激酶(Erk1/2、p38和JNK)、磷酸肌醇-3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/Akt,以及I κ B激酶(inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase, IKK)/核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)通路,导致细胞增殖、细胞周期进展、上皮间质转化和血管生成增加^[6]。超过阈值后,ROS对肿瘤细胞产生毒性,过量的ROS调节Bcl-2/Bax/Cyt c及caspase通路,促进肿瘤细胞凋亡;形成脂质过氧化物,诱导细胞铁死亡;诱导肿瘤细胞周期停滞和细胞死亡。

[基金项目] 河南省生物与医药重点学科建设项目(zdxk2024002, ZDXKXM005, ZDXKXM006)

[作者简介] 魏慧平(1989—),女,硕士,讲师,主要从事肿瘤分子机制的研究。

[通信作者] 李长正(扫码获取作者联系方式)



表1 常见纳米酶举例

分类	材料组成	类酶活性
金属氧化物	Fe ₃ O ₄	POD
	Co ₃ O ₄	POD
	Cu ₂ O	POD
	MnO ₂	POD
	MoO ₃	POD
	TiO ₂	POD
	V ₂ O ₅	POD
	CeO ₂	SOD
	FePO ₄	SOD
	MnFe ₂ O ₄	SOD
金属硫化物	CuS	POD
	CdS	POD
	FeS	POD
	MoS ₂	POD
金属复合物	普鲁士蓝	POD
	Fe-N-C	OXD
	金属有机框架化合物	OXD、POD、水解酶
金属	金	POD
	铂	POD
	钯	POD
	铱	POD
	Au-Pd	OXD
碳	碳球	POD
	C ₃ N ₄	POD
	氧化石墨烯	POD
	碳点	POD
	C ₆₀	SOD

纳米酶的研究主要围绕氧化还原酶展开。其中的 POD 和 OXD, 具有将 H₂O₂/O₂ 转化为活性氧(如羟

基自由基、单线态氧和超氧阴离子)的能力, 促进肿瘤细胞凋亡。SOD、CAT 和 GPx, 具有类似内源的抗氧化活性, 能将 ROS 分解成反应性不高的分子(如 O₂ 和 H₂O), 保护细胞免受氧化应激损伤; CAT 能够促进 H₂O₂ 分解产生 O₂, 缓解 TME 的缺氧, 提高放疗、光动力疗法、声动力疗法效率。葡萄糖 OXD 催化葡萄糖氧化产生 H₂O₂ 杀死肿瘤细胞, 葡萄糖水平的降低可以诱导肿瘤饥饿。见表 2。

2 肿瘤微环境的特征

2.1 酶表达水平的变化

与正常组织相比, TME 表现出过量的酶分泌, 如透明质酸酶、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)、组织蛋白酶、 γ -谷氨酰转肽酶和酯酶^[13]。高级别膀胱癌中透明质酸酶表达水平较正常组织高约 8 倍, 乳腺癌细胞 MDA-MB-231 中 MMP-2 表达水平较正常组织高约 6 倍。

2.2 酸性 pH

肿瘤的快速生长及血管的异化导致能量代谢失调, 在缺氧环境中细胞代谢增加乳糖及氢离子的积累, 从而使肿瘤组织的细胞外组织液呈弱酸性(pH 6.5~6.8), 产生酸性 TME, 称为 Warburg 效应^[14]。一些酸不稳定的连接物, 如马来酰亚胺、顺式乌头碱、脲、脲、聚酮和邻酯, 已经被广泛地用于 pH 响应纳米药物的开发。将葡聚糖通过脲键与全反式视黄醛结合, 再通过半乳糖基化得到半乳糖葡聚糖-视黄醛(galactosyl dextran-retinal, GDR)纳米凝胶。GDR 能促进树突状细胞的成熟, 触发溶酶体破裂直接诱导树突状细胞中 ROS 产生, 增强蛋白酶体活性和 MHC- I 抗原的提呈, 引发抗肿瘤的免疫效应, 提高疗效^[15]。

表2 氧化还原纳米酶应用

类酶活性	举 例	机 制	文献
POD	AgPd PB	催化 H ₂ O ₂ 产生 •OH, 诱导肿瘤细胞凋亡、抑制热休克蛋白表达	[7]
OXD	DOX@HMSN/Mn ₃ O ₄ (R)	催化 O ₂ 生成 •OH, 诱导 ROS 产生	[8]
SOD	C-dot SOD	清除 O ₂ ⁻ , 选择性地靶向氧化损伤的细胞和线粒体, 降低 ROS 水平	[9]
CAT	IrO ₂ @MSN@PDA-BSA(Ce6)	催化 H ₂ O ₂ 分解, 缓解缺氧	[10]
GPx	NiS、PdFe/GD	在 H ₂ O ₂ 存在下氧化谷胱甘肽, 得到谷胱甘肽二硫化物和水, 引发铁死亡	[11]
GOx	PHPBNs-S-S-HA-PEG@GOx	催化葡萄糖氧化产生 H ₂ O ₂ , 加剧缺氧	[12]

2.3 高水平谷胱甘肽

据报道^[16], 肿瘤细胞中的谷胱甘肽(glutathione, GSH)浓度远高于正常细胞。肿瘤细胞中 GSH 的浓度为 2~20 mmol/L, 比正常细胞高 3 个数量级。由于细胞质中的 GSH 还原酶和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸

催化氧化谷胱甘肽转化为 GSH, 使 GSH 在细胞质中的浓度远高于细胞外环境或血浆。因此, 在纳米酶中掺入二硫键或二硒键可以实现药物在肿瘤细胞质中的选择性释放。一些 GSH 反应性前药如顺铂, 也可以加载到纳米载体中用于免疫治疗。

2.4 高水平 ROS

肿瘤细胞由于遗传、代谢和微环境相关改变表现出持续的高 ROS 水平, TME 中的 H_2O_2 浓度比正常组织中高约 100 倍^[17]。ROS 对 TME 中的免疫细胞与基质细胞产生影响, 还能改变血管生成、细胞外基质 (ECM) 的产生, 加强或阻碍 TME 的进展。ROS 水平升高可以促进肿瘤生长, 诱导 DNA 突变, 使癌细胞具有多药耐药性, 肿瘤干细胞也受到 ROS 水平的影响^[17]; 另外, ROS 通过激活氧化还原敏感转录因子如 NF- κ B、Nrf2、c-Jun 和 HIF-1 α 介导肿瘤细胞凋亡。已有充分证据^[17]表明, ROS 是肿瘤的促进剂和抑制因子。因此, 抑制 ROS 的生成或增强 ROS 的清除, 抵消 ROS 的致癌作用的抗氧化疗法; 利用 ROS 生成诱导剂和抑制抗氧化剂将 ROS 提高到毒性水平的氧化疗法; 靶向 ROS 生成、信号通路和清除的靶向 ROS 疗法; 以 ROS 为靶点加强免疫系统清除肿瘤细胞能力的免疫疗法等均是肿瘤治疗的有效策略。

2.5 缺氧

由于肿瘤的快速生长, 对营养物质和氧的要求增加, 阻止血管生成, 肿瘤诱导的血管生成紊乱导致慢性缺氧; 或由肿瘤引起的暂时性阻塞或血流变化导致急性缺氧。人类大部分肿瘤的氧分压约为 10 mmHg, 远低于正常组织或器官 (30~60 mmHg)^[18]。缺氧通过糖酵解诱导乳酸和碳酸的生成使 pH 值降低, 还可导致 ROS 生成和间质液压力的改变^[19]。缺氧肿瘤区域的多药耐药基因 (multidrug resistance 1 gene, MDR1) 和 P-糖蛋白基因高表达, 导致肿瘤转移增加、患者生存率低与耐药性产生。缺氧抑制免疫反应, 促进上皮间质转化、侵袭和转移; 通过干扰细胞周期、促进 DNA 修复和降低 p53 介导的细胞凋亡的敏感性间接降低药物的疗效^[20]。靶向缺氧激活的缺氧诱导因子 1 (hypoxia-inducible factor 1, HIF-1)、mTOR 激酶和 UPR 通路, 可以控制缺氧细胞中的基因表达, 控制肿瘤生长。

3 靶向肿瘤微环境的纳米酶治疗

3.1 酶响应纳米酶

设计酶反应肽与在肿瘤中过表达的酶如组织蛋白酶 B 发生特异性反应, 在肿瘤部位裂解肽后实现肿瘤抑制^[21]。将 MMP 特异性肽序列作为接头连接肿瘤治疗诊断探针的两个构建单元, 制备具有超高特异性、超强光热效应和无明显不良反应的纳米探针^[22]。利用透明质酸在肿瘤中设计制备的 PFOB@IR825-HA-Cy5.5 纳米颗粒, 在携带 HT-29 肿瘤的小鼠体内表现出优异的诊断能力并到达肿瘤消融效果^[23]。同时, 使用酶底物多肽将荧光发色团与淬灭剂偶联或

肿瘤细胞中过表达的酶切割染料使其恢复荧光构建分子影像荧光探针, 在诊断及评估肿瘤治疗效果方面具有重要意义。

3.2 pH 响应纳米酶

基于肿瘤酸性环境下断裂的化学键, 质子化引起电荷反转或药物释放, 结构或功能的变化设计 pH 响应纳米酶。如 FeOx-MSN 催化 H_2O_2 分解, 在癌细胞的酸性溶酶体 (pH 5.0) 内选择性地产生大量 ROS^[24]。聚多巴胺 (polydopamine, PDA) 具有良好的光热转换效率, MnO_2 @PDA 纳米酶上修饰的 2,3-二甲基马来酸酐在酸性条件下水解实现电荷反转, 使其更易进入肿瘤细胞, 增强膀胱癌的治疗效果^[25]。铁磁纳米颗粒以 pH 依赖性方式执行双重酶样活性。在酸性条件下具有 POD 活性, 促进 ROS 的生成; 在中性条件下具有 CAT 活性, 消除 ROS。基于这种特性, 在肿瘤的弱酸性微环境中, 铁磁纳米颗粒可以诱导肿瘤细胞死亡, 而正常细胞免受伤害。

3.3 GSH 响应纳米酶

利用二硫键、二烯酸键或磺酰基等与 GSH 反应后断裂, 或与 MnO_2 发生反应消耗过量 GSH 等特点设计纳米酶, 也可设计 GSH 响应性前药使其到达肿瘤后被还原为抗肿瘤药物^[25]。基于普鲁士蓝前体的智能纳米系统 (intelligent nanosystem, ISSzyme) 可以通过与 GSH 相互作用原位合成 PB 纳米酶, 通过其 CAT 活性产生 O_2 , 降低 HIF-1 α 表达, 缓解 4T1 肿瘤细胞缺氧并抑制肿瘤转移, 减少对肝脏和其他代谢器官的损伤; 此外, ISSzyme 可以响应 TME 中的 GSH, 以实现光声成像 (photoacoustic imaging, PAI) 引导的光热疗法, 减少治疗过程中对正常组织的损伤。

3.4 ROS 响应纳米酶

利用 CAT 和 SOD 活性, 在光、声或化疗的帮助下缓解缺氧, 间接杀伤肿瘤细胞。将具有还原性的药物载体如含硫、硒、碲多聚物和不饱和脂质作为载体, 利用其在 H_2O_2 环境被氧化后水溶性增强、化学键断裂使药物释放, 设计 ROS 响应纳米酶。二氧化锰与 H_2O_2 和过量的氢离子反应产生氧气, 铂 (Pt)、氧化铈等具有优异的 CAT 活性, 铁通过引发芬顿反应催化内源性 H_2O_2 产生氧气, 三氧化二金可以在光照射下自分解成氧气, 利用金属有机框架的携氧能力将其作为氧载体, 可用于克服肿瘤缺氧。如树突状包裹的 Pt 纳米酶通过影响 EMT 的 mRNA 水平抑制胶质母细胞瘤转移、侵袭和黏附; 超小的锰铁氧体纳米颗粒在乳腺癌小鼠模型中抑制了肿瘤生长; ZnO-Ce6 NPs 通过催化 H_2O_2 产生 O_2 缓解缺氧, 增强光动力疗法的疗效^[26-28]。

纳米酶的 POD 和 OXD 活性催化 ROS 的产生, 促

进肿瘤细胞凋亡。ROS水平升高也会损害正常细胞的功能,因此特异性诱导肿瘤细胞中产生过量ROS至关重要。通过表面修饰引入铁蛋白、叶酸修饰、超顺磁性氧化铁纳米颗粒选择性的释放铁离子等方式来靶向肿瘤细胞。JIANG等^[29]发现,铁蛋白可以通过识别在肿瘤中高度表达的转铁蛋白受体1(transferrin receptor protein 1, TfR1)来靶向肿瘤组织。通过正确的表面修饰,在氮掺杂多孔碳纳米酶中引入铁蛋白(HFn-N-PCNS),可以使其靶向TfR1阳性肿瘤细胞,用于肿瘤催化治疗。动物实验结果显示,HFn-N-PCNS在体内特异性结合肝癌HepG2细胞和结肠癌HT-29细胞,爆发ROS水平诱导细胞损伤,缩小肿瘤组织,有效治疗肿瘤^[30]。用铜离子螯合剂酰基硫脲和叶酸共修饰金纳米簇AuNTF,可以特异性靶向叶酸受体高表达的肿瘤细胞,造成铜缺乏抑制肿瘤转移,且酰基硫脲将铜离子还原为亚铜离子催化H₂O₂转化为ROS,对肿瘤造成显著损伤^[31]。超顺磁性氧化铁纳米颗粒选择性的在肿瘤细胞内释放铁离子。在富含H₂O₂条件下,游离铁离子通过芬顿反应催化ROS的增殖和高活性自由基的产生^[32]。

3.5 缺氧响应纳米酶

利用在缺氧条件下过表达的还原酶解离载体,使用乏氧敏感材料或基团如硝基咪唑作为连接剂设计缺氧响应纳米酶,或设计缺氧敏感前药^[33]。缓解肿瘤缺氧的手段包括利用载氧载体如血红蛋白、红细胞衍生囊泡、金属有机骨架进行外源性氧气输送,或基于H₂O₂高表达的特点进行原位产氧。如CAT负载的锰-卟啉框架CAT@MnPF结构内整合的光敏剂卟啉将氧转化为单线态氧,CAT改善缺氧,对小鼠乳腺癌细胞显示出很高的治疗效果^[33]。

4 基于纳米酶的增强型肿瘤治疗方法

4.1 化学动力疗法

通过将内源性H₂O₂转化为ROS杀死肿瘤细胞。由过渡金属催化,基于芬顿或芬顿样反应的抗肿瘤疗法,具有高选择性、低不良反应和不需要外源性刺激的优势,但存在金属离子催化效率低、内源性H₂O₂不足和高GSH的局限性。因此,增加ROS的产生、促进GSH耗竭和增强肿瘤靶向能力的纳米酶,有望增强其治疗效果、消除肿瘤。ZIF-8/SrSe纳米酶具有GPx活性,导致铁稳态失衡和半胱天冬酶激活,将其与化疗药物阿霉素配对,在GSH和酸性条件下降解使阿霉素靶向释放,进一步促进了肿瘤细胞的凋亡和铁死亡^[34]。

4.2 光热疗法和光动力疗法

近红外激光照射下光热剂吸收的光子能量转换

为热量,引发肿瘤细胞死亡的光热疗法是一种高效、无创的疗法,具有操作简单、治疗时间短、恢复快等优点,但光热剂的全身分布和激光的非精确曝光会对正常组织造成损伤。将[2,2'-氨基-双(3-乙基苯并噻唑-6-磺酸)]2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid, ABTS)配位到二氧化铈纳米管表面制备的ABTS@PAH-CNT纳米酶,在酸性和H₂O₂条件下催化ABTS形成具有较强近红外吸收的氧化态,表现出良好的光热效应^[35]。负载吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)的空心介孔CeO₂纳米酶(HCeO₂@ICG)在激光照射下促进ROS的产生,通过光热-化学动力疗法协同肿瘤治疗^[35]。

光敏剂如血卟啉衍生物、盐酸乙酰丙胺、替莫泊芬、二氢卟吩e6等吸收适当波长的光,将细胞中的氧气转化产生单线态氧,对肿瘤造成氧化损伤。通过构建具有氧气自供能力的Ce6/Ftn@MnO₂纳米酶,逆转缺氧并降低HIF-1 α 的表达,增强光动力效应,发挥抗肿瘤功效^[36]。BSA@Pt/Ce6/SF@M纳米酶降低HIF-1 α 、p62表达,升高ROS和LC3-II/I水平,增强了索拉菲尼诱导的自噬,其POD活性促进氧气的产生,解决了缺氧的挑战并提高了光动力治疗的疗效^[37]。

4.3 声动力疗法

低强度的超声和声敏剂诱导ROS产生,消除肿瘤,具有无创、组织穿透能力强、安全性高等优点,但缺氧阻碍了ROS的产生。将加载声敏剂的CuS和Pt组成Pt-CuS Janus纳米酶,具备CAT样活性,克服肿瘤缺氧微环境,增加ROS的产生,导致肿瘤细胞凋亡^[38]。

4.4 饥饿疗法

由细胞内代谢物OXD催化,降低肿瘤细胞中的葡萄糖、乳酸和氨基酸的水平,阻断肿瘤的营养供应。化疗中的短期饥饿可以降低正常细胞对化疗药物的敏感度,减少化疗的不良反应。饥饿疗法的主要策略包括靶向抑制促血管生成因子及其受体和整合素,抗肿瘤血管生成;通过栓塞和挤压血管阻断供氧;抑制肿瘤细胞代谢过程。如聚乙烯吡咯烷酮修饰硅化镁纳米颗粒通过消耗氧气、切断氧供应、催化葡萄糖氧化为葡萄糖酸和H₂O₂,耗竭氧气和葡萄糖导致饥饿,诱导肿瘤细胞死亡^[39]。将树枝状介孔有机硅纳米颗粒负载葡萄糖OXD和3-MA构建的DMON@GOx/3-MA,通过调节肿瘤细胞自噬增强饥饿疗法的疗效^[40]。

4.5 免疫治疗

激活免疫细胞的全身反应,攻击肿瘤细胞或防止其逃逸,包括单克隆抗体疗法、细胞因子疗法、疫

苗、免疫检查点阻断和过继性免疫细胞疗法。由于免疫抑制TME和异质性,免疫疗法受到低反应率和个体差异的限制。纳米酶通过降解免疫抑制分子、诱导抗肿瘤免疫细胞浸润和促进肿瘤细胞极化逆转免疫抑制TME^[41]。

4.6 化疗和放疗

化疗是临床最常用的癌症治疗手段,但存在严重的不良反应和耐药性,纳米酶在协同化疗消除肿瘤方面大有前景。纳米酶可通过产生大量的ROS破坏氧化还原稳态减轻耐药性,也可将化疗药物装载于纳米酶以特异性靶向肿瘤细胞。 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Pt-FLU}$ 具有POD和CAT样活性,缓解缺氧、降低耐药性,以pH敏感的方式特异性地将5-氟尿嘧啶递送到肿瘤部位,显著增加稳定性并降低细胞毒性^[42]。

放疗疗效依赖于放疗诱导的DNA损伤和ROS毒性。肿瘤周围的缺氧和抗氧化环境引起的放射抗性限制了放疗的疗效,需要提高肿瘤的辐射敏感性并保护正常组织免受辐射损伤。将2D石墨炔(2D graphdiyne, GDY)锚定到 CeO_2 得到的GDY- CeO_2 纳米酶的CAT活性能缓解缺氧,还可促进辐射诱导的DNA损伤,抑制肿瘤的生长^[43]。

5 结 语

近年来,纳米酶在抗肿瘤领域得到了迅速发展,除直接杀死肿瘤细胞外,纳米酶对TME的调控能有效降低耐药性、放射脱敏、免疫逃逸,将其与光疗、免疫疗法、放疗和化疗等结合可产生协同杀伤肿瘤细胞的作用。但基于纳米酶的肿瘤治疗仍然存在局限性。首先,在肿瘤治疗中主要是氧化还原纳米酶发挥作用,其他类酶活性的纳米酶应用研究较少。氧化还原纳米酶主要通过影响肿瘤细胞的氧化还原稳态发挥作用,其机制需进一步探究;其次,在不断变化的TME下维持纳米酶的催化活性、明确纳米酶的催化机制非常重要。不可控的活性和非特异性积累也限制了纳米酶的临床应用。

因此,需要设计具有高利用效率、强靶向性、良好的生物相容性和生物安全性的可控纳米酶。结合多种治疗方法,通过调整大小、形状、表面、与其他元素掺杂等设计智能、多功能的复合纳米酶将在靶向TME治疗方面展现巨大的潜力。

【参考文献】

- [1] 张烨晟,杨易静,黄依雯,等. 肿瘤微环境免疫细胞调节肿瘤细胞耐药性的研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版),2024,44(7):830-838. DOI:10.3969/j.issn.1674-8115.2024.07.004.
- [2] LI Y, ZHAO L, LI X F. Hypoxia and the tumor microenvironment [J/OL]. Technol Cancer Res Treat, 2021, 20: 15330338211036304

- [2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34350796/>. DOI: 10.1177/15330338211036304.
- [3] 高利增,梁敏敏,温涛,等. 纳米酶标准术语[J]. 中国科技术语, 2020, 22(6): 21-24. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8578.2020.06.004.
- [4] MORADI HASAN-ABAD A, SHABANKARE A, ATAPOUR A, *et al.* The application of peroxidase mimetic nanozymes in cancer diagnosis and therapy[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1339580 [2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38333005/>. DOI: 10.3389/fphar.2024.1339580.
- [5] GAO L Z, ZHUANG J, NIE L, *et al.* Intrinsic peroxidase-like activity of ferromagnetic nanoparticles[J]. Nat Nanotechnol, 2007, 2 (9): 577-583. DOI: 10.1038/nnano.2007.260.
- [6] LIOU G Y, STORZ P. Reactive oxygen species in cancer[J]. Free Radic Res, 2010, 44(5): 479-496. DOI: 10.3109/10715761003667554.
- [7] JIA T, LI D, DU J R, *et al.* A bimodal type of AgPd Plasmonic Blackbody Nanozyme with boosted catalytic efficacy and synergized photothermal therapy for efficacious tumor treatment in the second biological window[J/OL]. J Nanobiotechnology, 2022, 20(1): 424[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36153526/>. DOI: 10.1186/s12951-022-01627-y.
- [8] YUAN Z W, LIU X X, LING J B, *et al.* In situ-transition nanozyme triggered by tumor microenvironment boosts synergistic cancer radio-/ chemotherapy through disrupting redox homeostasis[J/OL]. Biomaterials, 2022, 287: 121620[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35709558/>. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2022.121620.
- [9] GAO W H, HE J Y, CHEN L, *et al.* Deciphering the catalytic mechanism of superoxide dismutase activity of carbon dot nanozyme[J/OL]. Nat Commun, 2023, 14(1): 160[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36631476/>. DOI: 10.1038/s41467-023-35828-2.
- [10] WU H, JIANG Q, LUO K Y, *et al.* Synthesis of iridium-based nanocomposite with catalase activity for cancer phototherapy[J/OL]. J Nanobiotechnology, 2021, 19(1): 203[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34233696/>. DOI: 10.1186/s12951-021-00948-8.
- [11] ZHANG G R, LI N L, QI Y F, *et al.* Synergistic ferroptosis-gemcitabine chemotherapy of the gemcitabine loaded carbonaceous nanozymes to enhance the treatment and magnetic resonance imaging monitoring of pancreatic cancer[J]. Acta Biomater, 2022, 142: 284-297. DOI: 10.1016/j.actbio.2022.02.006.
- [12] CAO W, JIN M Y, YANG K, *et al.* Fenton/Fenton-like metal-based nanomaterials combine with oxidase for synergistic tumor therapy [J/OL]. J Nanobiotechnology, 2021, 19(1): 325[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34656118/>. DOI: 10.1186/s12951-021-01074-1.
- [13] LUO Z, DAI Y, GAO H. Development and application of hyaluronic acid in tumor targeting drug delivery[J]. Acta Pharm Sin B, 2019, 9(6): 1099-1112. DOI: 10.1016/j.apsb.2019.06.004.
- [14] GERWECK L E, SEETHARAMAN K. Cellular pH gradient in tumor versus normal tissue: potential exploitation for the treatment of cancer[J]. Cancer Res, 1996, 56(6): 1194-1198.
- [15] WANG C, LI P, LIU L L, *et al.* Self-adjuvanted nanovaccine for cancer immunotherapy: role of lysosomal rupture-induced ROS in MHC class I antigen presentation[J]. Biomaterials, 2016, 79: 88-100. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.11.040.
- [16] YANG R, CHEN L, WANG Y L, *et al.* Tumor microenvironment

- responsive metal nanoparticles in cancer immunotherapy[J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1237361[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37575228/>. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1237361.
- [17] GUO S C, ZHENG S L, LIU M L, *et al.* Novel anti-cancer stem cell compounds: a comprehensive review[J/OL]. *Pharmaceutics*, 2024, 16(8): 1024[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39204369/>. DOI: 10.3390/pharmaceutics16081024.
- [18] LI X Q, WU Y, ZHANG R, *et al.* Oxygen-based nanocarriers to modulate tumor hypoxia for ameliorated anti-tumor therapy: fabrications, properties, and future directions[J/OL]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 683519[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34277702/>. DOI: 10.3389/fmolb.2021.683519.
- [19] PATEL A, SANT S. Hypoxic tumor microenvironment: opportunities to develop targeted therapies[J]. *Biotechnol Adv*, 2016, 34(5): 803-812. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2016.04.005.
- [20] CHEN G Q, WU K W, LI H, *et al.* Role of hypoxia in the tumor microenvironment and targeted therapy[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 961637[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36212414/>. DOI: 10.3389/fonc.2022.961637.
- [21] AI X Z, HO C J H, AW J, *et al.* *In vivo* covalent cross-linking of photon-converted rare-earth nanostructures for tumour localization and theranostics[J/OL]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10432[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26786559/>. DOI: 10.1038/ncomms10432.
- [22] ZHAO X, YANG C X, CHEN L G, *et al.* Dual-stimuli responsive and reversibly activatable theranostic nanoprobe for precision tumor-targeting and fluorescence-guided photothermal therapy[J/OL]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14998[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28524865/>. DOI: 10.1038/ncomms14998.
- [23] LIANG X L, FANG L, LI X D, *et al.* Activatable near infrared dye conjugated hyaluronic acid based nanoparticles as a targeted theranostic agent for enhanced fluorescence/CT/photoacoustic imaging guided photothermal therapy[J]. *Biomaterials*, 2017, 132: 72-84. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.04.006.
- [24] FU J K, SHAO Y R, WANG L Y, *et al.* Lysosome-controlled efficient ROS overproduction against cancer cells with a high pH-responsive catalytic nanosystem[J]. *Nanoscale*, 2015, 7(16): 7275-7283. DOI: 10.1039/C5NR00706B.
- [25] WU X, WEI Y B, LIN R C, *et al.* Multi-responsive mesoporous polydopamine composite nanorods cooperate with nano-enzyme and photosensitizer for intensive immunotherapy of bladder cancer [J]. *Immunology*, 2022, 167(2): 247-262. DOI: 10.1111/imm.13534.
- [26] AN J M, JU Y, KIM J H, *et al.* A metastasis suppressor Pt-dendrimer nanozyme for the alleviation of glioblastoma[J]. *J Mater Chem B*, 2021, 9(19): 4015-4023. DOI: 10.1039/D1TB00425E.
- [27] CARREGAL-ROMERO S, MIGUEL-COELLO A B, MARTÍNEZ-PARRA L, *et al.* Ultrasmall manganese ferrites for *in vivo* catalase mimicking activity and multimodal bioimaging[J/OL]. *Small*, 2022, 18(16): e2106570[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35263020/>. DOI: 10.1002/sml.202106570.
- [28] WANG J R, LIU M, WANG J W, *et al.* Zinc oxide nanoparticles with catalase-like nanozyme activity and near-infrared light response: a combination of effective photodynamic therapy, autophagy, ferroptosis, and antitumor immunity[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14(10): 4493-4508. DOI: 10.1016/j.apsb.2024.07.002.
- [29] JIANG B, FANG L, WU K M, *et al.* Ferritins as natural and artificial nanozymes for theranostics[J]. *Theranostics*, 2020, 10(2): 687-706. DOI: 10.7150/thno.39827.
- [30] FAN K L, XI J Q, FAN L, *et al.* *In vivo* guiding nitrogen-doped carbon nanozyme for tumor catalytic therapy[J/OL]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1440[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29650959/>. DOI: 10.1038/s41467-018-03903-8.
- [31] LIU F, YANG T F, CHANG X W, *et al.* Intelligent gold nanocluster for effective treatment of malignant tumor *via* tumor-specific photothermal-chemodynamic therapy with AIE guidance[J/OL]. *Natl Sci Rev*, 2024, 11(5): nwae113[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38698903/>. DOI: 10.1093/nsr/nwae113.
- [32] VANGIJZEGEM T, LECOMTE V, TERNAD I, *et al.* Superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPION): from fundamentals to state-of-the-art innovative applications for cancer therapy[J/OL]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(1): 236[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36678868/>. DOI: 10.3390/pharmaceutics15010236.
- [33] QIAO Y, TANG X W, XU Q J, *et al.* Enzyme-loaded manganese-porphyrin metal-organic nanoframeworks for oxygen-evolving photodynamic therapy of hypoxic cells[J/OL]. *Heliyon*, 2024, 10(13): e33902[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39071555/>. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e33902.
- [34] WU A M, HAN M, NI Z H, *et al.* Multifunctional Sr/Se Co-doped ZIF-8 nanozyme for chemo/chemodynamic synergistic tumor therapy *via* apoptosis and ferroptosis[J]. *Theranostics*, 2024, 14(5): 1939-1955. DOI: 10.7150/thno.92663.
- [35] CHEN Y, YIN C, ZHANG Y T, *et al.* "Dual lock-and-key"-controlled ceria nanotubes-based nanozymes for tumor-specific photothermal therapy[J/OL]. *Dyes Pigm*, 2021, 191: 109350[2025-05-11]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dyepig.2021.109350>. DOI: 10.1016/j.dyepig.2021.109350.
- [36] ZHU Y, JIN D, LIU M M, *et al.* Oxygen self-supply engineering-ferritin for the relief of hypoxia in tumors and the enhancement of photodynamic therapy efficacy[J/OL]. *Small*, 2022, 18(15): e2200116[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35212462/>. DOI: 10.1002/sml.202200116.
- [37] LU T M, LIU Z X, QIAN R N, *et al.* Targeted regulation of autophagy using sorafenib-loaded biomineralization nanoenzyme for enhanced photodynamic therapy of hepatoma[J/OL]. *Mater Today Bio*, 2024, 29: 101270[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39403315/>. DOI: 10.1016/j.mtbio.2024.101270.
- [38] LIANG S, DENG X R, CHANG Y, *et al.* Intelligent hollow Pt-CuS Janus architecture for synergistic catalysis-enhanced sonodynamic and photothermal cancer therapy[J]. *Nano Lett*, 2019, 19(6): 4134-4145. DOI: 10.1021/acs.nanolett.9b01595.
- [39] ZHANG C, NI D, LIU Y, *et al.* Magnesium silicide nanoparticles as a deoxygenation agent for cancer starvation therapy[J]. *Nat. Nanotechnol.* 2017 May; 12(4): 378-386. <https://doi.org/10.1038/nnano.2016.280>. DOI: 10.1038/nnano.2016.280.
- [40] WU F, LIU Y, CHENG H, *et al.* Enhanced cancer starvation therapy based on glucose oxidase/3-methyladenine-loaded dendritic mesoporous OrganoSilicon nanoparticles[J/OL]. *Biomolecules*, 2021, 11(9): 1363[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34572575/>. DOI: 10.3390/biom11091363.

- [41] WANG S, WANG Z, LI Z, *et al.* Amelioration of systemic antitumor immune responses in cocktail therapy by immunomodulatory nanozymes[J]. *Sci Adv.* 2022, 8(21): eabn3883. DOI: 10.1126/sciadv.abn3883.
- [42] NIE Z, VAHDANI Y, CHO W C, *et al.* 5-Fluorouracil-containing inorganic iron oxide/platinum nanozymes with dual drug delivery and enzyme-like activity for the treatment of breast cancer[J/OL]. *Arab J Chem*, 2022, 15(8): 103966[2025-05-11]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2022.103966>. DOI: 10.1016/j.arabjc.2022.103966.
- [43] ZHOU X T, YOU M, WANG F H, *et al.* Multifunctional graphdiyne-cerium oxide nanozymes facilitate microRNA delivery and attenuate tumor hypoxia for highly efficient radiotherapy of esophageal cancer[J/OL]. *Adv Mater*, 2021, 33(24): e2100556 [2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33949734/>. DOI: 10.1002/adma.202100556.

[收稿日期] 2025-05-10

[修回日期] 2025-08-17

[本文编辑] 向正华