



纳米酶如何成为 抗癌新武器

作者：陈伟光，舒一诺，徐国师；Email: chenwg@ciac.ac.cn

引言

在我们的身体中,有这样一群身怀绝技的超级特工——天然酶,他们像一把形态各异的钥匙,能够精准且高效地开启对应的生化反应。然而,这些由蛋白质或核糖核酸构成的特工们也有着一些致命弱点:由于他们的生物构成成分,在遇到强酸、高温环境或者遇到蛋白酶时,他们的结构会被破坏,散架失活,这种脆弱性进一步导致了他们离开生命体后难以保存和运输;同时,这些特工在生命体中含量极少,提取相当困难,所以他们身价不菲,很难将其应用到生产生活中^[1]。这些弱点驱使科学家们发起探索,积极寻找能够模拟天然酶性质的其他材料。2007年,我国科学家发现四氧化三铁(Fe_3O_4)竟然可以模拟天然酶——过氧化物酶的功能,一个崭新的领域就此诞生^[2]。纳米酶,顾名思义,就是一类能够模拟天然酶功能的纳米材料,能够克服天然酶的弱点同时发挥天然酶的能力^[3](图1)。这些纳米级的材料已经逐渐发展为抗癌战场上的新锐部队,他们可以通过修饰来精准导航肿瘤细胞,通过自身携带的武器在癌细胞中产生自由基来损伤细胞。有些精准设计过的特殊纳米酶还能够在肿瘤部位长时间停留,实现持续作战。

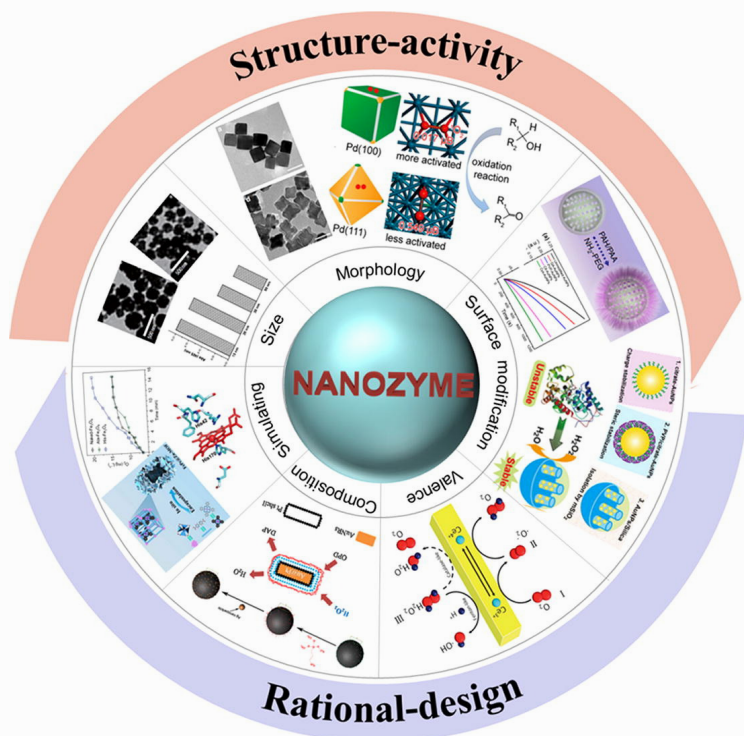


图1 纳米酶的结构决定了其催化活性^[4]

纳米酶家族的组成

从2007年到现在接近20年的时间里,科学家们陆陆续续发现、设计和研究了许多具有类似天然酶活性的纳米材料,他们一起构成了庞大的纳米酶家族,在其中占比较大的包括金属氧化物纳米颗粒、碳基纳米材料、贵金属纳米颗粒以及金属有机框架(MOF)等^[5]。纳米酶家族中的大部分成员拥有氧化还原酶的活性,只有少数成员可以展示出类似水解酶或者其他类型酶的催化能力。科学家将氧化还原酶活性进一步细分,可以大致分为以下4种酶活性:过氧化物酶(POD)、氧化酶(OXD)、过氧化氢酶(CAT)和超氧化物歧化酶(SOD)(图2)。在目前的研究中,几乎所有用于癌症治疗的纳米材料都表现出类似氧化还原酶的活性,所以接下来着重介绍这类成员。

类氧化还原酶的分类

大多数天然的过氧化物酶(POD)都含有铁血红蛋白,因此很多铁基的纳米材料会拥有类POD的活性。当然,除此之外,金属氧化物纳米材料、碳纳米材料、金属硫化物纳米材料、金属纳米材料和许多纳米复合材料也会表现出类POD的活性^[1]。那这些具有类POD活性的纳米材料在

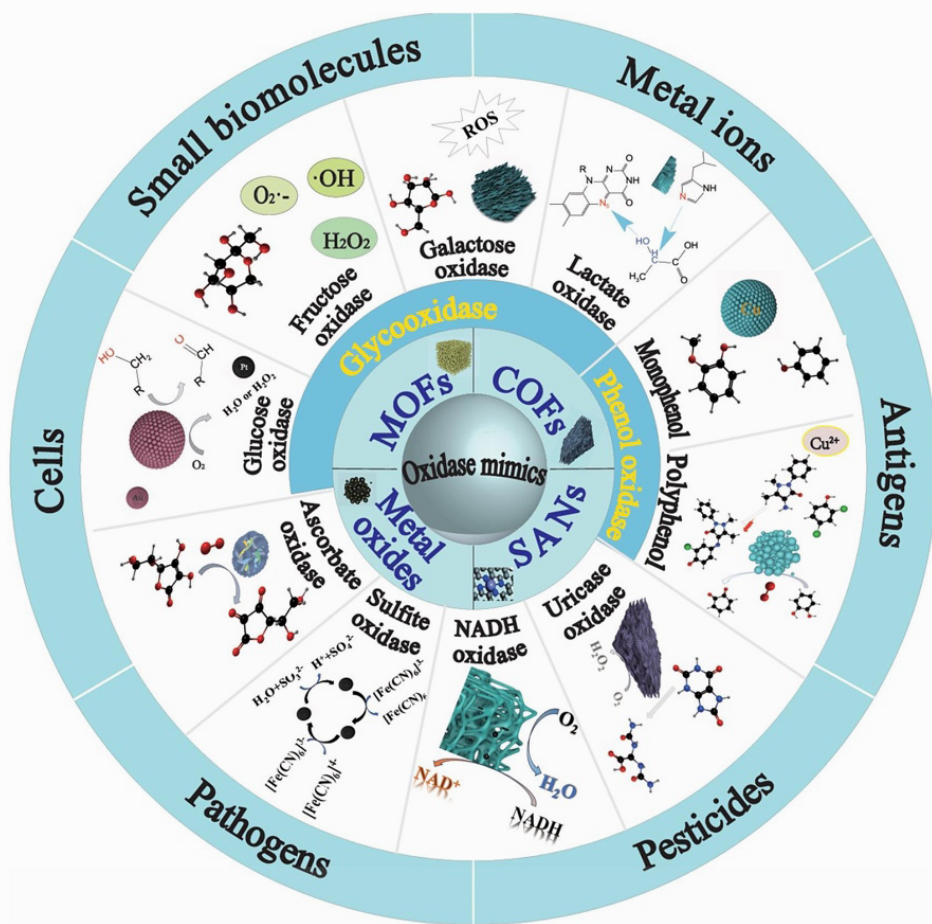


图2 类氧化还原酶的分类、催化机理及传感应用示意图^[6]

抗肿瘤战场上要如何发挥作用呢？简单来说，这一类纳米材料在进入肿瘤细胞后，会分解肿瘤区域存在的过氧化氢，将其转变为自由基。这些自由基就像炸弹一样，在癌细胞内被生产和引爆后，能够破坏细胞内生物大分子的活性和细胞结构，使得癌细胞无法维持正常的生理活动，最后导致其死亡。

氧化酶（OXD）能够在氧气的辅助下对底物进行氧化，它们

就像是自然界的“大厨”，有的擅长处理葡萄糖（葡萄糖氧化酶）会让甜点变酸，有的擅长给食物上色（多酚氧化酶）会让红茶在发酵过程染上好看的红褐色，还有一些甚至能够调节整个细胞的能量（如细胞色素c）。为了模仿它们的能力，科学家打造出了一系列无机纳米材料，包括钕基纳米颗粒、金/铂/钯等贵金属纳米粒子、锰基氧化物、以及结构多变的MOF等，它们都展现出令人惊叹的“类OXD”能力^[1]。

在氧气环境下，它们能高效催化各种底物的氧化反应，执行原本只有生物酶才能完成的“氧化任务”。

过氧化氢酶（CAT）能够清除细胞内的有害物质过氧化氢，是细胞重要的防御系统。CAT是过氧化物酶中最有代表性的酶之一，约占过氧化物酶体酶总量的40%。迄今为止，科学家已经利用金属、金属氧化物、金属硫化物、碳基纳米材料、MOF和普鲁

士蓝等开发出了多种具有类 CAT 活性的纳米材料。

如果将细胞比喻为一座生命城市,那么超氧自由基($O_2^{\cdot-}$)就是其中四处点火的“破坏分子”,它们会引起细胞的氧化应激,造成氧中毒、人体衰老、皮肤病等多种不良后果。天然超氧化物歧化酶(SOD)就是驻扎在细胞内的“防暴部队”,它们由蛋白质和金属核心组成,专门负责分解暴躁的 $O_2^{\cdot-}$ 将它们转化为危害较小的氧气和过氧化氢。根据金属核心的不同 SOD 通常可分为锰基 SOD、铁基 SOD、铜/锌基 SOD 和镍基 SOD 四大类。SOD 对氧化应激相关疾病具有显著的治疗作用。目前为止,科学家已经开发了大约 100 种类 SOD 纳米酶,其中最为人所知的是富勒

烯和二氧化铈(CeO_2)。

纳米酶在癌症治疗中的功能

在癌症治疗中,纳米酶正在发挥着越来越多的作用。堪称癌症战场中的“全能特工”(图 3)。

首先,作为纳米材料,纳米酶能伪装成“特洛伊木马”(药物载体),利用肿瘤组织漏洞百出的血管和失效的淋巴系统,悄无声息地潜入敌营,将抗癌药物精准送达。此外,纳米酶还能够与传统的癌症治疗手段:如化疗、放疗和光/声动力疗法等相辅相成。有时它们让肿瘤在放疗下更脆弱,有时它们能够在特定光照下激发致命攻击或是将声波转化为杀伤肿瘤的武器^[8-11]。

这些都要归功于纳米酶独有的酶模拟能力,类 POD 酶能够

利用类酶反应产生大量剧毒活性氧(ROS)直接毒杀癌细胞。类葡萄糖氧化酶则能够消耗肿瘤生长必需的葡萄糖,切断肿瘤的“生命补给线”,让癌细胞活活“饿死”。而类 SOD 酶产生的氧气还能缓解肿瘤内缺氧的环境,进而增强化疗的效果。

总结与展望

纳米酶是一类具有天然酶催化功能的纳米材料,可模拟过氧化物酶和氧化酶等多种酶活性。它们兼具高稳定性、可控制备和低成本等优势,在肿瘤治疗中展现出潜力,但临床转化仍面临多个关键挑战:

(1) 需明确多种酶活性间的相互关系与调控机制,提升对特定底物的催化选择性;

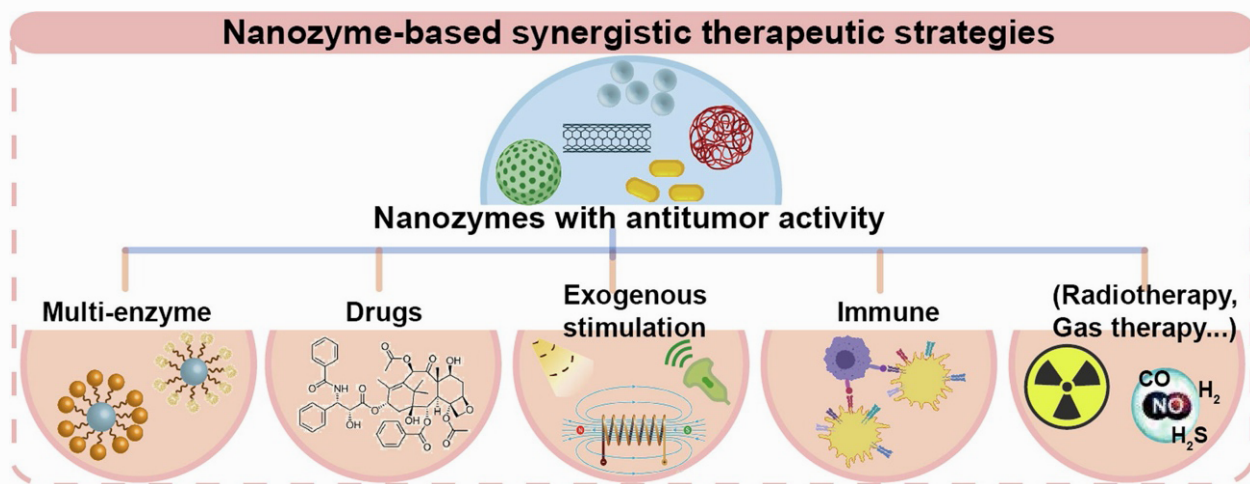


图 3 肿瘤治疗中基于纳米酶的协同治疗策略^[7]

(2) 应拓展纳米酶的种类,突破当前以氧化还原酶为主的局限,实现对更多天然酶功能的模拟;

(3) 催化机理与活性位点结构有待深入解析,需加强机理解释与结构-功能关联研究;

(4) 不同治疗模式间的协同机制仍需借助新技术加以验证;

(5) 需结合理论计算与实验验证,推动机器学习等方法在催化活性预测中的应用;

(6) 系统的生物安全性评价亟待开展,包括体内代谢过程、长

期毒性和免疫反应等^[1,2,9]。

总的来说,随着纳米酶领域的发展,基于纳米酶的肿瘤治疗取得了很大的进展。然而,要使纳米酶从实验室的研究转化为市场,还需要生物学、纳米技术、医学和材料科学等跨学科领域的努力。

参考文献

- [1] Zhang X, Chen X, Zhao Y. Nanozymes: Versatile platforms for cancer diagnosis and therapy[J]. Nano-Micro Lett, 2022, 14(1): 95.
- [2] Gao L, Zhuang J, Nie L, et al. Intrinsic peroxidase-like activity of ferromagnetic nanoparticles[J]. Nat Nanotechnol, 2007, 2(9): 577-583.
- [3] Wei H, Wang E. Nanomaterials with enzyme-like characteristics(nanozymes): Next-generation artificial enzymes[J]. Chem Soc Rev, 2013, 42(14): 6060-6093.
- [4] Wang Z, Zhang R, Yan X, et al. Structure and activity of nanozymes: Inspirations for de novo design of nanozymes[J]. Mater Today, 2020, 41: 91-119.
- [5] Yang L, Dong S, Gai S, et al. Deep insight of design, mechanism, and cancer theranostic strategy of nanozymes[J]. Nano-Micro Lett, 2023, 16(1): 28.
- [6] Lin Z, Yuan J, Niu L, et al. Oxidase mimicking nanozyme: Classification, catalytic mechanisms and sensing applications[J]. Coord Chem Rev, 2024, 520: 216166.
- [7] Zhang Y, Zhang N, Gong S P, et al. Nanozyme-based synergistic therapeutic strategies against tumors[J]. Drug Discov Today, 2025, 30(2):104292.
- [8] Zhang D, Zhao Y X, Gao Y J, et al. Anti-bacterial and *in vivo* tumor treatment by reactive oxygen species generated by magnetic nanoparticles[J]. J Mater Chem B, 2013, 1(38): 5100-5107.
- [9] Chen Z, Yin J J, Zhou Y T, et al. Dual enzyme-like activities of iron oxide nanoparticles and their implication for diminishing cytotoxicity[J]. ACS Nano, 2012, 6(5): 4001-4012.
- [10] Wang J, Sun J, Hu W, et al. A porous Au@Rh bimetallic core-shell nanostructure as an H₂O₂-driven oxygenator to alleviate tumor hypoxia for simultaneous bimodal imaging and enhanced photodynamic therapy[J]. Adv Mater, 2020, 32(22): 2001862.
- [11] Zhang Y, Zhao J, Zhang L, et al. A cascade nanoreactor for enhancing sonodynamic therapy on colorectal cancer via synergistic ROS augment and autophagy blockage[J]. Nano Today, 2023, 49: 101798.