

葡萄糖氧化酶纳米材料在治疗肿瘤方面的研究进展

吴婷婷, 郝希伟*

青岛大学附属医院小儿外科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年6月6日; 录用日期: 2023年7月1日; 发布日期: 2023年7月10日

摘要

葡萄糖氧化酶可与细胞内的葡萄糖和氧气发生反应, 产生过氧化氢和葡萄糖酸, 切断癌细胞的营养来源, 从而抑制癌细胞的增殖。因此, 葡萄糖氧化酶被认为是一种理想的内源性氧化还原酶, 用于癌症饥饿治疗。这一过程可以通过增加缺氧和内环境的酸性进一步调节肿瘤微环境。葡萄糖氧化酶用于设计精准肿瘤治疗的多功能纳米复合材料提供了新的可能性。但天然葡萄糖氧化酶的制备和纯化费用昂贵, 并具有免疫原性、体内半衰期短和全身毒性且葡萄糖氧化酶在暴露于生物条件后极易降解等缺点。这些缺陷将限制其在生物学上的应用。一些纳米载体可以用来保护葡萄糖氧化酶不受周围环境的影响, 从而控制或保持其活性。本文综述了其于金属-有机框架、金属纳米复合物、二氧化硅纳米颗粒、聚合物等多种纳米载体结合后用于构建基于葡萄糖氧化酶纳米平台协同癌症治疗的材料。

关键词

葡萄糖氧化酶, 纳米材料, 肿瘤治疗, 饥饿治疗

Advances in the Treatment of Tumor by Glucose Oxidase Nanomaterials

Tingting Wu, Xiwei Hao*

Department of Pediatric Surgery, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Jun. 6th, 2023; accepted: Jul. 1st, 2023; published: Jul. 10th, 2023

*通讯作者 Email: wuwu96@126.com

Abstract

Glucose oxidase (Gox) can react with intracellular glucose and oxygen (O_2) to produce hydrogen peroxide (H_2O_2) and gluconic acid, which can cut off the nutrition source of cancer cells and consequently inhibit their proliferation. Therefore, Gox is recognized as an ideal endogenous oxidoreductase for cancer starvation therapy. This process can further regulate the tumor microenvironment by increasing hypoxia and acidity. Thus, Gox offers new possibilities for the elaborate design of multifunctional nanocomposites for tumor therapy. However, natural Gox is expensive to prepare and purify and exhibits immunogenicity, short *in vivo* half-life, and systemic toxicity. Furthermore, Gox is highly prone to degradation after exposure to biological conditions. These intrinsic shortcomings will undoubtedly limit its biomedical applications. Accordingly, some nanocarriers can be used to protect Gox from the surrounding environment, thus controlling or preserving the activity. A variety of nanocarriers including metal-organic frameworks, metal nanocomposite, hollow mesoporous silica nanoparticles, and organic polymers are summarized for the construction of Gox-based nanocomposites for multi-modal synergistic cancer therapy.

Keywords

Glucose Oxidase, Nanomaterials, Tumor Therapy, Starvation Therapy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

葡萄糖作为一种重要的营养供应商,在肿瘤的生长中起着至关重要的作用。肿瘤细胞的增殖主要依赖于有氧糖酵解,这使得肿瘤细胞对葡萄糖浓度的变化更加敏感。葡萄糖氧化酶能与细胞内的葡萄糖和氧气(O_2)发生反应,产生过氧化氢和葡萄糖酸,切断癌细胞的营养来源,从而抑制癌细胞的增殖。因此,葡萄糖氧化酶被定义为一种理想的内源性氧化还原酶来进行肿瘤饥饿疗法[1][2],这一过程还可调控肿瘤微环境的酸度和缺氧程度,肿瘤微环境是肿瘤细胞产生、生存的内部环境。与正常组织相比,肿瘤微环境有较高的组织间流体压力、低氧、弱酸性、高水平的谷胱甘肽(GSH)和过氧化氢[3]。因此,葡萄糖氧化酶过程中消耗的氧气进一步增加了肿瘤微环境的缺氧程度,而自身产生的葡萄糖酸进一步提高了肿瘤微环境的酸度。另一方面,产生的过氧化氢不仅能显著增强肿瘤的氧化应激,还能转化为羟基自由基杀死癌细胞。因此,利用上述特点,葡萄糖氧化酶可以结合其他治疗策略,如光疗、气疗、化疗、CDT、免疫治疗等,实现多模式协同治疗,从而规避单模式治疗的相关问题[4]。从这个意义上说,葡萄糖氧化酶在肿瘤治疗多功能纳米平台的设计和构建中具有举足轻重的作用。值得注意的是,天然葡萄糖氧化酶的制备和纯化成本高、免疫原性强、体内半衰期短、全身毒性大[5][6]。此外,葡萄糖氧化酶在暴露于生物条件后极易降解[7]。这些固有的缺陷无疑限制了其在生物学上的应用,尤其是在严酷复杂的生理环境下。因此,一些纳米载体被用来保护葡萄糖氧化酶不受周围环境的影响,从而控制或保持其活性。为了有效、准确地将葡萄糖氧化酶递送到肿瘤区域发挥其功能,迫切需要探索和开发合适的纳米载体[6]。因此,本综述旨在从设计理念、构建策略和在肿瘤治疗中的应用等方面重点介绍基于葡萄糖氧化酶的纳米平台的最新进展。目前,各种精细的治疗性纳米载体,包括金属-有机框架(MOFs)、中空介孔二氧化硅(HMSN)、有机聚合物以及其他材料,已经被用来与葡萄糖氧化酶结合或结合。根据所用纳米载体的种

类, 可分为四个部分: 1) 葡萄糖氧化酶-MOFs 纳米复合材料; 2) 葡萄糖氧化酶-金属纳米复合材料; 3) 葡萄糖氧化酶-HMSN 纳米复合材料; 4) 葡萄糖氧化酶-聚合物纳米复合材料; 5) 其他基于葡萄糖氧化酶的纳米复合材料。葡萄糖氧化酶可以结合其他治疗方式实现肿瘤的协同治疗, 这也是根据葡萄糖氧化酶的作用方式总结出来的。

2. 用于肿瘤治疗的葡萄糖氧化酶-MOFs 纳米复合材料

纳米 MOFs 是金属离子与有机分子在适当的溶剂中协调的有序多孔结构, 已广泛应用于内源性或外源性药物刺激响应释放的设计。在 Shao 的团队的研究中, 他们在葡萄糖氧化酶存在的情况下, 通过铜离子和 4,4'-偶氮双苯甲酸(AZO)的自组装, 制备了葡萄糖氧化酶(GOx)包裹的 GOx@Cu MOF。并证明了制备的 GOx@Cu MOF 可以将葡萄糖氧化酶递送到肿瘤细胞中, 通过利用癌细胞过表达的还原酶(例如 NAD(P)H 醌脱氢酶 1 (NQO1)触发的 AZO 还原和 Cu MOF 降解选择性释放葡萄糖氧化酶。释放的葡萄糖氧化酶可以催化葡萄糖氧化并在细胞内产生过氧化氢(H_2O_2)。同时, Cu MOF 的酶解释放出的铜离子可被细胞内的谷胱甘肽(GSH)还原为铜离子, 从而催化与 H_2O_2 的类芬顿样反应。他们表明, GOx@Cu MOF 递送启动的级联生物催化产生过多的羟基自由基, 并诱导肿瘤细胞焦亡, 而且 GOx@Cu MOF 递送显示出比非癌细胞更高的诱导肿瘤细胞焦亡的效率, 主要是由于癌细胞中 NQO1 的上调, 这决定了 Cu MOF 降解和级联生物催化的效率。进一步实验证明, 在携带肿瘤的异种移植体内静脉注射 GOx@Cu MOF 可导致葡萄糖氧化酶在肿瘤部位的有效聚集, 达到肿瘤治疗的效果。这种设计可降解 MOFs 用于细胞葡萄糖氧化酶递送和级联生物催化的策略在调控癌细胞焦亡进行肿瘤治疗提供了新思路[8]。肿瘤治疗疗法多种多样, 另一种研究是与气体疗法结合, 发挥葡萄糖氧化酶的治疗效果。相关研究表明, 人体内存在一类特殊的气体信号分子, 包括一氧化碳(CO)、一氧化氮(NO)和硫化氢(H_2S), 它们都可以影响多种生理和病理生理过程。因此, 它们对癌症、炎症和心血管疾病有独特的治疗效果, 而气体本身对正常细胞几乎没有毒性[9] [10] [11]。Wang 的团队利用一氧化碳(CO), 其作为一种治疗性气体分子, 广泛应用于各种疾病的治疗, 特别是在癌症治疗中。其团队通过将羰基锰($MnCO$)嵌入 Zr(IV)基金属有机框架(MOFs)中, 设计了一种由 H_2O_2 触发的 CO 气体释放纳米平台。MOFs 的多孔结构为葡萄糖氧化酶负载提供了包封能力, 从而催化内源葡萄糖生成葡萄糖酸和 H_2O_2 , 加速 CO 的释放和能量消耗。同时, $MnCO$ 生成的 Mn^{2+} 可以通过类芬顿反应与细胞内 H_2O_2 反应生成细胞毒性羟基自由基。因此, 合成气体纳米发电机表现出 CO 气体治疗、活性氧(ROS)介导治疗和能量饥饿预防肿瘤生长的协同功效。CO 通过由葡萄糖氧化酶与葡萄糖反应产生的 H_2O_2 触发在原位快速释放, 可引起线粒体功能障碍, 从而导致细胞凋亡。 $MnCO$ 分解过程中产生的 Mn^{2+} 与 H_2O_2 发生类芬顿反应产生剧毒羟基自由基, 从而达到化学动力学治疗(CDT)效果。体外和体内实验研究表明, 该多功能纳米载体 CORM@GOx 不仅通过协同效应实现了超抑肿瘤, 而且为单材料饥饿/CDT/气体联合治疗的设计提供了一种新技术[12]。

3. 葡萄糖氧化酶-金属纳米复合材料治疗肿瘤

葡萄糖氧化酶可以通过消耗葡萄糖来抑制肿瘤生长, 即癌症饥饿疗法。同时也降低了肿瘤部位的局部 pH 值并产生 H_2O_2 , H_2O_2 不仅本身对肿瘤细胞是有毒的, 而且还作为前体与有芬顿效应或类芬顿效应的金属纳米复合物结合, 释放药物后产生更有毒的活性氧, 这类活性物质能比 H_2O_2 更有效地杀死肿瘤细胞。硫化铜纳米颗粒(CuS NPs)是一种新兴的治疗平台, 由于其优异的光热性能, 具有巨大的平移潜力[13]。Singh 的团队假设氯加速的 Cu 类芬顿反应也可能适用于 CuS NPs 在肿瘤部位的催化活性, 特别是当同时引入葡萄糖氧化酶在原位产生 H_2O_2 时。并且, 由于近红外照射可产生电子-空穴对, 且 Cu 类芬顿反应速率随温度升高而增加, 所以他们认为近红外照射 CuS NPs 的光热效应会增强自由基的生成, 从而产生

更有效和高效的治疗。在工作中, 其验证了以上假设, 得到了一种非常简单、安全、高效的新型纳米配方, 即: 葡萄糖氧化酶涂层的 CuS 纳米复合材料(Gox@CuS), 将癌症饥饿疗法, 氯加速 Cu 类芬顿化学动力学(CA-CDT)和双光热动力学(PTT-PDT)集成到一个简单的纳米平台中来产生疗效。不仅可以与 CuS 纳米复合物结合, Au-Ag 合金具有较强的红移光谱吸收, 可以通过局部表面等离子体共振(SPR)产生热电子, 增强化学过程的能量[14]。Xu 的团队研究设计了基于葡萄糖氧化酶负载仿生 Au-Ag 中空纳米三角形(Au-Ag-GOx HTNs)的生物可碎纳米酶, 通过调控肿瘤微环境(TME)触发近红外 NIR-II 驱动的等离子体增强级联催化反应, 实现高效的肿瘤治疗。首先, 葡萄糖氧化酶可以有效触发葡萄糖酸(H⁺)和 H₂O₂ 的生成, 从而消耗肿瘤细胞中的营养物质, 同时做到调节肿瘤微环境, 为随后的过氧化物酶(POD)样活性提供条件。其次, 近红外诱导的表面等离子体共振可以诱导热电子增强 Au-Ag-GOx HTNs 的催化活性, 最终促进羟基自由基(•OH)的生成, 从而进一步诱导肿瘤细胞凋亡。生成的 H₂O₂ 和 H⁺可以同时诱导 Ag 纳米片降解, 破坏完整的三角形纳米结构, 从而促进 Au-Ag-GOxHTNs 的降解排泄, 避免药物代谢的潜在风险。总之, NIR-II 驱动的等离子体增强的纳米酶催化机制为纳米酶在肿瘤治疗中的发展提供了一个有前景的途径[15]。

与光动力疗法的结合对治疗肿瘤效率提升显著, 光热疗法也可设计入纳米材料之中。Zeng 团队研究制备了铁铁矿衍生的多孔 Fe₂O₃/Au 杂化纳米酶携带葡萄糖氧化酶, 用于协同治疗三阴性乳腺癌。该工作提出了一种将矿物质转化为纳米酶并将纳米酶偶联用于协同肿瘤治疗的衍生方法, 为生物医学纳米酶复合材料的合理设计提供了思路。通过葡萄糖氧化酶或模拟葡萄糖氧化酶活性的金纳米颗粒(AuNPs)将葡萄糖转化为葡萄糖酸和 H₂O₂ 能够通过提高 H₂O₂ 含量、降低 pH 值和剥夺肿瘤细胞的能量来增强 CDT。其设计了一种由多孔 Fe₂O₃ 纳米颗粒和超微 AuNPs 组装而成的纳米酶杂化物, 用于协同处理三阴性乳腺癌。此外, Fe₂O₃/Au 在 AuNPs 和 Fe₂O₃ 耦合作用下能够诱导细胞性铁死亡, 并表现出增强的光热转换。其团队还发现聚乙二醇修饰的 Fe₂O₃/Au (命名为 Fe₂O₃/Au-PEG)具有较高的生物相容性和肿瘤积累功效, 并通过光热疗法、化学动力学疗法、饥饿疗法和诱导铁死亡来抑制三阴性乳腺癌生长[16]。

4. 葡萄糖氧化酶-HMSN 纳米复合材料治疗肿瘤

二氧化硅被药物管理局认为是“公认的安全”[17] [18]。其中, 中空介孔二氧化硅(HMSiO₂)由于其粒径可控、结构稳定、孔径均匀可调、易于功能化和良好的生物相容性, 已成为药物传递体系中的优势纳米材料之一[19] [20] [21]。通过合理的设计和表面处理, 可以得到更大尺寸的中空介孔二氧化硅, 更有利于负载各种分子, 特别是生物大分子。我们将描述 SiO₂ 如何用于构建基于葡萄糖氧化酶的肿瘤治疗纳米复合材料。第一个例子涉及葡萄糖响应的过氧化氢和一氧化氮(NO)的顺序生成, 用于协同饥饿、气体癌症治疗[22]。近年来, 气体疗法已经成为一种新型的、绿色的、有前景的治疗策略。高浓度 NO 可通过线粒体和 DNA 亚硝化(>1 μm)直接杀死癌细胞。此外, NO 可以很容易地渗透到缺氧的细胞中, 从而引发“旁观者效应”[22]。Chen 的小组利用生物相容性和生物可降解的中空介孔有机硅纳米颗粒(HMON)作为纳米载体, 负载葡萄糖氧化酶和 L-精氨酸(L-Arg)进行气体治疗和饥饿治疗。除了由葡萄糖氧化酶引起的饥饿治疗外, 原位产生的酸性过氧化氢可以氧化并加速 L-Arg 分解为 NO。因此, 可以利用“饥饿样”强化气疗, 高效根除恶性肿瘤。这种合作治疗模式只消耗肿瘤区域的葡萄糖, 不受任何外部干预的限制, 不受组织渗透深度和氧浓度的限制。因此, 该方法适用于所有恶性肿瘤的治疗, 对正常组织和器官的副作用最小。鉴于缺氧是大多数恶性实体肿瘤的固有特征, 缺氧激活的前药为有效、安全的肿瘤消融提供了新的机会。但是肿瘤微环境的激活不足阻碍了其治疗效果, 且细胞内丰富的 GSH 可以清除 ROS, 减少氧化损伤[23] [24] [25] [26] [27]。最近, Yu 的团队设计了一种基于化学发光共振能量转移(CRET)的仿生纳米反应器(bio-NR), 通过将葡萄糖转化为癌细胞中的单线态氧(¹O₂)来进行协同光动力饥饿治疗肿瘤

转移。中空介孔二氧化硅纳米颗粒(HMSNs)首先采用光敏剂氯化物 e6 (Ce6)和葡萄糖氧化酶对其表面进行修饰,然后将双[2,4,5-三氯-6-(戊基氧羰基)苯基]草酸盐(CPPO)和全氟己烷(PFC)共包封入中空介孔二氧化硅纳米颗粒(HMSNs)腔内,再包覆癌细胞膜。因此,在该 bio-NR 中,Ce6 将被 CPPO 与细胞内 H_2O_2 反应产生的化学能激活,通过 CRET 生成 ROS 用于无光激发的 PDT。同时,葡萄糖氧化酶催化葡萄糖向 H_2O_2 的转化,不仅消耗了饥饿治疗所需的营养物质,而且由于 H_2O_2 的供应,对 PDT 有协同增强作用。此外,PFC 可携带 O_2 调节肿瘤缺氧环境,加速葡萄糖氧化和 ROS 生成的速度。此外,癌细胞膜涂层通过免疫逃逸和与纳米反应器的同源粘附赋予了良好的靶向能力。bio-NR 的结构以及通过 CRET 协同 PDT 和饥饿疗法对抗癌症转移[28]。为了延长血液循环时间,提高靶向肿瘤的能力,纳米颗粒通常被聚乙二醇(PEG)、聚合物、叶酸、多肽或核酸适配体修饰。然而,大多数纳米颗粒在血液循环过程中仍可能被网状内皮系统(RES)清除,导致靶向效率低下。纳米颗粒表面的细胞膜与细胞完全分离,从而进一步结合并发挥细胞膜复杂的生物功能[29] [30] [31] [32] [33]。Zhang 等研究人员将红细胞膜上的纳米颗粒表面功能化以来[29],红细胞膜包裹纳米颗粒的许多功能被广泛探索和研究,以避免流行病系统的识别和吞噬,延长纳米颗粒的循环时间,吸附细菌毒素等。特殊的是,由于特定的膜蛋白,肿瘤细胞膜具有免疫逃逸和同源结合等特殊特性。对于癌症免疫治疗,程序性死亡受体-1 (PD-1)免疫治疗由于缺乏共刺激肿瘤微环境,其疗效仍然有限在癌细胞和效应 T 细胞遇到成熟树突状细胞的条件下。因此,为了提高免疫治疗其性能,Liu 的团队采用饥饿和免疫治疗相结合的方法来靶向治疗癌症。将葡萄糖氧化酶加载到 MSN 中,然后封装癌细胞细胞膜,封锁 PD-1 免疫检查点。传统的化疗免疫疗法可以通过诱导免疫原性细胞死亡(ICD)引起 T 细胞免疫应答,但 ICD 不足限制了其持久的抗肿瘤免疫治疗效果。Sun 的团队研究构建蝌蚪卵球形锰掺杂中空介孔二氧化硅包被金纳米颗粒(Au@HMnMSNs)作为可生物降解催化级联纳米反应器,与 DOX 和阿司匹林(ASA)联合生成瘤内高毒羟基自由基,增强树突状细胞(DC)的 ICD 诱导和成熟。释放的 Mn^{2+} 可以催化内源 H_2O_2 生成羟基自由基,而内源金纳米颗粒模拟葡萄糖氧化酶的活性将葡萄糖转化为 H_2O_2 ,加速羟基自由基的生成同时协同了免疫治疗[34]。MSN 的内表面和外表面都易于修饰,通过响应特定的刺激,包括肿瘤微环境(氧化还原、pH 和葡萄糖)和光,从而实现刺激应答靶向治疗。为了防止葡萄糖氧化酶在到达目标位置之前过早泄漏,研究人员利用癌症细胞膜[35]可切换的“守门人”聚电解质多层膜、 β -环糊精[36]等涂层在 MSN 表面。总之,MSN 是一种重要的、常用的协同肿瘤治疗的纳米载体。

5. 用于肿瘤治疗的葡萄糖氧化酶 - 聚合物纳米复合材料

除了无机纳米载体,聚合物分子也被用于共轭葡萄糖氧化酶,获得多功能纳米复合材料。Xu 的团队设计并制备了具有级联催化能力的新型 PPy-FePO-GOx-PVA 纳米复合材料,用于肿瘤协同凋亡 - 铁死亡治疗。该纳米复合材料由聚乙烯醇稳定聚吡咯(PPy-PVA)核心、磷酸铁(FePO)有效载荷和葡萄糖氧化酶装饰组成。这种纳米复合材料可以通过级联催化过程重塑肿瘤微环境(TME)。在葡萄糖氧化酶介导的葡萄糖消耗过程中,TME 中产生了大量的葡萄糖酸和 H_2O_2 ,这可以促进 FePO 中铁离子的释放,提高后续芬顿反应的效率。产生大量的毒性 $\cdot OH$,将脂质氧化为脂质氢过氧化物,促使肿瘤细胞进入铁死亡途径[37]。

两亲性聚合物能够自组装形成胶束或聚合物体(聚合物囊泡)等纳米结构。特别是聚合物体纳米反应器具有很强的胶体稳定性、适应性多功能和内在膜渗透性[38]。聚合物体的性质可以通过调节聚合物块的类型和长度来改变。当药物被封装时,多聚体不仅可以 将葡萄糖氧化酶装载到疏水膜保护的水内部,还可以通过更稳定的共价键与前药分子(如 TPZ 或 CPT)连接的多个官能团,可以更好地控制药物的载药量、包封效率、并按照设计的剂量、所需的时间和一定的速度使之在靶部位释放[38]。Ge 的团队构建了多个基于聚合体的葡萄糖氧化酶治疗纳米反应器,用于精确的肿瘤治疗,这为惰性前药在靶位点上原位转化

为母药提供了可行性[39][40]。他们报道了将葡萄糖氧化酶包裹在内部水腔中, 设计了响应性的聚前药的囊状纳米反应器, 该反应器可以特异性地在肿瘤组织中催化氧化反应生成过氧化氢, 从而响应过氧化氢的前药释放[40]。

除了形成囊泡外, 聚合物还可以直接与葡萄糖氧化酶结合。Gao 的团队引入了一种葡萄糖响应纳米药物葡萄糖氧化酶-聚合物, 以调节过氧化氢的生成, 用于氧化治疗和黑色素瘤饥饿。在这个体系中, 葡萄糖氧化酶通过聚合物的醛基和葡萄糖氧化酶的氨基与醛基化的聚合物反应形成葡萄糖氧化酶-聚合物纳米凝胶。瘤内注射后, 其肿瘤滞留率比天然葡萄糖氧化酶高 88 倍, 抗黑色素瘤疗效高, 且无全身毒性[41]。最近, Gao 的团队引入了一种来自葡萄糖氧化酶的阳离子聚合物的位点特异性原位生长, 以调节饥饿/过氧化氢治疗中的过氧化氢。特别是, 以(2-(氨基氧基)乙基)2-溴-2 甲基丙酸酯-HCl 为引发剂, 通过原子转移自由基聚合从葡萄糖氧化酶的 N 端生长出阳离子聚合物聚(N,N'-二甲氨基-2-甲基丙烯酸乙酯), 形成了位点特异性(N 端)的葡萄糖氧化酶-PDMA 偶联物。葡萄糖氧化酶的 N 端避免了随机修饰引起的活性降低, 控制了蛋白质与聚合物的比例[42]。

6. 用于肿瘤治疗的其他基于葡萄糖氧化酶的纳米复合材料

由于穿透能力有限, 光无法向大肿瘤或深埋肿瘤的内部提供足够的热量, 使得光热疗法(PTT)后残留的肿瘤细胞仍能存活并扩散到其他器官。另一方面, 由于激光诱导的非特异性加热和不可避免的热扩散的存在, 在破坏肿瘤的同时, 强激光可能会烧伤肿瘤附近的正常器官。因此, PTT 法能在低温加热下有效破坏肿瘤, 在未来光疗治疗的临床转化中具有重要价值[43]。此外, 细胞中热休克蛋白(HSPs)表达上调影响近红外激发后细胞的实际性能。HSPs 是一种分子伴侣, 可以修复热变性蛋白。在较高的温度下, 它们的表达会迅速增加, 从而增强肿瘤的耐热性。然而, 可以通过限制肿瘤内 ATP 水平(肿瘤饥饿)来抑制高热诱导的 HSPs 上调, 以提高低体温 PTT 的疗效。为了实现这一目标, Cai 的团队开发了一种纳米级氧化还原响应复合生物催化剂, 用于肿瘤靶向饥饿治疗和低温 PTT 联合治疗[44]。他们选择了生物友好和强近红外吸收的多孔中空普鲁士蓝纳米颗粒(PHPBNs)作为光热剂[45]。同为光热治疗, 在治疗胶质母细胞瘤的研发过程中, Huang 的团队利用黑磷纳米片(BP)作为光热剂, 研究了 PTT、葡萄糖氧化酶和 NO 的联合抗肿瘤活性。在 BP (BPA)表面引入功能分子 L-精氨酸(L-Arg), 通过 L-Arg 的羧基与 BP 初步氧化产生的羟基(P-OH)发生酯化反应, 作为 NO 供体, 也可以阻止 BP 进一步氧化降解。为了刺激 NO 的释放, 将葡萄糖氧化酶与 L-Arg 酰胺化连接, 构建了多模态纳米药物(BPAG)。BPAG 在葡萄糖氧化酶的催化下氧化葡萄糖释放 H_2O_2 , L-Arg 氧化生成 NO。设计了一种具有血脑屏障通透性、GBM 靶向性、 H_2O_2 -NO 快速级联释放和 PTT 效应的集成纳米药物, 具有良好的体内抗肿瘤性能, 具有潜在的临床应用于胶质母细胞瘤治疗[46]。在另一项研究中, Zhang 的团队报告了一种肿瘤饥饿与致敏化疗协同作用的多重治疗范图, 一种低氧前药替拉帕嗪(TPZ)和葡萄糖氧化酶嵌入碳酸钙($CaCO_3$)纳米颗粒中, 进一步与目标分子 HA 结合。依靠缺氧的 TPZ 本身对靠近肿瘤血管的有足够氧气供应的癌细胞无效[47]。葡萄糖氧化酶的分解产物不仅增加了肿瘤微环境的酸度, 而且加剧了肿瘤微环境的缺氧。前者提高了 $CaCO_3$ 的分解速率, 进而诱导包裹 TPZ 在肿瘤内释放, 而后者可使肿瘤对局部暴露 TPZ 强烈敏感。因此, 葡萄糖氧化酶驱动的饥饿治疗不仅可以在空间上控制 TPZ 对肿瘤的暴露, 还可以在时间上控制化疗的启动, 实现饥饿治疗与化疗的完美协同[47]。

7. 结论与未来展望

由于葡萄糖氧化酶对葡萄糖的高催化效率和特异性, 为灵活构建新型肿瘤治疗纳米平台开辟了新的途径。本文综述了近年来葡萄糖氧化酶基纳米复合材料的设计原理、制备策略以及在协同肿瘤治疗中的

应用。尽管取得了这些重大进展,但仍存在需要克服的重大挑战。首先,目前已经开发了多种精细的治疗性纳米载体,包括金属-有机框架、金属聚合物、介孔二氧化硅纳米颗粒和聚合物等,将葡萄糖氧化酶和其他功能纳米颗粒结合起来协同肿瘤治疗。然而,制造复杂的纳米复合材料往往需要复杂的多步反应,每一步反应需要不同的条件,因此难以复制,这限制了其从实验室向临床应用的发展。因此,通过更简单和可复制的策略来开发理想的纳米平台是一个相当大的挑战。一些纳米颗粒,包括光热转换剂和光致敏剂,具有多种功能。例如,Fe₂P本身可以作为光热剂和芬顿试剂,用于近红外II激光(1064 nm)超声/光热增强化学动力学疗法和光疗[48]。过氧化铜纳米点可以作为类芬顿型金属过氧化物纳米颗粒,通过自供过氧化氢增强化学动力学疗法[49]。考虑到生物安全性,可降解纳米载体是首选。大多数报道的基于葡萄糖氧化酶的纳米复合材料是不可生物降解的,不能被肾脏有效排泄,这具有很高的全身毒性风险。除了具有可降解能力的二氧化硅、CaCO₃和ZIF-8,开发其他简单、可降解的基于葡萄糖氧化酶的协同治疗纳米系统仍然是一个挑战。最近,Huang的团队提出了一种可降解的葡萄糖氧化酶偶联银纳米立方体,用于协同饥饿/金属离子癌症治疗,其中银纳米颗粒可以在肿瘤微环境中降解为银离子。葡萄糖消耗、毒性过氧化氢和银离子均能有效抑制肿瘤生长,副作用最小[50]。

其次,如果这些功能纳米颗粒与葡萄糖氧化酶通过合适的偶联方式结合,可以有效地实现协同肿瘤治疗。另一种策略是利用天然生物膜作为药物载体来设计各种纳米材料,这已经开发了一种新的纳米系统仿生策略。红细胞膜、白细胞膜、血小板膜、肿瘤细胞膜[29]等已被开发。这种策略可以避免传统化学方法修饰纳米粒子的繁琐过程。更重要的是,由于生物膜的伪装作用,模拟纳米材料保持了原有的生物相容性好、循环长、同源结合等特性。Zhang的团队利用红血球细胞膜(RBCM)包被携带O₂的全氟己烷和葡萄糖氧化酶构建人工自然杀伤细胞。全氟己烷可以放大葡萄糖氧化酶的催化反应,使缺氧肿瘤微环境正常化。过氧化氢与细胞因子、趋化因子类似,自食其力,可以招募免疫细胞,对存活的巨噬细胞进行再教育,攻击癌细胞,从而减少对免疫细胞的损伤,增强免疫激活作用[51]。

最后,考虑到肿瘤血管不断消耗氧气和葡萄糖,葡萄糖氧化酶与其他治疗方式联合,以提高治疗效果。然而,各治疗方式之间的协同机制尚未系统探讨。此外,为了提高靶向能力,最大限度地提高治疗效果,减少副作用,需要使用一些活性靶向分子或多肽来修饰葡萄糖氧化酶基纳米系统。系统地评价基于葡萄糖氧化酶的生物材料的生物安全性是非常重要的。各系统对细胞代谢和小动物代谢水平的影响应在细胞和小动物水平上综合研究。通过实时监测注射了葡萄糖氧化酶基纳米材料的小动物的血液和体液,确定纳米材料对各器官的影响。通过分析纳米材料在体内的吸收、传递、聚集、排泄等药理和毒理学数据,为纳米材料的进一步研究和实际应用提供理论依据。

参考文献

- [1] Hu, Y., *et al.* (2017) Surface-Enhanced Raman Scattering Active Gold Nanoparticles with Enzyme-Mimicking Activities for Measuring Glucose and Lactate in Living Tissues. *ACS Nano*, **11**, 5558-5566. <https://doi.org/10.1021/acsnano.7b00905>
- [2] He, T., *et al.* (2020) Glucose Oxidase-Instructed Traceable Self-Oxygenation/Hyperthermia Dually Enhanced Cancer Starvation Therapy. *Theranostics*, **10**, 1544-1554. <https://doi.org/10.7150/thno.40439>
- [3] Al-Abd, A.M., Alamoudi, A.J., Abdel-Naim, A.B., Neamatallah, T.A. and Ashour, O.M. (2017) Anti-Angiogenic Agents for the Treatment of Solid Tumors: Potential Pathways, Therapy and Current Strategies—A Review. *Journal of Advanced Research*, **8**, 591-605. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2017.06.006>
- [4] 程凯武. 基于葡萄糖氧化酶诱导多模式治疗的构建及其抗肿瘤活性的研究[D]: [硕士学位论文]. 南京: 东南大学, 2020.
- [5] Weiss, G.J., *et al.* (2011) Phase 1 Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of TH-302, a Hypoxia-Activated Prodrug, in Patients with Advanced Solid Malignancies. *Clinical Cancer Research*, **17**, 2997-3004. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-3425>

- [6] 黄艳, 等. 基于葡萄糖氧化酶的纳米反应器的构建和应用[J]. 上海师范大学学报(自然科学版), 2021, 50(5): 567-574.
- [7] Bankar, S.B., Bule, M.V., Singhal, R.S. and Ananthanarayan, L. (2009) Glucose Oxidase—An Overview. *Biotechnology Advances*, **27**, 489-501. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2009.04.003>
- [8] Shao, L., *et al.* (2022) Biodegradable Metal-Organic-Frameworks-Mediated Protein Delivery Enables Intracellular Cascade Biocatalysis and Pyroptosis *in Vivo*. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **14**, 47472-47481. <https://doi.org/10.1021/acsami.2c14957>
- [9] Shatalin, K., Shatalina, E., Mironov, A. and Nudler, E. (2011) H₂S: A Universal Defense against Antibiotics in Bacteria. *Science*, **334**, 986-990. <https://doi.org/10.1126/science.1209855>
- [10] Burks, P.T., *et al.* (2013) Nitric Oxide Releasing Materials Triggered by Near-Infrared Excitation through Tissue Filters. *Journal of the American Chemical Society*, **135**, 18145-18152. <https://doi.org/10.1021/ja408516w>
- [11] Zheng, D.-W., *et al.* (2018) Optically-Controlled Bacterial Metabolite for Cancer Therapy. *Nature Communications*, **9**, Article No. 1680. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03233-9>
- [12] Wang, Y., *et al.* (2022) Glucose Oxidase-Amplified CO Generation for Synergistic Anticancer Therapy via Manganese Carbonyl-Caged MOFs. *Acta Biomaterialia*, **154**, 467-477. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.10.018>
- [13] Dong, L., *et al.* (2019) A Highly Active (102) Surface-Induced Rapid Degradation of a CuS Nanotheranostic Platform for *in Situ* T₁-Weighted Magnetic Resonance Imaging-Guided Synergistic Therapy. *Nanoscale*, **11**, 12853-12857. <https://doi.org/10.1039/C9NR03830B>
- [14] Yin, Z., *et al.* (2018) Hybrid Au-Ag Nanostructures for Enhanced Plasmon-Driven Catalytic Selective Hydrogenation through Visible Light Irradiation and Surface-Enhanced Raman Scattering. *Journal of the American Chemical Society*, **140**, 864-867. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b11293>
- [15] Xu, M., *et al.* (2020) NIR-II Driven Plasmon-Enhanced Cascade Reaction for Tumor Microenvironment-Regulated Catalytic Therapy Based on Bio-Breakable Au-Ag Nanozyme. *Nano Research*, **13**, 2118-2129. <https://doi.org/10.1007/s12274-020-2818-5>
- [16] Zeng, X., *et al.* (2023) Biocatalytic Cascade in Tumor Microenvironment with a Fe₂O₃/Au Hybrid Nanozyme for Synergistic Treatment of Triple Negative Breast Cancer. *Chemical Engineering Journal*, **452**, Article ID: 138422. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2022.138422>
- [17] Ni, D., Jiang, D., Ehlerding, E.B., Huang, P. and Cai, W. (2018) Radiolabeling Silica-Based Nanoparticles via Coordination Chemistry: Basic Principles, Strategies, and Applications. *Accounts of Chemical Research*, **51**, 778-788. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.7b00635>
- [18] Kim, J., *et al.* (2015) Injectable, Spontaneously Assembling, Inorganic Scaffolds Modulate Immune Cells *in Vivo* and Increase Vaccine Efficacy. *Nature Biotechnology*, **33**, 64-72. <https://doi.org/10.1038/nbt.3071>
- [19] Shen, D., *et al.* (2014) Biphasic Stratification Approach to Three-Dimensional Dendritic Biodegradable Mesoporous Silica Nanospheres. *Nano Letters*, **14**, 923-932. <https://doi.org/10.1021/nl404316v>
- [20] Sun, Y., *et al.* (2016) Stimuli-Responsive Shapeshifting Mesoporous Silica Nanoparticles. *Nano Letters*, **16**, 651-655. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.5b04395>
- [21] 张洪敏, 等. 介孔二氧化硅纳米粒在抗肿瘤药物靶向给药系统中的应用[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(17): 3450-3455.
- [22] Fan, W., *et al.* (2017) Glucose-Responsive Sequential Generation of Hydrogen Peroxide and Nitric Oxide for Synergistic Cancer Starving-Like/Gas Therapy. *Angewandte Chemie International Edition*, **56**, 1229-1233. <https://doi.org/10.1002/anie.201610682>
- [23] Ju, E., *et al.* (2016) Copper(II)-Graphitic Carbon Nitride Triggered Synergy: Improved ROS Generation and Reduced Glutathione Levels for Enhanced Photodynamic Therapy. *Angewandte Chemie International Edition*, **55**, 11467-11471. <https://doi.org/10.1002/anie.201605509>
- [24] Feng, L., *et al.* (2017) Multifunctional UCNPS@MnSiO₃@g-C₃N₄ Nanoplatform: Improved Ros Generation and Reduced Glutathione Levels for Highly Efficient Photodynamic Therapy. *Biomaterials Science*, **5**, 2456-2467. <https://doi.org/10.1039/C7BM00798A>
- [25] Chen, D., *et al.* (2018) Biodegradable, Hydrogen Peroxide, and Glutathione Dual Responsive Nanoparticles for Potential Programmable Paclitaxel Release. *Journal of the American Chemical Society*, **140**, 7373-7376. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b12025>
- [26] Ma, B., *et al.* (2019) Self-Assembled Copper-Amino Acid Nanoparticles for *in Situ* Glutathione “AND” H₂O₂ Sequentially Triggered Chemodynamic Therapy. *Journal of the American Chemical Society*, **141**, 849-857. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b08714>
- [27] Liu, C., *et al.* (2019) Biodegradable Biomimic Copper/Manganese Silicate Nanospheres for Chemodynam-

- ic/Photodynamic Synergistic Therapy with Simultaneous Glutathione Depletion and Hypoxia Relief. *ACS Nano*, **13**, 4267-4277. <https://doi.org/10.1021/acsnano.8b09387>
- [28] Yu, Z., Zhou, P., Pan, W., Li, N. and Tang, B. (2018) A Biomimetic Nanoreactor for Synergistic Chemiexcited Photodynamic Therapy and Starvation Therapy against Tumor Metastasis. *Nature Communications*, **9**, Article No. 5044. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07197-8>
- [29] Hu, C.-M., *et al.* (2011) Erythrocyte Membrane-Camouflaged Polymeric Nanoparticles as a Biomimetic Delivery Platform. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **108**, 10980-10985. <https://doi.org/10.1073/pnas.1106634108>
- [30] Kroll, A.V., *et al.* (2017) Nanoparticulate Delivery of Cancer Cell Membrane Elicits Multiantigenic Antitumor Immunity. *Advanced Materials*, **29**, e1703969. <https://doi.org/10.1002/adma.201703969>
- [31] Dehaini, D., *et al.* (2017) Erythrocyte-Platelet Hybrid Membrane Coating for Enhanced Nanoparticle Functionalization. *Advanced Materials*, **29**, e1606209. <https://doi.org/10.1002/adma.201606209>
- [32] Zhang, Q., *et al.* (2018) Neutrophil Membrane-Coated Nanoparticles Inhibit Synovial Inflammation and Alleviate Joint Damage in Inflammatory Arthritis. *Nature Nanotechnology*, **13**, 1182-1190. <https://doi.org/10.1038/s41565-018-0254-4>
- [33] Zhen, X., Cheng, P. and Pu, K. (2019) Recent Advances in Cell Membrane-Camouflaged Nanoparticles for Cancer Phototherapy. *Small*, **15**, e1804105. <https://doi.org/10.1002/smll.201804105>
- [34] Sun, K., *et al.* (2021) Reinforcing the Induction of Immunogenic Cell Death via Artificial Engineered Cascade Bio-reactor-Enhanced Chemo-Immunotherapy for Optimizing Cancer Immunotherapy. *Small*, **17**, e2101897. <https://doi.org/10.1002/smll.202101897>
- [35] Xie, W., *et al.* (2019) Cancer Cell Membrane Camouflaged Nanoparticles to Realize Starvation Therapy Together with Checkpoint Blockades for Enhancing Cancer Therapy. *ACS Nano*, **13**, 2849-2857. <https://doi.org/10.1021/acsnano.8b03788>
- [36] Dai, Y., *et al.* (2017) 808 nm Near-Infrared Light Controlled Dual-Drug Release and Cancer Therapy *in Vivo* by Up-conversion Mesoporous Silica Nanostructures. *Journal of Materials Chemistry B*, **5**, 2086-2095. <https://doi.org/10.1039/C7TB00224F>
- [37] Xu, L., *et al.* (2022) Polypyrrole-Iron Phosphate-Glucose Oxidase-Based Nanocomposite with Cascade Catalytic Capacity for Tumor Synergistic Apoptosis-Ferroptosis Therapy. *Chemical Engineering Journal*, **427**, Article ID: 131671. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2021.131671>
- [38] Dinda, S., Sarkar, S. and Das, P.K. (2018) Glucose Oxidase Mediated Targeted Cancer-Starving Therapy by Biotinylated Self-Assembled Vesicles. *Chemical Communications*, **54**, 9929-9932. <https://doi.org/10.1039/C8CC03599G>
- [39] Ke, W., *et al.* (2019) Therapeutic Polymersome Nanoreactors with Tumor-Specific Activable Cascade Reactions for Cooperative Cancer Therapy. *ACS Nano*, **13**, 2357-2369. <https://doi.org/10.1021/acsnano.8b09082>
- [40] Li, J., *et al.* (2017) Polymer Prodrug-Based Nanoreactors Activated by Tumor Acidity for Orchestrated Oxidation/Chemotherapy. *Nano Letters*, **17**, 6983-6990. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.7b03531>
- [41] Zhao, W., Hu, J. and Gao, W. (2017) Glucose Oxidase-Polymer Nanogels for Synergistic Cancer-Starving and Oxidation Therapy. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **9**, 23528-23535. <https://doi.org/10.1021/acsnano.8b00309>
- [42] Hao, H., *et al.* (2019) *In Situ* Growth of a Cationic Polymer from the N-Terminus of Glucose Oxidase to Regulate H₂O₂ Generation for Cancer Starvation and H₂O₂ Therapy. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **11**, 9756-9762. <https://doi.org/10.1021/acsnano.8b00309>
- [43] Yang, Y., *et al.* (2017) 1D Coordination Polymer Nanofibers for Low-Temperature Photothermal Therapy. *Advanced Materials*, **29**, e1703588. <https://doi.org/10.1002/adma.201703588>
- [44] Zhou, J., *et al.* (2018) Engineering of a Nanosized Biocatalyst for Combined Tumor Starvation and Low-Temperature Photothermal Therapy. *ACS Nano*, **12**, 2858-2872. <https://doi.org/10.1021/acsnano.8b00309>
- [45] Zhang, W., *et al.* (2016) Prussian Blue Nanoparticles as Multienzyme Mimetics and Reactive Oxygen Species Scavengers. *Journal of the American Chemical Society*, **138**, 5860-5865. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b12070>
- [46] Huang, X., *et al.* (2022) Glucose Oxidase and L-Arginine Functionalized Black Phosphorus Nanosheets for Multimodal Targeted Therapy of Glioblastoma. *Chemical Engineering Journal*, **430**, Article ID: 132898. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2021.132898>
- [47] Zhang, M.-K., *et al.* (2018) Tumor Starvation Induced Spatiotemporal Control over Chemotherapy for Synergistic Therapy. *Small*, **14**, e1803602. <https://doi.org/10.1002/smll.201803602>
- [48] Liu, Y., *et al.* (2019) One-Dimensional Fe₂P Acts as a Fenton Agent in Response to NIR II Light and Ultrasound for Deep Tumor Synergetic Theranostics. *Angewandte Chemie International Edition*, **58**, 2407-2412. <https://doi.org/10.1002/anie.201813702>

- [49] Lin, L.-S., *et al.* (2019) Synthesis of Copper Peroxide Nanodots for H₂O₂ Self-Supplying Chemodynamic Therapy. *Journal of the American Chemical Society*, **141**, 9937-9945. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b03457>
- [50] Fu, L.-H., Qi, C., Hu, Y.-R., Lin, J. and Huang, P. (2019) Glucose Oxidase-Instructed Multimodal Synergistic Cancer Therapy. *Advanced Materials*, **31**, e1808325. <https://doi.org/10.1002/adma.201808325>
- [51] Zou, M.-Z., *et al.* (2019) Artificial Natural Killer Cells for Specific Tumor Inhibition and Renegade Macrophage Re-Education. *Advanced Materials*, **31**, e1904495. <https://doi.org/10.1002/adma.201904495>