



曲晓刚, 男, 1965 年出生, 研究员, 博士生导师, 中国科学院长春应用化学研究所化学生物学实验室主任, 生物无机化学研究组组长. 2002 年下旬由加州理工学院 NSF 分子科学实驻室主任、诺贝尔奖获得者 A. H. Zewail 实验室回国, 入选中国科学院引进海外杰出人才“百人计划”并同年获国家杰出青年基金, 2005 年中国科学院“百人计划”终期考评优秀入选者. 回国后已获得美国授权专利 1 项、中国授权专利 3 项, 入选“新世纪百千万人才工程”国家级人选, 曾荣获吉林省科技进步一等奖、中科院优秀导师奖和“中科院优秀研究生指导教师”、“吉林省高级专家”称号. 目前在 *Nature Commun*, *PNAS*, *Accounts Chem Res*, *Chem Soc Rev*, *Angew Chem*, *J Am Chem Soc*, *Nucleic Acids Res*, *Adv Mater* 等期刊共发表论文 60 多篇.

纳米酶在疾病治疗中的最新进展

黄燕燕^{1,2)} 林友辉³⁾ 蒲芳¹⁾ 任劲松¹⁾ 曲晓刚^{1)*}

(¹⁾ 中国科学院长春应用化学研究所, 长春 130022; (²⁾ 中国科学院大学, 北京 100101; (³⁾ 厦门大学, 厦门 361000)

摘要 纳米酶是具有酶催化活性的纳米材料, 对比天然酶, 纳米酶具有价格便宜、制备工艺简单、稳定性好、循环利用率高等优势. 早期的纳米酶研究主要集中在检测方面, 包括检测离子、小分子、核酸、蛋白质、癌细胞等, 随着对纳米酶的深入了解, 研究人员发现纳米酶在疾病治疗领域也具有巨大的应用前景. 本论文将介绍纳米酶在细菌感染、炎症、癌症、神经退行性疾病等治疗领域的最新研究进展.

关键词 纳米酶, 生物催化, 细菌, 活性氧自由基, 抗氧化
学科分类号 Q811, Q814

DOI: 10.16476/j.pibb.2017.0464

天然酶, 具有催化活性高、底物专一性、催化多样性、反应温和性以及酶活性可调节性等特点, 在环境处理、食品加工、疾病诊断与治疗等领域受到广泛关注^[1-4]. 尽管如此, 天然酶存在一些固有的缺陷, 如制备提纯成本高、稳定性差、容易变性以及回收利用率低等, 这些缺点大大限制了天然酶的实际应用^[5]. 为了解决这些问题, 人们逐渐探索新型的天然酶替代物. 自 2007 年阎锡蕴院士发现铁磁纳米粒子具有辣根过氧化物酶(HRP)类似活性后, 在短短十年间涌现出许多关于纳米酶的研究^[6]. 纳米酶是一类具有酶催化活性的纳米材料,

主要分为两类: 一类是将天然酶或者具有酶催化活性的基团修饰在纳米材料上, 纳米材料起到载体的作用; 另外一类是纳米材料本身具有酶类似的催化活性. 对比天然酶, 纳米酶具有价格便宜、制备工艺简单、稳定性好、循环利用效率高等特点, 在检测、污水处理、杀菌消炎、癌症治疗等领域具有应用前景^[7-10].

* 通讯联系人.

Tel: 0431-85262656, E-mail: xqu@ciac.ac.cn

收稿日期: 2017-12-15, 接受日期: 2017-12-30

迄今为止, 许多纳米材料被报道具有独特的酶催化功能。比如, 聚吡咯纳米粒子^[11]、Au 纳米粒子^[12]、Fe₃O₄ 纳米颗粒^[6]、碳纳米管^[13]等具有很好的过氧化物酶类似催化活性。除此之外, 报道 CeO₂ 纳米粒子^[7]等具有氧化酶类似的特性, 可以应用于癌细胞的检测。研究还发现 Pt^[14]、Pd^[15]、CeO₂^[16-17]和 MnO₂^[18]等纳米材料具有独特的过氧化氢酶及超氧化物歧化酶类似活性, 能够有效清除有害的活性氧自由基(ROS), 起到细胞保护的作用。这些纳米酶的发现加深了人们对天然酶模拟的认识, 同时推动了纳米技术的发展与应用。早期的纳米酶研究主要集中在检测领域, 随着对纳米酶的深入了解, 人们发现纳米酶在疾病治疗领域也具有巨大的应用前景, 本论文将介绍纳米酶在细菌感染、炎症、癌症、神经退行性疾病等治疗领域的最新研究进展。

1 纳米酶用于杀菌

到目前为止, 细菌引起的疾病已成为全球最大的健康问题之一, 每年都困扰着数以万计的人^[19]。传统的抗菌药物主要是抗生素^[20], 此外, 一些金属无机盐类无机试剂^[21]以及香草醛类、季铵盐类等有机试剂都可以用作抗菌材料^[22]。然而, 这些有机、无机类抗菌试剂往往存在一定的缺陷, 比如制备合成工艺复杂、成本较高、容易产生耐药性、对周围环境造成污染等^[23]。为此, 人们逐渐探索新型材料用于抗菌治疗^[24]。辣根过氧化物酶(HRP)是一类以铁卟啉作为催化中心的金属蛋白酶, 参与了生命体系许多重要的氧化还原反应^[25-26]。HRP 能够催化双氧水分解生成羟基自由基($\cdot\text{OH}$), 这一活性氧自由基具有很强的氧化能力, 能够氧化 ABTS、TMB、OPD 等底物使其显色^[27]。受到这一特点的启发, 利用抗坏血酸(AA)作为羟基自由基的“前药”以及铁磁纳米粒子(MNPs)的过氧化物模拟酶活性, Qu 课题组将透明质酸官能化的石墨烯-介孔硅(HA-GS)纳米片层材料用作载体, 成功构建“按需”前药运载系统用于对抗细菌感染^[28]。AA 可以通过静电作用与 GS 结合, 随后在其表面修饰上透明质酸-多巴胺复合物(HA-DA)。修饰上万古霉素药物的铁磁纳米粒子可以通过与多巴胺的强相互作用结合在纳米材料上, 最后得到复合体系 AA@GS@HA-MNPs。由于万古霉素具有靶向作用, 当到达感染部分, HA-DA 会被细菌分泌的透明质酸酶降解, 释放 AA。MNPs 作为过氧化物模拟酶, 能够催化 AA 生成高活性的 $\cdot\text{OH}$, 破坏被膜

的同时杀死细菌。此外, 结合万古霉素的杀菌作用以及石墨烯的光热特性, 这一复合体系作为多功能的抗菌体系起到协同治疗的效果。

1.1 纳米酶用于促进伤口愈合

纳米酶作为过氧化物酶的模拟物, 可以用于抑制细菌引起的伤口感染, 促进伤口的愈合。最近, Qu 课题组利用石墨烯量子点(GQDs)的过氧化物酶类似催化活性, 成功构建了一个抗菌体系(图 1)^[10]。在低浓度 H₂O₂ 存在时, GQDs 可以将其催化生成高抗菌活性的 $\cdot\text{OH}$, 从而有效提高杀菌效率。对比传统的抗菌试剂, GQDs 具有很好的生物安全性、抗菌效果以及稳定性。为了探索 GQDs 潜在的生物医学应用, 他们设计制备了 GQDs 创可贴, 用于实际老鼠模型的伤口消毒。实验结果显示, 即使在较低浓度 H₂O₂ 存在时, GQDs 创可贴同样具有很好的杀菌效果, 表明 GQDs 创可贴在伤口消毒方面具有很好的应用前景。随后, Ren 课题组制备合成了 g-C₃N₄@AuNPs 纳米复合物, 这一杂化材料具有显著增强的过氧化物酶类似活性, 能够在生理浓度 H₂O₂ 存在下有效杀菌, 抑制伤口以及肺部感染^[29]。老鼠伤口模型实验显示, 基于 g-C₃N₄@AuNPs 纳米复合物的创可贴能够有效地抑制伤口的感染, 促进感染部位伤口的愈合。此外, 由于 g-C₃N₄@AuNPs 具有很好的过氧化物酶类似的催化活性, 它还能够用于对抗由金黄色葡萄球菌引发的小鼠肺部感染。

随后 Zhao 课题组设计了一个协同的抗菌体系^[30]。二硫化钼(MoS₂)纳米材料具有生物兼容性好、近红外区光热转换效率高等独特性质, 可用于癌症的光热治疗^[31-33]。此外, 二硫化钼纳米材料作为过氧化物酶的模拟物, 可用于检测葡萄糖、H₂O₂ 等生物分子^[34-35]。受到这些特点的启发, 赵课题组将 MoS₂ 的催化活性以及光热治疗能力结合, 用于抗菌体系(图 2)。在该体系中, 羟基自由基的生成能够对细菌的细胞壁和细胞膜产生初步的氧化损伤, 而结合光热治疗, 受损细胞膜的渗透性会增强, 同时对热更加敏感。这些都大大缩短了近红外光照的时间, 从而减少了由光热治疗引起的不良反应。而且, 近红外光照产生的过高热会加速谷胱甘肽(GSH)的氧化, 破坏细菌内部的保护系统, 从而增强 MoS₂ 的杀菌效果。对比单独的催化以及光热治疗, MoS₂ 纳米材料具有更好的杀菌治疗效果, 有效促进伤口愈合。

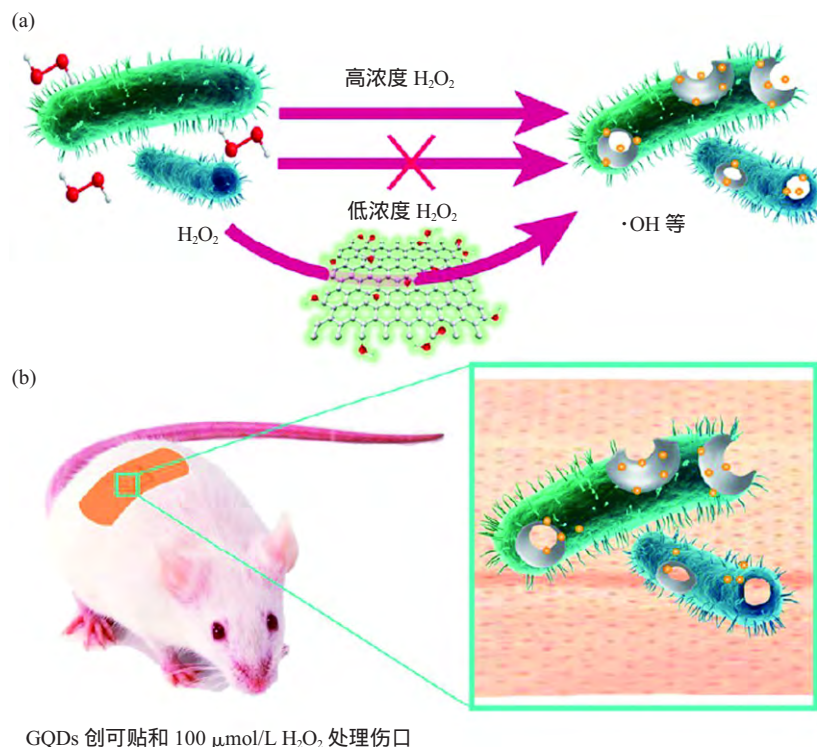


Fig. 1 The antibacterial mechanism of GQDs under a low concentration of H₂O₂ (a) and the GQD Band-Aids for wound disinfection (b)

图1 在较低浓度 H₂O₂ 存在下 GQDs 的抗菌机理图(a)以及 GQDs 创可贴用于伤口消毒(b)

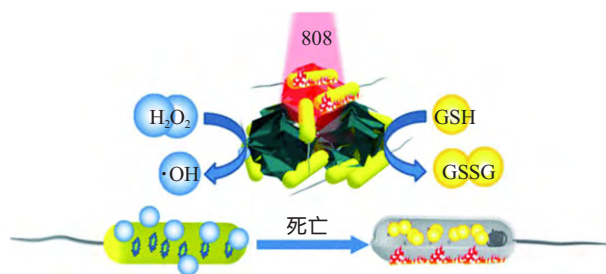


Fig. 2 The synergetic effects of MoS₂ nanomaterials for antibacterial application

图2 MoS₂ 纳米材料用于协同杀菌

1.2 纳米酶用于治疗口腔疾病

此外，Gao 等^[36]还将纳米酶用于治疗与被膜相关的口腔疾病。众所周知，细菌可以陷入具有保护作用的细胞外基质，因此很难除去或者处理口腔生物被膜^[37-38]。同时，它还使得周围环境偏酸，从而导致牙齿的搪瓷 - 磷灰石组分容易被降解，引起龋齿发病^[39]。受到纳米酶特点的启发，Gao 等将具有

过氧化物酶类似催化活性的铁磁纳米粒子 (CAT-NP)用于控制菌斑生物膜。铁磁纳米粒子能够在酸性条件下催化 H₂O₂ 转化生成羟基自由基，降解生物被膜机制并且快速有效地杀死被膜中嵌插的细菌。此外，该体系还降低了磷灰石组分在酸性条件下的去矿化。CAT-NP 结合 H₂O₂ 可以有效抑制龋齿发病，并且对口腔周围粘膜组织无不良影响。

2 纳米酶用于癌症治疗

癌症作为恶性肿瘤中最常见的一种，临床上较为常见的治疗方法包括外科手术、化疗、热疗及光动力学治疗等。最近，利用纳米酶作为纳米药物用于癌症治疗引起了人们的关注。Gu 等通过研究发现，铁磁纳米粒子(IONPs)在不同 pH 下呈现不同的酶催化活性，在中性条件下，IONPs 具有过氧化氢酶类似的催化能力，能够催化分解 H₂O₂ 生成 H₂O 和 O₂^[40]。而在酸性环境中，IONPs 可以作为过氧化物酶的模拟物，催化 H₂O₂ 转化成高活性的·OH^[6]。

为了探究纳米材料在细胞微环境中的生物作用, Gu 课题组选用胶质瘤 U251 细胞作为研究对象. 细胞实验结果表明, 当细胞与纳米材料共孵育 12 h 后, IONPs 进入溶酶体中, 由于溶酶体环境偏酸, 激活纳米粒子的过氧化物酶活性, 加速自由基的生成, 从而有效杀死癌细胞^[41]. 随后 Wang 课题组制备合成了小尺寸的铁磁纳米粒子用于构建癌症诊断及治疗一体化的平台^[42]. 铁磁纳米粒子首先作为磁成像(MR)试剂可以用于癌症组织的可视化^[43], 此外, 由于其具有很好的过氧化物模拟酶活性, 因此铁磁纳米粒子可以用于对抗肿瘤.

利用过渡金属的催化活性, Rotello 课题组^[44]设计合成了自组装的生物正交纳米酶用于癌细胞的成像与治疗. 在他们的体系中, 尺寸约 2 nm 的纳米金作为载体, 随后在其表面修饰上三种基团: 首先修饰一段疏水的烷烃链用于嵌插疏水的过渡金属催化剂; 然后再修饰一段亲水的四(乙二醇)来增加纳米粒子的水溶性, 减少材料的生物毒性; 最后修饰上二甲基苄基铵基团, 二甲基苄基铵可以通过主客体相互作用与葫芦脲(CB[7])结合, 得到的纳米复合材料可以作为纳米酶用于催化特定反应. 由于位阻效应, CB[7]可以作为“封盖试剂”有效屏蔽过渡金属催化剂的催化活性. 而当加入竞争性客体分子后, CB[7]从纳米粒子表面掉落, 恢复纳米酶的催化活性. Rotello 等首先选取钌配合物(Ru)作为过渡金属催化剂模型来验证设计的可行性. Ru 能够催化无荧光前体罗丹明 110 衍生物生成罗丹明 110, 由于罗丹明 110 具有很强的荧光信号, 因此可以将其应用于荧光成像癌细胞. 制备得到的纳米复合物(NP_Ru_CB[7])呈现出很好的生物兼容性, 能够被 HeLa 细胞内吞. 当细胞与罗丹明 110 衍生物共孵育后, 监测细胞环境没有明显的荧光信号, 而当 HeLa 细胞与竞争性客体分子金刚烷胺(ADA)继续孵育后, 由于 CB[7]与 ADA 间具有更强的结合能力, 使得 CB[7]脱离纳米粒子表面, NP_Ru_CB[7]纳米酶恢复催化活性, 催化得到荧光产物罗丹明 110. 在这一条件下, 细胞内可以监测到很强的荧光信号, 从而可以实现对 HeLa 细胞的成像. Rotello 课题组还设计制备了 NP_Pd_CB[7]纳米酶用于癌症治疗, 他们选取钯配合物(Pd)来验证设计的可行性, Pd 可以催化 5-FU 前药得到有毒药物 5-FU. 当细胞与 ADA 孵育后, 由于主客体相互作用, NP_Pd_CB[7]活性得到恢复, 催化前药转变成毒性的 5-FU, 有效杀死 HeLa 细胞.

此外, Cao 课题组构建了基于纳米酶的人工 RNA 干扰机器用于抗病毒治疗^[45]. RNA 引导的沉默复合体(RISC)是一个包含多蛋白酶复合物的核酸内切酶^[46-47], 它可以合并小的干扰 RNA 并利用其识别和捕获序列互补的信使 RNA, 最后核酸内切酶将捕获的 RNA 切断. 受此启发, Cao 课题组选取纳米金作为载体, 在其表面分别修饰非特异性的核糖核酸内切酶(RNase A)以及单链的 DNA, 制备得到 RNase A-DNA-NPs 纳米酶复合物. 以丙型肝炎病毒(HCV)为例, 在这一体系中, 单链 DNA 可以作为结合部位通过碱基互补配对与目标 HCV RNA 结合, 而直接相连的 RNase A 作为纳米酶的催化活性中心可以有效地切断目标 RNA, 沉默基因表达并且抑制病毒的复制. 这一纳米酶具有很好的稳定性, 可以有效防止蛋白酶的水解. 同时它还能够有效地被人肝癌细胞内吞, 并且对细胞及小鼠没有明显的生物毒性. 细胞及活体实验表明, 该纳米酶复合物具有很好的抗病毒能力, 能够有效清除 99% 的 HCV RNA, 在蛋白质表达相关的疾病如病毒感染和癌症中具有潜在的应用前景.

3 纳米酶用于细胞保护

在生命体系中, 过表达的 ROS, 如超氧阴离子(O_2^-)、双氧水(H_2O_2)、羟基自由基($\cdot OH$)等, 会对机体组织造成氧化损伤^[48-49]. 例如, 高浓度的活性氧自由基会使蛋白质羰基化, 从而发生变性^[9, 50]. 此外, 过表达的活性氧自由基还会引起脂质过氧化或者造成 DNA 损伤^[51-52]. 这些损伤严重时还会引发一系列的疾病, 如炎症、糖尿病、心血管疾病、癌症等^[53-55]. 为了维持细胞内的氧化还原平衡、保护细胞免受氧化损伤, 生命体系中的许多抗氧化酶, 例如, 超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)、谷胱甘肽硫转移酶(GST)等共同协作, 参与细胞内氧化还原平衡的维持^[56-58]. 然而, 在病理环境下, 异常表达的 ROS 会通过蛋白羰基化等作用降低这些抗氧化酶的活性, 因而导致体内的抗氧化防御机制无法平衡过高浓度的 ROS. 由于许多纳米材料可以作为 SOD、CAT、GPx、GST 等抗氧化酶的模拟物, 因此, 将纳米酶应用于细胞保护能够缓解病理条件下抗氧化酶的负担.

富勒烯等碳材料很早之前就被报道具有超氧化物歧化酶的催化活性, 但是随后的数年间, 人们对于碳材料的 SOD 活性研究很少. 2015 年, Kent 课

题组合成了 PEG 修饰的碳纳米簇(PEG-HCCs). 通过一系列研究发现, PEG-HCCs 具有清除超氧阴离子的能力, 这一清除过程类似于 SOD 的催化机制, 结果表明 PEG-HCCs 可以作为仿生的超氧化物歧化酶使用^[59]. 除此之外, 许多金属材料、金属氧化物及其复合物等同样具有 SOD 活性.

金纳米粒子(AuNPs)已被报道具有多种纳米酶的活性, 例如, 柠檬酸修饰的 AuNPs 具有葡萄糖氧化酶(GOx)类似的催化性质, 能够催化葡萄糖转化为葡萄糖酸和双氧水, 而半胱氨酸保护的 AuNPs 则可以作为 HRP 的模拟物催化 H₂O₂ 转化为·OH^[60]. 此外, AuNPs 在中性条件下还具有过氧化氢酶类似的催化活性^[61]. 虽然 AuNPs 能够催化多种反应, 但是, 同大多数纳米酶一样, 其活性不容易控制. 最近, Qu 课题组设计了一个智能的体系用于可逆调控 AuNPs 的过氧化氢酶活性(图 3).

他们以氨基修饰的介孔硅作为载体在其孔道内原位生长 AuNPs. 为了调控其催化活性, 他们将偶氮苯修饰在孔道内, 随后再通过主客体作用结合上环糊精, 得到 Au_Si_ACD. 偶氮苯能够在紫外或者可见光照下发生顺式 - 反式的构象变化, 在可见光照下, 偶氮苯向反式转变, 与环糊精具有很强的结合能力, 环糊精的引入阻碍了 AuNPs 与底物的结合, 使得 AuNPs 的催化活性降低; 而在紫外光照下, 偶氮苯向顺式转变, 与环糊精的结合能力下降, AuNPs 的催化活性得到恢复. 通过光照的改变, 可以实现对 AuNPs 催化活性的可逆调控^[62]. 利用这一特性, Qu 课题组设计的纳米酶体系能够可逆调控细胞内的 ROS 水平. 除了 Fe₃O₄、Au 纳米粒子, 还报道许多其他的纳米材料都具有过氧化氢酶的催化性质.

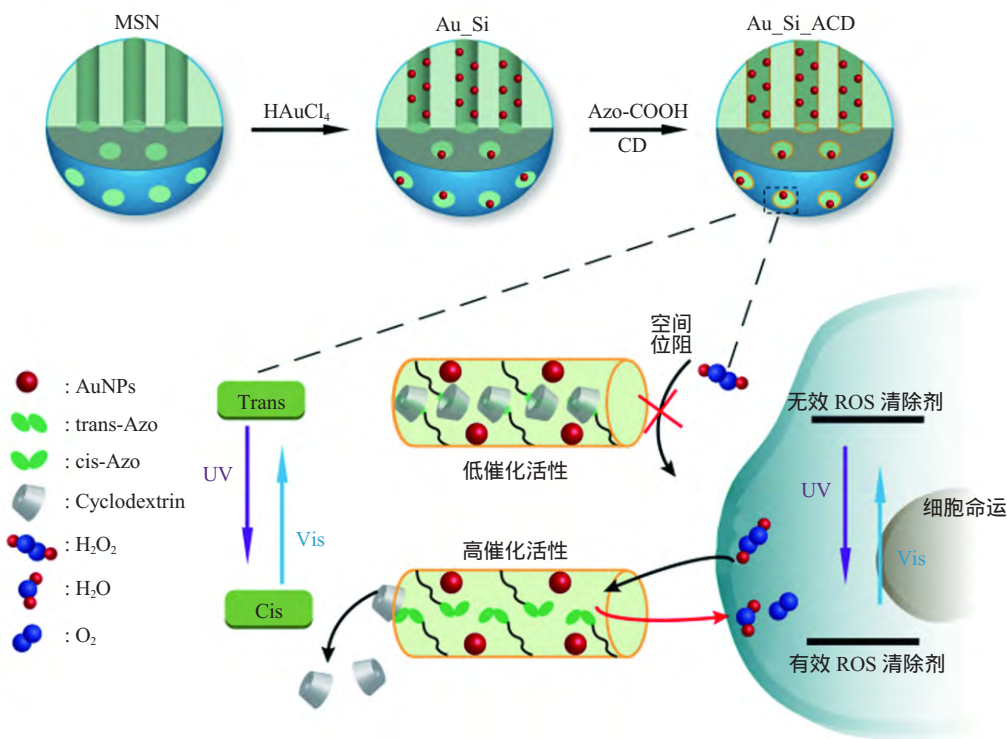


Fig. 3 Au_Si_ACD as catalase mimics for reversible modulation of intracellular ROS level by UV-Vis
图 3 Au_Si_ACD 作为过氧化氢酶的模拟物用于可逆光控调节细胞内 ROS 水平

GPx 是以硒半胱氨酸为催化中心的抗氧化酶, 它能够在 GSH 存在下催化分解有毒的过氧化物转化成无毒产物, 保护细胞组分免受氧化损伤^[48-49]. 与 SOD 和 CAT 类似, GPx 在生命体系中具有重要

的意义. 然而, 对比 SOD 和 CAT, 人们对 GPx 的关注相对较少. 2014 年, Muges 课题组报道五氧化二钒(V₂O₅)纳米线具有卓越的 GPx 催化特性, 能够在生理条件下, 在生物巯基如 GSH 存在时, 催

化双氧水转化成无毒的产物^[9]。这一抗氧化纳米酶能够有效地恢复细胞内的氧化还原平衡, 同时抑制过表达的活性氧自由基对脂质、蛋白质以及核酸造成的氧化损伤, 起到很好的细胞保护作用。通过机理研究发现, V_2O_5 纳米线的催化作用机制同天然的 GPx 相似。这一工作对于探索新型的 GPx 模拟物起到了重要意义, 同时有助于纳米酶在抗老化、心血管疾病、神经性疾病等治疗领域的发展。最近, Ren 课题组以氧化石墨烯(GO)为模板, 抗坏血酸作为还原剂, 原位生长硒纳米粒子(SeNPs), 制备得到的 GO-Se 纳米复合物具有很好的谷胱甘肽过氧化物酶活性, 能够有效地保护细胞组分抵抗 ROS 引起的氧化损伤^[63]。由于 GO 具有大的比表面积和快速的电子传递能力, 因此, 对比单独的 SeNPs, GO-Se 纳米酶具有增强的 GPx 催化能力, 起到很好的细胞保护作用。而 Xu 课题组以硒半胱氨酸为原料, 通过水热法, 制备得到硒掺杂的碳量子点(Se-CQDs)同样具有很强的自由基清除能力, 可以有效清除细胞内过表达的活性氧自由基, 可用于细胞的保护^[64]。

3.1 纳米酶用于缓解炎症

炎症是机体对于刺激的一种防御反应, 通常表现为红肿、发热、疼痛以及功能障碍等。炎症反应往往是许多疾病产生前的征兆^[65-66], 所以及时治疗炎症能够预防由炎症引发的相关疾病。许多研究报

道表明活性氧自由基的过度表达可以被看作是炎症反应的一个重要指标^[67]。所以, 有效下调炎症组织活性氧自由基水平可以在缓解炎症的同时预防相关疾病的产生。

在生物体中, 酶并不是单独运作的, 许多酶参与同一个生命过程。例如细胞内的抗氧化酶防御系统需要 SOD、CAT、GPx 等共同协作, 来维持细胞内的氧化还原平衡。为了模拟细胞内这一抗氧化酶防御系统, Ren 课题组^[18]构建了一个强大的多纳米酶复合体系(图 4)用于有效清除细胞内过表达的 ROS, 保护体系免受氧化损伤。他们以 V_2O_5 纳米线和 MnO_2 作为纳米酶模型, V_2O_5 纳米线具有 GPx 类似的活性, 能够有效催化 H_2O_2 分解为无毒产物, 而 MnO_2 纳米粒子同时具有 SOD 和 CAT 类似的催化能力。通过聚多巴胺(pDA)的连接, 得到的 $V_2O_5@pDA@MnO_2$ 纳米复合物具有多种抗氧化酶的功能, 能够有效地模拟由 SOD、CAT 及 GPx 共同参与的细胞内抗氧化防御过程。此外, pDA 也可以作为抗氧化剂用于 ROS 的清除。因此, 结合纳米酶和 pDA 的抗氧化能力, $V_2O_5@pDA@MnO_2$ 复合物呈现出协同的 ROS 清除效果, 可以有效地保护细胞组分抵御活性氧自由基引起的氧化损伤。为了探索多酶复合体系的应用前景, Ren 课题组设计了一个佛波醇诱导的老鼠耳朵炎症模型。活体实验结果表明, 复合物能够有效降低炎症部位的自由

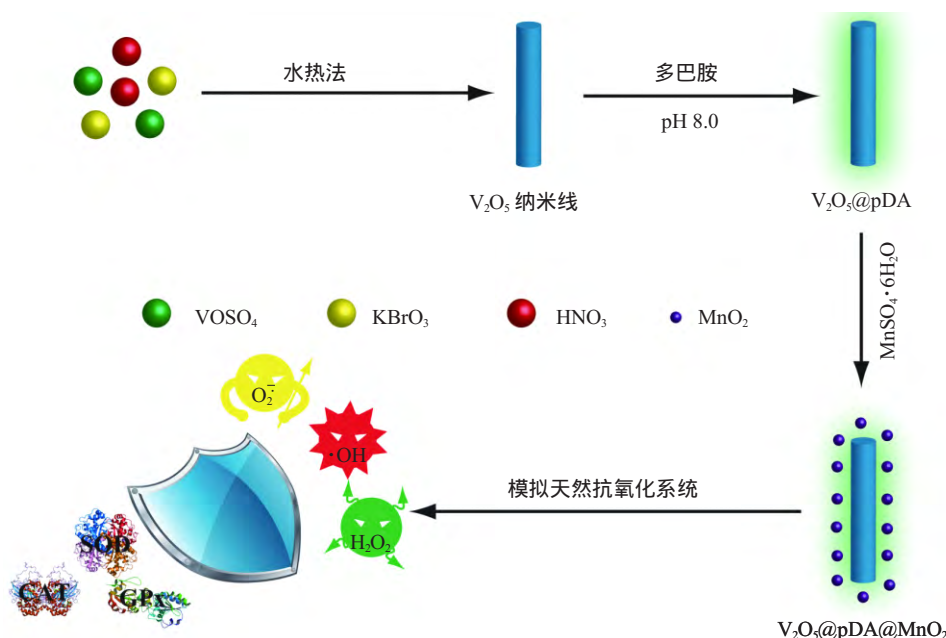


Fig. 4 $V_2O_5@pDA@MnO_2$ nanozyme system to mimic intracellular antioxidant enzyme-based defense system

图 4 $V_2O_5@pDA@MnO_2$ 纳米酶体系模拟细胞内的酶抗氧化防御系统

基水平，缓解炎症对于老鼠造成的不良影响。这一工作拓宽了人们对细胞内由多种酶参与的抗氧化过程的了解，同时有助于新型纳米酶复合体系的构建。

此外，Gu 课题组^[68]发现普鲁士蓝纳米粒子(PBNPs)同时具有过氧化物酶、过氧化氢酶以及超氧化物歧化酶类似的催化性质，这可能是由于 Fe

的不同价态间的相互转化，使得 PBNPs 可以作为一个很好的电子传递者。研究发现，PBNPs 具有很强的自由基清除能力，能够有效地下调细胞内 ROS 的水平。随后他们又设计了一个脂多糖诱导的小鼠肝炎模型来验证 PBNPs 在实际生物体中的抗氧化效果。结果表明 PBNPs 能够有效抑制或者缓解炎症反应，起到很好的机体保护作用(图 5)。

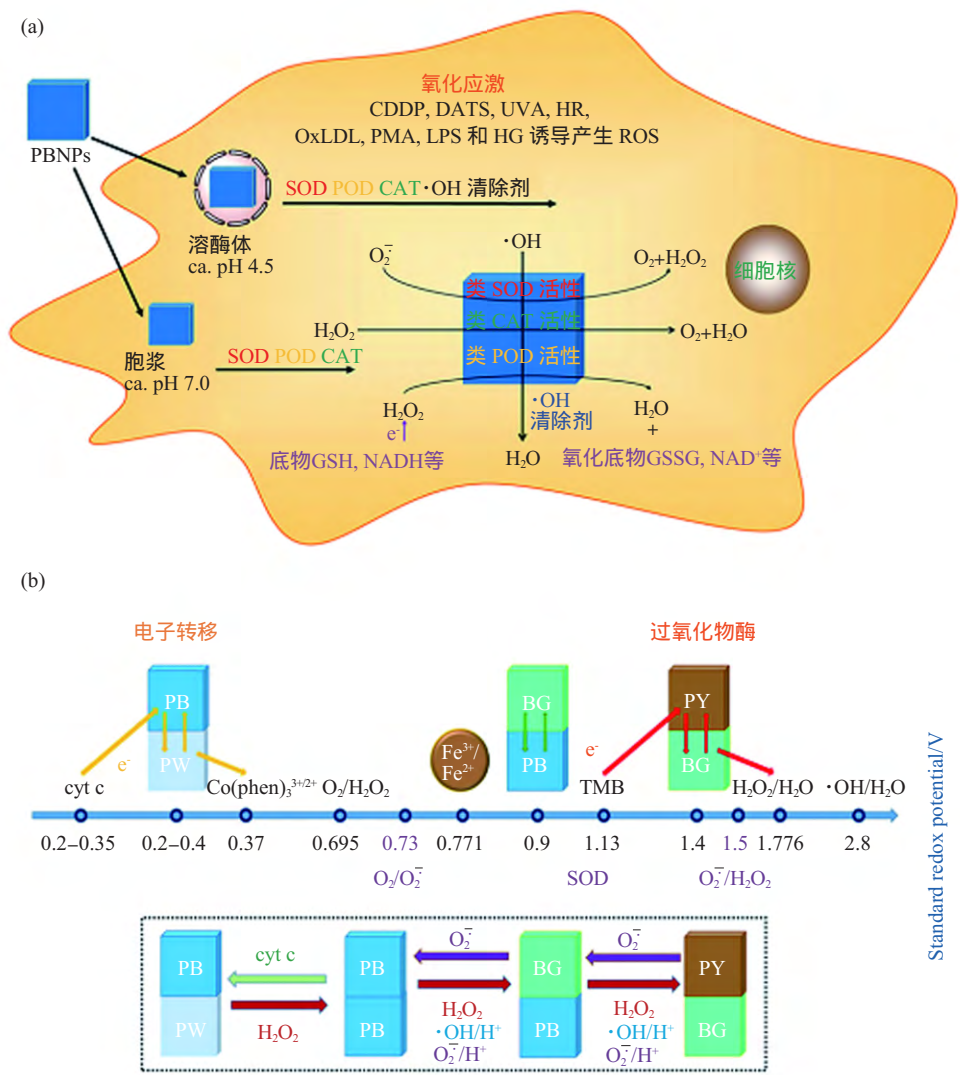


Fig. 5 PBNPs with multienzyme catalytic properties as intracellular ROS scavengers
图 5 具有多酶活性的普鲁士蓝纳米粒子用作细胞内 ROS 的清除剂

最近，Hyeon 课题组将具有抗氧化活性的纳米酶用于治疗脓毒症。脓毒症是由感染引起的不良机体反应而造成的器官功能紊乱，严重威胁人们的生命安全^[69]。相比杀死细菌，抑制异常的炎症反应在治疗脓毒症方面更加重要，而抑制炎症部位产生的过量 ROS 是治疗脓毒症的一种有效方法。CeO₂ 纳

米粒子具有超氧化物歧化酶、过氧化氢酶类似活性，能够有效清除细胞内过度表达的 ROS，缓解由 ROS 引起的一系列炎症反应。然而，纳米粒子本身潜在毒性，因此在不影响抗氧化效果的前提下，若减少 CeO₂ 纳米粒子的用量则必须提高纳米粒子的氧化还原能力。Hyeon 课题组^[70]从减少纳米

粒子尺寸、提高 Ce^{3+}/Ce^{4+} 比例及 Ce^{4+} 向 Ce^{3+} 的转化速率三方面入手, 在 CeO_2 NPs 中掺入 Zr^{4+} , 制备得到约 2 nm 的 $Ce_{0.7}Zr_{0.3}O_2$ 纳米粒子, Zr^{4+} 的引入能够有效控制 Ce^{3+}/Ce^{4+} 的比例和两种氧化态之间的转换, 从而提高纳米复合物的抗氧化能力. 对比单独的 CeO_2 纳米粒子, $Ce_{0.7}Zr_{0.3}O_2$ 纳米复合物表现出更强的抗氧化能力, 能有效清除活性氧自由基和活性氮自由基. 为了进一步探究纳米材料的抗氧化效果, 他们设计了两个具有代表性的脓毒症模型: 脂多糖诱导的内毒素血症大鼠模型和盲肠结扎和穿刺引起的菌血症小鼠模型, 实验结果表明 $Ce_{0.7}Zr_{0.3}O_2$ 纳米粒子能够有效降低炎症部位的活性氧和活性氮含量, 缓解炎症反应, 保护机体免受氧化损伤.

3.2 纳米酶用于缓解阿尔茨海默病

阿尔兹海默症(AD)是一种较为常见的神经退行性疾病, 影响着成千上万的老龄人群. 尽管目前关于 AD 的发病机理还尚未明确, 但是大量研究表明, 金属离子诱导的淀粉样蛋白($A\beta$)的聚集沉淀被看作是引发神经元功能紊乱以及导致细胞凋亡的至关重要的原因^[71]. 除此之外, $A\beta$ 诱导的线粒体紊乱使得 ROS 过度表达也被看作是引发 AD 的可能因素. 由于线粒体紊乱先于 $A\beta$ 斑块的形成, 因此, 保护线粒体组织对抗氧化应激在预防和早期治疗 AD 中具有重要意义.

众所周知, 小于 5 nm 的 CeO_2 具有很强的超氧化物歧化酶活性, 这一催化活性主要来源于 Ce^{4+}/Ce^{3+} 之间快速的转变^[72]. Ce^{4+} 及低的表面缺陷的形成在氧化反应中起到关键作用, 而 Ce^{3+} 及在氧空位晶格中自由移动的电子则在还原反应中起到关键作用^[73]. CeO_2 的抗氧化活性在 AD 治疗领域具有潜在的应用前景^[17]. 最近, Hyeon 课题组成功制备了三苯基膦(TPP)功能化的 CeO_2 纳米粒子用于 AD 治疗^[17]. 由于 TPP 具有线粒体靶向功能, 因此该纳米粒子能够有效到达线粒体部位, 而 CeO_2 可以作为自由基清除剂, 降低细胞内过表达 ROS 水平. 该纳米粒子可以有效缓解 5XFAD 转基因 AD 老鼠模型中反应性胶质细胞增生, 同时能够抑制神经元死亡. 这一部分工作为针对神经炎症的线粒体疗法提供了新思路, 对于治疗阿尔兹海默病及其他神经退行性疾病具有重要的意义. 此外, 结合 CeO_2 的 SOD 抗氧化活性和杂多酸(POMs)的蛋白水解酶活性, Qu 课题组设计制备了 CeO_2 /POMs 的杂化纳米粒子($CeONP@POMD$), 该复合材料能够有

效地抑制 $A\beta$ 的聚集, 同时可以降低细胞内 ROS 的含量(图 6). $CeONP@POMD$ 不但可以促进 PC12 细胞增殖, 而且还可以有效抑制 $A\beta$ 引起的 BV2 小神经胶质细胞的激活. 这一部分工作有助于设计多功能的人工纳米酶用于缓解 $A\beta$ 造成的神经毒性^[16].

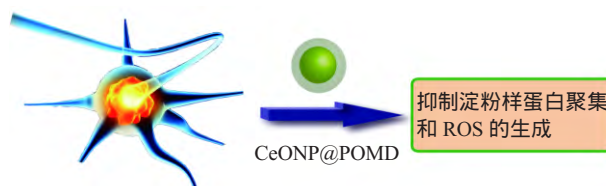


Fig. 6 $CeONP@POMD$ inhibit $A\beta$ aggregates and ROS generation

图 6 $CeONP@POMD$ 抑制淀粉样蛋白($A\beta$)的聚集和 ROS 的生成

Fe_3O_4 纳米粒子是一种生物兼容性很好的纳米材料, 广泛应用于生物成像、生物诊断以及癌症治疗等领域^[74-76]. 虽然 2012 年 Gu 课题组发现铁磁纳米粒子呈现出 pH 响应的酶催化活性, 它在酸性条件下主要表现出类似过氧化物酶的活性, 而在中性条件下则具有过氧化氢酶类似的催化能力^[41]. 但是在接下来的几年间, 研究人员主要还是围绕 Fe_3O_4 纳米粒子的过氧化物酶活性进行研究, 而很少有人关注它的过氧化氢酶活性. 最近, 利用 Fe_3O_4 纳米粒子的过氧化氢酶催化活性, Fan 课题组发现其具有很好的抗氧化能力, 能够有效降低细胞内过表达的活性氧自由基水平, 保护细胞免受氧化损伤^[40]. 此外, 铁磁纳米粒子可以缓解由 ROS 引起的 α -突触核蛋白聚集和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 的激活, 起到保护神经细胞的作用. 给果蝇喂食 Fe_3O_4 纳米粒子后, 能够有效降低体内 ROS 水平, 起到延缓衰老和延长寿命的作用. 而给患有 AD 的果蝇喂食 Fe_3O_4 纳米粒子还可以有效缓解神经退化(图 7).

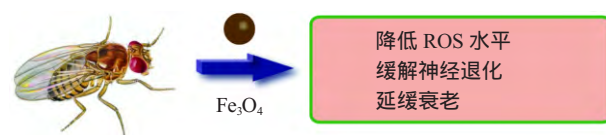


Fig. 7 The antioxidant effects of Fe_3O_4 nanoparticles for *Drosophila* model

图 7 铁磁纳米粒子对于果蝇模型具有很好的抗氧化作用

3.3 纳米酶用于缓解帕金森综合症

同阿尔茨海默病类似，帕金森综合症(PD)^[77-79]也是一种常见的神经退行性疾病，通常发生在老年人身上。PD的最重要的病理变化是中脑黑质多巴胺能神经元的变性死亡，导致纹状体多巴胺含量明显降低。截止到目前，关于这一病理改变的准确原因还尚不清楚，诸如遗传、环境、衰老、氧化损伤等都可能参与多巴胺能神经元的变性死亡过程。最近，Mugesh 课题组通过研究发现，具有花朵状形貌的 Mn_3O_4 纳米粒子(Mnf)可以同时具有超氧化物歧化酶、过氧化氢酶以及谷胱甘肽过氧化物酶类似的催化性质，这种多酶的性质同材料的形貌以及尺寸相关。Mnf的氧化还原调节作用可以有效地保护帕金森病类似细胞模型(SHSY-5Y)抵抗 MPP⁺ 引起的细胞毒性，可以作为潜在的治疗试剂用于氧化损伤引起的神经退行性疾病^[80]。

4 展 望

纳米酶的出现，拓宽了人们对于模拟酶的认知，使得模拟酶的研究不再局限于有机小分子的设计与合成。自2007年报道铁磁纳米粒子具有HRP类似活性后，短短十年间，涌现出许多关于纳米酶的研究。纳米酶的生物催化特性，可以用于检测小分子、核酸、蛋白质、癌细胞等，此外，纳米酶还可以用于污水处理、疾病治疗等领域。尽管应用广泛，但是对比天然酶，纳米酶的催化效率还远远无法达到天然酶的水平，而且纳米酶还存在底物选择性差的问题。此外，纳米酶在疾病治疗领域的研究还处在初级阶段，而且材料本身的生物毒性也限制了其在生物医学上的潜在应用。因此，探索新型高效及生物安全性好的纳米酶并将其应用于炎症、癌症、神经退行性疾病等治疗领域将会是今后研究的热点。

参 考 文 献

- [1] Natalio F, André R, Hartog A F, *et al.* Vanadium pentoxide nanoparticles mimic vanadium haloperoxidases and thwart biofilm formation. *Nature Nanotechnology*, 2012, **7**(8): 530-535
- [2] Xue S, Schlosburg J E, Janda K D. A new strategy for smoking cessation: characterization of a bacterial enzyme for the degradation of nicotine. *Journal of the American Chemical Society*, 2015, **137**(32): 10136-10139
- [3] Wang Z L, Wang Z, Liu D B, *et al.* Biomimetic RNA-Silencing nanocomplexes: overcoming multidrug resistance in cancer cells. *Angewandte Chemie International Edition*, 2014, **53**(7): 1997-2001
- [4] Song Y J, Huang Y Y, Liu X W, *et al.* Point-of-care technologies for molecular diagnostics using a drop of blood. *Trends in Biotechnology*, 2014, **32**(3): 132-139
- [5] Huang Y Y, Ran X, Lin Y H, *et al.* Self assembly of organic-inorganic hybrid nanoflower as an efficient biomimetic catalyst for self-activated tandem reaction. *Chemical Communications*, 2015, **51**(21): 4386-4389
- [6] Gao L Z, Zhuang J, Nie L, *et al.* Intrinsic peroxidase-like activity of ferromagnetic nanoparticles. *Nature Nanotechnology*, 2007, **2**(9): 577-583
- [7] Asati A, Santra S, Kaittanis C, *et al.* Oxidase-like activity of polymer-coated cerium oxide nanoparticles. *Angewandte Chemie International Edition*, 2009, **121**(13): 2344-2348
- [8] Herget K, Hubach P, Pusch S, *et al.* Haloperoxidase mimicry by CeO_{2x} nanorods combats biofouling. *Advanced Materials*, 2017, **29**(4): 1603823
- [9] Vernekar A A, Sinha D, Srivastava S, *et al.* An antioxidant nanozyme that uncovers the cytoprotective potential of vanadia nanowires. *Nature Communications*, 2014, **5**(5301): 5301-5313
- [10] Sun H J, Gao N, Dong K, *et al.* Graphene quantum dots-band-aids used for wound disinfection. *ACS Nano*, 2014, **8**(6): 6202-6210
- [11] Tao Y, Ju E G, Ren J S, *et al.* Polypyrrole nanoparticles as promising enzyme mimics for sensitive hydrogen peroxide detection. *Chemical Communications*, 2014, **50**(23): 3030-3032
- [12] Hu Y H, Cheng H J, Zhao X Z, *et al.* Surface-enhanced raman scattering active gold nanoparticles with enzyme-mimicking activities for measuring glucose and lactate in living tissues. *ACS Nano*, 2017, **11**(6): 5558-5566
- [13] Song Y J, Wang X H, Zhao C, *et al.* Label-free colorimetric detection of single nucleotide polymorphism by using single-walled carbon nanotube intrinsic peroxidase-like activity. *Chemistry-A European Journal*, 2010, **16**(12): 3617-3621
- [14] Moglianetti M, Luca E D, Pedone D, *et al.* Platinum nanozymes recover cellular ROS homeostasis in an oxidative stress-mediated disease model. *Nanoscale*, 2016, **8**(6): 3739-3752
- [15] Ge C C, Fang G, Shen X M, *et al.* Facet energy versus enzyme-like activities: the unexpected protection of palladium nanocrystals against oxidative damage. *ACS Nano*, 2016, **10**(11): 10436-10445
- [16] Guan Y J, Li M, Dong K, *et al.* Ceria/POMs hybrid nanoparticles as a mimicking metalloproteinase for treatment of neurotoxicity of amyloid- β peptide. *Biomaterials*, 2016, **98**: 92-102
- [17] Kwon H J, Cha M Y, Kim D, *et al.* Mitochondria-targeting ceria nanoparticles as antioxidants for Alzheimer's disease. *ACS Nano*, 2016, **10**(2): 2860-2870
- [18] Huang Y Y, Liu Z, Liu C Q, *et al.* Self-assembly of multi-nanozymes to mimic an intracellular antioxidant defense system. *Angewandte Chemie International Edition*, 2016, **55**(23): 6646-6650
- [19] Rizzello L, Pompa P P. Nanosilver-based antibacterial drugs and devices: Mechanisms, methodological drawbacks, and guidelines. *Chemical Society Reviews*, 2014, **43**(5): 1501-1518
- [20] Levy S B, Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nature Medicine*, 2004, **10**(12):

- s122-s129
- [21] Wang X H, Du Y M, Fan L H, *et al.* Chitosan-metal complexes as antimicrobial agent: Synthesis, characterization and Structure-activity study. *Polymer Bulletin*, 2005, **55**(1): 105-113
- [22] Lu G Q, Wu D C, Fu R W, *et al.* Studies on the synthesis and antibacterial activities of polymeric quaternary ammonium salts from dimethylaminoethyl methacrylate. *Reactive and Functional Polymers*, 2007, **67**(4): 355-366
- [23] French G L. The continuing crisis in antibiotic resistance. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2010, **36**(3): S3-S7
- [24] Pan W Y, Huang C C, Lin T T, *et al.* Synergistic antibacterial effects of localized heat and oxidative stress caused by hydroxyl radicals mediated by graphene/iron oxide-based nanocomposites. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 2016, **12**(2): 431-438
- [25] Smith M T, Yager J W, Steinmetz K L, *et al.* Peroxidase-dependent metabolism of benzene's phenolic metabolites and its potential role in benzene toxicity and carcinogenicity. *Environmental Health Perspectives*, 1989, **82**: 23-29
- [26] Veitch N C. Horseradish peroxidase: a modern view of a classic enzyme. *Phytochemistry*, 2004, **65**(3): 249-259
- [27] Bos E S, van der Doelen A A, van Rooy N, *et al.* 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine as an ames test negative chromogen for horse-radish peroxidase in enzyme-immunoassay. *Journal of Immunology*, 1981, **2**(3): 187-204
- [28] Ji H W, Dong K, Yan Z Q, *et al.* Bacterial hyaluronidase self-triggered prodrug release for chemo-photothermal synergistic treatment of bacterial infection. *Small*, 2016, **12**(45): 6200-6206
- [29] Wang Z Z, Dong K, Liu Z, *et al.* Activation of biologically relevant levels of reactive oxygen species by Au/g-C₃N₄ hybrid nanozyme for bacteria killing and wound disinfection. *Biomaterials*, 2017, **113**: 145-157
- [30] Yin W Y, Yu J, Lv F T, *et al.* Functionalized nano-MoS₂ with peroxidase catalytic and near-infrared photothermal activities for safe and synergetic wound antibacterial applications. *ACS Nano*, 2016, **10**(12): 11000-11011
- [31] Yin W Y, Yan L, Yu J, *et al.* High-throughput synthesis of single layer MoS₂ nanosheets as a near infrared photothermal-triggered drug delivery for effective cancer therapy. *ACS Nano*, 2014, **8**(7): 6922-6933
- [32] Liu T, Wang C, Cui W, *et al.* Combined photothermal and photodynamic therapy delivered by PEGylated MoS₂ nanosheets. *Nanoscale*, 2014, **6**(19): 11219-11225
- [33] Liu T, Wang C, Gu X, *et al.* Drug delivery with PEGylated MoS₂ nano-sheets for combined photothermal and chemotherapy of cancer. *Advanced Materials*, 2014, **26**(21): 3433-3440
- [34] Zhao K, Gu W, Zheng S S, *et al.* SDS-MoS₂ nanoparticles as highly-efficient peroxidase mimetics for colorimetric detection of H₂O₂ and glucose. *Talanta*, 2015, **141**: 47-52
- [35] Lin T R, Zhong L S, Guo L Q, *et al.* Seeing diabetes: visual detection of glucose based on the intrinsic peroxidase-like activity of MoS₂ nanosheets. *Nanoscale*, 2014, **6**(20): 11856-11862
- [36] Gao L Z, Liu Y, Kim D, *et al.* Nanocatalysts promote *Streptococcus mutans* biofilm matrix degradation and enhance bacterial killing to suppress dental caries *in vivo*. *Biomaterials*, 2016, **101**: 272-284
- [37] Flemming H C, Wingender J, Szewzyk U, *et al.* Biofilms: an emergent form of bacterial life. *Nature Reviews Microbiology*, 2016, **14**(9): 563-575
- [38] Flemming H C, Wingender J. The biofilm matrix. *Nature Reviews Microbiology*, 2010, **8**(9): 623-633
- [39] Beikler T, Flemming T F. Oral biofilm-associated diseases: trends and implications for quality of life, systemic health and expenditures. *Periodontology 2000*, 2011, **55**(1): 87-103
- [40] Zhang Y, Wang Z Y, Li X J, *et al.* Dietary iron oxide nanoparticles delay aging and ameliorate neurodegeneration in *Drosophila*. *Advanced Materials*, 2016, **28**(7): 1387-1393
- [41] Chen Z W, Yin J J, Zhou Y T, *et al.* Dual enzyme-like activities of iron oxide nanoparticles and their implication for diminishing cytotoxicity. *ACS Nano*, 2012, **6**(5): 4001-4012
- [42] 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. *Journal of Materials Chemistry B*, 2013, **1** (38): 5100-5107
- [43] Lin L S, Cong Z X, Cao J B, *et al.* Multifunctional Fe₃O₄@Polydopamine core shell nanocomposites for intracellular mRNA detection and imaging-guided photothermal Therapy. *ACS Nano*, 2014, **8**(4): 3876-3883
- [44] Tonga G Y, Jeong Y, Duncan B, *et al.* Supramolecular regulation of bioorthogonal catalysis in cells using nanoparticle-embedded transition metal catalysts. *Nature Chemistry*, 2015, **7**(7): 597-603
- [45] Wang Z L, Liu H Y, Yang S H, *et al.* Nanoparticle-based artificial RNA silencing machinery for antiviral therapy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, **109**(31): 12387-12392
- [46] Hammond S M, Bernstein E, Beach D, *et al.* An RNA-directed nuclease mediates post-transcriptional gene silencing in *Drosophila* cells. *Nature*, **404**(6775): 293-296
- [47] Tsuchiya N, Ochiai M, Nakashima K, *et al.* SND1, a component of RNA-induced silencing complex, is up-regulated in human colon cancers and implicated in early stage colon carcinogenesis. *Cancer Research*, 2007, **67**(19): 9568-9576
- [48] Wirth T. Small organoselenium compounds: more than just glutathione peroxidase mimics. *Angewandte Chemie International Edition*, 2015, **54**(35): 10074-10076
- [49] Bhowmick D, Srivastava S, D'Silva P, *et al.* Highly efficient glutathione peroxidase and peroxiredoxin mimetics protect mammalian cells against oxidative damage. *Angewandte Chemie International Edition*, 2015, **54**(29): 8449-8453
- [50] Donne I D, Aldini G, Carini M, *et al.* Protein carbonylation, cellular dysfunction, and disease progression. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2006, **10**(2): 389-406
- [51] Finkel T. Signal transduction by mitochondrial oxidants. *J Biol Chem*, 2012, **287**(7): 4434-4440
- [52] Sies H. Biochemistry of oxidative stress. *Angewandte Chemie International Edition*, 1986, **25**(12): 1058-1071

- [53] Inoguchi T, Sonta T, Tsubouchi H, *et al.* Protein kinase C-dependent increase in reactive oxygen species (ROS) production in vascular tissues of diabetes: role of vascular NAD(P)H oxidase. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2003, **14** (3): S227-S232
- [54] Moriyama M, Metzger S J, van der Vlies A, *et al.* Inhibition of angiogenesis by antioxidant micelles. *Advanced Healthcare Materials*, 2015, **4**(4): 569-575
- [55] Takano H, Zou Y Z, Hasegawa H, *et al.* Oxidative stress-induced signal transduction pathways in cardiac myocytes: involvement of ROS in heart diseases. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2003, **5**(6): 789-794
- [56] Mccord J M, Fridovich I. Superoxide dismutase an enzymic function for erythrocuprein (hemocuprein). *Journal of Biological Chemistry*, 1969, **244**(22): 6049-6055
- [57] Aebi H. Catalase *in vitro*. *Methods in Enzymology*, 1984, **105**: 121-126
- [58] Rotruck J T, Pope A L, Ganther H E, *et al.* Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science*, 1973, **179**(4073): 588-590
- [59] Samuel E L G, Marcano D C, Berka V, *et al.* Highly efficient conversion of superoxide to oxygen using hydrophilic carbon clusters. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, **112**(8): 2343-2348
- [60] Lin Y H, Li Z H, Chen Z W, *et al.* Mesoporous silica-encapsulated gold nanoparticles as artificial enzymes for self-activated cascade catalysis. *Biomaterials*, 2013, **34**(11): 2600-2610
- [61] He W W, Zhou Y T, Wamer W G, *et al.* Intrinsic catalytic activity of Au nanoparticles with respect to hydrogen peroxide decomposition and superoxide scavenging. *Biomaterials*, 2013, **34**(3): 765-773
- [62] Wang F M, Ju E G, Guan Y J, *et al.* Light-mediated reversible modulation of ROS level in living cells by using an activity-controllable nanozyme. *Small*, 2017, **13**(25): 1603051
- [63] Huang Y Y, Liu C Q, Pu F, *et al.* A GO-Se nanocomposite as an antioxidant nanozyme for cytoprotection. *Chemical Communications*, 2017, **53**(21): 3082-3085
- [64] Li F, Li T Y, Sun C X, *et al.* Selenium-doped carbon quantum dots (Se-CQDs) for free radical scavenging. *Angewandte Chemie International Edition*, 2017, **129**(33): 10042-10046
- [65] Balkwill F, Charles K A, Mantovani A. Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease. *Cancer Cell*, 2005, **7**(3): 211-217
- [66] Aksu K, Donmez A, Keser G. Inflammation-induced thrombosis: mechanisms, disease associations and management. *Current Pharmaceutical Design*, **18**(11): 1478-1493
- [67] Fubini B, Hubbard A. Reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) generation by silica in inflammation and fibrosis. *Free Radical Biology and Medicine*, 2003, **34**(12): 1507-1516
- [68] Zhang W, Hu S L, Yin J J, *et al.* Prussian blue nanoparticles as multi-Enzyme mimetics and ROS scavengers. *Journal of the American Chemical Society*, 2016, **138**(18): 5860-5865
- [69] Nguyen H B, Rivers E P, Abrahamian F M, *et al.* Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines. *Annals of Emergency Medicine*, 2006, **48**(1): 28-54
- [70] Soh M, Kang D W, Jeong H G, *et al.* Ceria-zirconia nanoparticles as enhanced multi-antioxidant for sepsis treatment. *Angewandte Chemie International Edition*, 2017, **56**(38): 11399-11403
- [71] Li M, Shi P, Xu C, *et al.* Cerium oxide caged metal chelator: anti-aggregation and anti-oxidation integrated H₂O₂-responsive controlled drug release for potential Alzheimer's disease. *Chemical Science*, 2013, **4**(6): 2536-2542
- [72] Li Y Y, He X, Yin J J, *et al.* Acquired superoxide-scavenging ability of ceria nanoparticles. *Angewandte Chemie International Edition*, 2015, **54**(6): 1832-1835
- [73] Xu C, Qu X G. Cerium oxide nanoparticle: a remarkably versatile rare earth nanomaterial for biological applications. *NPG Asia Materials*, 2014, **6**(3): 102-108
- [74] Gao J H, Gu H W, Xu B. Multifunctional magnetic nanoparticles: design, synthesis, and biomedical applications. *Accounts of Chemical Research*, 2009, **42**(8): 1097-1107
- [75] Liu Z, Li M, Yang X J, *et al.* The use of multifunctional magnetic mesoporous core/shell heteronanostructures in a biomolecule separation system. *Biomaterials*, 2011, **32**(21): 4683-4690
- [76] Chen W J, Tsai P J, Chen Y C. Functional Fe₃O₄/TiO₂ core/shell magnetic nanoparticles as photokilling agents for pathogenic bacteria. *Small*, 2008, **4**(4): 485-491
- [77] Leroy E, Boyer R, Auburger G, *et al.* The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature*, 1998, **395**(6701): 451-452
- [78] Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron*, 2003, **39**(6): 889-909
- [79] Dawson T M, Dawson V L. Molecular pathways of neurodegeneration in Parkinson's disease. *Science*, 2003, **302**(5646): 819-822
- [80] Singh N, Savanur M A, Srivastava S, *et al.* Redox modulatory Mn₃O₄ nanozyme with multi-enzyme activity provides efficient cytoprotection to human cells in Parkinson's disease model. *Angewandte Chemie International Edition*, 2017, **129** (45): 14455-14459

The Current Progress of Nanozymes in Disease Treatments

HUANG Yan-Yan^{1,2)}, LIN You-Hui³⁾, PU Fang¹⁾, REN Jin-Song¹⁾, QU Xiao-Gang^{1)*}

¹⁾ Changchun Institute of Applied Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Changchun 130022, China;

²⁾ University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China; ³⁾ Xiamen University, Xiamen 361000, China)

Abstract Nanozymes are nanomaterials with enzymatic catalytic activities. Compared with natural enzymes, nanozymes have many advantages, such as low price, simple preparation process, good stability and high cycle utilization. Previous studies have mainly used nanozymes for detection applications, including the detection of ions, small molecules, nucleic acids, proteins and cancer cells. With the deep understanding of nanozymes, it is found that they also have great potentials in disease treatments. This review will introduce the latest research progress of nanozymes in the fields of bacterial infection, inflammation, cancer and neurodegenerative diseases.

Key words nanozyme, biocatalysis, bacteria, ROS, antioxidant

DOI: 10.16476/j.pibb.2017.0464

*Corresponding author.

Tel: 86-431-85262656, E-mail: xqu@ciac.ac.cn

Received: December 15, 2017 Accepted: December 30, 2017