

# “秤砣虽小压千斤”

## ——解析金属离子在纳米药物自组装中的功能设计

任恩, 楚成超, 张鹏飞, 刘刚\*

厦门大学公共卫生学院分子影像暨转化医学研究中心, 厦门 361102

\* 联系人, E-mail: gangliu.cmitm@xmu.edu.cn

### “Small metal, big impact”

#### —The key role of mineral ions in self-assembled nano-medicine

En Ren, Chengchao Chu, Pengfei Zhang & Gang Liu\*

Center for Molecular Imaging and Translational Medicine, School of Public Health, Xiamen University, Xiamen 361102, China

\* Corresponding author, E-mail: gangliu.cmitm@xmu.edu.cn.

doi: 10.1360/N972019-00074

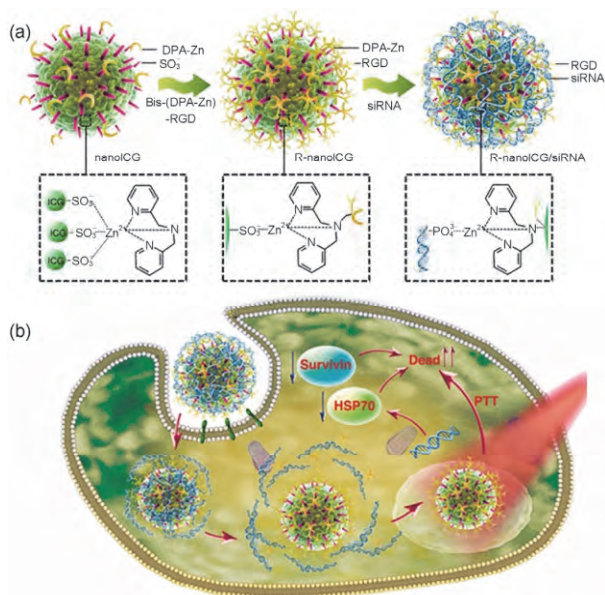
目前, 化疗的最大障碍是化疗药物在杀死癌细胞的同时对人体正常细胞, 尤其是免疫细胞造成损伤. 将化疗小分子药物特异性地递送到肿瘤部位, 从而提高疗效并降低其毒副作用是亟待解决的现实难题. 纳米药物主要由活性药物分子和递送系统(即药物载体)组成, 是纳米材料或纳米颗粒在医学中最新发展起来的应用形式. 由于其颗粒小(通常在 20~100 nm 范围内)、比表面积大、活性高等物化特性, 不仅能够有效地介导药物活性分子富集在肿瘤部位, 还能在保证所装载的药物活性分子药效的同时, 改变药物在体内的半衰期, 减少对机体的副作用. 时至今日, 已有多种纳米药物递送系统完成开发并推广, 比如靶向性分子(核酸适配体、多肽、抗体、特殊的糖分子等)修饰纳米药物递送系统、肿瘤微环境(低 pH, GSH, 乏氧等)响应性纳米药物递送系统和外界物理刺激(超声、磁、光等)敏感型纳米药物递送系统等. 然而, 这些药物载体自身的物化性质对机体细胞和组织有较强的毒副作用, 这是阻碍其进入临床的主要原因. 如何简化纳米药物的合成过程、提升疗效并减少药物载体的毒副作用变得尤为重要<sup>[1]</sup>.

为了解决纳米药物载体的部分毒性问题, 直接以活性药物分子为纳米药物载体的纳米药物合成概念应运而生. 该策略主要通过比例调整的方式, 使多种活性药物分子自组装成的纳米颗粒自带药物载体的功能, 从而避免因药物载体而额外引入其他的毒性分子. 这种自组装纳米药物载体相比于传统的纳米药物载体, 具有更高的药物装载率和治疗效果. 目前已有简单的、通过可水解的脂键和 $\pi$ - $\pi$ 键桥接的自组装纳米药物的报道, 但这些药物分子的稳定性在富含各种屏障环境和免疫系统的动物体内很难维持.

因此需要找到合适的修饰方法促进自组装纳米药物实现高机械强度和生物相容性<sup>[2]</sup>.

近几年来, 基于金属离子配位组装而形成的金属有机框架纳米材料受到越来越多的关注<sup>[3]</sup>. 与典型的无机纳米粒子和有机共轭聚合物相比, 这种有机框架纳米复合物是由无机团簇和可调控的有机小分子基团之间的配位实现的. 由于存在比较强的金属离子和分子之间的作用力, 自组装纳米颗粒的孔径和联通度都能够依据小分子药物性质实现很好地操控, 并且与游离的药物分子相比, 这种可控的金属框架纳米药物能够凭借质子转移和交换而实现功能的增强. 鉴于此, 本课题组<sup>[4]</sup>基于吡啶菁绿(ICG)光敏剂中的 2 个磺酸根离子能够和 DPA-Zn 分子中的  $Zn^{2+}$  配位结合的特点, 首次制备了分散性良好且颗粒均一的金属自组装纳米颗粒(MONs)(图 1). 实验表明, 相对于游离的 ICG 分子, MONs 荧光性能和光热性能都有明显的提高, 并且这种金属自组装纳米颗粒还能通过空余的官能团位点负载靶向性分子 iRGD 和治疗性核酸(Survivin- siRNA), 从而将治疗性 siRNA 和 ICG 分子递送到肿瘤部位, 最终实现对肿瘤的光热和基因的协同治疗. 该研究成果发表在 *Angew. Chem. Int. Ed.*

除此之外, 本课题组<sup>[5]</sup>还发现  $Fe^{3+}$  作为一种人体必不可少的微量元素, 能够介导光敏剂华卟啉钠(DVDMS)和化疗药物 Dox 的共组装(图 2). 研究表明, 这种自组装纳米药物相比于游离的光敏剂 DVDMS, 能够产生 3 倍左右的活性氧(reactive oxygen species, ROS); 两种药物的同时装载率达到 78%. 此外,  $Fe^{3+}$  的引入可以作为核磁共振造影剂, 同时实现针对荷瘤鼠的诊断和治疗; 更为惊喜的是,

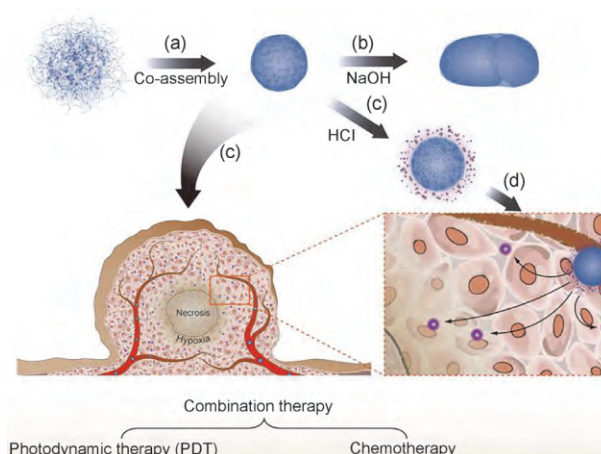


**图1** (网络版彩色)  $Zn^{2+}$ 介导光敏剂 ICG 分子和 DPA-Zn 分子共组装成纳米颗粒及其抗肿瘤机制. (a)  $Zn^{2+}$ 介导 ICG 分子与 DPA-Zn 分子自组装成稳定纳米颗粒(nanoICG)并实现靶向多肽 iRGD 和 siRNA 分子的共负载; (b) 介导肿瘤的光热和基因协同治疗<sup>[4]</sup>

**Figure 1** (Color online) Schematic illustration to show the zinc ions based photosensitizer indocyanine green (ICG) and Zn(II)-dipicolylamine (DPA-Zn) coassembly and the mechanism of antitumor *in vivo*. (a) Schematic illustration to show the preparation process of  $Zn^{2+}$  based nano-ICG selfassembly and co-delivery of iRGD/siRNA; (b) schematic illustration to show the combined photo/gene therapy<sup>[4]</sup>

这种纳米药物复合物具有肿瘤微酸性的响应性,能够形成微小纳米颗粒从而增加对肿瘤的组织穿透性,最终实现光动力治疗和化疗联合治疗肿瘤.该研究成果发表在 *J. Am. Chem. Soc.*

《西游记》三十一回写道:“秤砣虽小压千斤”,比喻外表虽不引人注目,但实际上起很大作用的事物.在自组装纳米药物的设计和合成过程中,  $Zn^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$ ,  $Mn^{2+}$ 等金属离子作为人体必需的微量元素就能够发挥举足轻重的作用,



**图2** (网络版彩色)  $Fe^{3+}$ 介导光敏剂 DVDMS 和化疗药物 Dox 共组装成纳米颗粒及其抗肿瘤机制. (a) 光敏剂 DVDMS,  $Fe^{3+}$ 和化疗药物 DOX 以摩尔比为 1:6:10 共组装成粒径大约为 140 nm 的纳米颗粒; (b) 其在质子浓度降低的情况下,能够进一步组装形成更大的纳米颗粒(200~400 nm); (c, d) 这种具有高载药量(78%)的共组装纳米颗粒(140 nm)通过 EPR 效应富集在肿瘤部位后,由于微酸性的敏感性而降解为 5~10 nm 的超小纳米颗粒,促进药物分子在肿瘤深部组织的高效穿透和投递<sup>[5]</sup>

**Figure 2** (Color online) Schematic illustration to show the ferric ions based photosensitizer DVDMS and DOX coassembly and the mechanism of antitumor *in vivo*. (a) DVDMS, ferric ions and DOX co-assembled into nanoparticles (140 nm) at a molar ratio of 1:6:10; (b) proton concentration reduction in co-assembled nanoparticles allowed the supramolecular to grow into large-sized particles (200~400 nm); (c, d) on arrival at tumor microenvironment (TME) through EPR effects, co-assembled nanoparticles with high drug loading contents (78%) partly disassembled into ultrasmall nanoparticles (5~10 nm) due to its intrinsic acid sensitivity and give rise to deep tumor infiltration<sup>[5]</sup>

不仅能够介导小分子药物组装实现功能增强,而且还能够介导如 RNA, DNA, 多肽等生物活性分子的纳米化来提高生物活性分子的稳定性<sup>[6,7]</sup>. 我们有理由相信,人体必需微量金属元素介导纳米药物自组装作为一种简单有效的药物递送形式,将在肿瘤化疗纳米药物中发挥重要的作用.

## 推荐阅读文献

- 1 Ren E, Chu C, Pang X, et al. Mineral iron based self-assembling: Bridging the small molecular drugs and transformative application. *Sci Bull*, 2019, doi: 10.1016/j.scib.2019.01.011
- 2 Yu G, Yu S, Saha M L, et al. A discrete organoplatinum(II) metallacage as a multimodality theranostic platform for cancer photochemotherapy. *Nat Commun*, 2018, 9: 4335
- 3 Chu C, Lin H, Liu H, et al. Tumor microenvironment-triggered supramolecular system as an *in situ* nanotheranostic generator for cancer phototherapy. *Adv Mater*, 2017, 29: 1605928
- 4 Chu C, Ren E, Zhang Y, et al. Zinc(II)-dipicolylamine coordination nanotheranostics: Toward synergistic nanomedicine by combined photo/gene therapy. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 59: 269-272
- 5 Zhang P, Wang J, Chen H, et al. Tumor microenvironment-responsive ultra-small-nanodrug generators with enhanced tumor delivery and penetration. *J Am Chem Soc*, 2018, 140: 14980-14989
- 6 Lin H, Li S, Wang J, et al. A single-step multi-level supramolecular system for cancer sonotheranostics. *Nanoscale Horiz*, 2019, 4: 190-195
- 7 Li M, Wang C, Di Z, et al. Engineering multifunctional DNA hybrid nanospheres through coordination-driven self-assembly. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 1350-1354