



纳米材料在辐射损伤防治中的应用*

王晴晴 刘 亚 刘 伟** 龙 伟**

(中国医学科学院北京协和医学院放射医学研究所, 天津 300192)

摘要 放射性损伤是决定放疗患者预后的重要因素, 因此, 开发预防和治疗放射性损伤的药物具有重要的临床意义。新型纳米药物在放射性损伤防治中展现出相较于传统防护药物的独特优势, 如延长体内循环时间和提高靶向递送效率, 并可依据损伤部位的特定微环境进行设计, 因此, 纳米药物克服了传统辐射防护剂半衰期短、靶向性差等缺点。本文综述了近期纳米材料在辐射损伤防治中的研究进展。首先介绍了辐射损伤机制, 包括DNA双链断裂和活性氧类的损伤。随后针对特定的辐射损伤机制总结了对应的防护策略, 并系统介绍了针对放射性造血系统、胃肠道、皮肤、肺、脑、心脏、口腔黏膜等损伤的纳米材料设计策略。最后总结了纳米材料在辐射防护领域所面临的挑战和未来发展的重点方向。纳米材料在长期生物相容性和精准靶向等方面仍面临挑战, 未来的研究应集中在优化设计、提高临床转化潜力以及确保其长期安全性等方面。本文将为辐射防护纳米材料的设计提供参考。

关键词 放射性疾病, 辐射损伤, 辐射防护, 纳米材料

中图分类号 R818, R9

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0509

CSTR: 32369.14.pibb.20240509

放射治疗是利用电离辐射杀死癌细胞, 已在临床实践中得到广泛应用。目前大多数癌症患者都需要进行放射治疗^[1]。然而放射治疗在杀死癌细胞的同时会不可避免地损害周围正常的组织, 引发一系列放射性损伤, 包括造血系统、胃肠道、皮肤以及肺损伤等。此外, 在发生核爆炸、核事故时, 电离辐射也会对人类构成严重威胁^[2]。因此, 预防和缓解辐射引起的损伤和相关症状具有重要意义和迫切需求。

目前, 小分子辐射防护剂如氨磷汀(amifostine, AMF)已获得美国食品药品监督管理局(FDA)的批准, 并广泛用于治疗头颈部肿瘤放射所引起的急性损伤。AMF能清除辐照产生的自由基, 加速受损DNA的修复^[3], 但溶解度低、半衰期短、稳定性差以及显著的副作用(如呕吐、恶心和低血压)等缺点限制了辐射防护效果^[4]。纳米技术为解决上述临床问题带来了新的契机。与小分子药物相比, 纳米药物具有较长的血液循环时间和较低的清除率^[5]。可通过特定的设计, 增强药物在损伤部位的渗透和滞留, 从而提高治疗效果^[6]。同时, 为实现药物之间的协同, 可将多种辐射保护剂负载于纳米载体上^[7]。此外, 可根据损伤位置特定的生理条件和具体的给药途径进行纳米药物递送系统的设计^[8]。

本文综述纳米材料在辐射防治中的应用。首先阐明电离辐射的损伤机制和防护策略, 随后系统总结常见的放射性疾病和纳米药物在针对特定损伤的具体设计思路, 最后讨论该领域当前面临的挑战和未来发展的方向。本文将引发研究者对辐射防治领域的思考, 并进一步激发创新, 促进纳米材料的临床化应用。

1 辐射损伤机制和防治策略

电离辐射包括电磁(如X射线、 γ 射线)和粒子(如 α 粒子、 β 粒子、中子束等)辐射, 这些辐射具有较高能量, 可以使原子或分子的电子离解, 对细胞、组织、器官以及生命体造成损伤^[9]。辐射对细胞结构的损伤有两种方式, 直接损伤和间接损伤。直接损伤是电离辐射穿过细胞时, 通过形成离子对对细胞内物质进行多次电离。电离辐射在细胞核中的电离次数远多于在细胞质中的电离次数,

* 国家自然科学基金(32401195), 中央高校基本科研业务费专项(3332023064)和中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2021-I2M-1-042)资助。

** 通讯联系人。

刘伟 Tel: 18222651298, E-mail: liuwei@irm-cams.ac.cn

龙伟 Tel: 022-85683042, E-mail: longway@irm-cams.ac.cn

收稿日期: 2024-12-06, 接受日期: 2025-03-18

这会导致能量在细胞核中聚集, 并与DNA发生相互作用, 提高DNA受到电离损伤的概率, 导致碱基损伤、DNA单链断裂、DNA双链断裂和DNA蛋白质交联等^[10]。已证实, 1 Gy的 γ 射线可以在单个细胞中诱导约1 000次单链断裂和50~100次双链断裂^[11]。此外, 电离辐射还能直接作用于细胞膜的脂双层和各种功能蛋白质, 导致脂质和蛋白质化学键的断裂^[12]。间接损伤是辐射引起细胞内或细胞外水分子的裂解, 瞬间形成大量高活性的活性氧类 (reactive oxygen species, ROS), ROS与DNA和RNA等遗传物质相互作用, 破坏其遗传功能并对身体造成损害^[13]。ROS主要包括超氧阴离子 ($\bullet\text{O}_2^-$)、羟基自由基 ($\bullet\text{OH}$) 和过氧化氢 (H_2O_2), 它们都具有细胞毒性^[14]。一般情况下, 细胞抗氧化系统中的谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 和超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 能够维持细胞的氧化稳态^[15]。然而, 在电离辐射导致细胞氧化/抗氧化体系失衡时, SOD将大量 $\bullet\text{O}_2^-$ 迅速还原为 H_2O_2 。随后 H_2O_2 通过芬顿反应生成 $\bullet\text{OH}$ ^[16]。此外, ROS可以与细胞生物膜中的不饱和脂肪酸、细胞内蛋白质等生物活性分子发生自由基链反应, 引起氧化应激, 导致DNA链断裂、脂质过氧化和和肽键的裂解^[17]。

辐射技术就像一把“双刃剑”。放疗既能杀伤肿瘤细胞, 同时也能造成肿瘤周围正常组织的损伤^[18]。辐射损伤往往是多器官、系统性的^[19]。根据单位时间内的辐射剂量的不同, 辐射损伤可分为急性、慢性和持久性损伤^[20]。辐射诱导的损伤类似于链式反应, 从分子到细胞最终到组织。机体中的造血系统或分裂旺盛细胞更新较为活跃, 因此具有较高的辐射敏感性^[21]。基于辐射损伤的机制, 防护的手段可分为两大类: 一是参与辐射诱导的化学反应, 阻止高能射线对生物大分子的直接或间接损伤; 二是干预生化-生理反应, 使得细胞或组织

的生理状态发生改变, 减轻辐射损伤或者促进细胞和组织的自我修复^[22]。4种常见的具体策略如下。
a. 清除ROS。辐射对人体的主要损害在于辐射后体内产生的过量ROS。因此, 具有ROS清除特性辐射防护剂的开发是重要的研究方向^[23]。
b. 刺激修复或再生。电离辐射会导致造血系统损伤, 减少血液中中性粒细胞血小板的数量。生物制剂 (如细胞因子、生长因子和间充质干细胞等) 可以通过调节免疫系统和分泌造血生长因子来重塑血液微环境, 改善和修复辐射诱导的骨髓基质细胞和造血微环境的损伤^[24]。
c. 诱导组织乏氧。乏氧组织对辐射损伤不敏感, 在乏氧环境下的辐射损伤会减弱^[25]。因此可通过上调正常组织低氧诱导因子 (hypoxia-inducible factor 1 alpha, HIF-1 α) 的表达, 实现辐射防护^[26]。
d. 抑制细胞死亡通路。抑制正常细胞的死亡信号是有效的防护途径^[27]。如电离辐射引起p53凋亡信号激活而导致细胞凋亡^[28]。p53抑制剂可以阻断凋亡通路, 抑制细胞死亡, 从而表现出辐射防护效果。

综上所述, 针对电离辐射的防护策略在机制上既可聚焦于ROS清除等辐射诱导的化学反应, 又可通过调节细胞与组织的生化-生理反应 (如修复再生、诱导乏氧、抑制凋亡) 来提升整体抗辐射能力。基于这两类思路, 学者们已进行了广泛的探索。

2 放射损伤的防治

近年来, 针对辐射损伤, 科学家们在生物医学和纳米材料领域进行了大量的探索。本节系统总结了纳米材料在防护和治疗辐射引起的疾病中的最新进展, 包括放射性造血系统损伤、放射性胃肠道损伤、放射性皮肤损伤、放射性肺损伤、放射性脑损伤、放射性心脏损伤和放射性口腔损伤等。表1中列举了近期纳米材料用于常见辐射疾病的应用案例。

Table 1 A list of representative nanomaterials for the prevention and treatment of radiation-induced diseases

表1 代表性纳米材料用于辐射诱导疾病的防治举例

疾病	纳米材料	给药途径	射线类型	剂量/Gy	位置	药物作用	参考文献
RIHI	EPO NPs	腹腔注射	γ 射线	4	全身	清除ROS并重建造血干细胞	[29]
	AAMN	经皮给药	γ 射线	6.5	全身	穿透角质层以维持长期辐射防护活性	[30]
	TPP-PCNLs	静脉注射	X射线	6	全身	靶向线粒体并清除ROS	[31]
RIGI	FNMT	口服给药	X射线	6	腹部	清除ROS并增强药物肠道滞留时间	[32]
	FPCGMs	口服给药	X射线	8	腹部	结肠靶向释放并调节肠道菌群	[33]
	CeO ₂ @HNTs@DFP@VE	口服给药	X射线	15	腹部	清除ROS并抑制铁死亡	[34]

续表1

疾病	纳米材料	给药途径	射线类型	剂量/Gy	位置	药物作用	参考文献
RISI	K16 hydrogel	经皮给药	X射线	40	右后肢	消除炎症, 促进细胞增殖迁移和血管再生	[35]
	CHRGel	经皮给药	X射线	30	背部	抑制辐射诱导的细胞衰老并促进创面愈合	[36]
	GK@TAgel	经皮给药	X射线	40	左后肢	调节慢性炎症微环境并增强血管生成	[37]
RILI	CS-PBA-Cro	静脉注射	X射线	20	胸部	靶向肺部并抑制促炎细胞因子释放	[38]
	CMPN	黏膜给药	γ 射线	15	胸部	靶向肺组织, 清除ROS并促进炎症修复	[39]
	MSC-Lipo-OPC	静脉注射	X射线	15	胸部	增加M2型巨噬细胞和Tregs的数量以延缓肺纤维化	[40]
RIBI	DAPP NPs	静脉注射	X射线	10	右丘脑	穿透血脑屏障, 减轻辐射诱导的神经元损伤和胶质细胞激活	[41]
	EDA@MIL-53(Cr)-P/A	口服给药	X射线	15	全脑	改善依达拉奉的血脑屏障穿透性	[42]
	QICG	口服给药	X射线	15	全脑	通过微生物群-肠-脑轴调节肠道微生物群	[43]
RIHD	GLSO@P188/PEG400 NS	口服给药	X射线	20	胸部	清除ROS并减轻心脏功能障碍和心肌纤维化	[44]
	Se@CM	口服给药	X射线	20	胸部	调节硒蛋白表达, 在辐射后维持免疫稳态	[45]
	MTF-NPs	腹腔注射	γ 射线	6	全身	调控CXCL1/TGF- β 通路, 减轻炎症	[46]
RIOM	Cur-TFNAS	静脉注射	X射线	28	下眼眶至鼻尖	快速穿越细胞膜并改善辐射后的细胞微环境	[47]
	MGAF水凝胶	黏膜给药	X射线	15	口腔	口腔黏膜原位黏附, 维持口腔微生物稳态	[48]

RIHI: 放射性造血系统损伤 (radiation-induced hematopoietic injury); RIGI: 放射性胃肠道损伤 (radiation-induced gastrointestinal injury); RISI: 放射性皮肤损伤 (radiation-induced skin injury); RILI: 放射性肺损伤 (radiation induced lung injury); RIBI: 放射性脑损伤 (radiation-induced brain injury); RIHD: 放射性心脏病 (radiation-induced heart disease); RIOM: 放射性口腔黏膜炎 (radiation-induced oral mucositis)。

2.1 放射性造血系统损伤

造血系统对电离辐射极为敏感, 中等剂量的电离辐射 (>1 Gy) 即可导致急性骨髓抑制, 引起放射性造血系统损伤 (radiation-induced hematopoietic injury, RIHI) [49]。RIHI 临床表现为骨髓再生障碍、血小板和中性粒细胞减少等 [50]。目前, 主要依赖于细胞因子、干细胞治疗等手段来促进造血系统的重建 [24]。然而, 由于细胞因子半衰期短、干细胞研究尚不充分等因素, 上述方法无法达到理想的疗效 [51]。研究结果显示, 造血干细胞 (hematopoietic stem cells, HSCs) 中 ROS 水平的增加是造血系统损伤的主要原因 [52]。红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 是一种糖基化蛋白质, 能刺激红细胞的增殖、分化和成熟 [53]。然而, 由于半衰期短, 需要频繁注射等缺点, 患者的依从度较低 [54]。为此, Li 等 [29] 设计了一种 ROS 响应的 EPO 纳米颗粒 (3s-PLGA-PO-PEG-EPO nanoparticles, EPO NPs), 可以在 ROS 病理微环境中释放 EPO 并提高其生物利用度, 从而有效清除细胞内过量的 ROS。与游离的 EPO 相比, EPO NPs 显示出更好的造血恢复效果, 可显著增加骨髓细胞, 恢复外周血中的红细胞、白细胞、血小板、

中性粒细胞和淋巴细胞百分比。此外, EPO NPs 能够提高脾细胞的增殖能力。因此, ROS 响应的 EPO NPs 增强了游离 EPO 对辐射引起的造血损伤的治疗效果 (图 1a)。溶解性微针因其无痛和穿透角质层后微创的特性而受到关注 [55]。然而, 常规载药微针因机械强度不足而无法有效穿透皮肤角质层, 这在一定程度上限制了其在辐射防护中的应用。为解决上述问题, Yu 等 [30] 开发了一种负载 AMF 的装甲微针 (AMF-loaded armored microneedle, AAMN), 用于预防 RIHI。AAMNs 不仅携带大量 AMF, 而且具有穿透角质层所需的机械强度。与注射 AMF 相比, AAMNs 可持续释放 AMF, 并实现对造血系统长期的防护作用。因此, AMMNs 在治疗 RIHI 方面具有巨大的潜力 (图 1b)。铈基纳米材料具有优异的 ROS 清除作用, 其 ROS 清除特性与铈的金属价态相关, 为此 Liu 等 [56] 合成了不同价态的铈基金属有机框架材料并探究了辐射防护效果。研究表明, 线粒体氧化应激是细胞凋亡的重要因素, 而 ROS 的持续产生会导致线粒体功能障碍, 继而引发辐射损伤 [57]。为清除 ROS 并保护造血功能, Yang 等 [31] 设计了三苯基膦修饰氧化铈纳米簇 (TPP-PCNLs)。其能够靶向

髓外造血器官和线粒体, 通过持续清除 ROS 显著改善辐射引起的造血系统损伤, 并促进骨髓和外周血中造血细胞的恢复。此外, 合成具有原子精度的

ROS 清除剂如超小型 Ag_{14} 和 Ag_{25} 团簇酶并揭示其催化机理, 也是目前辐射防治领域的研究重点之一^[58-59]。

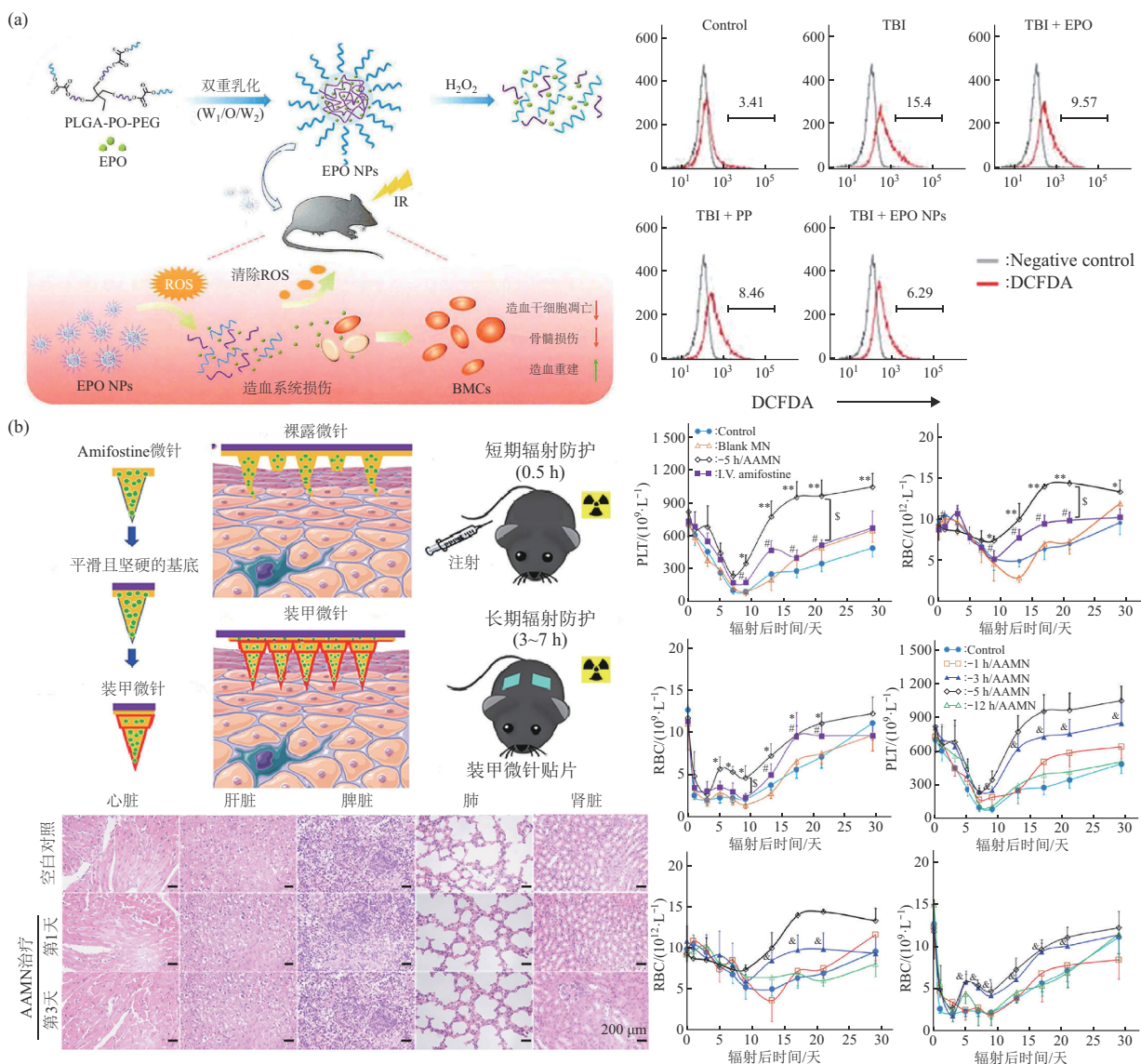


Fig. 1 Nanomaterials for the prevention and treatment of RIHI

图1 纳米材料用于放射性造血系统损伤的防治

(a) ROS 响应性 EPO NPs 改善 RIHI^[29]; (b) 负载氨磷汀的装甲微针通过药物缓释实现长时间的辐射防护^[30]。IR: 电离辐射 (ionizing radiation); BMCs: 骨髓细胞 (bone marrow cell)。

2.2 放射性胃肠道损伤

放射性胃肠道损伤 (radiation-induced gastrointestinal injury, RIGI) 是放射治疗中常见的并发症, 尤其在治疗盆腔肿瘤时^[60]。由于胃肠道细胞具有较强的复制和自我更新能力, 因此具有较高的辐射敏感性。RIGI 会造成病人恶心、呕吐、腹痛和腹泻, 严重干扰肿瘤治疗并影响最终疗

效^[61]。然而, RIGI 的防治仍面临着诸多挑战。首先, 由于胃肠道含有丰富的胃蛋白酶和胰蛋白酶, 需要设计具有一定环境耐受和稳定性的口服药物, 以免被消化液分解^[62]。其次, 由于药物受到消化液的冲刷, 导致其难以在胃肠道的损伤部位滞留, 从而限制了治疗效果^[63]。因此, 大多数防护剂不适合用于胃肠道的辐射防护。

十二指肠是对射线最敏感的部位之一,在腹部肿瘤如胰腺癌的放疗中会对十二指肠造成损伤^[64]。为此,Wang等^[32]设计了口服富勒醇@纳米蒙脱石复合材料(FNMT)。纳米蒙脱石作为药物载体,富勒醇作为辐射防护成分。富勒醇具有良好的水溶性、化学稳定性和广泛的ROS清除能力。此外,由于纳米蒙脱石较强的肠道黏附性,导致富勒醇在十二指肠部位具有较长的滞留时间和较高的局部浓度,因此,显著减少了辐射引起的腹泻、体重减轻和十二指肠组织的损伤(图2a)。

放射性结肠炎是盆腔放疗患者常见的并发症之一^[65]。临床上通常使用灌肠的手段对结肠炎进行局部治疗,但会引起肛周肌肉松弛,胃肠道刺激,

肠道菌群失衡等问题^[66]。口服给药是最为简便有效的给药方式。由于结肠是整个胃肠道系统中肠道菌群丰度最大的位置,且结肠中微生物产生的酶可以降解果胶,因此果胶在结肠靶向的给药系统中体现出了独特优势^[67]。基于此,Wang等^[33]设计了靶向结肠的凝胶微球(Fullerenol@pectin@chitosan gel microspheres, FPCGMs)。此设计使用富勒醇作为有效成分,果胶作为药物载体,并修饰壳聚糖以减少果胶在胃酸条件下的膨胀,以此延长药物的滞留。在治疗放射性结肠炎时,该微球可以集中作用于结肠组织,减少结肠组织的炎症,减轻结肠上皮细胞紧密连接的损伤,显著缓解小鼠的放射性结肠损伤(图2b)。

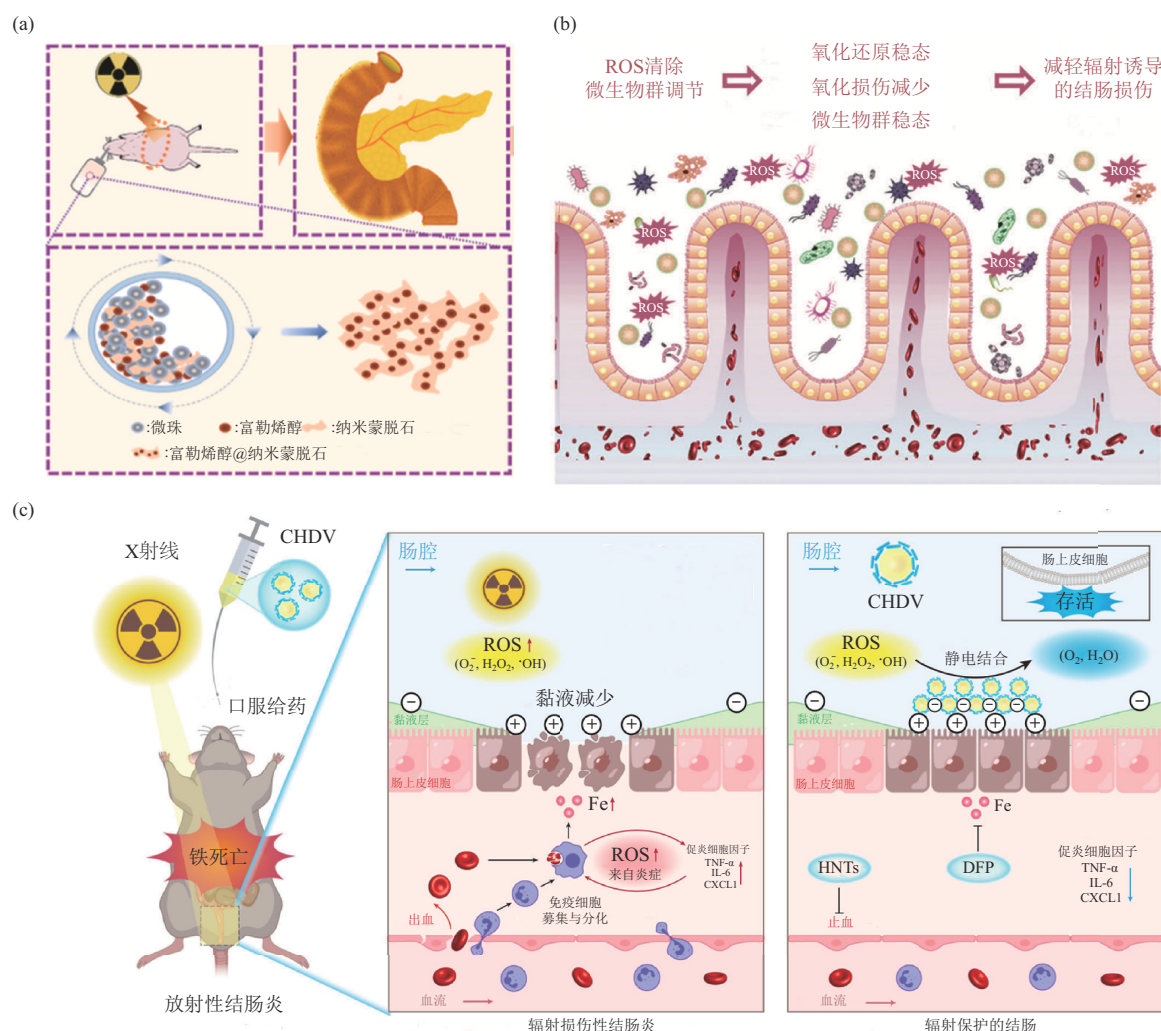


Fig. 2 The design for protecting against RIGI

图2 针对放射性胃肠损伤的防护设计

(a) FNMT通过增强对十二指肠的黏附性与药物局部滞留降低辐射引起的十二指肠损伤^[32]; (b) FPCGMs通过清除ROS和肠道菌调控改善辐射诱导的结肠损伤^[33]; (c) 口服克林乳剂通过抑制铁死亡治疗放射性结肠炎^[34]。TNF- α : 肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α); IL-6: 白介素-6 (interleukin -6); CXCL1: C-X-C基序趋化因子配体1; DFP: 去铁酮 (deferiprone)。

据报道, 铁死亡在放射性结肠炎具有关键作用^[68]。铁死亡是一种铁依赖性细胞死亡途径, 辐射引起的铁死亡主要涉及铁依赖性脂质过氧化和大量 ROS 积累引起的调控性细胞死亡。辐射引起的出血导致巨噬细胞大量吞噬红细胞, 引起血红素释放铁并积累于细胞中, 从而诱导铁死亡^[69]。Feng 等^[34] 开发了口服埃洛石纳米管乳剂 ($\text{CeO}_2\text{@HNTs@DFP@VE}$, CHDV), 通过抑制铁死亡来缓解放射性结肠炎。该乳剂由维生素 E 包裹的埃洛石纳米管 (Hallowite nanotubes, HNTs) 组成。纳米管外表面原位生长具有 ROS 清除功能的超小 CeO_2 纳米粒子, 管内装载了用于缓解铁死亡的铁螯合剂去铁酮 (deferiprone, DFP)。带负电荷的 HNTs 可通过静电作用靶向肠道黏膜缺损的炎症区域, 实现多重协同的铁死亡抑制 (图 2c)。综上, 这些纳米材料的设计和应用不仅提供了 RIGI 的治疗方法, 还从铁死亡的角度为 RIGI 的防治提供了新的见解。

2.3 放射性皮肤损伤

皮肤是人体最大的器官, 具有屏障、调节、免疫和代谢等多种功能, 是抵御外界损伤的第一道防线^[70]。与普通烧伤和溃疡不同, 辐射会直接损害表皮及其深层组织, 导致干燥、弹性丧失、色素沉着、纤维化、毛细血管扩张和皮炎^[71]。此外, 辐射诱导的皮肤损伤 (radiation-induced skin injury, RISI) 在很长一段时间内都无法愈合, 严重影响患者的生活质量。由于自组装多肽纳米材料可以通过非共价作用自组装, 形成模拟细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的 3D 多孔水凝胶纤维结构, 并具备止血、抗菌、抗炎、抗氧化和促进血管生成等多种生物学功能, 因此在 RISI 的修复中具有一定潜力。例如, 放射引起的氧化应激破坏了伤口的氧化平衡, 导致严重的细胞和血管损伤^[72]。为解决此问题, Hao 等^[35] 设计了抗氧化仿肝素的自组装多肽水凝胶 (KYKYEYEGDSS-4Sa, K16)。将具有自组装特性的苯丙氨酸 (F) 替换为酪氨酸 (Y), 构建了具有 ROS 清除能力的多肽 KYKYEYEGY。含有肝素功能基团的模拟多肽 (AGEDSS-4Sa) 能够诱导血管生成, 避免了外源性肝素可能引起的免疫反应^[73]。K16 可以自组装形成具有 3D 多孔结构的纳米纤维水凝胶, 模拟了 ECM 的结构, 进一步加速伤口愈合。研究表明, 在照射后早期, K16 水凝胶能够抑制小鼠腿部皮肤损伤的进展, 在后期, 加速伤口愈合和表皮再生,

有利于炎症消退和组织重塑, 最终促进 RISI 修复 (图 3a)。近年来, 新辅助放疗通过术前干预的手段, 有效降低了肿瘤分期并缩小了手术范围, 提高了治疗效果^[74]。然而, 辐射会激活细胞内凋亡和衰老途径, 导致细胞增殖能力下降, 阻碍伤口的正常愈合^[75]。针对“促进新辅助放疗后手术创面愈合”这一临床需求, Wang 等^[76] 利用自组装肽、透明质酸和虫草素开发了仿生糖肽水凝胶 (CHRGel)。透明质酸通过动态共价键保护虫草素免于失活; 虫草素减轻了放射引起的 DNA 损伤并减少了细胞 SASP 分泌, 从而对抗放射引起的细胞衰老^[77]。因此 CHRGel 能够提高细胞附着和胶原沉积, 抑制 ROS 的生成, 促进血管生长, 抑制放射伤口的老化 (图 3b)。此外, 由于过量的 ROS 会引起巨噬细胞稳态失衡, 进而导致炎症微环境的反复^[78]。因此, 通过水凝胶来清除 ROS 和调控巨噬细胞极化能够改善炎症环境, 从而加速伤口愈合 (图 3c)^[37]。

综上所述, 自组装多肽纳米颗粒模仿了 ECM 的结构, 为 RISI 的修复提供物理支持。此外, 纳米颗粒的其他成分可以起到抑制细胞衰老, 抗氧化以及减少炎症反应的作用, 从而促进 RISI 修复^[79]。因此, 多功能敷料在防治 RISI 方面具有较高的临床应用潜力。

2.4 放射性肺损伤

放射性肺损伤 (radiation induced lung injury, RILI) 是胸部疾病 (包括肺癌、食管癌、乳腺癌、胸腺癌和淋巴瘤) 放射治疗时常见的并发症之一。临床症状为胸痛、呼吸急促, 甚至呼吸衰竭^[80]。目前, 临床上对 RILI 的治疗主要以大剂量类固醇激素为主。但副作用明显, 如体重增加、高血糖、睡眠障碍、情绪变化和水肿^[81]。因此迫切需要安全有效的 RILI 治疗方法。天然产物, 例如, 藏红花素、姜黄素、原花青素等, 可通过抗炎、抗氧化和清除 ROS 来减轻辐射损伤^[82]。然而, 由于藏红花素稳定性差, 生物利用率低, 限制了其临床应用^[83]。因此, Wang 等^[38] 设计了负载藏红花素的壳聚糖 (CS-PBA-Cro) 微球, 用于 ROS 响应的辐射防护剂的递送。平均尺寸约为 10 μm 左右的 CS-PBA-Cro 微球表现出肺被动靶向的能力, 可显著提高藏红花素对 RILI 的防治效果 (图 4a)。

肺部放射防护剂有多种给药途径, 如气管内注射、吸入递送、静脉注射、口服以及腹腔注射等。吸入是肺部放射防护最方便的给药方式, 不仅能避

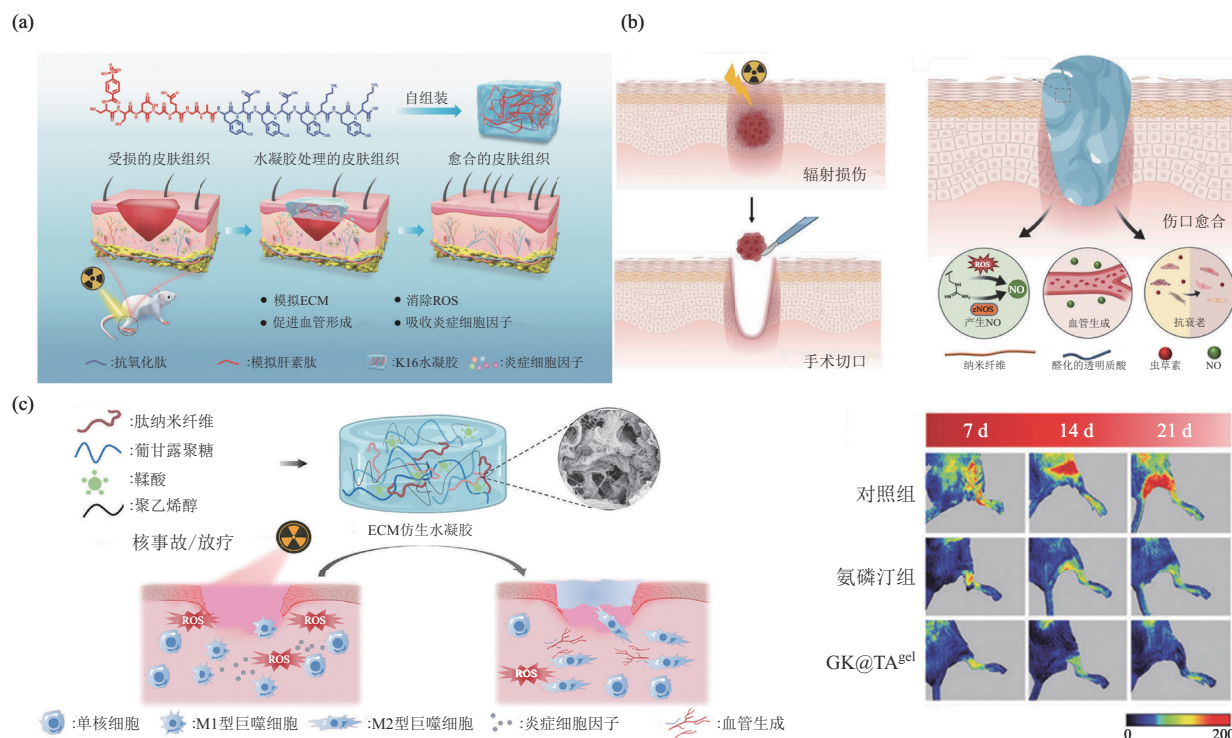


Fig. 3 Peptide hydrogels for the prevention and treatment of RISI

图3 多肽水凝胶在放射性皮肤损伤修复中的应用

(a) K16多肽通过模拟细胞外基质结构有效改善RISI^[35]; (b) CHRgel糖肽促进新辅助放疗的伤口愈合^[36]; (c) GK@TAgel糖肽通过调节慢性炎症实现RISI的修复^[37]。ECM: 细胞外基质 (extracellular matrix); ROS: 活性氧类 (reactive oxygen species)。

免手术暴露的风险, 而且能够使药物迅速且充分地积累, 是一种患者便利性和依从性良好的给药方式^[84]。例如, Chen等^[39]开发了可吸入的负载姜黄素的介孔聚多巴胺纳米颗粒 (curcumin-loaded mesoporous polydopamine nanoparticles, CMPN), 用于RILI的治疗。超过80%的姜黄素在6 h内从CMPN中释放, 从而抑制了BEAS-2B细胞的凋亡。经吸入给药后, 促炎细胞因子减少、超氧化物歧化酶升高、丙二醛减少、肺组织损伤减轻, 显示出明显的治疗效果 (图4b)。近年来, 靶向递送的纳米材料在RILI的治疗中展现了广阔的临床应用前景。间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 因其天然的炎症趋向性和肺部靶向能力, 启发了将治疗性纳米颗粒与MSCs结合以对抗肺部病变的研究^[85]。静脉注射后, MSCs首先通过肺血管系统截留在肺组织中, 并在肺部病变处积累。在一项研究中, Zhou等^[40]通过点击化学反应, 将原花青素脂质体 (Lipo-OPC) 锚定于MSCs表面, 形成MSC-Lipo-OPC。MSC-Lipo-OPC可以在X射线照射的肺部积聚, 并促进先天免疫细胞在数量和极性上的变

化, 从而增强天然产物缓解辐射诱导的肺炎和肺纤维化的能力 (图4c)。

2.5 放射性脑损伤

放射性脑损伤 (radiation-induced brain injury, RIBI) 是头颈部肿瘤的放射治疗的常见并发症^[86]。临床症状包括食欲不振、嗜睡、神经认知缺陷、记忆丧失、痴呆和癫痫^[87]。RIBI的损伤机制主要是辐射引起的胶质细胞损伤, 以及血脑屏障通透性增加引起的脑水肿及血管萎缩^[88]。已证实, 糖皮质激素无法有效预防RIBI的进展, 其不良反应包括胃肠反应、免疫力下降和感染^[89]。因此, 开发一种安全有效的RIBI预防制剂至关重要。

AMF是一种广谱辐射防护剂, 然而目前尚无AMF对中枢神经系统保护的临床数据。同时, 由于血脑屏障的存在, AMF难以通过静脉注射的方式进入中枢神经系统。为此, 有研究者使用侧脑给药的方式绕过血脑屏障, 但由于其为有创操作, 会对中枢神经系统造成损伤, 并伴随着颅内感染^[90]。为了解决这一问题, Zhao等^[41]将AMF与DSPE-PEG-NHS共价结合, 合成DSPE-PEG-AMF, 然后

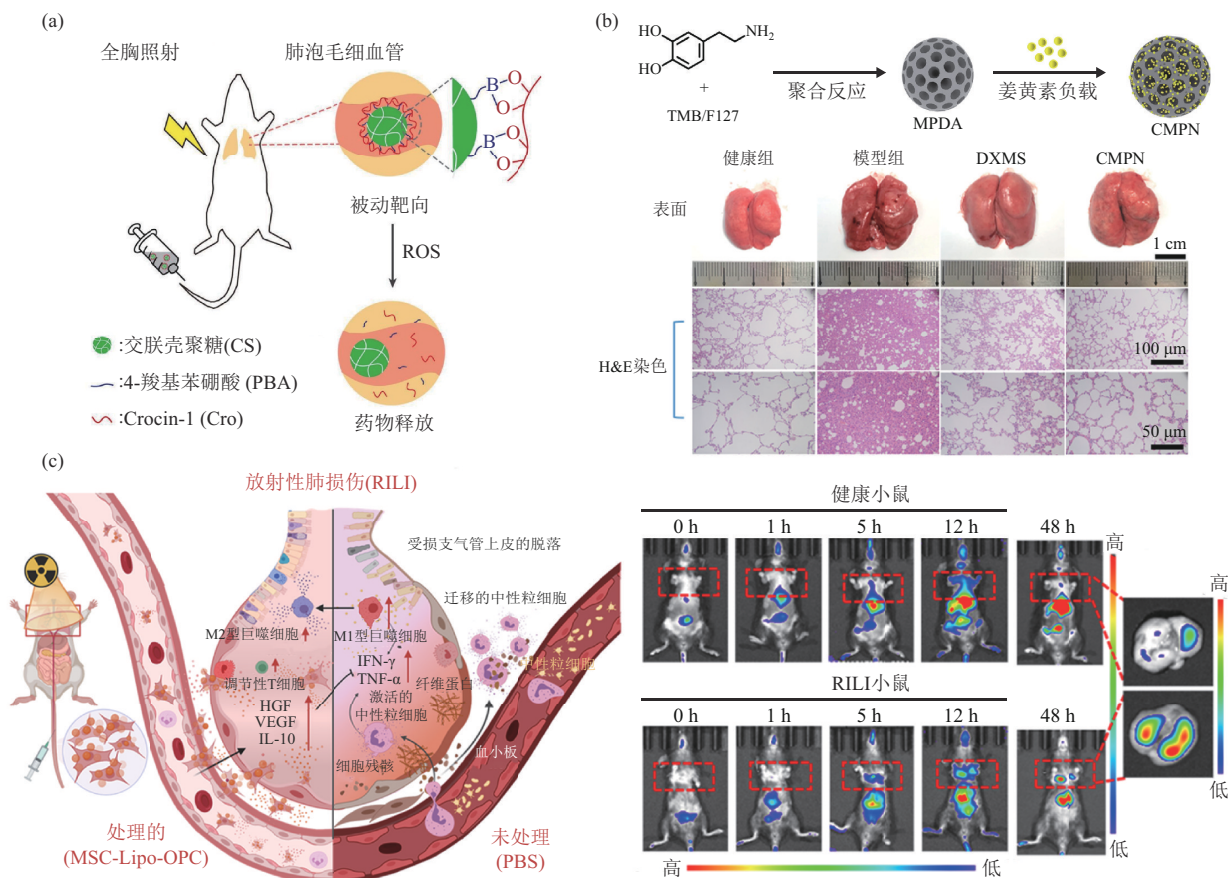


Fig. 4 The strategies for the prevention and treatment of RILI with nanomaterials

图4 放射性肺损伤防治中的纳米材料设计策略

(a) ROS响应性藏红花微球通过减轻肺部炎症和氧化损伤改善RILI^[38]; (b) 可吸入式介孔聚多巴胺通过肺部沉积治疗RILI^[39]; (c) MSC-Lipo-OPC通过肺部靶向缓解放射性肺纤维化^[40]。Crocine-1: 西红花苷1; HGF: 肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor); VEGF: 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor); IL-10: 白介素-10 (interleukin-10); IFN- γ : 干扰素 γ (interferon- γ); TNF- α : 肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α); TMB: 1,3,5-三甲苯 (1,3,5-trimethylbenzen); F127: 普朗尼克F127 (Pluronic F127); MPDA: 介孔聚多巴胺 (PDA) 纳米颗粒; DXMS: 地塞米松 (Dexamethason)。

将其与PLGA和PS 80自组装, 构建了纳米颗粒(DAPP NPs)。静脉注射后, DAPP NPs具有良好的血脑屏障通透性。在脑损伤的小鼠模型中, DAPP NPs治疗显著减少了脑坏死体积, 减轻了放射性引起的神经元损伤, 对RIBI有较大的保护潜力(图5a)。此外, Li等^[42]合成了金属有机框架纳米颗粒用于递送神经保护剂依达拉奉, 并通过聚乙二醇和Angiopep-2对其表面进行了修饰(EDA@MIL-53(Cr)-P/A)。药物的口服生物利用度和穿越血脑屏障的能力得到较大提升。EDA@MIL-53(Cr)-P/A显著改善了全脑放疗小鼠的认知功能, 具有较好的神经保护能力(图5b)。

全脑放疗可导致小鼠肠道菌群组成发生改变, 进而引发认知障碍和痴呆^[91]。近期研究发现, 肠

道细菌及其代谢物可通过肠-脑轴调节大脑行为和认知功能^[92]。槲皮素具有抗氧化、抗炎活性, 可通过增加双歧杆菌、拟杆菌、梭菌和乳酸杆菌的丰度, 同时减少肠球菌和梭状芽孢杆菌的丰度, 来促进肠道稳态恢复和缓解认知功能障碍^[93]。因此, Hu等^[43]制备了槲皮素包合物的水凝胶(quercetin inclusion complex gels, QICG), 增强了槲皮素的分散性并延长了其在肠道中的释放行为。结果表明, QICG治疗组可以逆转小鼠在头部照射后肠道微生物群相对丰度的变化, 并可以保护肠道微生物群的多样性。由于微生物-肠-脑轴的调节, QICG治疗组的海马区辐射损伤降低, 认知能力提高。因此, QICG可通过调节肠道微生物群, 保护肠道屏障的完整性和功能, 从而减轻RIBI(图5c)。

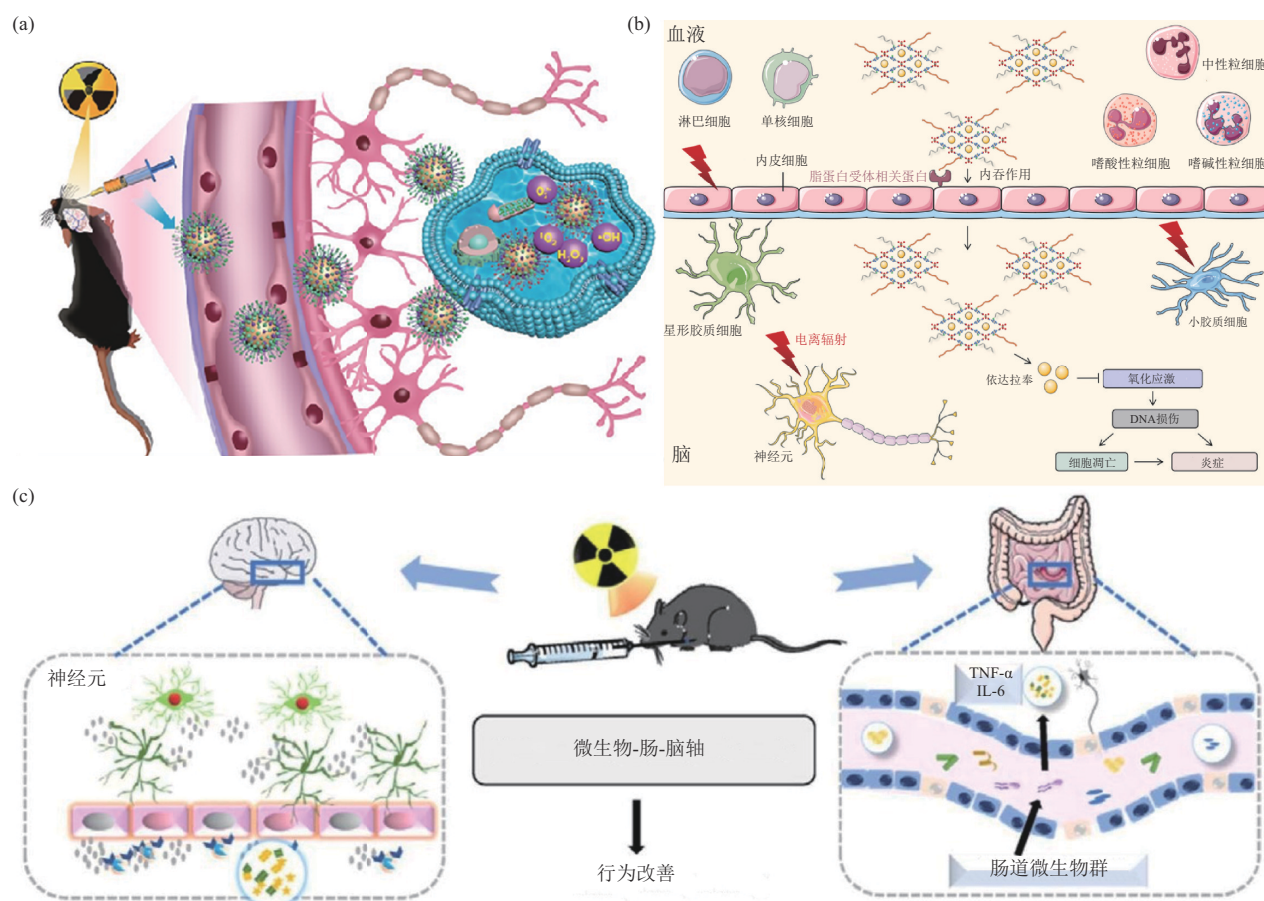


Fig. 5 Novel approaches for treating RIBI with nanomaterials

图5 放射性脑损伤治疗中的纳米材料设计策略

(a) DAPP纳米载体通过穿透血脑屏障减轻RIBI^[41]; (b) EDA@MIL-53(Cr)-P/A通过改善依达拉奉的血脑屏障通透性增强RIBI的治疗效果^[42]; (c) QICG通过微生物-肠-脑轴的调节缓解RIBI并改善认知功能^[43]。

2.6 放射性心脏损伤

放射性心脏病 (radiation-induced heart disease, RIHD) 的并发症主要包括心肌病、心肌纤维化、心包积液和心包炎等^[94]。天然食品复合材料对人体的生物安全风险较小, 也易于临床转化, 因此食品级放射防护剂的纳米化对于新型放射防护剂的开发具有重要意义^[95]。例如, Dai等^[44]利用具有抗氧化活性的灵芝孢子油 (GLSO) 设计了纳米药物 GLSO@P188/PEG400。与照射组相比, GLSO@P188/PEG400显著减轻了心脏组织的损伤和纤维化 (图6a)。此外, 已证明丹参、当归、黄芪等中草药可以缓解放射性心脏纤维化^[96]。北虫草 (*Cordyceps militaris*, CM) 的主要活性成分虫草素可以通过抑制细胞衰老来预防辐射溃疡^[97]。Liu等^[45]将具有抗氧化、抗炎和免疫调节的作用

的硒 (Se) 元素负载于CM上, 开发了口服药物 Se@CM。Se@CM表现出较强的抗氧化特性, 通过清除ROS减少内质网应激并防止心脏氧化损伤。而且, Se@CM可以解除X射线诱导的细胞周期G2/M期阻滞, 恢复细胞增殖。此外, Se@CM还通过增加CD8⁺、CD4⁺T细胞和M2巨噬细胞的比例来增强小鼠的免疫力 (图6b)。最近Karam等^[46]研究了二甲双胍纳米颗粒 (MTF-NPs) 在预防放射性心脏纤维化和炎症中的作用。MTF-NPs通过趋化因子C-X-C配体1 (chemokine C-X-C motif ligand 1, CXCL1)/转化生长因子β (transforming growth factor-β, TGF-β) 通路发挥保护作用, 降低了心脏组织中的肌钙蛋白、TGF-β和NF-κB的水平, 有效缓解γ射线导致的心肌细胞变性、水肿和纤维化。

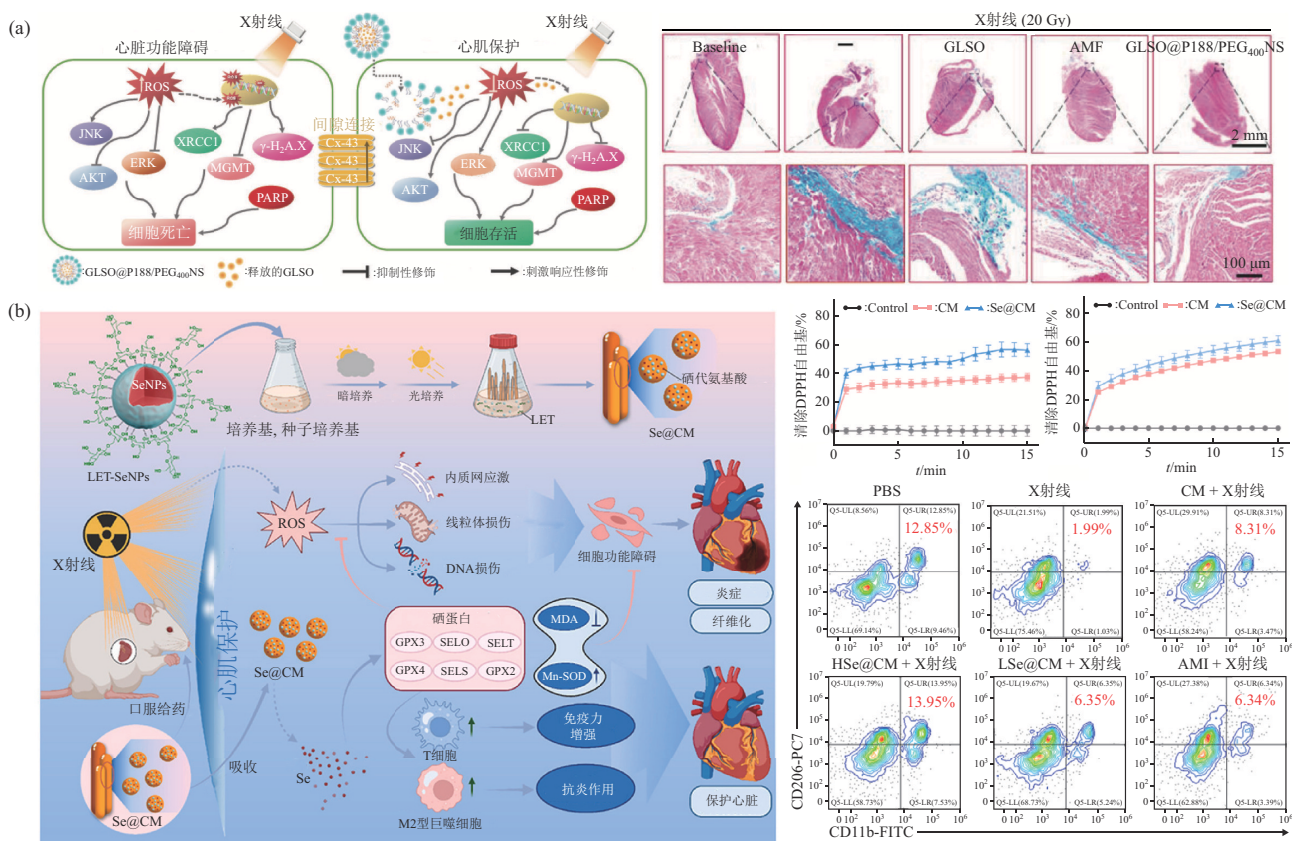


Fig. 6 Innovative strategies for preventing RIHD with nanomaterials

图6 放射性心脏病防护中的纳米材料设计创新策略

(a) GLSO@P188/PEG400NS通过减少辐射诱导的心肌纤维化实现心脏的防护^[44]; (b) Se@CM通过提升心肌抗氧化和免疫调节能力修复RIHD^[45]。JNK: c-Jun氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase); AKT: 蛋白激酶B (protein kinase B, 简称PKB); ERK: 胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase); XRCC1: X射线修复交叉互补蛋白1 (X-ray repair cross-complementing protein 1); MGMT: O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶 (O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase); γ -H₂A.X: 磷酸化组蛋白H₂A.X (phospho-histone H2A.X (Ser139)); PARP: 多腺苷二磷酸核糖聚合酶 (poly (ADP-ribose) polymerase); AMF: 氨磷汀 (Amifostin, 也称WR-272); SeNPs: 硒纳米颗粒 (selenium nanoparticles); LET: 香菇多糖 (lentinan); LET-SeNPs: 香菇多糖修饰的硒纳米颗粒 (lentinan-modified selenium nanoparticles); GPX: 谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase); SELS: 硒蛋白S (selenoprotein S); SELO: 硒蛋白O (selenoprotein O); SELT: 硒蛋白T (selenoprotein T); MDA: 丙二醛 (malondialdehyde); Mn-SOD: 锰超氧化物歧化酶 (manganese-superoxide dismutase)。

2.7 放射性口腔黏膜损伤

鼻咽部恶性淋巴瘤、鼻咽癌、口腔肿瘤等放疗过程中会引起放射性口腔黏膜炎 (radiation-induced oral mucositis, RIOM)^[98]。RIOM的特点是表皮和黏膜上皮细胞的完全破坏, 以及继发感染, 导致进食和咀嚼的疼痛, 进而造成营养不良^[99]。Zhang等^[47]设计了四面体框架核酸药物递送系统 (Cur-TFNAS) 用于具有辐射防护作用姜黄素的递送。TFNAs可以快速穿越口腔黏膜细胞的细胞膜并通过孔介导的内吞作用进入细胞, 增强了姜黄素的水溶性和膜渗透效率^[100]。与游离姜黄素相比, Cur-TFNAS能够减少放射后小鼠舌头的溃疡面积, 有效预防和减缓RIOM的发生 (图7a)。

局部给药到口腔黏膜处是治疗RIOM简单且安全的给药途径^[101]。然而, 由于口腔潮湿的环境、口腔运动和唾液侵蚀, 辐射防护剂难以在口腔黏膜中维持有效浓度^[102]。受海鞘黏附蛋白中3,4,5-三羟基苯丙氨酸 (TOPA) 强水下黏附性的启发^[103], Zhao等^[48]设计了一种负载富勒醇的TOPA片段修饰的多功能水凝胶 (MGAF), 用于RIOM的防治。MGAF水凝胶在口腔黏膜处黏附, 阻止了口腔运动和唾液冲刷下富勒醇的流失。此外, MGAF水凝胶还能维持口腔微生物群的稳态, 防止RIOM的进一步恶化^[104]。因此, MGAF水凝胶能够克服RIOM防治的临床问题, 具有一定应用潜力 (图7b)。

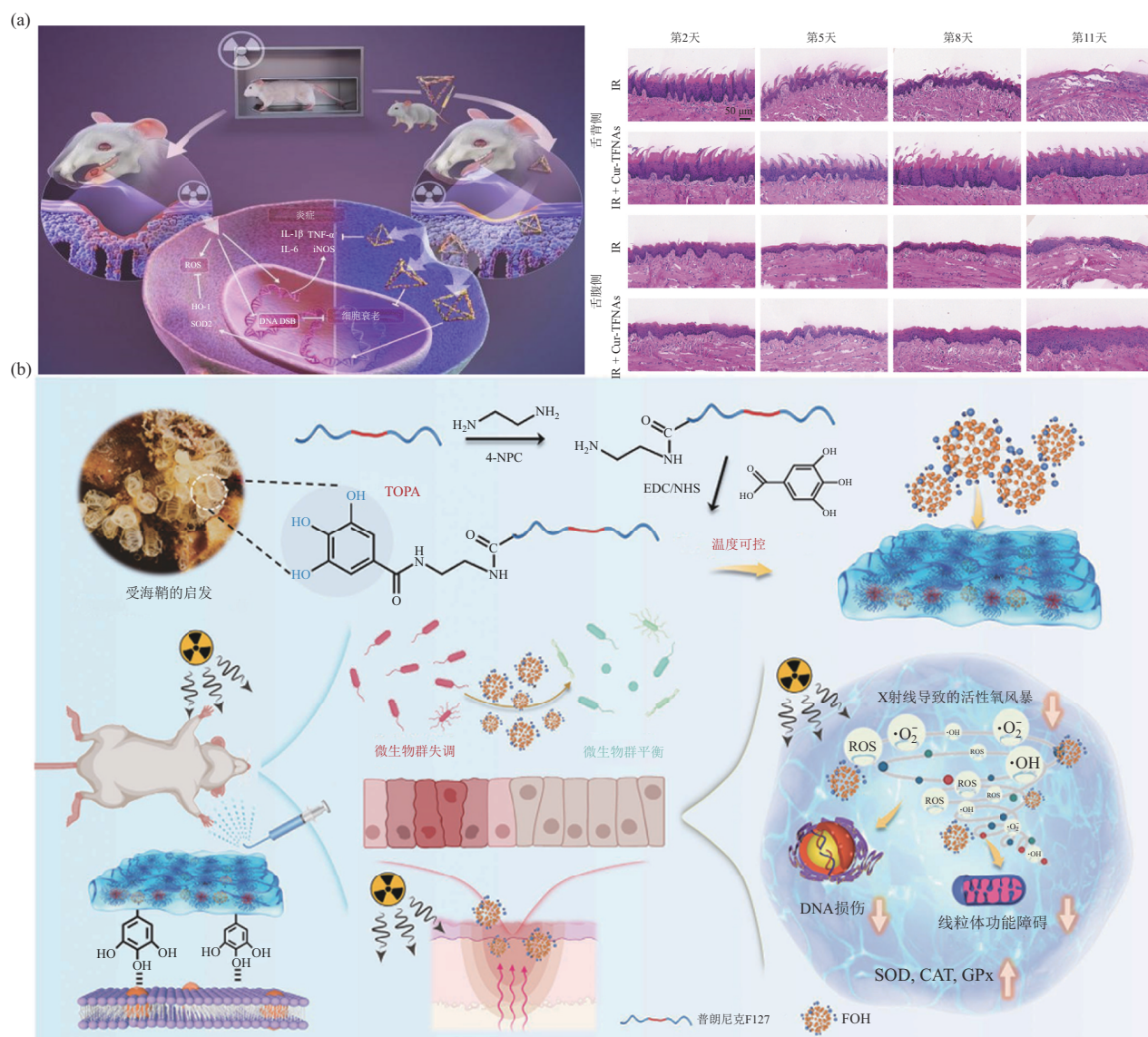


Fig. 7 Strategies for preventing RIOM with nanomaterials

图7 放射性口腔黏膜炎防护中的纳米材料设计策略

(a) Cur-TFNAs通过高效递送姜黄素预防放射性口腔黏膜炎^[47]；(b) 负载富勒醇的仿生黏附水凝胶缓解RIOM并维持口腔菌群平衡^[48]。HO-1: 血红素加氧酶1 (heme oxygenase-1); SOD2: 超氧化物歧化酶2 (superoxide dismutase 2); IL-1 β : 白介素-1 β (interleukin-1 β); iNOS: 诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase); DSB: DNA双链断裂 (double-strand break); TOPA: 3,4,5-三羟基苯丙氨酸 (3,4,5-trihydroxyphenylalanine); FOH: 富勒醇 (free radical sponge, Fullerenols); CAT: 过氧化氢酶 (catalase); GPx: 谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase)。

3 总结与展望

本文详细介绍了纳米材料在辐射损伤防治中的应用进展。首先,介绍了辐射损伤的机制和辐射防护策略。随后,针对具体损伤的器官或组织,列举了典型的纳米材料的设计方案。尽管在利用纳米材料治疗辐射损伤方面已进行了大量探索,但其临床化仍面临如下挑战:

a. 生物安全性。虽然已有大量关于纳米材料毒性和生物分布的研究报告,但体内长期生物安全性的研究仍然不足。因此,需要研究纳米材料在体内长期的生物安全性,以指导其临床应用。此外,需要进一步设计开发生物相容性高、可代谢的纳米材料如纳米簇。就生物模型而言,目前的研究多集中在小鼠,由于小动物器官大小有限,局部辐射损伤实验存在一定限制。因此,在模型建立和量化评估

方面需进行更详细的研究。未来需要进一步探索和优化纳米药物的设计,以提高其在特定损伤部位的靶向和滞留,减少全身毒性。

b. 纳米材料优化设计。可控释放和智能响应型纳米材料将成为未来辐射防护材料设计的重点方向。例如,开发ROS响应型纳米材料,实现辐射损伤部位的靶向药物释放,从而达到“按需”防护的目的。类似地,设计对pH、酶或温度等刺激敏感的纳米材料有望在未来提供更精准和高效的防护效果。

c. 辐射防护机制。目前,关于纳米材料用于辐射防护的研究多集中在防护效果的评价,而相应的防护机制未深入讨论。应结合高通量靶点筛选的方法,如蛋白质组学和转录组学,可以在受辐射刺激的细胞和组织中筛选出因纳米材料作用而显著变化的分子靶点和信号通路,并利用分子生物学工具对主要靶点进行深入研究。研究辐射保护剂的协同作用,通过纳米材料实现多药联合或协同治疗,提高辐射防护效果。

d. 临床疗效。目前纳米材料多处于临床前研究阶段,主要集中于保护胃肠道、皮肤和肺等器官。尽管辐射诱发的眼睛、肝脏和脾脏疾病较为常见,但相关研究较少。因此,需扩展研究范围至其他器官的损伤。此外,需针对不同类型的放射性损伤,开发个性化的纳米递送系统,以满足临床需求。此外,纳米材料的体内代谢和清除机制需要深入了解。与传统小分子药物不同,纳米材料可能在肝脏等部位富集。因此未来的研究应阐明不同纳米材料在体内的降解、代谢和清除。在提高纳米材料稳定性的同时保证其可降解性,是临床转化的关键。

总之,纳米技术在辐射防护和治疗中的应用具有巨大的潜力。随着材料科学、分子生物学和临床医学的交叉融合,通过不断的创新和优化纳米材料的结构与功能,高效低毒的纳米辐射防护剂有望成为未来辐射防护领域的重要工具,为患者提供安全有效的治疗方案。

参 考 文 献

- [1] Pei P, Wang Y, Shen W, *et al.* Oxygen-driven cuproptosis synergizes with radiotherapy to potentiate tumor immunotherapy. *Aggregate*, 2024, **5**(3): e484
- [2] Liu D, Wei M, Yan W, *et al.* Potential applications of drug delivery technologies against radiation enteritis. *Expert Opin Drug Deliv*, 2023, **20**(4): 435-455
- [3] Ji L, Cui P, Zhou S, *et al.* Advances of amifostine in radiation protection: administration and delivery. *Mol Pharm*, 2023, **20**(11): 5383-5395
- [4] Khan A U, Qutob M, Gacem A, *et al.* Investigation of a broad diversity of nanoparticles, including their processes, as well as toxicity testing in diverse organs and systems. *Toxicology*, 2024, **509**: 153985
- [5] Liu T, Yang Q, Zheng H, *et al.* Multifaceted roles of a bioengineered nanoreactor in repressing radiation-induced lung injury. *Biomaterials*, 2021, **277**: 121103
- [6] Zhang D, Zhong D, Ouyang J, *et al.* Microalgae-based oral microcarriers for gut microbiota homeostasis and intestinal protection in cancer radiotherapy. *Nat Commun*, 2022, **13**(1): 1413
- [7] Zhou D, Hao J, Li D, *et al.* An injectable miR181a-IFI6 nanoparticles promote high-quality healing of radiation-induced skin injury. *Mater Today Adv*, 2022, **15**: 100267
- [8] Liu Y, Wang C, Liu R, *et al.* Adhesive ergothioneine hyaluronate gel protects against radiation gastroenteritis by alleviating apoptosis, inflammation, and gut microbiota dysbiosis. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, **15**(16): 19833-19846
- [9] Agosteo S, Rollet S, Silari M, *et al.* Dosimetry in radiation fields around high-energy proton accelerators. *Radiat Meas*, 2008, **43**(2/3/4/5/6): 1024-1032
- [10] Colmenares R, Carrión-Marchante R, Martín M E, *et al.* Dependence of induced biological damage on the energy distribution and intensity of clinical intra-operative radiotherapy electron beams. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(13): 10816
- [11] Nickoloff J A, Sharma N, Taylor L. Clustered DNA double-strand breaks: biological effects and relevance to cancer radiotherapy. *Genes*, 2020, **11**(1): 99
- [12] Wang J S, Wang H J, Qian H L. Biological effects of radiation on cancer cells. *Mil Med Res*, 2018, **5**(1): 20
- [13] Gopakumar G, Unger I, Slavíček P, *et al.* Radiation damage by extensive local water ionization from two-step electron-transfer-mediated decay of solvated ions. *Nat Chem*, 2023, **15**(10): 1408-1414
- [14] Gupta A, Luong J H T, Gedanken A. Zirconium-coated β -cyclodextrin nanomaterials for biofilm eradication. *ACS Appl Bio Mater*, 2023, **6**(12): 5470-5480
- [15] Corsi F, Deidda Tarquini G, Urbani M, *et al.* The impressive anti-inflammatory activity of cerium oxide nanoparticles: more than redox?. *Nanomaterials (Basel)*, 2023, **13**(20): 2803
- [16] Goyal M M, Basak A. Hydroxyl radical generation theory: a possible explanation of unexplained actions of mammalian catalase. *Int J Biochem Mol Biol*, 2012, **3**(3): 282-289
- [17] de Almeida A J P O, de Oliveira J C P L, da Silva Pontes L V, *et al.* ROS: basic concepts, sources, cellular signaling, and its implications in aging pathways. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, **2022**: 1225578
- [18] Ahmadi Kamalabadi M, Ostadebrahimi H, Koosha F, *et al.* Gd-GQDs as nanotheranostic platform for the treatment of HPV-positive oropharyngeal cancer. *Med Oncol*, 2024, **41**(8): 205
- [19] Jassi C, Kuo W W, Kuo C H, *et al.* Mediation of radiation-induced

- bystander effect and epigenetic modification: the role of exosomes in cancer radioresistance. *Heliyon*, 2024, **10**(14): e34460
- [20] Xiao C, He N, Liu Y, *et al.* Research progress on biodosimeters of ionizing radiation damage. *Radiat Med Prot*, 2020, **1**(3): 127-132
- [21] Garg T K, Garg S, Miousse I R, *et al.* Modulation of hematopoietic injury by a promising radioprotector, gamma-tocotrienol, in rhesus macaques exposed to partial-body radiation. *Radiat Res*, 2024, **201**(1): 55-70
- [22] Şahin C, Aras S, Mirapoğlu S, *et al.* Effect of probiotics and melatonin on inflammatory cytokines and oxidative stress status in distant organs after local radiotherapy: an experimental study. *Int J Radiat Res*, 2023, **21**(4): 615-619
- [23] Yang Y, Yang J, Zhu J, *et al.* A DNA tetrahedron-based nanosuit for efficient delivery of amifostine and multi-organ radioprotection. *Bioact Mater*, 2024, **39**: 191-205
- [24] Liang H, Ao Y, Li W, *et al.* Injectable bone marrow microniches by co-culture of HSPCs with MSCs in 3D microscavolds promote hematopoietic reconstitution from acute lethal radiation. *Bioact Mater*, 2022, **22**: 453-465
- [25] Moeller B J, Dreher M R, Rabbani Z N, *et al.* Pleiotropic effects of HIF-1 blockade on tumor radiosensitivity. *Cancer Cell*, 2005, **8**(2): 99-110
- [26] Wang Y, Cheng Y, Zhang P, *et al.* FG-4592 protected haematopoietic system from ionising radiation in mice. *Immunology*, 2024, **172**(4): 614-626
- [27] Himburg H A, Doan P L, Quarmyne M, *et al.* Dickkopf-1 promotes hematopoietic regeneration via direct and niche-mediated mechanisms. *Nat Med*, 2017, **23**(1): 91-99
- [28] Zhang Y, Huang Y, Li Z, *et al.* Exploring natural products as radioprotective agents for cancer therapy: mechanisms, challenges, and opportunities. *Cancers (Basel)*, 2023, **15**(14): 3585
- [29] Li H, Liang X, Duan J, *et al.* ROS-responsive EPO nanoparticles ameliorate ionizing radiation-induced hematopoietic injury. *Biomater Sci*, 2021, **9**(19): 6474-6485
- [30] Yu X, Li M, Zhu L, *et al.* Amifostine-loaded armored dissolving microneedles for long-term prevention of ionizing radiation-induced injury. *Acta Biomater*, 2020, **112**: 87-100
- [31] Yang L, Ran H, Yin Y, *et al.* Mitochondrial targeted cerium oxide nanoclusters for radiation protection and promoting hematopoiesis. *Int J Nanomedicine*, 2024, **19**: 6463-6483
- [32] Wang C, Zhao M, Xie J, *et al.* Fullerenol@nano-montmorillonite nanocomposite as an efficient radioprotective agent for ameliorating radioactive duodenal injury. *Chem Eng J*, 2022, **427**: 131725
- [33] Wang C, Zhao M, Xie J, *et al.* Colon-targeted release of gel microspheres loaded with antioxidative fullerenol for relieving radiation-induced colon injury and regulating intestinal flora. *Adv Healthc Mater*, 2023, **12**(30): e2301758
- [34] Feng Y, Luo X, Li Z, *et al.* A ferroptosis-targeting ceria anchored halloysite as orally drug delivery system for radiation colitis therapy. *Nat Commun*, 2023, **14**(1): 5083
- [35] Hao Y, Li H, Guo J, *et al.* Bio-inspired antioxidant heparin-mimetic peptide hydrogel for radiation-induced skin injury repair. *Adv Healthc Mater*, 2023, **12**(20): 2203387
- [36] Wang H, Mu G, Cai X, *et al.* Glucopeptide superstructure hydrogel promotes surgical wound healing following neoadjuvant radiotherapy by producing NO and anticellular senescence. *Adv Healthc Mater*, 2024, **13**(20): 2400406
- [37] Feng Z, Zhang Y, Yang C, *et al.* Bioinspired and inflammation-modulatory glycopeptide hydrogels for radiation-induced chronic skin injury repair. *Adv Healthc Mater*, 2023, **12**(1): e2201671
- [38] Wang L, Liu C, Lu W, *et al.* ROS-sensitive Crocin-loaded chitosan microspheres for lung targeting and attenuation of radiation-induced lung injury. *Carbohydr Polym*, 2023, **307**: 120628
- [39] Chen T, Zhuang B, Huang Y, *et al.* Inhaled curcumin mesoporous polydopamine nanoparticles against radiation pneumonitis. *Acta Pharm Sin B*, 2022, **12**(5): 2522-2532
- [40] Zhou H, Zhang Y, Pei P, *et al.* Liposome-anchored mesenchymal stem cells for radiation pneumonia/fibrosis treatment. *Biomaterials*, 2023, **300**: 122202
- [41] Zhao X, Cheng J, Gui S, *et al.* Amifostine-loaded nanocarrier traverses the blood-brain barrier and prevents radiation-induced brain injury. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, **15**(12): 15203-15219
- [42] Li X, Hua S, Zhong D, *et al.* Metal-organic framework-edaravone nanoparticles for radiotherapy-induced brain injury treatment. *Biomaterials*, 2025, **314**: 122868
- [43] Hu J, Jiao W, Tang Z, *et al.* Quercetin inclusion complex gels ameliorate radiation-induced brain injury by regulating gut microbiota. *Biomed Pharmacother*, 2023, **158**: 114142
- [44] Dai C, He L, Ma B, *et al.* Facile nanolization strategy for therapeutic ganoderma lucidum spore oil to achieve enhanced protection against radiation-induced heart disease. *Small*, 2019, **15**(36): e1902642
- [45] Liu C, Wang W, Lai H, *et al.* Biosynthesis of fungus-based oral selenium microcarriers for radioprotection and immuno-homeostasis shaping against radiation-induced heart disease. *Bioact Mater*, 2024, **37**: 393-406
- [46] Karam H M, Lotfy D M, Ibrahim A A, *et al.* A new approach of nano-metformin as a protector against radiation-induced cardiac fibrosis and inflammation via CXCL1/TGF- β pathway. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2024, **397**(9): 6919-6927
- [47] Zhang G, Huang L, Feng M, *et al.* Nano shield: a new tetrahedral framework nucleic acids-based solution to radiation-induced mucositis. *Nanoscale*, 2023, **15**(17): 7877-7893
- [48] Zhao M, Wang C, Ji C, *et al.* Ascidian-inspired temperature-switchable hydrogels with antioxidant fullerenols for protecting radiation-induced oral mucositis and maintaining the homeostasis of oral microbiota. *Small*, 2023, **19**(27): e2206598
- [49] Zhang Y, Chen X, Wang X, *et al.* Insights into ionizing radiation-induced bone marrow hematopoietic stem cell injury. *Stem Cell Res Ther*, 2024, **15**(1): 222
- [50] Mauch P, Constine L, Greenberger J, *et al.* Hematopoietic stem cell compartment: acute and late effects of radiation therapy and

- chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, **31**(5): 1319-1339
- [51] Ozdemir Z N, Civriz Bozdağ S. Graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Apher Sci*, 2018, **57**(2): 163-167
- [52] Wei Y, Gong Y, Wei S, *et al.* Protection of the hematopoietic system against radiation-induced damage: drugs, mechanisms, and developments. *Arch Pharm Res*, 2022, **45**(8): 558-571
- [53] Vasileva R, Chaprazov T. Evaluation of recombinant human erythropoietin as a promoter of bone healing in cats with femoral fractures. *Open Vet J*, 2024, **14**(4): 1012-1018
- [54] Alizadeh B, Zarghi A, Aboofazeli R, *et al.* Application of supramolecular technology for the delivery of erythropoietin: synthesis of β -cyclodextrin-erythropoietin inclusion complex *via* a host-guest interaction. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2023, **84**: 104460
- [55] Al-Nimry S, Abu Dayah A. Implication of microneedles for ocular drug delivery systems. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2024, **98**: 105841
- [56] Liu Y, Li H, Liu W, *et al.* Design of monovalent cerium-based metal organic frameworks as bioinspired superoxide dismutase mimics for ionizing radiation protection. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, **14**(49): 54587-54597
- [57] Shimura T, Sunaga K, Yamazaki M, *et al.* Nuclear DNA damage-triggered ATM-dependent AMPK activation regulates the mitochondrial radiation response. *Int J Radiat Biol*, 2024, **100**(4): 584-594
- [58] Guo M, Zhao R, Liu H, *et al.* Ligand-modulated catalytic selectivity of Ag clusterzyme for relieving multiorgan injury *via* inhabiting acute oxidative stress. *Bioconjug Chem*, 2021, **32**(11): 2342-2352
- [59] Guo J, Yang H, Liu Y, *et al.* Atomically precise silver clusterzymes protect mice from radiation damages. *J Nanobiotechnology*, 2021, **19**(1): 377
- [60] Gao D, Zhang H, Sun W, *et al.* Radiation-induced intestinal injury: molecular mechanisms and therapeutic status. *DNA Cell Biol*, 2024, **43**(11): 537-548
- [61] Joshi H A, Patwardhan R S, Sharma D, *et al.* Pre-clinical evaluation of an innovative oral nano-formulation of baicalein for modulation of radiation responses. *Int J Pharm*, 2021, **595**: 120181
- [62] Helen Chan O, Stewart B H. Physicochemical and drug-delivery considerations for oral drug bioavailability. *Drug Discov Today*, 1996, **1**(11): 461-473
- [63] Chen W, Yan A, Sun T, *et al.* Self-nanomicellizing solid dispersion: a promising platform for oral drug delivery. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2024, **241**: 114057
- [64] Afifi A N A M, Powerski M, Jechorek D, *et al.* Radiation-induced damage in the upper gastrointestinal tract: clinical presentation, diagnostic tests and treatment options. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2020, **48/49**: 101711
- [65] Jervoise N, Andreyev H, Wotherspoon A, Denham J W, *et al.* Defining pelvic-radiation disease for the survivorship era. *Lancet Oncol*, 2010, **11**(4): 310-312
- [66] Nunes R, Sarmiento B, das Neves J. Formulation and delivery of anti-HIV rectal microbicides: advances and challenges. *J Control Release*, 2014, **194**: 278-294
- [67] Lee H B, Kim Y S, Park H Y. Pectic polysaccharides: targeting gut microbiota in obesity and intestinal health. *Carbohydr Polym*, 2022, **287**: 119363
- [68] Ji Q, Fu S, Zuo H, *et al.* ACSL4 is essential for radiation-induced intestinal injury by initiating ferroptosis. *Cell Death Discov*, 2022, **8**(1): 332
- [69] Stockwell B R. Ferroptosis turns 10: emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications. *Cell*, 2022, **185**(14): 2401-2421
- [70] Lee H J, Kim M. Skin barrier function and the microbiome. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(21): 13071
- [71] Xue Q, Lai H, Zhang H, *et al.* Selenium attenuates radiation colitis by regulating cGAS-STING signaling. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, **11**(44): e2403918
- [72] Cui J, Wang T J, Zhang Y X, *et al.* Molecular biological mechanisms of radiotherapy-induced skin injury occurrence and treatment. *Biomed Pharmacother*, 2024, **180**: 117470
- [73] Nazarzadeh Zare E, Khorsandi D, Zarepour A, *et al.* Biomedical applications of engineered heparin-based materials. *Bioact Mater*, 2023, **31**: 87-118
- [74] Yang Z, Gao J, Zheng J, *et al.* Efficacy and safety of PD-1 blockade plus long-course chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (NECTAR): a multi-center phase 2 study. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, **9**(1): 56
- [75] Ruprecht N A, Singhal S, Schaefer K, *et al.* A review: multi-omics approach to studying the association between ionizing radiation effects on biological aging. *Biology (Basel)*, 2024, **13**(2): 98
- [76] Wang Y, Jin S, Guo Y, *et al.* Cordycepin-loaded dental pulp stem cell-derived exosomes promote aged bone repair by rejuvenating senescent mesenchymal stem cells and endothelial cells. *Adv Healthc Mater*, 2025, **14**(2): e2402909
- [77] Ramesh T, Yoo S K, Kim S W, *et al.* Cordycepin (3'-deoxyadenosine) attenuates age-related oxidative stress and ameliorates antioxidant capacity in rats. *Exp Gerontol*, 2012, **47**(12): 979-987
- [78] Kim S Y, Nair M G. Macrophages in wound healing: activation and plasticity. *Immunol Cell Biol*, 2019, **97**(3): 258-267
- [79] Qian Y, Ding J, Zhao R, *et al.* Intrinsic immunomodulatory hydrogels for chronic inflammation. *Chem Soc Rev*, 2025, **54**(1): 33-61
- [80] Kuipers M E, van Doorn-Wink K C J, Hiemstra P S, *et al.* Predicting radiation-induced lung injury in patients with lung cancer: challenges and opportunities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2024, **118**(3): 639-649
- [81] Yen A, Westover K D. Case Report: resolution of radiation pneumonitis with androgens and growth hormone. *Front Oncol*, 2022, **12**: 948463
- [82] Zhao L, Sun Y, Fu Q, *et al.* Emerging nanoradiosensitizers and nanoradioprotectants for enhanced cancer theranostics. *Chem Eng*

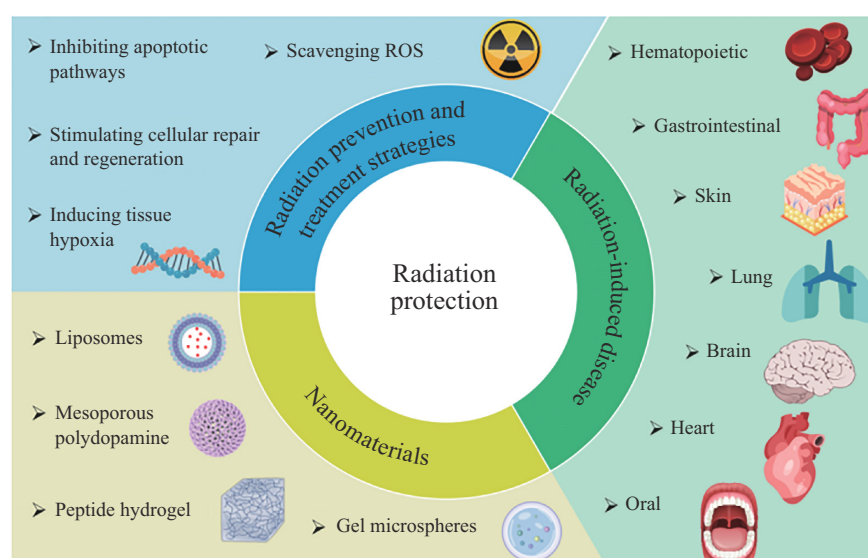
- J, 2024, **501**: 157554
- [83] Ding Y, Ma L, He L, *et al.* A strategy for attenuation of acute radiation-induced lung injury using crocetin from gardenia fruit. *Biomed Pharmacother*, 2022, **149**: 112899
- [84] Kuzmov A, Minko T. Nanotechnology approaches for inhalation treatment of lung diseases. *J Control Release*, 2015, **219**: 500-518
- [85] Lu W, Yan L, Tang X, *et al.* Efficacy and safety of mesenchymal stem cells therapy in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Transl Med*, 2024, **22**(1): 550
- [86] Simó M, Rodríguez-Fornells A, Navarro V, *et al.* Mitigating radiation-induced cognitive toxicity in brain metastases: more questions than answers. *Neurooncol Adv*, 2024, **6**(1): vdae137
- [87] Marazziti D, Baroni S, Catena-Dell'Osso M, *et al.* Cognitive, psychological and psychiatric effects of ionizing radiation exposure. *Curr Med Chem*, 2012, **19**(12): 1864-1869
- [88] Fu M, Zhang Y, Peng B, *et al.* All-trans retinoic acid inhibits glioblastoma progression and attenuates radiation-induced brain injury. *JCI Insight*, 2024, **9**(21): e179530
- [89] Yang M, Chen J, Wei W. Dimerization of glucocorticoid receptors and its role in inflammation and immune responses. *Pharmacol Res*, 2021, **166**: 105334
- [90] Spence A M, Krohn K A, Edmondson S W, *et al.* Radioprotection in rat spinal cord with WR-2721 following cerebral lateral intraventricular injection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1986, **12**(8): 1479-1482
- [91] Wang X, Guo L, Qin T, *et al.* Effects of X-ray cranial irradiation on metabolomics and intestinal flora in mice. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2024, **270**: 115898
- [92] Guo H, Chou W C, Lai Y, *et al.* Multi-omics analyses of radiation survivors identify radioprotective microbes and metabolites. *Science*, 2020, **370**(6516): eaay9097
- [93] Xie J, Song W, Liang X, *et al.* Protective effect of quercetin on streptozotocin-induced diabetic peripheral neuropathy rats through modulating gut microbiota and reactive oxygen species level. *Biomed Pharmacother*, 2020, **127**: 110147
- [94] Wang H, Wei J, Zheng Q, *et al.* Radiation-induced heart disease: a review of classification, mechanism and prevention. *Int J Biol Sci*, 2019, **15**(10): 2128-2138
- [95] Ouyang F, Li Y, Wang H, *et al.* Aloe emodin alleviates radiation-induced heart disease *via* blocking P4HB lactylation and mitigating kynurenine metabolic disruption. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, **11**(47): e2406026
- [96] Gao J, Hou T. Cardiovascular disease treatment using traditional Chinese medicine: mitochondria as the Achilles' heel. *Biomed Pharmacother*, 2023, **164**: 114999
- [97] Wang Z, Chen Z, Jiang Z, *et al.* Cordycepin prevents radiation ulcer by inhibiting cell senescence *via* NRF2 and AMPK in rodents. *Nat Commun*, 2019, **10**(1): 2538
- [98] Lee C T, Galloway T J. Pathogenesis and amelioration of radiation-induced oral mucositis. *Curr Treat Options Oncol*, 2022, **23**(3): 311-324
- [99] Hutcheson K A, Nurgalieva Z, Zhao H, *et al.* Two-year prevalence of dysphagia and related outcomes in head and neck cancer survivors: an updated SEER-Medicare analysis. *Head Neck*, 2019, **41**(2): 479-487
- [100] Zhang T, Tian T, Zhou R, *et al.* Design, fabrication and applications of tetrahedral DNA nanostructure-based multifunctional complexes in drug delivery and biomedical treatment. *Nat Protoc*, 2020, **15**(8): 2728-2757
- [101] Xiang Y, Zhuge P, Qi X, *et al.* A cuttlefish ink nanoparticle-reinforced biopolymer hydrogel with robust adhesive and immunomodulatory features for treating oral ulcers in diabetes. *Bioact Mater*, 2024, **39**: 562-581
- [102] Zhang W, Bao B, Jiang F, *et al.* Promoting oral mucosal wound healing with a hydrogel adhesive based on a phototriggered S-nitrosylation coupling reaction. *Adv Mater*, 2021, **33**(48): e2105667
- [103] Cho J H, Lee J S, Shin J, *et al.* Ascidian-inspired fast-forming hydrogel system for versatile biomedical applications: pyrogallol chemistry for dual modes of crosslinking mechanism. *Adv Funct Mater*, 2018, **28**(6): 1705244
- [104] Lu L, Li F, Gao Y, *et al.* Microbiome in radiotherapy: an emerging approach to enhance treatment efficacy and reduce tissue injury. *Mol Med*, 2024, **30**(1): 105

Application of Nanomaterials in The Prevention and Treatment of Radiation-induced Injury*

WANG Qing-Qing, LIU Ya, LIU Wei**, LONG Wei**

(Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China)

Graphical abstract



Abstract Radiation-induced injury is a key factor in determining the prognosis of patients undergoing radiotherapy, highlighting the significant clinical importance of developing drugs for radiation prevention and treatment. Especially in oncology, radiation-induced injury remains a pivotal determinant of therapeutic outcomes, because of its direct correlation with normal tissue damage during radiotherapy. Efforts to mitigate or treat such injury are thus paramount in enhancing the overall safety and efficacy of cancer treatment. Novel nanomedicines with prolonged systemic circulation, versatile drug-loading capacities, enhanced tissue retention, and stimuli responsiveness exhibit unique advantages in the treatment and prevention of radiation-induced diseases, as they can be designed based on the specific microenvironment of radiation-damaged tissues, which offers innovative solutions to address the limitations of conventional radioprotectors such as short half-life, poor tissue targeting, and systemic side effects. This review thus aims to provide an overview of recent advance in the design and

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (32401195), the Fundamental Research Funds for the Central Universities (3332023064), and Chinese Academy of Medical Sciences Innovation Fund for Medical Sciences (2021-I2M-1-042).

** Corresponding author.

LIU Wei. Tel: 86-18222651298, E-mail: liuwei@irm-cams.ac.cn

LONG Wei. Tel: 86-22-85683042, E-mail: longway@irm-cams.ac.cn

Received: December 6, 2024 Accepted: March 18, 2025

application of nanomaterials for radiation prevention and treatment. Generally, ionizing radiation damages cells either by inducing DNA double-strand breaks or through the generation of reactive oxygen species (ROS). The resulting oxidative stress would disrupt the structural integrity of cell membranes, proteins, and nucleic acids, leading to apoptosis, chronic inflammation, and systemic effects across multiple systems, including hematopoietic system, gastrointestinal tract, skin, lungs, brain, and heart. Radiation protection strategies focus on scavenging ROS, stimulating cellular repair and regeneration, inducing tissue hypoxia, and inhibiting apoptotic pathways. Recent advances in nanomedicine have introduced novel approaches for targeted and efficient radiation protection and treatment. For radiation-induced hematopoietic injury, nanoparticles can be designed to promote red and white blood cell regeneration while reducing oxidative stress. To address radiation-induced gastrointestinal injuries, nanomaterials enable localized antioxidant delivery and extended intestinal retention, effectively relieving radiation enteritis by scavenging ROS and modulating gut microbiota. For radiation-induced skin injuries, self-assembling peptide hydrogels that mimic the extracellular matrix can serve as effective scaffolds for wound healing. These hydrogels exhibit excellent antioxidant properties, stimulating angiogenesis, and accelerating the recovery of radiation dermatitis. In cases of radiation-induced brain damage, nanoparticles were designed to cross the blood-brain barrier to rescue neuronal damage and protect cognitive function. This review provides an in-depth insight into the mechanisms underlying radiation-induced injuries and highlights how nanomaterial were constructed according to the specific injury. Therefore, nanotechnology endowers drugs with transformative potential for preventing and treating radiation-induced injuries. Despite significant progress in nanomedicine, there are still challenges in long-term biocompatibility, precise targeting of damaged tissues, and scalable manufacturing. In addition, an in-depth understanding of the interactions between nanomaterials and biological systems remains to be covered. Future efforts should focus on optimizing design strategies, enhancing clinical translatability, and ensuring long-term safety, ultimately improving patient outcomes. Besides, expanding research into other radiation-induced diseases, such as radiation-induced ophthalmic disorders and hepatic injuries, may diversify therapeutic options.

Key words radiation-induced diseases, radiation-induced injuries, radiation protection, nanomaterials

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0509

CSTR: 32369.14.pibb.20240509