



基于磁性纳米材料的肿瘤靶向治疗研究进展*

唐倩倩^{1,2,3)} 吴荣谦^{1,2,3)} 樊海明⁵⁾ 刘晓丽^{1,4)**} 吕毅^{1,2,3)**}⁽¹⁾ 西安交通大学第一附属医院Med-X研究院再生与重建医学研究所, 西安 710049;⁽²⁾ 西安交通大学第一附属医院精准外科与再生医学国家地方联合工程研究中心, 西安 710061;⁽³⁾ 西安交通大学第一附属医院陕西省再生医学与外科工程研究中心, 西安 710061;⁽⁴⁾ 西北大学生命科学学院, 西安 710069; ⁽⁵⁾ 西北大学化学与材料科学学院, 西安 710127)

摘要 磁性纳米材料具有独特的磁学性质, 可响应外磁场, 产生力、热等效应。如在静磁场下将药物磁靶向递送至肿瘤部位; 低频交变磁场下可将纳米药物主动渗透至病灶部位, 实现瘤内均一分布; 中频交变磁场作用下磁滞损耗产生热和增强的活性氧, 用于肿瘤治疗。磁性纳米材料同时具有尺寸依赖的磁学性质以及表面多功能化等特点, 可将磁靶向、分子靶向以及磁热疗联合。此外, 磁性纳米材料具有磁共振成像性能以及纳米酶催化特性, 使其在肿瘤诊疗一体化治疗方面获得了广泛应用。近年来, 纳米给药系统不断被优化, 基于磁性纳米材料的肿瘤靶向治疗也得到了长足的发展。鉴于此, 本文围绕提高靶向肿瘤治疗效果, 从磁靶向药物治疗、被动靶向磁热疗和主动分子靶向磁热疗、纳米酶特性以及诊疗一体化应用等几方面出发, 综述了基于磁性纳米材料的肿瘤靶向治疗研究进展。

关键词 磁性纳米材料, 纳米药物, 磁靶向药物递送, 靶向磁热疗

中图分类号 O64, Q5

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0023

目前, 恶性肿瘤已成为威胁人类健康的头号杀手^[1], 化疗在恶性肿瘤的治疗中占有主要地位, 然而化疗存在的主要问题是药物生物利用度低, 在肿瘤病灶部位富集度低, 导致疗效低, 同时还引发耐药问题和严重的毒副作用^[2]。因此, 如何将药物精准地输送至肿瘤组织以实现靶向治疗是亟需解决的重大科学问题。1906年, 德国细菌学家Paul Ehrlich^[3]首次提出了靶向治疗的概念。靶向治疗的目的在于提高药物生物利用度, 改善药物在体内的分布, 提高靶区药物浓度, 降低药物在正常组织中的毒性^[4-6]。磁性纳米颗粒可响应外磁场, 产生力、热等效应, 在静磁场作用下磁性纳米颗粒可作为一个传输系统运送生物活性分子(药物、抗体、蛋白质等)至肿瘤部位, 在肿瘤病灶部位定位、定时和靶向释放, 实现肿瘤靶向治疗^[7]; 低频交变磁场下将纳米药物主动渗透至病灶部位, 实现瘤内均一分布^[8]; 中频交变磁场作用下磁滞损耗产生磁热和增强的活性氧^[9-11], 用于肿瘤治疗。此外, 磁性纳米材料具有尺寸依赖的磁学性质以及表面多功能化等特点, 可将磁靶向、分子靶向以及

磁热疗联合, 使其在肿瘤治疗方面获得了广泛应用^[12-13]。

目前磁性纳米材料主要以静脉注射和瘤内注射给药, 瘤内注射已有效地应用于实体瘤, 但在治疗原发性肿瘤或转移瘤方面仍具有一定的局限性, 如多点注射易产生副损伤, 可能导致肿瘤细胞进一步扩散的风险^[14-15]。此外, 瘤内注射颗粒很难完全覆盖肿瘤部位, 很难保证瘤内均一分布, 治疗后可能导致复发等症状^[16-17]。静脉给药是临床上常用的一种方式, 但静脉给药时纳米颗粒需在体内克服一系列生物学屏障, 并经历复杂的多步级联过程, 包括注射进入血液循环、蓄积到肿瘤部位、渗透到肿瘤组织内部、细胞内吞、胞内转运和药物释放。

* 国家自然科学基金(81727802, 82072063, 31901003)和西安交通大学第一附属医院自由探索与创新项目(2021ZYTS-11)资助。

** 通讯联系人。

吕毅 Tel: 13991200581, E-mail: luyi169@xjtu.edu.cn

刘晓丽 Tel: 13028426332, E-mail: liuxiaoli@nwnu.edu.cn

收稿日期: 2022-01-15, 接受日期: 2022-03-25

任意一步效率低下, 都会降低整体递送效果, 据报道可到达靶点的纳米药物不足注射剂量的0.7%^[18-20]。此外, 通过静脉注射系统给药可能导致药物在健康的重要器官内积累, 造成毒性作用^[21]。为了解决纳米药物肿瘤靶向率低和全身毒性的问题, 许多纳米载药递送系统被开发出来, 以增强药物在肿瘤部位的富集, 并有针对性地靶向肿瘤, 以避免或限制脱靶积累和剂量限制性毒性。因此优化设计基于磁性纳米材料的安全、高效纳米给药系统具有重要意义。如设计磁场可控递送/释放的磁纳米给药系统^[22]; 通过调控磁性纳米材料的粒径^[23]以及界面效应(聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)^[24]、脂质体包覆药物^[25]、细胞膜包覆药物^[26])增强其被动靶向效率; 利用磁性纳米材料表面易功能化的特点偶联抗体、多肽等, 主动分子靶向到达肿瘤部位, 提高主动靶向效率^[27-28]。本文围绕提高靶向肿瘤治疗效果, 从磁靶向药物治疗、被动靶向磁热疗和主动分子靶向磁热疗等几方面出发, 综述了基于磁性纳米材料的肿瘤靶向治疗研究进展。

1 磁靶向药物治疗

常用的化疗药物包括有机药物(阿霉素等)、无机药物(铂、钆等)、生物药物(多肽和蛋白质、基因药物等)^[29-31], 磁性纳米材料具有独特的磁学性质, 产生力和热, 常被作为载体负载药物或与药物一起被包覆构建磁性纳米药物载体^[32-34]。目前用于肿瘤治疗的磁性纳米载体主要包括核-壳结构纳米颗粒(由二氧化硅或聚合物胶束等包裹磁核和药物制成)^[32]、磁性脂质体^[33]、磁性纳米粒(粒径、形貌、表面电荷、表面偶联药物或靶向分子等决定运输方式)^[34]。磁性纳米载体的特点是可提高药物的靶向性和可控释放、改变药物的给药途径、增加药物的吸收以及提高药物的生物利用度、增加生物膜的通透性、提高药物的稳定性以及降低药物的毒副作用等^[35]。

目前, 磁介导的靶向药物递送研究逐年增长, 外源磁场引导磁性纳米颗粒靶向到目标组织, 抗癌药物在外部磁场作用下, 可以有效避免其在血循环中的非特异性分布, 从而实现药物在靶器官的富集, 减少对正常组织的损害^[36-37]。Chertok等^[38]利用静磁场引导氧化铁纳米药物在鼠原位9L-恶性胶质瘤上聚积的程度以及灵敏性。将氧化铁纳米药物(12 mg Fe/kg)静脉注射入小鼠体内, 在肿瘤表面

放0.4 T的磁铁30 min, 结果表明相比于对照组(无磁铁), 有磁铁引导组氧化铁纳米药物肿瘤富集量增加了5倍($P=0.005$), 氧化铁纳米药物聚积在脑质瘤的靶向选择性指数超过正常脑部位的3.6倍($P=0.025$)。表明在外加磁场下, 氧化铁纳米药物响应外磁场产生磁力引导其可以有效地聚积在恶性肿瘤部位。Wu等^[39]开发了一种新型的壳聚糖超顺磁氧化铁纳米载体(PECs), 负载吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)荧光染料和伊立替康药物(irinotecan, IRT), 通过外加磁场, 实现荧光实时监测磁靶向递送药物至病灶的效率。结果表明, 在外加磁场的作用下, 药物有效地富集在肿瘤部位。

如何通过基于磁性纳米载体的药物递送系统, 实现可控的药物释放, 包括释放部位、释放速度以及剂量等, 是一大挑战。原则上, 基于磁性纳米载体的药物递送包括以下步骤: a. 将治疗药物与磁性纳米材料(magnetic nanoparticle, MNPs)耦合或形成聚合物; b. 施加外静磁场, MNPs在该场的引导下富集至肿瘤位置; c. 磁性纳米材料载药复合物入胞, 受外源、内源刺激从溶酶体逃逸, 可控释放药物入核发挥作用, 其中外源/内源性刺激可细分为物理(如渗透压、蒸气压、光、磁场/电场、温度等)、化学(pH值、离子强度等)和生物学(酶和内源性受体)刺激。为此, Yang等^[40]利用简单的化学沉淀法制备了氧化石墨烯-四氧化三铁(GO- Fe_3O_4)纳米材料, 随后将药物盐酸阿霉素(doxorubicin, DOX)以1.08 mg/mg的高负载量装载在GO- Fe_3O_4 复合物上形成GO- Fe_3O_4 -DOX复合物, 该复合物可在酸性条件下发生聚集, 在碱性条件下能再次分散形成稳定的悬乳液。在外加磁场的驱动下, 可朝某个方向有规律地运动。基于该特性, GO- Fe_3O_4 复合物载药后可实现药物的靶向递送和可控释放。Cheng等^[37]报道了一种新型多孔(孔径2~4 nm)中空的 Fe_3O_4 纳米载体(PHNPs), 该结构有利于顺铂扩散至中空的空腔中, 在中性和碱性条件下, 顺铂很难扩散出空穴, 在酸性条件下(低pH的核内体或溶酶体内), 孔隙变宽导致顺铂快速释放。偶联赫赛汀, 该纳米药物可靶向人源乳腺癌SK-BR-3细胞表面过度表达的表皮生长因子受体2(HER2), 有效诱导肿瘤细胞凋亡。Liu等^[41]提出了一种利用双抗体修饰的磁性纳米颗粒(GMNPs)捕获和局部递送循环外泌体用于治疗梗死的心脏组织的方法。“转运囊泡”体系由可响应

磁场的 Fe_3O_4 核、二氧化硅壳以及双抗体（可分别偶联细胞外囊泡表面的CD63和受损心肌细胞上的肌球蛋白轻链（MLC））组成。其中Anti-CD63抗体捕获内源性循环外泌体，通过局部磁场和Anti-MLC双靶向受损伤的心肌细胞，在受损心脏组织的酸性pH下，脘键的裂解使被捕获的外泌体局部释放。体内大鼠心肌梗塞模型显示，磁引导下以及分子靶向导致外泌体在梗死组织中的局部积累，从而治疗心肌梗塞和改善心脏功能。

磁性纳米材料在交变磁场下（alternating magnetic field, AMF）吸收电磁能转化为热能，可远程控制定点释放药物。如Loynachan等^[12]将磁性纳米颗粒选择性地附着在目标蛋白上，通过透射电镜证实低浓度磁性纳米颗粒可特异性吸附在 β 淀粉样蛋白（amyloid beta protein, A β ）聚集体上，形成致密的斑块，用于体外模拟阿尔茨海默病的特

征。利用磁性纳米颗粒介导的磁热破坏A β 聚集体，降低A β 对原代海马神经元细胞的毒性。近期，Fang等^[13]构建了一种由细胞穿膜肽（TAT）修饰的磁性脂质体药物载体（TAT-BLZmlip）（图1a），在脂质体上装载了BLZ945（CSF1/CSF1R抑制剂），TAT可增强该纳米药物在肿瘤富集以及细胞摄取（图1b），施加交变磁场，磁性纳米颗粒介导的磁热，诱导肿瘤细胞发生免疫原性细胞死亡，同时促进CSF1/CSF1R抑制剂快速释放（图1c）。实验结果表明，经过多次治疗，小鼠原发性结肠癌的生长被抑制，并能激活长期免疫记忆阻止肿瘤再次复发（图1d）。Alphandéry研究团队^[22]按同样的思路利用具有优异磁热效应的磁小体调控内毒素释放，用于小鼠脑胶质瘤的治疗，交变磁场作用12~15次肿瘤完全消退，具有很好的抗肿瘤效果。

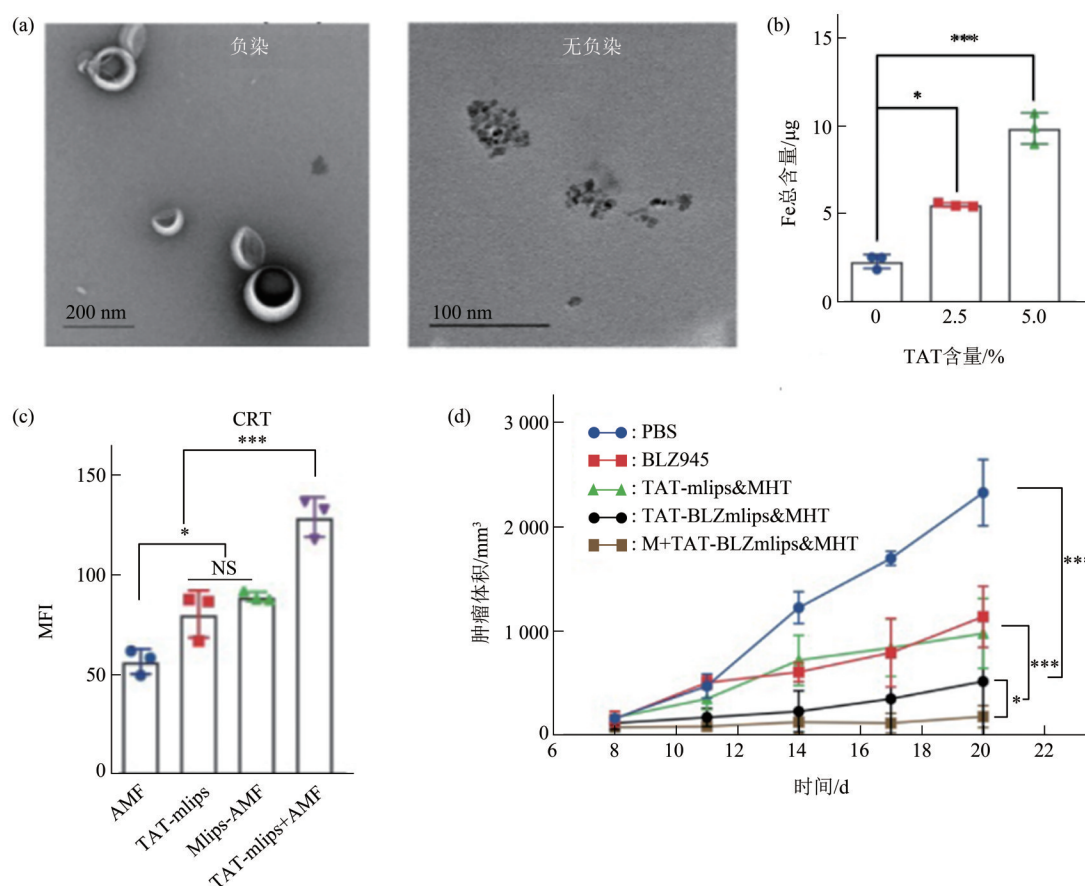


Fig. 1 The application of TAT-BLZmlip in tumor therapy^[13]

图1 TAT-BLZmlip在抗肿瘤治疗中的应用^[13]

(a) TAT-BLZmlip的透射电镜（TEM）图像；(b) CT26细胞摄取不同浓度TAT修饰的TAT-BLZmlip的摄取率；(c) AMF、TAT-mlips、Mlips+AMF及TAT-mlips+AMF组处理后CT26细胞的CRT表达量；(d) PBS、BLZ945组、TAT-mlips&MHT组、TAT-BLZmlips&MHT组及M+TAT-BLZmlips&MHT组处理20 d后的小鼠CT26结肠癌肿瘤生长曲线图。

使用磁性纳米颗粒作为药物载体必须考虑其载药前后磁学性能变化情况、载药量、药物释放情况、溶液分散稳定性以及生物相容性。Jain 等^[42]发展了一种水相油酸-普朗尼克包裹的磁性氧化铁纳米颗粒构型, 用来负载不溶于水的抗癌药物。结果表明, 这种构型的纳米载体不仅可以提高药物负载量, 而且负载药物后保持原有优异的磁学性能。

磁性纳米载体负载药物, 可响应外部磁场, 通过调控外磁场来控制其运动轨迹, 可实时远程调控药物释放。然而, 由于磁场强度虽距离而衰减, 前期基于磁性纳米载体响应外磁场靶向药物递送的方法对于靠近体表的病灶更可行。近期, He 研究团队^[43]设计了一种微纳米机器人 (Neurobot), 利用大肠杆菌膜包覆氧化铁磁珠和抗癌药物紫杉醇 (paclitaxel, PTX), 易被小鼠嗜中性粒细胞吞噬。微型机器人的宽度大约为头发丝的 1/100, 可在小鼠尾部血液和大脑之间自由游动。利用旋转磁场对机器人进行远程导航将嗜中性粒细胞引导到脑部区域, 用来治疗神经性脑胶质瘤, 同时也为治疗脑血栓、中风和癫痫等脑部疾病提供一种主动输送药物的策略。

2 肿瘤靶向磁热疗

瘤内磁热剂浓度不足难以达到理想的加热效果是目前磁热疗应用的一大挑战, 磁性纳米粒子的给药途径影响瘤内粒子浓度和治疗效果。目前磁性纳米粒子的给药方式主要是静脉注射和瘤内注射, 其注射方式主要依赖于肿瘤的类型, 瘤内注射已被有效地应用在对头颈癌^[44]、小鼠肺癌^[45]以及纤维肉瘤^[46]等实体肿瘤模型的治疗, 然而这种注射方式不太适合于深部肿瘤和转移瘤。此外, 瘤内注射均匀性差, 颗粒很难完全覆盖肿瘤部位, 治疗后可能导致复发等症状。因此, 静脉注射是另一种可选的途径。然而, 到目前为止, 通过静脉注射的方式, 磁性纳米颗粒在肿瘤部位的富集浓度很低, 难以达到磁热疗需求的温度。因此, 提高磁性纳米颗粒的磁热性能和增加肿瘤靶向性富集是提高肿瘤磁热疗效的有效途径。

2.1 被动靶向磁热疗

药物到达靶向部位主要面临的运输障碍有肾脏快速过滤、通过网状内皮系统 (reticuloendothelial system, RES) 清除、穿过质膜、逃避溶酶体的恶劣酸性环境、核膜、多重耐药性等。Matsumura 等^[47]在 1986 年提出, 在通过生物防御系统和血管

屏障时, 血液中循环的极少部分纳米颗粒由于肿瘤组织血管的不完整性以及受限制的淋巴引流, 渗漏、聚集并保留在血管化的肿瘤组织中。这种现象被称为增强的渗透和保留 (enhanced permeability and retention effect, EPR) 效应。大量的研究揭示了可调控磁性纳米颗粒的物理化学性质, 如粒径、形貌、表面修饰等, 增加纳米颗粒的被动靶向能力。例如, 流体学尺寸在很大程度上决定了磁性纳米颗粒克服生物屏障、逃逸 RES 以及避免被肝、肾和脾等器官清除的能力。通过调控磁性纳米颗粒的粒径, 延长其血液半衰期, 增加在肿瘤部位的富集^[48-49]。一般来说, 大于 100 nm 的颗粒容易被肝、脾吸收或被骨髓破坏^[50]。流体力学尺寸大于 10 nm 小于 40 nm 的颗粒相对于较大尺寸的颗粒更容易逃逸 RES 的摄取, 并且不易被快速肾清除, 表现出较长的血循环时间, 从而在肿瘤内蓄积滞留^[51-52]。多项研究也表明, 流体学尺寸为 50 nm 的纳米颗粒具有最佳的细胞摄取能力, 而流体学尺寸大于 60 nm 的纳米颗粒被肿瘤细胞内化的能力较差^[53]。

目前大量文献证明, 纳米颗粒进入体内因为发生团聚, 极易被认为异物而被机体清除^[54-55]。为了提高被动靶向效率, 利用生物相容性聚合物对纳米颗粒进行表面改性, 不仅提高了胶体稳定性, 增加药物的溶解度, 而且可有效减少蛋白质对颗粒的非特异性吸附, 减少免疫原性, 从而躲避 RES 的清除以实现长循环。Gu 课题组^[56]通过疏水相互作用, 在 Mn-Zn 掺杂的铁氧体磁纳米颗粒 (MNCs) 表面包覆 PEG 化磷脂分子, 制备出具有核壳结构的 MNCs@PEG 纳米晶, 该磁纳米晶具有良好的生物相容性, 能有效逃逸 RES 的摄取, 具有长的在体循环时间, 通过 EPR 效应被动靶向至肿瘤部位富集。施加交变磁场 (12 kA/m, 390 kHz), 热转化效率 (specific absorption ratio, SAR) 为 324 W/g, 可用于靶向肿瘤磁感应热疗, 有效诱导小鼠乳腺癌肿瘤细胞凋亡。值得一提的是, 基于肿瘤组织 EPR 效应的被动靶向, 仅适用于体积超过 100 mm³ 的肿瘤中, 在微小或非血管化转移瘤中并不适用。

2.2 主动分子靶向磁热疗

与被动靶向相反, 在磁性纳米颗粒表面进一步修饰对肿瘤具有亲和力的靶向分子, 如叶酸、单克隆抗体、乳铁蛋白、RGD 多肽等^[57-59], 可与肿瘤细胞或血管过量表达的受体特异性结合, 实现主动靶向热疗。如 Gao 研究团队^[60]将乳铁蛋白偶联在磁性纳米颗粒表面, 可与脑内皮细胞上过量表达的

乳铁蛋白受体特异性结合, 该受体介导的转胞吞作用能够有效促进磁性纳米颗粒穿透血脑屏障。为了进一步提高磁性纳米颗粒在肿瘤部位的累积, Gu 课题组^[61]在磁性纳米颗粒表面进一步偶联 $\alpha\beta_3$ 整合素配体RGD多肽(MNCs@RGD), 以促进其在肿瘤新生血管中的富集, 相比于单独通过被动靶向的MNCs, MNCs@RGD将被动靶向和主动靶向偶联, 提高了颗粒在肿瘤组织的浓度和滞留时间, 实现了高性能磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI), 并有效诱导肿瘤细胞凋亡以及抑制肿瘤新生血管生成。为了进一步增强抗肿瘤效果, 将抗肿瘤药物PTX包封在MNCs@RGD表面的磷脂疏水层内, 主动靶向至肿瘤组织, 磁感应热

可促进PTX释放, 发挥热疗和化疗的协同作用。以往研究发现, 静脉注射的超顺磁纳米颗粒经血液循环后将大部分集中分布在肝脏, Shi课题组^[62]提出, 利用温和磁热疗进行肝癌治疗的策略, 在高磁热性能的核壳结构Zn-CoFe₂O₄@Zn-MnFe₂O₄(ZCMF)表面修饰抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)抗体, 可与HepG2肝癌细胞上高表达的VEGF特异性结合(图2a), 有效增加肿瘤细胞对其的摄取率。体外细胞实验和体内动物抗肿瘤实验结果表明, 温和磁感应热疗下(图2b), NK细胞的表达量明显上调, 轻度磁热几乎可完全抑制HepG2肝癌细胞增殖以及异种/原位肿瘤生长(图2c)。

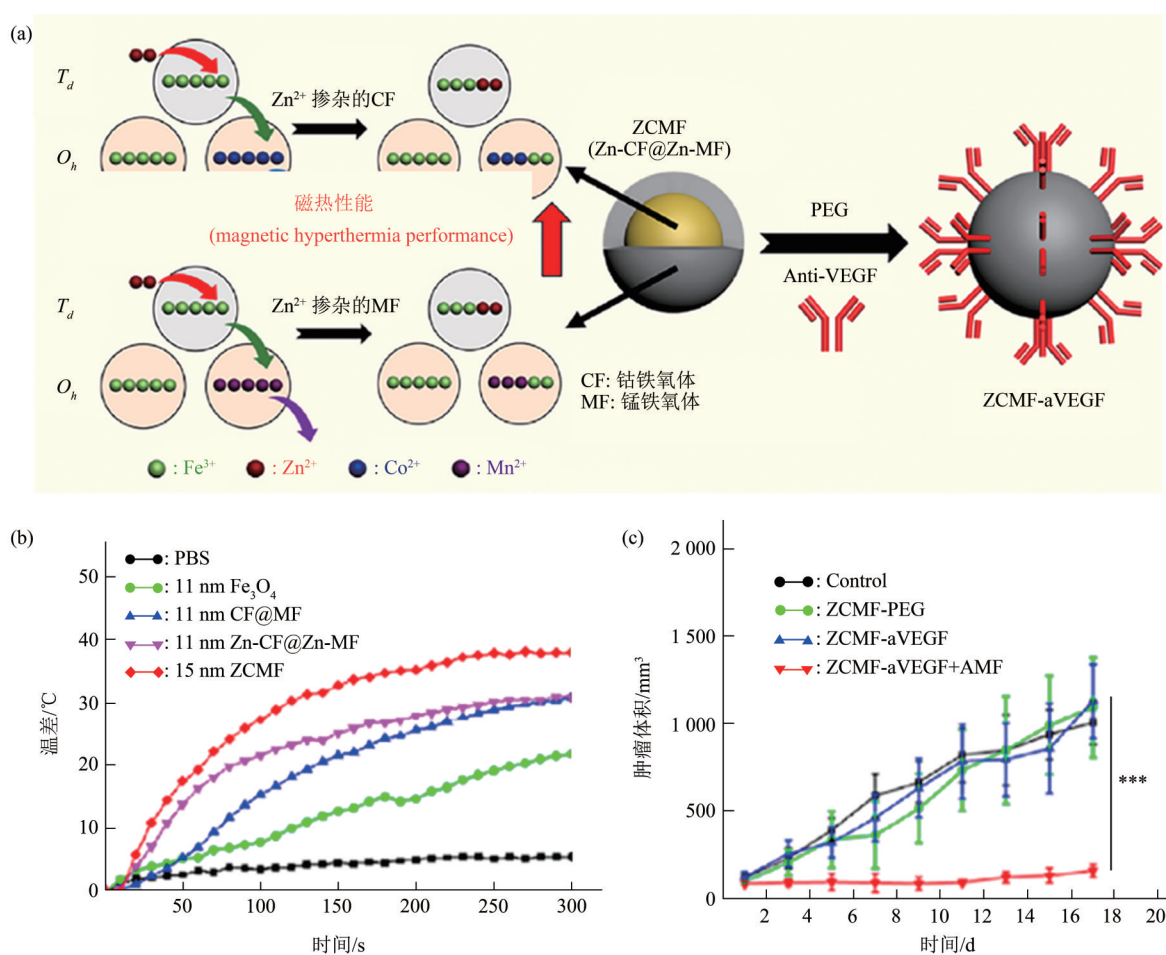


Fig. 2 The application of ZCMF-aVEGF in tumor therapy^[62]

图2 ZCMF-aVEGF在抗肿瘤治疗中的应用^[62]

(a) 构建ZCMF-aVEGF的示意图; (b) 交变磁场下PBS、11 nm Fe₃O₄、11 nm CF@MF、11 nm Zn-CF@Zn-MF及15 nm ZCMF的磁热升温曲线; (c) 对照组、ZCMF-PEG组、ZCMF-aVEGF组及ZCMF-aVEGF+AMF组处理17 d后的小鼠4T1乳腺癌肿瘤生长曲线图。

鉴于叶酸 (folic acid, FA) 受体在40%人肿瘤细胞表面可过度表达, 通过受体介导的内吞作用可使纳米粒子入胞。Sonvico 等^[63]在 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 表面修饰叶酸分子, 实验结果表明, $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ -叶酸偶联物具有良好的肿瘤靶向性。同样地, Zhang 等^[64]用 PEG-FA 与磁性纳米颗粒偶联形成磁纳米复合物 (PEG-FA-MNCs), 细胞实验证明, 相比于 PEG 和叶酸单独修饰的颗粒, BT-20 乳腺癌细胞对 PEG-FA-MNCs 具有更强的摄取能力。Guo 等^[65]将甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX, 一种叶酸受体过表达癌细胞的表面配体) 修饰在热敏性脂质体表面形成 MTX-MagTSLs 纳米复合物, 亲脂荧光染料 Cy5.5 和磁性纳米颗粒被包埋在脂质体的双分子层中, DOX 被包埋在亲水腔中。其中, MTX 和磁性纳米颗粒用于实现主动分子靶向和磁靶向。在交变磁场作用下 (500 kHz, 20 kA/m), 磁性纳米颗粒介导的磁热可诱导 DOX 释放, 而不因过热而损害正常细胞。体内荧光/磁共振双模式成像显示, MTX-MagTSLs 可在肿瘤区域有效富集, 抑制小鼠 HeLa 肿瘤生长。

磁热疗具有高选择性、可远程调控、无组织穿透深度限制、安全等优势而被用于临床癌症治疗, 近年来越来越多的热疗研究涉及线粒体、内质网、细胞核等亚细胞器靶向^[66-67]。线粒体作为一种重要的亚细胞器, 为细胞功能提供能量来源且线粒体对热和活性氧具有独特的敏感性, 可作为磁热疗治疗癌症的合适靶点。Shen 等^[68]构建了一种可靶向线粒体的 $\text{Ir@MnFe}_2\text{O}_4$ 纳米磁热剂, 其中, 铱复合物在 MnFe_2O_4 表面充当线粒体靶向作用。在交变磁场的作用下, 磁热效应导致局部温度升高从而损伤线粒体。同时, HeLa 细胞中高表达的谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 可将纳米复合物表面的 Fe (III) 还原为 Fe (II), 催化 H_2O_2 产生羟基自由基杀伤肿瘤。值得注意的是, 局部磁热可有效增加 Fenton 反应效率, 而 GSH 的损耗可增加磁纳热的敏感性。磁感应热疗联合化学动力学疗法协同作用可有效抑制肿瘤生长。

3 磁性纳米材料用于靶向细胞分离

磁性纳米材料在磁靶向分离, 细胞分选等方面也具有广泛的应用。肝癌是临床上常见的恶性肿瘤, 具有较高的发病率和病死率, 循环肿瘤细胞 (circulating tumor cells, CTCs) 是评估肝癌转移的生物标记物, CTCs 的检测对肝癌细胞

(hepatocellular carcinoma, HCC) 的早期诊断、预后评估、指导个性化治疗具有重要指导作用。然而 HCC-CTCs 在血液中含量极低且缺乏特异性识别物, 因此在患者血液中有有效分离和检测 HCC-CTCs 面临巨大的挑战。目前 HCC-CTCs 的检测方法是将上皮细胞黏附分子 (epithelial cell adhesion molecule, EpCAM) 涂抹在纳米磁珠表面来实现对 HCC-CTCs 的富集与检测。然而这种检测系统存在 EpCAM 在 HCC 中低表达导致漏检、误检、背景干扰等问题, 且不能实现实时观察捕获 HCC-CTCs。鉴于此, Xia 等^[69]构建了一种双靶向的磁性纳米平台, 通过一锅法将 Fe_3O_4 与 EpCAM 蛋白、肝癌细胞中高表达的 APN 蛋白以及具有高亲和力的荧光探针 (MLP) 组装成纳米磁珠 (MB-MLP-EpCAM)。细胞靶向特异性测试结果表明 MB-MLP-EpCAM 可以特异性识别肝癌细胞, 有效富集血液中游离的 HCC-CTCs。该分子的磁性、荧光和生物识别三种功能被组装在一个纳米珠上, 且每种功能被协同放大, 很大程度地提高了 HCC-CTCs 的捕获效率和检测纯度, 有效避免了单一靶标带来的假阳性信号的干扰。Chu 等^[70]构建了一种磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3 (glypican-3, GPC3) 靶向荧光免疫磁性纳米载体 (C6/MMSN-GPC3), 可实现肝癌患者血液中 CTC 的特异性高效分离和实时观察。

4 磁性纳米材料的纳米酶特性用于肿瘤治疗

纳米酶 (nanozyme) 是一类既具有纳米材料本身独特性能, 又兼具催化功能的模拟酶。相较于天然酶, 具有成本低、稳定性高以及催化活性可调节等优点^[71]。2007 年, Fe_3O_4 纳米颗粒被首次发现并报道具有类过氧化物酶 (peroxidase, POD) 特性, 结合其本身独特的磁学性质, 使其在免疫分析、生物成像、肿瘤治疗等生物领域展现出巨大的应用潜力^[72-73]。

值得一提的是, Yan 课题组^[74]将四氧化三铁纳米颗粒与铁蛋白 (可特异性识别肿瘤细胞中过度表达的转铁蛋白受体 1) 结合构建了一种磁铁蛋白纳米复合物, 兼具靶向和催化功能, 可同时实现对肿瘤细胞的定位和显色。虽然纳米酶具有很多优势, 但相对于天然酶, 其催化活性仍较低。为了提高四氧化三铁的催化活性, 早期研究者们通过调制尺寸、形貌以及表面修饰等对其活性进行调控, 通过缩小纳米颗粒尺寸来增加比表面积可显著提高催

化活性^[75], 纳米片>纳米多面体>纳米棒>纳米立方体的催化活性, 是由晶面暴露程度决定的^[76]。这些研究主要是针对磁性纳米材料固有性质对其催化位点和结合力进行调节。

2020年, Fan课题组^[77]发现, 在交变磁场作用下, 氧化铁纳米酶在体系宏观温度不变的条件下仍能显著增强活性氧的产生, 证明磁场下可产生放大的ROS水平, 提出了一种磁热动力学疗法(magnetothermodynamic therapy, MTD)。后将外交变磁场作为一种外源性刺激调控纳米酶活性, 构建一系列具有不同磁热转换能力的氧化铁纳米酶, 采用原位光谱-磁热测量系统研究了磁刺激对氧化铁过氧化物酶活性的影响。研究发现, 无外加磁场时, 颗粒尺寸越小催化活性越高; 外加交变磁场时, 颗粒的磁热转换效率越高, 酶活性提高的幅度越大^[78]。近期, Fan课题组^[79]将葡萄糖氧化酶(GOx)锚定在不同分子量聚乙二醇(PEG)修饰的涡旋磁氧化铁纳米环(Fe_3O_4 NR)上, 构建了4种距离的 Fe_3O_4 NR@GOx。在该体系中, 不同分子质量的PEG提供空间间距, Fe_3O_4 NR既作为类过氧化物酶将GOx产生的 H_2O_2 转化为 $\cdot\text{OH}$, 同时交变磁场下产热的特性使其又作为热源, 通过改变局部温度对级联反应进行调控。系统地研究了磁场作用下级联磁热速率随 Fe_3O_4 NR表面距离变化的规律, 体内动物试验结果表明, 交变磁场作用下, Fe_3O_4 NR (D2)@GOx可有效抑制小鼠4T1乳腺癌肿瘤生长。同样地, Chen课题组^[80]通过在空心氧化铁颗粒(HIONCs)上负载葡萄糖氧化酶(GOD)组成了多功能磁性纳米催化系统(HIONCs-GOD), 该体系可实现饥饿-化学动力学-磁热疗的协同治疗, 有效抑制PC3荷瘤小鼠肿瘤生长。

特别注意的是, 特定的环境也会对类酶活性产生影响。Gu课题组^[81]发现MNP在酸性条件下(pH=4.8)表现出更高的POD活性, 在酸性条件下(pH=4.8)表现出更高的POD活性, 而在中性条件下(pH=7.4)表现出更高的过氧化氢酶(catalase, CAT)活性, 表明MNP具有pH依赖的双酶模拟特性。随后, MNP的超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性也被相继发现^[82]。由于MNP具有多酶活性, 使得它们不仅可以通过POD活性选择性地产生ROS用于抗肿瘤治疗^[77, 80], 还可以通过CAT/SOD活性引起的活性氧清除能力来预防炎症和衰老相关疾病^[83]。

5 基于磁性纳米材料的诊疗一体化应用

诊疗一体化纳米平台依赖先进的诊断技术辅助疾病治疗, 对肿瘤进行早期精准检测、实时监测以及预后评价等, 给出个体化治疗方案, 从而显著提高肿瘤治疗水平。诊疗一体化的核心在于开发和设计安全、有效的集影像和治疗功能于一体的纳米诊疗剂。MNP具有良好的磁共振成像性能, 且在交变磁场下因磁滞损耗产生热和增强的活性氧, 可作为一种具有低毒性和高载药量的纳米药物, 用于肿瘤情况的精准监测, 实现成像指导下的肿瘤高效治疗^[84]。同时, MNP具有表面易功能化的特点, 可将多种成像技术集合, 各种成像手段之间优势互补, 提供更精准的疾病诊断信息, 还可与化疗、基因治疗、免疫治疗等联合, 实现多模态成像介导的联合治疗用于诊疗一体化^[85]。

目前, 随着纳米技术的发展, 基于MNP的新型诊疗一体化纳米制剂的构建制备已得到了迅速发展。Dravid研究团队^[86]制备了一种仿生高密度脂蛋白磁性纳米复合物(HDL-MNSs), 可结合具有高亲和力的HDL受体和清除剂受体B1(SR-B1), 具有很好的细胞特异性靶向效果, 进而有效地消耗肿瘤细胞的胆固醇。而MNS内核可在外部射频场下产生热量, 诱导热休克蛋白的表达从而激活抗原呈递细胞, 实现适应性的抗肿瘤免疫反应, 同时也具有良好的MRI成像性能, 可作为优异的淋巴瘤诊疗平台。Huang课题组^[87]通过原位仿生矿化的方法, 把 Ca^{2+} 、 Mn^{2+} 引入葡萄糖氧化酶(GOx)中, 并且包载了盐酸阿霉素(DOX), 形成了GOx-MnCaP-DOX纳米复合物。肿瘤酸性微环境下, Mn^{2+} 和DOX可被释放出来。 Mn^{2+} 催化 H_2O_2 生成 $\cdot\text{OH}$, GOx可催化葡萄糖形成 H_2O_2 , 在消耗葡萄糖的同时, 协同增强化学动力学疗法。同时, Mn^{2+} 的顺磁性具有MRI成像性能, 实现了诊疗一体化, 具有显著的抗肿瘤效果。Chen课题组^[88]构建了 $\gamma\text{Fe}_2\text{O}_3$ @Au核壳型纳米花, 该复合物集MRI T1/光声/表面增强拉曼散射多模态成像以及光热治疗功能于一体, 可实现肿瘤的精准定位以及影像介导的肿瘤切除手术, 最后, 对微小肿瘤进行了有效的光热治疗。Ma等^[89]构建了一种 Fe_3O_4 /Pd磁性Janus纳米颗粒, 可实现MRI/光声双模态成像介导的磁光热协同治疗。体内动物模型表明, 可显著抑制或消退小鼠4T1乳腺癌肿瘤生长。

6 结束语

磁性纳米材料独特的磁学性能使得其在磁靶向递药、肿瘤磁热疗、细胞分离、纳米酶催化以及诊疗一体化等生物医学领域已展现出巨大的应用潜力。磁性纳米材料作为药物载体, 可智能介导外磁场。静磁场下可实现精确磁驱动, 控制纳米材料的运动轨迹, 实现高载药量和同步靶向药物释放。一方面可利用肿瘤微环境内的特征信号为刺激源构建多种内源响应性递药系统, 另一方面可利用磁性纳米材料自身在外场作用下的磁热或磁力效应为外源刺激, 实现药物的有效递送和可控释放。低频交变磁场下可将纳米药物主动渗透至病灶部位, 实现瘤内均一分布。中频交变磁场作用下磁滞损耗产生热和增强的活性氧可用于肿瘤治疗。同时基于磁性纳米材料易改造和功能化的特点, 在充分发挥磁纳米载体的被动靶向、增效减毒的基础上, 可通过改良磁纳米载体的粒径、组分、形貌和理化性质, 或在表面修饰特异性靶向分子, 以实现组织、细胞、甚至亚细胞器的靶向, 综合应用影像、靶向递药、磁热效应、纳米酶催化等, 实现影像介导的精准肿瘤诊疗一体化治疗。尽管基于磁性纳米材料的生物医学研究已取得长足进展, 但绝大多数研究仍处于动物试验阶段, 实现其在诊疗一体中的临床应用仍任重道远, 需要克服一系列挑战: a. 设计更安全、高效的磁性纳米载体 (如进一步增强磁性纳米材料的磁响应性、实现高效的磁靶向药物递送、优化磁性纳米材料的载药性能、避免递送中药物的渗透、提高安全性等); b. 明确磁性纳米材料介导的外场对细胞命运和疾病的调控; c. 充分理解磁场与活体之间的相互作用, 如磁场对活体代谢和清除的影响; d. 开发安全、可控的磁场发生设备、控制系统和分析软件等。随着人们对磁性纳米材料生物学效应的深入理解, 相信一个新的学科“磁生物学”将不久建立。

参 考 文 献

- [1] Siegel R L, Miller K D, Fuchs H E, *et al.* Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*, 2021, **71**(1): 7-33
- [2] Hermann B, Matthias K, Christian P P. Colorectal cancer. *LANCET*, 2014, **383**(9927): 1490-1502
- [3] Ruhnke M, Rickerts V, Cornely O A, *et al.* Diagnosis and therapy of *Candida* infections: joint recommendations of the German Speaking Mycological Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. *Mycoses*, 2011, **54**(4): 279-310
- [4] Siler P, Sunil B, Helga R, *et al.* Site-specific antibody drug conjugates for cancer therapy. *mAbs*, 2014, **6**(1): 34-45
- [5] Falagan-Lotsch P, Grzincic E M, Murphy C J. New advances in nanotechnology-based diagnosis and therapeutics for breast cancer: an assessment of active-targeting inorganic nanoplateforms. *Bioconjug Chem*, 2017, **28**(1): 135-152
- [6] Qin S Y, Zhang A Q, Cheng S X, *et al.* Drug self-delivery systems for cancer therapy. *Biomaterials*, 2017, **112**: 234-247
- [7] Saadat M, Manshadi M K D, Mohammadi M, *et al.* Magnetic particle targeting for diagnosis and therapy of lung cancers. *J Control Release*, 2020, **328**(1): 776-791
- [8] Liu X, Zhang Y, Guo Y, *et al.* Electromagnetic field-programmed magnetic vortex nanodelivery system for efficacious cancer therapy. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, **8**(18): e2100950
- [9] Liu X, Zheng J, Sun W, *et al.* Ferrimagnetic vortex nanoring-mediated mild magnetic hyperthermia imparts potent immunological effect for treating cancer metastasis. *ACS Nano*, 2019, **13**(8): 8811-8825
- [10] He Y, Chen X, Zhang Y, *et al.* Magnetoresponsive nanozyme: magnetic stimulation on the nanozyme activity of iron oxide nanoparticles. *Sci China Life Sci*, 2022, **65**: 184-192
- [11] Zhou Q, Zhang L, Wu H. Nanomaterials for cancer therapies. *Nanotechnol Rev*, 2017, **6**(5): 473-496
- [12] Loynachan C N, Romero G, Christiansen M G, *et al.* Targeted magnetic nanoparticles for remote magnetothermal disruption of amyloid- β aggregates. *Adv Healthc Mater*, 2015, **4**(14): 2100-2109
- [13] Fang Y, He Y, Wu C, *et al.* Magnetism-mediated targeting hyperthermia-immunotherapy in "cold" tumor with CSF1R inhibitor. *Theranostics*, 2021, **11**(14): 6860-6872
- [14] Tchou J, Zhao Y B, Levine B L, *et al.* Safety and efficacy of intratumoral injections of chimeric antigen receptor (CAR) T cells in metastatic breast cancer. *Cancer Immunol Res*, 2017, **5**(12): 1152-1162
- [15] Nichols J W, Bae Y H. Odyssey of a cancer nanoparticle: from injection site to site of action. *Nano Today*, 2013, **7**(6): 606-618
- [16] Thirunavukkarasu G K, Cherukula K, Lee H, *et al.* Magnetic field-inducible drug-eluting nanoparticles for image-guided thermochemotherapy. *Biomaterials*, 2018, **180**(1): 240-252
- [17] Li M, Li J, Chen J, *et al.* Platelet membrane biomimetic magnetic nanocarriers for targeted delivery and *in situ* generation of nitric oxide in early ischemic stroke. *ACS Nano*, 2020, **14**(2): 2024-2035
- [18] Mou X, Ali Z, Li S, *et al.* Applications of magnetic nanoparticles in targeted drug delivery system. *J Nanosci Nanotechnol*, 2015, **15**(1): 54-62
- [19] Angelakeris M. Magnetic nanoparticles: a multifunctional vehicle for modern theranostics. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2017, **1861**(6): 1642-1651
- [20] Zhao S, Yu X, Qian Y, *et al.* Multifunctional magnetic iron oxide nanoparticles: an advanced platform for cancer theranostics. *Theranostics*, 2020, **10**(14): 6278-6309
- [21] Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, *et al.* Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed

- multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol*, 2011, **12**(5): 431-440
- [22] Alphandéry E, Idbaih A, Adam C, *et al.* Chains of magnetosomes with controlled endotoxin release and partial tumor occupation induce full destruction of intracranial U87-Luc glioma in mice under the application of an alternating magnetic field. *J Control Release*, 2017, **262**(1): 259-272
- [23] Him S, Semmler-Behnke M, Schleh C, *et al.* Particle size-dependent and surface charge-dependent biodistribution of gold nanoparticles after intravenous administration. *Eur J Pharm Biopharm*, 2011, **77**(3): 407-416
- [24] Rabanel J M, Hildgen P, Banquy X, *et al.* Assessment of PEG on polymeric particles surface, a key step in drug carrier translation. *J Control Release*, 2014, **185**: 71-87
- [25] Eloy J O, de Souza M C, Petrilli R, *et al.* Liposomes as carriers of hydrophilic small molecule drugs: strategies to enhance encapsulation and delivery. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2014, **123**: 345-363
- [26] Chen Y J, Chen M C, Zhang Y, *et al.* Broad-spectrum neutralization of pore-forming toxin with human erythrocyte membrane-coated nanosponges. *Adv Healthcare Mater*, 2018, **7**(13): 1701366-1701376
- [27] Yazdian-Robati R, Bayat P, Oroojalian F, *et al.* Therapeutic applications of AS1411 aptamer, an update review. *Int J Biol Macromol*, 2020, **155**: 1420-1431
- [28] Kesharwani P, Lyer A K. Recent advances in dendrimer-based nanovectors for tumor-targeted drug and gene delivery. *Drug Discov Today*, 2015, **20**(5): 536-547
- [29] Pugazhendhi A, Edison T N J I, Velmurugan B K, *et al.* Toxicity of doxorubicin (Dox) to different experimental organ systems. *Life Sci*, 2018, **200**(1): 26-30
- [30] Manohar S, Leung N. Cisplatin nephrotoxicity: a review of the literature. *J Nephrol*, 2018, **31**(1): 15-25
- [31] Zhou L, Xi Y, Xue Y, *et al.* Injectable self-healing antibacterial bioactive polypeptide-based hybrid nanosystems for efficiently treating multidrug resistant infection, skin-tumor therapy, and enhancing wound healing. *Adv Funct Mater*, 2019, **29**(22): 1-11
- [32] Oh J K, Park J M. Iron oxide-based superparamagnetic polymeric nanomaterials: design, preparation, and biomedical application. *Prog Polym Sci*, 2011, **36**(1): 168-189
- [33] Song Y, Li D, Lu Y, *et al.* Ferrimagnetic mPEG-b-PHEP copolymer micelles loaded with iron oxide nanocubes and emodin for enhanced magnetic hyperthermia-chemotherapy. *Natl Sci Rev*, 2020, **7**(4): 723-736
- [34] Smet M, Heijman E, Langereis S, *et al.* Magnetic resonance imaging of high intensity focused ultrasound mediated drug delivery from temperature-sensitive liposomes: an *in vivo* proof-of-concept study. *J Control Release*, 2011, **150**(1): 102-110
- [35] Kudr J, Haddad Y, Richtera L, *et al.* Magnetic nanoparticles: from design and synthesis to real world applications. *Nanomater*, 2017, **7**(9): 243-254
- [36] Zhou H, Mayorga-Martinez C C, Pané S, *et al.* Magnetically driven micro and nanorobots. *Chem Rev*, 2021, **121**(8): 4999-5041
- [37] Cheng K, Peng S, Xu C, *et al.* Porous hollow Fe₃O₄ nanoparticles for targeted delivery and controlled release of cisplatin. *J Am Chem Soc*, 2009, **131**(30): 10637-10644
- [38] Chertok B, Moffat B A, David A E, *et al.* Iron oxide nanoparticles as a drug delivery vehicle for MRI monitored magnetic targeting of brain tumors. *Biomaterials*, 2008, **29**(4): 487-496
- [39] Wu D, Zhu L, Li Y, *et al.* Superparamagnetic chitosan nanocomplexes for colorectal tumor-targeted delivery of irinotecan. *Int J Pharm*, 2020, **584**: 119394
- [40] Yang X, Zhang X, Ma Y, *et al.* Superparamagnetic graphene oxide-Fe₃O₄ nanoparticles hybrid for controlled targeted drug carriers. *J Mater Chem*, 2009, **19**(18): 2710-271
- [41] Liu S, Chen X, Bao L, *et al.* Treatment of infarcted heart tissue via the capture and local delivery of circulating exosomes through antibody-conjugated magnetic nanoparticles. *Nat Biomed Eng*, 2020, **4**(11): 1063-1075
- [42] Jain T K, Morales M A, Sahoo S K, *et al.* Iron oxide nanoparticles for sustained delivery of anticancer agents. *Mol Pharmaceut*, 2005, **2**(3): 194-205
- [43] Zhang H, Li Z, Gao C, *et al.* Dual-responsive biohybrid neutroblots for active target delivery. *Sci Robot*, 2021, **6**(52): eaaz9519
- [44] Barnett C M E, Broit N, Yap P Y, *et al.* Optimising intratumoral treatment of head and neck squamous cell carcinoma models with the diterpene ester tigilanol tiglate. *Invest New Drug*, 2019, **37**(1): 1-8
- [45] Gao Q, Tang S, Chen H, *et al.* Intratumoral injection of anlotinib hydrogel enhances antitumor effects and reduces toxicity in mouse model of lung cancer. *Drug Deliv*, 2020, **27**(1): 1524-1534
- [46] Gogoi M, Jaiswal M K, Sarma H D, *et al.* Biocompatibility and therapeutic evaluation of magnetic liposomes designed for self-controlled cancer hyperthermia and chemotherapy. *Integr Biol*, 2017, **9**(6): 555-565
- [47] Matsumura Y, Maeda H. A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: mechanism of tumorotropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs. *Cancer Res*, 1986, **46**(12): 6387-6392
- [48] Kang H, Rho S, Stiles W R, *et al.* Size-dependent EPR effect of polymeric nanoparticles on tumor targeting. *Adv Healthcare Mater*, 2020, **9**(1): e1901223
- [49] Kalyane D, Raval N, Maheshwari R, *et al.* Employment of enhanced permeability and retention effect (EPR): nanoparticle-based precision tools for targeting of therapeutic and diagnostic agent in cancer. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, **98**: 1252-1276
- [50] Perry J L, Reuter K G, Luft J C, *et al.* Mediating passive tumor accumulation through particle size, tumor type, and location. *Nano Lett*, 2017, **17**(5): 2879-2886
- [51] 乔瑞瑞, 贾巧娟, 曾剑峰, 等. 磁性氧化铁纳米颗粒及其磁共振成像应用. *生物物理学报*, 2011, **27**(4): 272-288
- Qiao R R, Jia Q J, Zeng J F, *et al.* *Acta Biophysica Sinica*, 2011, **27**(4): 272-288

- [52] Yin R, Zhang X, Ge J, *et al.* Recent advances in renal clearable inorganic nanoparticles for cancer diagnosis. *Part Part Syst Char*, 2021, **38**(1):1-27
- [53] Mosayebi J, Kiyasatfar M, Laurent S. Synthesis, functionalization, and design of magnetic nanoparticles for theranostic applications. *Adv Healthc Mater*, 2017, **6**(23):1-80
- [54] Wang L, Chen S, Pei W, *et al.* Magnetically targeted erythrocyte membrane coated nanosystem for synergistic photothermal/chemotherapy of cancer. *J Mater Chem B*, 2020, **8**(18): 4132-4142
- [55] Zhang Y, Cai K, Li C, *et al.* Macrophage-membrane-coated nanoparticles for tumor-targeted chemotherapy. *Nano Lett*, 2018, **18**(3): 1908-1915
- [56] Xie J, Zhang Y, Yan C, *et al.* High-performance PEGylated Mn-Zn ferrite nanocrystals as a passive-targeted agent for magnetically induced cancer theranostics. *Biomaterials*, 2014, **35**(33): 9126-9136
- [57] Lan J, Ge J, Yu J, *et al.* Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*, 2020, **581**(7807): 215-220
- [58] Lau J L, Dunn M K. Therapeutic peptides: historical perspectives, current development trends, and future directions. *Bioorg Med Chem*, 2018, **26**(10): 2700-2707
- [59] Chang D, Lim M, Goos J A C M, *et al.* Biologically targeted magnetic hyperthermia: potential and limitations. *Front Pharmacol*, 2018, **9**: 831
- [60] Qiao R, Jia Q, Huwel S, *et al.* Receptor-mediated delivery of magnetic nanoparticles across the blood-brain barrier. *ACS Nano*, 2012, **6**(4): 3304-3310
- [61] Xie J, Yan C, Yan Y, *et al.* Multi-modal Mn-Zn ferrite nanocrystals for magnetically-induced cancer targeted hyperthermia: a comparison of passive and active targeting effects. *Nanoscale*, 2016, **8**(38): 16902-16915
- [62] Pan J, Xu Y, Wu Q, *et al.* Mild magnetic hyperthermia-activated innate immunity for liver cancer therapy. *J Am Chem Soc*, 2021, **143**(21): 8116-8128
- [63] Sonvico F, Mornet S, Vasseur S, *et al.* Folate-conjugated iron oxide nanoparticles for solid tumor targeting as potential specific magnetic hyperthermia mediators: synthesis, physicochemical characterization, and *in vitro* experiments. *Bioconjugate Chem*, 2005, **16**(5): 1181-1188
- [64] Zhang Y, Zhang J. Surface modification of monodisperse magnetite nanoparticles for improved intracellular uptake to breast cancer cells. *J Colloid Interf Sci*, 2005, **283**(2): 352-357
- [65] Guo Y, Zhang Y, Ma J, *et al.* Light/magnetic hyperthermia triggered drug released from multi-functional thermo-sensitive magnetoliposomes for precise cancer synergetic theranostics. *J Control Rel*, 2018, **272**: 145-158
- [66] Zhang L, Wang D, Yang K, *et al.* Mitochondria -targeted artificial "Nano-RBCs" for amplified synergistic cancer phototherapy by a single NIR irradiation. *Adv Sci (Weinh)*, 2018, **5**(8): 1800049
- [67] Guo X, Yang N, Ji W, *et al.* Mito-bomb: targeting mitochondria for cancer therapy. *Adv Mater*, 2021, **33**(43): e2007778
- [68] Shen J, Rees T W, Zhou Z, *et al.* A mitochondria-targeting magnetothermogenic nanozyme for magnet-induced synergistic cancer therapy. *Biomaterials*, 2020, **251**: 120079
- [69] Xia W, Li H, Li Y, *et al.* *In vivo* coinstantaneous identification of hepatocellular carcinoma circulating tumor cells by dual-targeting magnetic-fluorescent nanobeads. *Nano Lett*, 2020, **21**(1): 634-641
- [70] Chu Q, Mu W, Lan C, *et al.* High-specific isolation and instant observation of circulating tumour cell from HCC patients *via* glypican-3 immunomagnetic fluorescent nanodevice. *Int J Nanomed*, 2021, **16**(1): 4161-4173
- [71] Yu S C, Zhang H, Zhang S Y, *et al.* Ferrite nanoparticles-based reactive oxygen species-mediated cancer therapy. *Front Chem*, 2021, **9**: 651053
- [72] Fu S Y, Wang S, Zhang X D, *et al.* Structural effect of Fe₃O₄ nanoparticles on peroxidase-like activity for cancer therapy. *Colloids Surf B Biointerf*, 2017, **154**: 239-245
- [73] Gao L, Zhuang J, Nie L, *et al.* Intrinsic peroxidase-like activity of ferromagnetic nanoparticles. *Nat Nanotech*, 2007, **2**(9): 577-583
- [74] Fan K, Cao C, Pan Y, *et al.* Magnetoferritin nanoparticles for targeting and visualizing tumour tissues. *Nat Nanotech*, 2012, **7**(7): 459-464
- [75] Peng F F, Zhang Y, Gu N. Size-dependent peroxidase-like catalytic activity of Fe₃O₄ nanoparticles. *Chin Chem Lett*, 2008, **19**(6): 730-733
- [76] Zhang W, Dong J L, Wu Y, *et al.* Shape-dependent enzyme-like activity of Co₃O₄ nanoparticles and their conjugation with his-tagged EGFR single-domain antibody. *Colloids Surf B Biointerf*, 2017, **154**: 55-62
- [77] Liu X, Yan B, Li Y, *et al.* Graphene oxide-grafted magnetic nanorings mediated magnetothermodynamic therapy favoring reactive oxygen species-related immune response for enhanced antitumor efficacy. *ACS Nano*, 2020, **14**(2): 1936-1950
- [78] He Y, Chen X Y, Zhang Y, *et al.* Magnetoresponse nanozyme: magnetic stimulation on the nanozyme activity of iron oxide nanoparticles. *Sci China Life Sci*, 2022, **65**(1): 184-192
- [79] Zhang Y, Wang Y Y, Zhou Q, *et al.* Precise regulation of enzyme-nanozyme cascade reaction kinetics by magnetic actuation toward efficient tumor therapy. *ACS Appl Mater Inter*, 2021, **13**(44): 52395-52405
- [80] Ying W, Zhang Y, Gao W, *et al.* Hollow magnetic nanocatalysts drive starvation-chemodynamic-hyperthermia synergistic therapy for tumor. *ACS Nano*, 2020, **14**(8): 9662-9674
- [81] Chen Z, 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
- [82] Dong J, Song L, Yin J J, *et al.* Co₃O₄ nanoparticles with multi-enzyme activities and their application in immunohistochemical assay. *ACS Appl Mater Inter*, 2014, **6**(3): 1959-1970
- [83] Vernekar A A, Sinha D, Srivastava S, *et al.* An antioxidant nanozyme that uncovers the cytoprotective potential of vanadia nanowires. *Nat Commun*, 2014, **5**: 5301
- [84] Zhao S Z, Yu X J, Qian Y N, *et al.* Multifunctional magnetic iron

- oxide nanoparticles: an advanced platform for cancer theranostics. *Theranostics*, 2020, **10**(14): 6278-6309
- [85] Singh A, Sahoo S K. Magnetic nanoparticles: a novel platform for cancer theranostics. *Drug Discov Today*, 2014, **19**(4): 474-481
- [86] Singh A, Nandwana V, Rink J S, *et al.* Biomimetic magnetic nanostructures: a theranostic platform targeting lipid metabolism and immune response in lymphoma. *ACS Nano*, 2019, **13**(9): 10301-10311
- [87] Fu L H, Hu Y R, Qi C, *et al.* Biodegradable manganese-doped calcium phosphate nanotheranostics for traceable cascade reaction-enhanced anti-tumor therapy. *ACS Nano*, 2019, **13**(12): 13985-13994
- [88] Huang J, Guo M, Ke H, *et al.* Rational design and synthesis of $\gamma\text{Fe}_2\text{O}_3@ \text{Au}$ magnetic gold nanoflowers for efficient cancer theranostics. *Adv Mater*, 2015, **27**(34): 5049-5056
- [89] Ma X W, Wang Y Y, Liu X L, *et al.* Fe_3O_4 -Pd Janus nanoparticles with amplified dual-mode hyperthermia and enhanced ROS generation for breast cancer treatment. *Nanoscale Horiz*, 2019, **4**(6): 1450-1459

Progress of Tumor Targeted Therapy Based on Magnetic Nanomaterials*

TANG Qian-Qian^{1,2,3)}, WU Rong-Qian^{1,2,3)}, FAN Hai-Ming⁵⁾, LIU Xiao-Li^{1,4)**}, LÜ Yi^{1,2,3)**}

¹⁾Institute of Regenerative and Reconstructive Medicine, Med-X Institute, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China;

²⁾National Local Joint Engineering Research Center for Precision Surgery & Regenerative Medicine,
First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China;

³⁾Shaanxi Provincial Center for Regenerative Medicine and Surgical Engineering, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University,
Xi'an 710061, China;

⁴⁾School of Life Sciences, Northwest University, Xi'an 710069, China;

⁵⁾College of Chemistry and Materials Science, Northwest University, Xi'an 710127, China)

Abstract Magnetic nanomaterials exhibit multiple magnetic-responsive behaviors under different external magnetic fields to produce various physicochemical effects (*e.g.*, force and heat), which possess a broad range of applications in cancer therapy. To realize the precise delivery *in vivo*, magnetic nanomaterials induced magnetic actuation under static magnetic field has been the focus of biomedicine research. For instance, magnetic drug delivery systems such as nano-trajectory, nano-drugs have shown promise in efficient intratumoral accumulation of drugs. Inspired by a natural physiologic phenomenon in the tumor microenvironment and multiple physicochemical effects by external stimulation, a variety of endogenous-responsive and magnetic field-stimulated drug delivery systems were constructed. Magnetic nanomaterials loaded with drugs can actively penetrate into tumors under low-frequency alternating magnetic fields, resulting in their uniform distribution through the entire tumor tissue. Under a medium-frequency alternating magnetic field, magnetic nanomaterials produce heat and reactive oxygen species, which can facilitate the active drug release on-demand for cancer treatment. All those effects depend on size, composition, morphology, surface functionalization of magnetic nanomaterials. Owing to their easy surface functionalization, it presents an exciting opportunity in the modularized design and operation of an all-in-one system (imaging, targeted drug delivery, magnetothermal effect, nano-enzyme catalysis, *etc.*), which can achieve image-guided precise cancer theranostics. In this review, we focused on how to improve the magnetic nano-targeted drug delivery efficiency for tumor treatment, including the potential applications of magnetic targeted drug therapy, passive targeted magnetic hyperthermia and active targeted magnetic hyperthermia in enhancing the efficacy of cancer therapy. We highlighted the mechanisms underlying magnetically-actuated delivery and controlled release of drug. We also considered perspectives and challenges in tumor targeted therapy based on magnetic nanomaterials. Although the biomedical research based on magnetic nanomaterials has made great progress, most of the research is still in the stage of animal testing, and there is a long way to go to realize its clinical application in diagnosis and treatment. There is a series of challenges need to be overcome. (1) Designing safer and more efficient magnetic nanomaterials is needed. For example, improving magnetic properties of magnetic nanomaterials to achieve efficient magnetic targeted drug delivery; optimizing magnetic nanomaterials to avoid its penetration into the normal tissue. (2) Clarifying the regulation mechanism of magnetic nanomaterial-mediated effects on cell fate and disease treatment. (3) Understanding the interaction between magnetic field and living body, such as the effect of magnetic field on living body metabolism and clearance. (4) Developing safe and controllable magnetic field-generating equipment, control system and analysis software, *etc.* With the in-depth understanding of the biological effects of magnetic nanomaterials, a new discipline “magnetobiology” will be established soon.

Key words magnetic nanomaterials, nano-drug, magnetically targeted drug delivery, targeted magnetic hyperthermia

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0023

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81727802, 82072063, 31901003), Free Exploration and Innovation Program of the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University (2021ZYTS-11).

** Corresponding author.

LÜ Yi. Tel: 86-13991200581, E-mail: luyi169@xjtu.edu.cn

LIU Xiao-Li. Tel: 86-13028426332, E-mail: liuxiaoli@nwwu.edu.cn

Received: January 15, 2022 Accepted: March 25, 2022