



在线全文

纳米酶在关节疾病中的应用进展*

曾佳¹, 黄颂雅², 杜方雪², 曹素娇², 高杨¹, 邱邈², 唐远姣^{2△}

1. 成都市双流区第一人民医院-四川大学华西空港医院 超声医学科(成都 610200); 2. 四川大学华西医院 超声医学科(成都 610041)

【摘要】 纳米酶是指具备仿酶催化活性的纳米级材料,可以模拟自然界中酶类分子的作用机制,利用先进的化学合成技术,可以精确调控纳米酶的尺寸、形状和表面特性,从而定制所需的催化性能。纳米酶能够模拟包括过氧化氢酶(catalase, CAT)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)及谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)等清除活性氧(reactive oxygen species, ROS)自然酶的功能。研究证实,纳米酶具有卓越的稳定性、较低的成本以及可调节的催化活性等优势,在疾病治疗的应用上显示出巨大的潜力和广阔的前景。本文就纳米酶在关节疾病中的应用进展展开综述。关节疾病的共同临床表现包括关节疼痛、肿胀、僵硬及活动受限,严重者会导致关节破坏、畸形及功能损害,带来沉重的经济和社会负担。ROS是氧化应激的产物,关节内ROS增加会诱导巨噬细胞向M1型极化,进而诱发和加重关节炎。因此,治疗关节疾病的关键在于清除ROS和增加氧气含量。纳米酶在类风湿关节炎、骨关节炎、痛风性关节炎等关节疾病治疗中,展现出良好的应用潜力,但如何确保其生物安全性、降低毒性并提高酶活性是目前研究的主要瓶颈。精确控制纳米材料的化学组成、尺寸、形状和表面修饰是未来主要的发展方向。

【关键词】 纳米酶 关节炎 活性氧 应用进展

Advances in the Application of Nanozymes in Joint Disease Therapy ZENG Jia¹, HUANG Songya², DU Fangxue², CAO Sujiao², GAO Yang¹, QIU Li², TANG Yuanjiao^{2△}. 1. Department of Ultrasound, The First People's Hospital of Shuangliu District, Chengdu & West China (Airport) Hospital, Sichuan University, Chengdu 610200, China; 2. Department of Ultrasound, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: yuanjiaotang@foxmail.com

【Abstract】 Nanozymes are nanoscale materials with enzyme-mimicking catalytic properties. Nanozymes can mimic the mechanism of natural enzyme molecules. By means of advanced chemical synthesis technology, the size, shape, and surface characteristics of nanozymes can be accurately regulated, and their catalytic properties can be customized according to the specific need. Nanozymes can mimic the function of natural enzymes, including catalase (CAT), superoxide dismutase (SOD), and glutathione peroxidase (GPx), to scavenge reactive oxygen species (ROS). Reported findings have shown that nanozymes have the advantages of excellent stability, low cost, and adjustable catalytic activity, thereby showing great potential and broad prospects in the application of disease treatment. Herein, we reviewed the advances in the application of nanozymes in the treatment of joint diseases. The common clinical manifestations of joint diseases include joint pain, swelling, stiffness, and limited mobility. In severe cases, joint diseases may lead to joint destruction, deformity, and functional damage, entailing crippling socioeconomic burdens. ROS is a product of oxidative stress. Increased ROS in the joints can induce macrophage M1 type polarization, which in turn induces and aggravates arthritis. Therefore, the key to the treatment of joint diseases lies in ROS scavenging and increasing oxygen (O₂) content. Nanozymes have demonstrated promising application potential in the treatment of joint diseases, including rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and gouty arthritis. However, how to ensure their biosafety, reduce the toxicity, and increase enzyme activity remains the main challenge in current research. Precise control of the chemical composition, size, shape, and surface modification of nanomaterials is the main development direction for the future.

【Key words】 Nanozyme Arthritis Reactive oxygen species Application progress

纳米酶是指具备仿酶催化活性的纳米级材料,可以模拟自然界中酶类分子的作用机制^[1]。纳米酶通常由多种无机纳米材料组成,如金属、金属氧化物、碳纳米管、石墨烯和量子点等。利用先进的化学合成技术,可以精

确调控这些纳米材料的尺寸、形状和表面特性,从而定制所需的催化性能^[2]。纳米酶的催化活性主要来自其表面的活性位点,这些位点能够有效地与底物分子相互作用,极大地促进化学反应的进行^[3],它能够模拟包括过氧化物酶(peroxidase, POD)、氧化酶(oxidase, OXD)和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)等在内的多种自然酶的功能^[4]。其催化作用涉及电子转移、活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成和酸碱催化等多个复杂的化学

* 国家自然科学基金(No. 82302195)和四川省科技计划项目(No. 2023 NSFSC1723)资助

△ 通信作者, E-mail: yuanjiaotang@foxmail.com

出版日期: 2024-07-20

过程^[4]。在很多方面, 纳米酶展示出比天然酶更为显著的优势, 包括卓越的稳定性、较低的成本、便于扩大生产规模以及可调节的催化活性等^[1]。这些优势使得纳米酶在应用上显示出巨大的潜力和广阔的前景。在实践应用中, 纳米酶已经在生物医学等领域大放异彩, 尤其是在生物标志物检测、抗菌、抗炎、癌症治疗和医学成像等方面展现出其显著的应用价值^[5-9]。关节疾病的共同临床表现包括关节疼痛、肿胀、僵硬及活动受限, 不同病因引起的关节疾病会根据受影响关节的数量和特点, 对患者的生活质量产生不同程度的影响。严重者会导致关节破坏、畸形及功能损害, 严重影响患者的生活质量, 带来沉重的经济和社会负担。本文就纳米酶在关节疾病中的应用进展展开综述。

1 纳米酶的应用现状

在当前科学研究领域, 纳米酶因其突出的性能优势而受到广泛关注。首先, 纳米酶展现出卓越的稳定性, 能够在极端温度、酸碱条件以及有机溶剂环境中维持其催化活性, 超越了传统生物酶的耐受性^[5]。其次, 纳米酶具备优异的可调控性, 通过改变其尺寸、形态和表面修饰, 可以精确地调节其催化特性^[10]。此外, 相较于天然酶, 纳米酶的生产成本低, 因而在工业生产中拥有更为广泛的潜在应用价值^[11]。最后, 得益于其稳定性, 纳米酶还具备易储存和运输的特性, 这为其在不同环境下的应用提供了便利^[11]。总的来说, 纳米酶凭借这些特性, 在未来各个领域均呈现出巨大的应用潜力。然而, 尽管纳米酶拥有众多优势, 其应用发展仍面临一些挑战。首先, 由于对酶催化活性中心电子结构的认识不足以及对ROS产生机制的不确定性, 大多数纳米酶的生物催化活性往往较低^[12], 其催化效率仍旧低于天然酶。其次, 由于纳米酶通常缺少复杂的三维活性位点, 因而在底物特异性方面不如天然酶^[13]。此外, 纳米酶的生物相容性及潜在毒性问题也亟须通过更多深入的研究来评估和解决^[14-15]。

纳米酶作为模拟天然酶功能的纳米材料, 根据其组成材料的种类可分为以下4种类型: ①金属化合物, 包括金属氧化物、硫化物、氮化物、碳化物等; ②金属, 包括金属纳米颗粒、金属团簇等; ③碳支撑的单原子、团簇、纳米颗粒等; ④有机框架: 包括金属有机框架、共价有机框架、配位聚合物等。根据对ROS的调控作用, 纳米酶可分为清除ROS的纳米酶及产ROS的纳米酶两类。清除ROS的纳米酶, 包括过氧化氢酶(catalase, CAT)活性酶、SOD活性酶、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)活性酶及清除羟基自由基($\bullet\text{OH}$)活性

酶。产ROS的纳米酶, 包括POD活性酶、OXD活性酶、产 $\bullet\text{OH}$ 活性酶及产超氧阴离子($\bullet\text{O}_2^-$)活性酶等。这些纳米制剂的设计和应用为生物医学领域提供了新的工具, 特别是在炎症性疾病治疗、组织工程和肿瘤治疗等方面展现出广泛的应用潜力。

纳米酶研究是一项典型的跨学科领域, 它整合了材料科学、化学、生物学以及医学等多个学科的研究成果和方法论。近年来, 对仿酶催化生物合成和生物治疗的需求不断增加, 促进了纳米酶快速发展, 纳米酶的设计和合成技术亦在不断进步, 变得越来越精细和高效, 研究发现可以通过调整纳米酶金属活性中心的结构来提高纳米酶的催化活性、底物的特异性及产ROS效能^[16]。此外, 研究发现声波能够提高纳米酶产ROS的性能, 同时结合其他治疗手段, 如化疗、光动力疗法、光热疗法和气体疗法等, 可以实现对疾病的协同治疗^[17], 为纳米酶的实际应用打开了新的大门, 也为未来纳米酶在医疗等领域的应用提供了坚实的基础。

2 纳米酶治疗在关节疾病中的应用

ROS是氧化应激的产物, ROS的增加会导致机体炎症通路的激活, 从而促进炎症细胞浸润及炎症因子增加。炎症细胞的增加会导致关节腔内的氧需求量增加, 造成关节内滑膜组织缺氧, 而缺氧会上调低氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α)的表达, 诱导巨噬细胞向M1型极化, 进而诱发和加重关节炎^[18]。因此, 治疗关节疾病的关键在于清除ROS和增加氧含量^[19]。常见的ROS清除的酶包括CAT、SOD及GPx, 因此, 纳米酶可以通过模拟天然酶的催化功能, 通过催化ROS的清除来达到治疗关节疾病的目的。

2.1 类风湿性关节炎

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性炎症性疾病, 其病变主要涉及关节, 但也可能影响全身其他系统。尽管多种疗法已被开发, 但当前治疗手段由于缺乏针对RA特有的关节炎症微环境的选择性和有效性, 仍未能实现理想的临床效果。研究者开发了一种信使纳米酶(MMV-MnO₂@DSP), 它可以模拟SOD和CAT的活性来实现调节ROS, 还可以通过调节炎症因子的表达和巨噬细胞的极化状态, 实现对RA炎症微环境的重塑^[20]。另外, 有研究报道了一种通过点击化学功能化的、含有小于5 nm超小型普鲁士蓝纳米粒子(uPB-Exo)的中性粒细胞衍生的外泌体, 这类外泌体继承了中性粒细胞的靶向特性, 并表现出显著的抗炎活性; 研究证实, uPB-Exo能够选择性地中和促炎因子, 减轻活化的成纤维细胞样滑膜

细胞(fibroblast-like synoviocytes, FLS)、巨噬细胞和软骨细胞中的氧化应激;在炎症性滑膜炎的模型中,uPB-Exo显示出有效的靶向性和深层渗透能力;通过调节胶原诱导性关节炎小鼠模型中的Th17/Treg细胞平衡,uPB-Exo显著改善了关节损伤,并抑制了RA的整体症状,展示出潜在的治疗优势^[21]。

目前干细胞疗法已成为提升RA患者关节置换术后骨整合效率的重要手段。然而,治疗成效受限于ROS的积累及局部氧气供应不足的挑战。为了克服这些障碍,研究人员开发了一种纳米酶增强型水凝胶,这是一种由动态交联的天然聚合物构成,通过融入金属有机框架衍生的纳米酶来重塑RA病理微环境^[22]。该水凝胶不仅具有卓越的生物相容性和注射性能,还表现出显著的自愈特性。其关键优势在于,纳米酶的催化活性,既能高效分解ROS,又能生成O₂,增强了对植入间充质干细胞(bone marrow stromal cells, BMSCs)的保护,使其免受ROS及缺氧引起的损伤。此外,纳米酶增强型水凝胶不仅可以作为一种细胞载体,它还能够作为基于过氧化氢驱动的O₂生成器,促进干细胞在体外的生存、增殖和成骨分化。研究表明,以BMSCs为核心的纳米酶增强型水凝胶能有效缓解RA的临床症状,抑制局部炎症因子的表达和促进骨整合^[22]。这一发现为提升干细胞移植治疗在RA患者关节置换术后骨整合效率方面提供了一种创新策略。

组织中的炎症反应和关节破坏与ROS的过量产生密切相关,研究者设计了一种Janus-CPS纳米平台,该平台整合了CeO₂-Pt纳米酶和周期性介孔有机硅(PMO)亚单位,Janus-CPS中的CeO₂-Pt纳米酶亚基通过其纳米酶活性,可以有效清除ROS,有助于减轻RA患者关节内的氧化应激状态,从而抑制炎症反应和减缓关节破坏,实现了对RA的早期诊断和协同治疗^[23]。近年来,利用声动力疗法(sonodynamic therapy, SDT)实现对RA的精准治疗引起了人们的关注,LI等^[24]开发了一种掺杂了斯帕氟沙星(sparfloxacin, SPX)的凹面立方纳米酶(Rh/SPX-HSA)。结果证实,在超声的作用下,SPX可以通过诱导产生过量的ROS导致线粒体功能障碍,从而抑制FLS的生成。另一方面,凹立方铑被用作一种具有内源性POD和CAT样酶活性的纳米酶,不仅可以缓解关节的缺氧状态,抑制血管生成,还可以通过提高单线态氧(¹O₂)水平极大地提升SDT的效果。该研究提供了Rh基在低氧微环境下实现有效SDT的思路,在RA的高效治疗中具有较好的治疗前景,但SPX在声敏化SDT过程中产生的过量ROS可能导致化学毒性,后续还需进一步优化。

2.2 骨关节炎

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种全球性的慢性关节病,尤其常见于老年人群。在新型治疗OA的研究领域,研究者开发了一种具备抗氧化酶和透明质酸合成酶功能的仿生光热纳米酶MPMP^[25]。研究表明,MPMP纳米酶能有效地降低关节内的摩擦系数,显著提高关节的润滑性。该纳米酶通过清除过量的ROS和活性氮物种(ROS/RNS)并补充氧气,显示出优越的抗氧化能力。在近红外光激发下,MPMP纳米酶可产生热量并释放镁离子(Mg²⁺),调控核因子κB(nuclear factor kappa B, NF-κB)和白细胞介素(interleukin, IL)-17信号通路,促进炎症环境下的软骨再生。此外,该纳米酶能够抑制骨赘的生长并通过双重调节软骨细胞的代谢,有助于维持关节的稳态。这一发现揭示了仿生纳米酶在多维OA治疗中的巨大潜力,并为炎症性疾病的治疗提供了新的研究方向。在另一项研究中,研究者设计了一种空心普鲁士蓝纳米酶HPBzymes,该纳米酶可通过抑制ROS和Rac1/NF-κB信号传导路径,有效保护软骨细胞并减缓创伤性OA的发展^[26]。该研究强调了纳米酶在治疗OA中的应用前景。另有研究团队开发了一种展现SOD和CAT活性的Mn₃O₄纳米酶^[27]。此纳米酶可以模拟SOD和CAT的功能,降低软骨细胞中ROS的水平,从而减轻氧化应激造成的损伤,并抑制OA进展中的软骨退化。此外,Mn₃O₄纳米酶通过其抗氧化效应,也能抑制由软骨细胞功能障碍引发的炎症。另一研究提出了一种涂有Pluronic的普鲁士蓝纳米酶(PPBzymes),能够促进软骨生成并减少退化,同时在关节腔中保持长期稳定^[28]。关节内注射PPBzymes不仅减缓了软骨退化,而且未显示对滑膜、肺和肝脏的细胞毒性。这项研究还证实了PPBzymes特异性地阻断JNK磷酸化,进而可调控炎症性OA的发病机理,PPBzymes的不同浓度对细胞活性的影响不同,而确切的最佳剂量和长期剂量效应还需进一步探索。此外,研究者还开发了一种空心结构的具有优异的pH响应性、生物可降解性、生物相容性及多重酶活性的锰普鲁士蓝纳米酶(HMPBzyme)^[29]。该HMPBzyme能够有效保护线粒体功能并下调HIF-1α表达,从而联合抑制氧化损伤和缓解缺氧,抑制炎症反应,并促进软骨细胞外基质的合成,调节巨噬细胞的表型转换,从促炎型M1向抗炎型M2转变,表明其在OA治疗中具有显著的应用潜力。该纳米酶的非可降解性虽然已有所改进,但仍是一个主要的缺点,这可能阻碍其临床转化。

另外OA的发病机制非常复杂,涉及多种细胞类型和信号通路,因此,纳米酶可作为单一手段在OA治疗中被应用,还可作为联合治疗方案中的一环推进疾病的治

疗。例如,有研究团队设计了一种基于M2巨噬细胞-红细胞杂化膜制备的仿生纳米脂质体USM[HJL],调节OA大鼠的炎症微环境^[30],它具有良好的靶向性及免疫逃避能力和溶酶体逃逸能力,其中的尿酸酶和纳米酶能够分别降解尿酸和过氧化氢,同时提高彼此的催化能力,实现协同的酶-热-免疫疗法。尽管USM[HJL]在降低免疫原性方面表现出了优势,但长期使用或在不同患者群体中可能会遇到免疫反应的问题,并且在不同生理条件下或长期储存后,USM[HJL]的稳定性也需要进一步研究。

2.3 痛风性关节炎

在治疗痛风性关节炎(gouty arthritis, GT)方面,尿酸酶基疗法是一种针对痛风和高尿酸血症的治疗方法,它可以直接降解尿酸、减少尿酸结晶,从而间接减少炎症反应,适用于传统治疗无效的患者,还可以减少GT长期并发症的发生。然而,尿酸酶基疗法存在一定局限性,部分归因于在代谢减缓的关节炎局部环境中,反应产物过氧化氢的积累。针对这一挑战,研究者开发了一种高效的自催化纳米酶系统——铂/氧化铈(Pt/CeO₂)^[31]。该纳米酶系统不仅在尿酸的催化降解方面表现出卓越性能,而且还展现了强效的ROS/RNS清除能力。在以单钠尿酸诱导的急性GT模型大鼠中,Pt/CeO₂纳米酶的应用显著减轻了动物的疼痛症状和关节肿胀现象,同时显著改善了其步态跛行问题和组织炎症状况。上述结果标志着Pt/CeO₂纳米酶作为一种新型疗法在GT治疗领域的潜力,并为进一步开发基于纳米酶的治疗策略提供了有力证据。另有研究开发了一种创新的M2型巨噬细胞-红细胞混合膜伪装的纳米载药系统(USM[HJL]),该系统通过精准靶向炎症性微环境,为GT的酶-热-免疫三联疗法提供了强有力的支持^[30]。USM[HJL]纳米载药系统能够有效降低血清尿酸水平,减轻关节炎症,并通过促进M2型巨噬细胞极化,激活热休克蛋白和A2A受体,协同增强抗炎效果。此外,该系统还显著降低了免疫球蛋白IgG和IgM的水平,有望在临床上减轻对尿酸酶治疗的抗体反应。这些特性使得USM[HJL]成为一种高效、安全的新型治疗策略,为GT的综合治疗提供了新的视角。为靶向炎症性巨噬细胞,抑制关节中晶体诱导的ROS水平,MOHAPATRA课题组开发了金属纳米酶(FALNZs),其在GT的治疗中,能够有效靶向炎症性M1型巨噬细胞^[32]。FALNZs通过模拟SOD和CAT的活性,迅速清除关节中的ROS,减轻氧化应激,从而抑制炎症反应和免疫细胞浸润。此外,FALNZs的靶向递送增强了纳米酶在炎症部位的留存,提高了治疗效果,减少了对健康组织的潜在损害。以上特性使得FALNZs成为治疗GT的一种有希望的新策略,为临床治疗GT提供

新的选择。

2.4 其他关节炎

关节疾病中还包括银屑病关节炎(psoriatic arthritis, PsA)、强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)等关节疾病,现有的治疗方案均存在诸多限制,如长期药物治疗的副作用、疗效的个体差异以及高昂的治疗成本等,这些限制凸显了对新型治疗策略的需求。由于ROS及氧化应激与PsA和AS的发生及进展有着密切的联系,因此,应用清除ROS纳米酶治疗PsA及AS具有潜在的应用前景^[33-38]。

PsA是一种慢性炎症性关节病,与银屑病密切相关,影响全球约2%~3%的人口^[33]。目前PsA与ROS间的关系已有了一定的探索。在PsA中银屑病性关节炎致残型(PsA mutilans, PAM)是一种罕见且严重的关节炎,其特征是小关节的侵蚀和骨溶解,从而导致关节破坏,WANG等^[34]对61例PAM患者进行了大规模平行测序,在4例患者中发现了NADPH氧化酶4(NOX4)的罕见变异,它可能影响NOX4的活性,导致ROS水平升高,高水平的ROS与多种病理状态相关,它可能通过影响骨代谢和免疫反应,促进关节破坏和炎症。该研究结果表明,通过降低NOX4活性及抑制ROS产生的治疗策略对PAM患者在早期干预中非常有益。目前尚未见纳米酶在PsA治疗中的应用,但在银屑病治疗中的应用已有了初步研究。WU等^[35]开发了一种β-环糊精(β-cyclodextrins, β-CDs)修饰的铈氧化物纳米颗粒(β-CDs/CeO₂ NPs)用于治疗银屑病,结果证实,β-CDs/CeO₂ NPs在体外表现出显著的SOD和CAT活性,能够减少细胞内的ROS水平,从而抑制氧化应激诱导导致的皮肤损伤,显示出了对银屑病卓越的治疗效果。

AS是一种慢性炎症性疾病,主要侵犯脊柱和骶髋关节。治疗目标包括缓解疼痛、防止关节损害和保持活动能力。但现有治疗无法完全阻止疾病进展,一些患者最终可能发展为脊柱强直^[36]。因此,开发新治疗策略对提高AS患者的治疗效果和生活质量至关重要。近来,有研究者开发一种基于锰铁氧化物纳米颗粒(MnFe₂O₄ nanoparticles, MF NPs)的新型抗ROS和特异性靶向成骨细胞的输送系统,通过多种机制可以有效清除ROS,从而在体外和体内均显示出抗氧化活性,这对于治疗AS等炎症性疾病具有潜在的治疗意义^[37]。氧化应激和促炎细胞因子在AS的发病机制中扮演重要角色,Punicagin是一种在石榴中广泛存在的鞣花酸,已知具有显著的抗炎、抗氧化和抗增殖效果,FENG等^[38]发现Punicagin通过降低氧化应激和调节NF-κB/Th17/JAK2/STAT3信号通路,在AS中发挥保护作用,因此,Punicagin可以作为AS治疗的潜在候选化合物进一步探索。

在上述纳米酶制剂对关节炎治疗的探索中,纳米酶作为新型的生物催化工具,具有显著的尺寸效应和表面效应,展现出了传统酶难以比拟的高催化效率和稳定性。它们能够在极端pH值、温度和有机溶剂中保持活性,为生物医学领域提供了强大的催化平台。然而,纳米酶的生物相容性和长期稳定性仍需深入研究。此外,纳米酶的精确控制合成、潜在的毒性和清除机制也是当前研究的挑战。尽管如此,纳米酶在疾病治疗、生物传感和药物递送等领域的应用前景广阔,其优化和改进有望推动精准医疗的发展。现针对不同的关节炎特有的微环境去设计纳米酶调控ROS策略偏少,但对于不同关节炎的炎症微环境,纳米酶可联合不同的生物结构进行综合治疗。如针对RA的治疗,研究者设计了具有光声成像性能的纳米酶,联合巨噬细胞来源的细胞膜结构,实现对RA的诊疗一体化治疗^[39]。如前所述,研究者通过设计仿生纳米脂质体,用于靶向递送自级联双酶和免疫调节剂,从而调节OA大鼠的炎症微环境^[30]。

3 总结与展望

纳米酶在关节疾病治疗中,表现出强大的抗炎作用。一些纳米酶有助于减少氧化应激,降低炎症水平;一些纳米酶还具有软骨保护和修复作用,纳米酶可以通过抑制炎症因子的活性,保护软骨细胞,防止软骨降解;另外,一些纳米酶还具有靶向药物输送作用,经设计后具有靶向关节炎炎症区域的能力,从而提高药物的局部浓度,减少系统性副作用。尽管纳米酶在实验室研究中显示出巨大的潜力,但它们在关节炎治疗中的应用还处于初步探索阶段。在未来的临床转化过程中,研究者们面临着一系列挑战和瓶颈^[40],包括:①确保其生物相容性与安全性,评估潜在的免疫原性和长期毒性;②增强纳米酶在复杂生物环境中的稳定性,以维持其结构和功能;③实现纳米酶的精准靶向,以优化疗效并减少对正常组织的影响;④阐明其药物动力学和药效学特性,为合理用药提供科学依据;⑤解决规模化生产中的成本效益和质量控制问题。此外,纳米酶的长期临床效果、副作用监测、患者接受度、跨学科合作的复杂性、知识产权保护、经济可行性以及环境影响评估同样是转化过程中不可忽视的关键问题。这些挑战要求研究者在纳米酶的设计、评估和应用中采取综合性的策略,以实现其在临床治疗中的有效转化。

关于纳米酶的未来发展方向应集中于两个关键点:降低毒性和提高酶活性。首先,为了提高纳米酶的临床适用性和患者安全性,研究者正致力于通过精确控制纳

米材料的化学组成、尺寸、形状和表面修饰来减少其潜在的毒性。这包括使用生物相容性材料、优化合成过程以减少有害副产物,以及开展深入的生物安全性评估。其次,提高纳米酶的催化效率是实现其在生物医学应用中性能优化的另一重要目标。通过深入理解纳米酶的催化机制,研究者可以设计出具有更高活性中心密度和更优电子结构的纳米酶,从而增强其催化反应的速率和效率。此外,利用计算化学和分子动力学模拟来预测和优化纳米酶的活性位点,也是提高其酶活性的有效策略。这些发展方向不仅有望提升纳米酶的治疗潜力,也为个性化医疗和精准治疗提供了新的思路 and 工具。

* * *

作者贡献声明 曾佳负责论文构思、调查研究、研究方法、初稿写作和审读与编辑写作,黄颂雅负责论文构思、调查研究、研究方法和初稿写作,杜方雪负责经费获取、初稿写作和审读与编辑写作,曹素娇和高杨负责研究方法和初稿写作,邱邈负责论文构思、监督指导和审读与编辑写作,唐远姣负责论文构思、经费获取、研究方法、监督指导和审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊,且对将要发表的本进行最终定稿,并同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution ZENG Jia is responsible for conceptualization, investigation, methodology, writing--original draft, and writing--review and editing. HUANG Songya is responsible for conceptualization, investigation, methodology, and writing--original draft. DU Fangxue is responsible for funding acquisition, writing--original draft, and writing--review and editing. CAO Sujiao and GAO Yang are responsible for methodology and writing--original draft. QIU Li is responsible for conceptualization, supervision, and writing--review and editing. TANG Yuanjiao is responsible for conceptualization, funding acquisition, methodology, supervision, and writing--review and editing. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Declaration of Conflicting Interests All authors declare no competing interests.

参 考 文 献

- [1] REN X, CHEN D, WANG Y, *et al.* Nanozymes-recent development and biomedical applications. *J Nanobiotechnol*, 2022, 20(1): 92. doi: 10.1186/s12951-022-01295-y.
- [2] SHEN X, WANG Z, GAO X J, *et al.* Reaction mechanisms and kinetics of nanozymes: insights from theory and computation. *Adv Mater*, 2024, 36(10): e2211151. doi: 10.1002/adma.202211151.
- [3] ZANDIEH M, LIU J. Nanozymes: definition, activity, and mechanisms. *Adv Mater*, 2024, 36(10): e2211041. doi: 10.1002/adma.202211041.
- [4] CHEN Z, YU Y, GAO Y, *et al.* Rational design strategies for nanozymes. *ACS Nano*, 2023, 17(14): 13062–13080. doi: 10.1021/acsnano.3c04378.
- [5] SONG N, YU Y, ZHANG Y, *et al.* Bioinspired hierarchical self-assembled

- nanozyme for efficient antibacterial treatment. *Adv Mater*, 2024, 36(10): e2210455. doi: [10.1002/adma.202210455](https://doi.org/10.1002/adma.202210455).
- [6] NAVYATHA B, SINGH S, NARA S. AuPeroxidase nanozymes: promises and applications in biosensing. *Biosens Bioelectron*, 2021, 175: 112882. doi: [10.1016/j.bios.2020.112882](https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112882).
- [7] YUAN R, LI Y, HAN S, *et al.* Fe-curcumin nanozyme-mediated reactive oxygen species scavenging and anti-inflammation for acute lung injury. *ACS Cent Sci*, 2022, 8(1): 10–21. doi: [10.1021/acscentsci.1c00866](https://doi.org/10.1021/acscentsci.1c00866).
- [8] YANG L, DONG S, GAI S, *et al.* Deep insight of design, mechanism, and cancer theranostic strategy of nanozymes. *Nanomicro Lett*, 2023, 16(1): 28. doi: [10.1007/s40820-023-01224-0](https://doi.org/10.1007/s40820-023-01224-0).
- [9] ANSARI M A, SHOAB S, CHAUHAN W, *et al.* Nanozymes and carbon-dots based nanoplateforms for cancer imaging, diagnosis and therapeutics: current trends and challenges. *Environ Res*, 2024, 241: 117522. doi: [10.1016/j.envres.2023.117522](https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.117522).
- [10] JIANG B, FANG L, WU K, *et al.* Ferritins as natural and artificial nanozymes for theranostics. *Theranostics*, 2020, 10(2): 687–706. doi: [10.7150/thno.39827](https://doi.org/10.7150/thno.39827).
- [11] CHEN T, LU Y, XIONG X, *et al.* Hydrolytic nanozymes: preparation, properties, and applications. *Adv Colloid Interface Sci*, 2024, 323: 103072. doi: [10.1016/j.cis.2023.103072](https://doi.org/10.1016/j.cis.2023.103072).
- [12] LI L, CAO S, WU Z, *et al.* Modulating electron transfer in vanadium-based artificial enzymes for enhanced ROS-catalysis and disinfection. *Adv Mater*, 2022, 34(17): e2108646. doi: [10.1002/adma.202108646](https://doi.org/10.1002/adma.202108646).
- [13] KEUM C, HIRSCHBIEGEL C M, CHAKRABORTY S, *et al.* Biomimetic and bioorthogonal nanozymes for biomedical applications. *Nano Converge*, 2023, 10(1): 42. doi: [10.1186/s40580-023-00390-6](https://doi.org/10.1186/s40580-023-00390-6).
- [14] TANG M, ZHANG Z, SUN T, *et al.* Manganese-based nanozymes: preparation, catalytic mechanisms, and biomedical applications. *Adv Healthc Mater*, 2022, 11(21): e2201733. doi: [10.1002/adhm.202201733](https://doi.org/10.1002/adhm.202201733).
- [15] FEDELI S, IM J, GOPALAKRISHNAN S, *et al.* Nanomaterial-based bioorthogonal nanozymes for biological applications. *Chem Soc Rev*, 2021, 50(24): 13467–13480. doi: [10.1039/d0cs00659a](https://doi.org/10.1039/d0cs00659a).
- [16] CAO S, ZHAO Z, ZHENG Y, *et al.* A library of ROS-catalytic metalloenzyme mimics with atomic metal centers. *Adv Mater*, 2022, 34(16): e2200255. doi: [10.1002/adma.202200255](https://doi.org/10.1002/adma.202200255).
- [17] FENG Z, XIANG X, HUANG J, *et al.* Intelligent sonocatalytic nanoagents for energy conversion-based therapies. *Adv Funct Mater*, 2023, 33(45): 2302579. doi: [10.1002/adfm.202302579](https://doi.org/10.1002/adfm.202302579).
- [18] LI Y, LIANG Q, ZHOU L, *et al.* An ROS-responsive artesunate prodrug nanosystem co-delivers dexamethasone for rheumatoid arthritis treatment through the HIF-1 α /NF- κ B cascade regulation of ROS scavenging and macrophage repolarization. *Acta Biomaterialia*, 2022, 152: 406–424. doi: [10.1016/j.actbio.2022.08.054](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.08.054).
- [19] CUTOLO M, CAMPITIELLO R, GOTELLI E, *et al.* The role of M1/M2 macrophage polarization in rheumatoid arthritis synovitis. *Front Immunol*, 2022, 13: 867260. doi: [10.3389/fimmu.2022.867260](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.867260).
- [20] JIA M, REN W, LIU Y, *et al.* Messenger nanozyme for reprogramming the microenvironment of rheumatoid arthritis. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 15(1): 338–353. doi: [10.1021/acsami.2c16458](https://doi.org/10.1021/acsami.2c16458).
- [21] ZHANG L, QIN Z, SUN H, *et al.* Nanoenzyme engineered neutrophil-derived exosomes attenuate joint injury in advanced rheumatoid arthritis via regulating inflammatory environment. *Bioact Mater*, 2022, 18: 1–14. doi: [10.1016/j.bioactmat.2022.02.017](https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.02.017).
- [22] ZHAO Y, SONG S, WANG D, *et al.* Nanozyme-reinforced hydrogel as a H₂O₂-driven oxygen generator for enhancing prosthetic interface osseointegration in rheumatoid arthritis therapy. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 6758. doi: [10.1038/s41467-022-34481-5](https://doi.org/10.1038/s41467-022-34481-5).
- [23] LIU Y, CHEN L, CHEN Z, *et al.* Multifunctional Janus nanoplatform for efficiently synergistic theranostics of rheumatoid arthritis. *ACS Nano*, 2023, 17(9): 8167–8182. doi: [10.1021/acsnano.2c11777](https://doi.org/10.1021/acsnano.2c11777).
- [24] LI W, SONG Y, LIANG X, *et al.* Mutual-reinforcing sonodynamic therapy against rheumatoid arthritis based on sparfloxacin sonosensitizer doped concave-cubic rhodium nanozyme. *Biomaterials*, 2021, 276: 121063. doi: [10.1016/j.biomaterials.2021.121063](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.121063).
- [25] YU P, LI Y, SUN H, *et al.* Mimicking antioxidants and hyaluronan synthase: a Zwitterionic nanozyme for photothermal therapy of osteoarthritis. *Adv Mater*, 2023, 35: e2303299. doi: [10.1002/adma.202303299](https://doi.org/10.1002/adma.202303299).
- [26] HOU W, YE C, CHEN M, *et al.* Excavating bioactivities of nanozyme to remodel microenvironment for protecting chondrocytes and delaying osteoarthritis. *Bioact Mater*, 2021, 6(8): 2439–2451. doi: [10.1016/j.bioactmat.2021.01.016](https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.01.016).
- [27] WANG W, DUAN J, MA W, *et al.* Trimanganese tetroxide nanozyme protects cartilage against degeneration by reducing oxidative stress in osteoarthritis. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(17): e2205859. doi: [10.1002/adv.202205859](https://doi.org/10.1002/adv.202205859).
- [28] CHO C, OH H, LEE J S, *et al.* Prussian blue nanozymes coated with pluronic attenuate inflammatory osteoarthritis by blocking c-Jun N-terminal kinase phosphorylation. *Biomaterials*, 2023, 297: 122131. doi: [10.1016/j.biomaterials.2023.122131](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2023.122131).
- [29] XIONG H, ZHAO Y, XU Q, *et al.* Biodegradable hollow-structured nanozymes modulate phenotypic polarization of macrophages and relieve hypoxia for treatment of osteoarthritis. *Small*, 2022, 18(32): e2203240. doi: [10.1002/smll.202203240](https://doi.org/10.1002/smll.202203240).
- [30] CHEN R, YANG J, WU M, *et al.* M2 Macrophage hybrid membrane-camouflaged targeted biomimetic nanosomes to reprogram inflammatory microenvironment for enhanced enzyme-thermo- immunotherapy. *Adv Mater*, 2023, 35: e2304123. doi: [10.1002/adma.202304123](https://doi.org/10.1002/adma.202304123).
- [31] LIN A, SUN Z, XU X, *et al.* Self-cascade uricase/catalase mimics alleviate acute gout. *Nano Lett*, 2022, 22(1): 508–516. doi: [10.1021/acs.nanolett.1c04454](https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.1c04454).
- [32] MOHAPATRA A, MOHANTY A, SATHIYAMOORTHY P, *et al.* Targeted treatment of gouty arthritis by biomaterialized metallic nanozyme-mediated oxidative stress-mitigating nanotherapy. *J Materials Chem B*, 2023, 11(32): 7684–7695. doi: [10.1039/d3tb00669g](https://doi.org/10.1039/d3tb00669g).
- [33] FITZGERALD O, OGDIE A, CHANDRAN V, *et al.* Psoriatic arthritis. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 59. doi: [10.1038/s41572-021-00293-y](https://doi.org/10.1038/s41572-021-00293-y).

- [34] WANG S, NIKAMO P, LAASONEN L, *et al.* Rare coding variants in NOX4 link high ROS levels to psoriatic arthritis mutilans. *EMBO Mol Med*, 2024, 16(3): 596–615. doi: [10.1038/s44321-024-00035-z](https://doi.org/10.1038/s44321-024-00035-z).
- [35] WU L, LIU G, WANG W, *et al.* Cyclodextrin-modified CeO₂ nanoparticles as a multifunctional nanozyme for combinational therapy of psoriasis. *Int J Nanomed*, 2020, 15: 2515–2527. doi: [10.2147/IJN.S246783](https://doi.org/10.2147/IJN.S246783).
- [36] BRAUN J, SIEPER J. Fifty years after the discovery of the association of HLA B27 with ankylosing spondylitis. *RMD Open*, 2023, 9(3): e003102. doi: [10.1136/rmdopen-2023-003102](https://doi.org/10.1136/rmdopen-2023-003102).
- [37] ZHENG G, PENG X, ZHANG Y, *et al.* A novel anti-ROS osteoblast-specific delivery system for ankylosing spondylitis treatment via suppression of both inflammation and pathological new bone formation. *J Nanobiotechnol*, 2023, 21(1): 168. doi: [10.1186/s12951-023-01906-2](https://doi.org/10.1186/s12951-023-01906-2).
- [38] FENG X, YANG Q, WANG C, *et al.* Punicagin exerts protective effects against ankylosing spondylitis by regulating NF-κB-TH17/JAK2/STAT3 signaling and oxidative stress. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 4918239. doi: [10.1155/2020/4918239](https://doi.org/10.1155/2020/4918239).
- [39] WANG L, ZHANG L, CHEN F, *et al.* Polymerized network-based artificial peroxisome reprogramming macrophages for photoacoustic imaging-guided treatment of rheumatoid arthritis. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16(20): 25856–25868. doi: [10.1021/acsami.4c04000](https://doi.org/10.1021/acsami.4c04000).
- [40] CAO S, LONG Y, XIAO S, *et al.* Reactive oxygen nanobiocatalysts: activity-mechanism disclosures, catalytic center evolutions, and changing states. *Chem Soc Rev*, 2023, 52(19): 6838–6881. doi: [10.1039/d3cs00087g](https://doi.org/10.1039/d3cs00087g).
- (2024-05-26收稿, 2024-07-02修回)
- 编辑 余琳
-  **开放获取** 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用 4.0 国际许可协议(CC BY-NC 4.0), 详细信息请访问 <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>。
- OPEN ACCESS** This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.
- © 2024 《四川大学学报(医学版)》编辑部
Editorial Office of Journal of Sichuan University (Medical Sciences)

本刊征稿启事

《四川大学学报(医学版)》(原《华西医科大学学报》)是由教育部主管、四川大学主办的综合性医药类学术刊物,以报道医学相关学科的科研成果为主。主要阅读对象为从事医药卫生工作的科研人员及高等医药院校的师生。2021年起,本刊设有专家笔谈、专家共识、指南解读、医学教育、中医药·中西医结合、论著、临床研究及新技术新方法等栏目。

创刊以来,本刊曾荣获各级部门颁发的数次荣誉称号,如全国优秀科技期刊一等奖、国家期刊奖提名奖、国家期刊奖百种重点期刊奖、教育部中国高校精品科技期刊、中国国际影响力优秀学术期刊、中国高校编辑出版质量优秀科技期刊、中国高校百佳科技期刊等。现已被中国科技论文与引文数据库(CSTPCD)、中国科学引文数据库(CSCD)(核心版)、北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》、中国学术期刊网全文数据库(CNKI)、美国《医学索引》(IM/Medline)、美国生物医学全文数据库PubMed Central(PMC)、美国EBSCO学术数据库、美国《生物学文摘》(BA)、美国《化学文摘》(CA)、荷兰《文摘与引文数据库》(Scopus)、日本科学技术振兴机构数据库(JST)等检索系统收录。

凡属于国家重点研发计划、国家自然科学基金及其他部省级以上科研基金资助的来稿或具有创新性、实用性等的来稿,编辑部将优先发表。欢迎积极投稿!

本刊在线投稿网址: <https://ykxb.scu.edu.cn>

地址: 四川省成都市人民南路三段17号《四川大学学报(医学版)》编辑部

邮政编码: 610041

联系电话: (028)85501320, (028)85500106

E-mail: scuxbyxb@scu.edu.cn

《四川大学学报(医学版)》编辑部