

尖晶石氧化物在肿瘤诊疗应用领域研究进展^{*}

张媛^a 郑贝宁^b 符美春^a 冯守华^{*,a}

(^a 吉林大学 化学学院无机合成与制备化学国家重点实验室 长春 130012)

(^b 吉林大学 物理学院 长春 130012)

摘要 尖晶石氧化物的元素组成多样、阳离子占位灵活、价态多变以及电子结构丰富,由此带来了丰富的物理化学性质。近年来,更是作为一类重要的无机纳米肿瘤诊疗剂,在肿瘤的标记、诊断与治疗领域展示出了优异的潜力。尖晶石氧化物 AB_2O_4 的结构组成中 A-O 四面体与 B-O 八面体的比例固定,由 B-O 八面体中 d 轨道劈裂计算得到的 e_g 轨道占据率,能够作为多种催化反应的描述符,因此,在多种肿瘤治疗过程中建立尖晶石氧化物的电子态结构与诊疗性能间的构效关系上展现出独特的优势。

关键词 尖晶石; 电子态调控; 光热治疗; 光动力治疗; 活性氧催化

Research Progress in the Application of Spinel Oxides in Tumor Therapy^{*}

Zhang, Yuan^a Zheng, Beining^b Fu, Meichun^a Feng, Shouhua^{*,a}

(^a State Key Laboratory of Inorganic Synthesis and Preparative Chemistry, College of Chemistry, Jilin University, Changchun 130012)

(^b College of Physics, Jilin University, Changchun 130012)

Abstract The spinel oxides have various elements, flexible cations, variable valence states and rich electronic structure, which bring about rich physical and chemical properties. In recent years, as important inorganic nano therapeutic agents in tumor, they had shown excellent potential in the field of tumor labeling, diagnosis and treatment. The ratio of A-O tetrahedron to B-O octahedron is fixed in the structure composition of spinel oxide AB_2O_4 , and the occupancy ratio of e_g orbital calculated by d orbital splitting in B-O octahedron can be used as a descriptor of various catalytic reactions. Therefore, it shows a unique advantage in establishing the structure-activity relationship between the electronic state structure of spinel oxides and the diagnostic and therapeutic performance in the treatment of various tumors.

Keywords spinel oxides; electronic state regulation; photothermal therapy; photodynamic therapy; reactive oxygen species catalysis

1 引言

在过去几十年中尽管医学取得了重大进展,但由于癌症的复杂性、异质性与极具侵袭性,其早期诊断、充分治疗和良好治疗效果的实现仍具有极大的挑战性^[1]。在癌症治疗领域,由于无机纳米材料的比表面积大、半衰期长、免疫原性低,在早期检测、诊断和治疗领域显示出巨大的潜力。其中,尖晶石氧化物作为一种新型的无机纳米肿瘤诊疗剂被人们注意到,在光热转化、活性氧物种(ROS)催化等领域展现出极大的应用潜力。

尤其是 Fe、Co、Cr、Ni 基尖晶石氧化物,具有丰富的磁学性质,在磁共振成像、磁热治疗、生物-磁性分离等方面有着极大的发展潜力。还有的尖晶石氧化物展现出光吸收、电化学发光与光致发光等光学性质,能够作为光热剂用于肿瘤的光热治疗。另外,尖晶石氧化物

优异的化学反应特性使其能够充当多种反应的催化剂,从而应用于生物催化与生物传感,如谷胱甘肽(GSH)耗竭、 H_2O_2 分解脂肪酶的固定等。

2 尖晶石氧化物的基本性质

尖晶石氧化物的一般组成为 AB_2O_4 (其中 A 位和 B 位均为金属离子),由 A-O 四面体与 B-O 八面体构成,且 A-O 四面体与 B-O 八面体的比例为 1 : 2,如图 1 所示。通常,四面体间隙小于八面体间隙。因此,半径较小的阳离子倾向于占据 A 位,而较大的阳离子则倾向于占据 B 位。在化学式 AB_2O_4 中,为了保持价态平衡,阳离子 A 可以处于 +2 或 +4 氧化态,相应的阳离子 B 可以处于 +3 或 +2 氧化态^[2]。在尖晶石结构中,四面体和八面体位点的共存提供了多个位点,以适应具有宽价态

^{*} Dedicated to the 90th anniversary of *Acta Chimica Sinica*.

^{*} E-mail: shfeng@jlu.edu.cn

Received April 30, 2023; published June 29, 2023.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21831003, 91959201).

^{*} 庆祝《化学学报》创刊 90 周年。

项目受国家自然科学基金(Nos. 21831003, 91959201)资助。

的不同过渡金属阳离子, 从而形成大量不同类型的氧化物, 几乎所有的主族金属元素与过渡金属元素均可以构成尖晶石氧化物.

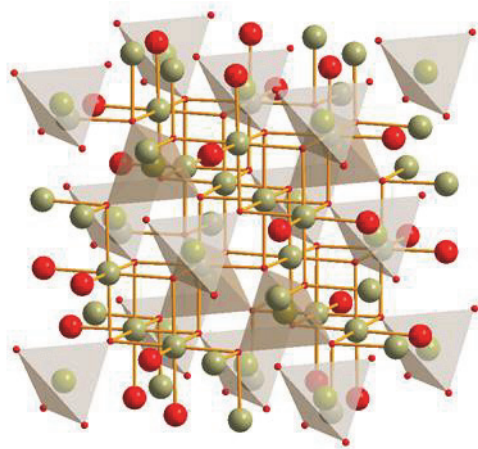


图1 尖晶石氧化物的结构示意图

Figure 1 The crystal structure of spinel compounds AB_2O_4

尖晶石氧化物的阳离子占位灵活、价态多变和电子结构丰富可调, 这些特点为其带来了丰富的磁、光、电以及催化性质. 过去二十年中, 人们发展了多种多样的合成手段制备了不同尺寸、粒径、形貌的尖晶石氧化物, 实现了各个领域的应用.

3 尖晶石氧化物在肿瘤诊疗领域的研究现状

尖晶石氧化物在肿瘤诊疗领域的研究主要基于其丰富的磁学性质与化学反应特性. 磁学性质使其能够用作磁共振成像(MRI)的造影增强剂; 光学吸收性质使其能够用作光敏剂和光热剂; 化学反应特性主要是基于尖晶石氧化物中过渡金属丰富的氧化还原价态, 可以做酶模拟物、芬顿或类芬顿反应催化剂以及与其他 ROS 相关的癌症诊疗的药物递送载体. 此外, 由于单一手段的治疗效果有限, 在肿瘤诊疗中, 人们往往将两者或两者以上的诊疗手段“多合一”化, 以期得到更好的治疗效果.

3.1 纳米酶催化

纳米酶是同时具有纳米材料的特性和天然酶催化活性的酶模拟物. 由于其稳定性高、成本低、易于制备, 近年来在生物传感、抗菌和免疫测定等方面迅速发展. 然而, 高度复杂的肿瘤微环境(TME)导致纳米酶的催化效率不足, 难以达到令人满意的治疗效果^[3]. 因此, 制备 TME 响应的高效的纳米酶用于肿瘤的催化治疗是紧迫且具有挑战性的. 除此之外, 纳米酶的靶向响应调节也是研究的重点.

尖晶石氧化物纳米酶的研究重点主要面向催化活性的提高. Wang 课题组^[4]采用水热法合成了 $MnCo_2O_4$ 亚微米球, 由于尖晶石结构中的 Co^{3+}/Co^{2+} 和 Mn^{3+}/Mn^{2+} 氧

化还原对的作用, 显示出较高的类酶活性, 可以对 ssDNA 链进行可逆地调节, 用于快速检测生物分子. 类似的, Qi 与 Pan 课题组^[5]采用水热法合成了具有尖晶石结构的二维 $Zn_3V_3O_8$ 纳米薄层, 结果表明尖晶石的(011)晶面对辣根过氧化物酶具有较高的亲和力. 这种亲和性与 V^{4+} 活性位点和 3,3',5,5'-四甲基联苯胺(TMB)末端氨基的几何结构匹配有关. (011)晶面表面的 V^{4+} 离子充当悬挂键, 易与 H_2O_2 发生类芬顿反应. 在 V^{4+} 位点附近的超氧阴离子($\cdot O_2^-$)和 V^{5+} 形成了 $[V(IV)-OO\cdot]$, 从而引起了 $Zn_3V_3O_8$ 纳米片层的过氧化物酶样活性.

由于 H_2O_2 在 TME 的集中, 基于单一纳米酶的催化疗法不如联合疗法有效. 例如, 将近红外(NIR)激光引入纳米酶催化体系: 一方面, 纳米催化剂可以通过直接电子转移和光增强芬顿反应促进光照射下 ROS 的产生^[6]; 另一方面, 纳米酶的光热效应可以显著促进 ROS 的产生^[7-8]. 由此制备出了一种具有双酶样活性的新型纳米酶($PtFe@Fe_3O_4$), 用于高效的肿瘤催化治疗. $PtFe@Fe_3O_4$ 在酸性 TME 中显示出本征的光热效应以及光增强的过氧化物酶样和过氧化氢酶样活性, 进而有效地克服肿瘤缺氧的不足并杀死肿瘤细胞^[9](图 2).

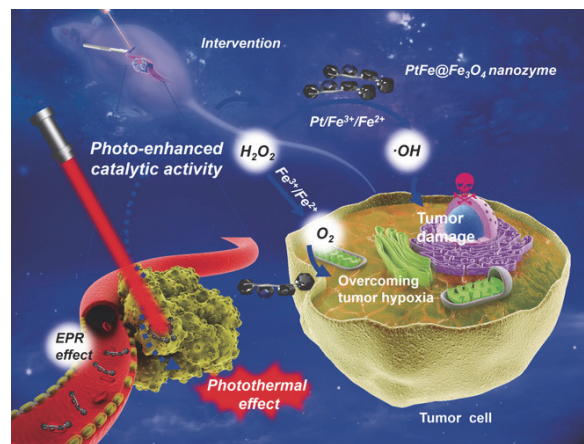


图2 $PtFe@Fe_3O_4$ 纳米酶的光增强肿瘤催化治疗示意图^[9]

Figure 2 Schematic of the photo-enhanced tumor catalytic therapy based on the $PtFe@Fe_3O_4$ nanozyme
Reproduced from Ref. [9], copyright 2019 Wiley Online Library

张洪杰课题组^[10]制备了由三种纳米材料(Fe_3O_4 、Au 与 $NaErF_4:0.5\%Tm@NaYF_4$)组成的复合材料. 在此复合结构中, Fe_3O_4 纳米粒子具有过氧化物酶样活性的纳米酶效应, 可与 H_2O_2 在肿瘤微环境中生成羟基自由基($\cdot OH$). 同时, 由于其本身的磁性, 纳米复合材料可以实现在磁场的感应下聚集, 促进下一步反应.

3.2 光动力疗法

活性氧物种(ROS), 包括羟基自由基($\cdot OH$)、超氧阴离子($\cdot O_2^-$)和单线态氧(1O_2), 当其水平超过阈值, 将诱导细胞坏死或细胞凋亡. 基于正常细胞和癌细胞之间氧化还原状态的不同, 利用光作为媒介, 光敏剂和氧气作

为外源性 ROS 生成剂, 诱导癌细胞优先死亡的肿瘤治疗策略迅速发展起来^[11]. 光动力疗法(PDT)是基于这一策略的肿瘤治疗方法之一, 其具有特定的时空选择性和最小的侵入性.

Shirini 课题组^[12]制备了 5 种 Co、Mn、Fe 基尖晶石氧化物, 包覆牛血清蛋白后, 实现了乳腺癌的高效光动力治疗. 类似的, 该课题组^[13]将 $\text{Ni}_x\text{Mn}_{1-x}\text{Fe}_2\text{O}_4$ 尖晶石氧化物包覆透明质酸后, 在可见光照射下, 展现出较高的光动力活性.

3.3 化学动力学疗法

化学动力学疗法(CDT), 也是基于 ROS 的一种肿瘤治疗方法, 即利用肿瘤微环境中的弱酸性为反应条件, 过量的 H_2O_2 为反应原料, 基于过渡金属(Fe/Cu/Mn)的功能纳米材料为催化剂, 引发肿瘤细胞内发生芬顿或类芬顿反应, 催化 H_2O_2 产生 $\cdot\text{OH}$ 等强氧化性的活性物种, 并导致癌细胞死亡. 芬顿或类芬顿反应不仅可以通过 H_2O_2 的歧化反应产生毒性最强的 $\cdot\text{OH}$, 还会在 H_2O_2 过量时产生 O_2 ^[14]. 这一特点不仅使得芬顿试剂在 CDT 应用中极具潜力, 也破坏了 TME 中缺氧的环境, 从而提高了 PDT 的治疗效果. 因此, 一些研究将 PDT 与 CDT 过程中的芬顿反应相结合, 构建 ROS 介导的诊疗一体化纳米平台, 以此提高抗肿瘤效果^[15].

将 MnFe_2O_4 尖晶石作为催化活性中心与金属有机骨架化合物(MOF)材料相结合, 制备得到的复合材料表现出过氧化氢酶样和谷胱甘肽过氧化物酶样活性(图 3). 一旦在肿瘤中内化, 该复合材料能够连续催化 H_2O_2 产生 O_2 , 通过循环芬顿反应克服肿瘤缺氧. 同时, 结合芬顿反应, MnFe_2O_4 @MOF 能够在 H_2O_2 的存在下持续消耗谷胱甘肽, 降低 PDT 期间激光照射 ROS 时的消耗, 并在体外和体内达到更好的治疗效果^[16].

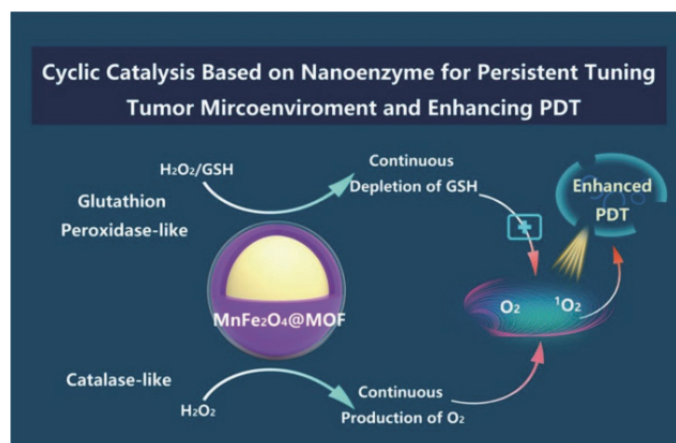


图 3 MnFe_2O_4 @MOF 持续产氧并消耗谷胱甘肽的示意图^[16]
Figure 3 Schematic illustration of MnFe_2O_4 @MOF for persistently providing O_2 and consuming GSH
Reproduced from Ref. [16], copyright 2019 Wiley Online Library

类似的, CuFe_2O_4 纳米球(CFNs)在 650 nm 激光照射下通过直接电子转移和光增强芬顿反应提高了 ROS 的

产率. 同时, 由于 CFNs 具有氧化还原电子对的特性, 促进了 O_2 的产生和 GSH 的消耗, 缓解了肿瘤的缺氧和抗氧化能力, 实现了光增强 CDT 和 PDT 的联合治疗效果. 此外, 在高达 $468.06 \text{ L}\cdot\text{mmol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ 的弛豫率的条件下, CFNs 能够用做良好的体外和体内磁共振成像(MRI)造影剂. 这些发现证明了这种“多合一”的纳米诊疗剂集成了 PDT、光增强 CDT、光热疗法(PTT)和 MRI 介导以及调节肿瘤微环境的功能, 显示出其在癌症诊断治疗学中的发展潜力^[17].

3.4 光热疗法

光热疗法(PTT)是在特定波长的照射下, 将光能转化为热能从而选择性杀死肿瘤细胞^[18]. 与传统化疗对正常组织严重的毒副作用不同, 由光激发诱导的 PTT 是一种微创、无害的治疗方法, 在破坏肿瘤时表现出最小的毒性. 通过光热剂产生的局部过热, 可以在不伤害周围正常组织的情况下热消融癌细胞. 因此, PTT 作为一种新型癌症治疗策略, 引起了人们相当大的关注.

无机纳米材料因其独特的物理和化学性质被认为是光热诊疗剂的优良材料, 而尖晶石氧化物作为过渡金属氧化物的主要成员, 在光热诊疗方面展现出结构的优势.

尖晶石氧化物作为光热诊疗剂被研究的最多的是 Fe_3O_4 纳米材料. Fe_3O_4 纳米粒子的吸收光谱范围广, 从可见光到近红外光谱部分均有吸收, 特别是在近红外区, 能够将非辐射电子跃迁也转化为热能. 这是由于 Fe^{3+} 3d 电子的间接带隙跃迁. 电子跃迁有助于 Fe_3O_4 的光吸收, 即 Fe^{2+} 和 Fe^{3+} 离子在可见光-近红外波长范围内的 d-d 跃迁^[19-20]. 同时, Fe_3O_4 纳米粒子易于从体内排出, 具有优越的生物安全性与良好的生物相容性^[21].

Chen 课题组^[22]使用卵清蛋白包覆 MnFe_2O_4 纳米粒子, 并进一步负载 R837 免疫佐剂, 得到的复合材料可以实现 PTT 和免疫疗法协同的乳腺癌联合诊疗. MnFe_2O_4 纳米粒子在其中不仅展现出良好的光热转换特性与磁共振成像特性, 甚至还可以降低 M2 相关的细胞因子(如白细胞介素), 诱导体内免疫抑制^[23-24]. 除铁基尖晶石外, 钴基尖晶石(Co_3O_4 等)也展现出优异的光热性质^[25].

光热诊疗剂的抗癌能力主要由光热转换效率体现, 但温度过高可能会损害邻近的正常组织. 为了解决这个问题, 许多研究在肿瘤治疗中结合了 PTT 和 PDT, 使其能够在更安全的功率密度下达到一定的治疗效果. 例如, 匡华研究团队^[26]采用简单的种子介导生长方法制备了 Fe_3O_4 尖晶石与 Au 的复合材料, 可在单个连续波激光照射下实现 PDT 和 PTT 的肿瘤治疗. 该复合材料还显示出多模态成像的诊断功能, 包括计算机断层(CT)成像、光声(PA)成像和核磁共振成像(MRI).

3.5 磁共振成像造影剂

核磁共振成像(MRI)是一种分子成像技术, 用来标

记二维/三维空间的人体组织器官,具有高空间分辨率和安全性,具有磁性的无机纳米粒子能够用作 MRI 造影剂,提高癌症的诊断/成像精度。

Liu 等^[27]研究发现,在施加不同磁场大小时(20 MHz 和 60 MHz), CoFe_2O_4 纳米粒子的 MRI 特性与颗粒尺寸高度相关。当粒径从 12.8 nm 增加到 37.7 nm 时,其纵向和横向弛豫率(r_1 和 r_2)值从 12.8/16.6 增加到 27.8/75.1 $\text{L}\cdot\text{mmol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ 。Kang 等^[28]在 CoFe_2O_4 纳米粒子体系发现了同样的尺寸依赖特性,随尖晶石粒径的减小, r_2 弛豫值也相应的减小。类似的,Liu 等^[29]发现,在 MnFe_2O_4 尖晶石纳米粒子体系中,不仅其本身粒径具有这种尺寸依赖性,包覆改性聚合物的厚度也会影响 r_2 弛豫时间。Banerjee 等^[30]比较了一系列铁基尖晶石氧化物在 MRI 的纵向和横向弛豫率,包括 MFe_2O_4 ; $\text{M}=\text{Co}$, Cu 、 Fe 、 Mn 、 Ni 、 Zn 等,其中 MnFe_2O_4 ($171 \text{ L}\cdot\text{mmol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$) 和 CoFe_2O_4 ($219 \text{ L}\cdot\text{mmol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$) 的横纵向弛豫率最优。类似的,Zhang 课题组^[31]研究了 CoFe_2O_4 、 MnFe_2O_4 或 NiFe_2O_4 的化学组成与弛豫时间的依赖关系(图 4)。

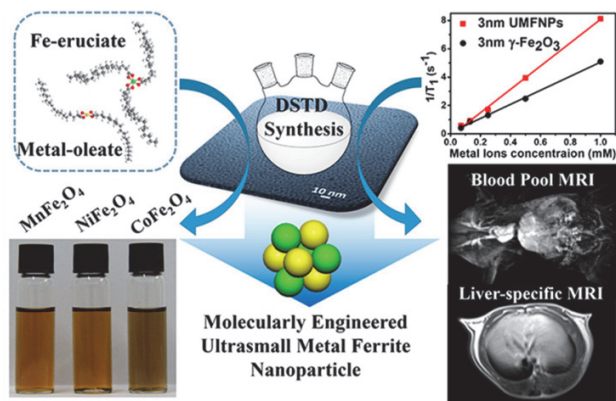


图 4 三种典型的铁基尖晶石氧化物的合成示意图与 MRI 性质^[30]
Figure 4 Schematic synthesis and MRI imaging properties of three typical ferri-based spinel oxides
Reproduced from Ref. [30], copyright 2017 American Chemical Society

将磁共振成像与光疗结合,能够精确识别肿瘤区域,并在 PTT 治疗过程中验证光疗剂是否作用在癌症病灶内^[32]。Zhang 课题组^[33]根据此思路,在 Fe_3O_4 团簇外包覆一层碳壳,实现了 MRI 与 PTT 双模式的诊疗一体化,其中超顺磁 Fe_3O_4 作为 T_2 加权的造影剂,其 r_2 横向弛豫率达到 $264.76 \text{ L}\cdot\text{mmol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$,远大于临床常用的 T_2 造影剂。类似的,由于铜铁基尖晶石氧化物同时具有本征的磁性与良好的近红外区吸收。Suo 团队^[34]将其同时用作 MRI 造影剂与光热剂,实现了材料的双功能化,外层包覆聚多巴胺后,进一步提高了材料的光热性能,还可以实现药物的释放。

3.6 磁热治疗

磁热治疗(MHT)是在交变磁场的作用下,利用磁性纳米粒子的 Néel 与 Brownian 弛豫过程产生的热量,对

病变组织或细胞进行非侵入式治疗^[35]。与光刺激不同,磁场可以穿透所有组织,没有深度限制,因此 MHT 可以用于身体的任何部位。

尖晶石氧化物中, Fe_3O_4 的生物相容性好,是最常用的磁性纳米材料,例如:Yan 等^[36]开发了一种多功能治疗纳米材料,由 Fe_3O_4 纳米颗粒、Cyanine7、聚(3,4-乙烯二氧噻吩)、聚(4-苯乙烯磺酸盐)(PES)和 2-脱氧葡萄糖(2-DG)-聚乙二醇组成,可在体内实现磁热治疗。Liang 等^[37]制备了 Fe_3O_4 -Pd Janus 型纳米颗粒,具有双模磁共振成像/光声成像特性,可同时用于磁光热疗和化学动力学治疗。由于 Fe_3O_4 纳米粒子的磁光热性质和 Pd 纳米片的等离子体光热效应, Fe_3O_4 -Pd 复合材料可以实现 $1+1>2$ 的协同加热效应。

另外,MHT 可以像 PTT 一样引起温度的升高,从而显著加速芬顿反应产生更多的 ROS 用于化学动力学治疗(CDT)。受此启发,Chao 团队^[38]合成了一种靶向线粒体的 $\text{Ir}@\text{MnFe}_2\text{O}_4$ 纳米材料,该材料通过在交变磁场作用下产生局部温度升高和具有细胞毒性的 $\cdot\text{OH}$ 自由基实现了磁热-化学动力学协同治疗。

3.7 多种诊疗方式的联合协同治疗

多种诊疗方式的协同治疗能够融合优势,同时克服各自疗法的内在局限性。实现多种诊疗方式的联合一方面在于多功能的材料,一方面在于诊疗方式的联合。前文已有提及,部分尖晶石氧化物本身兼具磁性/光学/催化中的两种或多种性质,可以实现单一材料的诊疗方式多功能化,也可以将尖晶石氧化物与其他材料进行复合实现肿瘤的多模式协同治疗。

Liu 课题组^[39]将 Fe_3O_4 与 Cu_{2-x}S 复合得到具有核壳结构的纳米材料,该复合材料尺寸超小($<10 \text{ nm}$),能够用做 MRI/红外多模式成像和癌细胞光热消融的多功能探针。Zhao 课题组^[40]采用简单的水热法制备了 SnFe_2O_4 纳米酶,其中存在 $\text{Sn}^{2+}/\text{Sn}^{4+}$ 和 $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ 氧化还原电子对偶联使材料通过类芬顿反应表现出优异的 $\cdot\text{OH}$ 生成能力,该材料不仅具有过氧化氢酶样和 GSH 过氧化物酶样活性,同时具有 TME/NIR 双响应和成像指导的 CDT/PTT/PDT 协同治疗作用。这种“多合一”的尖晶石纳米酶对于获得更准确的信息并监测治疗效果非常有效。

对于诊疗方式的联合,Zhang 等^[41]首先利用 Fe_3O_4 的磁热效应,使肿瘤局部温度达到 42°C 对肿瘤进行热疗。然后, Fe_3O_4 在肿瘤的酸性环境中发挥过氧化物酶样特性,通过 Fenton 反应产生 $\cdot\text{OH}$ 。高温可以促进 Fe_3O_4 的酶活性,产生更多的 $\cdot\text{OH}$ 。同时, $\cdot\text{OH}$ 进一步破坏热疗中高表达的保护性热休克蛋白 70,协同磁热的治疗效果。这种单磁性纳米粒子发挥双重功能在于克服肿瘤细胞对诱导热应激的抵抗力,不会对正常组织造成严重的副作用。类似的,在空心 CuFe_2O_4 纳米粒子外包覆聚多巴胺, Cu^{2+} 通过氧化还原反应消耗 GSH,然后通过

Fenton 与类 Fenton 反应产生 $\cdot\text{OH}$, 提高 CDT 效果. 同时, 空心 CuFe_2O_4 纳米粒子的光热效应进一步提高 CDT 的效率, 起到协同治疗作用^[42].

4 展望

尖晶石氧化物中 B-O 八面体中 d 轨道劈裂后, 生成的两个 e_g 轨道($\sigma_{x^2-y^2}^*$ 和 $\sigma_{z^2}^*$ 反键轨道)与三个 t_{2g} 轨道(σ_{xy} 、 σ_{xz} 、 σ_{yz} 成键轨道), 该 e_g 轨道占据率不仅在实验上可测量, 而且具有预测性, 能够作为多种催化反应的描述符, 用于解释尖晶石氧化物与性能间的构效关系. 然而, 由于肿瘤微环境与肿瘤治疗过程的复杂性, 在无机纳米材料的肿瘤治疗领域, 难以建立起材料电子态结构与性能的构效关系, 而尖晶石氧化物特定的结构为其提供了可能. 近期, Wei 课题组^[43]首次将 e_g 轨道占据率与尖晶石氧化物的酶样活性建立关联(图 5). 例如, 在 $\text{Zn}_{1-x}\text{Li}_x\text{Co}_2\text{O}_4$ 系列化合物中, 酶样活性与 e_g 轨道占据率呈火山型规律, 当 e_g 为 0.6 时, 表现出最高的酶样活性. 其中, $e_g=0.62$ 的 LiCo_2O_4 的酶样活性高出其他样品一个数量级, 说明了 e_g 轨道占据率在预测纳米酶的酶样活性上具有一定的潜力.

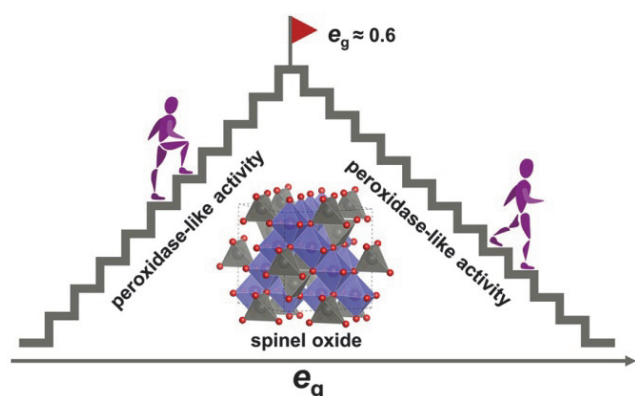
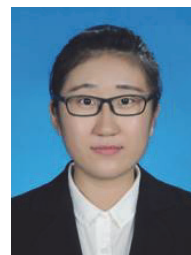


图5 尖晶石氧化物的晶体结构与尖晶石氧化物的类酶活性与 e_g 轨道占据率的函数关系示意图^[43]

Figure 5 Crystal structure of spinel oxides and specific POD-like activity of the spinel oxides as a function of e_g
Reproduced from Ref. [43], copyright 2022 American Chemical Society

尖晶石氧化物因其丰富的组成、稳定的结构与电子态易于调控的特点, 可以作为模型化合物, 用于研究纳米粒子在复杂多变的机体中的抗癌过程. 然而, 尖晶石氧化物在肿瘤治疗领域的进一步研究仍面临诸多挑战. (1)提高材料的分散性与稳定性, 用蛋白质或有机功能分子修饰的尖晶石氧化物可以在未来的应用中展现出更具吸引力的优势; (2)构筑简单的材料体系, 采用温和简单的手段进行大规模的合成; (3)长期的生物安全问题是进入下一步临床试验的前提.

作者简介



张媛, 吉林大学化学学院无机合成与制备化学国家重点实验室工程师. 主要从事无机固体化学的生物医用、水热合成化学与原子级 pn 结材料的研究.



郑贝宁, 吉林大学物理学院工程师. 主要研究领域为固体功能材料的合成、分子束外延薄膜的生长及器件研究.



符美春, 吉林大学化学学院无机合成与制备化学国家重点实验室在读研究生. 主要从事尖晶石氧化物的合成、无机固体化学的生物医用与水热合成研究.



冯守华, 吉林大学化学学院无机合成与制备化学国家重点实验室教授, 中国科学院院士. 主要从事无机固体化学、水热合成化学与原子级 pn 结材料的研究.

References

- [1] Zottel, A.; Videtič, P. A.; Jovčevska, I. *Materials* **2019**, *12*, 1588.
- [2] Das, D.; Biswas, R.; Ghosh, S. *J. Phys. Condens. Mat.* **2016**, *28*, 446001.
- [3] Zhou, Y.; Liu, B.; Yang, R.; Liu, J. *Bioconjugate Chem.* **2017**, *28*, 2903.
- [4] Huang, L.; Chen, K.; Zhang, W.; Zhu, W.; Liu, X.; Wang, J.; Wang,

- J. Sensor. Actuat. B-Chem.* **2018**, 269, 79.
- [5] Yang, G.; Lu, Y.; Li, Y.; Ying, M.; Pan, H.; Qi, J.; Du, M. *J. Mater. Chem. B* **2021**, 9, 4663.
- [6] Guo, X.; Wang, K.; Li, D.; Qin, J. *Appl. Surf. Sci.* **2017**, 420, 792.
- [7] Feng, W.; Han, X.; Wang, R.; Gao, X.; Hu, P.; Yue, W.; Shi, J. *Adv. Mater.* **2019**, 31, 1805919.
- [8] Fan, L.; Xu, X.; Zhu, C.; Han, J.; Gao, L.; Xi, J.; Guo, R. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2018**, 10, 4502.
- [9] Li, S.; Shang, L.; Xu, B.; Wang, S.; Gu, K.; Wu, Q.; Liu, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 12624.
- [10] Liang, Y.; Liu, Y.; Lei, P.; Zhang, Z.; Zhang, H. *Nano Research* **2023**, 1.
- [11] Zhou, Z.; Song, J.; Tian, R.; Yang, Z.; Yu, G.; Lin, L.; Chen, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 6492.
- [12] Zamani, M.; Aghajanzadeh, M.; Jashnani, S.; Darvishzad, S.; Khoramabadi, H.; Shahangian, S. S.; Shirini, F. *J. Mol. Liq.* **2022**, 358, 119211.
- [13] Zamani, M.; Aghajanzadeh, M.; Jashnani, S.; Shahangian, S. S.; Shirini, F. *Int. J. Biol. Macromol.* **2022**, 219, 709.
- [14] Kim, J.; Cho, H. R.; Jeon, H.; Kim, D.; Song, C.; Lee, N.; Choi, S. H.; Hyeon, J. *Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 10992.
- [15] Ren, X.; Han, Y.; Xu, Y.; Liu, T.; Cui, M.; Xia, L.; Wang, P. *Coord. Chem. Rev.* **2021**, 431, 213676.
- [16] Yin, S. Y.; Song, G.; Yang, Y.; Zhao, Y.; Wang, P.; Zhu, L. M.; Zhang, X. B. *Adv. Funct. Mater.* **2019**, 29, 1901417.
- [17] Liu, Y.; Zhen, W.; Jin, L.; Zhang, S.; Sun, G.; Zhang, T.; Zhang, H. *ACS Nano* **2018**, 12, 4886.
- [18] Zou, Q.; Abbas, M.; Zhao, L.; Li, S.; Shen, G.; Yan, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 1921.
- [19] Wang, X.; Liu, H.; Chen, D.; Meng, X.; Liu, T.; Fu, C.; Tang, F. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2013**, 5, 4966.
- [20] Zhang, X.; Xu, X.; Li, T.; Lin, M.; Lin, X.; Zhang, H.; Yang, B. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2014**, 6, 14552.
- [21] Fu, S.; Man, Y.; Jia, F. *J. Nanomater.* **2020**, 2020, 2832347.
- [22] Zhou, B.; Wu, Q.; Wang, M.; Hoover, A.; Wang, X.; Zhou, F.; Chen, W. R. *Chem. Eng. J.* **2020**, 396, 125239.
- [23] Zanganeh, S.; Hutter, G.; Spitler, R.; Lenkov, O.; Mahmoudi, M.; Shaw, A.; Daldrup-Link, H. E. *Nature Nanotech.* **2016**, 11, 986.
- [24] Daldrup-Link, H. E.; Golovko, D.; Ruffell, B.; DeNardo, D. G.; Castaneda, R.; Ansari, C.; Coussens, L. M. *Clin. Cancer Res.* **2011**, 17, 5695.
- [25] Huang, X.; Cai, H.; Zhou, H.; Li, T.; Jin, H.; Evans, C. E.; Pi, J. *Acta Biomater.* **2021**, 121, 605.
- [26] Wang, W.; Hao, C.; Sun, M.; Xu, L.; Xu, C.; Kuang, H. *Adv. Funct. Mater.* **2018**, 28, 1800310.
- [27] Liu, F.; Laurent, S.; Roch, A.; Elst, L. V.; Muller, R. N. *J. Nanomater.* **2013**, 127.
- [28] Kang, J.; Lee, H.; Kim, Y. N.; Yeom, A.; Jeong, H.; Lim, Y. T.; Hong, K. S. *Nanoscale Res. Lett.* **2013**, 8, 1.
- [29] Liu, X. L.; Wang, Y. T.; Ng, C. T.; Wang, R.; Jing, G. Y.; Yi, J. B.; Fan, H. M. *Adv. Mater. Interfaces* **2014**, 1, 1300069.
- [30] Banerjee, A.; Blasiak, B.; Pasquier, E.; Tomanek, B.; Trudel, S. *RSC Adv.* **2017**, 7, 38125.
- [31] Zhang, H.; Li, L.; Liu, X. L.; Jiao, J.; Ng, C. T.; Yi, J. B.; Fan, H. M. *ACS Nano* **2017**, 11, 3614.
- [32] Liu, Y.; Guo, Q.; Zhu, X.; Feng, W.; Wang, L.; Ma, L.; Li, F. *Adv. Funct. Mater.* **2016**, 26, 5120.
- [33] Wang, H.; Mu, Q.; Revia, R.; Wang, K.; Tian, B.; Lin, G.; Lee, W.; Hong, Y. K.; Zhang, M. *J. Controlled Release* **2018**, 289, 70.
- [34] Du, Y.; Wang, D.; Wang, S.; Li, W.; Suo, J. *RSC Adv.* **2021**, 11, 6472.
- [35] Noh, S. H.; Moon, S. H.; Shin, T. H.; Lim, Y.; Cheon, J. *Nano Today* **2017**, 13, 61.
- [36] Yan, H.; Shang, W.; Sun, X.; Zhao, L.; Wang, J.; Xiong, Z.; Feng, S. S. *Adv. Funct. Mater.* **2018**, 28, 1705710.
- [37] Ma, X.; Wang, Y.; Liu, X. L.; Ma, H.; Li, G.; Li, Y.; Liang, X. J. *Nanoscale Horiz.* **2019**, 4, 1450.
- [38] Shen, J. C.; Rees, T. W.; Zhou, Z. G.; Yang, S. P.; Ji, L. N.; Chao, H.; *Biomaterials* **2020**, 251, 120079.
- [39] Tian, Q.; Hu, J.; Zhu, Y.; Zou, R.; Chen, Z.; Yang, S.; Liu, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 8571.
- [40] Feng, L.; Liu, B.; Xie, R.; Wang, D.; Qian, C.; Zhou, W.; Zhao, Y. *Adv. Funct. Mater.* **2021**, 31, 2006216.
- [41] Wu, H.; Liu, L.; Song, L.; Ma, M.; Gu, N.; Zhang, Y. *ACS Nano* **2019**, 13, 14013.
- [42] Chu, X.; Zhang, L.; Li, Y.; He, Y.; Zhang, Y.; Du, C. *Small* **2023**, 19, 2205414.
- [43] Wang, Q.; Li, C.; Wang, X.; Pu, J.; Zhang, S.; Liang, L.; Wei, H. *Nano Lett.* **2022**, 24, 10003.

(Cheng, B.)