

级联纳米复合材料用于抗肿瘤联合治疗

张洁, 满阳, 常毅

(河南师范大学 化学化工学院, 河南 新乡 453007)

摘要:通过一锅法合成了树枝状介孔二氧化硅载体(DMSN),以共价键连方式实现了二茂铁分子对二氧化硅表面的后修饰改性,最后通过负载抗癌药物阿霉素(DOX)和乳酸氧化酶(LOD),成功构建了一种多功能级联抗肿瘤纳米药物 DMSN-Fc@LOD@DOX (MFDL).该复合纳米药物对肿瘤微环境具有显著的选择响应性,所负载的阿霉素和乳酸氧化酶均可在肿瘤细胞微环境条件得到有效释放;阿霉素的持续可控释放实现了对肿瘤的化学治疗;乳酸氧化酶可以消耗瘤内富集的乳酸,提升肿瘤微环境中过氧化氢的含量,进而促进基于二价铁离子的芬顿反应,上调肿瘤中的活性氧水平,通过这一酶级联反应设计增强了化学动力学疗效;该体系将酶催化级联反应、化学动力学治疗和化疗整合为一个高效抗肿瘤纳米平台,体外细胞实验和活体实验均显示出较好的肿瘤联合治疗效果,在肿瘤治疗的应用中有着巨大的潜力.

关键词:纳米复合材料;级联反应;联合治疗;抗肿瘤

中图分类号:O611

文献标志码:A

文章编号:1000-2367(2026)04-0016-08

恶性肿瘤又称癌症,是一种基本的细胞行为畸变,其主要特征是细胞分裂和生长不受控制.目前,癌症发病率居高不下,已成为世界范围内最具破坏性的疾病之一,严重影响人类生命健康和生存质量^[1].传统的癌症临床治疗手段主要包括化疗、手术和放疗等,然而这些治疗手段在面对层出不穷的恶性表型和异质性行为相关的转移和侵袭时表现出明显的局限性^[2].因此,设计开发新型的癌症治疗模式和策略成为生物医学领域最具挑战性的研究课题之一^[3].

伴随着纳米科技的迅猛发展,纳米材料在肿瘤治疗领域中显示出了独特优势,其具有结构可设性以及性能(例如催化、光、热)易于调控等优势,为药物输送、组织原位成像、疾病诊断以及新型治疗模式的探索提供了诸多潜在的可能性^[4].近年来,一些基于纳米技术的新兴治疗策略如化学动力学疗法(chemodynamic therapy, CDT)^[5]、光热疗法(photothermal therapy, PTT)^[6]、光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)等不断涌现^[7],它们可通过微创或非侵入性方式对肿瘤进行治疗,抑制肿瘤的生长、预防肿瘤的复发与转移,相较于传统肿瘤治疗手段显示出了明显优势.然而,单一的新型肿瘤治疗策略由于所用材料物理化学性质的局限性,在面对复杂的肿瘤微环境时,其治疗效果受到一定影响.针对这些新兴治疗策略在应用过程中出现的新问题,研究人员提出了多功能协同体系的设计思路^[8].这一策略可以创造性地整合体系中多种组分的功能优势,利用不同组分间的协同作用或多种治疗模式联合治疗,从而显著提高治疗效果^[9].

本文以树枝状介孔二氧化硅(DMSN)作为载体,通过表面共价修饰二茂铁分子(Fc)、负载乳酸氧化酶(LOD)和化疗药物阿霉素(DOX),设计构建了一种对肿瘤微环境具有选择性响应能力的复合纳米材料 DMSN-

收稿日期:2025-06-26;**修回日期:**2025-07-21.

基金项目:国家自然科学基金(21771058);河南省高校科技创新人才支持计划(23HASTIT002).

作者简介:张洁(1983—),女,河南武陟人,河南师范大学实验师,研究方向为生物无机化学,E-mail:zhangjie201912@htu.edu.cn.

通信作者:常毅(1983—),男,河南孟州人,河南师范大学副教授,博士,研究方向为功能材料,E-mail:yc0906@htu.edu.cn.

引用本文:张洁,满阳,常毅.级联纳米复合材料用于抗肿瘤联合治疗[J].河南师范大学学报(自然科学版),2026,54(4):16-23.(Zhang Jie, Man Yang, Chang Yi. Cascade nanocomposite materials for combined tumor therapy[J]. Journal of Henan Normal University(Natural Science Edition), 2026, 54(4): 16-23. DOI:10.16366/j.cnki.1000-2367.2025.06.26.0005.)

Fc@DOX@LOD.通过体外细胞实验和活体实验研究了乳酸氧化酶催化反应增强化学动力学治疗以及化学动力学治疗、化疗两种模式联合治疗的抗肿瘤效果.

1 实验部分

1.1 主要试剂与仪器

实验中所用试剂主要包括:正硅酸乙酯(纯度 99%,下同),二茂铁甲酸(97%),乳酸氧化酶(≥ 20 unit/mg),阿霉素(98%)等,上述试剂购于麦克林生化试剂有限公司.胎牛血清(FBS,生物级)、细胞培养基(生物级)购于德国 Sigma 公司,青霉素(生物级)、硫酸链霉素(生物级)、胰蛋白酶(生物级)购于索莱宝生物科技有限公司,细胞凋亡检测试剂盒、活性氧检测试剂盒、活死细胞染色试剂盒购于碧云天生物技术有限公司.

表征测试所用主要仪器包括:场发射扫描电镜(日本电子株式会社,SU8010),高分辨率透射电子显微镜(日本电子株式会社,JEM-100CX-II),流式细胞仪(美国 BD 公司,BD LSRFortessa),激光共聚焦扫描显微镜(日本奥林巴斯株式会社,FV 1200 MOE),X 射线光电子能谱仪(美国赛默飞世尔科技,ESCALAB250Xi).

1.2 DMSN-Fc@DOX@LOD(MFDL)复合纳米材料的制备

将三乙醇胺(68 mg,60.5 μ L)、十六烷基三甲基溴化铵(380 mg)和水杨酸钠(168 mg)溶解于 25 mL 超纯水中,80 $^{\circ}$ C 条件下将硅酸乙酯(4 mL)缓慢滴加至上述溶液中,继续搅拌反应 2 h,将反应体系离心,并用无水乙醇洗涤沉淀,得树枝状介孔二氧化硅(DMSN).

将 DMSN(50 mg)分散于 50 mL 无水乙醇中,85 $^{\circ}$ C 下搅拌并加入 100 μ L 3-氨丙基三乙氧基硅烷,反应 4 h 后离心,使用无水乙醇洗涤所得固体样品.之后,将固体样品分散于 10 mL 的二甲基亚砜(DMSO)溶液中,加入二茂铁甲酸(46 mg)和卡特缩合剂(177 mg),搅拌均匀后加入 82.2 μ L 的三乙胺,室温反应 24 h,离心、洗涤,干燥后得二茂铁修饰的二氧化硅(DMSN-Fc,MF).

将 MF(5 mg)分散于 5 mL 磷酸盐缓冲溶液(PBS)中,4 $^{\circ}$ C 下加入 LOD(1 mL,200 units),搅拌 12 h 后离心,用超纯水洗涤固体多次,得到固体样品 DMSN-Fc@LOD(MFL).

将 MF(5 mg)分散于 DOX 溶液中(5 mL,0.2 mg/mL),摇床振荡(37 $^{\circ}$ C,150 r/min)24 h 后离心,用超纯水洗涤固体至上清无色,得到固体样品 DMSN-Fc@DOX(MFD).4 $^{\circ}$ C 下将 1 mg 上述固体样品分散于 5 mL 磷酸盐缓冲溶液中,加入 LOD(200 μ L,40 units),继续搅拌 12 h,离心并洗涤固体,得到最终样品 DMSN-Fc@DOX@LOD(MFDL).

1.3 细胞培养

实验所用大鼠肝细胞(3A)和人肝癌细胞(Hep G2)购自中国科学院上海细胞库.用细胞计数板计数 50 000 个细胞后,铺板于 96 孔板中,于含 10%(体积分数,下文同)FBS、1%青霉素和 1%链霉素的杜氏改良伊格培养基(Dulbecco's modified Eagle medium,DMEM)中孵育,所有细胞系培养均在 37 $^{\circ}$ C,5% CO₂ 的细胞培养箱中进行.

1.4 细胞毒性测试

细胞毒性实验使用 MTT(噻唑蓝)法.将上述 3 种细胞接种在 96 孔板中,每孔细胞密度为 5 000 个细胞,孵育过夜.分别加入不同质量浓度(0,0.78,1.56,3.12,6.25,12.50 和 25.00 μ g/mL)的 MF、MFD、MFL 和 MFDL;对于 Free DOX 组,加入质量浓度设定为 0,0.035,0.070,0.140,0.280,0.560 和 1.120 μ g/mL,上述各组在 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 条件下孵育 24 h.孵育结束后,每孔加入 20 μ L 的 MTT 溶液(5 mg/mL),继续在 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 中孵育 4 h,孵育结束后,洗净孔内空间,重新加入 150 mL 二甲基亚砜溶液,用酶标仪记录波长在 570 nm 处的吸光度.细胞存活率由下式确定:存活率=(实验组/对照组) $\times$ 100%.

1.5 动物实验

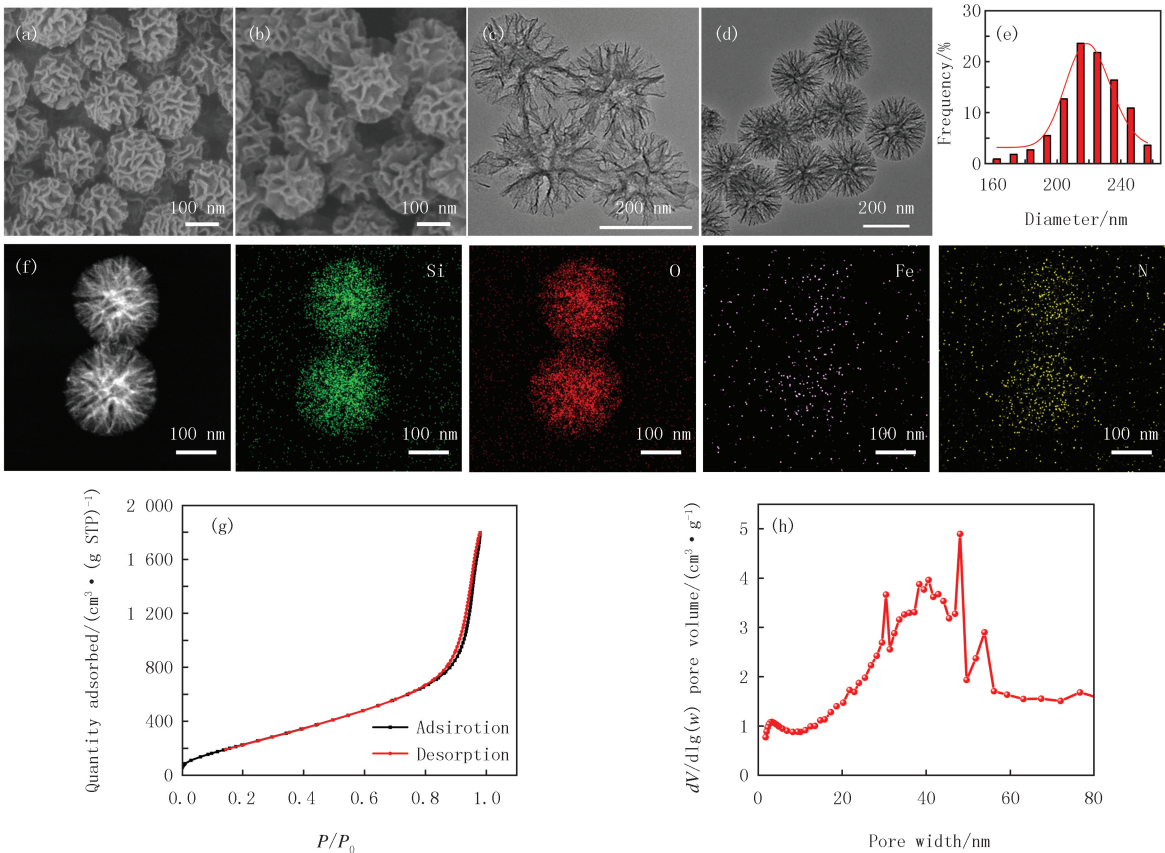
实验用雌性 BALB/c 小鼠购自北京维通利华实验动物技术有限公司.选择 S180 细胞在小鼠背部进行接种,待肿瘤体积生长至 100 mm³ 左右时,将小鼠随机分为 6 组($n=5$):(I)生理盐水组,(II)MF 组,(III)MFD 组,(IV)Free DOX 组,(V)MFL 组和(VI)MFDL 组,各组小鼠通过瘤内注射方式进行治疗,按照 15 mg/kg 的剂量标准给药,每隔 2 d 测量并记录肿瘤体积和小鼠体质量.治疗 14 d 后,颈椎脱臼法处死小

鼠,解剖各组小鼠,收集肿瘤以及心脏、肝脏、脾脏、肺脏、肾脏等主要器官,在 4%多聚甲醛中固定,4 ℃ 条件下保存,收集的肿瘤组织和小鼠的主要器官用于组织学分析。

2 结果与讨论

2.1 载体材料的合成与表征

本研究使用阳离子表面活性剂十六烷基三甲基溴化铵(CTAB)和水杨酸钠(NaSal)作为结构导向剂,正硅酸乙酯(TEOS)作为硅源,三乙醇胺(TEOA)作为催化剂,通过一锅法合成二氧化硅纳米颗粒(DMSN)^[10]。通过对比图 1(a-d)DMSN 和 MF 的 FE-SEM 和 TEM 图可以看出,两种样品具有相同的微观形貌,均为树枝状结构且分散性良好,表明二茂铁的修饰对材料的结构、尺寸没有明显影响,DMSN 平均粒径尺寸约为 210 nm(图 1(e)),MF 化学元素分布符合材料的化学组成(图 1(f)).DMSN 独特的树枝状结构使得材料具有较大的比表面积(875.7 m²/g,图 1(g))和介孔结构特征(平均孔径 38.7 nm,图 1(h)),有利于药物分子(DOX)和生物大分子的有效负载和持续可控释放。



(a) DMSN和(b)MF的场发射扫描电镜图; (c) DMSN和(d)MF的透射扫描电镜图; (e) DMSN的粒径分布图; (f) MF中元素的分布图; DMSN的(g)N₂的吸附-脱附曲线和(h)孔径分布图。

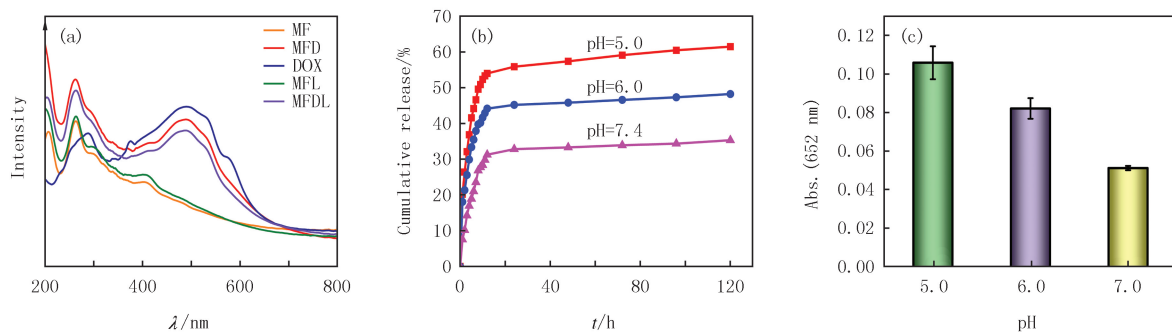
图1 样品结构表征

Fig.1 The structure characterization of samples

2.2 MFDL 药物释放和级联反应测试

二氧化硅载体表面具有丰富的硅氧键和羟基基团,使其易于通过与药物或酶内取代基团之间产生化学键作用从而提升负载率;而在肿瘤弱酸性微环境中又会减弱这种相互作用强度,从而促进负载物的可控释放^[11],上述特性更有利于提升体系对肿瘤组织的选择性响应和治疗效果.因此,首先在不同的 pH 条件下,以负载的抗肿瘤药物 DOX 作为研究对象,探究了 MFDL 体系的药物控释性能。

根据各样品的紫外-可见-近红外漫反射光谱图(图 2(a))可知,对比 DOX 和 MF,在 MFD 和 MFDL 的光谱图中出现了 DOX 的特征峰,表明 MF 可有效负载 DOX。根据 DOX 在可见光区的特征吸收,并结合其吸光度随质量浓度变化的标准曲线,对 MFDL 的药物负载和控释性能进行了评价。经计算,MF 对 DOX 的负载量为 0.04 mg/mg。由图 2(b)可知,MFDL 表现出典型的 pH 响应性药物释放行为。在生理条件下($\text{pH}=7.4$),DOX 的最大释放量约为 35%;而随着 pH 值的降低,释放量明显增加,在接近肿瘤弱酸性微环境条件下($\text{pH}=5.0$),最终累积释放量大幅提升至 62%。MFDL 体系表现出典型的酸性刺激响应性特征,可以在弱酸性条件下可控释放所负载的抗肿瘤药物。



(a) 样品的紫外-可见-近红外漫反射对比图; (b) 不同 pH 条件下 MFDL 的药物释放行为特征; (c) 乳酸存在下, 不同 pH 环境 MFDL 催化 TMB 显色反应性能。

图2 药物负载、释放和级联反应测试

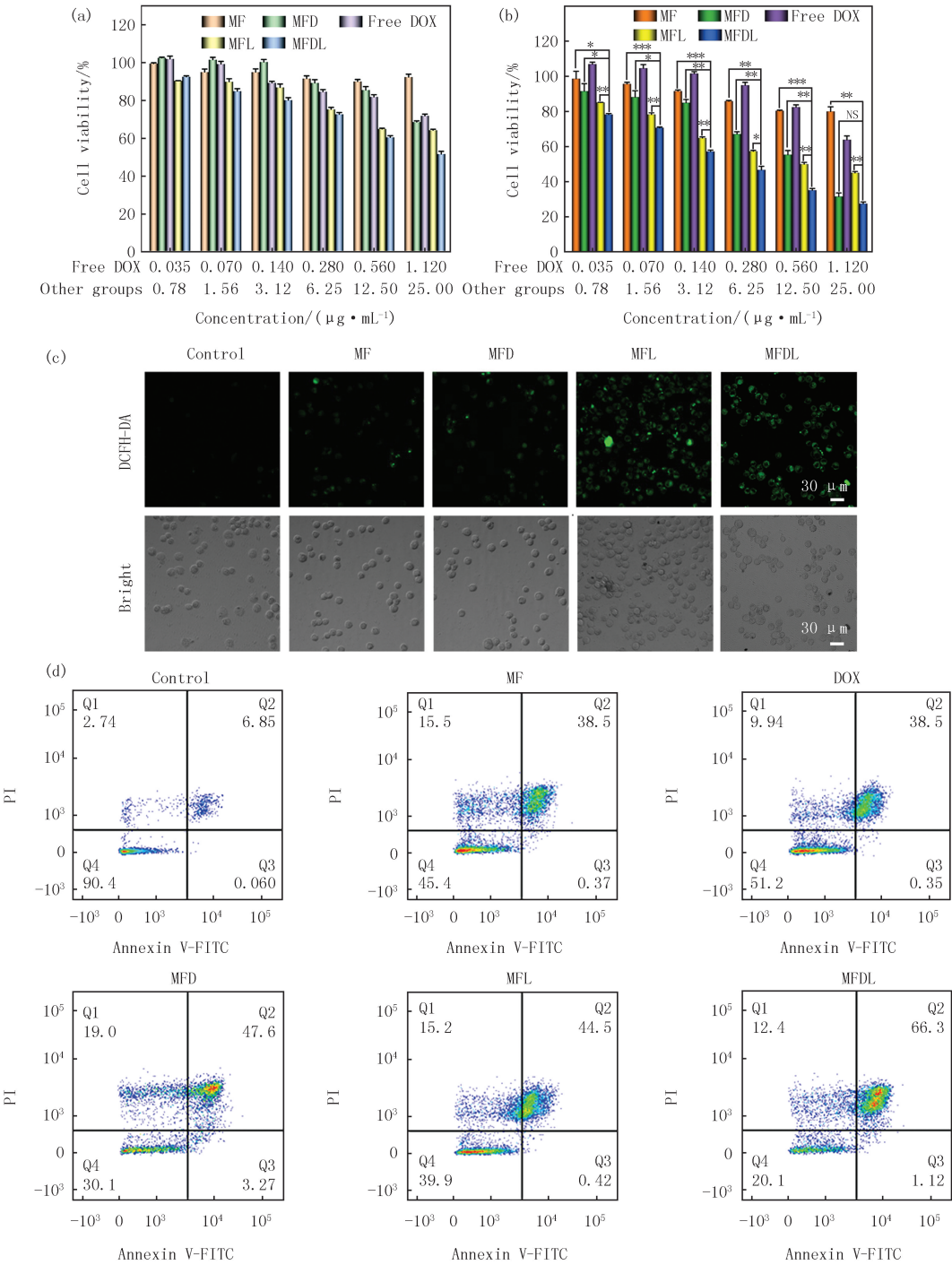
Fig.2 The evaluation of the cascade reaction property, drug loading and release behavior

为了探究体系对 LOD 的可控释放行为和级联催化性能,在不同 pH 值的四甲基联苯胺(TMB)溶液中加入定量的乳酸(LA),借助 TMB 和活性氧反应前后 652 nm 处的特征吸收强度变化进行定性评价^[12]。根据材料功能设计,理论上 MFDL 在 LA 存在下可发生级联反应,LA 与 LOD 反应产生 H_2O_2 ^[13];材料中的 Fe^{2+} 通过与 H_2O_2 发生芬顿反应产生活性氧物种 $\cdot\text{OH}$,无色的 TMB 能够被活性氧氧化为蓝色的氧化产物(oxTMB),因此可以通过紫外吸收强度的变化评价体系中活性氧水平的高低。如图 2(c)所示,随着 pH 的降低,652 nm 处特征吸收强度显著增强。这一结果表明,酸性条件下有利于 MFDL 释放 LOD,同时游离的 LOD 能够与体系中的 LA 充分反应生成 H_2O_2 ,从而为体系发生芬顿反应提供了必要条件。该测试结果同时证明 MFDL 可以在肿瘤微环境中通过可控释放 LOD 引发级联反应,进而增强样品的 CDT 治疗效果。

2.3 体外细胞实验

在模拟条件下研究样品药物控释和级联反应性能的基础上,通过体外细胞实验,采用 MTT 法进一步评价样品在肿瘤治疗领域的应用潜力^[14]。实验选取正常大鼠肝细胞(3A)和人肝癌细胞(Hep G2)作为实验研究细胞组。如图 3(a)所示,MF,MFD,Free DOX,MFL 和 MFDL 等多种样品处理后,正常细胞 3A 的存活率依然维持在较高水平,且在最大样品质量浓度条件下,细胞存活率依然维持在 50%以上,抑制率最为明显的 MFDL 组其 IC_{50} 值也高达 26.12 $\mu\text{g/mL}$,表明各组样品均具有较好的细胞相容性。而在不同样品处理过的癌细胞 Hep G2 实验组中,如图 3(b)所示,MF 处理后的 Hep G2 细胞存活率较正常 3A 细胞组略有下降,这可能是癌细胞内过氧化氢浓度不足,导致样品的 CDT 效果不明显。MFD 和 MFL 两个样品处理后的 Hep G2 细胞组与 3A 细胞相比,存活率明显下降。对于 MFD 组而言,可以归因于 CDT 和化疗两种模式联合治疗所产生的更为优异的治疗效果;而对于 MFL 组而言,其细胞毒性可以归因于 LOD 和癌细胞内过表达的乳酸所引发的级联反应增强了 CDT 治疗效果。对于最终样品组 MFDL 而言,由于其集合了化疗和级联反应增强的 CDT 等多种有利因素于一体,癌细胞存活率下降最为明显,其 IC_{50} 值仅为 5.09 $\mu\text{g/mL}$,显示出最佳的联合治疗效果。

为了更加直观地评价 LOD 级联反应在上调细胞内活性氧(ROS)水平、提升 CDT 疗效方面的作用,使用 DCFH-DA 探针对比评估了不同样品组对细胞内 ROS 水平的影响^[15]。如图 3(c)所示,与其他样品组相比,MFL 和 MFDL 组处理后的 Hep G2 细胞均显示出较为明显的荧光,这可归因于样品中 LOD 的存在使得细胞内 ROS 水平得到了显著提升,证明了通过级联反应增强癌细胞内活性氧水平这一设计思路的可行性。



注:*, **, ***代表不同组别间的差异水平, *为 $p < 0.05$, **为 $p < 0.01$, ***为 $p < 0.001$,

(a) 正常细胞3A细胞和(b)Hep G2细胞分别与不同样品组孵育24 h后的细胞存活率;(c)DCFH-DA染色的Hep G2细胞在不同样品处理下的共聚焦图像;(d)不同样品处理Hep G2细胞后的流式细胞术检测分析。

图3 体外细胞实验

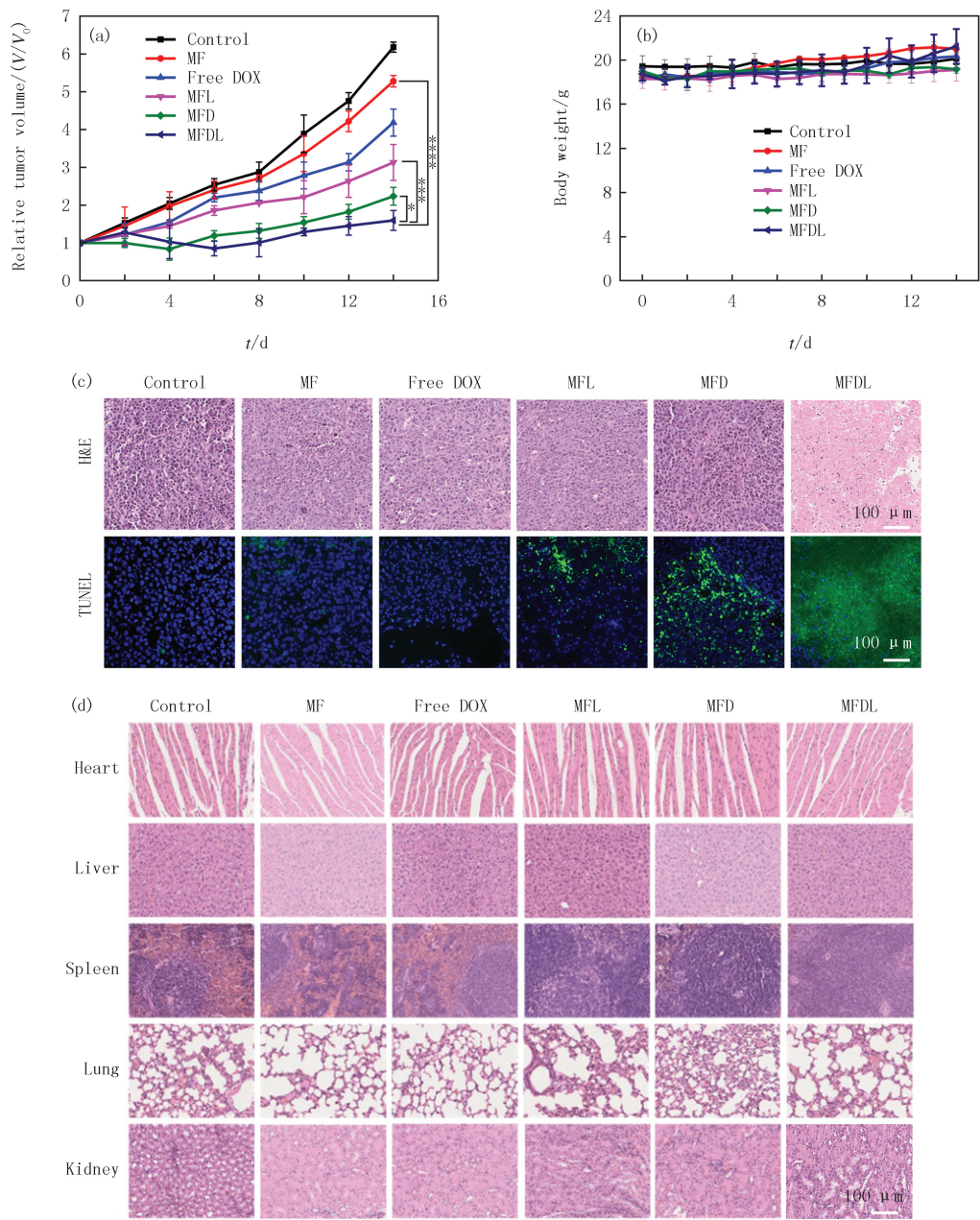
Fig. 3 In vitro cell experiments

流式细胞术分析结果显示,MFDL组处理的细胞中凋亡细胞占比(67.4%)明显高于其他样品组(MFL-44.9%,MFD-50.9%,DOX-38.9%,MF-39.2%,对照组-6.9%),ROS水平明显高于其他组别,因此,其所导致的癌细胞凋亡效果也最好(图3(d)).上述实验结果一致,进一步证明了本研究所设计的多组分作用体系

可以发挥较好的协同作用,造成显著的肿瘤细胞杀伤效果.科研实验伦理审查号为 HNSD-2025-BS-0930.

2.4 动物实验

基于样品优异的体外抗肿瘤活性,选择雌性 BALB/c 小白鼠接种 Hep G2 细胞建立肿瘤模型,使用不同实验组样品介入进行治疗,进一步研究所设计合成的复合材料在实验动物体内的肿瘤治疗效果.为了比较不同样品对肿瘤生长的抑制作用,当肿瘤体积平均大小达到约 100 mm³ 时,采取与细胞实验相同的分组对荷瘤小鼠原位注射给药.治疗期间,每 2 d 测量一次小鼠的肿瘤体积和体质量,结果见图 4.



注: *为 $p < 0.05$; **为 $p < 0.001$; ***为 $p < 0.0001$.

(a) 不同样品组处理14 d后肿瘤体积; (b) 小鼠的平均体质量的变化; (c) 不同样品组治疗14 d后肿瘤组织的H&E和TUNEL染色图像; (d) 不同处理组小鼠的心、肝、脾、肺和肾的H&E染色图像.

图4 活体实验

Fig.4 In vivo experiments

从图 4(a)所示的肿瘤生长曲线图可以看出,相比于生理盐水对照组,各样品组显示出了不同程度的肿

瘤抑制效果.MF 和 Free DOX 两种单一的治疗模式对肿瘤的生长有轻微的抑制作用;MFL 和 MFD 两组分别由于级联反应增强 CDT 活性以及两种模式联合治疗的原因,抑制肿瘤生长的效果较 MF 和 Free DOX 组明显提高;而 MFDL 组则显示出了最优的肿瘤抑制效果,这与细胞实验结果相符,表明 LOD 同肿瘤内部过表达乳酸反应提升肿瘤内部 H_2O_2 水平,增强了 CDT 治疗效果;DOX 所引发的化疗和增强的 CDT 两种模式联合治疗,各种有利因素相叠加,呈现出优异的级联催化联合治疗效果.此外,如图 4(b)所示,在整个治疗期间,各样品分组中小鼠体质量未出现明显变化,进一步说明样品具有良好的生物相容性.为了在组织水平上进一步验证材料的肿瘤治疗效果,对不同样品组治疗的肿瘤进行 H&E 和 TUNEL 染色.如图 4(c)H&E 染色图像所示,与其他样品组相比,经 MFDL 治疗的肿瘤组织的细胞核几乎都发生萎缩,表现出最严重的组织损伤.此外,通过 TUNEL 染色也可以看出,MFDL 对肿瘤组织细胞具有明显的增殖抑制效果,肿瘤细胞凋亡程度最大.此外,通过各组实验小鼠主要器官的 H&E 染色图像对比(图 4(d)),各样品组之间几乎没有明显差异,显示出 MFDL 具备优良的组织相容性.

3 结论

本文基于乳酸反应级联增强 CDT,联合抗肿瘤药物 DOX 的化学治疗模式,设计构建了一种多组分级联复合纳米材料用于联合抗肿瘤治疗研究.以树枝状二氧化硅作为载体,键连修饰了具有类芬顿反应活性的二茂铁,载体表面丰富的化学基团既能通过乳酸氧化酶 LOD 和化疗药物 DOX 的相互作用有效提升负载量,也能对肿瘤微环境选择性响应释放,保证了 LOD 催化肿瘤中过表达的乳酸反应,促进瘤内原位生成 H_2O_2 ,从而通过芬顿反应级联上调了肿瘤内部的活性氧水平,提高 CDT 的治疗效果;CDT 和 DOX 化疗两种治疗模式进一步提升了材料整体抑制肿瘤生长水平.体外和体内实验结果表明,MFDL 具有突出的抗肿瘤效果,生物安全性良好,副作用少.本研究为设计新型多功能级联抗肿瘤纳米药物提供了新的思路.

参 考 文 献

[1] 徐睿峰,王泓睿,车云,等.《癌症统计数据 2025》解读:中美癌症流行病学特征及长期趋势对比研究[J].中国胸心血管外科临床杂志, 2025,32(4):442-452.
Xu R F,Wang H R,Che Y,et al.Interpretation of "cancer statistics,2025":a comparative study on cancer epidemiological characteristics and long-term trends between China and the United States[J].Chinese Journal of Clinical Thoracic and Cardiovascular Surgery,2025, 32(4):442-452.

[2] Pei Z F,Lei H L,Cheng L.Bioactive inorganic nanomaterials for cancer theranostics[J].Chemical Society Reviews,2023,52(6):2031-2081.

[3] Biankin A V,Piantadosi S,Hollingsworth S J.Patient-centric trials for therapeutic development in precision oncology[J].Nature,2015,526 (7573):361-370.

[4] Zhou Q,Zhang L,Wu H.Nanomaterials for cancer therapies[J].Nanotechnology Reviews,2017,6(5):473-496.

[5] Zhao P R,Li H Y,Bu W B..A forward vision for chemodynamic therapy:issues and opportunities[J].Angewandte Chemie International Edition,2023,62(7):e202210415.

[6] Duan S F,Hu Y L,Zhao Y,et al.Nanomaterials for photothermal cancer therapy[J].RSC Advances,2023,13(21):14443-14460.

[7] Tsang C Y,Zhang Y.Nanomaterials for light-mediated therapeutics in deep tissue[J].Chemical Society Reviews,2024,53(6):2898-2931.

[8] Fan W P,Shen B,Bu W B,et al.A smart upconversion-based mesoporous silica nanotheranostic system for synergetic chemo-/radio-/photo-dynamic therapy and simultaneous MR/UCL imaging[J].Biomaterials,2014,35(32):8992-9002.

[9] Li X T,Peng X J,Zoulikha M,et al.Multifunctional nanoparticle-mediated combining therapy for human diseases[J].Signal Transduction and Targeted Therapy,2024,9(1):1.

[10] 张航.树枝状介孔硅材料的可控合成及生物应用[D].兰州:兰州大学,2020.
Zhang H.Controllable synthesis and biological application of dendritic mesoporous silicon materials[D].Lanzhou:Lanzhou University, 2020.

[11] Chang Y,Liu T T,Liu P,et al.Biomineralized nanosilica-based organelles endow living yeast cells with non-inherent biological functions [J].Chemical Communications,2020,56(42):5693-5696.

[12] Dong C H,Dai X Y,Wang X,et al.A calcium fluoride nanozyme for ultrasound-amplified and Ca^{2+} -overload-enhanced catalytic tumor nanotherapy[J].Advanced Materials,2022,34(43):2205680.

[13] Hui S,Ghergurovich J M,Morscher R J,et al.Glucose feeds the TCA cycle via circulating lactate[J].Nature,2017,551(7678):115-118.

[14] Ding L N,Chang Y,Yang P F,et al.Facile synthesis of biocompatible L-cysteine-modified MoS₂ nanospheres with high photothermal conversion efficiency for photothermal therapy of tumor[J].Materials Science and Engineering:C,2020,117:111371.

[15] Yao M Y,Ma L,Li L H,et al.A new modality for cancer treatment:nanoparticle mediated microwave induced photodynamic therapy[J].Journal of Biomedical Nanotechnology,2016,12(10):1835-1851.

Cascade nanocomposite materials for combined tumor therapy

Zhang Jie, Man Yang, Chang Yi

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Henan Normal University, Xinxiang 453007, China)

Abstract: Dendritic mesoporous silica(DMSN) carriers are synthesized via a one-pot method. After the post-modification of silica surface by covalently bonded ferrocene molecules and the loading of anticancer drugs doxorubicin(DOX) and lactate oxidase(LOD), a multicomponent cascade nanomedicine DMSN-Fc@LOD@DOX(MFDL) for anti-tumor therapy has been constructed successfully. This composite nanomedicine exhibits significant selective response to the tumor microenvironment, and both the loaded doxorubicin and lactate oxidase can be effectively released under tumor microenvironment. The sustainable and controllable release of DOX enables the chemotherapy for tumors. The LOD will consume the enriched lactate in the tumor, increase the content of H₂O₂ in the tumor microenvironment and finally promote the Fenton reaction derived from Fe²⁺ to upregulate the level of reactive oxygen species(ROS) in the tumor. The chemodynamic therapy(CDT) efficacy can be enhanced through the design of this enzyme cascade reaction. This system integrates the enzyme catalyzed cascade reaction, chemodynamic therapy, and chemotherapy into one efficient antitumor nanoplatform. Both in vitro and in vivo experiments have shown excellent combined anti-tumor therapeutic effects by using this material, which has demonstrated great potential for application.

Keywords: nanocomposite materials; cascade reaction; combination therapy; anti-tumor

[责任编辑 赵晓华 刘洋]