

纳米硒的功能设计及其在肿瘤精准治疗中的应用进展

张泽杭¹, 刘婷¹, 李海伟², 桑诚诚², 陈义康², 陈填烽^{1*}

1. 暨南大学化学与材料学院, 广州 510632

2. 广东暨创硒源纳米研究院有限公司, 广州 510535

摘要 纳米硒作为一种新型单质硒, 与有机硒和无机硒相比具有更高的生物利用度, 更强的生物活性和更低的毒性, 并且具有抗氧化和抗肿瘤的作用。概述了纳米硒在生物医药中的应用, 包括纳米硒用于化疗、放疗、放化疗以及其他临床药物的增敏, 纳米硒的功能化和靶向修饰增强抗肿瘤效果, 含硒纳米材料在抗肿瘤中的应用, 纳米硒的毒理学, 介绍了纳米硒制剂产业化发展情况。

关键词 纳米硒; 肿瘤; 精准治疗

癌症已成为世界范围内死亡的主要原因之一。药物治疗癌症是目前临床上常见的治疗手段之一^[1]。然而, 目前大多数药物不仅会杀死癌细胞, 还会损伤正常细胞, 从而造成严重的毒副作用^[2]。此外, 许多抗癌药物在水溶性和稳定性方面都存在问题, 严重限制了其在临床上的应用。因此寻找一些高效低毒的药物是亟待解决的问题。随着生物技术和纳米技术的结合引发了癌症纳米技术的发展, 癌症纳米技术可以应用于靶向治疗、分子诊断和分子成像^[3]。其基本原理是纳米材料具有独特的光学、磁性、电子和结构特性, 而这些特性是单个

分子或大块固体所不具备的。使用纳米颗粒作为抗癌药物的载体具有许多独特的优势, 包括有针对性的靶向、减少毒性和增强生物相容性等。

硒作为人体必需的微量元素之一, 具有抗氧化、抗肿瘤的作用^[4]。不同形态的硒在人体内发生的作用各式各样。在现有研究中, 硒元素被国内外医药界和营养学界称为“生命的火种”, 享有“长寿元素”“抗癌之王”“心脏守护神”“天然解毒剂”等美誉。流行病学研究、临床前研究和临床干预试验的大量证据表明, 硒化合物可以作为有效的癌症化学预防剂。硒化合物可以预防癌细胞中耐药性的发

收稿日期: 2020-09-24; 修回日期: 2021-01-31

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(21877049); 广州市产业技术重大攻关计划项目(201902020013)

作者简介: 张泽杭, 硕士研究生, 研究方向为硒的抗肿瘤作用及机制, 电子信箱: 724999869@qq.com; 陈填烽(通信作者), 教授, 研究方向为肿瘤靶向化学创新药物与诊疗应用, 电子信箱: 20678518@qq.com

引用格式: 张泽杭, 刘婷, 李海伟, 等. 纳米硒的功能设计及其在肿瘤精准治疗中的应用进展[J]. 科技导报, 2021, 39(7): 48-62; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2021.07.005

生,使其对化疗更敏感。硒化合物可通过诱导细胞周期停滞和细胞死亡来抑制小鼠黑色素瘤细胞的转移。研究还表明,硒化合物可以使各种癌细胞对多种广泛使用的药物敏感,如阿霉素、紫杉烷和染料木黄酮等。硒诱导细胞凋亡或阻滞细胞周期、抑制细胞增殖、调节氧化还原状态、解毒致癌物、刺激免疫系统和抑制血管生成等机制已被认为是阐明硒抗肿瘤作用的重要机制^[5],硒作为药物用于肿瘤治疗已经得到越来越多的研究。但是,硒化合物作为一种有机硒制剂,其毒性较高,靶向性较差。纳米硒(selenium nanoparticles, SeNPs)作为一种新型单质硒,与有机硒和无机硒相比具有更高的生物利用度、更强的生物活性和更低的毒性^[6-7]。此外,作为药物载体,具有生物相容性好、负载率高、毒性低、易合成、易储存等优点^[8-9]。因此,本文概述纳米硒的功能化及其在化疗、靶向治疗、放疗(图1)等生物医药领域的应用。

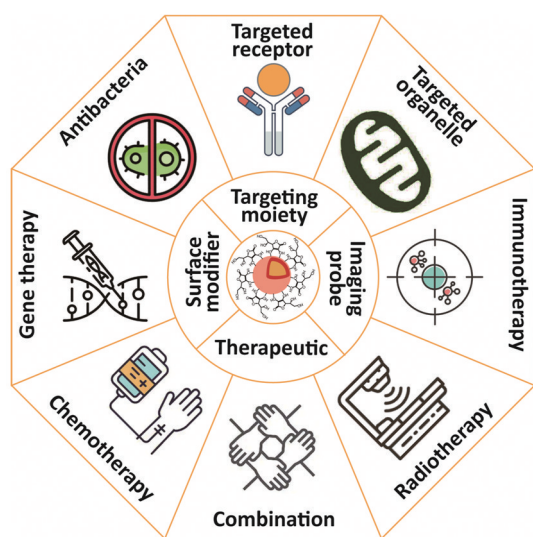


图1 纳米硒在多模态肿瘤诊断与治疗上的应用

1 纳米硒以及含硒纳米材料在生物医药中的应用

1.1 硒用于化疗增敏

化疗是利用化学药物阻止癌细胞的增殖、浸润、转移,直至最终杀灭癌细胞的一种治疗方式。

它是一种全身性治疗手段,和手术、放疗一起,并称为癌症的三大治疗手段。由于化疗药物的选择性不强,在杀灭癌细胞的同时也会不可避免地损伤人体正常的细胞,从而出现药物的不良反应^[10]。尽管化疗已被广泛应用于癌症的治疗,但如何最大限度提高其治疗效果,最大限度减少对正常组织的损害仍是一个挑战。

近年来,随着纳米科学技术的发展,多功能复合纳米材料的应用为肿瘤的诊断和治疗提供了新的契机。多功能复合纳米材料与传统的药物制剂相比具有诸多优势,如粒径小、可修饰、具有肿瘤靶向性、缓释效果好以及可透过机体屏障等,因此可有效提高纳米粒子对肿瘤的诊疗效果。化疗和光热联合治疗已成为一种很有前途的癌症治疗方法。然而,精确递送的复杂性和在特定肿瘤部位启动药物释放的能力仍然是一个具有挑战性的难题。陈填烽课题组^[11]设计并成功合成了双靶点多肽(RC-12和PG-6)负载阿霉素(doxorubicin, DOX)和吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)的功能化硒纳米颗粒SeNPs-DOX-ICG-RP。RC-12和PG-6作为特异的肿瘤靶向配体,通过动力蛋白介导的脂筏内吞作用和网格蛋白介导的内吞作用,在高表达整合素受体的肿瘤细胞中显著提高了细胞对纳米粒子的摄取。而且,合成的SeNPs-DOX-ICG-RP纳米体系对正常细胞和肿瘤细胞具有较高的选择性。双靶向设计增加了细胞摄取,延长了循环时间,提高了化疗和光热联合治疗的效率。Wang等^[12]研究制备了一种多刺激的肿瘤靶向药物载体($\text{Se@SiO}_2\text{-FA-CuS/DOX}$),用于肿瘤的光热联合化疗。由于具有良好的靶向性, $\text{Se@SiO}_2\text{-FA-CuS/DOX}$ 纳米复合材料在肿瘤组织中有较多的蓄积,可通过DOX和Se的释放,在近红外辐射和化疗条件下提供光热治疗。由于化疗(Se和DOX)与光热疗法的协同作用, $\text{Se@SiO}_2\text{-FA-CuS/DOX}$ 纳米复合材料在体内外均能有效地抑制肿瘤细胞的生长,甚至完全消除肿瘤。此外,由于硒可以降低DOX的毒性, $\text{Se@SiO}_2\text{-FA-CuS/DOX}$ 纳米复合材料的治疗没有明显的不良反应。Deng等^[13]设计制备了牛血清白蛋白负载SeNPs/吲哚菁绿(ICG)纳米颗粒(BSINPs)。它们可

以同时运送 SeNPs(一种化疗药物)和 ICG(一种光热剂)到肿瘤区域进行联合化疗和光热治疗。与游离的 ICG 相比,BSINPs 具有良好的分散性、合适的尺寸、荧光稳定性和特征光谱等特性。此外,BSINPs 在肿瘤中的滞留时间较长,在激光照射下表现出较高的温度响应。此外,还可以监测 BSINPs 在体外的亚细胞定位过程和 BSINPs 在体内

的分布。BSINPs 联合激光照射可协同诱导 U87L 胶质瘤细胞死亡,与单纯化疗或光热治疗相比,可完全抑制体内 U87L 肿瘤的生长。值得注意的是,单次剂量的 BSINPs 激光照射后,未观察到肿瘤复发或治疗毒性。结果表明,明确 BSINPs 是非常理想的化疗-光热联合治疗癌症的纳米材料(图 2^[13])。

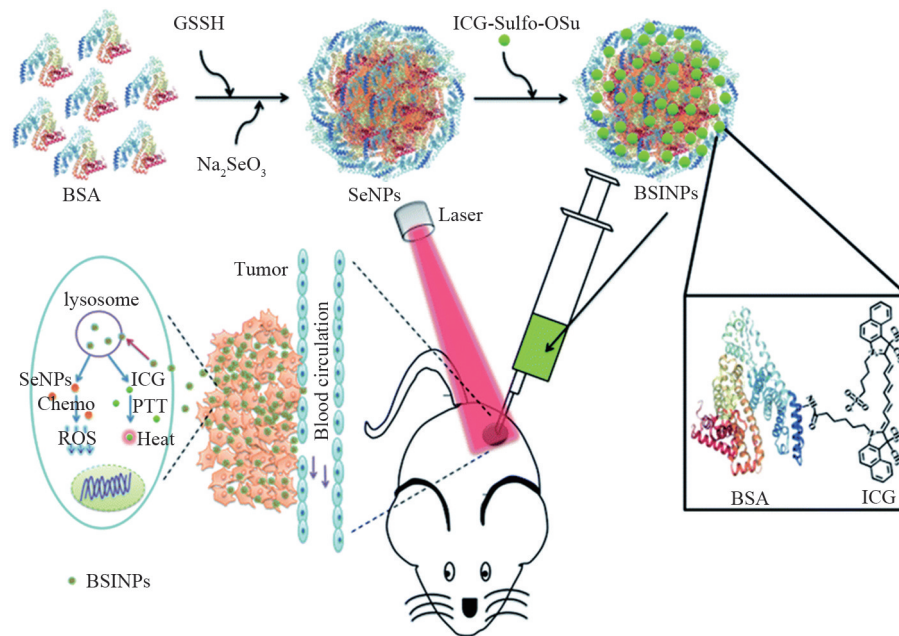


图2 BSINPs 的制备及化学-光热联合治疗示意

1.2 硒用于放疗增敏

常规的放疗对肿瘤的治疗效果有限,为了更进一步提高放疗的治疗效果,研究人员已经提出了许多策略通过放疗增敏来增强放疗的效果^[4]。其中,铂络合物,包括顺铂、奥沙利铂和卡铂,是最成功和最知名的金属络合物化学放疗增敏试剂,然而,这些放疗增敏剂固有的性质限制了其临床应用。由于肿瘤部位对这类小分子药物的摄取少,因而容易产生严重的副作用,如肾毒性、神经毒性和耳毒性^[5]。X射线检查可以定位于人体内不同部位的肿瘤。目前,以X射线为基础的放射治疗是治疗癌症最有效的方法之一。然而,辐射抗性和严重的副作用仍然是一个具有挑战性的问题。陈填烽课题组^[6]以聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)为表面

修饰剂和模板制备出 PEG-SeNPs,该纳米系统通过 X 射线表现出显著的放射增敏作用。PEG-SeNPs 和 X 射线共同处理癌细胞后,通过诱导细胞凋亡、DNA 断裂和 caspase-3 的激活,显著协同地增强了对癌细胞生长的抑制作用。此外,陈填烽课题组发现硒二唑衍生物通过引起 DNA 损伤和活性氧(reactive oxygen species, ROS)过量产生从而导致蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT/PKB)和细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)失活,通过 G2/M 期阻滞来增强辐射诱导的对 A375 黑色素瘤细胞的生长抑制作用。硒二唑衍生物可作为一种新的肿瘤组织增敏剂来提高放射治疗的胰腺癌患者的治疗指数。临床数据显示低剂量硒可能对正常组织有辐射保护作用,但不

清楚当暴露于高浓度但无毒的亚硒酸盐时,硒对肿瘤细胞是否有增敏或保护作用。陈填烽等^[17]将SeNPs与辐射联合应用于MCF-7乳腺癌细胞,发现SeNPs联合照射对MCF-7乳腺癌细胞的杀伤作用大于单纯照射,并使细胞自噬、细胞周期阻滞于G2/M期,ROS水平升高,与单纯照射组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。说明纳米硒的辅助应用可提高乳腺癌放射治疗的疗效。新一代纳米放射增敏剂的开发不仅可以增强肿瘤组织的放射增敏作用,而且可以提高健康组织的放射抵抗力,但仍是一个巨大的挑战。Du等^[18]设计并合成聚乙烯基裂解烯醚酮和硒代半胱氨酸修饰的 Bi_2Se_3 纳米粒子(PVP@ Bi_2Se_3 @SEC NPs)的新型多功能热敏剂,可同时增强放疗治疗效果并降低其毒性。纳米粒子具有很强的X射线衰减能力和较强的近红外吸收能力,在808 nm近红外激光照射下表现出明显的光热效应。一方面,所制备的PVP@ Bi_2Se_3 @SEC纳米粒子具有较高的近红外吸收和较强的X射线衰减能力,具有明显的光热治疗/放射治疗协同效应。另一方面,纳米粒子释放出的微量Se可增强机体的免疫功能,如提高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)活性,从而恢复白细胞(white blood cell, WBC)水平,修复骨髓DNA损伤,甚至提高细胞因子水平,降低放疗的毒副作用。

1.3 硒用于放化疗增敏

放化疗作为一种放疗和化疗相结合的方法,已被提出用来减少对肿瘤周围组织的损伤,提高实体肿瘤的放射敏感性。陈填烽课题组^[19]设计并合成FA@SeNPs作为肿瘤靶向剂(图3)。与X射线照射相比, ^{125}I 粒子与FA@SeNPs表现出显著的协同效应,大大增加了ROS的过量产生,从而触发了细胞凋亡,影响人乳腺癌细胞的细胞周期分布,诱导DNA损伤,激活有丝分裂原激活的蛋白激酶和p53信号通路,这种联合治疗显示出更好的体内抗肿瘤活性和较低的全身毒性。此外,陈填烽课题组^[20]设计和制备了Au@Se-R/A NCs作为一种纳米增敏剂来实现高效的协同癌症放化疗,复合纳米体系具有肿瘤靶向性、细胞摄取能力、放射增敏能力和增强的放射治疗所致肿瘤破坏能力。联合应用Au@Se-R/A NCs和X射线可通过改变p53的表达和其他凋亡相关蛋白的表达而诱导肿瘤细胞凋亡,并引起细胞内ROS的过量产生。体内放射治疗研究表明,Au@Se-R/A NCs和X射线联合应用可以抑制肿瘤生长,同时急性毒性可以忽略不计。Zhang等^[21]成功制备了聚乙二醇化硒纳米颗粒(PSNP),并与X射线联合应用,对肺癌细胞具有有效的抗癌作用。PSNP联合X线照射能有效杀伤肿瘤细胞,降低细胞活力,且呈浓度依赖性。PSNP联合X线照射后,肿瘤细胞凋亡明显升高。因此,PSNP与X线联合治疗是一种

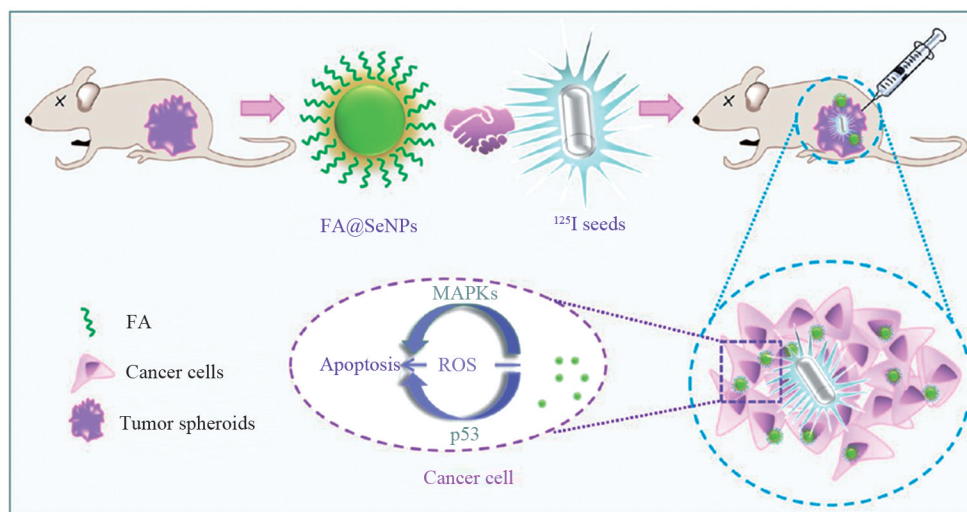


图3 功能化纳米硒作为 ^{125}I 粒子放射治疗增敏剂的模型

新的有效的放化疗方法。

1.4 纳米硒的功能化靶向设计增强细胞吸收以及抗肿瘤效果

近年来,靶向技术得到了进一步发展。通过不同的靶向策略,如对癌细胞表面的多肽基因位点等进行的靶向追踪,利用肿瘤内部的微环境进行特殊性的响应都得到很好的发展。使得药物在生物体内的利用率得到大幅度的提高,降低了一些药物的毒副作用。通过对纳米硒的功能化设计,从而促进纳米硒的药效利用。

多糖-蛋白复合物(polysaccharides-protein, PSP),一类来自于动植物的天然聚合物,能与癌细胞表面过量表达的凝集素发生特异性的相互作用。

因此,陈填烽课题组利用螺旋藻多糖(*Spirulina polysaccharide*, SPS)^[22]、PSP^[23]、壳聚糖(chitosan, CS)^[24]、腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine-triphosphate, ATP)^[25]、PEG^[26]、葡萄糖^[27]、虎奶菇多糖蛋白复合物(*pleurotus tuberregium polysaccharides-protein*, PTR)^[28-29]等多糖蛋白对纳米硒进行表面修饰,从而增强癌细胞对纳米硒的细胞吸收。单独的纳米硒不够稳定,容易聚沉。因此通过在纳米硒的表面修饰某些多糖蛋白而增强纳米硒的细胞吸收以及抗肿瘤效果(图4^[19])。此外,通过6-羟基-2,5,7,8-四甲基苯并-2-羧酸(6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-carboxylic acid, Trolox)修饰的纳米硒增强了纳米硒清除自由基的能力,并降低了顺铂的肾毒性^[30]。

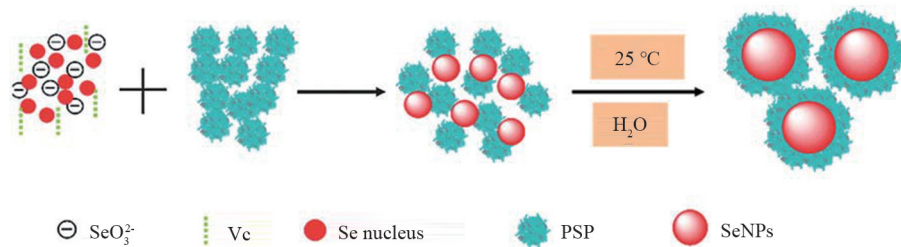


图4 多糖蛋白复合物修饰SeNPs的合成示意

肿瘤分子靶向药物利用肿瘤细胞与正常细胞之间分子生物学上的差异(包括基因、酶、信号转导等

不同特性),抑制肿瘤细胞的生长增殖,最后使其死亡。纳米硒功能化靶向设计及作用方式如表1所示。

表1 纳米硒靶向部分及作用方式

靶向部分	作用方式	纳米材料
转铁蛋白/转铁蛋白受体	受体介导的内吞作用	Tf@SeNPs ^[31]
叶酸/叶酸受体	受体介导的内吞作用	FA@SeNPs ^[32] B-SeNPs-FA ^[33]
半乳糖胺	肝靶向动力介导	GAL/Bor@SeNPs ^[34]
人表皮生长因子受体2	靶向HER2	HER2@SeNPs ^[35]
整合素 $\alpha\beta3$	特异性识别,强亲和力	GLP@SeNPs ^[36] RGD-SeNPs ^[37]
表皮生长因子受体(EGFR)	特异性识别,阻断血管生成	Se-5Fu-Gd-P(Cet/YI-12) ^[38]
生物大分子	血液循环积累	PSP@SeNPs ^[23] ATP@SeNPs ^[25]

转铁蛋白(transferrin, Tf)是一种靶向配体,在恶性肿瘤中会大量表达,能够将大量治疗药物输送到恶性肿瘤部位,可以有效增强药物的利用浓度^[39-40]。且 Tf/TfRs 介导的内吞作用能够有效增强

肿瘤对药物的积累效果。因此,陈填烽课题组通过 Tf 修饰的纳米硒(图 5^[31]),负载 DOX 作为一个有效的靶向策略用于增强肿瘤细胞对纳米硒的吸收以及协同化疗的功效^[31]。

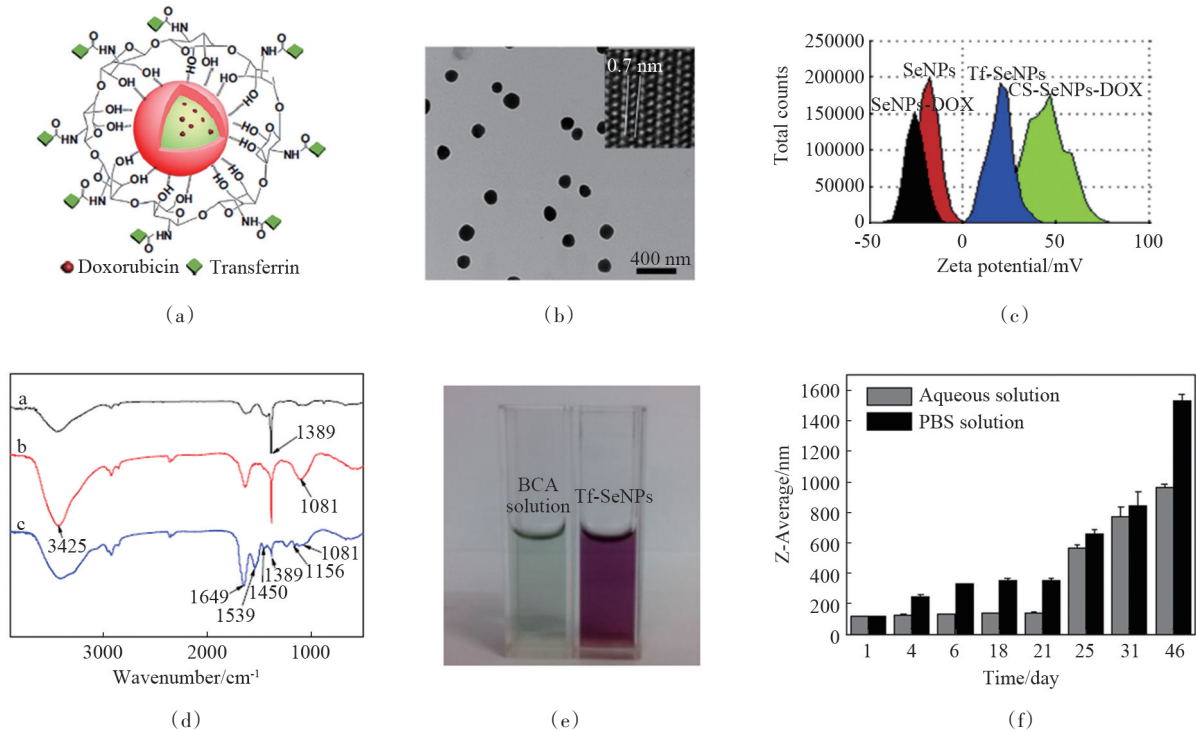


图5 Tf-SeNPs-DOX 的表征数据

叶酸受体(folate receptor, FAR)经常在癌细胞上过量表达,并且已经用于体外将叶酸(folate, FA)修饰的脂质体靶向递送至癌细胞^[41]。FAR 通过受体介导的内吞作用将捕获的药物转运到细胞中,并且已经通过增加癌细胞中药物的浓度在癌症治疗中发现了用途。研究还发现 FA 靶向药物可以针对特定的癌细胞而非靶向正常细胞^[42]。因此,陈填烽课题组设计合成 FA 修饰的纳米硒,通过 FAR 介导的内吞作用,如脂筏介导和网格蛋白介导的途径显著增强细胞对 SeNPs 的摄取,纳米材料通过抑制 ATP 结合盒(ATP-binding cassette, ABC)家族蛋白表达克服了 R-HepG2 细胞中的多药耐药性,内化纳米粒子通过激活 p53 和 MAPKs 通路引发 ROS 过量产生并诱导细胞凋亡^[32]。此外,陈填烽课题组还设计并合成了多功能黄芩苷(baicalin, B)和 FA 表面修饰的硒纳米粒子(B-SeNPs-FA),用于靶向治疗乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染的肝

癌^[33]。B-SeNPs-FA 有效降低了黄芩苷对正常细胞的毒副作用,以及增强了抗肿瘤活性。与正常细胞相比,B-SeNPs-FA 在肿瘤细胞中具有适当的粒度分布、高稳定性和更高的细胞摄取。纳米粒子主要通过细胞膜穴样内陷介导的内吞作用和能量依赖性内吞作用的途径靶向 HepG2 细胞中的溶酶体。B-SeNPs-FA 通过下调 ROS 的产生和 HB_sAg 蛋白的表达诱导 HepG2 细胞凋亡。B-SeNPs-FA 表现出优异的抑制癌细胞迁移和侵袭的能力。

此外,陈填烽课题组通过半乳糖胺(Galactosamine, GAL)的表面修饰构建了功能化冰片(borneol, Bor)修饰的 SeNPs (GAL/Bor@SeNPs)负载抗癌药物 Fe(PiP)₃^[34]。GAL 是一种肝靶向配体,通过动力介导显著增强纳米系统的细胞摄取。纳米体系通过脂筏蛋白和网格蛋白介导的内吞作用进入过量表达脱唾液酸糖蛋白受体的肝癌细胞中,从而达到扩增的抗癌功效。与单独的 Fe(PiP)₃或 SeNP 相

比,该多功能纳米体系表现出优异的血液相容性和抗癌活性。值得注意的是,GAL/Bor@SeNPs通过抑制ABC家族蛋白的表达来拮抗R-HepG2细胞的多药耐药性,从而增强药物积累和保留。内化纳米体系释放游离铁复合物进入细胞质,通过激活AKT和MAPKs通路引发ROS下调并诱导细胞凋亡。此外,该纳米体系有效地延长了包封药物的循环时间。

人表皮生长因子受体2(HER2抗原)在多种人类恶性肿瘤中过表达,包括原发性和转移性膀胱癌^[43-44]。因此,抗HER2抗原的人源化单克隆抗体曲妥珠单抗(HER2)可用作设计膀胱癌靶向纳米药物的生物标志物。陈填烽课题组构建由含有二硫键的HER2作为表面修饰剂组成的顺序触发的纳米体系(HER2@SeNPs)可以精确递送药物并同时抑制癌症生长、迁移和侵袭(图6)^[35]。纳米体系主动地积聚在癌细胞中,与生物硫醇(例如谷胱甘肽)进行反应从而被切割,并且被降解形成更小尺寸的纳米颗粒。随后,在通过脂筏蛋白的和网格蛋白介导的途径内吞化后,在溶菌酶和细胞裂解物存在下在酸性条件下进一步分解纳米颗粒,导致顺序触发的药物释放。释放的有效药物引发ROS的过量产生并激活p53和MAPKs通路以诱导癌细胞凋亡。

整合素 $\alpha v\beta 3$ 是细胞粘附分子的重要受体,其在大多数恶性肿瘤如胶质瘤、黑色素瘤、卵巢癌和乳腺癌中过表达。陈填烽课题组利用龙须菜多糖

(*gracilaria lemaneiformis* polysaccharide, GLP)对整合素较强的亲和力,且在 H_2O_2 条件下降解的特性,通过GLP修饰纳米硒,从而延长纳米硒在体内的循环时间,达到更好的细胞吸收效果以及癌症靶向性和抗肿瘤效果^[36]。肿瘤内皮细胞过表达的几种细胞表面蛋白在肿瘤血管重塑和血管生成过程中促进细胞侵袭和增殖。 $\alpha v\beta 3$ 和 $\alpha v\beta 5$ 整合素可被多肽序列Arg-Gly-Asp(RGD)特异性识别,其在肿瘤血管系统中过表达^[37]。因此,陈填烽课题组设计合成载有DOX的靶向SeNPs(RGD-SeNPs),RGD肽表面装饰有效地增强了SeNPs在体外和体内的细胞摄取和抗血管生成活性^[45]。

陈填烽课题组合成了藻蓝蛋白(phycoyanin, PC)功能化的硒纳米粒子(PC-SeNPs)^[46],研究了INS-1E大鼠胰岛 β 细胞对棕榈酸(palmitic acid, PA)诱导的细胞死亡的体外保护作用(图7)^[47]。通过调节纳米粒子的尺寸和PC含量实现了最有效的保护作用。在3种PC-SeNPs(165, 235和371 nm)中,PC-SeNPs-235 nm显示出最高的细胞摄取和最好的保护活性。对于细胞周期分析,PC-SeNPs对PA诱导的INS-1E细胞凋亡的保护作用比PC或SeNPs更好,PC-SeNPs-235 nm表现出最佳效果。进一步的机理研究表明,PA诱导细胞内ROS过量产生、线粒体断裂以及caspase-3、-8和-9活化。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是一种跨膜蛋白,在超过80%的鼻咽癌患者中高表达,并且预后不良^[47]。西妥昔单抗(cetuximab, Cet)是一种阻断EGFR的人-鼠嵌合抗体,已被美国食品和药物管理局批准,并被证明可抑制肿瘤细胞生长/存活、转移以及血管生成。陈填烽课题组利用EGFR作为靶向分子,钆螯合剂作为磁共振成像造影剂,5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5Fu)和Cet作为药物有效载荷,聚酰胺胺(polyamidoamine, PAMAM)和3,3'-二硫代双(磺基琥珀酰亚胺丙酸酯)作为肿瘤内谷胱甘肽和pH的反应剂,设计合成了高度均匀、稳定以及具有EGFR靶向和肿瘤微环境响应的能力的硒纳米粒子(Se-5Fu-Gd-P(Cet/YI-12))用于鼻咽癌的诊断和治疗^[38]。

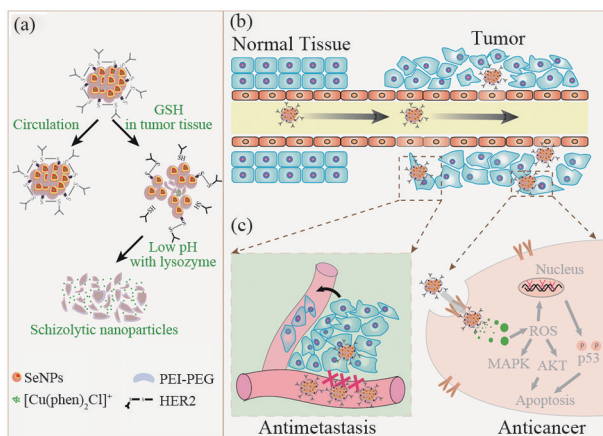
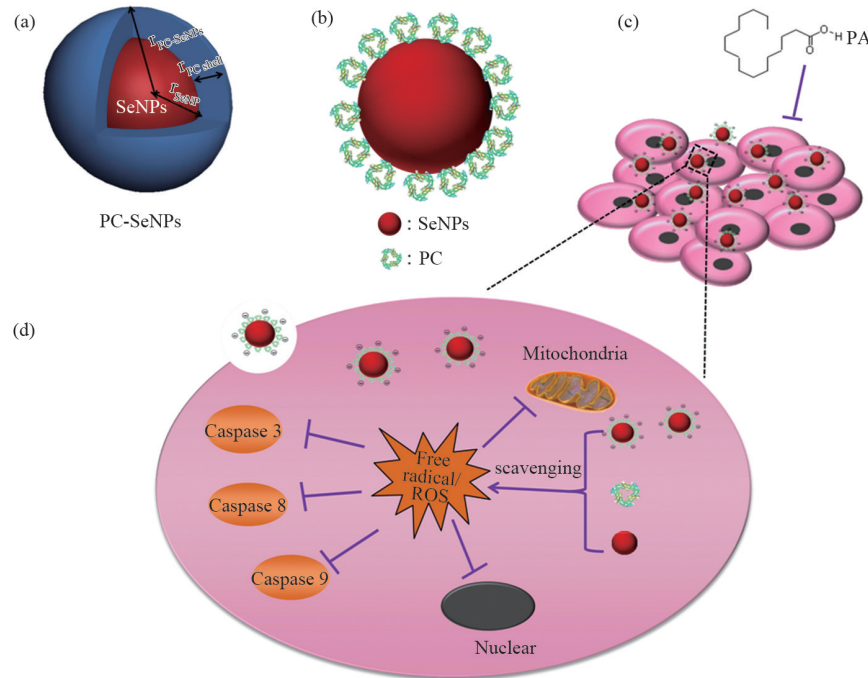


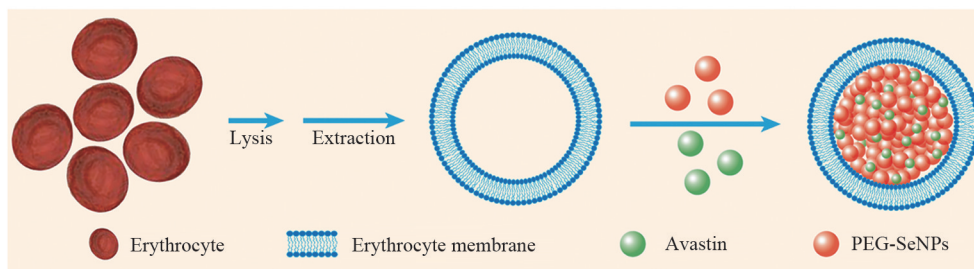
图6 合理设计顺序触发的纳米系统,用于精确的药物释放和同时抑制肿瘤的生长、迁移和侵袭



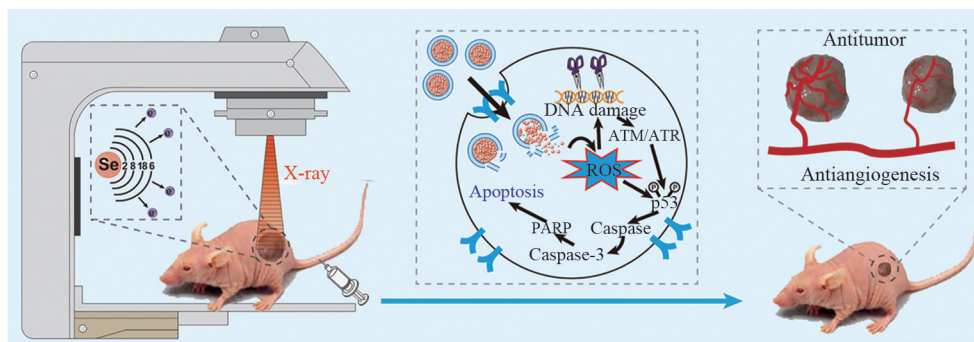
(a) PC-SeNPs的核壳结构;(b) PC-SeNP的模拟结构;(c)、(d) PC-SeNPs的作用机制:对PA诱导的INS-1E细胞的保护作用PARP裂解
图7 合理设计PC-SeNPs以保护INS-1E细胞免受氧化损伤及其机制

另外,陈填烽课题组通过结合超小硒纳米颗粒和贝伐珠单抗(avastin, Av)合理设计了一种智能有效的纳米体系,用于癌症的同时放射治疗和抗血管生成治疗^[48]。纳米系统进一步用红细胞(RBC)

膜包被以开发最终构建体RBCs@Se/Av。RBC膜涂层有效延长血液循环时间并减少自身免疫反应对纳米体系的清除(图8^[49])。



(a)



(b)

图8 RBCs@Se/Av的合理设计可以同时提高癌症的放射治疗效率和抗血管生成

1.5 纳米硒与其他临床药协同抗肿瘤

大剂量的化疗会对正常组织和免疫系统产生严重的毒性,靶向与多药物协同抗肿瘤能有效改善肿瘤治疗中药物剂量依赖问题,这种基于硒纳米颗粒的纳米平台具有避免意外靶向和发挥协同抗癌药物活性的潜力。Yu等^[49]利用SeNPs的抗癌活性和介孔SiO₂的载药能力,介孔氧化硅作为SeNPs上的包覆层,可以提高药物阿霉素的包载量,同时将叶酸包覆从而设计构建了隐蔽性抗癌叶酸靶向的纳米载体,结果表明,为高载药量提供了一个宽敞的储液库。叶酸被隐藏,直到纳米载体到达靶向位置,Dex-COOH具有pH响应性将导致Dex-COOH的裂解,最终暴露并释放在靶向位点的隐藏叶酸。这种复杂的纳米载体提供了一个程序释放,大大增强了DOX在低剂量的抗癌作用。近年来,硒作为协同抗癌药物的研究日渐增多,硒和非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID)舒林酸的组合给药对肿瘤抑制及其潜在机制研究发现^[50],硒和舒林酸的组合可显著抑制肠道肿瘤的发生,从而使肿瘤发生率降低52%,肿瘤多发性降低80% ($P < 0.01$);硒和舒林酸的组合导致p27和p53的表达以及JNK1磷酸化的显著诱导,并导致 β -连环蛋白及其下游靶标的抑制;该研究数据还表明,p21启动子的去蛋白化与组合给药后对肿瘤的抑制有关。近来硒联合用药的研究也越来越多,比如硒联合光热疗法、DOX化学疗法的三重治疗^[51]等。当纳米复合材料在肿瘤部位高度富集时,近红外激光照射产生热,可有效消融肿瘤;同时,DOX和Se从纳米复合材料中释放出来进行协同化疗,可以长时间杀死肿瘤细胞并抑制其转移。

1.6 纳米硒掺杂的复合材料抗肿瘤研究

纳米硒粒子可以长时间抑制癌细胞生长,但无法在短时间内有效消除实体瘤。因此,亟需通过硒纳米粒子结合其他方式快速直接消除肿瘤。通过生物组织相容性纳米颗粒作为载体来释放抗肿瘤药物是一种高效的治疗手段,目前已经用于组织修复和癌症治疗等方面。但是其如何诱导纳米颗粒释放药物来抑制肿瘤仍不清楚。Wang等^[52]设计合

成具有生物可降解性和pH敏感性的掺杂羟基磷灰石的硒纳米粒子(Se-HANs),它可以潜在地填补骨肿瘤去除后所产生的骨缺陷,同时,硒通过pH敏感的降解方式从Se-HANs中释放出来并通过半胱氨酸冬氨酸依赖型凋亡途径诱导肿瘤细胞凋亡以抑制肿瘤形成。在镍钛层状双氢氧化物薄膜夹层(Ni-Ti LDH)中掺入3.5%硒后可选择性抑制两种细菌(革兰氏阳性金黄色葡萄球菌,革兰氏阴性大肠杆菌)和胆管癌细胞(RBE)的生长,但对正常细胞几乎没有不良影响,这种对正常细胞和肿瘤细胞的选择性源于掺杂的硒和LDH膜产生羟基自由基之间的协同效应^[53]。

1.7 纳米硒用于抗菌研究

由于纳米硒的生物学活性,其也常被用于抗菌方面^[54-58]。Zdeněk课题组^[59]通过聚山梨酯20作为表面活性剂,合成了不同尺寸的SeNPs。在低Se浓度下,SeNPs对常见的革兰氏阳性菌、金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌具有明显的抗菌活性。Ghada等^[60]利用从食物垃圾中分离的地衣芽孢杆菌的自由细胞上清液处理1 mM SeO₂进行生物合成。生物合成的SeNPs用于控制6种食源性病原体的生长和生物膜形成,这些病原体包括蜡状芽孢杆菌、粪肠球菌、金黄色葡萄球菌、大肠杆菌O157:H7、鼠伤寒沙门氏菌和肠炎沙门氏菌。在本研究中产生的SeNPs可以用作有效预防食源性病原体形成生物膜的有前途的药物。Shafkat等^[61]利用大蒜提取物中的植物提取物从亚硒酸钠溶液中合成SeNPs。SeNPs的抗菌活性通过良好的扩散方法对金黄色葡萄球菌和枯草芽孢杆菌产生抗菌效果。在此过程中合成的硒纳米颗粒对病原菌具有有效的抗菌活性。Andrea课题组^[62]研究SeNPs的大小对哺乳动物细胞毒性和抗菌功效的影响。SeNPs的抗菌活性显示出强烈的大小依赖性,其中81 nm SeNPs表现出对甲氧西林敏感和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MSSA和MRSA)的最大生长抑制和杀灭作用。SeNPs具有取决于其大小的多模式作用机制,包括消耗内部ATP、诱导ROS产生和破坏膜电位。SeNPs对25 $\mu\text{g/mL}$ 的哺乳动物细胞均无毒。且使

用大小为 81 nm、浓度为 10 $\mu\text{g/mL}$ 的 SeNPs 有望成为杀死金黄色葡萄球菌而不损害哺乳动物细胞的安全有效方法。

1.8 硒基复合物功能设计及其用于抗肿瘤研究

用于抑制肿瘤细胞生长的硒基复合物具有一个共同特点,即它们可以通过复合物本身或对应代谢物展示出显著且独特的氧化还原活性,例如 Se-甲基硒代半胱氨酸。这种氧化还原活性对于硒基复合物在抗肿瘤作用和癌症治疗中有着至关重要的作用^[63]。硒基复合物的抗肿瘤作用已经在相关研究中得到了充分的证实。有机硒二唑通过设计合成 Ru-BSE 的含硒化合物^[64],其中 Ru 配合物具有 pH 响应效果,在弱酸性的肿瘤微环境下释放配体生物素,而 Se-Ru 复合物的形成增强了硒二唑衍生物的溶解性,从而使细胞摄取更多药物。相关实验结果表明生物素修饰的靶向 Ru-BSE 可以在肿瘤部位特异性地积聚,从而增强抗肿瘤的效力,并最大限度地减少了不良毒性副作用。负载硒代半胱氨酸和转化生长因子- β 抑制剂的纳米材料可以增强基于自然杀伤细胞的肿瘤免疫疗法的效果^[65]。富硒藻蓝蛋白是一种利用螺旋藻生物富集硒方法得到的产物,含硒藻蓝蛋白(Se-PC)对肝癌的光动力疗法研究^[66]表明,激光辐照 Se-PC 后产生 ROS 并触发不同途径的细胞死亡,包括细胞自噬、细胞凋亡和坏死;同时,在正常组织中,降解的 PC 肽和激光照射促进酶合成 SOD,参与 GSH-Px 的合成,这些都有助于增强身体抗氧化能力以防止肿瘤生长。而且,实验表明纳米硒也能发挥很好的抗肿瘤免疫治疗效果,显著增强基于细胞因子诱导的杀伤细胞的免疫治疗效果^[67]。无机硒具有高毒性的缺点,但此缺点可以通过多糖修饰解决,香菇多糖作为一种已被中国批准的抗癌药物,可以与硒酸结合而转化为酯复合物。硒-香菇多糖复合物通过调控上皮间质转换(epithelial-mesenchymal transition, EMT)在体内抑制 B16-BL6 和 HCT-8 细胞侵袭力,硒-香菇多糖复合物被证实可以显著抑制黑素瘤和结肠癌的生长和转移,并且比亚硒酸钠具有更低的毒性。此外,硒-香菇多糖复合物减少了小鼠肝脏和

肾脏组织中硒的积累,并显示出较低的器官毒性^[68]。

2 纳米硒的毒理学

药物的安全性对其进一步临床生物学应用具有重要作用^[69]。本课题组对虎奶菇多糖修饰的 SeNPs (PTR-SeNPs) 进行了动物体内的毒理学研究,相关急性毒性实验表明, PTR-SeNPs 在雌性小鼠中的半致死量(median lethal dose, LD_{50})为 17.1 g/kg BW,在雄性小鼠中的 LD_{50} 为 20.0 g/kg BW,在大鼠中的 LD_{50} 大于 10 g/kg BW,根据国家急性毒理学证明 PTR-SeNPs 为无毒的纳米材料^[70]。进一步研究 PTR-SeNPs 在大鼠体内的亚慢性毒性,以探究 PTR-SeNPs 的安全性。在 90 d 研究期间,所用于实验的大鼠均处于良好状态、没有死亡、保持正常的生理和外观特征以及行为。最后由实验结果计算出 PTR-SeNPs 的未见有害剂量(no observed adverse effect level, NOAEL)为 0.055 g/kg BW。此外,组织学实验也表明 PTR-SeNPs 在安全剂量范围内没有引起明显的器官组织学病变,这说明 PTR-SeNPs 在小于 0.055 g/kg BW 的剂量范围内是无毒的纳米材料。

3 纳米硒制剂的产学研转化

基于肿瘤及其微环境的生化特性进行药物设计,有望提高药物的肿瘤靶向性、有效性及生物相容性,降低毒副作用,是开发靶向创新药物的关键策略。纳米技术的迅猛发展为开发安全高效的肿瘤治疗新策略提供了新思路。近年来,大量研究表明,功能化纳米材料在协同增敏放射治疗、有效抑制肿瘤恶性进展方面显示出良好的应用前景。然而,迄今为止,纳米药物在临床的转化应用仍鲜见报道,原因在于:一是缺乏高效低毒、结构简单、成药性高的纳米材料;二是难以突破从实验室走向工业化生产的技术。这 2 个瓶颈极大限制了纳米医药从基础走向临床,成为纳米医学领域的前沿热点

及“卡脖子”问题。因此,寻找高效低毒、生物相容性好、成药性高的纳米材料是纳米医学领域亟待解决的关键科学问题。

尽管硒在防治肿瘤及其他多种慢性疾病中所起的重要作用已被大量的流行病学、临床前和临床干预研究的结果所验证,不同功能化的纳米硒也被证明具有抗肿瘤、免疫调节等多重功效。但是,如何根据硒的化学特性进行化学形态及剂型改造,在此基础上突破工业化生产和制造的瓶颈,是一个重要的科学技术难题。在这个方面,我们通过产学研合作,利用多种药品/食品来源的生物分子,通过大分子表面修饰纳米硒,并对合成工艺进行长期摸索与改进,突破了工业化生产的关键技术,开发成一套独有的纳米硒一体化生产工艺。并在此基础上,进一步优化纳米硒生产的工艺,进行逐步放大到500 L反应体系。针对纳米硒合成原料、合成工艺等做了大量改进,通过常温反应搅拌罐、超滤过滤仪和喷雾干燥、自动化包装机等设备的整合及自动化设计,实现纳米硒的快速高效、大规模、一体化合成,实现了工业化规模生产。目前已经应用到食品及保健品等方面,在富硒农业应用方面直接的表现,生产的富硒农产品含硒量一致性高,能够达到国家关于各类人群定量补硒的要求。与其他纳米硒产品相比具有综合成本优势,更有利于打造高附加值的农产品,促进农业增效和农民增收;在保健品方面,也做了大量研究工作,结果表明,该类纳米硒保健品的特性如下。(1) 硒的补充剂;(2) 高安全性:所使用的原料全部为食品来源;(3) 良好的生物效应:抗氧化、抗肿瘤与免疫调节;(4) 高稳定性:液体样品可稳定1个月以上,冻干或者喷干后可稳定1年以上,若制成产品,则时间更长,完全符合产品开发的要求。这些工作为纳米硒产业的发展提供重要的物质保障,突破了国际上活性硒源的技术封锁,占领了产业的至高点,为后续临床应用提供了重要的物质基础。

4 结论

纳米硒作为一种有效抗肿瘤药物,既可以作为

药物载体,又是化疗药物、放疗增敏制剂以及可以通过靶向设计增强药效。但是纳米硒应用于临床,以下3个方面有待进一步改进及深入研究。(1) 明确纳米硒的作用机理以及寻找准确的作用靶点需要进一步探究。以纳米硒的作用机理及作用靶点为出发点,可望为后续寻找治疗靶点、治疗方向提供更多参考。(2) 在临床上的研究与应用需要更进一步探究。未来需要和更多的医院进行合作,进行大量的临床样本的研究,从而证明纳米硒的普遍的、有效的临床治疗效果,从而进一步推动纳米硒在临床的应用。(3) 基于纳米硒的联合治疗需要进一步的探究。联合治疗是临床上治疗肿瘤的最有效和最常用的方法,因此,开发新的基于纳米硒的复合治疗制剂或者联合治疗方案,能够实现更好的靶向性与治疗效果,为后续纳米硒在临床的大规模推广与应用打下坚实的基础。

参考文献(References)

- [1] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics[J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2016, 66(1): 7-30.
- [2] Peer D, Karp J M, Hong S, et al. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy[J]. *Nature Nanotechnology*, 2007, 2: 751-760.
- [3] Koley P, Pramanik A. Nanostructures from single amino acid-based molecules: Stability, fibrillation, encapsulation, and fabrication of silver nanoparticles[J]. *Advanced Functional Materials*, 2011, 21(21): 4126-4136.
- [4] 李傲瑞, 乔新星, 赵飞飞, 等. 硒与人体健康关系研究进展[J]. *绿色科技*, 2020(12): 121-122.
- [5] Xie Q, Zhou Y, Lan G, et al. Sensitization of cancer cells to radiation by selenadiazole derivatives by regulation of ROS-mediated DNA damage and ERK and AKT pathways[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2014, 449(1): 88-93.
- [6] Hu Y, Liu T, Li J, et al. Selenium nanoparticles as new strategy to potentiate $\gamma\delta$ T cell anti-tumor cytotoxicity through upregulation of tubulin- α acetylation[J]. *Biomaterials*, 2019, 222: 119397.
- [7] Huang Y, Fu Y, Li M, et al. Chirality-driven transportation and oxidation prevention by chiral selenium nanoparticles[J]. *Angewandte Chemie*, 2020, 59(11): 4436-4444.
- [8] Huang J, Huang W, Zhang Z, et al. Highly uniform syn-

- thesis of selenium nanoparticles with EGFR targeting and tumor microenvironment-responsive ability for simultaneous diagnosis and therapy of nasopharyngeal carcinoma [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2019, 11(12): 11177–11193.
- [9] Zheng L, Huang X, Lin X, et al. Thermosensitive hydrogels for sustained-release of sorafenib and selenium nanoparticles for localized synergistic chemoradiotherapy [J]. *Biomaterials*, 2019(216): 119220.
- [10] 郭芷君, 徐峰. 化学治疗所致恶心呕吐分类与药物治疗的研究进展[J]. *中国药业*, 2020, 29(22): 1–6.
- [11] Fang X, Li Ce, Zheng L, et al. Dual-targeted selenium nanoparticles for synergistic photothermal therapy and chemotherapy of tumors[J]. *Chemistry—An Asian Journal*, 2018, 13(8): 996–1004.
- [12] Wang Y, Liu X, Deng G, et al. Se@ SiO₂ - FA - CuS nanocomposites for targeted delivery of DOX and nano selenium in synergistic combination of chemo-photothermal therapy[J]. *Nanoscale*, 2018, 10(6): 2866–2875.
- [13] Deng G, Zhu T, Zhou L, et al. Bovine serum albumin-loaded nano-selenium/ICG nanoparticles for highly effective chemo-photothermal combination therapy[J]. *RSC Advances*, 2017, 7(49): 30717–30724.
- [14] Britten R A, Warenius H M, Carraway A V, et al. Differential modulation of radiosensitivity following induction of cis-platinum resistance in radiation-sensitive and radiation-resistant human tumor cells[J]. *Radiation Oncology Investigations*, 1994, 2: 25–31.
- [15] Shi J, Kantoff P W, Wooster R, et al. Cancer nanomedicine: Progress, challenges and opportunities[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2017, 17(1): 20.
- [16] Yu B, Liu T, Du Y, et al. X-ray-responsive selenium nanoparticles for enhanced cancer chemo-radiotherapy [J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2016(139): 180–189.
- [17] Chen F, Zhang XH, H u X D, et al. The effects of combined selenium nanoparticles and radiation therapy on breast cancer cells in vitro[J]. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 2018, 46: 937–948.
- [18] Du J, Gu Z, Yan L, et al. Poly (Vinylpyrrolidone)-and selenocysteine-modified Bi₂Se₃ nanoparticles enhance radiotherapy efficacy in tumors and promote radioprotection in normal tissues[J]. *Advanced Materials*, 2017, 29(34): 1701268.
- [19] Yang Y, Xie Q, Zhao Z, et al. Functionalized selenium nanosystem as radiation sensitizer of 125I seeds for precise cancer therapy[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2017, 9(31): 25857–25869.
- [20] Chang Y, He L, Li Z, et al. Designing core-shell gold and selenium nanocomposites for cancer radiochemotherapy[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(5): 4848–4858.
- [21] Zhang H, Sun Q, Tong L, et al. Synergistic combination of PEGylated selenium nanoparticles and X-ray-induced radiotherapy for enhanced anticancer effect in human lung carcinoma[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018, 107: 1135–1141.
- [22] Yang F, Tang Q, Zhong X, et al. Surface decoration by *Spirulina* polysaccharide enhances the cellular uptake and anticancer efficacy of selenium nanoparticles[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2012, 7: 835–844.
- [23] Wu H L, Li X L, Liu W, et al. Surface decoration of selenium nanoparticles by mushroom polysaccharides-protein complexes to achieve enhanced cellular uptake and antiproliferative activity[J]. *Journal Materials Chemistry*, 2012, 22(19): 9602–9610.
- [24] Yu B, Zhang Y B, Zheng W J, et al. Positive surface charge enhances selective cellular uptake and anticancer efficacy of selenium nanoparticles[J]. *Inorganic Chemistry*, 2012, 51(16): 8956–8963.
- [25] Zhang Y B, Li X L, Huang Z, et al. Enhancement of cell permeabilization apoptosis-inducing activity of selenium nanoparticles by ATP surface decoration[J]. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 2013, 9(1): 74–84.
- [26] Zheng S Y, Li X L, Zhang Y B, et al. PEG-nanolized ultrasmall selenium nanoparticles overcome drug resistance in hepatocellular carcinoma HepG₂ cells through induction of mitochondria dysfunction[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2012, 7: 3939–3949.
- [27] Nie T Q, Wu H L, Wong K H, et al. Facile synthesis of highly uniform selenium nanoparticles using glucose as the reductant and surface decorator to induce cancer cell apoptosis[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2016, 4(13): 2351–2358.
- [28] Huang G N, Liu Z M, He L Z, et al. Autophagy is an important action mode for functionalized selenium nanoparticles to exhibit anti-colorectal cancer activity[J]. *Biomaterials Science*, 2018, 6(9): 2508–2517.
- [29] Yu S M, Luk K H, Cheung S T, et al. Polysaccharide-protein complex-decorated selenium nanosystem as an

- efficient bone-formation therapeutic[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2018, 6(32): 5215–5219.
- [30] Li Y H, Li X L, Zheng W J, et al. Functionalized selenium nanoparticles with nephroprotective activity, the important roles of ROS-mediated signaling pathways[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2013, 1(46): 6365–6372.
- [31] Huang Y Y, He L Z, Liu W, et al. Selective cellular uptake and induction of apoptosis of cancer-targeted selenium nanoparticles[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(29): 7106–7016.
- [32] Liu T, Zeng L L, Jiang W T, et al. Rational design of cancer-targeted selenium nanoparticles to antagonize multidrug resistance in cancer cells. *Nanomedicine[J]. Nanotechnology, Biology and Medicine*, 2015, 11(4): 947–958.
- [33] Fang X Y, Wu X L, Li C E, et al. Targeting selenium nanoparticles combined with baicalin to treat HBV-infected liver cancer[J]. *RSC Advances*, 2017, 7(14): 8178–8185.
- [34] Zeng L L, Chen J J, Ji S B, et al. Construction of a cancer-targeted nanosystem as a payload of iron complexes to reverse cancer multidrug resistance[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2015, 3: 4345–4354.
- [35] Liu T, Lai L H, Song Z H, et al. A sequentially triggered nanosystem for precise drug delivery and simultaneous inhibition of cancer growth, migration, and invasion[J]. *Advanced Functional Materials*, 2016, 26(43): 7775–7790.
- [36] Jiang W T, Fu Y T, Yang F, et al. *Gracilaria iemaneiformis* polysaccharide as integrin-targeting surface decorator of selenium nanoparticles to achieve enhanced anti-cancer efficacy[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2014, 6(16): 13738–13748.
- [37] Weis S M, Cheresch D A. Tumor angiogenesis: Molecular pathways and therapeutic targets[J]. *Nature Medicine*, 2011, 17(11): 1359–1370.
- [38] Huang J, Huang W, Zhang Z, et al. Highly uniform synthesis of selenium nanoparticles with EGFR targeting and tumor microenvironment-responsive ability for simultaneous diagnosis and therapy of nasopharyngeal carcinoma[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2019, 11(12): 11177–11193.
- [39] Yoon D J, Kwan B H, Chao F C, et al. Intratumoral therapy of glioblastoma multiforme using genetically engineered transferrin for drug delivery[J]. *Cancer Research*, 2010, 70(11): 4520–4527.
- [40] Wang J, Tian S M, Petros R A, et al. The complex role of multivalency in nanoparticles targeting the transferrin receptor for cancer therapies[J]. *Journal American Chemistry Society*, 2010, 132(32): 11306–11313.
- [41] Kalli K R, Oberg A L, Keeney G L, et al. Folate receptor alpha as a tumor target in epithelial ovarian cancer [J]. *Gynecologic Oncology*, 2008, 108(3): 619–626.
- [42] Lu Y J, Low P S. Folate-mediated delivery of macromolecular anticancer therapeutic agents[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2012, 64(1): 342–352.
- [43] Gschwind A, Fischer O M, Ullrich A. Timeline-The discovery of receptor tyrosine kinases: Targets for cancer therapy[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2004, 4(5): 361–370.
- [44] Arteaga C L, Sliwkowski M X, Osborne C K, et al. Treatment of HER2-positive breast cancer: Current status and future perspectives[J]. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2012, 9(1): 16–32.
- [45] Fu X Y, Yang Y H, Li X L, et al. RGD peptide-conjugated selenium nanoparticles: Antiangiogenesis by suppressing VEGF-VEGFR2-ERK/AKT pathway[J]. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 2016, 12(6): 1627–1639.
- [46] Liu C, Fu Y T, Li C E, et al. Phycocyanin-functionalized selenium nanoparticles reverse palmitic acid-induced pancreatic beta cell apoptosis by enhancing cellular uptake and blocking reactive oxygen species (ROS)-mediated mitochondria dysfunction[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2017, 65(22): 4405–4413.
- [47] Mendelsohn J. Targeting the epidermal growth factor receptor for cancer therapy[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2002, 20(suppl 18): 1–13.
- [48] Liu T, Shi C, Duan L, et al. A highly hemocompatible erythrocyte membrane-coated ultrasmall selenium nanosystem for simultaneous cancer radiosensitization and precise antiangiogenesis[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2018, 6(29): 4756–4764.
- [49] Yu B, Zhou Y, Song M F, et al. Synthesis of selenium nanoparticles with mesoporous silica drug-carrier shell for programmed responsive tumor targeted synergistic therapy[J]. *RSC Advances*, 2016, 6(3): 2171–2175.
- [50] Bi X L, Pohl N, Dong H L, et al. Selenium and sulindac are synergistic to inhibit intestinal tumorigenesis in Apc/p21 mice[J]. *Journal of Hematology & Oncology* 2013, 6

- (1): 1–7.
- [51] Liu X J, Wang Y Y, Yu Q Y, et al. Selenium nanocomposites as multifunctional nanoplatform for imaging guiding synergistic chemo–photothermal therapy[J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2018, 166(1): 161–169.
- [52] Wang Y F, Wang J L, Hao H, et al. In vitro and in vivo mechanism of bone tumor inhibition by selenium–doped bone mineral nanoparticles[J]. *ACS Nano*, 2016, 10(11): 9927–9937.
- [53] Wang D H, Ge N J, Qian S, et al. Selenium doped Ni–Ti layered double hydroxide (Ni–Ti LDH) films with selective inhibition effect to cancer cells and bacteria[J]. *RSC Advances*, 2015(5): 106848–106859.
- [54] Cremonini E, Zonaro E, Donini M, et al. Biogenic selenium nanoparticles: Characterization, antimicrobial activity and effects on human dendritic cells and fibroblasts [J]. *Microbial Biotechnology*, 2016, 9(6): 758–771.
- [55] Tran P A, Webster T J. Selenium nanoparticles inhibit *Staphylococcus aureus* growth[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2011(6): 1553.
- [56] Bandari M, Alsadat M, Asadpour L, et al. Antibacterial effect of synthesized selenium nanoparticles and ampicillin–selenium nanoparticles against clinical isolates of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*[J]. *Iranian Journal of Medical Microbiology*, 2018, 11: 184–191.
- [57] Srivastava N, Mukhopadhyay M. Green synthesis and structural characterization of selenium nanoparticles and assessment of their antimicrobial property[J]. *Bioprocess and Biosystems Engineering*, 2015, 38(9): 1723–1730.
- [58] Tran P A, Webster T J. Antimicrobial selenium nanoparticle coatings on polymeric medical devices[J]. *Nanotechnology*, 2013, 24(15): 155101.
- [59] Bartůněk V, Junková J, Šuman J, et al. Preparation of amorphous antimicrobial selenium nanoparticles stabilized by odor suppressing surfactant polysorbate 20[J]. *Materials Letters*, 2015, 152(1): 207–209.
- [60] Khiralla G M, El–Deeb B A. Antimicrobial and antibiofilm effects of selenium nanoparticles on some foodborne pathogens[J]. *LWT–Food Science and Technology*, 2015, 63(2): 1001–1007.
- [61] Rana J V S. Synthesis of selenium nanoparticles using *Allium sativum* extract and analysis of their antimicrobial property against gram positive bacteria[J]. *The Pharma Innovation*, 2018, 7: 262–266.
- [62] Huang T, Holden J A, Heath D E, et al. Engineering highly effective antimicrobial selenium nanoparticles through control of particle size[J]. *Nanoscale*, 2019, 11(31): 14937–14951.
- [63] Misra S, Boylan M, Selvam A, et al. Redox–active selenium compounds—from toxicity and cell death to cancer treatment[J]. *Nutrients*, 2015, 7(5): 3536–3556.
- [64] Zhao Z N, Gao P, You Y Y, et al. Cancer–targeting functionalization of selenium–containing ruthenium conjugate with tumor microenvironment–responsive property to enhance theranostic effects[J]. *Chemistry—A European Journal*, 2018, 24(13): 3289–3298.
- [65] Liu C, Lai H, Chen T. Boosting natural killer cell–based cancer immunotherapy with selenocystine/transforming growth factor–beta inhibitor–encapsulated nanoemulsion [J]. *ACS Nano*, 2020, 14: 11067–11082.
- [66] Liu Z J, Fu X, Huang W, et al. Photodynamic effect and mechanism study of selenium–enriched phycocyanin from *Spirulina platensis* against liver tumours[J]. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 2018, 180: 89–97.
- [67] Liu T, Xu L, He L, et al. Selenium nanoparticles regulates selenoprotein to boost cytokine–induced killer cells–based cancer immunotherapy[J]. *Nano Today*, 2020, 35: 100975.
- [68] Nair D, Radestad E, Khalkar P, et al. Methylseleninic acid sensitizes ovarian cancer cells to T–cell mediated killing by decreasing PDL1 and VEGF levels[J]. *Frontiers in Oncology*, 2018, 8: 407.
- [69] 霍佳桃, 文海若, 吕建军, 等. 药物毒理学研究中体外替代试验研究现状及展望[J]. *药物评价研究*, 2018, 41(12): 2133–2141.
- [70] Zhang Z H, Du Y X, Liu T, et al. Systematic acute and subchronic toxicity evaluation of polysaccharide–protein complex functionalized selenium nanoparticles with anticancer potency[J]. *Biomaterials Science*, 2019, 7(12): 5112–5123.

Functional design of selenium nanomedicine and its application progress in tumor precision treatment

ZHANG Zehang¹, LIU Ting¹, LI Haiwei², SANG Chengcheng², CHEN Yikang², CHEN Tianfeng^{1*}

1. College of Chemistry and Materials Science of Jinan University, Guangzhou 510632, China

2. Guangdong Jinan Established Selenium Source Nano Technology Research Institute Co., Ltd., Guangzhou 510535, China

Abstract Nanoselenium, as a new type of elemental selenium, has higher bioavailability, stronger biological activity and lower toxicity than organic selenium and inorganic selenium, and simultaneously has anti-oxidant and anti-tumor effects. This article mainly summarizes the application progress of selenium nanoparticles (SeNPs) in biomedicine, such as chemotherapy, radiotherapy, radio-chemotherapy and other clinical drugs to enhance the sensitization by SeNPs; the functionalization and targeted modification of SeNPs to enhance the anti-tumor effect; Se-nanomaterials in anti-tumor application; the toxicology of SeNPs; and the description of the industrialization research of SeNPs production. The review provides a guidance and support for the future nanoselenium production, study and research integration system.

Keywords selenium nanoparticles; tumour; accurate treatment ●



(责任编辑 傅雪)