



基于纳米酶的脊髓损伤治疗*

陈世群¹⁾ 王一丽¹⁾ 陈作红¹⁾ 王浩^{1)**} 张晓东^{1,2)**}⁽¹⁾ 天津大学医学工程与转化医学研究院, 天津 300072; ⁽²⁾ 天津大学理学院, 天津 300350

摘要 创伤性脊髓损伤是由外部冲击引起的椎管内神经结构损害, 其发病率及致残率较高。目前临床治疗主要采用手术、激素冲击等方法, 由于缺乏针对性治疗药物, 无法实现实质性的功能恢复。针对脊髓损伤病理进程中氧化应激及神经炎症等特点, 开发可降解自由基、抑制氧化应激、调节神经炎症的疗法成为研究热点。纳米酶具有与天然酶类似的催化活性, 且在生理条件下稳定, 可以持续抑制氧化应激和神经炎症, 对脊髓损伤治疗具有重要意义。本文聚焦基于纳米酶的脊髓损伤治疗, 介绍了脊髓损伤的病理生理学特点, 纳米酶的分类、性质及纳米酶治疗脊髓损伤的研究进展, 阐述了纳米酶对脊髓损伤治疗的推动作用, 尤其使脊髓损伤治疗从单纯缓解症状的姑息治疗向神经再生的转变, 展现了纳米酶作为脊髓损伤治疗平台的多功能性和潜在应用前景。

关键词 脊髓损伤, 纳米酶, 类酶活性, 神经炎症, 神经再生

中图分类号 R318

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0065

创伤性脊髓损伤 (spinal cord injury, SCI) 是指受到突然的强力外部冲击 (例如交通事故、摔倒、运动和暴力行为等) 导致椎骨破裂或脱位、脊髓组织严重受损, 甚至导致脊髓完全断裂。严重的脊髓损伤可能对大脑和身体之间的信号传输产生不可逆转的后果, 导致一系列感觉和运动的障碍。目前, SCI 是一项重大的公共卫生问题, 在全球范围内, 每年新发 SCI 病例为 25 万~50 万例, 对个体、家庭和医疗系统影响深远^[1]。SCI 可分为原发性和继发性损伤, 其中继发性损伤过程包括氧化应激及炎症在内的一系列细胞和分子事件, 最终导致持续的神经退行、炎症和瘢痕形成。炎症反应在脊髓损伤的发展过程中发挥着至关重要的作用, 反应过程涉及小胶质细胞、星形胶质细胞和浸润的免疫细胞的激活等^[2-4]。这种免疫反应不仅导致胶质瘢痕的形成, 还充当了物理和生化屏障, 限制了轴突再生。在脊髓损伤后的亚急性阶段, 相关基因表达的变化也会导致神经营养传输、神经递质水平和离子通道功能的改变, 从而影响整体神经元和胶质微环境。继发性损伤过程可能延续数周、数月甚至数年, 疾病发展期间还会持续发生结构和功能上的变化^[5-7]。

SCI 的病理生理学过程复杂, 临床上需要多种药物进行干预和治疗^[8-9]。例如, 甲基泼尼松龙可以干预减轻炎症和继发性损伤^[3], 但可能存在严重并发症。神经保护剂利鲁唑和米诺环素等小分子药物, 在限制继发性损伤和改善神经系统方面展现出一定效果^[10], 但其半衰期短, 作用效果有限。此外, 一些创新性技术也被运用到脊髓损伤的治疗过程中, 例如, 基于细胞的疗法 (包括神经干细胞移植) 已进入临床试验^[11]。利用功能性电刺激疗法 (functional electrical stimulation, FES) 刺激瘫痪的肌肉, 也可以帮助 SCI 患者在一定程度上改善

* 国家重点研发计划 (2021YFF1200700), 国家自然科学基金 (91859101, 81971744, U1932107, 82001952, 11804248, 82302361, 82302381), 天津市杰出青年基金 (2021FJ-0009), STI 2030—重大项目 (2022ZD0210200), 天津市自然科学基金 (19JCZDJC34000, 20JCYBJC00940, 21JCYBJC00550, 21JCZDJC00620, 21JCYBJC00490, 21JCZDJC00490), 天津大学创新基金, 中国博士后科学基金 (2023M732601) 和中国科学院创新交叉团队 (JCTD-2020-08) 资助。

** 通讯联系人。

王浩 Tel: 022-83612122, E-mail: hao_wang@tju.edu.cn

张晓东 Tel: 022-83612122, E-mail: xiaodongzhang@tju.edu.cn

收稿日期: 2024-02-23, 接受日期: 2024-05-23

肌肉功能^[12]。然而,现有的治疗方法很难有效地减轻SCI引发的复杂的氧化应激和炎症的级联反应,在提供持续的神经保护方面也存在局限性,难以阻止神经元持续退化,无法实现脊髓功能的恢复。另外,药物有效输送到损伤部位对脊髓损伤的治疗至关重要,但血液-脊髓屏障限制了药物干预的功效。由于SCI病例在损伤的严重程度、部位和损伤原因方面差异很大,目前的治疗方法往往缺乏适应性,无法满足SCI患者的多样化需求。因此,迫切需要探寻新的治疗方法,来克服现有方法的局限性。

纳米酶(nanozyme)具备与天然酶类似的催化活性,并在稳定性、制造成本、活性调控等方面具有显著优势。它通过类酶催化作用发挥多种功能,如清除活性氧类(ROS)自由基、调节炎症、促进组织修复等作用,为SCI治疗提供了新的选择。纳米酶能够持续催化降解ROS自由基,抑制氧化应激,从而创造有利于组织修复的微环境^[13-15]。此外,纳米酶还具有抗炎、调节免疫反应、促进神经再生等作用^[16-18]。研究表明,纳米酶有助于减少神经元凋亡并维持组织完整性。同时,纳米酶提供了一个多功能干预平台,能够将治疗药物定向输送到受伤部位。通过设计基于纳米酶的递送系统来运输生长因子和药物,可以提高对SCI损伤部位的靶向效应,优化治疗效果^[19-22]。本文介绍了纳米酶的分类,包括金属基纳米酶、金属氧化物纳米酶、碳基纳米酶、金属有机框架材料纳米酶和单原子纳米酶等,阐述了纳米酶类酶活性及其对SCI关键病理过程的干预和对脊髓损伤中的神经保护作用^[23-25]。展示了纳米酶在SCI从姑息治疗向再生医学转变过程中的推动作用,揭示了纳米酶作为SCI治疗平台的多功能性和应用前景。

1 常见纳米酶的分类和性质

在生物医学研究领域,各种纳米酶的治疗效果和潜在机制引起了研究者的广泛关注。纳米酶是一种具有纳米尺度和内在类酶催化活性的材料,其多样的结构和性质决定了在疾病治疗中表现出的特定效果。常见的纳米酶结构包括金属基纳米酶、金属氧化物纳米酶、碳基纳米酶、金属有机框架材料纳米酶和单原子纳米酶。本文探讨了常见纳米酶结构及其相关性质。

1.1 纳米酶分类

1.1.1 金属基纳米酶

金属基纳米酶在生理条件下能够稳定发挥类酶

活性^[26-28]。它们通过启动和促进特定反应来模拟天然酶的功能。比如,金和银等金属颗粒中的等离子效应能够增强它们的催化性能,尤其是由黄金和铂等贵金属组成的纳米酶,表现出卓越的催化能力。由于金属基纳米酶具有高比表面积和独特的电子结构,它们成为各种化学反应中有效的催化剂,在医学诊断和治疗等领域具有良好的应用前景^[29-31]。金纳米颗粒可用于药物靶向输送、成像和光热疗法;银纳米颗粒表现出良好抗菌性能,适用于掺入伤口敷料中以预防感染^[32-33];铜纳米颗粒可促进组织再生和伤口愈合,在皮肤病学领域具有应用潜力^[34];铂纳米颗粒表现出显著的催化活性,具有治疗癌症的应用潜力^[35-36];钯纳米颗粒可用于生物传感,其催化特性能够增强电化学传感器的灵敏度,用于检测与疾病相关的生物标志物^[37-38];钆基纳米颗粒可用作磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)中的造影剂^[39];铁基纳米颗粒能够有效靶向心脏部位,阻断心肌梗死和急性肺炎疾病损伤部位的炎症自由基恶性循环^[40]。

单金属纳米酶的制备方法较多,包括种子介导生长、高温还原法、电化学合成、光化学方法、生物合成和空间限制的介质/模板方法^[29, 41]。这些方法能够获得各种形式的金属纳米材料,如纳米颗粒、纳米团簇、纳米棒、纳米片和纳米立方体等。种子介导生长通过调节生长溶液中种子的浓度和性质,实现对纳米酶尺寸的控制。高温还原法则利用小分子(如单宁酸、柠檬酸)或大分子模板(如DNA、树状聚合物、蛋白质)在高温条件下还原金属离子,合成金属基纳米酶。电化学合成通过调节电沉积参数,在沉积过程中控制金属纳米材料的大小和形态。光化学方法则利用光照驱动化学反应合成纳米酶。生物合成利用生物体系合成单金属纳米酶。最后,空间限制的介质或模板方法利用介孔材料或其他模板来限制纳米材料的生长空间,实现形态和尺寸的控制。

制备及结构调控过程使研究人员意识到金属基纳米酶的组成和结构对其催化特性的影响。比如,调整金属比例、增加纳米材料的孔隙度和比表面积已被认为是调节活性的有效途径。本课题组通过原子工程调控纳米酶金属的掺杂比例,成功构建了一系列高催化活性和底物选择性人工酶^[42]。研究结果显示, Au₂₄Cu₁和 Au₂₄Cd₁团簇酶的抗氧化能力分别比天然水溶性维生素E Trolox(6-羟基-2,5,7,8-四甲基色烷-2-羧酸)高137和160倍,表现出优异的

类酶催化活性。 Au_{25} 、 $\text{Au}_{24}\text{Cu}_1$ 和 $\text{Au}_{24}\text{Cd}_1$ 分别在谷胱甘肽过氧化物酶 (GPx)、过氧化氢酶 (CAT) 和超氧化物歧化酶 (SOD) 活性中表现出极强的选择性。 $\text{Au}_{24}\text{Cu}_1$ 通过催化反应减少受损大脑中的过氧化物, 而 $\text{Au}_{24}\text{Cd}_1$ 优先使用超氧化物和含氮信号分子作为底物, 并显著减少炎症因子, 在减轻神经炎症中发挥重要作用; 团簇酶对神经炎症的高效抑制为脊髓损伤治疗奠定了实验基础。双金属纳米酶由于不同组分之间的协同作用, 在光学和化学性质以及催化性能方面往往表现出优越的特性。引入磁性金属 (如 Co、Fe 和 Ni) 不仅可以优化纳米酶的催化性能, 还可以赋予其磁性。金属合金纳米酶, 包括双金属合金和多金属合金, 可以通过常见的化学合成方法获得, 如一锅法、电化学法、共还原法、水热法和电沉积法。此外, 生物策略和双金属纳米材料印刷也被认为是有利的合成方法。金属基纳米酶以其卓越的催化性能和多样的应用, 从生物医学到催化和环境修复各个领域均表现出较好的应用前景。

1.1.2 金属氧化物纳米酶

金属氧化物纳米酶具有多种材料, 如锰氧化物 (MnO_2)、二氧化铈 (CeO_2) 和氧化铁 (Fe_3O_4) 等, 通常具有高表面积和独特的晶体结构^[43-44], 它们的结构受金属选择、合成条件和后续处理等因素的影响。常见的结构包括纳米球、纳米棒、纳米线和介孔结构^[45-46]。例如, 二氧化钛 (TiO_2) 纳米颗粒具有锐钛矿、金红石或布鲁克矿等结晶结构, 每种结构都具有不同的特性^[47-48]。这种结构的多样性对金属氧化物纳米酶的催化活性和生物相互作用至关重要。

金属氧化物纳米酶具有类似天然酶的固有催化活性。五氧化二钒 (V_2O_5) 纳米酶表现出 GPx 和过氧化物酶 (POD) 活性^[49], Fe_3O_4 纳米酶表现出优异的 POD 活性^[50]; CeO_2 纳米酶具有 SOD 和 CAT 酶模拟特性, 其催化效率受到氧化态 $\text{Ce}^{3+}/\text{Ce}^{4+}$ 比例的影响。本课题组开发了一种具有多种类酶活性 (SOD、CAT 和 GPx), 以及多种自由基的清除活性, 包括羟自由基 ($\cdot\text{OH}$)、过氧化氮 ($\text{ONOO}\cdot$) 和过氧化氢 (H_2O_2), 掺杂 Cr 的 CeO_2 (Cr/CeO_2) 纳米酶催化贴片^[51]。这些纳米酶贴片减少受损细胞中反应性氧氮物质 (RONS) 积累, 帮助改善创伤性脑损伤伤口愈合。此外, 某些金属氧化物纳米酶具有磁性, 可应用于 MRI 和磁热疗等生物医学领域。另外, 氧化锌 (ZnO) 和氧化铜 (CuO) 等

纳米酶表现出抗菌性能^[52], 其催化活性有助于诱导细菌细胞的氧化应激。金属氧化物纳米酶的结构多样性、合成适应性和独特的催化活性推动了其在生物医学领域的应用。

1.1.3 金属有机框架纳米酶

金属-有机框架 (metal-organic framework, MOF) 是一类由金属离子和有机配体组成的晶体结构, 在材料科学领域引起了广泛的兴趣^[53-55]。近年来, 研究人员不断开发具有特定功能的 MOF 材料, 例如具有柔性、导电性和特定催化性能的稳定 MOF 材料。这些材料的特性使它们在仿生催化、生物相容性等方面具有广泛的应用前景^[56]。例如, Wang 等^[57] 开发了一种基于沸石咪唑酮框架 8 (ZIF-8) 的纳米酶 (ZIF-8/ Au-GOx NPs), 通过整合葡萄糖氧化酶 (GOx) 和金纳米颗粒 (Au NPs) 到 ZIF-8 中, 实现酸增强的双模抗菌治疗。ZIF-8 能够在酸性环境中逐渐降解并释放锌离子, 对细菌造成化学伤害。同时作为催化载体, 促进葡萄糖催化产生 ROS, 实现细菌灭活。ZIF-8 的小空腔 (约 2.0 nm) 可以作为底物扩散的通道, 促进反应物的相互作用, 实现更高的催化效率。

另外, 一些研究团队还利用 MOF 材料设计了高灵敏的生物传感器。Li 等^[58] 报道了一种基于 $\text{MOF}@\text{Pt}@\text{MOF}$ 纳米酶级联引物交换反应 (primer exchange reaction, PER) 的电化学策略, 用于超灵敏检测外泌体 miRNA。这种生物传感器具有高灵敏度和高特异性, 可以区分具有单碱基错配的同源 miRNA。除此之外, Zhang 等^[59] 设计了一种 $\text{MOF}@\text{COF}$ 纳米酶, 其 MOFs 的金属节点作为活性中心, 由共价有机框架 (covalent organic frameworks, COFs) 的生长产生的分层纳米空腔作为结合口袋, 用于富集和激活底物分子, 以增强对细菌的抑制。

1.1.4 碳基纳米酶

碳纳米材料具有丰富的活性位点、优异的稳定性和良好的生物安全性, 是生物医学应用的理想选择。目前已有多种碳基纳米酶包括富勒烯、石墨烯量子点和金属-有机框架衍生的碳材料等被开发出来。除金刚石外, 碳同素异形体已被报道具有 CAT、SOD、氧化还原酶 (OXD) 等类酶活性。这些类酶活性归因于碳材料的表面基团和独特电子结构。碳基纳米酶具有高电导性, 可在催化过程中有效促进电子转移。本课题组开发了一种具有超高反应性活性氮 (RNS) 选择性的碳基纳米酶, 显示

出改善创伤性脑损伤小鼠的空间学习和记忆能力的巨大潜力^[60]。2014年, Sun等^[61]利用石墨烯量子点(GQDs)的类POD酶性质进行抗菌应用, 对抗大肠杆菌和金黄色葡萄球菌, 展现了出色的抗菌活性。由于GQDs具有良好的类POD活性和生物相容性, 基于GQDs设计了GQD创可贴, 用于伤口消毒以避免细菌感染。范克龙团队^[62]开发了超小碳点负载铁单原子纳米酶(Fe-CDs)。Fe-CDs显示出具有6种天然存在的酶特性: 氧化酶、CAT、SOD和POD家族(POD、GPx和硫醇过氧化物酶), 可作为ROS调节剂增加肿瘤细胞的自噬和溶酶体基础的凋亡。该策略可以模仿细胞内抗氧化防御系统, 有效地杀死耐药性胶质母细胞瘤细胞。Chen等^[63]通过研究天然NADH氧化酶(NOX)的催化功能, 设计并合成了一种多孔碳负载钴催化剂(Co/C)来模拟NOX。Co/C纳米酶能够将NADH氧化为NAD⁺并将O₂还原为H₂O₂, 从而有效导致癌细胞凋亡。

1.1.5 单原子纳米酶

2011年, 张涛课题组^[64]首次成功地制备了单原子Pt催化剂Pt₁/FeO_x, 并提出了“单原子催化”的概念。这种催化剂将金属以单原子的形式均匀分布在载体上, 展现出优越的催化性能。单原子纳米酶作为仿生酶, 因其高度可控的形态、结构和优越的催化性能而备受关注。通过精确地设计和制造, 单原子纳米酶可以变得更加高效和稳定, 为临床的需求提供新的线索和解决方案。

Wang等^[65]展示了一种自组装氧源MCC-r单原子纳米酶(SAE), 具有高效单原子催化位点, 用于原位O₂生成, 缓解肿瘤微环境中的缺氧情况。Ji等^[66]通过调节单原子铁(Fe)活性中心的磷(P)和氮(N)的精确配位, 开发了一种原子级工程设计的FeN₃P单原子POD纳米酶(FeN₃P-SAzyme)。Yang等^[67-68]报道了一种Fe-N/C单原子纳米酶, 具有良好的氧化酶活性。Qiao等^[69]提出了Mn-N/C单原子锰纳米酶, 驱动ROS产生以达到杀伤肿瘤的作用。这些单原子纳米酶具有良好的几何和电子结构, 表现出符合迈克斯-门滕动力学的催化性能, 与天然POD相媲美。通过对活性中心的精确工程设计, 单原子纳米酶有望发展为天然酶的最有利替代品, 为酶催化、均相催化和异相催化提供桥梁。

多样的纳米酶结构和性质赋予纳米酶的多方面应用潜力, 在生物医学、环境修复和生物传感等领

域发挥了关键作用。对新型纳米酶结构的探索和性质的优化成为本领域的研究前沿, 也为脊髓损伤的治疗提供了新的研究方向。

1.2 纳米酶的性质

纳米酶由于其高催化活性和高稳定性, 在生物医学领域表现出良好的应用前景, 本文概述了纳米酶催化活性及其在疾病治疗中的作用。

1.2.1 纳米酶的类抗氧化酶活性和清除自由基能力

创伤性疾病如脊髓损伤发生时, 体内会产生过多的自由基, 如果这些自由基超过身体维持内部平衡的能力, 就会对细胞产生毒性反应, 损伤重要的细胞器, 并对DNA、RNA、蛋白质等生物大分子产生有害影响。同时, 氧化应激还会加剧组织损伤以及各种疾病的病理生理级联反应。为了应对氧化应激的有害影响并促进疾病管理和机体保护, 引入具有抗氧化特性的纳米酶成为一种有前途的治疗策略。SOD是一种催化超氧自由基歧化的酶, 它通过催化超氧化物自由基的歧化反应产生氧和H₂O₂。类SOD活性的纳米酶可以有效阻止自由基的传播, 为细胞提供强大的保护屏障, 从而防止氧化性损伤。

Nukolova等^[70]研发了一种铜锌纳米酶, 其具有SOD催化活性, 用于治疗脊髓损伤。这种纳米酶能有效清除ROS、减少炎症, 并呈现出较长的循环时间和更佳的治疗效果, 有助于促进中度SCI啮齿类动物模型的恢复。类CAT的纳米酶可降低H₂O₂水平, 从而减少氧化损伤。另外, 具有CAT活性的纳米酶, 如Fe₃O₄纳米颗粒和氧化石墨烯, 在过氧化物降解中发挥关键作用, 从而对组织修复和再生有着重要贡献^[71-72]。类GPx的纳米酶可能有助于减少脂质过氧化物和H₂O₂, 保护细胞免受氧化损伤, 从而可能提供神经保护。本课题组报道了一种寡聚纳米酶(O-NZ), 其具有半导体核心活性中心和表面活性单元, 能实现超快电子转移^[73]。O-NZ的核心结构类似氮掺杂的石墨, 具备多酶特性, 而表面活性基团包括酰胺基、羟基和吡咯N, 用作氢供体以消除RONS(图1a)。该纳米酶表现出超快核心电子转移(1.8 ns), 达到类似SOD/GPx的超强活性。此外, O-NZ还展现出核心和表面基团之间超快的电子转移速度(2 ps), 使其在几毫秒内对超氧自由基(O₂⁻)、氮氧自由基(•NO)和ONOO⁻具有高清除活性(图1b)。Wang等^[74]设计了一种锰掺杂普鲁士蓝纳米颗粒(Mito-MPB), 具有线粒体靶向能力, 能克服细胞内溶酶

体屏障。这些纳米颗粒具有广泛清除ROS的能力, 包括CAT、GPx和SOD酶的类似特性(图1c)。由于具有线粒体靶向修饰的金属纳米颗粒核心, 它们展现出对ROS介导的损伤有着细胞保护作用。在低剂量下, 它们对各种ROS相关疾病具有治疗功效, 如急性SCI、急性结肠炎、胶原诱导的关节炎和肥胖。Xi等^[75]提出了一种新策略, 利用纳米酶设计人工POD体来模拟天然POD体中的多种酶活

性。通过掺杂铁和氮, 将酶活性位点引入空心碳纳米酶外壳上的石墨化部分, 形成Fe-N₄配位和原子Fe簇。这种碳纳米酶表现出稳定的多种POD体样活性, 包括CAT、尿酸酶、SOD、POD和氧化酶, 因此被称为基于纳米酶的人工POD体。这种人工POD体能利用尿酸酶-CAT和SOD-CAT的串联活性, 展现出治疗高尿酸血症和保护神经元的作用。

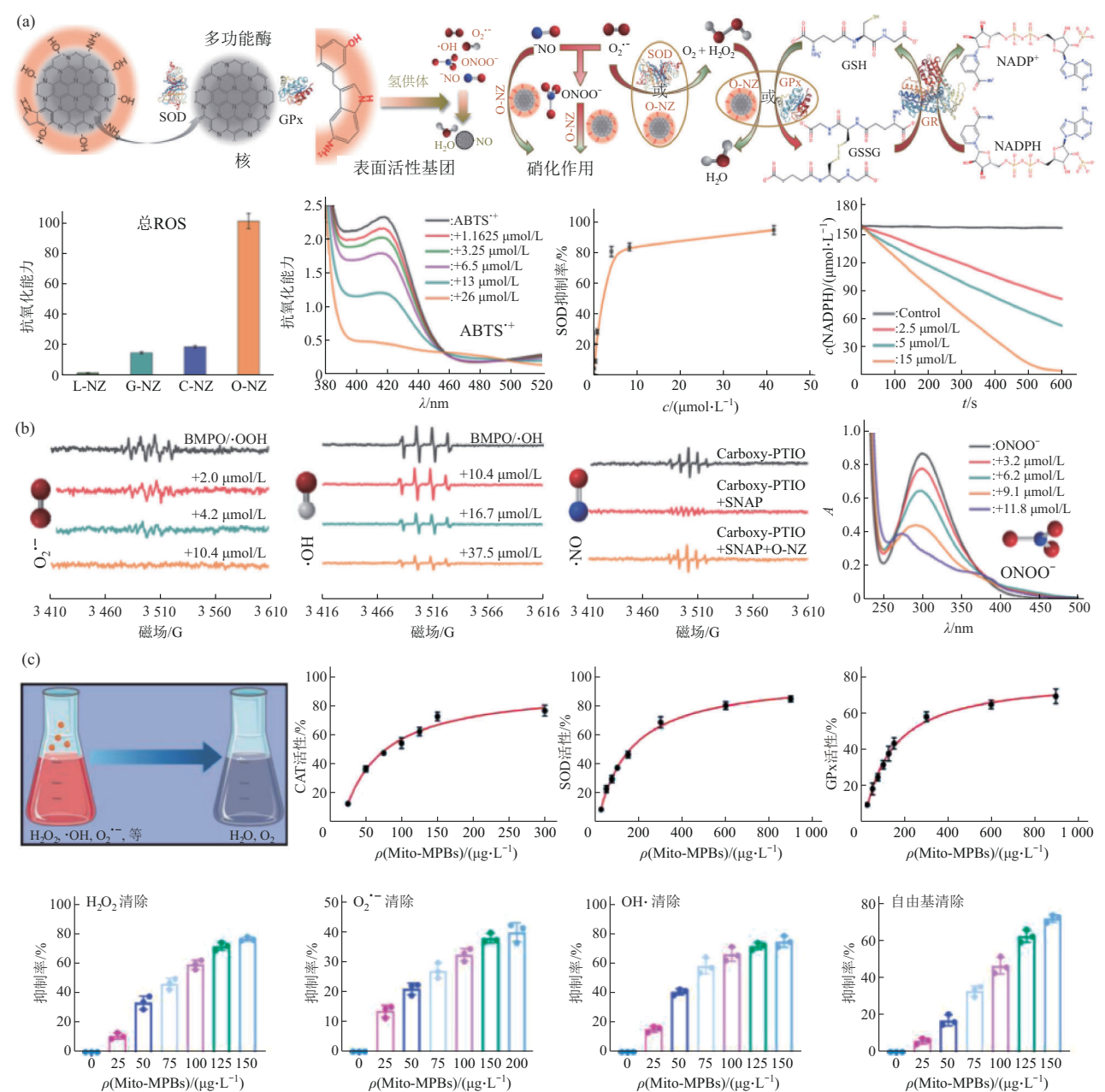


Fig. 1 Antioxidant enzyme-like activity and ROS clearance ability of nanozyme

图1 纳米酶的类抗氧化酶活性和清除ROS能力

(a) 纳米酶O-NZ作用原理示意图; (b) 纳米酶催化活性测试, O-NZ具有超强的RONS清除活性, 表现出类SOD和GPx的特性^[73]; (c) Mito-MPBs的类酶活性检测和自由基清除能力的定量分析, 数据以平均值±标准差表示^[74]。

1.2.2 纳米酶类氧化酶活性和产生自由基能力

通过类酶活性产生自由基对抗病原微生物和肿瘤细胞是针对细菌感染和肿瘤的有效干预手段。Zou等^[76]提出了一种温度依赖性酶动力学人工酶的概念,以 $\text{Bi}_2\text{Fe}_4\text{O}_9$ 纳米片(NSs)为例(图2a)。基于 $\text{Bi}_2\text{Fe}_4\text{O}_9$ NSs的热电性,这种材料在低温下具有类似谷胱甘肽氧化酶(GSHOx)的活性,通过诱导细胞凋亡和铁死亡触发肿瘤细胞的冷酶死亡,并最大限度地减少对正常组织的损害(图2b)。同时,使用 $\text{Bi}_2\text{Fe}_4\text{O}_9$ NSs作为原位疫苗还可以激活全身抗肿瘤免疫,抑制肿瘤转移和复发。这种冷纳米酶为癌症疫苗提供了一种策略,有利于对催化纳米药物的精确控制。Xu等^[77]构建了铁掺杂碳点(FeCD)纳米酶,通过调节其电子能量以匹配酶反应的能垒,实现能量控制电子锁的概念。这种纳米酶可以控制纳米酶和底物之间的电子转移,实现类

酶催化的选择性操纵(图2c)。其优越的选择性、高效的催化作用和无生物毒性使其成为治疗抗生素耐药性细菌脓肿的有效靶向药物。Xing等^[78]开发了一种高渗透性小叶的花状碳化纳米酶(图2d),高度多孔基质中的钴单原子/簇位点产生POD/OXD酶样活性,其催化效率比传统纳米/生物酶高出6个数量级。通过选择性催化诱导的ROS风暴,可以导致耐药癌细胞中氧化损伤的快速积累,并使其抗氧化和抗凋亡防御失效。通过共同传递的氧化还原稳态破坏剂的协同作用,在体内实现了较显著的抗肿瘤效果。Zhu等^[79]合成了一种可生物降解的纳米催化剂聚乙二醇化 Cu_xMnySz (PCMS),可以促进肿瘤微环境中的级联催化反应。同时,PCMS限制了对正常组织的脱靶副作用。通过类POD活性催化作用将内源性 H_2O_2 级联转化为 O_2 ,然后通过氧化酶样活性转化为 O_2^- 。PCMS在肿瘤微环境中

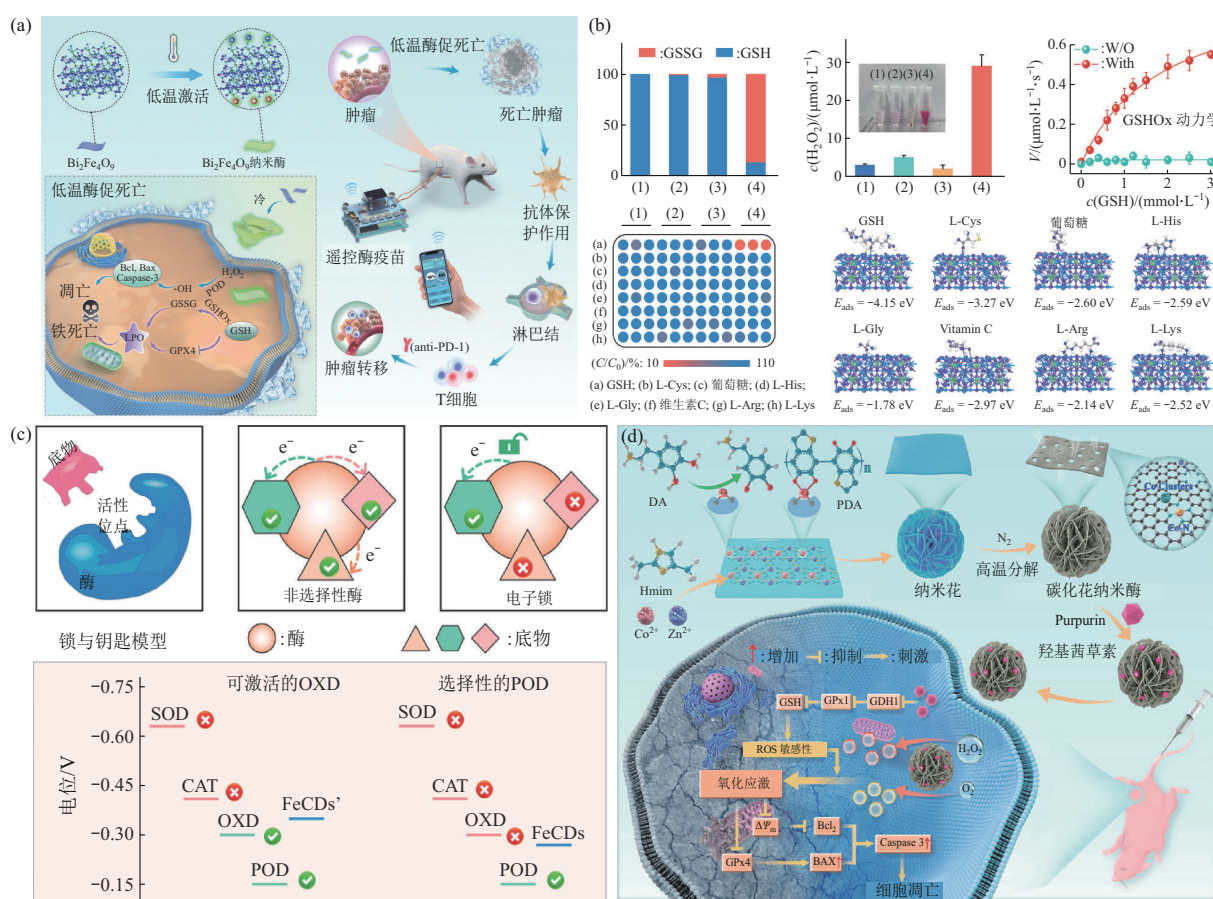


Fig. 2 Oxidase-like activity and ROS generation ability of nanozyme

图2 纳米酶类氧化酶活性和产生ROS能力

(a) 冷纳米酶($\text{Bi}_2\text{Fe}_4\text{O}_9$ 纳米片)介导的抗肿瘤免疫催化作用示意图; (b) $\text{Bi}_2\text{Fe}_4\text{O}_9$ NSs的类酶活性以及不同第五分子对 $\text{Bi}_2\text{Fe}_4\text{O}_9$ NSs的热力学吸附能^[76], (1)空白对照组(Blank), (2)冷处理组(Cold): 仅在低温条件下处理样本, 评估低温对 H_2O_2 生成的影响, (3) $\text{Bi}_2\text{Fe}_4\text{O}_9$ 组: 添加 $\text{Bi}_2\text{Fe}_4\text{O}_9$ 纳米片, 在常温下观察其对 H_2O_2 生成的作用, (4) $\text{Bi}_2\text{Fe}_4\text{O}_9$ +冷处理组($\text{Bi}_2\text{Fe}_4\text{O}_9$ +Cold): 在低温条件下添加 $\text{Bi}_2\text{Fe}_4\text{O}_9$ 纳米片, 评估两者共同作用对 H_2O_2 生成的影响; (c) 用于选择性操纵类酶催化的能量控制电子锁的概念示意图^[77]; (d) ROS风暴发生器(碳化花状纳米酶)制备的示意图^[78]。Hmim: 2-甲基咪唑(2-methylimidazole)。

产生显著的酶催化效果, 并通过谷胱甘肽过氧化酶样活性有效降低胞内谷胱甘肽水平。这种级联催化反应充分利用肿瘤细胞中高水平的 H_2O_2 , 从而增强了 $\text{O}_2^{\cdot-}$ 的产生。此外, PCMS 在 NIR-II 1 064 nm 激光照射下表现出卓越的光热效应, 可以进一步提高肿瘤中的化学动力治疗疗效。

1.2.3 纳米酶药物递送

纳米酶作为药物传递的载体, 因其可控的释放特性而被广泛应用于靶向给药, 减轻全身副作用, 提高药物治疗的效果^[80-81]。例如, Zheng 等^[82] 利用基于锌有机框架 (Zn@MOF) 的聚集诱导发射活性纳米酶 (Zn@MOF-TPD), 成功解决了 SCI 后功能恢复的挑战。这些纳米酶经过修饰, 在 SCI 位点控制没食子酸和锌离子的释放 (图 3a), 没食子酸清除 ROS, 减轻氧化应激和炎症, 而 Zn^{2+} 离子则抑制基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 活性, 促进神经元再生。此外, Zn@MOF-TPD 进一步保护神经元和髓磷脂, 抑制胶质瘢痕形成, 促进神经干细胞增

殖和分化, 展现出在减轻氧化应激相关损伤和增强 SCI 后运动恢复方面的潜力。在药物传递应用中, 它们的受控酶活性确保治疗剂的精确释放, 从而提高治疗方法的准确性和疗效。

Shen 等^[83] 提出的 RHPA 纳米酶系统也实现了 SCI 治疗中的抗氧化和抗炎联合治疗 (图 3b), 该系统利用了纳米药物输送系统 (nanomedicine delivery system, NDDS) 的优势, 在 SCI 病变部位被动积累, 增强了小分子药物的药代动力学特征, 控制药物释放, 提高治疗效果、减轻副作用。此外, Wang 等^[84] 引入了一种无载体疏缩酮连接的 MP 二聚体@芦丁纳米颗粒系统 ($\text{MP}_2\text{-TK@RU NPs}$), 用于 SCI 的联合治疗 (图 3c)。该纳米药物具有高载药量, 体内外实验证明了其抗氧化和抗炎特性。这些方法的综合应用展示了纳米药物在急性 SCI 神经保护方面的潜力, 为 SCI 治疗提供了新的策略和思路。

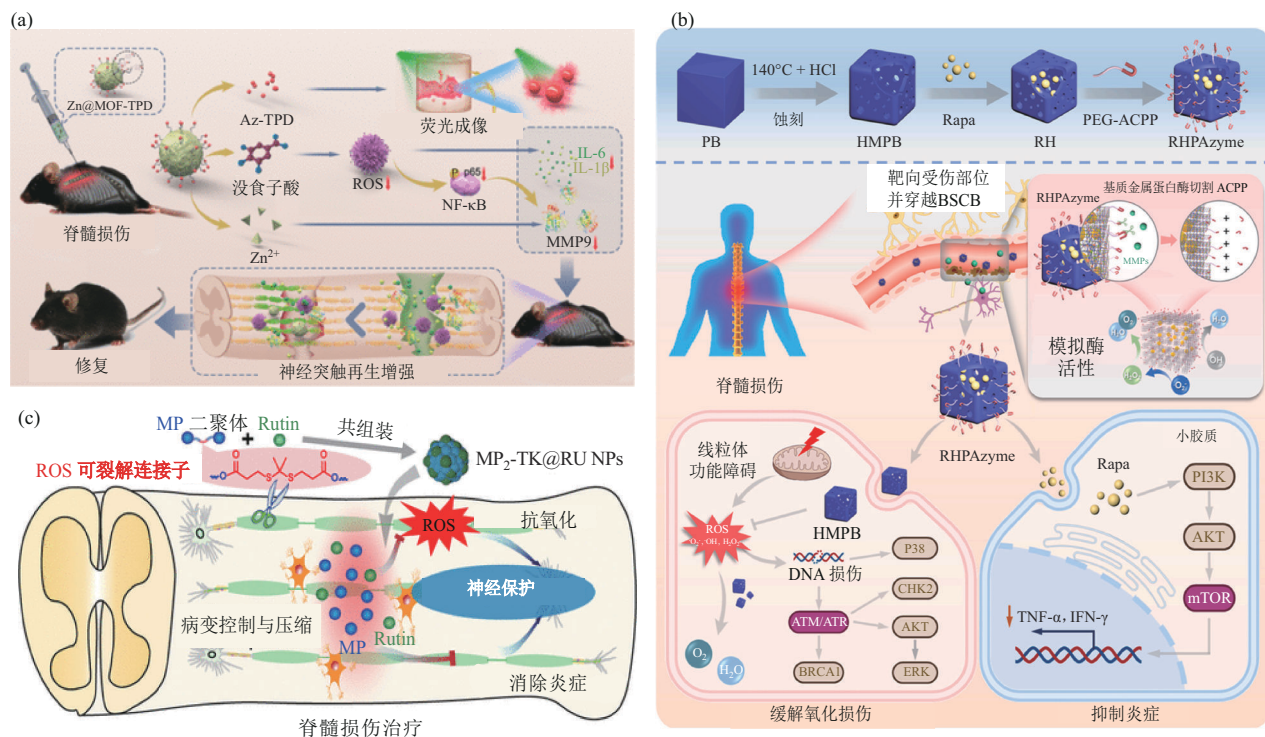


Fig. 3 Oxidase-like activity and drug delivery of nanozyme

图3 纳米酶类氧化酶活性和药物递送

(a) 基于多功能锌-有机框架的聚合诱导发射活性纳米酶加速SCI后恢复的机理示意图^[82]; (b) 在SCI小鼠模型中, RHPAzyme合成途径和RHPAzyme通过清除ROS和抑制炎症反应, 表现出了神经保护作用^[83]; (c) 无载体纳米药物MP₂-TK@RU NPs治疗SCI的示意图^[84]。

2 纳米酶治疗SCI研究进展

纳米酶在调节受损脊髓的细胞微环境方面扮演

着重要角色, 带来多方面的益处。其中包括 ROS 清除、抗炎以及神经保护, 这些是纳米酶减轻继发性级联损伤的关键机制。临床前研究已经证实了各

种纳米酶在促进神经再生和功能恢复方面的功效^[85-86]。

2.1 活性氧自由基清除

ROS, 包括 $O_2^{\cdot-}$ 、 H_2O_2 和 $\cdot OH$ 自由基, 在脊髓损伤的病理生理过程中扮演着重要角色。由于其纳米级尺寸, 纳米酶能够穿过生理屏障并到达损伤部位, 模拟SOD和CAT等天然酶的催化作用, 有针对性地减轻氧化应激引起的损伤。例如, Behroozi等^[87]利用 CeO_2 纳米酶, 催化 $O_2^{\cdot-}$ 和 H_2O_2 转化为无害的分子, 中和细胞毒性自由基, 有助于恢复细胞稳态。 CeO_2 纳米酶具有氧化还原活性表面, 易于与超氧阴离子、 H_2O_2 和过氧亚硝酸根自由基发生电子转移反应, 从而促进其转化为活性较低的物质。纳米酶的作用还包括减轻氧化应激引起的损伤、防止脂质过氧化, 并维持细胞氧化还原平衡。SCI的病理生理学表现之一是线粒体功能障碍, 过量的ROS产生会导致线粒体损伤, 进而导致ATP耗尽、

电子传递链破坏和细胞凋亡途径激活^[88-89]。通过清除ROS, 纳米酶可以减轻线粒体的氧化应激, 维持其结构和功能完整性, 促进细胞能量的产生, 减轻细胞凋亡, 从而实现神经保护和恢复^[90]。Shukla等^[91]提出了具有双酶模拟活性的工程无金属碳纳米酶(LC-CNS@NTA), 对多种底物表现出强大的POD和CAT活性(图4a)。该纳米酶能有效减轻氧化应激诱导的细胞毒性, 保护线粒体膜电位, 避免脂质过氧化, 并防止DNA损伤(图4b)。此外, LC-CNS@NTA还表现出减轻细胞内蛋白质羰基化和聚集的能力。纳米酶多方面的ROS清除机制对于改善SCI复杂的病理生理学具有重要前景。SCI中氧化应激、线粒体功能障碍和炎症之间相互作用表明综合治疗方法的必要性(图4c)。纳米酶凭借其催化活性、纳米级特性和生物相容性, 为SCI的针对性有效干预提供了一系列独特的优势。

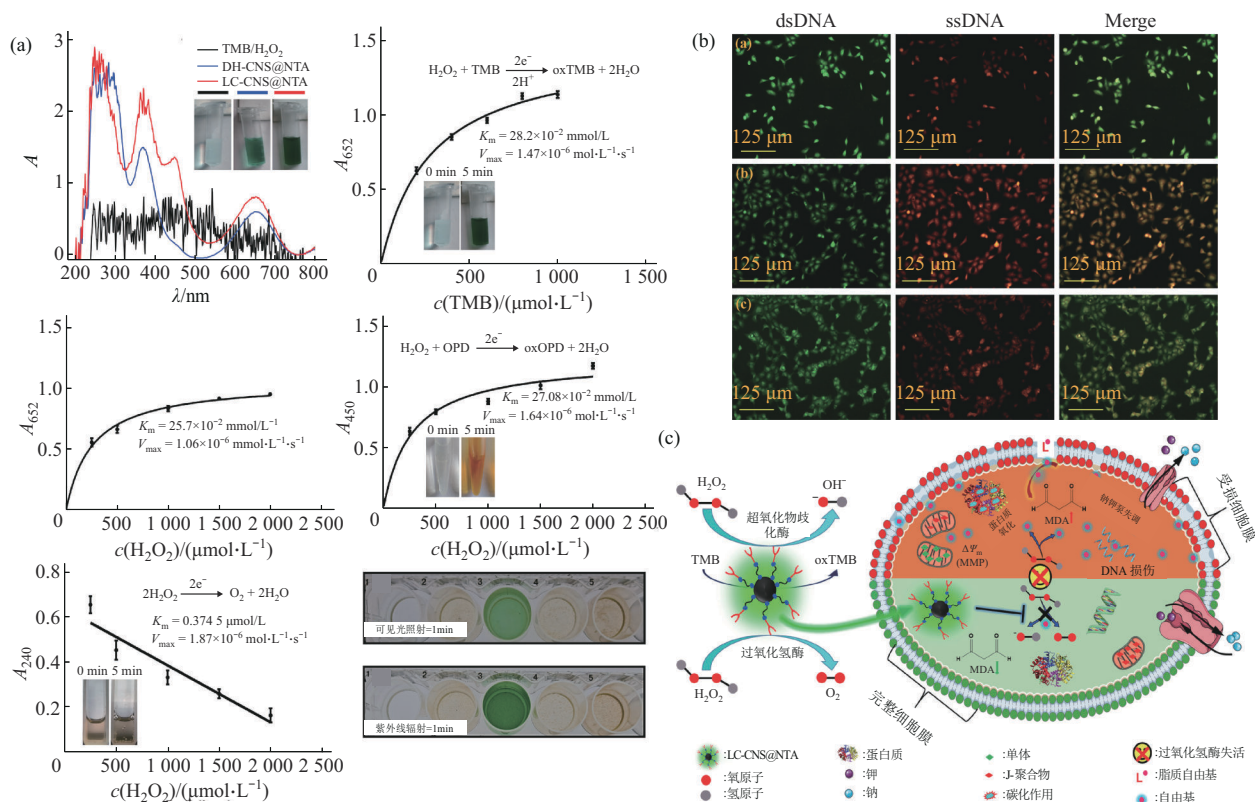


Fig. 4 Nanozyme-mediated reactive oxygen species clearance for the treatment of spinal cord injury

图4 纳米酶通过活性氧清除治疗SCI

(a) LC-CNS和LC-CNS@NTA的纳米酶活性和酶动力学研究; (b) AO荧光染色检测HEK293细胞的氧化性; (c) 具有双催化活性的碳纳米酶对抗细胞氧化损伤示意图^[91]。

2.2 炎症调节

纳米酶模仿内源酶的功能, 通过降解ROS抑

制氧化应激, 从而减轻了炎症级联的关键触发因素, 为抗炎调节奠定了基础。此外, 纳米酶可穿越

细胞膜, 与关键转录因子结合调控炎症因子的转录和表达。SCI引发炎症级联反应表现为促炎细胞因子的释放和免疫细胞的浸润, 主要包括肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和 IL-1 β [13, 92-93]。纳米酶在SCI模型中可降低促炎细胞因子如 IL-6 的水平, 显示出其抗炎潜力 [94-95]。此外, 纳米酶可通过下调关键转录因子 (如 NF- κ B) 促进巨噬细胞极化向抗炎表型转变, 从而进行免疫调节作用, 巨噬细胞极化是炎症的决定因素 [15, 96-97]。Liu 等 [98] 报道了一种仿生 SOD 和 CAT 活性的生物相容性 Mn₃O₄ 纳米酶, 具有清除 ROS 和抗凋亡性能。Mn₃O₄ 纳米酶能够通过降低 ROS 积累减轻肝脏的氧化应激, 并抑制炎症巨噬细胞的浸润, 进而抑制这些细胞分泌促炎细胞因子。这种双功能的 Mn₃O₄ 纳米酶介导信号通路的激活和 NF- κ B 信号通路的抑制, 有效地防止细胞

凋亡, 缓解组织损伤 (图 5a, b)。另外, Chen 等 [99] 开发了具有锌四配位结构的连苯三酚锌纳米酶 (PA-Zn), 它能有效抑制 ROS 和 M₁ 相关标记物 IL-1 β , 同时在体外上调 M₂ 相关标记物 Arg-1。在体内, PA-Zn 以极低剂量和治疗时间显著增加神经元存活率、实现运动恢复, 并减少 SCI 的巨噬细胞浸润, 表现出优异的性能。纳米酶对关键信号中间体的磷酸化状态产生影响, 最终导致炎症标志物的下调, 显示了其微调信号通路抗炎的能力 (图 5c)。

综上所述, 纳米酶在SCI治疗过程中实现了 ROS、转录因子、免疫细胞和信号通路的全面调控, 成为神经炎症的有效调节剂, 为SCI干预开辟了新途径。

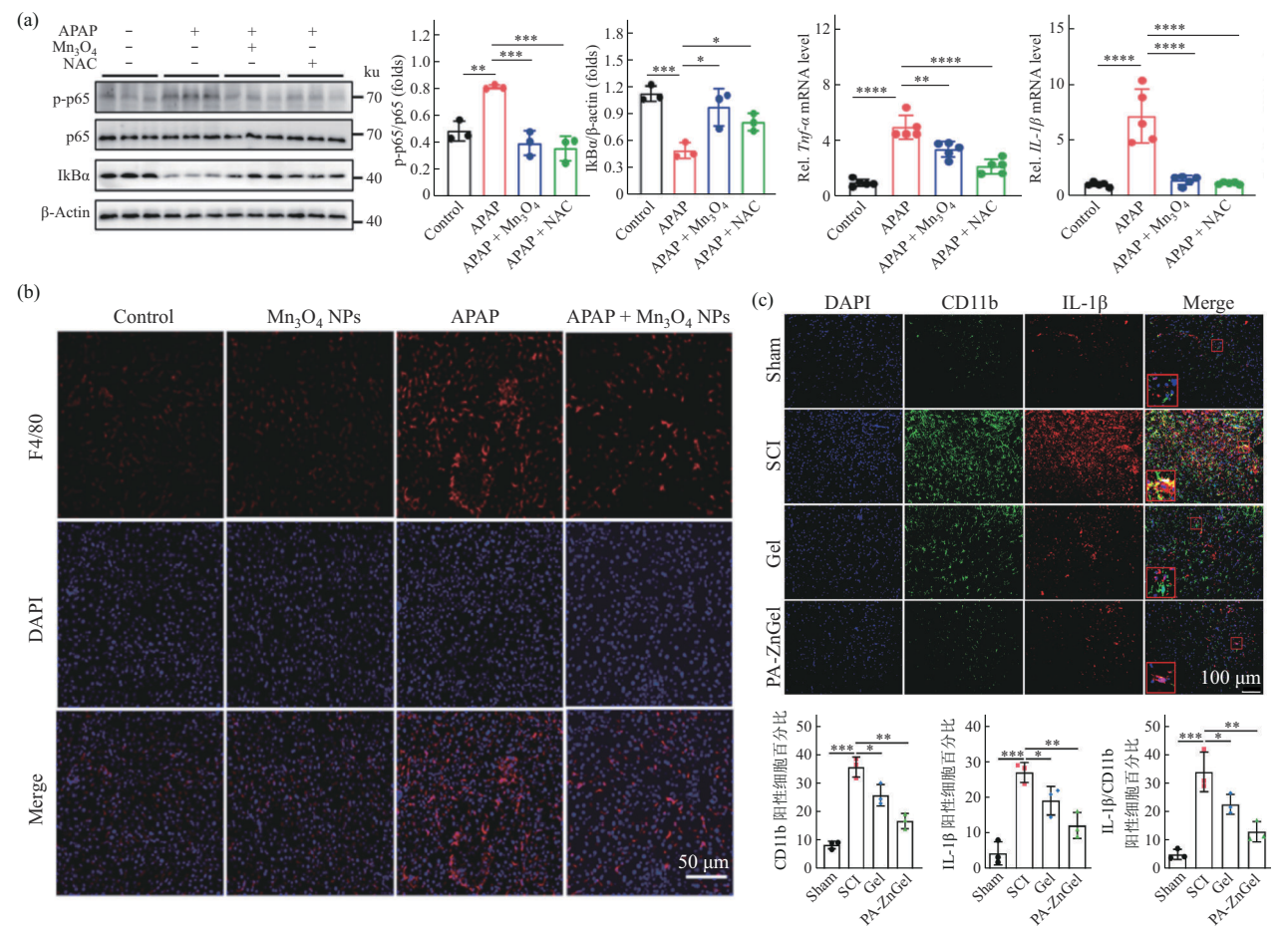


Fig. 5 Nanozyme-mediated anti-inflammatory regulation for the treatment of spinal cord injury
图5 纳米酶通过抗炎调节治疗SCI
(a) Mn₃O₄纳米酶通过抑制NF- κ B信号通路抵制对乙酰基酚 (APAP) 诱导的氧化应激和炎症; (b) 肝组织切片的F4/80荧光成像的代表性图像 [98]; (c) PA-Zn/Gel在SCI后第14天抑制炎症反应的免疫荧光图像 [99]。

2.3 神经保护和再生

在神经再生领域, 纳米酶展现出成为促进细胞

修复和生长催化剂的潜力, 可以促进神经发生和受损神经组织再生, 突显了其在创伤性神经损伤方面

的潜力。纳米酶可通过一系列相互关联的过程来调节受损神经组织的微环境,包括清除ROS、抑制炎症和促进神经营养因子分泌等,这些机制共同创造了一个有利于神经修复和再生的环境。Xiong等^[100]提出了一种治疗脊髓损伤的新策略,将纳米花 Mn_3O_4 与花粉样 IRF-5 SiRNA相结合,形成封装在中性粒细胞膜中的多功能纳米酶。该纳米酶通过级联反应清除ROS,有助于减少氧化应激并促进血管生成,在SCI大鼠中增强了各种神经元亚型的增殖和运动功能的恢复(图6a),证明了其重塑神经环境、促进神经再生的潜力。Fan等^[101]开发了 $\text{MnO}_2/\text{Met}@\text{CHD}$ 水凝胶系统来减缓神经元死亡、轴突破坏和抑制神经干细胞(neural stem cell, NSC)死亡。这种水凝胶促进NSC黏附生长和神经组织桥接、增强神经元分化并促进病理性ROS微环境中神经突生长的能力,展示了其对抗氧化应激的有效性。此外, $\text{MnO}_2/\text{Met}@\text{CHD}$ 水凝胶促进了 $\text{Nestin}^+\text{NSC}$ 的迁移和积累,同时抑制了 GFAP^+ 星

形胶质细胞瘢痕的形成,为轴突再生创造了优化的微环境。促进神经营养因子分泌是纳米酶介导神经再生的另一个关键方面。纳米酶促进生长因子的上调,例如脑源性神经营养因子(BDNF)和神经生长因子(NGF),它们在促进神经细胞的存活、分化和生长方面发挥着重要作用^[102-104]。这种神经营养因子分泌增强了受损神经组织的再生潜力,为功能恢复奠定了基础。此外,纳米酶展现了它们在调节神经再生不可或缺的细胞信号通路方面的多功能性。丝裂原激活蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)级联等途径的调节,特别是细胞外信号调节激酶(ERK)途径,证明了纳米酶对决定神经和胶质细胞命运和生长的信号通路的细微调控^[105-108]。这种微调节有助于在分子水平上协调神经再生过程。基于间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)的疗法利用旁分泌活性进行神经细胞再生,但由于SCI的不利微环境而面临局限性,从而损害了MSC的活力。为了解

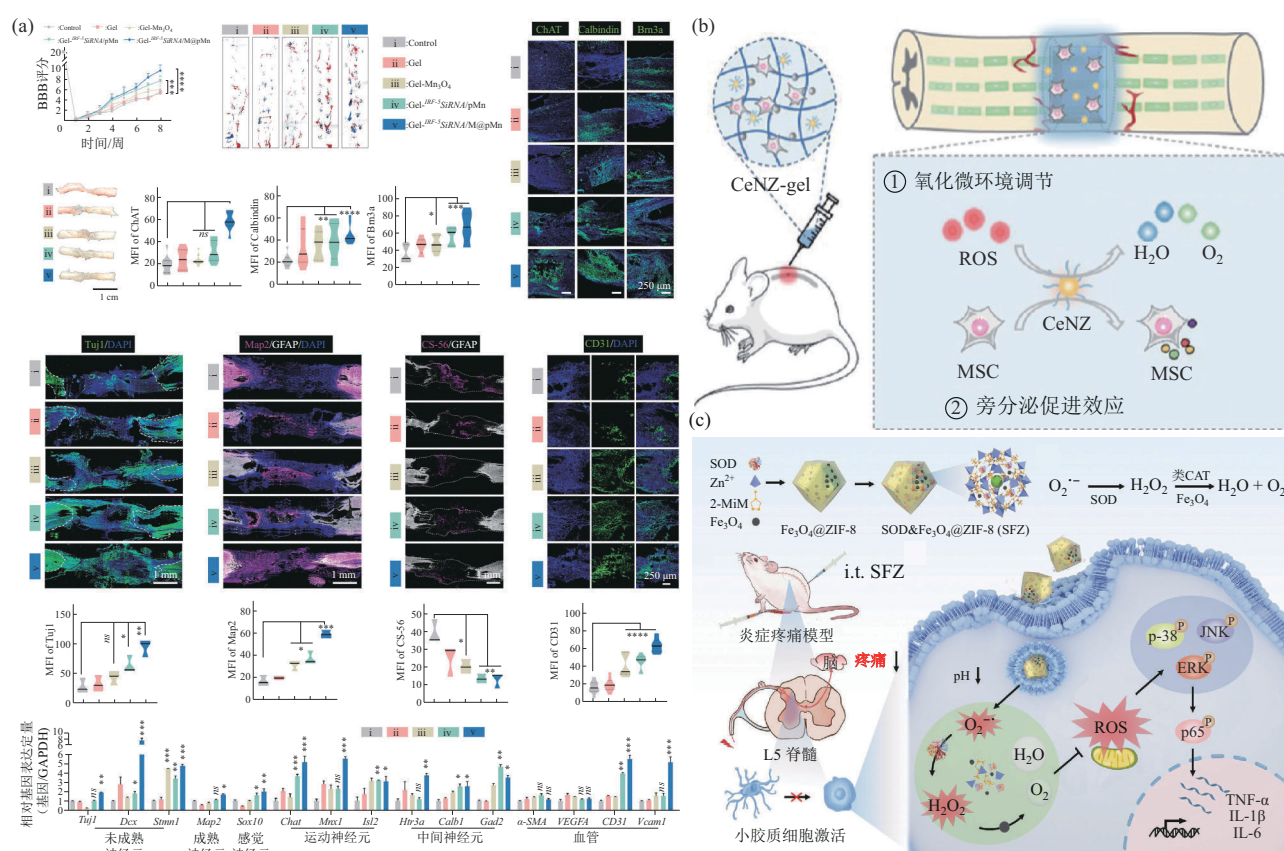


Fig. 6 Nanozyme-mediated neuroprotection for the treatment of spinal cord injury

图6 纳米酶通过神经保护治疗SCI

(a) 水凝胶在动物模型中进行长期治疗效果的评价,行为学、SCI修复后的免疫荧光图像与qPCR定量分析^[100]; (b) 一种以氧化铈纳米酶(CeNZ)整合的热响应原位形成水凝胶(CeNZ-gel)为基础的间充质干细胞治疗SCI的示意图^[109]; (c) SOD&Fe₃O₄@ZIF-8纳米颗粒合成途径的示意图,展示了具有多酶活性的纳米颗粒以及其在缓解炎症性疼痛中通过抗氧化和抗炎机制的镇痛作用^[110]。

决这个问题, Xu 等^[109]引入了一种新方法, 采用热响应水凝胶 CeNZ-gel, 共封装 MSC 和二氧化铈纳米酶 (CeNZ)。这种协同系统增强间充质干细胞的活力, 减轻氧化应激和缺氧, 激活自噬, 并促进血管生成因子的分泌。CeNZs 和 MSC 旁分泌活性之间的协同作用可有效调节病理微环境, 加速 SCI 后的血管生成、神经修复和运动功能恢复 (图 6b)。Ling 等^[110]提出了一种抗氧化级联纳米酶 SOD&Fe₃O₄@ZIF-8 (SFZ)。鞘内注射后, SFZ 纳米酶可在脊髓弱酸性炎症环境中降解, 释放 SOD 和 Fe₃O₄ 纳米颗粒。纳米颗粒被炎症细胞内吞, 通过级联反应催化炎症细胞产生的 ROS 转化为 H₂O₂ 和 O₂。这一过程有效减少了神经胶质细胞的氧化损伤, 从而减轻了中枢敏化。同时, 它抑制了炎症细胞因子的释放和 MAPK/p-65 信号通路的激活, 防止胶质细胞激活并缓解炎性疼痛 (图 6c)。

综上所述, 纳米酶促进 SCI 神经再生的机制包括清除 ROS、抑制炎症、促进神经营养因子分泌, 以及对细胞信号通路的控制; 这种多方面的协调表明了纳米酶作为神经修复和生长催化剂的多功能性和潜力, 为 SCI 的创新生物医学干预开辟了新途径。

3 总结与展望

纳米酶具有清除自由基、调节炎症, 促进神经修复的作用, 为 SCI 的治疗提供了一个新的策略。纳米酶对氧化应激、神经炎症和神经再生影响的相关研究, 加深了对其治疗潜力的理解, 凸显了它们在推动生物医学应用方面的关键作用。为未来开发有针对性的干预措施以解决复杂健康挑战奠定了基础。

另外, 纳米酶在 SCI 治疗中的临床转化是一个值得持续探索的领域。需要进一步探索基于纳米酶的干预措施的临床转化方面的潜力。今后的研究应侧重于改进纳米酶的性能, 例如催化效率、稳定性及其生物相容性以提高其在 SCI 治疗中的整体性能。临床前研究对于验证纳米酶的安全性和有效性至关重要, 必须进行长期研究来评估纳米酶治疗 SCI 的功效和安全性。纳米酶治疗 SCI 的临床转化, 首先需要关注的是其生物安全性, 以避免在体内引发免疫原性反应。此外, 纳米酶制备过程中残留的原料及试剂, 可能会引发细胞毒性或免疫原性反应, 因此需要进行严格的质量控制。其次, 临床前阶段通过构建动物模型来探究纳米酶生物安全性和

治疗效果, 这些模型可能无法完全模拟人类脊髓损伤的复杂性。考虑到动物模型中的治疗效果与人类患者测试结果可能存在差异, 为了缩短这一差距, 必须认真考虑物种差异、损伤模型程度和临床相关性。最后, 纳米酶治疗的长期效果对于脊髓损伤的恢复至关重要, 因此需要进行多方面研究来评估治疗效果的持久性和预后情况。寻找具有优异稳定性、可持续发挥催化作用和能够定向输送到损伤部位的纳米酶是一项具有挑战性的任务, 需要进行大量实验进行验证和优化。

在临床转化过程中, 纳米酶治疗 SCI 的分子机制和纳米酶与生物系统的相互作用, 包括细胞摄取、细胞内转运和与内源酶的相互作用, 对提高其治疗效果推动其临床转化也很重要。另外, 纳米酶与现有治疗方式相结合可能会产生协同效应, 从而提高脊髓损伤的整体治疗效果。总之, 加强纳米酶活性调控及其在 SCI 治疗过程中的分子机制研究, 提高纳米酶制备和动物研究的规范性对提高 SCI 治疗效果、推动纳米酶临床转化具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Ahuja C S, Wilson J R, Nori S, *et al.* Traumatic spinal cord injury. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, **3**(1): 17018
- [2] Bradbury E J, Burnside E R. Moving beyond the glial scar for spinal cord repair. *Nat Commun*, 2019, **10**: 3879
- [3] Assinck P, Duncan G J, Hilton B J, *et al.* Cell transplantation therapy for spinal cord injury. *Nat Neurosci*, 2017, **20**(5): 637-647
- [4] GBD 2016 Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury Collaborators. Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*, 2019, **18**(1): 56-87
- [5] Song W Y, Ding H, Dunn T, *et al.* Low-dose metformin treatment in the subacute phase improves the locomotor function of a mouse model of spinal cord injury. *Neural Regen Res*, 2021, **16**(11): 2234-2242
- [6] Torres-Espín A, Forero J, Fenrich K K, *et al.* Eliciting inflammation enables successful rehabilitative training in chronic spinal cord injury. *Brain*, 2018, **141**(7): 1946-1962
- [7] Xiao Z, Tang F, Tang J, *et al.* One-year clinical study of NeuroRegen scaffold implantation following scar resection in complete chronic spinal cord injury patients. *Sci China Life Sci*, 2016, **59**(7): 647-655
- [8] Han X, Alu A, Liu H, *et al.* Biomaterial-assisted biotherapy: a brief review of biomaterials used in drug delivery, vaccine development, gene therapy, and stem cell therapy. *Bioact Mater*, 2022, **17**: 29-48
- [9] Wang X, Rivera-Bolanos N, Jiang B, *et al.* Advanced functional biomaterials for stem cell delivery in regenerative engineering and

- medicine. *Adv Funct Materials*, 2019, **29**(23): 1809009
- [10] DeVivo M J, Chen Y. Trends in new injuries, prevalent cases, and aging with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 2011, **92**(3): 332-338
- [11] Norenberg M D, Smith J, Marcillo A. The pathology of human spinal cord injury: defining the problems. *J Neurotrauma*, 2004, **21**(4): 429-440
- [12] Kirshblum S C, Burns S P, Biering-Sorensen F, *et al.* International standards for neurological classification of spinal cord injury (revised 2011). *J Spinal Cord Med*, 2011, **34**(6): 535-546
- [13] Liu Y, Cheng Y, Zhang H, *et al.* Integrated cascade nanozyme catalyzes *in vivo* ROS scavenging for anti-inflammatory therapy. *Sci Adv*, 2020, **6**(29): eabb2695
- [14] Yao J, Cheng Y, Zhou M, *et al.* ROS scavenging Mn_3O_4 nanozymes for *in vivo* anti-inflammation. *Chem Sci*, 2018, **9**(11): 2927-2933
- [15] 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
- [16] Kurian A G, Singh R K, Sagar V, *et al.* Nanozyme-engineered hydrogels for anti-inflammation and skin regeneration. *Nano Micro Lett*, 2024, **16**(1): 110
- [17] Xu Y, Luo Y, Weng Z, *et al.* Microenvironment-responsive metal-phenolic nanozyme release platform with antibacterial, ROS scavenging, and osteogenesis for periodontitis. *ACS Nano*, 2023, **17**(19): 18732-18746
- [18] Zhang J, Lv M, Wang X, *et al.* An immunomodulatory biomimetic single-atomic nanozyme for biofilm wound healing management. *Small*, 2023, **19**(47): e2302587
- [19] Sun Z, Liu Q, Wang X, *et al.* Bioorthogonal catalytic nanozyme-mediated lysosomal membrane leakage for targeted drug delivery. *Theranostics*, 2022, **12**(3): 1132-1147
- [20] Lu J, Song L, Feng S, *et al.* Nanozyme-mediated biocatalysis as a mitochondrial oxidative stress amplifier for tumor nanocatalytic immunotherapy. *Chem Eng J*, 2024, **481**: 148270
- [21] Jana D, He B, Chen Y, *et al.* A defect-engineered nanozyme for targeted NIR-II photothermal immunotherapy of cancer. *Adv Mater*, 2024, **36**(10): e2206401
- [22] Dong S, Dong Y, Liu B, *et al.* Guiding transition metal-doped hollow cerium tandem nanozymes with elaborately regulated multi-enzymatic activities for intensive chemodynamic therapy. *Adv Mater*, 2022, **34**(7): e2107054
- [23] Jiang Z, Wang W, Zhao Y, *et al.* Mitochondria-targeted cerium vanadate nanozyme suppressed hypoxia-ischemia injury in neonatal mice *via* intranasal administration. *J Control Release*, 2024, **365**: 1074-1088
- [24] Wang X, Xiong T, Cui M, *et al.* Targeted self-activating $\text{Au-Fe}_3\text{O}_4$ composite nanocatalyst for enhanced precise hepatocellular carcinoma therapy *via* dual nanozyme-catalyzed cascade reactions. *Appl Mater Today*, 2020, **21**: 100827
- [25] Wei M, Lee J, Xia F, *et al.* Chemical design of nanozymes for biomedical applications. *Acta Biomater*, 2021, **126**: 15-30
- [26] Xu G, Du X, Wang W, *et al.* Plasmonic nanozymes: leveraging localized surface plasmon resonance to boost the enzyme-mimicking activity of nanomaterials. *Small*, 2022, **18**(49): e2204131
- [27] Liu C, Zhang M, Geng H, *et al.* NIR enhanced peroxidase-like activity of Au@CeO_2 hybrid nanozyme by plasmon-induced hot electrons and photothermal effect for bacteria killing. *Appl Catal B Environ*, 2021, **295**: 120317
- [28] Li R, Fan H, Zhou H, *et al.* Nanozyme-catalyzed metasurface plasmon sensor-based portable ultrasensitive optical quantification platform for cancer biomarker screening. *Adv Sci*, 2023, **10**(24): e2301658
- [29] Liu Q, Zhang A, Wang R, *et al.* A review on metal- and metal oxide-based nanozymes: properties, mechanisms, and applications. *Nanomicro Lett*, 2021, **13**(1): 154
- [30] Unnikrishnan B, Lien C W, Chu H W, *et al.* A review on metal nanozyme-based sensing of heavy metal ions: challenges and future perspectives. *J Hazard Mater*, 2021, **401**: 123397
- [31] Wang D, Jana D, Zhao Y. Metal-organic framework derived nanozymes in biomedicine. *Acc Chem Res*, 2020, **53**(7): 1389-1400
- [32] Fan L, Kong L, Liu H, *et al.* Ag-Cu filled nanonets with ultrafine dual-nanozyme active units for neurotransmitter biosensing. *Biosens Bioelectron*, 2024, **250**: 116033
- [33] Wang J, Han J, Wang J, *et al.* A cost-effective, "mix & act" G-quadruplex/Cu (II) metal-nanozyme-based ratiometric fluorescent platform for highly sensitive and selective cysteine/bleomycin detection and multilevel contrary logic computing. *Biosens Bioelectron*, 2024, **244**: 115801
- [34] Xi J, Wei G, An L, *et al.* Copper/carbon hybrid nanozyme: tuning catalytic activity by the copper state for antibacterial therapy. *Nano Lett*, 2019, **19**(11): 7645-7654
- [35] Tang Y, Chen Y, Wu Y, *et al.* High-indexed intermetallic Pt_3Sn nanozymes with high activity and specificity for sensitive immunoassay. *Nano Lett*, 2023, **23**(1): 267-275
- [36] Ling P, Qian C, Yu J, *et al.* Artificial nanozyme based on platinum nanoparticles anchored metal-organic frameworks with enhanced electrocatalytic activity for detection of telomeres activity. *Biosens Bioelectron*, 2020, **149**: 111838
- [37] Xia S, Wu F, Cheng L, *et al.* Maneuvering the peroxidase-like activity of palladium-based nanozymes by alloying with oxophilic bismuth for biosensing. *Small*, 2023, **19**(6): e2205997
- [38] Xi Z, Cheng X, Gao Z, *et al.* Strain effect in palladium nanostructures as nanozymes. *Nano Lett*, 2020, **20**(1): 272-277
- [39] Xiong Y, Su L, Peng Y, *et al.* Dextran-coated Gd-based ultrasmall nanoparticles as phosphatase-like nanozyme to increase ethanol yield *via* reduction of yeast intracellular ATP level. *J Colloid Interface Sci*, 2022, **627**: 405-414
- [40] Liu P, Ji P, Wang L, *et al.* Concurrent antibiosis and anti-inflammation against bacterial pneumonia by zinc hexacyanoferrate nanocatalysts. *Biomaterials*, 2022, **289**: 121768
- [41] Sau T K, Rogach A L. Nonspherical noble metal nanoparticles: colloid-chemical synthesis and morphology control. *Adv Mater*, 2010, **22**(16): 1781-1804
- [42] Liu H, Li Y, Sun S, *et al.* Catalytically potent and selective clusterzymes for modulation of neuroinflammation through single-atom substitutions. *Nat Commun*, 2021, **12**(1): 114
- [43] Zhang H, He Y, Lai L, *et al.* Catalytic ozonation of Bisphenol A in aqueous solution by $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-MnO}_2$ magnetic composites:

- performance, transformation pathways and mechanism. *Sep Purif Technol*, 2020, **245**: 116449
- [44] Kohantorabi M, Moussavi G, Oulego P, *et al.* Radical-based degradation of sulfamethoxazole via UVA/PMS-assisted photocatalysis, driven by magnetically separable $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CeO}_2/\text{BiOI}$ nanospheres. *Sep Purif Technol*, 2021, **267**: 118665
- [45] Malgras V, Ataee-Esfahani H, Wang H, *et al.* Nanoarchitectures for mesoporous metals. *Adv Mater*, 2016, **28**(6): 993-1010
- [46] Devan R S, Patil R A, Lin J H, *et al.* One-dimensional metal-oxide nanostructures: recent developments in synthesis, characterization, and applications. *Adv Funct Materials*, 2012, **22**(16): 3326-3370
- [47] Mu H, Chen Y, Xiao N. Effects of metal oxide nanoparticles (TiO_2 , Al_2O_3 , SiO_2 and ZnO) on waste activated sludge anaerobic digestion. *Bioresour Technol*, 2011, **102**(22): 10305-10311
- [48] Pozan G S, Isleyen M, Gokcen S. Transition metal coated TiO_2 nanoparticles: synthesis, characterization and their photocatalytic activity. *Appl Catal B Environ*, 2013, **140**: 537-545
- [49] Yuan M, Li Q, Gao Y, *et al.* Tunable structured metal oxides for biocatalytic therapeutics. *Adv Funct Materials*, 2023, **33**(40): 2304271
- [50] Dong H, Du W, Dong J, *et al.* Depletable peroxidase-like activity of Fe_3O_4 nanozymes accompanied with separate migration of electrons and iron ions. *Nat Commun*, 2022, **13**(1): 5365
- [51] Zhang S, Liu Y, Sun S, *et al.* Catalytic patch with redox Cr/CeO_2 nanozyme of noninvasive intervention for brain trauma. *Theranostics*, 2021, **11**(6): 2806-2821
- [52] Malwal D, Gopinath P. Efficient adsorption and antibacterial properties of electrospun CuO-ZnO composite nanofibers for water remediation. *J Hazard Mater*, 2017, **321**: 611-621
- [53] Furukawa H, Ko N, Go Y B, *et al.* Ultrahigh porosity in metal-organic frameworks. *Science*, 2010, **329**(5990): 424-428
- [54] Furukawa H, Cordova K E, O'Keeffe M, *et al.* The chemistry and applications of metal-organic frameworks. *Science*, 2013, **341**(6149): 1230444
- [55] Makiura R, Motoyama S, Umemura Y, *et al.* Surface nano-architecture of a metal-organic framework. *Nat Mater*, 2010, **9**(7): 565-571
- [56] Sung Cho H, Deng H, Miyasaka K, *et al.* Extra adsorption and adsorbate superlattice formation in metal-organic frameworks. *Nature*, 2015, **527**(7579): 503-507
- [57] Wang M, Zhou X, Li Y, *et al.* Triple-synergistic MOF-nanozyme for efficient antibacterial treatment. *Bioact Mater*, 2022, **17**: 289-299
- [58] Li X, Li X, Li D, *et al.* Electrochemical biosensor for ultrasensitive exosomal miRNA analysis by cascade primer exchange reaction and MOF@Pt@MOF nanozyme. *Biosens Bioelectron*, 2020, **168**: 112554
- [59] Zhang L, Liu Z, Deng Q, *et al.* Nature-inspired construction of MOF@COF nanozyme with active sites in tailored microenvironment and pseudopodia-like surface for enhanced bacterial inhibition. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2021, **60**(7): 3469-3474
- [60] Mu X, He H, Wang J, *et al.* Carbogenic nanozyme with ultrahigh reactive nitrogen species selectivity for traumatic brain injury. *Nano Lett*, 2019, **19**(7): 4527-4534
- [61] Sun H, Gao N, Dong K, *et al.* Graphene quantum dots-band-aids used for wound disinfection. *ACS Nano*, 2014, **8**(6): 6202-6210
- [62] Muhammad P, Hanif S, Li J, *et al.* Carbon dots supported single Fe atom nanozyme for drug-resistant glioblastoma therapy by activating autophagy-lysosome pathway. *Nano Today*, 2022, **45**: 101530
- [63] Chen J, Zheng X, Zhang J, *et al.* Bubble-templated synthesis of nanocatalyst Co/C as NADH oxidase mimic. *Natl Sci Rev*, 2021, **9**(3): nwab186
- [64] Qiao B, Wang A, Yang X, *et al.* Single-atom catalysis of CD oxidation using Pt/FeOx . *Nat Chem*, 2011, **3**(8): 634-641
- [65] Wang D, Wu H, Phua S Z F, *et al.* Self-assembled single-atom nanozyme for enhanced photodynamic therapy treatment of tumor. *Nat Commun*, 2020, **11**(1): 357
- [66] Ji S, Jiang B, Hao H, *et al.* Matching the kinetics of natural enzymes with a single-atom iron nanozyme. *Nat Catal*, 2021, **4**: 407-417
- [67] Ge J, Yang L, Li Z, *et al.* A colorimetric smartphone-based platform for pesticides detection using Fe-N/C single-atom nanozyme as oxidase mimetics. *J Hazard Mater*, 2022, **436**: 129199
- [68] Yang D, Chen J, Huang Y, *et al.* Oxidase-like Fe-N/C single atom nanozyme enables sensitive detection of ascorbic acid and acid phosphatase. *Anal Chim Acta*, 2023, **1265**: 341221
- [69] Qiao W, Chen J, Zhou H, *et al.* A single-atom manganese nanozyme Mn-N/C promotes anti-tumor immune response via eliciting type I interferon signaling. *Adv Sci*, 2024, **11**(14): e2305979
- [70] Nukolova N V, Aleksashkin A D, Abakumova T O, *et al.* Multilayer polyion complex nanoformulations of superoxide dismutase 1 for acute spinal cord injury. *J Control Release*, 2018, **270**: 226-236
- [71] Wan Z, Wang J. Degradation of sulfamethazine using $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-Mn}_3\text{O}_4$ /reduced graphene oxide hybrid as Fenton-like catalyst. *J Hazard Mater*, 2017, **324**(Pt B): 653-664
- [72] Huang J, Chang Q, Ding Y, *et al.* Catalytic oxidative removal of 2,4-dichlorophenol by simultaneous use of horseradish peroxidase and graphene oxide/ Fe_3O_4 as catalyst. *Chem Eng J*, 2014, **254**: 434-442
- [73] Mu X, Wang J, He H, *et al.* An oligomeric semiconducting nanozyme with ultrafast electron transfers alleviates acute brain injury. *Sci Adv*, 2021, **7**(46): eabk1210
- [74] Wang Z, Shen Z, Lin S, *et al.* Therapy of mitochondria-targeted hybrid nanozymes for reactive oxygen species-induced diseases. *Appl Mater Today*, 2023, **33**: 101861
- [75] Xi J, Zhang R, Wang L, *et al.* A nanozyme-based artificial peroxisome ameliorates hyperuricemia and ischemic stroke. *Adv Funct Materials*, 2021, **31**(9): 2007130
- [76] Zou Y, Jin B, Li H, *et al.* Cold nanozyme for precise enzymatic antitumor immunity. *ACS Nano*, 2022, **16**(12): 21491-21504
- [77] Xu G, Liu K, Jia B, *et al.* Electron lock manipulates the catalytic selectivity of nanozyme. *ACS Nano*, 2024, **18**(4): 3814-3825
- [78] Xing Y, Li L, Chen Y, *et al.* Flower-like nanozyme with highly porous carbon matrix induces robust oxidative storm against drug-resistant cancer. *ACS Nano*, 2023, **17**(7): 6731-6744

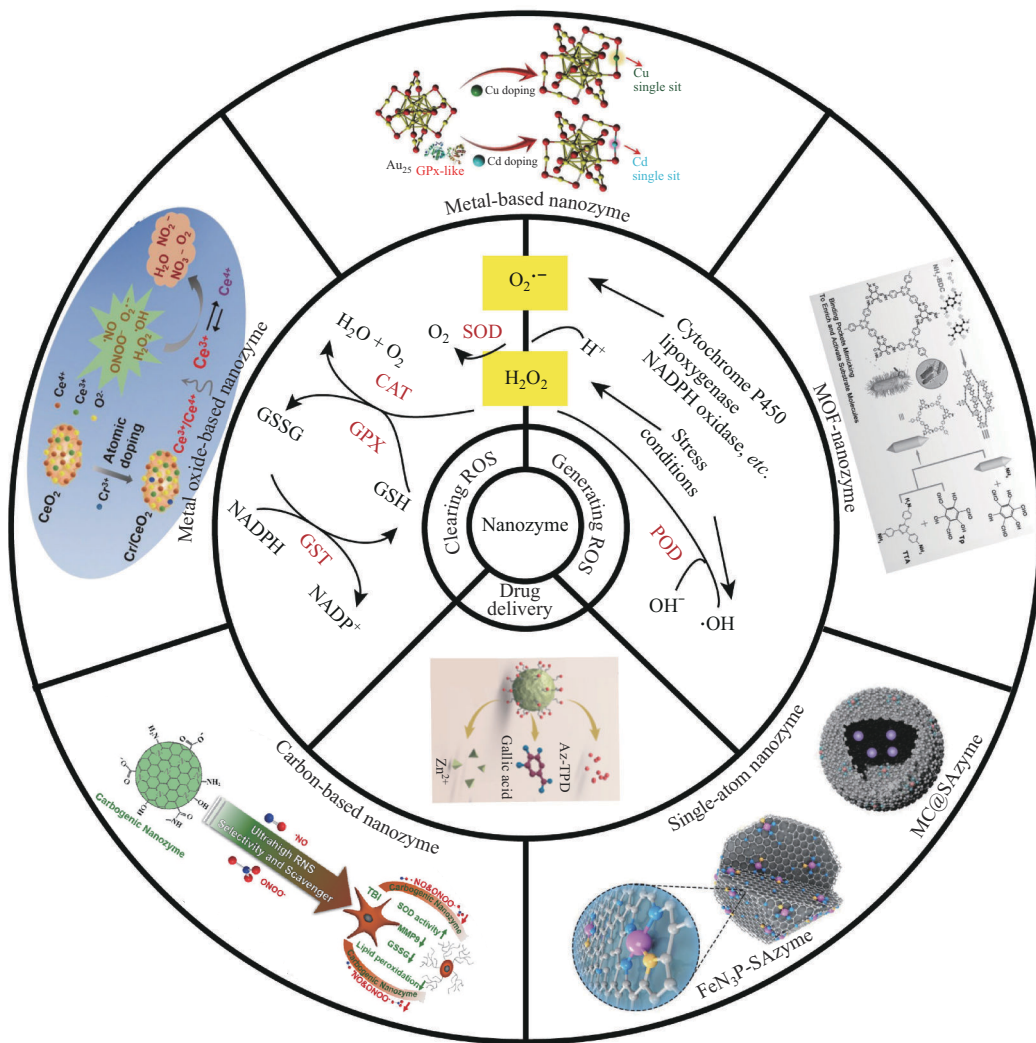
- [79] Zhu Y, Pan Y, Guo Z, *et al.* Photothermal enhanced and tumor microenvironment responsive nanzyme for amplified cascade enzyme catalytic therapy. *Adv Healthc Mater*, 2023, **12**(7): e2202198
- [80] Feng L, Dou C, Xia Y, *et al.* Neutrophil-like cell-membrane-coated nanzyme therapy for ischemic brain damage and long-term neurological functional recovery. *ACS Nano*, 2021, **15**(2): 2263-2280
- [81] Lu Q, Zhou Y, Xu M, *et al.* Sequential delivery for hepatic fibrosis treatment based on carvedilol loaded star-like nanzyme. *J Control Release*, 2022, **341**: 247-260
- [82] Zheng J, Chen T, Wang K, *et al.* Engineered multifunctional zinc-organic framework-based aggregation-induced emission nanzyme for accelerating spinal cord injury recovery. *ACS Nano*, 2024, **18**(3): 2355-2369
- [83] Shen K, Li X, Huang G, *et al.* High rapamycin-loaded hollow mesoporous Prussian blue nanzyme targets lesion area of spinal cord injury to recover locomotor function. *Biomaterials*, 2023, **303**: 122358
- [84] Wang H, Lin F, Wu Y, *et al.* Carrier-free nanodrug based on co-assembly of methylprednisolone dimer and rutin for combined treatment of spinal cord injury. *ACS Nano*, 2023, **17**(13): 12176-12187
- [85] Cheng F, Kotha S, Fu M, *et al.* Nanzyme enabled protective therapy for neurological diseases. *Nano Today*, 2024, **54**: 102142
- [86] He X, Zhu Y, Ma B, *et al.* Bioactive 2D nanomaterials for neural repair and regeneration. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, **187**: 114379
- [87] Behroozi Z, Rahimi B, Hamblin M R, *et al.* Injection of cerium oxide nanoparticles to treat spinal cord injury in rats. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2022, **81**(8): 635-642
- [88] Khan T, Waseem R, Zehra Z, *et al.* Mitochondrial dysfunction: pathophysiology and mitochondria-targeted drug delivery approaches. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(12): 2657
- [89] Zhou B, Tian R. Mitochondrial dysfunction in pathophysiology of heart failure. *J Clin Invest*, 2018, **128**(9): 3716-3726
- [90] Anjum A, Yazid M D, Fauzi Daud M, *et al.* Spinal cord injury: pathophysiology, multimolecular interactions, and underlying recovery mechanisms. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(20): 7533
- [91] Shukla A K, Sharma C, Acharya A. Bioinspired metal-free fluorescent carbon nanzyme with dual catalytic activity to confront cellular oxidative damage. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, **13**(13): 15040-15052
- [92] Tsarouchas T M, Wehner D, Cavone L, *et al.* Dynamic control of proinflammatory cytokines $IL-1\beta$ and $Tnf-\alpha$ by macrophages in zebrafish spinal cord regeneration. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 4670
- [93] Gong G, Yuan L B, Hu L, *et al.* Glycyrrhizin attenuates rat ischemic spinal cord injury by suppressing inflammatory cytokines and HMGB1. *Acta Pharmacol Sin*, 2012, **33**(1): 11-18
- [94] Gao L, Zhuang J, Nie L, *et al.* Intrinsic peroxidase-like activity of ferromagnetic nanoparticles. *Nat Nanotechnol*, 2007, **2**(9): 577-583
- [95] Ai Y, Hu Z N, Liang X, *et al.* Recent advances in nanozymes: from matters to bioapplications. *Adv Funct Materials*, 2022, **32**(14): 2110432
- [96] Bai Q, Zhou Y, Cui X, *et al.* Mitochondria-targeting nanzyme alleviating temporomandibular joint pain by inhibiting the $TNF\alpha/NF-\kappa B/NEAT1$ pathway. *J Mater Chem B*, 2023, **12**(1): 112-121
- [97] Yu B, Sun W, Lin J, *et al.* Using Cu-based metal-organic framework as a comprehensive and powerful antioxidant nanzyme for efficient osteoarthritis treatment. *Adv Sci*, 2024, **11**(13): e2307798
- [98] Liu M, Wu H, Li Q, *et al.* Mn_3O_4 nanozymes prevent acetaminophen-induced acute liver injury by attenuating oxidative stress and countering inflammation. *J Colloid Interface Sci*, 2024, **654**(PtA): 83-95
- [99] Chen W, Lin S, Shi Y, *et al.* Therapy of spinal cord injury by zinc pyrogallol modified nanzyme via anti-inflammatory strategies. *Chem Eng J*, 2023, **471**: 144595
- [100] Xiong T, Yang K, Zhao T, *et al.* Multifunctional integrated nanozymes facilitate spinal cord regeneration by remodeling the extrinsic neural environment. *Adv Sci*, 2023, **10**(7): e2205997
- [101] Fan R, Chuan D, Liu Z, *et al.* Antioxidant MnO_2 nanozymes-encapsulated hydrogel synergistically regulate the spinal ROS microenvironment and promote spinal cord repair. *Chem Eng J*, 2023, **478**: 147148
- [102] Eleftheriadou D, Kesidou D, Moura F, *et al.* Redox-responsive nanobiomaterials-based therapeutics for neurodegenerative diseases. *Small*, 2020, **16**(43): e1907308
- [103] Yu D, Ma M, Liu Z, *et al.* MOF-encapsulated nanzyme enhanced siRNA combo: control neural stem cell differentiation and ameliorate cognitive impairments in Alzheimer's disease model. *Biomaterials*, 2020, **255**: 120160
- [104] Yu Y, Zhao S, Gu D, *et al.* Cerium oxide nanzyme attenuates periodontal bone destruction by inhibiting the ROS-NF κ B pathway. *Nanoscale*, 2022, **14**(7): 2628-2637
- [105] Zhang Z, Yuan L, Liu Y, *et al.* Integrated cascade nanzyme remodels chondrocyte inflammatory microenvironment in temporomandibular joint osteoarthritis via inhibiting ROS-NF- κ B and MAPK pathways. *Adv Healthc Mater*, 2023, **12**(10): e2203195
- [106] Ye C, Zhang W, Zhao Y, *et al.* Prussian blue nanzyme normalizes microenvironment to delay osteoporosis. *Adv Healthc Mater*, 2022, **11**(19): e2200787
- [107] Yu P, Li Y, Sun H, *et al.* Mimicking antioxidant and hyaluronan synthase: a zwitterionic nanzyme for photothermal therapy of osteoarthritis. *Adv Mater*, 2023, **35**(44): e2303299
- [108] Tang Y, Han Y, Zhao J, *et al.* A rational design of metal-organic framework nanzyme with high-performance copper active centers for alleviating chemical corneal burns. *Nanomicro Lett*, 2023, **15**(1): 112
- [109] Xu L, Mu J, Ma Z, *et al.* Nanzyme-integrated thermoresponsive *in situ* forming hydrogel enhances mesenchymal stem cell viability and paracrine effect for efficient spinal cord repair. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, **15**(31): 37193-37204
- [110] Ling Y, Nie D, Huang Y, *et al.* Antioxidant cascade nanoenzyme antagonize inflammatory pain by modulating MAPK/p-65 signaling pathway. *Adv Sci*, 2023, **10**(12): e2206934

Nanozyme-based Spinal Cord Injury Treatment*

CHEN Shi-Qun¹⁾, WANG Yi-Li¹⁾, CHEN Zuo-Hong¹⁾, WANG Hao¹⁾*, ZHANG Xiao-Dong^{1,2)}**

¹⁾Academy of Medical Engineering and Translational Medicine, Tianjin University, Tianjin 300072, China;
²⁾School of Sciences, Tianjin University, Tianjin 300350, China)

Graphical abstract



* This work was supported by grants from the National Key Research and Development Program of China (2021YFF1200700), The National Natural Science Foundation of China (91859101, 81971744, U1932107, 82001952, 11804248, 82302361, 82302381), Outstanding Youth Funds of Tianjin (2021FJ-0009), STI 2030-Major Projects (2022ZD0210200), Natural Science Foundation of Tianjin (19JCZDJC34000, 20JCYBJC00940, 21JCYBJC00550, 21JCZDJC00620, 21JCYBJC00490, 21JCZDJC00490), the Innovation Foundation of Tianjin University, China Postdoctoral Science Foundation (2023M732601), and CAS Interdisciplinary Innovation Team (JCTD-2020-08).

** Corresponding author.

WANG Hao. Tel: 86-22-83612122, E-mail: hao_wang@tju.edu.cn

ZHANG Xiao-Dong. Tel: 86-22-83612122, E-mail: xiaodongzhang@tju.edu.cn

Received: February 23, 2024 Accepted: May 23, 2024

Abstract Traumatic spinal cord injury (SCI) refers to damage to the structure and function of spinal cord caused by external trauma. This damage results in the loss of sensation, movement, or autonomous functions, which can lead to partial or complete paralysis and impact the patients' independence and quality of life. Studying drugs related to spinal cord injuries and their mechanisms of action will help enhance patients' quality of life and alleviate social and economic burdens. Traumatic spinal cord injury can be categorized into primary and secondary injuries. It leads to ongoing neurodegeneration, inflammation, and scarring, necessitating continuous intervention to reduce the cascading effects of secondary injuries. Regenerative repair of SCI has been one of the most challenging problems in medicine. It is characterized by the involvement of microglia, phagocytes (including neutrophils and monocytes), and antigen-presenting cells of the central nervous system, such as dendritic cells. These inflammatory mediators contribute to axonal demyelination and degeneration, leading to severe nerve damage. Currently, there has been little progress in the clinical treatment of SCI. Current clinical modalities, such as surgical interventions and hormone shock therapies, have not yielded specific pharmacotherapeutic options, hindering significant functional recovery. The current treatment methods are ineffective in alleviating oxidative stress and neuroinflammatory responses caused by spinal cord injury. They also do not offer neural protection, resulting in ongoing neurofunctional degradation. Intravenous injection of methylprednisolone through the arm has been used as a treatment option for spinal cord injury. Recent studies have shown that the potential side effects of the drug, such as blood clots and pneumonia, outweigh its benefits. Methylprednisolone is no longer recommended for the routine treatment of spinal cord injury. In recent years, significant progress has been made in spinal cord injury intervention through the use of nanotechnology and biomaterials. Nanozymes can enhance the therapeutic efficacy of spinal cord injury by catalyzing the clearance of free radicals similar to enzymes and suppressing inflammatory responses. Nanozymes can reduce the degree of fibrosis, promote neuron survival and angiogenesis, and provide favorable conditions for tissue regeneration. Through *in vitro* and *in vivo* toxicology experiments, it was found that the nanozyme demonstrates good biocompatibility and safety. It did not cause any significant changes in body weight, hematological indicators, or histopathology. These findings indicate the potential for its clinical applications. Based on current research results and discoveries, nanozymes have broad application prospects in the biomedical field. There are numerous potential research directions and application areas that are worthy of further exploration and development. Although there have been preliminary studies on the catalytic performance of nanozymes, further research is needed to thoroughly investigate their catalytic mechanisms. Further exploration of the interaction between nanozymes and substrates, reaction kinetics, and factors affecting catalytic activity will help to better understand their mechanism of action in the field of biocatalysis.

Key words spinal cord injury, nanozymes, enzymatic activity, neuroinflammation, nerve regeneration

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0065