



锌基纳米材料实现“锌超载”的设计策略与抗肿瘤应用*

王 榕¹⁾ 赵 璐¹⁾ 白云峰^{1,2)**} 冯 锋^{1)**}

(¹⁾ 山西大同大学化学与化工学院, 化学生物传感山西省重点实验室, 大同 037009; ²⁾ 山西大同大学农学与生命科学学院, 大同 037009)

摘要 “锌超载”是肿瘤纳米医学领域的一个新兴方向, 通过可生物降解的锌基纳米材料递送锌离子, 特异性破坏肿瘤细胞内锌离子稳态, 为实现高效低毒的肿瘤治疗提供新思路。近年来, 基于金属离子(如铁离子、铜离子、钙离子、锰离子等)的干扰疗法已取得长足进展, 其中铁死亡和铜死亡等机制已被广泛研究。然而, 这些离子往往作用靶点相对单一, 且部分离子(如铜离子、铁离子)在正常细胞中也具有较强氧化还原活性, 容易引起系统性副作用。相比之下, 锌离子展现出独特的治疗优势: 它能够同时从能量代谢、线粒体功能、蛋白质降解及免疫调节等多个维度攻击肿瘤细胞, 且肿瘤细胞对锌超载更为敏感, 而正常细胞耐受性良好。本综述系统总结了锌基纳米材料在如何实现“锌超载”方面的构筑策略与应用进展, 重点讨论了纳米材料如何进入细胞及如何释放的问题。在靶向递送方面, 本文归纳了被动靶向(依赖增强渗透滞留效应)、主动靶向(叶酸、透明质酸、可内化的RGD肽(internalizing RGD, iRGD)等配体修饰)和仿生递送(细胞膜包被)3种策略, 指出仿生递送在延长血液循环、实现同源靶向和降低脱靶毒性方面优势最为突出。在锌离子释放方面, 本文详细阐述了内源性酸响应释放、外源性近红外光响应释放、离子置换触发释放以及生物调控4种机制, 其中离子置换策略巧妙利用肿瘤细胞内高表达的铜离子作为内源性触发器, 实现了锌离子的精准释放与铜耗竭的双重协同。进一步地, 本文探讨了锌基纳米材料在诱导“锌死亡”(一种区别于凋亡、铁死亡和铜死亡的独特细胞死亡方式)、逆转耐药性、激活抗肿瘤免疫等方面的治疗潜力, 论述了锌离子在协同化学动力学、光热及免疫治疗中的关键作用。尽管已在多种肿瘤模型中显示出显著抑瘤效果, “锌超载”策略仍面临靶向精度、系统毒性及临床转化等挑战。未来开发智能响应材料、探索联合用药方案、推动诊疗一体化设计, 将是“锌超载”策略发展的重要方向。

关键词 锌超载, 离子干扰疗法, 锌基纳米材料, 靶向递送, 环境响应, 离子置换, 生物调控

中图分类号 O61, Q5, R73

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0121

CSTR: 32369.14.pibb.20260121

人体内的内源性金属离子(如铁离子、铜离子、钙离子、锰离子、锌离子等)作为多种酶和信号通路的关键辅因子, 广泛参与细胞内的DNA合成、能量代谢、氧化还原平衡等核心过程^[1-2]。一旦金属离子在细胞中的摄取、储存或外排机制失调, 便可能导致细胞代谢紊乱甚至死亡^[3-4]。然而, 也正是这种生理上的不可或缺性与病理上的潜在破坏性, 为肿瘤治疗提供了一个巧妙的干预窗口。2019年Zhang等^[5]首次系统定义了金属离子干扰疗法, 它通过外源调控手段, 如使用螯合剂或载体, 选择性地使某种金属离子浓度达到“耗竭”或“超载”水平, 从而打破肿瘤细胞内的离子稳态平衡, 激活多种死亡通路, 最终抑制其增殖并诱导

死亡^[6-8]。首先, 该疗法能够实现金属离子在肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中的可控释放, 同时完成精准给药。这不仅显著提高了治疗的精准性, 也有效降低了对机体正常组织的毒副作用。其次, 该疗法可以通过调节肿瘤细胞代谢通路增强治疗敏感性, 并能与多种治疗手段协同增效, 展现出良好的临床转化潜力^[9-11]。

* 国家自然科学基金(22476118), 山西省留学回国人员科技活动择优资助项目(20230036)和大同市科技计划(2024054)资助。

** 通讯联系人。

白云峰 Tel: 13623529135, E-mail: baiyunfeng1130@126.com

冯锋 Tel: 13903523864, E-mail: feng-feng64@263.net

收稿日期: 2026-03-07, 接受日期: 2026-06-04

目前, 金属离子干扰策略主要围绕铁离子、铜离子、钙离子、锰离子、锌离子展开^[12-15]。相较于铁、铜、锰及钙离子, 锌离子(Zn^{2+})的独特优势在于它能同时从多个角度对肿瘤细胞造成损伤。它既能切断能量供应, 又能破坏线粒体、降解突变p53蛋白, 还能激活免疫通路; 而且肿瘤细胞对锌更敏感, 同时正常细胞的耐受力也更强, 所以副作用更小; 最后, 锌基纳米材料在酸性肿瘤环境中可以实现可控释放, 递送更精准。所以, Zn^{2+} 尤其受到关注。2008年, 有研究表明, Zn^{2+} 能够选择性杀伤肿瘤细胞^[16]; 2019年, 其作用机制得到进一步阐明^[17]; 随后在2022年, Wu等^[18]对 Zn^{2+} 干扰疗法进行了深化研究, 揭示出该策略在多方面具有独特优势: 其稳态调节机制不仅能高效诱导肿瘤细胞凋亡, 且对正常细胞毒性较低, 同时兼具免疫调节潜能, 与其他离子干扰疗法相比, Zn^{2+} 离子干扰疗法在精准性与安全性方面呈现出巨大的优势, 具有广阔的应用前景。

锌元素是人体内含量第二丰富的过渡金属元素, 以3种形式存在于细胞内: 第一, Zn^{2+} 能够与金属酶、金属蛋白及核蛋白紧密结合; 第二, Zn^{2+} 能够与蛋白质或氨基酸配体松散结合; 第三, 还存在一部分游离的 Zn^{2+} , 它们也具有生物活性^[19-20]。游离的 Zn^{2+} 作为重要的信号分子, 参与调控细胞的生长、分裂、免疫应答等多种生理过程^[21]。肿瘤细胞通常高表达一些锌转运蛋白, 其中锌铁调控蛋白(zrt/irt-like protein transporter, ZIP)家族通过主动摄取 Zn^{2+} 来激活信号转导和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)3、磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)等关键致癌信号通路, 并驱动上皮-间质转化过程, 从而增强其增殖、侵袭、转移能力, 并诱导化疗耐药, 以满足自身快速生长的代谢需求^[22-23]。研究表明, 肿瘤细胞中 Zn^{2+} 稳态失调可发挥抗肿瘤效果, 当细胞内 Zn^{2+} 积累至毒性水平时就会触发锌死亡(zincosis)^[24-25]。 Zn^{2+} 主要通过ZIP4/ZIP14等转运蛋白进入细胞质, 或通过激活瞬时受体电位黏脂蛋白1(transient receptor potential mucolipin 1, TRPML1)通道从溶酶体中释放, 导致肿瘤细胞内“锌超载”(zinc overload), 过量的 Zn^{2+} 随后作用于溶酶体和线粒体: 首先, 在溶酶体中, Zn^{2+} 引起溶酶体膜透化, 导致组织蛋白酶泄漏。在自噬体-溶酶体融合位点, Zn^{2+} 会干扰突触融合蛋白17

(syntaxin-17, STX17)-囊泡相关膜蛋白8(vesicle-associated membrane protein 8, VAMP8)等可溶性N-乙基马来酰亚胺敏感因子附着蛋白受体(soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor, SNARE)蛋白质复合物的形成, 阻断自噬流, 导致毒性代谢物积累。这些过程受到关键调控因子的精密调控, 包括转运蛋白ZIP4/ZIP14、金属硫蛋白、转录因子p53以及环鸟苷酸-腺苷酸合成酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)-干扰素基因刺激蛋白(stimulator of interferon genes, STING)信号通路等。其次, 在线粒体中, Zn^{2+} 通过抑制谷胱甘肽(glutathione, GSH)还原酶与硫氧还蛋白还原酶的活性, 削弱细胞内抗氧化防御, 导致内源性活性氧类(reactive oxygen species, ROS)蓄积与线粒体功能障碍, 从而触发氧化应激^[26]。此外, Zn^{2+} 还可抑制糖酵解关键酶, 甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)的活性, 阻断能量代谢, 引起三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)耗竭和细胞能量危机, 从而对细胞造成杀伤, 并且还可有效逆转因代谢重编程导致的治疗耐药^[18, 27]。最后, Zn^{2+} 可以通过激活胱天蛋白酶3(Caspase-3)、Caspase-9以及细胞色素C氧化酶释放, 促进内源性与外源性凋亡途径, Zn^{2+} 还可以激活核因子 κB (nuclear factor kappa-B, NF- κB)和STAT6信号通路, 促进肿瘤相关巨噬细胞从免疫抑制的M2表型向抗肿瘤的M1表型极化, 同时上调趋化因子C-X-C基序趋化因子配体(C-X-C motif chemokine ligand, CXCL)9/CXCL10并增强肿瘤细胞主要组织相容性复合体I类(major histocompatibility complex class I, MHC-I)分子表达, 促进 $\text{CD}8^+$ T细胞的肿瘤内浸润。综上所述, “锌超载”能够实现对肿瘤细胞的多途径杀伤和免疫激活作用^[28-30]。

锌死亡能被认定为一种新的细胞死亡方式, 就是因为它依赖于溶酶体内 Zn^{2+} 的释放和自噬流阻断。这与诱导脂质过氧化的铁死亡、使蛋白脂酰化异常的铜死亡还有凋亡机制都是有所区别的。

尽管“锌超载”用于肿瘤治疗潜力巨大, 但其临床应用仍面临重要挑战: 细胞内 Zn^{2+} 的总浓度在200~300 $\mu\text{mol/L}$ 范围, 而游离 Zn^{2+} 浓度却仅处于皮摩尔水平^[31-32]。实现高效“锌超载”的先决条件是精确地提高肿瘤部位的 Zn^{2+} 浓度。所以现今面临的科学问题是如何使外源性 Zn^{2+} 有选择性地富集于肿

瘤部位, 以及如何在肿瘤部位有效释放。目前传统给药方式受限于 Zn^{2+} 在血液中半衰期短、靶向性差, 且易引发全身毒性等问题, 难以实现安全有效的治疗。近年来, 随着纳米技术的发展, 新型可生物降解的锌基纳米材料作为智能载体应运而生, 包括有氧化物^[17, 33]、金属有机框架 (metal organic frameworks, MOFs)^[34-35]、过氧化物^[36-37]、氢氧化物^[38]、硫化物^[39-40]、配位化合物^[41]、配位聚合物^[42]等。这些锌基纳米材料能够实现 Zn^{2+} 在肿瘤

部位的可控释放, 在提升递送效率的同时降低系统性风险, 为实现“锌超载”治疗提供了切实可行的纳米平台^[43-44]。相较于目前以机制或治疗方式为重点的综述, 本文围绕锌基纳米材料实现“锌超载”的策略做出总结, 介绍了不同种类锌基纳米材料进入肿瘤细胞后发挥作用的具体机理和优势, 并对当前遇到的挑战与未来发展方向做出展望, 为新型锌基纳米材料的设计提供一些思路 (图1)。

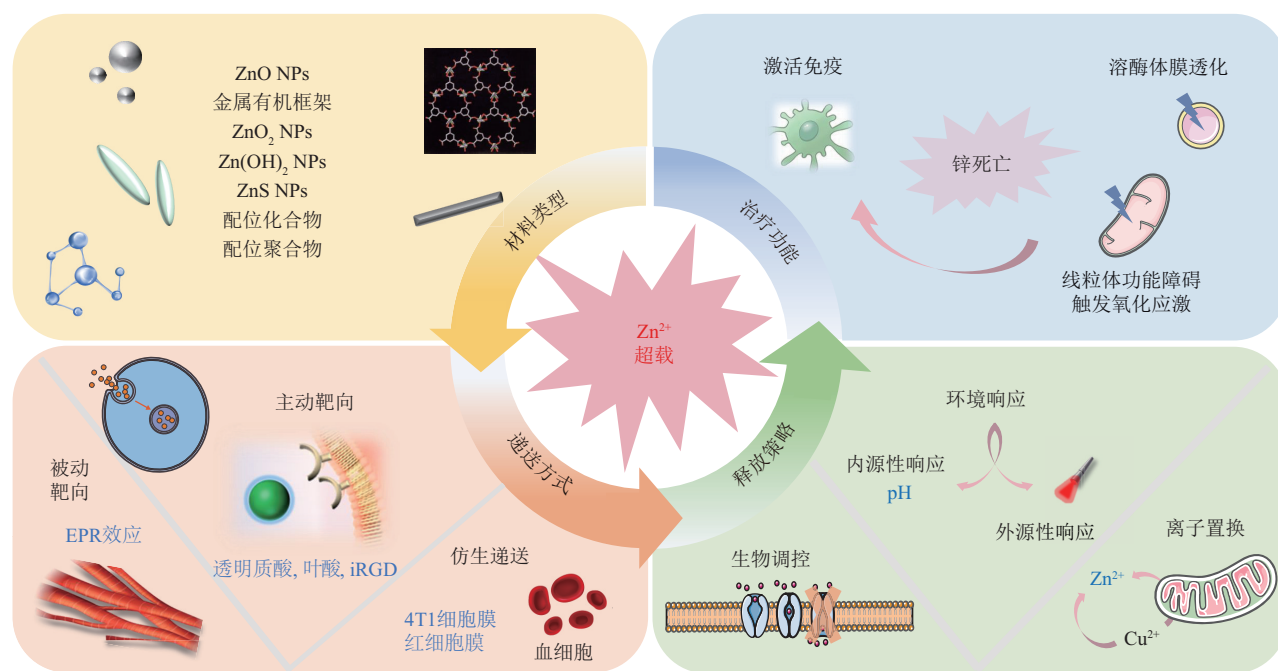


Fig. 1 Design strategies for achieving “zinc overload” by zinc-based nanomaterials

图1 锌基纳米材料实现“锌超载”的设计策略

NPs: 纳米颗粒 (nanoparticles); EPR: 增强渗透滞留 (enhanced permeability and retention); iRGD: 可内化的RGD肽 (internalizing RGD)。

1 利用靶向递送策略实现“锌超载”

实现“锌超载”治疗的首要前提是将治疗剂量的锌源高效地、特异性地富集于肿瘤组织, 最大限度减少对正常组织的脱靶毒性。目前的纳米技术通过构建多功能载体, 为解决这一难题提供了基础。目前用于实现“锌超载”的锌基纳米材料类型多样, 主要包括锌基氧化物、锌基MOFs、锌基过氧化物、锌基氢氧化物、锌基硫化物、锌配位化合物及锌配位聚合物等。根据靶向原理的不同, 靶向递送策略可分为被动靶向、主动靶向和仿生递送3类。

1.1 被动靶向

锌基纳米材料实现被动靶向肿瘤部位释放和治疗的作用, 通常依赖增强渗透滞留 (enhanced permeability and retention, EPR) 效应。例如 Wiesmann等^[17]通过溶剂热法合成了球形氧化锌纳米颗粒 (ZnO nanoparticle, ZnO NP) 并将其应用于抗肿瘤研究中。ZnO NP进入体内后通过EPR效应能直接附着于肿瘤细胞膜并被细胞内吞, 导致肿瘤细胞内发生“锌超载”, 进而引发ROS升高、线粒体损伤和DNA损伤, 最终诱导肿瘤细胞凋亡。关键的是, ZnO NP对多种肿瘤细胞均表现出显著毒性, 而对正常人成纤维细胞损伤较小, 显示出良

好的生物选择性。

以 ZnO NP 为代表的纳米材料, 通过 EPR 效应实现 Zn^{2+} 的释放, 在诱导“锌超载”效果方面展现出优势^[45-46]。然而, 当前材料体系面临非特异性分布和网状内皮系统的快速清除导致肿瘤富集效率有限、体内代谢不可控及高浓度 Zn^{2+} 潜在毒性等临床转化瓶颈。

1.2 主动靶向

为了解决被动靶向策略的固有局限, 以实现更高特异性的药物递送, 科学家们开发了主动靶向策略, 通过化学或物理方法在纳米载体表面修饰配体, 使其能够特异性识别肿瘤细胞表面过表达的受体。借助配体-受体间高亲和力与选择性的相互作用, 经修饰的载体不仅能更有效地在肿瘤部位富集, 突破传统被动靶向对组织生理特性的依赖, 更能主动触发受体介导的内吞等细胞途径, 从而在细胞层面实现对载体的高效、特异性摄取, 最终显著提升靶点区域的药物浓度与治疗精准度。为后续在胞内特定环境中进行锌离子的可控释放、进而诱导“锌超载”效应奠定了至关重要的靶向性基础。目前已经报道的配体有叶酸 (folic acid, FA)^[47]、透明质酸 (hyaluronic acid, HA)^[18]、可内化的 RGD 肽 (internalizing RGD, iRGD)^[48] 等。

2020 年, Yan 等^[47] 将阿霉素前药顺式乌头酰阿霉素 (cis-aconityl-doxorubicin, CAD) 与锌基 MOFs 沸石咪唑酯骨架 8 (zeolitic imidazolate framework-8, ZIF-8) 结合, 并共价修饰 FA, 构建了靶向材料 CAD@ZIF-8-FA (图 2a)。该材料经由 FA 与肿瘤细胞表面 FA 受体结合实现靶向内吞。进入酸性溶酶体后, FA 层先解离, ZIF-8 逐步分解释放 Zn^{2+} 和前药 CAD。 Zn^{2+} 累积引发“锌超载”, 破坏离子稳态并加剧氧化应激, 协同促进肿瘤细胞死亡; 同时 CAD 水解释放活性阿霉素, 抑制 DNA 合成。FA 修饰使其表面呈负电, 减少正常细胞对材料的非特异性摄取。该研究证实了 FA 修饰的靶向增效作用, 并提出了 ZIF-8 载体通过 Zn^{2+} 释放与药物控释协同抗肿瘤的机制。

利用 FA 靶向的策略依赖于肿瘤是否高表达 FA 受体, 对受体低表达或不表达的肿瘤类型无效, 这就限制了其在多种肿瘤类型中的广泛应用。为克服单一受体靶向的局限性, Wu 等^[18] 利用 ZIF-8 自组装合成了 HA-ZIF-8 复合物@锌离子激活的 1 型葡萄糖转运蛋白 mRNA 切割脱氧核酶 (hyaluronic acid-ZIF-8 hybrid@ Zn^{2+} -activating glucose transporter

type 1 mRNA-cleaving DNAzyme, HZ@GD), 使用 HA 替代 FA 作为靶向配体, 靶向肿瘤细胞广泛高表达的 CD44 受体 (图 2b)。HA 亲水涂层会减少蛋白质吸附, 从而避免材料聚集, 延长了血液循环时间, 增强了 EPR 效应, 而且 HZ@GD 的粒径较小, 有利于材料的穿透效果。到达肿瘤部位后, 借助 HA 与 CD44 受体特异性结合进入细胞, 在溶酶体酸性环境的作用下, ZIF-8 结构发生解离, 释放大量 Zn^{2+} , 从而在肿瘤细胞内引发“锌超载”。“锌超载”通过干扰能量代谢途径抑制肿瘤生长: 一方面, Zn^{2+} 积累显著降低细胞内烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (氧化型) (nicotinamide adenine dinucleotide (oxidized form), NAD^+) 水平, 通过削弱电子的传递来减少 ATP 的生成; 另一方面, Zn^{2+} 使糖酵解过程中的关键酶 GAPDH 失活, 进而阻断糖酵解通路, 导致 ATP 生成减少和乳酸分泌下降, 最终引起肿瘤细胞能量衰竭。同时, 释放的 Zn^{2+} 作为必需辅因子, 激活负载的脱氧核酶 (DNAzyme) 特异性切割 1 型葡萄糖转运蛋白 (glucose transporter type 1, GLUT1) mRNA, 进一步抑制葡萄糖摄取, 实现对能量供应的上游阻断。该“锌超载”策略通过协同抑制糖酵解与葡萄糖转运, 在肿瘤细胞内引发系统性能量耗竭, 从而实现高效的抗肿瘤效果。

Li 等^[49] 进一步将 HA 靶向策略应用于更具挑战性的耐药性肺癌治疗, 利用锌基 MOFs ZIF-90, 修饰 HA 构建了 $^{\text{HA}}$ ZIF-90_{CRZ}@ICG 纳米系统。借助 HA 实现主动靶向, 显著增强纳米系统在耐药肿瘤细胞中的内吞。进入细胞后, 在溶酶体酸性环境作用下, ZIF-90 结构发生响应性降解, 释放大量 Zn^{2+} , 引发“锌超载”。 Zn^{2+} 通过破坏线粒体功能抑制肿瘤细胞能量代谢: 一方面, Zn^{2+} 积累导致线粒体膜电位下降和线粒体膜通透性转换孔开放, 引起线粒体结构损伤; 另一方面, Zn^{2+} 干扰使细胞内 ATP 水平显著降低, 进而抑制依赖 ATP 的 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 表达。P-gp 下调减少克唑替尼 (crizotinib, CRZ) 的外排, 提高细胞内药物蓄积, 从而逆转耐药。最终通过能量耗竭与药物增敏的联合机制, 实现对耐药肿瘤细胞的高效杀伤。这项研究推动了靶向纳米药物在克服肿瘤异质性及耐药性方面的临床应用进程。

近期研究中, Gong 等^[50] 进一步将 HA 的主动靶向能力与免疫调控策略深度融合, 使用 ZIF-8, 利用 HA 与 Zn^{2+} 配位构建了 siRNA^{PD-L1}@HA-ZIF-8 多功能纳米平台。HA 促进了纳米平台的富集与高效

摄取,同时还保护 siRNA 免受降解。当纳米平台被肿瘤细胞摄取后,其在胞内酸性环境下迅速解体,释放大量 Zn^{2+} ,从而引发细胞内“锌超载”。“锌超载”引起细胞内渗透压升高和 ROS 大量生成,进而通过激活 Caspase-1/消皮素 D (gasdermin D, GSDMD) 通路,触发肿瘤细胞发生焦亡。焦亡过程中细胞膜形成孔隙并破裂,释放乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、ATP、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 等炎症因子以及损伤相关分子模式,诱导免疫原性细胞死亡 (immunogenic cell death, ICD) 过程,进而促进树突状细胞

(dendritic cells, DCs) 成熟与 T 细胞浸润,实现对 TME 的逆转与治疗增强。该研究体现了 HA 不仅作为靶向配体,更推动了“锌超载”依赖性焦亡与免疫激活级联,构建了一个集靶向递送、金属离子释放、焦亡诱导与免疫调控于一体的多功能治疗系统。

从 FA 到 HA 的转变是基于肿瘤普适性的要求,后续还可以引入 iRGD 或核酸适配体 (aptamer, Apt) 等靶向剂,也体现了锌基纳米材料在设计靶向性这个方向上具有很大应用前景。

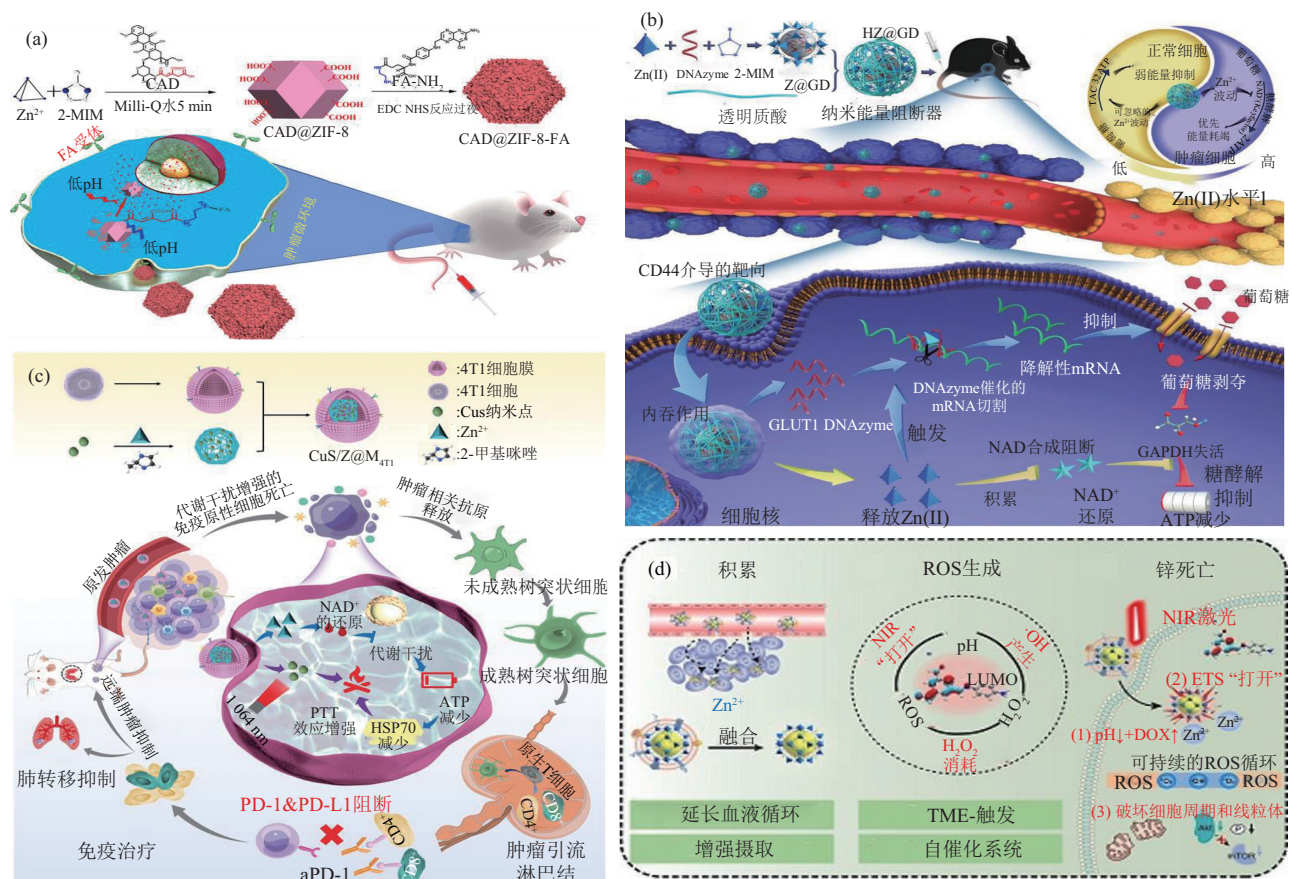


Fig. 2 Active targeting and biomimetic delivery strategies of nanocarriers

图2 纳米载体的主动靶向和仿生递送策略

(a) CAD@ZIF-8-FA通过FA进行主动靶向策略; (b) HZ@GD通过HA进行主动靶向策略; (c) CuS/ZnO@MnTi通过包被4T1细胞膜进行仿生递送策略; (d) ZDCIE通过包被EM进行仿生递送策略。2-MIM: 二甲基咪唑 (2-methylimidazole); CAD: 顺式乌头酰阿霉素 (cis-aconityl-doxorubicin); FA: 叶酸 (folic acid); pH: 酸碱值 (potential of hydrogen); DNAzyme: 脱氧核酶; TAC: 三羧酸循环 (tricarboxylic acid cycle); GLUT1: 1型葡萄糖转运蛋白 (glucose transporter type 1); NAD: 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide); GAPDH: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase); HSP70: 热休克蛋白70 (heat shock protein 70); PD-1: 程序性细胞死亡蛋白-1 (programmed cell death protein-1); PD-L1: 程序性细胞死亡配体-1 (programmed death-ligand 1); NIR: 近红外 (near-infrared); TME: 肿瘤微环境 (tumor microenvironment); ETS: 电子传递系统 (electron transport system); ROS: 活性氧类 (reactive oxygen species); ZDCIE: $\text{ZnO}(\text{DOX})@\text{COF}(\text{IG})@\text{EM}$ 。

1.3 仿生递送

主动靶向策略也存在一些不足, 例如FA靶向存在肝脏快速摄取的问题, 导致纳米颗粒的肿瘤摄取率降低^[51], HA的靶向特异性受限于CD44受体在部分正常组织(如成纤维细胞、免疫细胞)中也有表达, 且在不同肿瘤细胞中CD44受体表达水平不均。鉴于此, 为了进一步提高靶向递送效率, 细胞膜包被(cell membrane coating, CMC)仿生递送策略成为目前研究的热门方向^[52-53]。CMC是一种将天然细胞膜与纳米颗粒融合的表面功能化策略, 该方法通过分离并提取特定细胞(如红细胞、肿瘤细胞等)的膜囊泡, 再通过挤出、超声、微流控电穿孔等方式将其包被于纳米颗粒表面, 形成具有“核-壳”结构的仿生纳米系统。CMC的核心优势在于其赋予纳米颗粒一些特性, 例如增强纳米颗粒在体内的免疫逃逸能力, 延长纳米颗粒血液循环时间, 实现同源或异源靶向递送, 提升在病灶部位的蓄积等, 并具备一定的免疫调节功能^[54]。Wei等^[34]使用ZIF-8构建了一种仿生纳米平台硫化铜(copper sulfide, CuS)/Z@M_{4T1}, 通过4T1肿瘤细胞膜包被赋予其同源靶向与免疫逃逸能力, 显著提升了纳米平台在肿瘤细胞中的富集与内化(图2c)。进入肿瘤细胞后, 纳米平台在酸性溶酶体环境中迅速降解, 释放大量Zn²⁺, 引发细胞内“锌超载”。Zn²⁺通过干扰细胞代谢过程, 导致NAD⁺损失、乳酸生成减少以及ATP合成下降, 进而抑制热休克蛋白(heat shock proteins, HSPs)的表达, 削弱肿瘤细胞的热抵抗能力。与此同时, 纳米平台释放的硫化铜纳米点(copper sulfide nanodots, CuS NDs)在近红外光照射下产生光热效应, 由于HSPs表达受抑制, 光热疗法对肿瘤细胞的杀伤效果显著增强, 诱导强烈的ICD过程, 并激活DCs成熟与T细胞浸润, 从而实现协同抗肿瘤免疫应答。

使用4T1细胞膜包被时可能携带肿瘤相关抗原, 为了避免不必要的免疫反应或肿瘤再次生长转移, 可以选择使用红细胞膜(erythrocyte membrane, EM)作为包被层, 无肿瘤特异性抗原, 安全性更高。Xi等^[33]使用ZnO NPs构建了一种EM包被的纳米催化系统(ZnO (DOX) @COF (ICG) @EM, ZDCIE)用于肿瘤治疗(图2d)。由于EM源自体内红细胞, 在生理条件下具有免疫惰性, 能有效避免被免疫系统清除。EM包被的纳

米系统在体内循环时间显著延长, 同时也增强了对肿瘤组织的穿透能力。这一特性促进了ZnO NPs在肿瘤细胞内释放大量Zn²⁺, 同时借助共价有机骨架材料在近红外光照下持续产生ROS, 共同引发细胞内“锌超载”与ROS累积。Zn²⁺通过调控铁氧还蛋白2(ferredoxin 2, FDX2)/硫辛酸合成酶(lipoic acid synthetase, LIAS)信号通路, 损伤线粒体铁硫蛋白的合成, 破坏线粒体代谢与呼吸链功能。同时, 过量Zn²⁺与ROS通过激活检查点激酶2(checkpoint kinase 2, Chk2)/细胞分裂周期蛋白(cell division cycle, Cdc) 25C/Cdc2与Chk2/细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂1A(cyclin-dependent kinase inhibitor 1A, p21)/细胞周期蛋白B1(cyclin B1)信号通路, 阻滞细胞周期, 进一步强化抗肿瘤效果。该纳米系统通过EM包被实现的靶向递送与高效内化, 显著增强了Zn²⁺依赖性细胞死亡的发生, 为Zn²⁺干扰疗法提供了新的材料设计思路。

上文总结了多种锌基纳米材料递送方式的差异性, 这种差异性直接决定了其临床转化潜力。最开始的被动靶向策略, 主要依赖EPR效应实现肿瘤富集, 富集效率相对较低且时间长, 而且随着个体的不同也会展现不同的效果; 进一步的主动靶向策略, 通过表面修饰配体增强肿瘤细胞的特异性识别, 富集效率相比被动靶向有所提升, 但血液半衰期受配体稳定性影响; 而最新的仿生递送策略, 则利用天然细胞膜涂层赋予了纳米材料免疫逃逸和同源靶向的能力, 其肿瘤富集效率最高, 因其能有效避免免疫识别并减少正常器官的非特异性摄取, 所以脱靶毒性也是三者中最低的。综上所述, 仿生递送策略为锌基纳米材料的理性设计提供了更清晰的参考指引。

2 利用释放策略实现“锌超载”

上述表面修饰策略极大地优化了纳米材料向肿瘤细胞的递送效率, 解决了“如何到达”的问题。然而, 到达肿瘤部位后如何以最优方式在细胞内释放Zn²⁺并引发杀伤效应, 则是决定最终疗效的关键。按照Zn²⁺的释放机制, 释放策略可以分为环境响应型、离子置换型和生物调控型。

2.1 环境响应

内源性环境响应型纳米材料可以在微酸性的TME中实现材料精准降解, 外源性环境响应型纳

米材料可以利用近红外光深层穿透能力远程激活药物释放,显著提升了肿瘤治疗的时空精准性^[55]。

2.1.1 内源性环境响应

为了解决材料在血液循环中提前释放的局限性,新一代智能材料正致力于利用TME的独有特点,例如其微酸性的溶酶体环境,来触发材料的可控降解与药物释放。2022年,Lü等^[56]通过原位生长法,在氧化石墨烯(graphene oxide, GO)表面合成ZIF-8纳米颗粒,后修饰牛血清白蛋白制备了多功能纳米平台牛血清白蛋白修饰的还原氧化石墨烯(bovine serum albumin-reduced graphene oxide, BSArGO)@ZIF-8纳米片(nanosheets, NSs)。该平台通过瘤内直接注射确保Zn²⁺的局部高浓度递送,其中ZIF-8在酸性溶酶体环境中降解释放Zn²⁺,实现了“锌超载”。Zn²⁺大量释放后直接导致线粒体膜电位下降,ROS升高,揭示了“锌超载”作为独立治疗机制的可行性。为进一步拓展ZIF-8载体在系统给药中的潜力,并构建响应TME、整合多机制协同治疗的智能平台,Zhao等^[57]通过仿生生物矿化法合成了锰卟啉(Tetrakis (4-carboxyphenyl) porphyrin, TCPP-Mn)和葡萄糖氧化酶(glucose oxidase, Gox)共封装的酸响应材料(TCPP-Mn@GOx@ZIF-8, T@G@Z),用于多模态肿瘤治疗(图3a)。该材料通过尾静脉注射后,凭借EPR效应靶向并富集于肿瘤部位。在TME中载体ZIF-8发生酸响应,结构降解释放出Zn²⁺。由于Zn²⁺的大量释放,引发肿瘤细胞内ROS应激和线粒体功能障碍,实现了“锌超载”治疗。同时,材料还分解释放出了Gox与TCPP-Mn,形成了自级联产氧系统,在近红外光照射下进行光动力治疗(photodynamic therapy, PDT),通过协同效应产生良好的治疗效果。

随后的研究推动Zn²⁺从直接细胞毒性向调控细胞及激活免疫应答的方向发展。例如,Yang等^[58]构建了一种基于Zn²⁺掺杂并负载双硫仑(disulfiram, DSF)的介孔二氧化硅纳米平台DSF@树枝状介孔二氧化硅纳米颗粒(dendritic mesoporous silica nanoparticles, Zn-DMSNs),可以在TME中特异性响应实现药物的精准释放与激活(图3b)。在弱酸性环境中,纳米平台骨架中的Zn—O键发生酸解释放出Zn²⁺,同时负载的DSF在高GSH浓度环境中代谢为二硫代氨基甲酸酯,两者在肿瘤部位发生原位螯合反应,生成高毒性的双

硫仑-锌螯合复合物(zinc-diethyldithiocarbamate, ZnET),该复合物能有效诱导肿瘤细胞凋亡和坏死。同时,过量的Zn²⁺能够激活肿瘤细胞的自噬过程,被激活的自噬进一步放大并诱导了ICD过程的发生。最终实现了化疗(chemotherapy, CHT)与免疫治疗的高效协同,具有显著的治疗效果,并有效抑制了远端转移瘤的生长。

为了进一步发挥Zn²⁺在调节TME中的潜力,科学家开始探索将Zn²⁺与其他具有免疫调控功能的分子进行协同递送与释放。例如,Zhang等^[42]利用没食子酸(gallic acid, GA)与Zn²⁺的配位作用构建了一种配位聚合物纳米粒子藤黄酸-锌(gambogic acid-zinc, GAZn)-聚乙二醇配位聚合物(polyethylene glycol coordination polymer, PEG) NPs,在TME中GA与Zn²⁺酸响应释放后,Zn²⁺协同GA激活cGAS-干扰素基因刺激蛋白STING(stimulator of interferon genes, STING)免疫信号通路,促进DCs成熟及T细胞浸润,将肿瘤相关巨噬细胞极化为抗肿瘤的M1型,逆转免疫抑制微环境;同时GA靶向抑制HSPs的表达,克服了肿瘤的热抵抗,从而显著增强了高强度聚焦超声的局部消融效果,最终通过双重机制显著抑制肿瘤的转移复发。这些研究阐释了Zn²⁺在肿瘤免疫调控中的核心作用与机制,共同构成了基于Zn²⁺化学免疫调节功能的完整理论框架和应用体系。

随着对单一离子治疗局限性的深入认识,仅依赖Zn²⁺虽可诱导肿瘤细胞损伤,但在调节TME方面常显得作用单一、效率有限,难以全面克服肿瘤异质性与免疫抑制机制。因此,当前研究已从单一离子功能的挖掘,转向Zn²⁺与其他生物活性离子的协同应用,以期构建多离子协同治疗体系,实现对TME的系统化调控。这一策略的核心在于整合不同离子的独特生物学效应,实现功能互补与协同增效,从而更系统性地重塑TME,激发持续的抗肿瘤免疫应答,展现出广阔的治疗前景。

Zn²⁺与其他离子联用策略包括直接强化杀伤和系统激活免疫,最初的研究侧重于利用离子协同增强原发性杀伤效果。例如Ding等^[39]设计了能够同时干扰多条能量供应通路的纳米体系。使用硫化锌(zinc sulfide, ZnS)与ZIF-8作为Zn²⁺供体,通过水热法及层层自组装法合成了具有核壳结构的纳米颗粒ZnS@ZIF-8@磷酸钙(calcium phosphate, CaP)(ZSZC NPs),用于肿瘤能量耗竭治疗(图

3c)。该材料在TME中酸响应分解释放 H_2S 、 Ca^{2+} 和 Zn^{2+} , 实施了“多通道能量耗竭”治疗策略。 H_2S 与 Ca^{2+} 协同破坏线粒体功能、抑制氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)过程, Zn^{2+} 则同时抑制糖酵解通路中的两种关键酶GAPDH和乳酸脱氢酶A(lactate dehydrogenase A, LDHA)的活性, 彻底切断肿瘤细胞的能量来源。这种联合作用在体内外均实现了对肿瘤的完全抑制和显著杀伤, 有效阻止了肿瘤生长, 并诱导了酸化和钙化等不可逆的细胞死亡过程。在 Zn^{2+} 、 Ca^{2+} 与 H_2S 的协同作用下, 该研究从能量代谢层面实现了对肿瘤细胞的“双重封锁”, 为开发高效、低毒的肿瘤代谢干预疗法提供了新范式。

通过对离子协同机制的探索, 已从直接的细胞杀伤效应, 转向更为关键的系统性免疫激活潜能, 这已成为该领域新的研究热点。Yang等^[59]通过水热法合成了锌锰氧化物纳米颗粒(zinc-manganese oxide nanoparticles, ZMONPs), 用于前列腺癌治疗。该材料在TME中酸响应分解释放出 Zn^{2+} 与 Mn^{2+} , Zn^{2+} 通过促进ROS生成, 激活泛素-蛋白酶体系, 诱导雄激素受体(androgen receptor, AR)降解, 直接抑制肿瘤生长; 同时, Mn^{2+} 增强cGAS对DNA的敏感性, 激活DCs成熟及T细胞浸润, 激活抗肿瘤免疫应答; 二者协同作用, 既通过AR降解抑制肿瘤信号通路, 又通过免疫激活重塑TME, 最终实现协同抗前列腺癌效果。但其对TME多重免疫抑制特性的逆转能力仍有限。为了实现更全面的TME重构与免疫激活, Qiu等^[41]通过 Zn^{2+} 配位反应和薄膜分散法合成了 Zn^{2+} 配位脂质纳米颗粒(A- CaO_2 -Zn-lipid nanoparticle (LNP)), 用于肿瘤金属免疫治疗(图3d)。该材料在TME中酸响应分解释放出 Zn^{2+} 、 Ca^{2+} 、 O_2 与STING激活剂(diABZI STING agonist-2, diABZI-2), 在缓解TME缺氧的同时, Zn^{2+} 与 Ca^{2+} 协同激活ICD过程, diABZI-2激活cGAS-STING通路, 三者共同重塑了TME, 增强抗肿瘤免疫应答。

然而, 上述策略仍在一定程度上依赖于外源性免疫刺激剂, 为了不再靠外力驱动, 而是纯粹依靠离子的自身作用影响细胞内的生理活动, Chen等^[38]通过共沉淀法合成了酸响应性锌镍双金属氢氧化物($\text{ZnNi}(\text{OH})_4$)纳米片, 用于肿瘤免疫治疗。该纳米片在弱酸性TME中可响应性分解释放 Zn^{2+} 和 Ni^{2+} , 通过协同离子效应高效诱导肿瘤细胞

死亡。首先, 释放出的 Ni^{2+} 能够通过诱导内质网应激和抑制自噬通量, 削弱肿瘤细胞对焦亡的抵抗; 另外, 还可以通过竞争性结合金属硫蛋白, 置换并释放细胞内的 Zn^{2+} , 进一步增强“锌超载”。同时, 释放出的 Zn^{2+} 能够诱导线粒体损伤和ROS爆发, 也会加剧内质网应激。两条途径不仅实现了高效的肿瘤细胞杀伤, 还引发了大量炎症因子和损伤相关分子模式的释放, 显著促进DCs成熟及 CD8^+ T细胞浸润, 有效重塑了肿瘤免疫抑制微环境。更重要的是, 该策略与抗程序性死亡受体-1抗体(anti-programmed cell death protein 1 antibody, $\alpha\text{PD-1}$)联合应用后表现出强大的协同抗肿瘤效应, 不仅能够有效清除原位肿瘤, 还能显著抑制远端转移瘤的生长, 展现出良好的临床转化潜力。

综上所述, 这些工作均依赖于微酸性的TME来触发材料的降解, 精确调控 Zn^{2+} 在肿瘤部位的释放, 不仅证明了 Zn^{2+} 本身能直接杀伤肿瘤, 更能作为强有力的免疫调节剂, 为后续开发更复杂、更可控的释放系统提供了原理验证和设计基础。

2.1.2 外源性环境响应

近红外光响应材料作为智能药物递送系统的一种, 具有多项显著优势: 其长波长可有效降低光散射与吸收, 从而实现更深的组织穿透深度, 并避免紫外线或可见光对细胞和组织的损伤; 通过近红外光进行时空精准调控, 能够实现药物的按需、定位释放, 极大提高了治疗的靶向性与安全性^[60]。2023年, Feng等^[61]开发了一种核壳结构的纳米平台, 创新性地引入近红外光热效应, 构建了“酸响应与热增强”协同调控的 Zn^{2+} 释放系统。在金纳米棒表面包被锌氢氧化物, 随后加入铈离子构建了ACZ-P纳米平台, 通过尾静脉注射并借助EPR效应在肿瘤部位富集, 其Ce/Zn基复合材料外壳在TME中酸响应分解, 释放 Zn^{2+} , 同时近红外光照射金纳米棒产生的光热效应可进一步促进Zn—O键的断裂, 加速 Zn^{2+} 的释放, 最后在双响应下实现“锌超载”治疗。这一研究实现了从环境响应到时空精准调控、从单一机制到多元协同的系统化升级。

当前对 Zn^{2+} 作用的认识正经历转变: 从早期主要关注的“杀伤性离子”, 即通过诱导氧化应激和线粒体损伤直接杀伤肿瘤细胞, 逐渐拓展为具有多重生物学效应的“调控性信号分子”^[62-63]。 Zn^{2+} 可靶向肿瘤代谢关键酶, 例如Meng等^[64]构建了洛

尼达明 (lonidamine, LND) @中空介孔普鲁士蓝 (hollow mesoporous Prussian blue, HMPB) -Zn 纳米系统, 用于黑色素瘤治疗。该纳米系统中的 Zn^{2+} 通过离子交换方式掺杂于 HMPB 骨架中合成了 HMPB-Zn NPs。该材料中, 不稳定的 $\text{Zn}-\text{C}\equiv\text{N}-\text{Fe}$ 配位键可在肿瘤微酸环境下发生断裂, 从而实现 Zn^{2+} 的响应性释放。同时该材料具有优异的光热转换性能, 在近红外光照射下产生高热, 可加速

破坏配位键, 实现 Zn^{2+} 的协同释放。释放的 Zn^{2+} 可抑制关键酶 GAPDH 与 LDHA 的活性来阻断糖酵解通路, 实现阻断能量供应的目的。同时 Zn^{2+} 还会诱导氧化应激与线粒体功能障碍, 升高细胞内 ROS 水平。此外 Zn^{2+} 还会下调缺氧诱导因子 1α (Hypoxia-inducible factor $1-\alpha$, HIF- 1α) 信号通路, 从而抑制细胞的增殖。这些机制共同构成 Zn^{2+} 驱动的多靶点协同治疗体系。

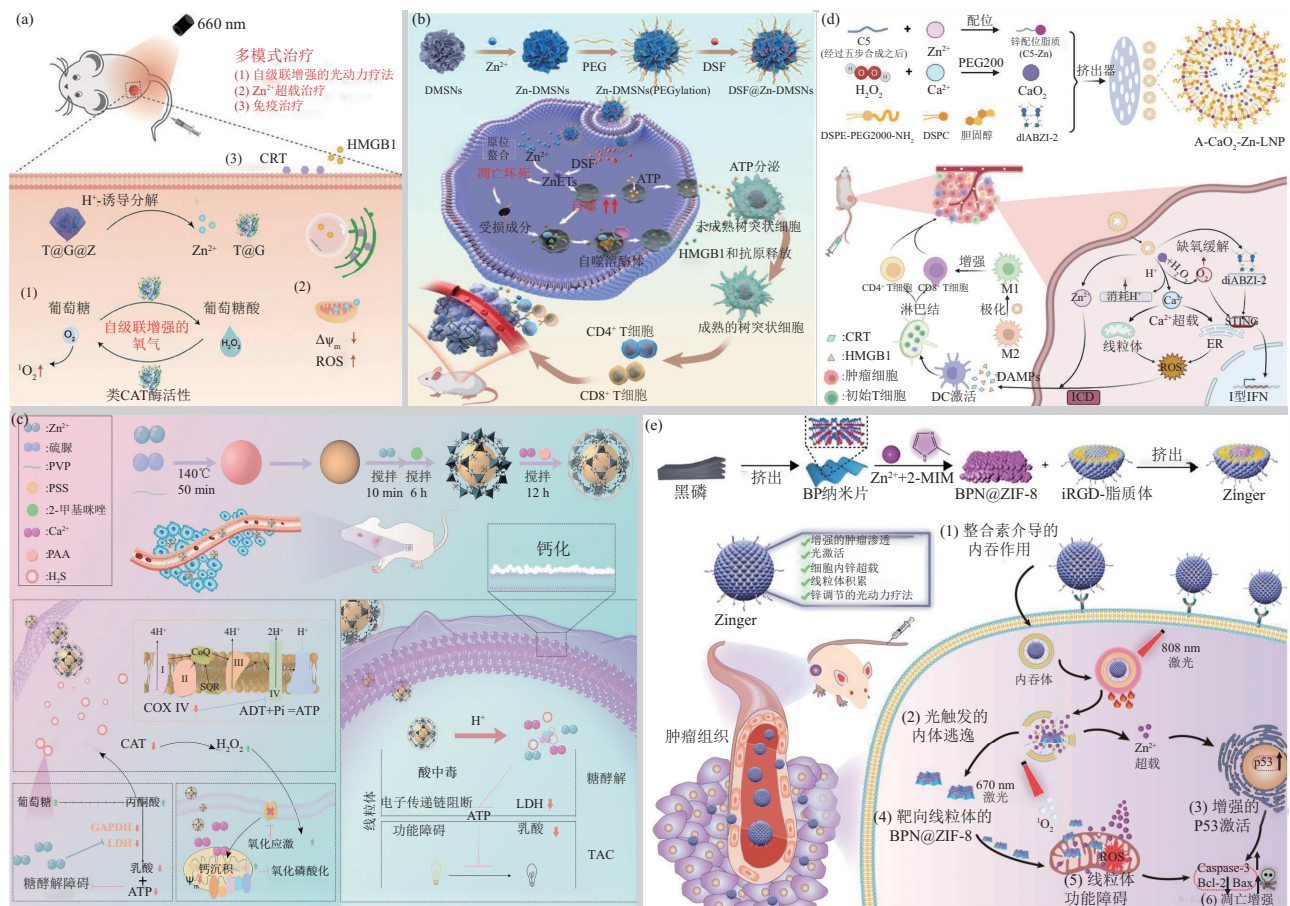


Fig. 3 Environmental-responsive release strategies of nanocarriers

图3 纳米载体的环境响应释放策略

(a) T@G@Z通过酸响应实现“锌超载”; (b) DSF@Zn-DMSNs通过酸响应实现“锌超载”; (c) ZSNC NPs通过酸响应实现“锌超载”与 Ca^{2+} 的协同治疗策略; (d) A- CaO_2 -Zn-LNP通过酸响应实现“锌超载”与 Ca^{2+} 的免疫激活策略; (e) 纳米机器人Zinger通过酸与近红外光双响应实现“锌超载”。CRT: 钙网蛋白 (calreticulin); HMGB1: 高迁移率族蛋白B1 (high mobility group box 1); CAT: 过氧化氢酶 (catalase); ROS: 活性氧类 (reactive oxygen species); T@G@Z: (TCPP-Mn@GOx@ZIF-8); DMSNs: 树枝状介孔二氧化硅纳米颗粒 (dendritic mesoporous silica nanoparticles); PEG: 聚乙二醇 (polyethylene glycol); DSF: 双硫仑 (disulfiram); DSPC: 1,2-二硬脂酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱 (1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine); diABZI-2: 二氨基苯并咪唑STING激动剂2 (diABZI STING agonist-2); Type I IFN: I型干扰素 (type I interferon); ICD: 免疫原性细胞死亡 (immunogenic cell death); DAMPs: 损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns); PVP: 聚乙烯吡咯烷酮 (polyvinylpyrrolidone); PSS: 聚苯乙烯磺酸盐 (poly (sodium styrenesulfonate)); PAA: 聚丙烯酸 (polyacrylic acid); LDH: 乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase); GAPDH: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase); TAC: 三羧酸循环 (tricarboxylic acid cycle); BP: 黑磷 (black phosphorus); 2-MIM: 2-甲基咪唑 (2-methylimidazole); iRGD: 可内化的RGD肽 (internalizing RGD); Caspase-3: 胱天蛋白酶3 (Caspase-3); Bcl-2: B细胞淋巴瘤2 (B-cell lymphoma 2); Bax: Bcl-2相关X蛋白 (Bcl-2-associated X protein)。

上述研究充分展现了“锌超载”在引发代谢紊乱及激活系统性免疫方面的巨大潜力。然而,要实现杀伤效应的最大化并精准调控细胞命运,必须将 Zn^{2+} 的作用定位到其最关键的攻击靶点——线粒体^[65]。已有研究正朝着这一“精准打击”的方向深入,通过对纳米材料的设计将 Zn^{2+} 直接递送至线粒体,从而极大地增强其治疗效能。例如,Zhou等^[48]采用原位生长法将ZIF-8与黑磷纳米片(black phosphorus nanosheets, BPNs)共封装形成BPN@ZIF-8纳米复合物,表面包封iRGD功能化的脂质体合成了一种环境双响应控释的纳米机器人Zinger(图3e)。一方面,在TME中Zinger的ZIF-8骨架会逐步解离。另一方面,外源性近红外光照射下会触发BPNs的光热效应,促使脂质体破裂释放BPN@ZIF-8,显著加速了ZIF-8的分解,从而实现 Zn^{2+} 的爆发式释放。此外,Zinger通过正电性与带负电的线粒体膜之间的静电作用,主动靶向并富集于线粒体部位,直接诱导了线粒体膜电位下降与功能障碍,ROS大量生成,并通过调控p53/B细胞淋巴瘤2(B-cell lymphoma 2, Bcl-2)/Caspase-3通路促进细胞凋亡,实现了优异的级联抗肿瘤效果。更进一步的研究则致力于将线粒体破坏与免疫激活相耦合,不仅杀死细胞,更旨在诱发机体免疫系统。例如Guo等^[66]利用ZIF-8物理吸附药物巴诺萘醌(banoxantrone, AQ4N)与光敏剂IR-780碘化物(IR-780 iodide, IR780),最后引入多巴胺构建了一种可多阶段、多响应分解的纳米激活剂聚多巴胺工程化的ZIF-8纳米颗粒共负载AQ4N和IR780 (polydopamine-engineered zeolitic imidazolate framework-8 nanoparticles co-loaded with AQ4N and IR780, DZ@A7)。首先该材料中的锌源ZIF-8会在TME中逐渐解离,其次聚多巴胺壳层会与胞内GSH发生氧化还原反应,消耗GSH的同时加速壳层降解,此外,材料在近红外光照射下产生光热效应,会加速ZIF-8骨架与壳层的降解,实现了 Zn^{2+} 的快速大量爆发。最终在PDT、“锌超载”、CHT三重协同机制下激活S-亚硝基化的干扰素基因刺激蛋白(S-nitrosylated stimulator of interferon genes, S-STING)免疫通路,促进DCs成熟及T细胞浸润,最终实现高效的原发肿瘤清除、转移抑制及长效抗肿瘤免疫。

2.2 离子置换

与环境响应释放策略相比,“离子置换”机制

的设计更为巧妙。由于肿瘤细胞(如乳腺癌细胞)的线粒体是铜富集的关键细胞器,而且 Zn^{2+} 也是直接作用于线粒体。所以可以利用肿瘤细胞内过度表达的特定金属离子(如 Cu^{2+})作为内源性触发器,通过 Zn^{2+} 与它们的置换反应,实现 Zn^{2+} 的精准、快速释放及其协同功能的瞬时激活。

基于此理念,Lei等^[67]和Xie等^[68]分别设计了基于天然或药用分子的锌配位纳米系统,展示了离子置换策略在代谢干预与TME调控方面的巨大潜力。首先,Lei等^[67]通过 Zn^{2+} 与天然二肽肌肽(carnosine, Car)配位自组装,合成了金属药物网络(metallo drug network, Zn-Car MNs)纳米棒(图4a)。Zn-Car MNs进入肿瘤细胞后,由于Zn-Car MNs带正电荷,有利于靶向到达线粒体部位,此时 Cu^{2+} 表现出对Car配体中的咪唑氮更高的结合亲和力,并且其配合物稳定常数显著高于 Zn^{2+} ,因此 Cu^{2+} 能够发生竞争性配位,导致Zn-Car结构瓦解,同时微酸环境也会加速Zn-Car MNs中 Zn^{2+} 的释放,从而共同释放出 Zn^{2+} 和Car,同时消耗细胞内游离 Cu^{2+} 。这一离子置换过程具有高选择性,且置换速率快,可实现铜依赖性药物释放。铜耗竭直接抑制细胞色素C氧化酶的活性,阻碍OXPHOS过程;释放的 Zn^{2+} 通过干扰 NAD^+ 代谢抑制糖酵解过程,Car本身可以降低细胞内乳酸含量来抑制糖酵解过程。两者协同导致肿瘤细胞ATP生成严重受阻,同时引起线粒体膜电位下降、ROS升高,最终诱导细胞凋亡。为了进一步挖掘其潜力,以克服肿瘤复杂性,实现抗肿瘤、抗菌与抗转移的功能集成,Xie等^[68]通过 Zn^{2+} 与铜螯合剂D-青霉胺(D-penicillamine, D-PEN)在碱性条件下配位,合成了Zn-PEN纳米纤维(图4b)。该材料作为“金属螯合疗法”的载体,通过特异性螯合肿瘤细胞线粒体内的 Cu^{2+} 实现 Cu^{2+} 耗竭与 Zn^{2+} 的释放,实现了三重效果:a.同时抑制OXPHOS和糖酵解诱导乳腺癌肿瘤细胞死亡;b.利用释放的 Zn^{2+} 杀死肿瘤内的细菌,消除其促进肿瘤免疫逃逸的作用;c. Cu^{2+} 耗竭抑制上皮间质转化过程,同时 Zn^{2+} 会激活cGAS-STING免疫通路。以上3条途径协同实现了高效的转移抑制。综上所述,这种通过离子置换在肿瘤局部实现“锌超载”的治疗策略,利用肿瘤细胞特有的“高铜”代谢特性,作为触发机制,达成精准靶向释放,代表了锌离子干扰疗法从单一的递送到智能化、协同化方向的发展。

2.3 生物调控

锌转运蛋白（尤其是介导 Zn^{2+} 外排的锌转运蛋白（zinc transporter, ZnT）家族）是维持肿瘤细胞锌稳态的关键“分子泵”。锌转运蛋白对 Zn^{2+} 的主

动清除能力，是外源性锌递送策略的主要生物学瓶颈。细胞可通过该机制迅速排出超载的锌离子，维持自身稳态并引发耐药。

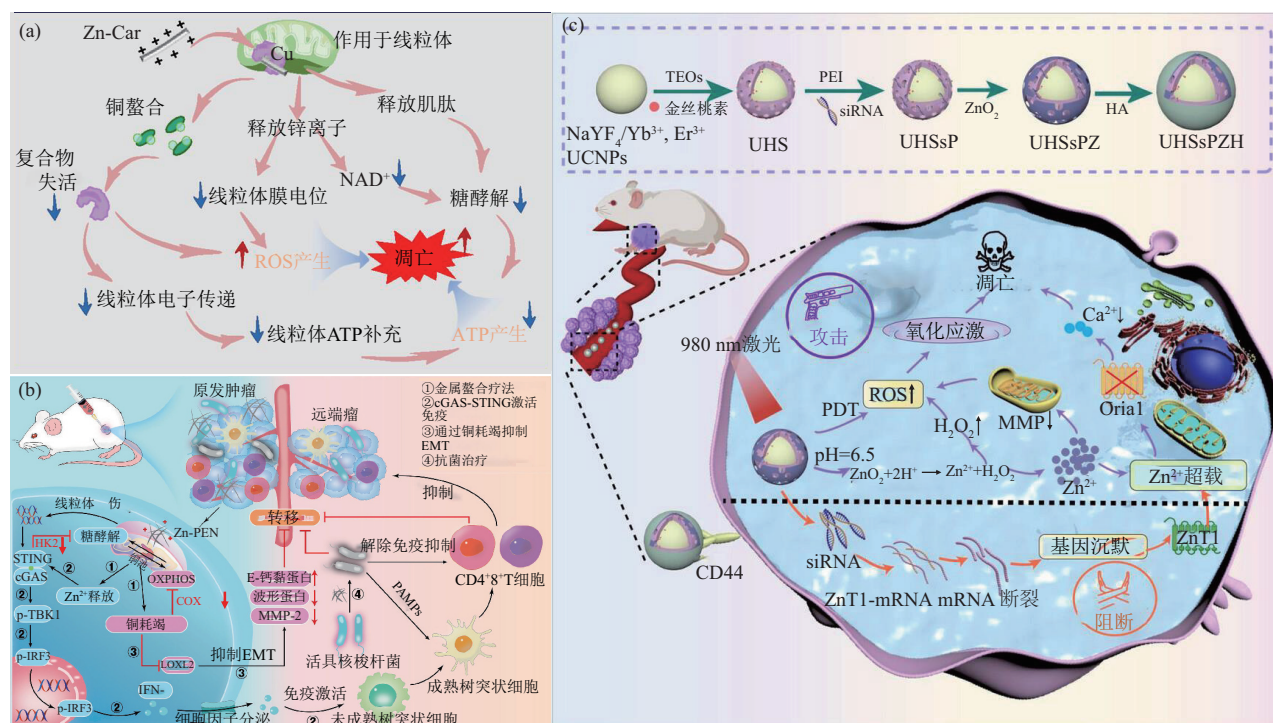


Fig. 4 Ion exchange and biological regulation release strategies of nano carriers

图4 纳米载体的离子置换与生物调控释放策略

(a) Zn-Car MNs通过离子置换实现“锌超载”；(b) Zn-PEN通过离子置换实现“锌超载”；(c) UHSsPZH NPs通过调控细胞生理活动实现“锌超载”。NAD⁺：烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（氧化型）（nicotinamide adenine dinucleotide (oxidized form)）；ROS：活性氧类（reactive oxygen species）；MMP-2：基质金属蛋白酶2（matrix metalloproteinase-2）；PAMPs：病原相关分子模式（pathogen-associated molecular patterns）；LOXL2：赖氨酰氧化酶样蛋白2（lysyl oxidase like 2）；IFN- β ： β 干扰素（interferon- β ）；p-IRF3：磷酸化干扰素调节因子3（phosphorylated interferon regulatory factor 3）；p-TBK1：磷酸化TANK结合激酶1（phosphorylated TANK-binding kinase 1）；COX IV：细胞色素c氧化酶亚基IV（cytochrome c oxidase subunit IV）；TEOs：正硅酸四乙酯（tetraethyl orthosilicate）；PEI：聚乙烯亚胺（polyethylenimine）；HA：透明质酸（hyaluronic acid）；PDT：光动力学疗法（photodynamic therapy）；MMP：线粒体膜电位（mitochondrial membrane potential）；Orla1：钙释放激活钙通道蛋白1（calcium release-activated calcium channel protein 1）。

因此，突破这一瓶颈的关键在于从“递送材料设计”转向“干预稳态”。最新策略不再单纯依赖提高 Zn^{2+} 输入，而是通过特异性沉默或抑制锌转运蛋白，主动“关闭”肿瘤细胞的锌清除通道。这种生物学调控与化学递送的结合，旨在将肿瘤细胞锁定在不可逆的锌毒性环境中，是“锌超载”疗法向精准调控发展的重要方向。例如，Jiang 等^[36] 采用层层自组装策略以上转换纳米颗粒为核心，随后由内向外依次为：介孔 SiO_2 负载有金丝桃素、聚乙烯亚胺（polyethylenimine, PEI）层、 ZnO_2 层作为 Zn^{2+} 供体、HA 层，共同构建了一种多功能纳米复

合材料上转换纳米颗粒-金丝桃素@介孔二氧化硅@聚乙烯亚胺-小干扰 RNA@过氧化锌@透明质酸（UCNPs-Hy@mSiO₂@PEI-siRNA@ZnO₂@HA, UHSsPZH），整合了“攻击”与“阻断”双重功能模块（图4c）。“攻击”方面： ZnO_2 在肿瘤微酸环境中分解产生 Zn^{2+} ，“锌超载”会破坏锌稳态、抑制电子传递链并促进内源性 ROS 产生；“阻断”方面：释放的 siRNA 沉默锌转运蛋白 *ZnT1* 基因表达，阻断肿瘤细胞外排过量 Zn^{2+} 的能力。这种“阻断外排”与“主动攻击”的协同作用导致 Zn^{2+} 持续超载、氧化应激放大、线粒体损伤和氨基酸代谢紊

乱, 最终高效诱导肿瘤细胞凋亡。该工作标志着 Zn^{2+} 治疗策略从单纯依赖化学材料输入 Zn^{2+} 的“单向攻击”, 进化到了同时利用生物技术抑制 Zn^{2+} 外排的“双向调控”。启示未来设计新型 Zn^{2+} 抗癌药物不仅需要考虑“如何送进去”, 更需思考“如何留下来”。通过精准靶向锌稳态调控网络的关键节点, 有望实现对肿瘤细胞的清除, 为开发克服肿瘤耐药性、高效低毒的锌基纳米材料提供了极具前景的方向。

3 挑战与展望

基于“锌超载”的肿瘤离子干扰疗法取得了良好的治疗效果(表1), 展现出多机制协同、高效抑瘤和激活免疫的独特优势, 但其迈向临床转化仍面临许多挑战。

a. 纳米材料的系统毒性: Zn^{2+} 是人体必需的微量元素, 但是过量 Zn^{2+} 可能对具有分泌功能的正常细胞(如神经元、前列腺细胞)造成功能紊乱, 而且会破坏其他必需微量元素(尤其是铜)的吸收^[69]。首先, 多种锌基纳米材料(如未修饰的ZIF-8、稳定性较高的 ZnO NPs等)在生理环境下降解缓慢, 易在肝脏和肾脏中长期蓄积, 可能诱发慢性炎症从而增加机体代谢负担。其次, ZIF-8在高浓度下已表现出明确的细胞毒性, 而 ZnO_2 NPs的疗效也依赖大量的 Zn^{2+} 释放, 但目前各类材料的最大耐受剂量尚不明确。第三, 经全身血液循环的锌基纳米材料在非靶组织中的积累和不可控释放可能引发严重的脱靶效应。虽然诸多研究通过增强靶向性和改善生物相容性来规避此问题, 但这些策略在复杂的体内环境中仍需进一步提高其特异性和效率。如何实现锌离子在肿瘤部位的精准、可控释放, 同时保证其在血液循环中的高度稳定性, 是降低系统毒性的关键。

b. 肿瘤耐药性: 肿瘤细胞具有高度异质性, 可能通过多种机制对 Zn^{2+} 治疗产生耐受。其一, 锌稳态补偿机制: 肿瘤细胞可能通过上调锌外排泵或其他金属硫蛋白的表达来抵抗“锌超载”, 因此单一依赖输送 Zn^{2+} 可能不足以引发不可逆的损伤。其二, 代谢重编程与旁路激活: 当糖酵解过程被 Zn^{2+} 抑制时, 肿瘤细胞可能通过增强OXPHOS进行代偿, 反之亦然。因此, 需要设计能同步双重甚至多重协同抑制代谢通路的策略。其三, 免疫抑制微环境的重塑: Zn^{2+} 治疗激活的免疫应答可能被TME中的免疫抑制细胞因子所抵消, 导致疗效下降。这要

求未来的治疗策略要将 Zn^{2+} 杀伤与免疫疗法(如与程序性细胞死亡配体-1(programmed death-ligand 1, PD-L1) siRNA结合或激活cGAS-STING通路)深度结合。

c. 锌离子的特殊性: 如何在不扰乱全身锌稳态的前提下, 实现肿瘤局部的锌超载。其一, 肿瘤细胞进行锌外排时, 排出的过量锌是否会对周围正常组织的锌稳态造成影响; 其二, 长期锌超载治疗可能触发如金属硫蛋白上调、锌转运蛋白重塑等后果, 从而导致肿瘤产生锌耐受而降低疗效。

d. 聚焦临床转化的可行性问题: 锌基纳米材料可以在实体肿瘤中实现靶向性并基本代谢完全, 但仍缺乏系统的药代动力学研究、在肿瘤部位的实际释放效率评估以及代谢途径的具体机制分析, 另外长期滞留体内的毒性问题也需更深入研究。

为解决上述挑战, 未来的研究可集中于以下几个方向:

a. 智能化递送系统: 开发更精准的纳米载体, 不仅限于酸响应和近红外光响应, 还可对TME中特异性过表达的酶(如透明质酸酶等)或高水平ROS等信号响应, 实现更高阶的控释。

b. 耐药性逆转联合策略: 将锌基纳米药物与已临床应用的可以改善耐药性的药物(如P-gp抑制剂)或免疫检查点抑制剂(如 $\alpha\text{PD-1}$)联用, 为克服耐药提供新方法。

c. 诊断与治疗一体化: 利用 Zn^{2+} 或其配体固有的成像特性(如 $\text{Mn}^{2+}/\text{Zn}^{2+}$ 用于磁共振成像), 或整合其他造影剂, 实时监控药物在体内的分布、释放动力学及治疗效果, 为实现个性化给药、调整剂量、提高疗效、降低毒性提供依据。

d. 深入探索生物学机制: 仍需更深入地阐明 Zn^{2+} 在亚细胞器(特别是线粒体、细胞核)水平的确切作用机制及其与各种细胞死亡通路(如凋亡、焦亡、铁死亡等)的交叉作用, 为合理设计新方案提供坚实理论基础。

e. 人工智能的合理运用: 人工智能及机器学习在锌基纳米材料设计上展现出广阔前景, 可用于材料组成筛选、释放行为预测、结构-功能关系建模、毒性评估和个体化治疗优化等, 从而加速从实验室研究向临床应用的跨越。

相信随着相关研究的不断深入, 锌离子干扰疗法终将成为肿瘤综合治疗体系中不可或缺的一环, 为攻克恶性肿瘤提供一种高效、安全且可应用于临床的治疗方法。

Table 1 Design strategies for achieving “zinc overload” by zinc-based nanomaterials

表1 锌基纳米材料实现“锌超载”的设计策略

设计策略	材料类型	所构建的纳米材料	实现“锌超载”的作用机制	主要治疗模式	肿瘤模型	疗效	参考文献
被动靶向	锌基氧化物	ZnO NP	通过EPR效应富集在肿瘤部位	锌超载	非小细胞肺癌、宫颈癌、普适性诱导肿瘤细胞舌鳞癌、尿路上皮癌、凋亡鼻中隔鳞癌、咽鳞癌	[17]	
主动靶向	锌基MOF	CAD@ZIF-8-FA	FA靶向肿瘤细胞表面的叶酸受体	锌超载+CHT	三阴性乳腺癌	选择性抑制肿瘤细胞	[47]
	锌基MOF	HZ@GD	HA靶向肿瘤细胞表面的CD44受体	锌超载	小鼠黑色素瘤	体内抑瘤率80.8%	[18]
	锌基MOF	^{HA} ZIF-90 _{CRZ} @ICG	HA靶向肿瘤细胞表面的CD44受体	锌超载+PDT	ALK阳性肺癌	体内抑瘤率83%	[49]
	锌基MOF	siRNA ^{PD-L1} @HA-ZIF-8	HA靶向肿瘤细胞表面的CD44受体	锌超载+免疫疗法	4T1小鼠乳腺癌	治疗组60 d生存率超50%	[50]
仿生递送	锌基MOF	CuS/Z@M ₄ Tl	包被4T1肿瘤细胞膜提升材料的富集与内化	锌超载+PTT	4T1小鼠乳腺癌	体内抑瘤率83.4%	[34]
	锌基氧化物	ZnO(DOX)@COF(ICG)@EM	包被EM延长体内循环时间	锌超载+CHT	4T1小鼠乳腺癌	体内抑瘤率83.8%	[33]
内源性环境响应	锌基MOF	BSArGO@ZIF-8	ZIF-8酸响应降解释放Zn ²⁺	锌超载+PTT	口腔癌、舌鳞癌	体内瘤重减少70%	[56]
	锌基MOF	TCPP-Mn@GOx@ZIF-8	ZIF-8酸响应降解释放Zn ²⁺	锌超载+PDT+免疫疗法	4T1小鼠乳腺癌	显著抑制肿瘤生长与肺转移	[57]
	锌基氧化物	DSF@Zn-DMSNs	Zn-O键酸响应断裂释放Zn ²⁺	锌超载+免疫疗法	CT-26小鼠结肠直肠癌	单侧肿瘤抑制率83.1%，双侧原发抑制率56.9%	[58]
	Zn ²⁺ 配位聚合物	GAZn-PEG	配位键酸响应断裂释放Zn ²⁺	锌超载+免疫疗法	宫颈癌、卵巢癌	小鼠治愈率50%	[42]
	锌基硫化物	ZnS@ZIF-8@CaP	ZIF-8与ZnS酸响应分解释放Zn ²⁺	锌超载+钙超载+气体疗法	4T1小鼠乳腺癌	体内抑瘤率83%	[39]
	锌基氧化物	ZMONPs	酸响应分解释放Zn ²⁺	锌超载+免疫疗法	前列腺癌	体内抑瘤率35.21%	[59]
	Zn ²⁺ 配位化合物	A-CaO ₂ -Zn-LNP	配位键酸响应断裂释放Zn ²⁺	锌超载+免疫疗法	CT-26小鼠结肠直肠癌	体内12天开始瘤重显著降低	[41]
	锌基氢氧化物	ZnNi(OH) ₄	酸响应分解释放Zn ²⁺	锌超载+免疫疗法	4T1小鼠乳腺癌	显著抑制远端肿瘤生长	[38]
外源性环境响应	锌基氢氧化物	Au@Ce/ZnO	酸及近红外光照射加速Zn ²⁺ 的释放	锌超载+PTT+CDT	骨肉瘤	显著抑制肿瘤生长	[61]
	Zn ²⁺ 配位化合物	LND@HMPB-Zn	酸及近红外光照射使Zn-C≡N-Fe配位键断裂释放Zn ²⁺	锌超载+PTT	B16小鼠黑色素瘤	显著抑制肿瘤生长	[64]
	锌基MOF	BPN@ZIF-8	酸及近红外光照射加速ZIF-8分解释放Zn ²⁺	锌超载+PTT+PDT	MCF-7人乳腺癌	瘤重减少88.6%	[65]
	锌基MOF	DZ@A7	酸及近红外光照射加速ZIF-8分解释放Zn ²⁺	锌超载+PDT+免疫疗法	4T1小鼠乳腺癌	体内抑瘤率79.77%	[66]
离子置换	Zn ²⁺ 配位聚合物	Zn-Car MNs	线粒体中Cu ²⁺ 发生竞争性配位释放Zn ²⁺	锌超载	4T1小鼠乳腺癌、CT-26小鼠结肠直肠癌	显著抑制肿瘤生长	[67]
	Zn ²⁺ 配位聚合物	Zn-PEN	线粒体中Cu ²⁺ 发生竞争性配位释放Zn ²⁺	锌超载+免疫疗法	4T1小鼠乳腺癌	小鼠生存率达80%	[68]

续表1							
设计策略	材料类型	所构建的纳米材料	实现“锌超载”的作用机制	主要治疗模式	肿瘤模型	疗效	参考文献
生物调控	锌基过氧化物	UCNPs-Hy@mSiO ₂ @PEI-siRNA@ZnO ₂ @HA	沉默锌转运蛋白 <i>ZnT1</i> 基因表达, 阻断肿瘤细胞外排过量Zn ²⁺ 的能力	锌超载+PDT	4T1小鼠乳腺癌	15 d后肿瘤明显消退	[36]

参 考 文 献

[1] Xu L, Peng M, Gao T, *et al.* Nanoenabled intracellular metal ion homeostasis regulation for tumor therapy. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, **11**(7): e2306203

[2] Li Y, Wang Y, Zhao L, *et al.* Metal ion interference therapy: metal-based nanomaterial-mediated mechanisms and strategies to boost intracellular “ion overload” for cancer treatment. *Mater Horiz*, 2024, **11**(18): 4275-4310

[3] Franklin R B, Costello L C. The important role of the apoptotic effects of zinc in the development of cancers. *J Cell Biochem*, 2009, **106**(5): 750-757

[4] Ma T, Zhao L, Zhang J, *et al.* A pair of transporters controls mitochondrial Zn²⁺ levels to maintain mitochondrial homeostasis. *Protein Cell*, 2022, **13**(3): 180-202

[5] Zhang M, Song R, Liu Y, *et al.* Calcium-overload-mediated tumor therapy by calcium peroxide nanoparticles. *Chem*, 2019, **5**(8): 2171-2182

[6] Pei Z, Jiang N, Gong F, *et al.* A metal anion strategy to induce pyroptosis combined with STING activation to synergistically amplify anti-tumor immunity. *Mater Today*, 2024, **80**: 23-39

[7] Liu Y, Wang Y, Song S, *et al.* Cancer therapeutic strategies based on metal ions. *Chem Sci*, 2021, **12**(37): 12234-12247

[8] Makhov P, Golovine K, Uzzo R G, *et al.* Zinc chelation induces rapid depletion of the X-linked inhibitor of apoptosis and sensitizes prostate cancer cells to TRAIL-mediated apoptosis. *Cell Death Differ*, 2008, **15**(11): 1745-1751

[9] Zhu L, Ren Y, Dong M, *et al.* Ultrasmall metal TPZ complexes with deep tumor penetration for enhancing radiofrequency ablation therapy and inducing antitumor immune responses. *Small*, 2024, **20**(43): e2311244

[10] Xu Z, Wang C, Ying Y, *et al.* Dual-pronged metal ion interference therapy: copper-zinc bimetallic sulfide nanoparticles synergistically disrupt redox homeostasis for enhanced tumor treatment. *Rare Met*, 2025, **44**(11): 8744-8756

[11] He M, Li K, Yang J, *et al.* Photodynamic and its concomitant ion-interference synergistic therapies based on functional hierarchically mesoporous MOFs. *Small*, 2022, **18**(39): e2204295

[12] Zeng L, Ding S, Cao Y, *et al.* A MOF-based potent ferroptosis inducer for enhanced radiotherapy of triple negative breast cancer. *ACS Nano*, 2023, **17**(14): 13195-13210

[13] Wu H, Zhang Z, Cao Y, *et al.* A self-amplifying ROS-responsive nanoplatform for simultaneous cuproptosis and cancer immunotherapy. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, **11**(23): e2401047

[14] Song Y, Liu Y, Teo H Y, *et al.* Manganese enhances the antitumor function of CD8⁺ T cells by inducing type I interferon production. *Cell Mol Immunol*, 2021, **18**(6): 1571-1574

[15] Giorgi C, Baldassari F, Bononi A, *et al.* Mitochondrial Ca²⁺ and apoptosis. *Cell Calcium*, 2012, **52**(1): 36-43

[16] Hanley C, Layne J, Punnoose A, *et al.* Preferential killing of cancer cells and activated human T cells using ZnO nanoparticles. *Nanotechnology*, 2008, **19**(29): 295103

[17] Wiesmann N, Klunker M, Demuth P, *et al.* Zinc overload mediated by zinc oxide nanoparticles as innovative anti-tumor agent. *J Trace Elem Med Biol*, 2019, **51**: 226-234

[18] Wu S, Zhang K, Liang Y, *et al.* Nano-enabled tumor systematic energy exhaustion via zinc (II) interference mediated glycolysis inhibition and specific GLUT1 depletion. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, **9**(7): e2103534

[19] Turan B, Tuncay E. Impact of labile zinc on heart function: from physiology to pathophysiology. *Int J Mol Sci*, 2017, **18**(11): 2395

[20] Coyle P, Philcox J C, Carey L C, *et al.* Metallothionein: the multipurpose protein. *Cell Mol Life Sci*, 2002, **59**(4): 627-647

[21] Yamasaki S, Sakata-Sogawa K, Hasegawa A, *et al.* Zinc is a novel intracellular second messenger. *J Cell Biol*, 2007, **177**(4): 637-645

[22] Wagner E F, Nebreda A R. Signal integration by JNK and p38 MAPK pathways in cancer development. *Nat Rev Cancer*, 2009, **9**(8): 537-549

[23] Chen B, Yu P, Chan W N, *et al.* Cellular zinc metabolism and zinc signaling: from biological functions to diseases and therapeutic targets. *Sig Transduct Target Ther*, 2024, **9**(1): 6

[24] Meng Y, Zhuang Y, Yuan B, *et al.* Metalloptosis in tumor immune escape and immunotherapy: cuproptosis, ferroptosis, Zincosis, calcium-related cell death, friend or foe?. *Coord Chem Rev*, 2026, **549**: 217361

[25] Chen M, Chen L, Mao K, *et al.* Therapeutic application of nanosystems-based metalloptosis for enhanced tumor radiotherapy. *Coord Chem Rev*, 2025, **536**: 216666

[26] Huo T, Leilei Chen, Nie H, *et al.* Mitochondrial dysfunction and antioxidation dyshomeostasis-enhanced tumor starvation synergistic chemotherapy achieved using a metal-organic framework-based nano-enzyme reactor. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, **14**(3): 3675-3684

[27] Yang K, Han W, Jiang X, *et al.* Zinc cyclic di-AMP nanoparticles target and suppress tumours via endothelial STING activation and tumour-associated macrophage reinvigoration. *Nat Nanotechnol*, 2022, **17**(12): 1322-1331

[28] Lei L, Dong Z, Xu L, *et al.* Metal-fluorouracil networks with disruption of mitochondrion enhanced ferroptosis for synergistic

- immune activation. *Theranostics*, 2022, **12**(14): 6207-6222
- [29] Ding B, Chen H, Tan J, *et al.* ZIF-8 nanoparticles evoke pyroptosis for high-efficiency cancer immunotherapy. *Angew Chem Int Ed*, 2023, **62**(10): e202215307
- [30] Mu S, Yang H, Wang S, *et al.* Zinc-based nanomaterials in cancer therapy: mechanisms, applications, and future directions. *Theranostics*, 2025, **15**(15): 7841-7871
- [31] Outten C E, O'Halloran T V. Femtomolar sensitivity of metalloregulatory proteins controlling zinc homeostasis. *Science*, 2001, **292**(5526): 2488-2492
- [32] Maret W. Analyzing free zinc(II) ion concentrations in cell biology with fluorescent chelating molecules. *Metallomics*, 2015, **7**(2): 202-211
- [33] Xi Z Y, Fan C Y, Jiang Y Y, *et al.* Nanocatalytic system releases overloaded zinc ions and ROS to induce Znproptosis and interrupt cell cycle through inhibiting Akt/mTOR pathway. *Theranostics*, 2025, **15**(10): 4734-4762
- [34] Wei X, Huang H, Guo J, *et al.* Biomimetic nano-immunoactivator *via* ionic metabolic modulation for strengthened NIR-II photothermal immunotherapy. *Small*, 2023, **19**(49): e2304370
- [35] Yao Y, Zhang T, Wang Y, *et al.* Ultrasound/GSH dual responsive ZIF-8-GOx@Cu-PDA@liposome-L-arginine nanoparticles for ion interference/starvation/gas synergistic tumor therapy. *Nano Res*, 2025, **18**(5): 94907373
- [36] Jiang Y, Shao K, Zhang F, *et al.* "Block and attack" strategy for tumor therapy through ZnO₂/siRNA/NIR-mediating Zn²⁺-overload and amplified oxidative stress. *Aggregate*, 2023, **4**(4): e321
- [37] Liang X, Huang J, Peng S, *et al.* Zinc peroxide-triggered quad-cascade strategy for amplified oxidative stress and zinc overload. *Colloids Surf A Physicochem Eng Aspects*, 2026, **733**: 139254
- [38] Chen Y, Lu Y, Lei H, *et al.* Zinc-nickel bimetallic hydroxide nanosheets activate the paraptosis-pyroptosis positive feedback cycle for enhanced tumor immunotherapy. *ACS Nano*, 2024, **18**(43): 29913-29929
- [39] Ding H, Wei J, Fang L, *et al.* A multichannel metabolic pathway interference strategy for complete energy depletion-mediated cancer therapy. *Adv Funct Mater*, 2024, **34**(19): 2312429
- [40] Wang G, Li J, Sun S, *et al.* An electrically activable nanochip to intensify gas-ionic-immunotherapy. *Sci Bull*, 2025, **70**(3): 390-406
- [41] Qiu Q, Li J, Ren H, *et al.* Zinc coordination lipid nanoparticles co-delivering calcium peroxide and chelating STING agonist for enhanced cancer metalloimmunotherapy. *Small*, 2024, **20**(46): e2402308
- [42] Zhang L, Xu C, Li M, *et al.* Gambogic acid based coordination polymer reinforces high-intensity focused ultrasound treatment of gynecologic malignancies. *Adv Mater*, 2025, **37**(26): e2501664
- [43] Wang Y, Gao F, Zhao L, *et al.* Enhancing cancer treatment *via* "Zn²⁺ interference" with Zn-based nanomaterials. *Coord Chem Rev*, 2024, **500**: 215535
- [44] Bai S, Lan Y, Fu S, *et al.* Connecting calcium-based nanomaterials and cancer: from diagnosis to therapy. *Nanomicro Lett*, 2022, **14**(1): 145
- [45] Sayed M A E M, Latif N A A E, Abdel Hamid Abdel Samee Ibrahim F, *et al.* Zinc nanoparticles mitigated anemia induced by high fat/sucrose diet *via* regulation of hepcidin gene and combating iron-overload disease. *Braz Arch Biol Technol*, 2024, **67**: e24230333
- [46] Bashandy S A E, El-Seidy A M A, Ibrahim F A A, *et al.* Zinc nanoparticles ameliorated obesity-induced cardiovascular disease: role of metabolic syndrome and iron overload. *Sci Rep*, 2023, **13**(1): 16010
- [47] Yan J, Liu C, Wu Q, *et al.* Mineralization of pH-sensitive doxorubicin prodrug in ZIF-8 to enable targeted delivery to solid tumors. *Anal Chem*, 2020, **92**(16): 11453-11461
- [48] Zhou X, Zhou A, Tian Z, *et al.* A responsive nanorobot modulates intracellular zinc homeostasis to amplify mitochondria-targeted phototherapy. *Small*, 2023, **19**(45): e2302952
- [49] Li Z, Ma X, Yang Y, *et al.* Crizotinib resistance reversal in ALK-positive lung cancer through zeolitic imidazolate framework-based mitochondrial damage. *Acta Biomater*, 2024, **185**: 381-395
- [50] Gong L, Liu Y, Feng J, *et al.* An immune activator encapsulating PD-L1 siRNA for augmented immune checkpoint blockade immunotherapy through Zn²⁺ overload triggered pyroptosis. *J Nanobiotechnology*, 2025, **23**(1): 447
- [51] Ibrahim M A I, Othman R, Chee C F, *et al.* Evaluation of folate-functionalized nanoparticle drug delivery systems-effectiveness and concerns. *Biomedicines*, 2023, **11**(7): 2080
- [52] Sun Q, Jin X, Ma Y, *et al.* Cancer cell membrane-biomimetic and antioxidant-powered nanoplatfrom for overcoming multidrug resistance in triple-negative breast cancer. *Int J Biol Macromol*, 2026, **337**(Pt 1): 149478
- [53] Feng Y, Song W, Lin Z, *et al.* PET imaging-guided biomimetic nanoplatfrom reprograms the tumor immune microenvironment and disrupts stromal barriers to potentiate immunotherapy in malignancy. *Chem Eng J*, 2026, **527**: 171777
- [54] Zewail M B, Yang G, Fan Y, *et al.* Cell membrane-coated lipid nanoparticles for drug delivery. *Aggregate*, 2025, **6**(7): e70054
- [55] Xue L, Thatte A S, Mai D, *et al.* Responsive biomaterials: optimizing control of cancer immunotherapy. *Nat Rev Mater*, 2024, **9**(2): 100-118
- [56] Lü C, Kang W, Liu S, *et al.* Growth of ZIF-8 nanoparticles *in situ* on graphene oxide nanosheets: a multifunctional nanoplatfrom for combined ion-interference and photothermal therapy. *ACS Nano*, 2022, **16**(7): 11428-11443
- [57] Zhao J, Sun Q, Mo D, *et al.* A self-cascade oxygen-generating nanomedicine for multimodal tumor therapy. *Small*, 2024, **20**(44): e2403523
- [58] Yang Y, Zhu Y, Wang K, *et al.* Activation of autophagy by *in situ* Zn²⁺ chelation reaction for enhanced tumor chemoimmunotherapy. *Bioact Mater*, 2023, **29**: 116-131
- [59] Yang L, Hu Y, Peng H, *et al.* Boosting ubiquitin-proteasome system-mediated androgen receptor degradation and cGAS-STING pathway activation for synergistic prostate cancer therapy

- by engineered zinc-manganese oxide nanoparticles. *Nano Today*, 2025, **61**: 102560
- [60] Sana B, Finne-Wistrand A, Pappalardo D. Recent development in near infrared light-responsive polymeric materials for smart drug-delivery systems. *Mater Today Chem*, 2022, **25**: 100963
- [61] Feng C, Zheng W, Jiang Y, *et al.* Au nanorods activated the Zn/Ce composites with cancer cell specific cytotoxicity for enhanced chemodynamic therapy. *Nano Lett*, 2024, **24**(1): 295-304
- [62] Yoshikawa Y, Naito M, Emi A, *et al.* Increase of intracellular Zn²⁺ concentration directly inhibits phospholipase C ϵ and suppresses inflammation and tumour formation in mice. *Sci Rep*, 2025, **15**(1): 41853
- [63] Huang Y, Wang L, Wu J, *et al.* A powerful agonist for metal ion interference therapy: multiple programs of cell death to amplify tumor metalloimmunotherapy. *Biomaterials*, 2026, **328**: 123888
- [64] Meng Z, Zhang X, Tan H, *et al.* Zinc-enriched nanosystem for dual glycolysis regulation and photothermal therapy to synergistically inhibit primary melanoma and lung metastasis. *Chem Eng J*, 2022, **435**: 134781
- [65] AlAhmad M, Shitaw E E, Sivaprasadarao A. A TRPM2-driven signalling cycle orchestrates abnormal inter-organelle crosstalk in cardiovascular and metabolic diseases. *Biomolecules*, 2025, **15**(8): 1193
- [66] Guo X, Tu P, Wang X, *et al.* Decomposable nanoagonists enable NIR-elicited cGAS-STING activation for tandem-amplified photodynamic-metalloimmunotherapy. *Adv Mater*, 2024, **36**(21): e2313029
- [67] Lei L, Nan B, Yang F, *et al.* Zinc-carnosine metallodrug network as dual metabolism inhibitor overcoming metabolic reprogramming for efficient cancer therapy. *Nano Lett*, 2023, **23**(7): 2659-2668
- [68] Xie Y, Wang J, Li L, *et al.* A metal chelation therapy to effectively eliminate breast cancer and intratumor bacteria while suppressing tumor metastasis by copper depletion and zinc ions surge. *Angew Chem Int Ed*, 2025, **64**(5): e202417592
- [69] Martinelli D, Travaglini L, Drouin C A, *et al.* MEDNIK syndrome: a novel defect of copper metabolism treatable by zinc acetate therapy. *Brain*, 2013, **136**(Pt 3): 872-881

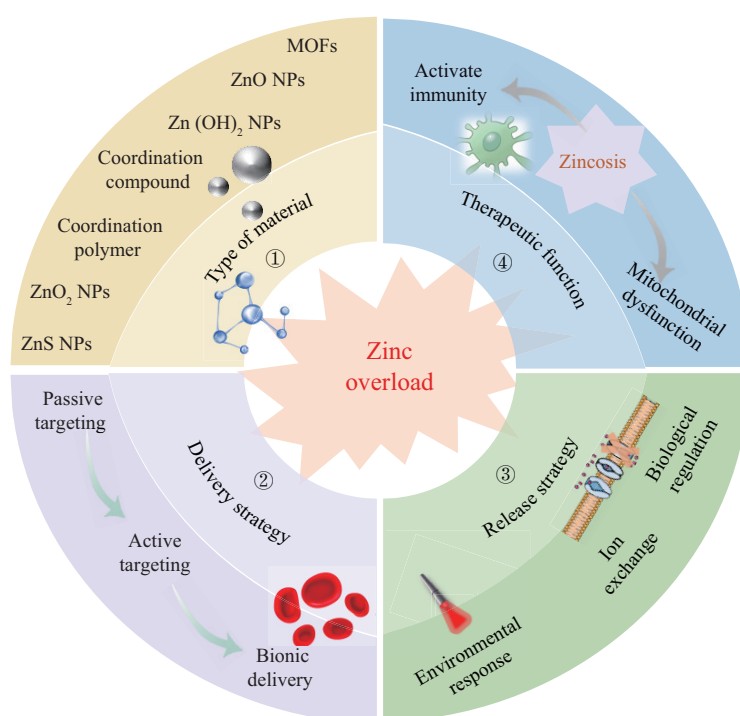
Design Strategies and Antitumor Applications of Zinc-based Nanomaterials for Achieving “Zinc Overload”**

WANG Rong¹⁾, ZHAO Lu¹⁾, BAI Yun-Feng^{1,2)**}, FENG Feng^{1)**}

(¹⁾Shanxi Provincial Key Laboratory of Chemical Biosensing, College of Chemistry and Chemical Engineering, Shanxi Datong University, Datong 037009, China;

(²⁾College of Agronomy and Life Sciences, Shanxi Datong University, Datong 037009, China)

Graphical abstract



Abstract “Zinc overload” has emerged as a promising strategy in tumor nanomedicine, wherein exogenous modulation of metal ion homeostasis selectively triggers cancer cell death. Among various bioactive ions, zinc (Zn^{2+}) stands out due to its unique ability to simultaneously disrupt energy metabolism, damage mitochondria, degrade mutant p53, and activate antitumor immunity. Notably, tumor cells exhibit greater sensitivity to Zn^{2+} overload while normal cells maintain higher tolerance. This review systematically summarizes design strategies

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (22476118), the Fund Program for the Scientific Activities of Selected Returned Overseas Professionals in Shanxi Province (20230036), and Scientific and Technological Projects of Datong City (2024054).

** Corresponding author.

BAI Yun-Feng. Tel: 86-13623529135, E-mail: baiyunfeng1130@126.com

FENG Feng. Tel: 86-13903523864, E-mail: feng-feng64@263.net

Received: March 7, 2026 Accepted: June 4, 2026

for achieving “zinc overload” using biodegradable zinc-based nanomaterials, focusing on two fundamental questions: how to specifically deliver Zn^{2+} to tumors (targeted delivery), and how to trigger controlled release at the tumor site (release strategies). Current challenges are critically analyzed and future perspectives are offered. For targeted delivery, the strategies are categorized into passive, active, and biomimetic approaches. Passive targeting relies on the enhanced permeability and retention (EPR) effect but suffers from poor enrichment efficiency and rapid clearance. Active targeting conjugates ligands (*e.g.*, folic acid, hyaluronic acid) to recognize overexpressed receptors, significantly enhancing cellular uptake. It is emphasized that hyaluronic acid-modified ZIF-8 can co-deliver siRNA for *GLUT1* silencing, achieving systematic energy exhaustion. Biomimetic delivery using cell membranes confers immune evasion, prolonged circulation, and homologous targeting, exhibiting the lowest off-target toxicity. This approach is considered to guide future nanocarrier design. For Zn^{2+} release, 4 mechanisms are discussed. Endogenous environment-responsive release exploits acidic pH to degrade materials like ZIF-8 or ZnO, causing mitochondrial dysfunction, reactive oxygen species (ROS) burst, and autophagic blockade. Incorporation of other ions (Ca^{2+} , Mn^{2+} , Ni^{2+}) enables synergistic metabolic interference and immune activation. Exogenous responsive release using near-infrared light offers spatiotemporally precise activation. For example, a nanorobot combining black phosphorus with ZIF-8 accelerates Zn^{2+} release under dual acid and light stimuli. Ion exchange represents an elegant trigger: zinc complexes (*e.g.*, Zn-carnosine) have higher affinity for Cu^{2+} ; competitive coordination releases Zn^{2+} while depleting Cu^{2+} , dually inhibiting oxidative phosphorylation and glycolysis. This mechanism is proposed to hold promise for overcoming metabolic reprogramming. Finally, biological regulation—silencing the ZnT1 zinc transporter to block Zn^{2+} efflux—represents a paradigm shift from passive delivery to active homeostatic disruption. This “block and attack” strategy may prevent acquired resistance. The therapeutic consequences of zinc overload are multifaceted. Zn^{2+} causes lysosomal membrane permeabilization and impaired SNARE complex formation, blocking autophagic flux and inducing a distinct cell death termed “zincosis”. In mitochondria, Zn^{2+} inhibits glutathione reductase, causing oxidative stress and electron transport chain blockade. Meanwhile, Zn^{2+} suppresses glycolytic enzymes (GAPDH, LDHA), leading to ATP depletion and reversing drug resistance by downregulating P-glycoprotein. Moreover, zinc overload triggers immunogenic cell death, promoting dendritic cell maturation and CD8^{+} T cell infiltration. Combined with cGAS-STING activation, this reshapes the immunosuppressive tumor microenvironment and inhibits distant metastasis. These interconnected mechanisms endow zinc overload with a unique advantage over single-modality treatments. Despite remarkable preclinical efficacy, challenges remain: systemic toxicity from off-target release, potential zinc tolerance *via* metallothionein upregulation, and insufficient pharmacokinetic data. Future directions should prioritize: (1) intelligent stimuli-responsive materials; (2) combination with immune checkpoint inhibitors; (3) theragnostic integration; (4) deeper mechanistic studies; and (5) artificial intelligence-assisted screening. Zinc overload therapy is expected to become an indispensable component of integrated tumor treatment.

Key words zinc overload, ion-interference therapy, zinc-based nanomaterials, targeted delivery, environmental responsive, ion exchange, bioregulation

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0121

CSTR: 32369.14.pibb.20260121