

纳米氧化锌抗血液肿瘤的药理作用及机制研究进展

韩 晨¹, 吕纯懿¹, 王 腾¹, 李宗宏¹, 王文浩¹, 徐瑞荣^{2*}

1. 山东中医药大学, 山东 济南 250014

2. 山东省卫健委中西医结合血液学重点实验室, 山东中医药大学血液病研究所, 山东中医药大学附属医院 血液病科, 山东 济南 250014

摘要: 纳米氧化锌 (ZnO-NPs) 是直径在 1~100 nm 的无机材料, 具有靶向肿瘤细胞、对血液肿瘤细胞敏感的特性, 而对正常细胞影响较小, 在治疗血液肿瘤方面逐渐成为研究热点。ZnO-NPs 通过阻滞细胞周期、抑制肿瘤细胞增殖、调控线粒体功能、通过释放 Zn^{2+} 来影响细胞稳态等进而诱导肿瘤细胞凋亡, 从而破坏肿瘤细胞稳态; 还可增敏化疗药物, 并作为生物传感器, 在治疗血液肿瘤方面具有很大潜力。对 ZnO-NPs 的药理作用及其在抗白血病、多发性骨髓瘤、淋巴瘤中的药理机制进行综述, 以期优化血液肿瘤治疗手段提供新策略。

关键词: 纳米氧化锌; 血液肿瘤; 靶向肿瘤细胞; 细胞周期; 线粒体; 细胞稳态

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2024) 02-0438-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.02.026

Research progress on pharmacological action and mechanism of nano-zinc oxide against hematological tumors

HAN Chen¹, LÜ Chunyi¹, WANG Teng¹, LI Zonghong¹, WANG Wenhao¹, XU Ruirong²

1. Shandong University of Chinese Medicine, Jinan 250014, China

2. Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine of Shandong Health Commission, Institute of Hematology, Shandong University of Chinese Medicine, Department of Hematology, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

Abstract: Nano-zinc oxide (ZnO-NPs) is an inorganic material with a diameter of 1 – 100 nm, which has the characteristics of targeting tumor cells and being sensitive to blood tumor cells, but has little influence on normal cells, and has gradually become a research hotspot in the treatment of blood tumors. ZnO-NPs induces apoptosis by blocking cell cycle, inhibiting the proliferation of tumor cells, regulating mitochondrial function, and releasing Zn^{2+} to affect cell homeostasis, thus destroying the homeostasis of blood tumor cells. It can sensitize chemotherapy drugs and can be used as a biosensor, which has great potential in the treatment of blood tumors. The pharmacological effects of ZnO-NPs and its mechanism in leukemia, multiple myeloma and lymphoma were reviewed in order to provide new strategies for optimizing treatment methods.

Key words: nano-zinc oxide (ZnO-NPs); hematological tumor; targeting tumor cells; cell cycle; mitochondria; cell homeostasis

血液恶性肿瘤的复发与耐药是普遍存在的问题, 尽管化疗、放疗、免疫治疗取得了进展, 但仍然威胁患者健康, 带来沉重的负担^[1-2], 因此, 药物靶向肿瘤细胞成为药物研究的焦点。近年来, 基于纳米材料的治疗和诊断技术在改善肿瘤疗效方面展现了可观的潜力。纳米颗粒 (NPs) 包括金属纳米颗

粒、脂质体、量子点、碳纳米管、聚合物胶束和纳米球等, 由于其独特的理化特性与结构特征, 使其在医药领域广泛应用。NPs 可降低药物耐药, 结合纳米技术靶向治疗肿瘤的方法能够克服传统治疗的弊端, 较传统药物安全, 而且疗效更佳^[3]。而金属纳米颗粒具有独特的小尺寸与大表面积, 因此能穿透

收稿日期: 2023-08-27

基金项目: 山东省自然科学基金资助项目 (ZR2020KH023)

第一作者: 韩 晨, 女, 硕士研究生, 研究方向为中医治疗血液病与肿瘤。E-mail: Hanc1999@163.com

*通信作者: 徐瑞荣, 教授, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为中西医结合治疗血液病与肿瘤。E-mail: xrr18@sina.com

血液肿瘤的细胞膜并聚集在靶位点,引起细胞毒活性^[4]。目前,许多基于纳米材料的抗肿瘤药处于研发与临床前阶段。

纳米氧化锌(ZnO-NPs)是目前最常用的金属纳米材料之一,其易于合成、生物相容性佳、具有靶向肿瘤细胞的特性,在医疗领域具有巨大的应用前景。ZnO-NPs中的Zn²⁺可以作用于细胞膜上的通道、受体等分子,有助于维持内环境的稳定,故相较于其他种类的纳米材料,ZnO-NPs具有良好的生物相容性,并且可参与人体的主动营养循环^[5]。ZnO-NPs可以靶向肿瘤细胞^[6],其细胞毒活性源于小尺寸与大表面积,使其易于进入靶细胞,以及各种药物分子可以结合在ZnO-NPs的表面,这是ZnO-NPs介导药物递送的重要方面,可强化其对肿瘤细胞的选择性细胞毒活性。本文拟对ZnO-NPs的药理作用及其在白血病、多发性骨髓瘤、淋巴瘤中的作用机制进行综述,为深入研究及临床应用提供新思路。

1 ZnO-NPs的药理作用

药理研究表明ZnO-NPs具有良好的抗血液肿瘤的活性,主要通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡,进而在抗白血病、多发性骨髓瘤、淋巴瘤中发挥作用。

1.1 抗白血病

Alsagaby等^[7]进行了体外细胞实验,采用噻唑蓝(MTT)法测定细胞活力,将人慢性髓系白血病K562细胞与4种浓度(0、20、40、80 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) ZnO-NPs培养5 d,对K562细胞的平均细胞半数中毒浓度(CC₅₀)为20 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,而ZnO-NPs对人正常外周单核细胞(PBMC)的存活影响不大;ZnO-NPs浓度在40 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时K562细胞的存活率为21%,在80 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时K562细胞的存活率为1%,表明ZnO-NPs对白血病细胞具有选择性的细胞毒活性;采用流式细胞分析仪测定ZnO-NPs处理后的细胞,早期凋亡和晚期凋亡的数目增多,且呈时间相关。

Premanathan等^[8]进行体外细胞实验,与PBMC相比,人急性髓系白血病HL60细胞对ZnO-NPs更敏感,且具有浓度相关,处理浓度分别为、15.63、31.25、62.5、125、250、500、1 000 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,CC₅₀值为52.80 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,对PBMC的CC₅₀为741.82 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$;进一步分析ZnO-NPs作用于HL60细胞和对照细胞的DNA谱,以确定细胞毒活性是否由凋亡引起,发现用ZnO-NPs处理的HL60细胞发生了细胞凋亡。

Yin等^[9]进行了体外细胞实验,发现人急性髓系

白血病THP-1细胞存活率随ZnO-NPs浓度和作用时间的增加而降低,且呈浓度和时间相关性,不同浓度(0、5.0、10.0、20.0、40.0、80.0、120.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)的ZnO-NPs分别作用于THP-1细胞24、48、72 h后,半数抑制浓度(IC₅₀)分别为(26.64±8.37)、(24.63±8.45)、(21.99±5.72) $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,采用流式细胞分析仪检测,发现随着ZnO-NPs浓度的增加,THP-1细胞的凋亡水平不断升高,并呈浓度相关。

1.2 抗多发性骨髓瘤

ZnO-NPs可以抑制人多发性骨髓瘤RPMI 8226细胞在体外的增殖,诱导细胞凋亡。Li等^[10]采用细胞计数试剂盒(CCK8)分析不同浓度(0、5.0、10.0、20.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)的ZnO-NPs对RPMI 8226细胞的影响,分别作用24、48、72 h。结果发现,随着ZnO-NPs浓度的增加,RPMI 8226细胞存活率逐渐降低,作用24、48、72 h的IC₅₀分别为33.83、28.90、20.31 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,并具有时间和浓度相关。

Simon等^[11]的研究包括4种纳米颗粒:纳米银、纳米二氧化钛、ZnO-NPs和碲化镉/硫化镉量子点(QDs),发现暴露于ZnO-NPs后有关氧化应激反应的转录物升高,只有ZnO-NPs能够诱导氧化应激反应,并抑制蛋白酶体,而蛋白酶体抑制剂对人多发性骨髓瘤起到治疗作用。

1.3 抗淋巴瘤

刘佳蕙等^[12]使用了不同尺寸及不同浓度的ZnO-NPs处理人组织细胞淋巴瘤U937细胞,ZnO-NPs浓度分别为12、120、240、600 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,随着ZnO-NPs浓度的增加,细胞活力及存活率均降低,但同一浓度不同尺寸的ZnO-NPs对细胞活力及存活率的影响差异,无统计学意义。

Alsagaby等^[13]采用MTT法比较了ZnO-NPs对PBMC和人B细胞淋巴瘤OCI-LY3细胞的细胞毒活性,使用不同浓度(0、10、20、30 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)的ZnO-NPs处理120 h,发现ZnO-NPs对OCI-LY3细胞具有细胞毒活性;CC₅₀为10 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$;采用Annexin V-FITC和碘化丙啶(PI)染色后的流式细胞术分析,发现ZnO-NPs诱导OCI-LY3细胞发生细胞凋亡。

Li等^[14]使用不同浓度(0、3.0、6.0、12.0、18.0、24.0、48.0、60.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)的ZnO-NPs分别干预人B细胞淋巴瘤U2932细胞24、48、72 h,IC₅₀分别为33.84、23.09、14.26 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,发现细胞存活率随浓度和时间的增加而降低,表明ZnO-NPs对U2932细胞的增殖的抑制作用具有浓度和时间相关性。

2 ZnO-NPs的作用机制

ZnO-NPs抗血液肿瘤药理作用主要是诱导细胞凋亡,其作用机制包括阻滞细胞周期、诱导产生活性氧(ROS)氧化应激、调控相关蛋白及基因的表达、诱导 Zn^{2+} 稳态失调、诱导线粒体自噬、调节线粒体膜电位、调控线粒体分裂等。

2.1 阻滞细胞周期

细胞周期在肿瘤进展中起重要作用,阻滞肿瘤细胞的细胞周期是治疗肿瘤的有效方法之一^[15]。由于细胞周期被阻断的细胞无法进入有丝分裂期,ZnO-NPs可能是潜在的阻断U2932细胞分裂的新药。Li等^[14]采用PI染色法测定细胞周期,发现U2932细胞停滞于 G_0/G_1 期的逐渐增多,而 G_2/M 期的细胞则相应减少,且随着ZnO-NPs浓度(0、6.0、12.0、24.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)的增加, G_2/M 期的细胞减少得更为明显,说明ZnO-NPs可阻滞细胞周期,进而诱导细胞凋亡。

2.2 诱导氧化应激

ROS是线粒体的重要产物,在维持细胞正常生理功能方面起重要作用,过量的ROS产生可能导致细胞死亡。Ivanova等^[16]发现,增加ROS并上调ROS相关调控基因,是抗癌药发挥作用的重要方式。Premanathan等^[8]研究表明ZnO-NPs的细胞毒活性可能与产生过量的ROS有关,ZnO-NPs可诱导ROS产生及氧化应激,使其超过细胞抗氧化能力,最终导致肿瘤细胞凋亡。ZnO-NPs对快速增殖的细胞最敏感,诱导产生的ROS比正常细胞多,肿瘤细胞和正常细胞对细胞毒活性响应的显著差异,是肿瘤细胞对纳米颗粒介导的毒性更敏感的基础。许多金属纳米颗粒通过诱导ROS产生来发挥抗肿瘤作用^[17-18],ROS可与蛋白质、膜脂质及DNA相互作用而导致其失活,最终导致肿瘤细胞死亡。

Alsagaby等^[13]的研究表明,ZnO-NPs用于靶向癌细胞的作用模式是通过增加ROS的产生,导致氧化应激诱导的细胞凋亡,采用不同浓度(0、30、40、50 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)ZnO-NPs的ROS水平测定和转录组测序所得的结果支持这一观点,即ZnO-NPs增加了OCI-LY3细胞中ROS的产生,能够上调氧化基因的表达,触发氧化应激诱导的细胞死亡。Li等^[14]进行的体外细胞实验,发现随着ZnO-NPs浓度(0、6.0、12.0、24.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)的增加,U2932细胞中的ROS水平显著升高,ROS水平分别从1.02%上升到5.01%、23.40%和54.13%。Yin等^[9]研究发现随着ZnO-NPs作用于THP-1细胞浓度(0、10.0、20.0、40.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)

的增加,细胞内ROS水平呈浓度相关地升高。Li等^[10]发现,在不同浓度(0、5.0、10.0、20.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)ZnO-NPs干预下,RPMI 8226细胞内ROS水平从6.72%升高至44.65%,PBMC中ROS仅从7.63%增加至17.13%,该结果说明ZnO-NPs可以诱导RPMI 8226细胞产生过量的ROS。

2.3 调控相关蛋白及基因的表达

Kao等^[19]进行的体外细胞实验发现0、1、10、100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ZnO-NPs可以使含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(Caspase)活化,从而诱导细胞凋亡。*MTI*基因在许多恶性肿瘤中发挥肿瘤抑制活性,如肝细胞癌(*MTIX*、*MTIM*、*MTIH*和*MTIG*),前列腺癌(*MTIH*、*MTIE*)和甲状腺癌(*MTIG*、*MTIM*)。Alsagaby等^[7]进行转录组学分析,鉴于*MTI*基因的抑癌特性,*MTI*基因的过表达可能促进了ZnO-NPs处理的K562细胞的凋亡;ZnO-NPs处理后的K562细胞中还发现了抑制增殖和促进凋亡的FOS基因的过表达,以及促进癌细胞存活、增殖和迁移的胰岛素样生长因子(IGF-1)、EGF受体(EGFR)和NCK样相关蛋白1(NCKAP1)的下调表达。Yin等^[9]发现不同浓度ZnO-NPs(0、10.0、20.0、40.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)作用于THP-1细胞后,动态相关蛋白1(Drp-1)和BCL2关联X蛋白(Bax)mRNA的表达升高,而B淋巴细胞瘤-2基因(*Bcl-2*)mRNA的表达明显降低。

2.4 调节 Zn^{2+} 稳态

Zn^{2+} 在维持肿瘤抑制基因p53的活性中起主要作用:生理状态下, Zn^{2+} 维持一定稳态以保护细胞免受肿瘤侵袭, Zn^{2+} 缺乏则导致细胞稳态破坏。p53和半胱天冬酶定期检查细胞有无DNA损伤点,保证基因组的完整性,如有损伤,p53蛋白阻止DNA复制,以提供足够的时间使损伤DNA修复;如修复失败,p53蛋白则引发细胞凋亡,以防止癌变^[5]。补充 Zn^{2+} 可显著增加自然杀伤(NK)细胞的数量,NK细胞不仅在直接杀伤靶细胞起关键作用,而且在发送刺激免疫反应的信号中发挥关键作用,NK细胞参与了癌症预防过程,而 Zn^{2+} 是激活NK细胞所必需的物质^[5]。既往研究表明肺癌、乳腺癌、结直肠癌和子宫内膜癌患者血清铜/ Zn^{2+} 值升高^[20-21];细胞内 Zn^{2+} 稳态受到锌转运蛋白(ZnT)和锌铁转运蛋白(ZIP)的精密调控,前列腺细胞中 Zn^{2+} 水平降低是前列腺癌进展的重要因素,此为锌铁转运蛋白1(ZIP1)下调的结果^[22]。此外,84.3%的恶性淋巴瘤患者血清 Zn^{2+} 水平降低^[23]。所有研究结果表明,肿瘤细胞中存在 Zn^{2+} 稳态失调,进而影响细胞稳态。有研究发

现,暴露于 Zn^{2+} 是导致细胞凋亡的因素^[5]。因此, Zn^{2+} 对细胞存活至关重要,高水平 Zn^{2+} 导致细胞死亡。

ZnO-NPs 溶解度测试、 Zn^{2+} 水平检测和透射电镜观察的结果均表明 ZnO-NPs 浓度为 12、120、240、600、1 200 $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$ 对巨噬细胞 U937 的毒性主要是由 ZnO-NPs 溶解而产生 Zn^{2+} 所引起的^[12]。Kao 等^[19]测定 0、1、10、100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ZnO-NPs 干预后 Jurkat 细胞的 Zn^{2+} 水平,结果显示 ZnO-NPs 干预后 Jurkat 细胞 Zn^{2+} 水平比对照组高 20 倍 ($P<0.01$); Jurkat 线粒体中 Zn^{2+} 水平高 7.0 倍 ($P<0.05$),高水平 Zn^{2+} 进而诱导细胞凋亡; ZnO-NPs 在细胞中溶解而成的 Zn^{2+} ,继而 Zn^{2+} 构成损伤的机械途径,细胞通过吞噬作用摄入 ZnO-NPs,细胞内 ZnO-NPs 主要存在于囊泡中,在细胞膜内的运输过程中,内吞的囊泡与初级核内体融合产生核内体,导致 ZnO-NPs 存在于核内体,在酸性条件下逐渐溶解,高水平 Zn^{2+} 从核内体中释放导致线粒体内 Zn^{2+} 水平升高,进而引起细胞线粒体功能障碍、Caspase 活化,最终导致细胞凋亡。

刘佳惠等^[12]通过体外实验发现,暴露于直径为 30 nm 的 200 $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$ ZnO-NPs 后,细胞内 Zn^{2+} 浓度明显升高,该现象支持了 ZnO-NPs 细胞毒活性主要来自 Zn^{2+} 的推测;通过透射电镜观察发现, ZnO-NPs 极少被吞噬,说明实验中观察到的 Zn^{2+} 含量上升不是由 ZnO-NPs 被吞噬造成的,间接说明 ZnO-NPs 的细胞毒活性主要还是由溶解的 Zn^{2+} 引起的。

2.5 促线粒体自噬

线粒体自噬对细胞稳态有双相影响,适度的线粒体自噬对细胞有保护作用,过度的线粒体自噬则促进细胞死亡^[24]。磷酸酶及张力蛋白同源物诱导的蛋白激酶 1 (PINK1) 和 PARK2 基因编码蛋白 (Parkin) 是线粒体自噬的重要调节因子,在正常情况下, PINK1 被运输到线粒体中,并通过蛋白质水解被破坏。当线粒体去极化并失去膜电位时, PINK1 迅速聚集在线粒体外膜上并吸引 Parkin 启动线粒体自噬。

PINK1/Parkin 被发现与线粒体基因相互作用,以调控线粒体生理过程和维持体内平衡^[14]。Li 等^[14]采用单丹磺酰尸胺 (MDC) 染色法,发现 0、6.0、12.0、24.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ZnO-NPs 在 mRNA 和蛋白水平上调 PINK1、Parkin 和微管相关蛋白 1 轻链 (LC3) 的表达,下调 P62 的表达,表明 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬被激活,诱导 U2932 细胞自噬。

2.6 调节线粒体膜电位

线粒体是细胞生成 ATP 的主要场所,线粒体将电化学势能储存于线粒体内膜中从而产生能量,在内膜两侧造成质子及其他离子浓度的不对称分布而形成线粒体膜电位 (MMP)。Yin 等^[9]推测调控线粒体相关通路可能是 ZnO-NPs 诱导细胞凋亡的环节之一,流式细胞分析结果显示,与对照组比较, 0、10.0、20.0、40.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ZnO-NPs 处理后的 THP-1 细胞 MMP 显著降低, ATP 水平下降,并呈浓度相关,说明 THP-1 细胞暴露于 ZnO-NPs 后线粒体功能受损。与 Yin 等结果一致, Li 等^[10]研究发现, 0、5.0、10.0、20.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ZnO-NPs 干预后 RPMI 8226 细胞 ATP 呈浓度相关的降低。

2.7 调控线粒体分裂

线粒体分裂使线粒体碎片化,促进细胞凋亡,线粒体分裂主要由 Drp-1 介导。Yin 等^[9]进行了体外细胞实验,观察到 0、10.0、20.0、40.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ZnO-NPs 干预后 THP-1 细胞线粒体分裂和凋亡水平均增加,随着 ZnO-NPs 浓度的增加, Drp-1 mRNA 和蛋白水平升高,而 Drp-1 抑制剂干预后 THP-1 细胞的凋亡水平显著降低,说明 ZnO-NPs 可以促进 THP-1 细胞的线粒体分裂,进而促进 THP-1 细胞凋亡,提示凋亡通路的激活可能与 ZnO-NPs 介导的线粒体分裂有关。

2.8 增强化疗敏感性

ZnO-NPs 可起到增敏化疗药的作用, P-糖蛋白 (P-gp) 是由多药耐药 (MDR1) 基因编码的 1.70×10^5 蛋白质,具有 ATP 相关,其过表达与急性髓系白血病 (AML) 不良预后相关。在初诊和复发的 AML 患者中, P-gp 可减少细胞中药物累积,致使药物对靶细胞作用效率降低; ZnO-NPs 具有 P-gp 抑制作用,可改善细胞膜通透性,增加细胞中药物累积,增敏化疗药,提高其靶向白血病细胞的效率^[25-26]。

2.9 充当光敏剂杀伤细胞

ZnO-NPs 可以在紫外线照射下,有效诱导 ROS 生成,并通过脂质过氧化进一步攻击细胞膜,导致酶失活,改变细胞通透性,导致细胞质外流,从而诱导抗肿瘤药物进入肿瘤细胞而发挥细胞毒活性。已有研究表明^[27], ZnO-NPs 可充当光敏剂以杀伤白血病细胞,且可与抗肿瘤药物协同,无论是否在紫外线照射的条件下, ZnO-NPs 对 K562 细胞株的细胞毒活性更显著。

ZnO-NPs 诱导细胞凋亡的作用机制总结为图 1。

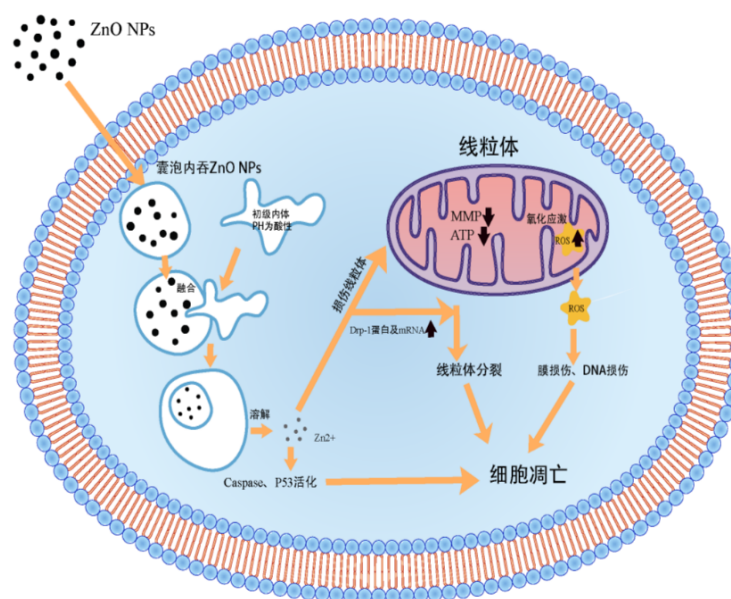


图 1 ZnO-NPs 诱导细胞凋亡的作用机制

Fig. 1 Mechanism of apoptosis induced by ZnO-NPs

3 结语

ZnO-NPs 在多种血液肿瘤细胞中均表现出显著的细胞毒活性, 可通过阻滞细胞周期、诱导产生 ROS 氧化应激、调控相关蛋白及基因的表达, 释放 Zn²⁺ 导致细胞稳态失调、诱导线粒体自噬、调节线粒体膜电位、调控线粒体分裂等机制抑制血液肿瘤细胞生长、增殖、侵袭和转移; 还可以增强化疗药敏感性, 并充当光敏剂杀伤细胞, 证实了 ZnO-NPs 对白血病、多发性骨髓瘤、淋巴瘤有良好的治疗作用, 提示 ZnO-NPs 在防治血液肿瘤方面具有广阔的应用前景。

然而, 目前对于 ZnO-NPs 抗血液肿瘤药理作用及机制研究尚存有不足之处: (1) ZnO-NPs 具有良好的安全性和生物相容性, 但过量使用可能会对生物体产生不良影响。细胞毒活性实验中具有明显的时间和浓度相关性, 但当作用时间过短或浓度过低时, 其抗血液肿瘤的能力较低; 而高浓度时则会出现细胞毒性, 所以需要更多的大型随机对照试验去进一步确定其有效浓度及安全性。(2) ZnO-NPs 对于血液肿瘤的研究大多局限于体外细胞实验, 在体内实验及临床研究方面尚属空白, 因此未来仍需更多的研究来验证其疗效。

因此, 研究应重点从 ZnO-NPs 的尺寸、提升其理化性能及精准靶向与提高疗效等方面作为切入点; 可基于 ZnO-NPs 开展相关血液肿瘤疾病防治作用、作用靶点、信号通路及基因组学等方面的研究,

为抗血液肿瘤新药研发提供基础数据。考虑到 ZnO-NPs 将来的临床应用, 可对 ZnO-NPs 的毒理作用以及作用机制、吸收和代谢进行深入研究, 从而确定相对安全的使用剂量。本文通过对 ZnO-NPs 的抗血液肿瘤药理活性及作用机制进行综述, 在明确 ZnO-NPs 抗血液肿瘤机制的基础上, 以期 ZnO-NPs 新药研发和临床应用提供理论依据, 以使更多的血液肿瘤患者受益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Anjum S, Hashim M, Malik S A, et al. Recent advances in zinc oxide nanoparticles (ZnO NPs) for cancer diagnosis, target drug delivery, and treatment [J]. Cancers, 2021, 13(18): 4570.
- [2] Auberger P, Tamburini-Bonnefoy J, Puissant A. Drug resistance in hematological malignancies [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(17): 2.
- [3] Fang R H, Gao W, Zhang L. Targeting drugs to tumours using cell membrane-coated nanoparticles [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2023, 20(1): 33-48.
- [4] Wang J, Lee J S, Kim D, et al. Exploration of zinc oxide nanoparticles as a multitarget and multifunctional anticancer nanomedicine [J]. ACS Appl Mater Interf, 2017, 9(46): 39971-39984.
- [5] Skrajnowska D, Bobrowska-Korczak B. Role of zinc in immune system and anti-cancer defense mechanisms [J]. Nutrients, 2019, 11(10): 28.

- [6] Bangroo A, Malhotra A, Sharma U, et al. Biosynthesis of zinc oxide nanoparticles using catharanthus roseus leaves and their therapeutic response in breast cancer (MDA-MB-231) cells [J]. Nutr Cancer, 2021, 74(74): 1489-1496.
- [7] Alsagaby S A, Vijayakumar R, Premanathan M, et al. Transcriptomics-based characterization of the toxicity of ZnO nanoparticles against chronic myeloid leukemia cells [J]. Int J Nanomed, 2020, 15: 7901-7921.
- [8] Premanathan M, Karthikeyan K, Jeyasubramanian K, et al. Selective toxicity of ZnO nanoparticles toward gram-positive bacteria and cancer cells by apoptosis through lipid peroxidation [J]. Nanomed: Nanotechnol Biol Med, 2011, 7(2): 184.
- [9] Yin X, Li Z, Lyu C, et al. Induced effect of zinc oxide nanoparticles on human acute myeloid leukemia cell apoptosis by regulating mitochondrial division [J]. Iubmb Life, 2022, 74(6): 519-531.
- [10] Li Z, Guo D, Yin X, et al. Zinc oxide nanoparticles induce human multiple myeloma cell death via reactive oxygen species and Cyt-C/Apaf-1/Caspase-9/Caspase-3 signaling pathway *in vitro* [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 122: 109712.
- [11] Simon D F, Domingos R F, Hauser C, et al. Transcriptome sequencing (RNA-seq) analysis of the effects of metal nanoparticle exposure on the transcriptome of *Chlamydomonas reinhardtii* [J]. Appl Environ Microbiol, 2013, 79(16): 4774-4785.
- [12] 刘佳蕙, 杨胜韬, 王海芳, 等. 纳米氧化锌对人单核细胞系 U937 的毒性及其机制研究 [J]. 中华预防医学杂志, 2010, 44(9): 790-794.
- Liu J H, Yang S T, Wang H F, et al. Toxicity of nano-zinc oxide on human monocyte cell line U937 and its mechanism [J]. Chin J Prev Med, 2010, 44(9): 790-794.
- [13] Alsagaby S A. Transcriptomics-based investigation of molecular mechanisms underlying apoptosis induced by zno nanoparticles in human diffuse large B-cell lymphoma [J]. Int J Nanomed, 2022, 17: 2261-2281.
- [14] Li Z, Yin X, Lyu C, et al. Zinc oxide nanoparticles induce toxicity in diffuse large B-cell lymphoma cell line U2932 via activating PINK1/Parkin-mediated mitophagy [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 164: 114988.
- [15] Otto T, Sicinski P. Cell cycle proteins as promising targets in cancer therapy [J]. Nature Rev Cancer, 2017, 17(2): 93-115.
- [16] Ivanova D, Zhelev Z, Aoki I, et al. Overproduction of reactive oxygen species - obligatory or not for induction of apoptosis by anticancer drugs [J]. Chin J Cancer Res, 2016, 28(4): 383-396.
- [17] Yousefi A M, Safaroghli-Azar A, Fakhroueian Z, et al. ZnO/CNT@Fe₃O₄ induces ROS-mediated apoptosis in chronic myeloid leukemia (CML) cells: An emerging prospective for nanoparticles in leukemia treatment [J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2020, 48(1): 735-745.
- [18] Ghaemi B, Shaabani E, Najafi-Taher R, et al. Intracellular ROS Induction by Ag@ZnO core-shell nanoparticles: Frontiers of permanent optically active holes in breast cancer theranostic [J]. ACS Appl Mater Interf, 2018, 10(29): 24370-24381.
- [19] Kao Y Y, Chen Y C, Cheng T J, et al. Zinc oxide nanoparticles interfere with zinc ion homeostasis to cause cytotoxicity [J]. Toxicol Sci, 2012, 125(2): 462-472.
- [20] Atakul T, Altinkaya S O, Abas B I et al. Serum copper and zinc levels in patients with endometrial cancer [J]. Biol Trace Elem Res, 2020, 195(1): 46-54.
- [21] Pala V, Agnoli C, Cavalleri A, et al. Prediagnostic levels of copper and zinc and breast cancer risk in the ORDET cohort [J]. Cancer Epidemiol Biomark Prev, 2022, 31(6): 1209-1215.
- [22] To P K, Do M H, Cho J H, et al. Growth modulatory role of zinc in prostate cancer and application to cancer therapeutics [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(8): 2991.
- [23] Morisaku M, Ito K, Ogiso A, et al. Correlation between serum albumin and serum zinc in malignant lymphoma [J]. Fujita Med J, 2022, 8(2): 59-64.
- [24] Sharma M, Jarquín U N R, Rivera O, et al. Rhes, a striatal-enriched protein, promotes mitophagy via nix [J]. Proc Nat Acad Sci, 2019, 116(47): 23760-23771.
- [25] Guo D, Wu C, Jiang H, et al. Synergistic cytotoxic effect of different sized ZnO nanoparticles and daunorubicin against leukemia cancer cells under UV irradiation [J]. J Photochem Photobiol B: Biol, 2008, 93(3): 119-126.
- [26] Liu M, Sun X, Liao Z, et al. Zinc oxide end-capped Fe₃O₄@mSiO₂ core-shell nanocarriers as targeted and responsive drug delivery system for chemo-/ions synergistic therapeutics [J]. Drug Deliv, 2019, 26(1): 732-743.
- [27] Luengas S L P, Marin G H, Aviles K, et al. Enhanced singlet oxygen production by photodynamic therapy and a novel method for its intracellular measurement [J]. Cancer Biother Radiopharm, 2014, 29(10): 435-443.

[责任编辑 李红珠]