

DOI:10.3969/j.issn.1005-202X.2023.09.017

生物力学与材料

## 普鲁士蓝纳米粒子在生物医学诊疗中的应用

顾亚龙, 朱静雨, 熊加宝, 努尔尼沙·阿力甫  
新疆医科大学医学工程技术学院, 新疆 乌鲁木齐 830017

**【摘要】**普鲁士蓝纳米粒子(PBNPs)由于其尺寸可调、易于合成和表面修饰、具有良好的光热稳定性和生物相容性,近年来引起广泛关注。因其中空介孔的结构和离子交换的特性,PBNPs可作为理想的药物载体和放射性铯或铊中毒的解毒剂;用作MRI和光声成像的对比剂时,可以显著提高图像的成像质量;PBNPs在光热治疗和纳米酶的催化治疗方面也取得令人满意的疗效。本研究对近年来PBNPs在生物医学中成像与治疗方面的应用进行综述,旨在为PBNPs的相关研究提供参考。

**【关键词】**普鲁士蓝;纳米粒子;生物医学成像;综述

**【中图分类号】**R318.08

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2023)09-1161-06

## Application of Prussian blue nanoparticles in biomedical diagnosis and treatment

GU Yalong, ZHU Jingyu, XIONG Jiabao, ALIFU Nuernisha  
School of Medical Engineering and Technology, Xinjiang Medical University, Urumqi 830017, China

**Abstract:** Prussian blue nanoparticles (PBNPs) have attracted extensive attention in recent years because of their adjustable size, easy synthesis and surface modification, high photothermal stability and biocompatibility. The hollow mesoporous structure and ion exchange characteristics of PBNPs allow it to be used as an ideal drug carrier and an antidote to radioactive cesium or thallium poisoning. Being used as contrast agent in MRI and photoacoustic imaging can significantly improve the image quality. In addition, PBNPs have achieved satisfactory efficacy in photothermal therapy and catalytic therapy of nano enzymes. Herein an overview on the applications of PBNPs in biomedical imaging and treatment in recent years is presented for providing some references for the related research of PBNPs.

**Keywords:** Prussian blue; nanoparticles; biomedical imaging; review

### 前言

普鲁士蓝化学名为亚铁氰化铁,最早由18世纪初被发现作为一种深蓝色染料。1936年,普鲁士蓝的结构被报道,研究者开始对其化学特性产生浓厚的兴趣<sup>[1]</sup>。普鲁士蓝的分子式为 $\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ , $\text{Fe}^{2+}$ 、 $\text{Fe}^{3+}$ 和氰化物离子交替配位形成立方晶胞, $\text{Fe}^{2+}$ 和 $\text{Fe}^{3+}$ 通过氰基传递电子,在480和700 nm产生两个吸收带,这也是其呈现出蓝色的原因。1978年首次报道普鲁士蓝的电化

学性能,此后,针对普鲁士蓝的电化学、光学、磁学、生物医学等多领域展开大量的研究,普鲁士蓝也被应用于电池、催化、传感器、医学成像等领域。

近年来,随着纳米科学和纳米技术的快速发展,由于纳米材料具有的独特优势(如尺寸与生物分子的可比性、高比表面积、易于表面修饰和功能化、出色的溶解度和稳定性、持续的药物释放和靶向行为),传统药物的纳米化也激发了研究热潮。普鲁士蓝纳米粒子(Prussian Blue Nanoparticles, PBNPs)同时具有纳米材料和普鲁士蓝的特性,在生物医学领域的应用越来越广泛。有研究表明由于PBNPs多孔结构和表面易修饰的特点,PBNPs能搭载药物分子,在外部环境的刺激下准确地释放药物,提高药物的治疗效率;普鲁士蓝有特定的离子交换、吸附和机械捕获特性,于2003年被美国食品和药物管理局(FDA)批准为用于治疗内部含有铊或铯的放射性污染的解毒剂。在医学成像领域,由于PBNPs在近红外(Near-Infrared, NIR)区有很强的吸收和较高的光热转换效率及顺磁性的特点,能作为成像

**【收稿日期】**2023-03-02

**【基金项目】**国家自然科学基金(62035011);省部共建中亚高发病成因与防治国家重点实验室开放课题项目(SKL-HIDCA-2022-3);新疆地区高发疾病研究教育部重点实验室开放课题项目(2023C04)

**【作者简介】**顾亚龙,硕士,讲师,研究方向:生物医学光子学,E-mail: 327787388@qq.com

**【通信作者】**努尔尼沙·阿力甫,博士,副教授,研究方向:生物医学光子学,E-mail: 11530034@zju.edu.cn

对比剂增强图像显示的效果;PBNPs的高光热转换效率还能协同放射、化疗等对肿瘤实现光热治疗;PBNPs还具有纳米酶的特性,能催化清除体内多余的活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS),用于肿瘤的光动力治疗和ROS相关疾病治疗。

本研究基于PBNPs的制备可控特点探讨其合成方案,对近年来PBNPs作为药物载体、解毒剂、造影剂、光热转换剂和纳米酶在生物医学中的应用进行综述,并对PBNPs作为治疗诊断剂在临床转化中的一些关键问题做进一步展望。

# 1 PBNPs制备与合成

PBNPs具有多种独特的特性,在疾病的诊断和治疗中显示出巨大的潜力。PBNPs的制备方法见表1。在双前体合成过程中,等摩尔量的 $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$ 和 $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}/[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$ 溶液直接混合形成PBNPs,反应时间短。Uemura等<sup>[2]</sup>通过混合等摩尔的 $\text{FeCl}_2$ 和 $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ 溶液,成功地制备聚乙烯吡咯烷酮保护的PBNPs。1998年,Yang等<sup>[3]</sup>首先开发了单前体合成法。 $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ 或 $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ 通常作为前驱体,在酸性溶液中缓慢释放 $\text{Fe}^{3+}$ 或 $\text{Fe}^{2+}$ ,还原或氧化成 $\text{Fe}^{2+}$ 或 $\text{Fe}^{3+}$ ,生成的铁离子可立即与前驱体反应生成PBNPs。该合成策略的优点是由于反应过程缓慢,操作简单,能获得均匀性较高的纳米颗粒<sup>[4]</sup>。微乳液合成法可以控制PBNPs的成核和晶体生长,进一步提高纳米颗粒在尺寸和形状上的均匀性。Vaucher等<sup>[5]</sup>以琥珀酸双(2-乙基己基)磺酸钠为表面活性剂进行反相微乳液(油包水)制备PBNPs,实现纳米粒子在水相中的生长控制。此外,Escosura等<sup>[6]</sup>发现没有RNA的豇豆褪绿斑驳病毒(CCMV)可作为纳米反应器来制备分散性好、粒径为18 nm的单分散的PBNPs。除CCMV外,载铁蛋白、介孔二氧化硅、脂质体和多孔氧化铝、聚苯乙烯聚合物也被用作制备PBNPs的模板<sup>[7]</sup>。Qin等<sup>[8]</sup>采用磁内加热法,减小外源性加热时反应体系在成核阶段加热不均匀性得到PBNPs,其具有良好的结晶性、分散性和均匀性。

表1 PBNPs的制备方法 & 特点  
Table 1 PBNPs synthetic methods and characteristics

制备方法	特点
单前体合成法 <sup>[3-4]</sup>	反应过程缓慢,粒子均匀性较高
双前体合成法 <sup>[2]</sup>	方法简单,反应时间短
微乳液合成法 <sup>[5-7]</sup>	粒径分布较窄,粒子间不易聚结,稳定性好
磁内加热法 <sup>[8]</sup>	结晶性、分散性和均匀性良好
针对性改良的方法 <sup>[9-13]</sup>	可获得某些应用方面性能更好的纳米粒子

为满足不同应用场景下的需求,研究者对PBNPs的制备方法进行针对性的改良。Lu等<sup>[9]</sup>在制备PBNPs时用 $\text{Fe}_2\text{O}_3$ 纳米球取代传统的 $\text{FeCl}_3$ 前驱体,然后通过界面反应将PBNPs设计成空心结构的普鲁士蓝纳米球,体外实验表明,该制备方法极大地提高了PBNPs的阿霉素(DOX)运载能力。Carniato等<sup>[10]</sup>将2.6 g六水合三氯化铁和1.0 g三水合六氰亚铁酸钾分别溶解在10 mL去离子水中,将 $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ 溶液逐滴添加到 $\text{FeCl}_3$ 溶液中,经过搅拌、过滤、洗涤和烘干,得到粒径更小,比表面积和孔体积值更大的PBNPs,作为Cs-137的解毒剂有更好的性能。Feng等<sup>[11]</sup>采用液相沉淀的方法制备出尺寸和结晶度可控的PBNPs,通过实验证实较小且无定形的PBNPs表现出更强的过氧化物酶样活性、过氧化氢酶样活性和 $T_1$ 加权磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)能力。也有研究结合靶向分子、化疗药物等设计新的探针,同时实现对肿瘤的光热治疗、光动力治疗、药物的受控释放等,极大地提高对肿瘤的治疗效果<sup>[12-13]</sup>。

# 2 PBNPs在药物递送中的应用

PBNPs是一种新型的潜在的药物递送系统,由于其固有的特点:血液稳定性、生物相容性、生物降解性、低细胞毒性、低成本、易于制备、形态可调、尺寸可控,可满足不同药物递送的各种要求,如高载药效率和靶向特异性。在过去几十年中,基于PBNPs的药物递送系统取得一些进展,且在癌症和感染治疗方面取得重大突破。PBNPs已证明其具有增强治疗效果、降低全身毒性以及向器官、组织和细胞输送治疗剂的能力。

有两种策略可以满足PBNPs的载药要求。一种方法是制备中空的介孔PBNPs以改善表面积、载药量和酶活性。如针对口腔鳞状细胞癌,Xu等<sup>[13]</sup>基于中空介孔PBNPs(HMPBNPs)、透明质酸(HA)和DOX制备一种NIR响应可溶解微针系统HMPBs&DOX@HAMNs。该系统可以很容易穿透皮肤,通过NIR激光调节DOX的释放行为,同时协同光热治疗消除癌细胞。实验表明,所有的荷瘤小鼠一次治疗即可治愈,且无复发,这种创新的经皮给药系统有很大潜力成为口腔鳞状细胞癌的有效临床治疗方法。Feng等<sup>[14]</sup>以介孔普鲁士蓝为基础,制备NIR激光控制的NO释放纳米平台,携带抗肿瘤药物后,同时实现NIR控制的NO释放、良好的光热疗法和化疗。Wu等<sup>[15]</sup>通过中空介孔普鲁士蓝构建纳米治疗平台DSF@PVP/Cu-HMPB,将双硫仑(DSF)包裹到富铜和聚乙烯吡咯烷酮(PVP)修饰的HMPBNPs中,当DSF@PVP/Cu-HMPB在肿瘤中积聚时,肿瘤条件下的内源性弱酸性触发HMPBNPs的生物降解以



及DSF和 $\text{Cu}^{2+}$ 的同时共释放,并触发它们之间的螯合反应,产生高效的复合物 $\text{CuL}_2$ 蛋白并产生强大的抗癌作用。PVP/Cu-HMPB固有的光热转换效应,NIR照射产生的高温增强了DSF的抗癌作用。

另一种提高PBNPs载药能力的方法是用有机或无机材料、其他金属-有机骨架(MOFs)和细胞膜修饰其表面。Lin等<sup>[16]</sup>将聚多巴胺(PDA)修饰的PBNPs与聚乙二醇(PEG)和叶酸(FA)偶联,最后负载DOX,可用于肿瘤的光热和化疗。对于无机材料,Su等<sup>[17]</sup>发现PB@mSiO<sub>2</sub>-PEG/DOX纳米平台具有良好的生物相容性以及pH响应性药物释放,能增强乳腺癌光热协同化疗能力。通过在PB/MnO<sub>2</sub>(PBMn)纳米颗粒上涂覆RBC膜来制备纳米载体(命名为PBMn-DOX@RBC)可提高DOX的载药量并延长体内循环时间<sup>[18]</sup>。有研究者利用PBNPs设计一种具有负载索拉非尼(SF)的多孔金属有机框架,并与肝癌细胞特异性靶向肽SP94和NIR荧光染料CY5.5结合生成SP94-PB-SF-Cy5.5纳米颗粒,在实验中实现靶向递送和抗癌药物的受控释放,并表现出良好的光热效应<sup>[12]</sup>。

这两种加载策略都有各自的优缺点。制备载药HMPBNPs的比表面积大,载药量和酶活性提高,过程简单且可调节,但在工业上并不可行。表面修饰的PBNPs具有载药量高、稳定性好、生物相容性好、多功能集成,便于实现药物靶向输送及与其他方式的联合治疗等优点。然而,重复性和可控性还不够理想。

### 3 放射性铯和铊中毒的治疗

PBNPs在治疗疾病方面具有多种生物活性。多孔结构和内部可交换离子都赋予PBNPs加速从体内去除放射性铯和铊离子的功能<sup>[19]</sup>。FDA已批准不溶性普鲁士蓝(商标为Radiotardase)用于治疗放射性铯( $\text{Cs}^+$ )和放射性或非放射性铊( $\text{Tl}^+$ )的内部污染患者,这是目前临床医学中唯一可用于降低这些放射性离子生物半衰期的制剂。

质子交换、表面吸附和晶体结构内的机械捕获是去污的主要机制。 $\text{Cs}^+$ 和 $\text{Tl}^+$ 的吸附是一个高选择性的过程,具有拟二级动力学模型。此外,普鲁士蓝的结构类型也影响 $\text{Cs}^+$ 和 $\text{Tl}^+$ 的清除能力。Ishizaki等<sup>[20]</sup>验证了可溶性普鲁士蓝的治疗效果低于不溶性普鲁士蓝。配位水分子占据的空位在不溶性普鲁士蓝的结构中非常常见。通过与配位水的离子交换, $\text{Cs}^+$ 能较好地吸附在普鲁士蓝晶体的缺陷位置,因此,通过合成含有更多水分子的普鲁士蓝可以获得更高性能的吸附剂<sup>[21]</sup>。

然而由于晶体内部扩散系数极小(小于 $3.3 \times 10^{-22} \text{ m}^2/\text{s}$ ),普鲁士蓝晶体的外表面是 $\text{Cs}^+$ 和 $\text{Tl}^+$ 的唯一结合点。室温下2周后, $\text{Cs}^+$ 只能穿透1~2个单位的晶格,这显著影

响吸附速率并延长吸附平衡时间。因此,开发具有大比表面积的均匀PBNPs具有重要意义。Lavaud等<sup>[22]</sup>发现与商业上可获得的大块普鲁士蓝相比,纳米普鲁士蓝具有更快的动力学和更大的容量在体内消除 $\text{Cs}^+$ 。Koshiyama等<sup>[23]</sup>证实脂质体内制备的离散型PBNPs相比聚合型PBNPs表现出更高的吸附效率,因为表面积是提高吸附能力的关键因素。

在临床应用中,PBNPs还应具有良好的生物相容性和较小的副作用。Carniato等<sup>[10]</sup>为减少对环境的影响并提高其生物医学应用的适用性,对纳米颗粒形式的普鲁士蓝制剂进行优化改进,避免使用丙酮或其他对环境不利的有机溶剂,合成工艺清洁、有效和成本低。在模拟肠液溶液中评估去除 $\text{Cs}^+$ 的性能时,与商业普鲁士蓝相比,经过改良的PBNPs颗粒尺寸更小,比表面积和孔隙体积值增加, $\text{Cs}^+$ 的摄取更快(接触1 h后+35%)。经过24 h的接触,两种固体都能去除>98%的初始 $\text{Cs}^+$ 含量。

## 4 基于PBNPs的生物医学成像

基于纳米颗粒的造影剂已被广泛研究以提高成像质量。由于其独特的特性和结构,PBNPs已被用作光声成像和MRI的对比剂<sup>[24]</sup>。PBNPs具有良好的生物相容性和安全性,在生物医学诊断领域引起广泛的研究兴趣。

### 4.1 光声成像技术

光声成像是通过检测脉冲激光照射到生物组织时产生的超声信号的一种成像方式,具有高分辨率和对比度、无创性、低成本以及成像深度大等优点<sup>[25-26]</sup>。PBNPs作为一种新兴的光声成像对比剂,具有较高的摩尔消光系数,由Liang等<sup>[27]</sup>于2013年首次开发。与其他新兴的纳米级NIR吸收剂(如聚吡咯纳米颗粒、金纳米颗粒和铜纳米颗粒)相比,PBNPs具有良好的生物相容性、较高的光热转换效率、光稳定性和易于控制的尺寸。

PBNPs作为一种光声成像对比剂,由于其体积小、生物相容性好、易被细胞内吞等优点,在体内被用作干细胞示踪剂,可以实现对干细胞在迁移和分化过程中的实时监测和动态可视化。Kim等<sup>[28]</sup>证明在不改变细胞活力或增殖的情况下,PBNPs可有效标记干细胞。Kubelick等<sup>[29]</sup>在对大鼠的椎板切除术活体实验中,将普鲁士蓝纳米立方体标记的干细胞直接注射到脊髓中,同时获取US/PA图像,实现干细胞浓度的检测以及对干细胞递送的实时引导和反馈,这为干细胞疗法在治疗脊髓损伤疾病方面的应用提供有力的工具。Bui等<sup>[30]</sup>开发一种受激拉曼散射(SRS)源(脉冲能量200 nJ,频率50 kHz),并搭建具有光学分辨率光声显微系统(OR-PAM),SRS辅助的OR-PAM系统能以微米分辨率监测

肿瘤模型中的PBNPs,可协助PBNPs介导的癌症治疗。

#### 4.2 MRI

一般来说,MRI造影剂主要包括具有正图像效应(亮点)的 $T_1$ 加权造影剂和具有负图像效应(暗点)的 $T_2$ 加权造影剂。由于难以从背景中识别暗区, $T_2$ 加权成像不能令人满意。Shokouhimehr等<sup>[31]</sup>于2010年首次开发出具有独特晶体结构的PBNPs作为 $T_1$ 加权造影剂。普鲁士蓝用于MRI的机制不同于传统的超顺磁性氧化铁粒子,后者仅通过外球面弛豫机制产生MRI。根据SBM(Solomon-Bloemberg-Morgan)理论,对比效率可归因于水质子与 $Fe^{3+}$ ( $S=5/2$ )在不溶性普鲁士蓝中的配位引起的内球纵向弛豫;随着配位水质子数的增加,对比效率提高。

Shokouhimehr等<sup>[31]</sup>证明在磁场强度为7T时,PBNPs的纵向( $r_1$ )和横向( $r_2$ )弛豫率分别为0.14 m/(M·s)和2.88 m/(M·s)。与商业MRI对比剂相比,如基于 $Gd^{3+}$ 的增强剂,在相同磁场强度条件下, $r_1=7.6$  m/(M·s), $r_2=39.1$  m/(M·s),PBNPs的价值相对较弱。然而,PBNPs由于其优异的稳定性,几乎不释放铁离子和氰化物,具有低细胞毒性、良好的生物相容性和多种功能,在生物医学成像中仍受到密切关注。

为增强图像对比度,更准确地诊断病情,近年来,研究者致力于提高MRI造影剂的纵向弛豫率。一种有效的策略是在普鲁士蓝纳米晶体结构中掺杂高自旋的过渡金属离子。Cai等<sup>[32]</sup>发现通过向HMPBNPs的外表面和内介孔通道中添加 $Mn^{2+}$ ( $S=5/2$ ),纵向弛豫率可以从0.14 m/(M·s)大幅增加到7.43 m/(M·s)。Perera等<sup>[33]</sup>合成出与 $Gd^{3+}$ 结合的PBNPs( $Gd@PBNPs$ ),可作为口服胃肠道MRI造影剂,在1.4 T的磁场下, $r_1=16.4$  m/(M·s), $r_2=20.9$  m/(M·s)。另一种提高弛豫率的方法是减小造影剂的尺寸。Fetiveau等<sup>[34]</sup>设计了直径小于10 nm,外围附着 $Gd^{3+}$ 的普鲁士蓝类似物纳米粒子用于肿瘤成像。实验显示在1.4T场强和37℃的条件下,纵向弛豫率超过40 m/(M·s);当测试温度降为5℃时,纵向弛豫率进一步增大。该研究还证实了 $Fe^{3+}$ 在一定程度上对造影剂整体的弛豫率有贡献。

### 5 PBNPs的光热治疗

PBNPs通过氰化物离子在 $Fe^{3+}$ 和 $Fe^{2+}$ 之间进行电荷转移,可有效地将NIR转化为热能,从而提高温度。PBNPs在808 nm处的摩尔吸光系数( $1.09 \times 10^4$  L·mol<sup>-1</sup>·cm<sup>-1</sup>)显著高于常规光热剂,具有良好的光热转换效率。此外,PBNPs在水和生物模拟环境中的光稳定性和分散性都非常好。基于这些原因,PBNPs已被广泛开发作为肿瘤的光热消融剂。Fu等<sup>[35]</sup>首次在808 nm激光照射下使用PBNPs治疗癌症。根据该研究,

在暴露于808 nm激光的3 min内,在低PBNPs浓度(500 ppm)下治疗癌症时,温度可升高至临界值(43℃);细胞毒性评估显示,通过光热消融治疗后,细胞存活率降低至10%。光热治疗效果可能取决于纳米颗粒的浓度、大小、形态、化学成分和表面修饰<sup>[36]</sup>。激光功率和辐照时间等外部因素也会影响光热转换效率。Zhu等<sup>[37]</sup>发现与未掺杂的PBNPs相比,在PBNPs中掺杂 $Mn^{2+}$ 可提高光热转换性能。Shou等<sup>[38]</sup>构建掺杂10%  $Zn^{2+}$ 的普鲁士蓝纳米探针SPBZn(10%);荷瘤小鼠的体内实验表明,探针对4T1肿瘤细胞杀伤率达到90.3%,对乳腺癌肿瘤抑制率达到69.4%,具有出色的光热治疗效果。Li等<sup>[39]</sup>将CuS和PBNPs集成到Janus结构中开发了一种新型纳米颗粒(PB@PAA/CuS JNPs),研究发现该探针在NIR-I和NIR-II窗口同时具有较高的光热转换效率,特别是在NIR-II激光照射下具有更深的组织穿透性,表明其具有治疗深层组织肿瘤的潜力。

封装了超声相变材料的HMPB在光热治疗中产生的热量不仅可以通过提高肿瘤组织的温度来引起肿瘤消融,还可以促进超声相变材料持续气化,增强体外超声成像的信号<sup>[40]</sup>。Zhang等<sup>[41]</sup>开发DOX/全氟己烷封装的中空介孔普鲁士蓝纳米粒子(HMPBs-DOX/PFH);实验表明,该粒子具有增强超声和MRI双模成像对比度的能力,并且由于PFH的相变性能,纳米晶格还可以通过增加超声空化和增强能量沉积来提升高强度聚焦超声治疗的效果。这种多功能纳米平台可以将双模成像与改善的治疗效果相结合,在癌症治疗学领域显示出巨大的前景。Shu等<sup>[42]</sup>设计并构建了4T1癌细胞膜包覆、负载氯硝胺(LN)和负载DL-薄荷醇(DLM)的中空介孔普鲁士蓝纳米粒子PBLM@CCM NPs。具有温和相变特性的DLM可作为堵塞剂避免早期泄漏并允许LN的热可控释放,这使得LN能选择性地细胞内递送以减少热休克蛋白,并通过抑制细胞内ATP的产生来克服PTT中的耐热性以降低癌细胞的致瘤性;同时,该纳米粒子可以实现光声成像并通过产生热量来促进DLM在超声成像中的相位变化,在临床转化研究中具有重要的价值。

PBNP的光热效应也可用于根除细菌。Cao等<sup>[43]</sup>开发一种光热杀菌剂CuS@Au@ZnPBPA,在808 nm激光照射下产生的热量能在体外和小鼠皮肤伤口感染模型中有效地去除细菌;同时,释放的 $Zn^{2+}$ 可以上调参与胶原蛋白沉积的基因,以加速伤口愈合。该纳米复合材料是一种很有应用前景的抗菌药物并在未来有可能替代目前的抗生素治疗细菌伤口感染。

### 6 PBNPs纳米酶的催化治疗

纳米酶是一种具有类酶活性的纳米材料,与天然



酶和其他模拟酶相比,具有结构稳定、催化效率高、成本低等特点。PBNPs由于铁原子作为催化金属位点而表现出催化活性,并且其催化常数( $1.16 \times 10^5$ )几乎比 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 纳米颗粒( $3.02 \times 10^4$ )高一个数量级。PBNPs在不同pH下分别表现出过氧化物酶(POD)、过氧化氢酶(CAT)和超氧化物歧化酶(SOD)的催化特性,能有效地清除 $\text{H}_2\text{O}_2$ 、 $\text{OH}\cdot$ 和 $\text{HOO}\cdot$ 等ROS<sup>[44]</sup>。因此,PBNPs也被广泛用于光动力治疗(Photodynamic Therapy, PDT)和抗氧化治疗领域。

PDT是一种新的治疗技术,通过激活光敏剂并与氧相互作用产生ROS来杀死肿瘤细胞;但是,低氧的肿瘤微环境(TME)会严重限制PDT的疗效。PBNPs具有CAT的特性,可以通过Fenton反应将肿瘤微环境高浓度 $\text{H}_2\text{O}_2$ 分解生成 $\text{O}_2$ ,提高PDT效率。有学者将光敏剂Ce6装载到中空普鲁士蓝纳米酶颗粒 $\text{AuPt@HPBs}$ 中,获得Ce6-Au-Pt@HPB纳米颗粒<sup>[45]</sup>。通过尾静脉注射到小鼠体内后,由于实体瘤的增强渗透滞留效应(Enhanced Permeability and Retention Effect, EPR),纳米颗粒聚集在肿瘤部位,并将肿瘤微环境中过量的 $\text{H}_2\text{O}_2$ 催化分解生成 $\text{O}_2$ 。在660 nm激光照射下,光敏剂Ce6将 $\text{O}_2$ 转化为单线态氧( $^1\text{O}_2$ )杀死肿瘤细胞,同时,增加 $\text{O}_2$ 也可以降低肿瘤部位HIF-1 $\alpha$ 的表达,从而减少肿瘤的肺转移。为进一步提高PDT治疗的效率,Wang等<sup>[46]</sup>提出一种双重增强光动力治疗方案。被聚乙二醇(PEG)包覆的合成纳米药物PEG-Ce6-Pei@PB在肿瘤的酸性环境中被释放,聚乙烯亚胺(PEI)的细胞毒性和PBNPs纳米酶改善的PDT共同增强了肿瘤的治疗效果。

PBNPs纳米酶在抗氧化治疗方面应用非常广泛。当人体内免疫调节异常时,产生氧化应激反应,氧化和抗氧化失去平衡,过量的ROS引起的慢性炎症可能会导致关节炎、心血管疾病和糖尿病的发生。Zhang等<sup>[47]</sup>设计一种基于多空锰基普鲁士蓝(PMPB)负载辛伐他汀(Sim)的治疗剂。体内和体外实验表明,该治疗剂最大程度地降低了动脉粥样硬化斑块中的氧化应激、促炎性细胞因子的分泌、巨噬细胞浸润、血管平滑肌细胞增殖,抑制氧化低密度脂蛋白的内化和泡沫细胞的形成,有效缓解动脉粥样硬化。同时,释放的 $\text{Mn}^{2+}$ 可增强富含 $\text{H}_2\text{O}_2$ 的动脉粥样硬化炎症的MRI,协助监测 $\text{H}_2\text{O}_2$ 相关的动脉粥样硬化演变。Hou等<sup>[48]</sup>通过改进的无模板法水热设计中空普鲁士蓝纳米酶(HPBzyme),在大鼠模型实验中,该纳米酶通过ROS和Rac1-NF- $\kappa\text{B}$ 信号通路重塑骨关节炎微环境,减轻炎症、减少软骨细胞外基质降解和细胞凋亡,增加COL2和Aggrecan的表达,保护关节软骨,延缓骨关节炎的发展。

PBNPs纳米酶还可以治疗炎症性肠病,提高脑组织对缺血性损伤的耐受性。ROS的过度产生是炎症性

肠病进展的关键,PBNPs纳米酶可以有效清除多余的ROS。Zhao等<sup>[49]</sup>构建聚乙烯吡咯烷酮(PVP)修饰的PBNPs(PPBs),体外试验验证了PPBs具有出色的ROS清除能力。在葡聚糖硫酸钠盐(Dextran Sulfate Sodium Salt, DSS)诱导的结肠炎小鼠模型体内实验中发现,注射生理盐水组的小鼠结肠明显更短,并伴有出血,组织学分析中发现其粘膜区域严重破坏、免疫细胞大量浸润和结肠上皮严重损伤,而注射PPBs组的小鼠结肠黏膜区域仅显示轻微损伤,黏膜、肌肉或黏膜下层中的免疫细胞几乎没有浸润,表明PPBs对DSS诱导的结肠炎小鼠具有显著的治疗作用。缺血性损伤后ROS和氮物质(RONS)的过量产生被认为是加剧脑损伤的关键因素。Zhang等<sup>[50]</sup>开发了具有多酶活性的空心普鲁士蓝纳米酶(HPBZs)。体外和体内研究发现该纳米酶能有效减轻氧化应激,通过抗凋亡和抗炎活性来驱动神经保护,从而有助于提高缺血性损伤的脑耐受性,该研究具有治疗缺血性中风以及其他与RONS相关的疾病的潜力。

## 7 总结与展望

PBNPs是生物医学领域中一种非常有发展前景的纳米材料,在药物递送、铈和铈的解毒、医学成像、光热治疗和纳米酶的催化治疗方面均有应用。近年来,研究者基于PBNPs开发了较多的多功能诊疗一体平台,如光热治疗联合光动力治疗、光动力治疗联合药物递送等,这些平台同时利用了PBNPs的多种优势,在疾病的诊疗过程中显示出较好的效果。但是,这些研究仍处于实验室开发阶段。静脉注射后PBNPs的生物学行为仍不完全清楚,有必要进一步探索PBNPs的药代动力学特征和生物安全性评估,以实现其潜在的临床转化。

## 【参考文献】

- [1] Keggin JF, Miles FD. Structures and formula of the Prussian blues and related compounds[J]. Nature, 1936, 137(3466): 577-578.
- [2] Uemura T, Kitagawa S. Prussian blue nanoparticles protected by poly(vinylpyrrolidone)[J]. JACS Au, 2003, 125(26): 7814-7815.
- [3] Yang R, Qian Z, Deng J. Electrochemical deposition of Prussian blue from a single ferricyanide solution[J]. J Electrochem Soc, 1998, 145(7): 2231.
- [4] Kong B, Tang J, Wu Z, et al. Ultralight mesoporous magnetic frameworks by interfacial assembly of Prussian blue nanocubes[J]. Angew Chem Int Edit, 2014, 53(11): 2888-2892.
- [5] Vaucher SB, Li M, Mann S. Synthesis of Prussian blue nanoparticles and nanocrystal superlattices in reverse microemulsions[J]. Angew Chem Int Edit, 2000, 112(10): 1863-1866.
- [6] Escosura AD, Verwegen M, Sikkema FD, et al. Viral capsids as templates for the production of monodisperse Prussian blue nanoparticles[J]. Chem Commun, 2008, 13(13): 1542-1544.
- [7] Wu L, Pang T, Wu L, et al. Preparation and characterization of Prussian blue coated polymeric nanoparticles via dispersion polymerization template[J]. J Inorg Organomet P, 2020, 30(12): 5074-5084.
- [8] Qin Z, Chen B, Huang X, et al. Magnetic internal heating-induced high performance Prussian blue nanoparticle preparation and excellent

- catalytic activity[J]. Dalton Trans, 2019, 48(46): 17169-17173.
- [9] Lu L, Zhang C, Zou B, et al. Hollow Prussian blue nanospheres for photothermal/chemo-synergistic therapy[J]. Int J Nanomed, 2020, 15: 5165-5177.
  - [10] Carniato F, Gatti G, Vittoni C, et al. More efficient Prussian blue nanoparticles for an improved caesium decontamination from aqueous solutions and biological fluids[J]. Molecules, 2020, 25(15): 3447.
  - [11] Feng K, Zhang J, Dong H, et al. Prussian blue nanoparticles having various sizes and crystallinities for multienzyme catalysis and magnetic resonance imaging[J]. Acs Appl Nano Mater, 2021, 4(5): 5176-5186.
  - [12] Zhou T, Liang X, Wang P, et al. A hepatocellular carcinoma targeting nanostrategy with hypoxia-ameliorating and photothermal abilities that inhibits metastasis and recurrence combined with immunotherapy[J]. Acs Nano, 2020, 14(10): 12679-12696.
  - [13] Xu YT, Hao Y, Li W, et al. Near-infrared responsive doxorubicin loaded hollow mesoporous Prussian blue nanoparticles combined with dissolvable hyaluronic acid microneedle system for human oral cell carcinoma[J]. J Biomed Nanotechnol, 2020, 16(5): 721-738.
  - [14] Feng T, Wan J, Li P, et al. A novel NIR-controlled NO release of sodium nitroprusside-doped Prussian blue nanoparticle for synergistic tumor treatment[J]. Biomaterials, 2019, 214: 119213.
  - [15] Wu W, Yu L, Pu Y, et al. Copper-enriched Prussian blue nanomedicine for *in situ* disulfiram toxicification and photothermal antitumor amplification[J]. Adv Mat, 2020, 32(17): 2000542.
  - [16] Lin X, Cao Y, Li J, et al. Folic acid-modified Prussian blue/polydopamine nanoparticles as an MRI agent for use in targeted chemo/photothermal therapy[J]. Biomater Sci-UK, 2019, 7(7): 2996-3006.
  - [17] Su YY, Teng Z, Yao H, et al. A multifunctional PB@mSiO<sub>2</sub>-PEG/DOX nanopatform for combined photothermal-chemotherapy of tumor[J]. ACS Appl Mater Inter, 2016, 8(27): 17038-17046.
  - [18] Peng J, Yang Q, Li W, et al. Erythrocyte-membrane-coated Prussian blue/manganese dioxide nanoparticles as H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-responsive oxygen generators to enhance cancer chemotherapy/photothermal therapy[J]. ACS Appl Mater Inter, 2017, 9(51): 44410-44422.
  - [19] Ohara E, Soejima T, Ito S. Removal of low concentration Cs(I) from water using Prussian blue[J]. Inorg Chim Acta, 2021, 514: 120029.
  - [20] Ishizaki M, Akiba S, Ohtani A, et al. Proton-exchange mechanism of specific Cs<sup>+</sup> adsorption *via* lattice defect sites of Prussian blue filled with coordination and crystallization water molecules[J]. Dalton Trans, 2013, 42(45): 16049-16055.
  - [21] Lee WJ, Choi SS, Lee SH, et al. Physicochemical *in-situ* synthesis of Prussian blue for cesium removal[J]. Mater Technol, 2021, 55(4): 591-595.
  - [22] Lavaud C, Kajdan M, Compte E, et al. *In situ* synthesis of Prussian blue nanoparticles within a biocompatible reverse micellar system for *in vivo* Cs<sup>+</sup> uptake[J]. New J Chem, 2017, 41(8): 2887-2890.
  - [23] Koshiyama T, Tanaka M, Honjo M, et al. Direct synthesis of Prussian blue nanoparticles in liposomes incorporating natural ion channels for Cs<sup>+</sup> adsorption and particle size control[J]. Langmuir, 2018, 34(4): 1666-1672.
  - [24] Dumanı DS, Cook JR, Kubelick KP, et al. Photomagnetic Prussian blue nanocubes: synthesis, characterization, and biomedical applications [J]. Nanomed-Nanotechnol, 2020, 24: 102138.
  - [25] Gao R, Xu Z, Ren Y, et al. Nonlinear mechanisms in photoacoustics-powerful tools in photoacoustic imaging[J]. Photoacoustics, 2021, 22 (6075): 100243.
  - [26] Park EY, Lee H, Han S, et al. Photoacoustic imaging systems based on clinical ultrasound platform[J]. Exp Biol Med, 2022, 247(7): 551-560.
  - [27] Liang X, Deng Z, Jing L, et al. Prussian blue nanoparticles operate as a contrast agent for enhanced photoacoustic imaging [J]. Chem Commun (Camb), 2013, 49(94): 11029-11031.
  - [28] Kim T, Lemaster JE, Chen F, et al. Photoacoustic imaging of human mesenchymal stem cells labeled with Prussian blue-poly(l-lysine) nanocomplexes[J]. ACS Nano, 2017, 11(9): 9022-9032.
  - [29] Kubelick KP, Emelianov SY. Prussian blue nanocubes as a multimodal contrast agent for image-guided stem cell therapy of the spinal cord [J]. Photoacoustics, 2020, 18: 100166.
  - [30] Bui NQ, Cho SW, Moorthy MS, et al. *In vivo* photoacoustic monitoring using 700-nm region Raman source for targeting Prussian blue nanoparticles in mouse tumor model[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 2000.
  - [31] Shokouhimehr M, Soehnlen ES, Hao J, et al. Dual purpose Prussian blue nanoparticles for cellular imaging and drug delivery: a new generation of T<sub>1</sub>-weighted MRI contrast and small molecule delivery agents[J]. J Mater Chem, 2010, 20(25): 5251-5259.
  - [32] Cai X, Gao W, Ma M, et al. A Prussian blue-based core-shell hollow-structured mesoporous nanoparticle as a smart theranostic agent with ultrahigh pH-responsive longitudinal relaxivity[J]. Adv Mater, 2015, 27(41): 6382-6389.
  - [33] Perera VS, Chen G, Cai Q, et al. Nanoparticles of gadolinium-incorporated Prussian blue with PEG coating as an effective oral MRI contrast agent for gastrointestinal tract imaging[J]. Analyst, 2016, 141 (6): 2016-2022.
  - [34] Fetiveau L, Paul G, Nicolas-Boluda A, et al. Tailored ultra-small Prussian blue-based nanoparticles for MRI imaging and combined photothermal/photoacoustic theranostics[J]. Chem Commun (Camb), 2019, 55(98): 14844-14847.
  - [35] Fu G, Liu W, Feng S, et al. Prussian blue nanoparticles operate as a new generation of photothermal ablation agents for cancer therapy[J]. Chem Commun (Camb), 2012, 48(94): 11567-11569.
  - [36] Gao X, Wang Q, Cheng C, et al. The application of Prussian blue nanoparticles in tumor diagnosis and treatment[J]. Sensors, 2020, 20 (23): 1-22.
  - [37] Zhu W, Liu K, Sun X, et al. Mn<sup>2+</sup>-doped prussian blue nanocubes for bimodal imaging and photothermal therapy with enhanced performance [J]. ACS Appl Mater Inter, 2015, 7(21): 11575-11582.
  - [38] Shou P, Yu Z, Wu Y, et al. Zn<sup>2+</sup> doped ultrasmall Prussian blue nanotheranostic agent for breast cancer photothermal therapy under MR imaging guidance[J]. Adv Healthc Mater, 2019, 9(1): 1900948.
  - [39] Li D, Wang T, Li L, et al. Designed formation of Prussian blue/CuS Janus nanostructure with enhanced NIR-I and NIR-II dual window response for tumor thermotherapy[J]. J Colloid Interf Sci, 2022, 613: 671-680.
  - [40] Jia X, Cai X, Chen Y, et al. Perfluoropentane-encapsulated hollow mesoporous Prussian blue nanocubes for activated ultrasound imaging and photothermal therapy of cancer[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2015, 7(8): 4579-4588.
  - [41] Zhang N, Wang R, Hao J, et al. Mesoporous composite nanoparticles for dual-modality ultrasound/magnetic resonance imaging and synergistic chemo-/thermotherapy against deep tumors [J]. Int J Nanomed, 2017, 12: 7273.
  - [42] Shu X, Chen Y, Yan P, et al. Biomimetic nanoparticles for effective mild temperature photothermal therapy and multimodal imaging[J]. J Control Release, 2022, 347: 270-281.
  - [43] Cao J, Zhu W, Shen AG, et al. Rational synthesis of three-layered plasmonic nanocomposites of copper Sulfide/Gold/Zinc-doped Prussian blue analogues for improved photothermal disinfection and wound healing[J]. J Colloid Interf Sci, 2022, 610: 621-633.
  - [44] Estelrich J, Busquets MA. Prussian blue: a nanozyme with versatile catalytic properties[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(11): 5993.
  - [45] Shen W, Han G, Yu L, et al. Combined Prussian blue nanozyme carriers improve photodynamic therapy and effective interruption of tumor metastasis[J]. Int J Nanomed, 2022, 17: 1397-1408.
  - [46] Wang H, Qu R, Chen Q, et al. PEGylated Prussian blue nanoparticles for modulating polyethyleneimine cytotoxicity and attenuating tumor hypoxia for dual-enhanced photodynamic therapy[J]. J Mater Chem B, 2022, 10(28): 5410-5421.
  - [47] Zhang Y, Yin Y, Zhang W, et al. Reactive oxygen species scavenging and inflammation mitigation enabled by biomimetic Prussian blue analogues boycott atherosclerosis[J]. J Nanobiotechnol, 2021, 19(1): 1-13.
  - [48] Hou W, Ye C, Chen M, et al. Excavating bioactivities of nanozyme to remodel microenvironment for protecting chondrocytes and delaying osteoarthritis[J]. Bioact Mater, 2021, 6(8): 2439-2451.
  - [49] Zhao J, Cai X, Gao W, et al. Prussian blue nanozyme with multienzyme activity reduces colitis in mice[J]. Acs Appl Mater Inter, 2018, 10(31): 26108-26117.
  - [50] Zhang K, Tu M, Gao W, et al. Hollow prussian blue nanozymes drive neuroprotection against ischemic stroke *via* attenuating oxidative stress, counteracting inflammation, and suppressing cell apoptosis[J]. Nano Lett, 2019, 19(5): 2812-2823.

(编辑:谭斯允)