

生物纳米材料对细胞的影响及其在医学领域的应用

杜佳 李佳欣 吴妍颖 危子璇 郎明非*

大连大学医学院 辽宁大连 116000

摘要: 如今纳米材料已经广泛应用于药物递送系统、生物传感器、干细胞医学、生物医学、纳米毒性研究、组织工程等领域。目前,生物纳米材料如何与细胞或者细胞器,组织器官之间进行相互作用以及探究其机制成为了我们亟待解决的问题。本综述将从细胞宏观的反应(细胞周期,增殖,分化,粘附,凋亡等)做为起点来研究纳米材料对细胞行为的影响,进而探索纳米材料的分子生物学机制并探讨其在生物医学领域的应用。

关键词: 生物纳米材料; 细胞周期; 凋亡; 癌症

引言

到目前为止,各种各样的纳米材料已经广泛应用于研究对细胞行为的影响,虽然纳米材料已经显示出了良好的生物医学应用潜力,但对其与生物系统的分子相互作用的不完全了解阻碍了其进入临床主流应用^[1]。起初,纳米材料只被认为是一个简单的载体。而越来越多的研究结果表明纳米级结构的材料不仅被动地与细胞相互作用,而且还积极地参与和介导调节细胞功能所必需的信号通路^[2]。在细胞培养的微环境中,纳米材料与细胞中许多功能生物分子具有类似的尺寸。虽然纳米材料能直接发挥生物效应,但某些纳米材料是否能靶向特定的细胞器,甚至特定的生物分子,以引起特定的细胞效应,就像许多常用的小分子药物那样,仍在很大程度上不清楚^[3]。我们可以通过改变纳米材料的制备方法或反应条件获得纳米材料独特的物理和化学特征,已经有足够的证据显示,仅仅是理化性质的改变就可以使细胞行为发生改变,接下来就可以通过不同的细胞反应来判断纳米材料对细胞行为的影响^[4]。如粘附、扩散、增殖、细胞信号传导和分化。相当数量的纳米材料还被设计成人工细胞外基质(ECM),呈现化学、物理、生物因素的组合,提供信号来指导细胞的行为^[5]。这再次提醒我们,如果我们想要充分的利用纳米材料的特性来发挥其在生物医学领域的应用就需要对纳米粒子和生物系统之间的相互作用有着透彻的理解。因此,深入了解纳米材料在分子和细胞水平诱导的细胞内信号调节机制对其潜在的纳米医学应用至关重要。不仅如此,了解纳米系统和生物系统间的相互作用或许可以发现一些我们未曾发现过的信号通路,从而为提供更安全、更有效的纳米技术

和纳米药物带来新的机会,此举也将很大程度上促进纳米材料在生物医学领域的应用^[6]。

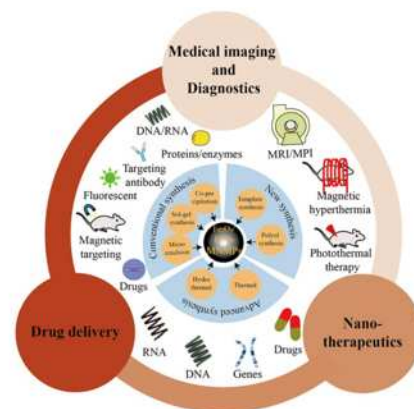


图1 纳米材料的应用

Reprinted with permission from ref^[7]. Copyright © 2021 American Chemical Society.

1 生物纳米材料对细胞行为的影响

1959年, Richard Feynman 于美国物理学会上首次提出了“纳米科技”的构想。通常,纳米材料被认为是范围从0.1到100 nm的物体,且至少有一个维度处于纳米级范围内。如果按照维度划分,零维纳米材料就是三个维度都处于纳米尺寸,如纳米颗粒(Nanoparticles, NPs), 纳米团簇等,一维纳米材料(Nanomaterials, NMs)则有两个维度处于纳米尺寸,如纳米线, 纳米棒, 纳米管等。若只有长宽,厚度可忽略不计的称为二维纳米材料,如纳米片, 纳米带, 纳米薄膜等,三维纳米材料如纳米花等^[8]。在生物医学领域,无论纳米材料是金属还是非金属,目前都已经得到了广泛的应用。随着

纳米技术工艺的不断成熟,即使是相同的元素也可以呈现不同的维度,从而应用于不同的领域,我们将在接下来的论述中介绍不同材质,不同维度的纳米材料如何通过其独特的理化性质和生物学特性使其在疾病的诊断,治疗,预防等方面发挥作用。

1.1 金属纳米材料

金属纳米材料中,金的研究最为广泛,也是在生物医学领域最早研究的金属纳米材料。金本身极高的稳定性决定了我们对金纳米粒子(AuNPs)的表面修饰更加稳定,使其具有更加稳定的官能团,进而提高了 AuNPs 稳定的溶解性,分散性,生物相容性等,金纳米材料越来越多的功能也因此得到了进一步的开发^[9]。

银纳米材料具有优异的物理化学性质,如尺寸依赖性,可调节的表面化学特性、溶剂稳定性、可重复使用性和经济高效的合成优点等使其在近几年来成为一种很好的癌症治疗中的生物成像和药物呈递工具^[10]。Naheed 等人^[11]的研究中发现纳米银颗粒(AgNPs)处理后,癌细胞 HCT116、MDA-MB-231、HeLa 都表现出显著的凋亡特征,如核浓缩、线粒体膜电位丧失,提示了其在癌症治疗中具有极大的潜力。

氧化铁纳米粒子(FeONPs)是一类无机生物^[12],在目前生物医学领域很多研究中 FeONPs 正在被开发用于酶/蛋白固定化、磁热疗、分子标记、DNA 检测等。在一些已建立的领域,如磁共振成像,磁药物靶向,磁流体热疗,免疫磁分离,磁粒子成像,FeONPs 也已经获得临床批准^[13]。FeONPs 在生物医学上广泛应用的另一个原因是它对活细胞的低毒性^[14]。

1.1.1 非金属纳米材料

羟基磷灰石(HA)是一种具有与体内骨无机成分有着相似晶体结构的纳米材料。合成纳米 HA 具有良好的生物相容性和骨导电性,以及对大小、形态和表面修饰材料的可调控性,使其成为研究骨再生和骨骼生长因子的重要候选材料。有研究表明^[15], HA 纳米颗粒对破骨细胞的分化和功能的影响具有剂量和时间依赖性,这些结果表明了 HA 纳米颗粒在破骨细胞分化和活性方面的复杂作用,并提示了 HA 纳米颗粒调节/破坏破骨行为的可能性以及其在骨科上的应用潜力。

二氧化硅纳米材料也已经得到了广泛的应用,在 Cui 等

人^[16]的研究中,利用二氧化硅纳米线修饰的磨砂玻片检测前列腺癌患者的循环肿瘤细胞。结果表明,细胞和二氧化硅纳米线之间的地形相互作用有助于提高捕获效率。这提示我们纳米生物芯片可能为研究细胞-基质相互作用或开发具有协同效应的新型功能芯片提供指导,这种经过不同纳米材料修饰的生物芯片或许可以为低成本临床诊断提供更多的候选材料。

石墨烯纳米材料包括氧化石墨烯(GO)、还原氧化石墨烯(rGO)和石墨烯量子点(GQDs),作为非金属纳米材料的新星,由于其优异的水亲和性、表面功能化、优异的电气和机械性能、可调节的荧光性能等,在小分子药物的传递、生物传感、组织工程、生物成像和光热和光动力疗法中得到了广泛应用^[17]。在 Ku 等人^[18]的研究中筛选了三种形式的 GQDs 均可诱导特定乳腺癌亚型的细胞凋亡和 G2/M 细胞周期阻滞,可能用于乳腺癌的治疗。

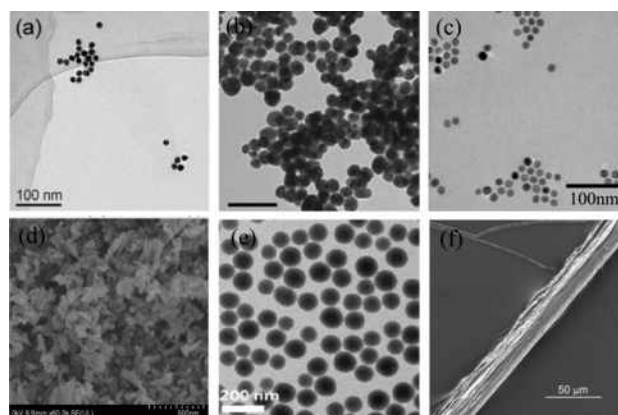


图2 依次为金,银,氧化铁,羟基磷灰石,二氧化硅,石墨烯纳米材料扫描电镜图像。

(a) Reprinted with permission from ref^[19]. Copyright © 2014 American Chemical Society. (b) Reprinted with permission from ref^[20]. Copyright © 2022 Morais et al. (c) Reprinted with permission from ref^[21]. Copyright © 2023 Richa Pandey et al. (d) Reprinted with permission from ref^[22]. Copyright © 2021 Liu et al. (e) Reprinted with permission from ref^[23]. Copyright © 2019 American Chemical Society. (f) Reprinted with permission from ref^[24]. Copyright © 2019 American Chemical Society

1.2 生物纳米材料的形貌

纳米材料与生物体表面的相互作用是由多种因素和分

子力的复杂相互作用所决定的。研究表明,多种纳米材料如 SPION(超顺磁氧化铁)、AuNWs(金纳米线)、GO、GQD等,由于其表面积比和纳米尺度的尺寸等优点可以促进干细胞,肿瘤细胞等多种类型细胞的粘附、增殖和分化。因此,了解纳米材料的大小,形状,表面修饰等对细胞的影响对理解二者之间的相互作用具有重要意义。如纳米 Fe₂O₃ 的磁性表现出明显的尺寸依赖性,随着粒径的增大,磁化强度增加,达到 60 nm 时基本保持不变^[25]。从形态的角度来说,直径 16.7 nm 和 43.8 nm 长的聚乙二醇包覆的金纳米棒(AuNR-PEG)在分散到细胞培养基中时会形成不同大小的团,聚团会对 HaCaT(人永生角质形成细胞)产生细胞毒性。并且,不同规模的 AuNR-PEG 团会导致细胞产生不同含量 ROS 的同时也会上调参与细胞应激和毒性的相关基因^[26]。研究表明,细胞骨架变化、增殖及分化都依赖于基质的粗糙度、表面疏水性、表面蛋白附着的功能基团的含量以及不同的细胞与不同的纳米材料表面相互作用来实现。Xu 等人^[7]将人间充质干细胞 hAMSCs 培养基种加入含有 AuNWs 和 SPIONs 的纳米修饰支架,细胞的增殖率、粘附比例、短期增长率以及钙化率都有不同成都的增加。此外,在生物相容性方面,形状也扮演着极其重要的角色,元素相同但形状不同的纳米颗粒可能会引起不同程度的毒性反应。已有研究表明,纳米颗粒内化主要遵循球形 < 立方体 < 棒 < 圆盘的趋势,球形粒子优先被细胞吸收,因为它们几何形状需要与细胞表面受体接触更少,同时也需要更少的自由能来包裹粒子和随后的内吞作用^[27]。

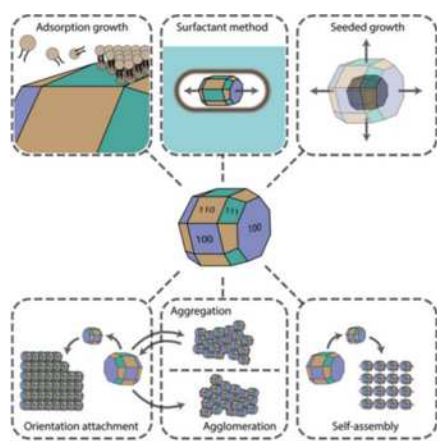


图3 纳米材料形状控制的主要机制

Reprinted with permission from ref^[28]. Copyright ©

2021 Daniil V. Kladko et al.

2 生物纳米材料影响细胞行为的机制

2.1 细胞增殖与细胞周期

在 Mathias 等人^[29]的研究中,人非小细胞肺癌 A549 细胞暴露于磁铁矿纳米颗粒后,G1 期呈浓度依赖性增加,p21 蛋白水平增加,ROS 信号增强。由此推测磁铁矿纳米颗粒一定程度上诱导超氧化物上调,激活 p21 蛋白的水平后,进而对 G1 期产生影响。Hou 等人^[30]研究发现,nano-ZnO 通过抑制细胞周期 Cyc/CDKs 的表达阻碍了斑马鱼不同时期 DNA 复制过程,这为评估纳米材料对细胞周期的影响提供了研究依据。Guo 等人^[31]研究发现,二氧化硅纳米颗粒作用于雄性小鼠可诱导氧化应激和 DNA 损伤导致睾丸损伤,从而导致细胞周期阻滞和凋亡,从而导致生精功能障碍。Hend M 等人^[32]的结果表明,与强效抗癌药物相比,AuNSs 可选择性地增强了小分子抑制剂对细胞周期的作用效果,但细胞生物学事件并不能预测我们在体内模型中看到的结果,需要进一步的研究来更好地了解其潜在的机制。

2.2 细胞死亡

在诸多文献中,无论是纳米材料诱导的坏死,凋亡,还是简单的加速其程序性死亡,我们都需要了解纳米材料诱导细胞死亡的不同模式以及涉及到的不同机制,从而来缓解纳米材料的不良毒性或利用其毒性增强抗肿瘤等效果。Matsuda 等人^[33]将间皮瘤细胞暴露于交流磁场中,检测添加磁铁矿纳米颗粒(MNPs)热诱导前后的基因表达差异。结果显示,MNPs 处理的 MSTO-211H 细胞中转化生长因子-β₂(TGF-β₂)上调约 43 倍。在体外证实了细胞摄取 MNPs 对间皮瘤中有效诱导细胞死亡的意义,显示出纳米颗粒应用于肿瘤治疗的潜力。

Xia 等人^[34]的研究发现,在 RAW 264.7 细胞中,阳离子聚苯乙烯纳米颗粒转位到溶酶体腔室,可以通过溶酶体破裂逃逸,粒子释放到细胞质中引起了线粒体 Ca²⁺ 摄取的增加,从而激活线粒体依赖的凋亡通路。但类似的细胞毒性作用在微血管内皮细胞中不可见,这表明细胞对纳米颗粒诱导的凋亡可能具有特异性。Zhang 等人^[35]的研究发现,银纳米颗粒可能通过调节内质网应激发挥细胞毒性作用;这也可能反过来导致线粒体依赖性细胞凋亡的激活。此外,Tsai 等人^[36]也提供了金纳米颗粒通过诱导的内质网应激诱导 K562 白血病细胞凋亡的证据。

对纳米材料与细胞相互作用的研究表明,细胞吞噬作用

和纳米材料的清除、细胞功能维持、细胞分化和应激反应受到自噬的严格调控^[37]。Cai, K.Y. 等人^[38] 研究结果发现, 固体二氧化硅纳米颗粒通过 ERK1/2 和 AKT/mTOR 信号通路上调 LC3-II 的表达, 从而导致骨髓间充质干细胞中上调自噬及成骨分化水平, 为促进骨质疏松性骨缺损的成骨分化和骨再生提供了一种很有前途的策略。在人上皮性直肠癌中, 银纳米颗粒可以引起氧化应激和 DNA 损伤, 在自噬过程中诱导 NF-KB 表达的减少和 IKK 表达的增加, 而 p53 和 LC3-II 表达的增加加速了自噬小体的形成。此外, 抑制 Akt 和 m-TOR 也在自噬形成中起着关键作用^[39]。

关于纳米颗粒对坏死的影响, 一项研究发现硒 NPs 在细胞内化后诱导 ros 介导的 PC-3 细胞坏死^[40]。锆纳米颗粒可诱导细胞死亡, 随后发现其可被 necrostatin-1 所抑制, 这也表明了纳米颗粒可以诱导或调控坏死^[41]。

2.3 细胞粘附

细胞粘附是细胞通过表面特化分子相互作用并附着到邻近细胞、ECM 或材料的过程, 由两个不同的阶段组成。第一个阶段被称为附着阶段, 利用物理和化学因素, 如氢键、离子力和范德华力, 附着阶段一般很快发生。第二阶段则持续较长时间, 过程涉及大量蛋白质, 包括 ECM 蛋白、细胞骨架蛋白和细胞膜蛋白^[42]。整合素是粘附分子的一类, 可以特异性地检测 ECM 蛋白质的 Arg-Gly-Asp (RGD) 基序的暴露。用合成的 RGD 肽进行竞争抑制的结果表明, RGD 肽能显著抑制成骨细胞在纳米羟基磷灰石上的粘附^[43]。最近的研究表明, syndecan 被认为是整合素与细胞粘附的共同受体^[44]。其中, Sdc-2 和 Sdc-4 是产生局部粘连装配信号所必需的^[45]。研究显示, 经 Sdc-2 的 siRNA 转染后, 纳米 ZR 表面上的成骨细胞显示出其正常纺锤形的丧失^[46]。

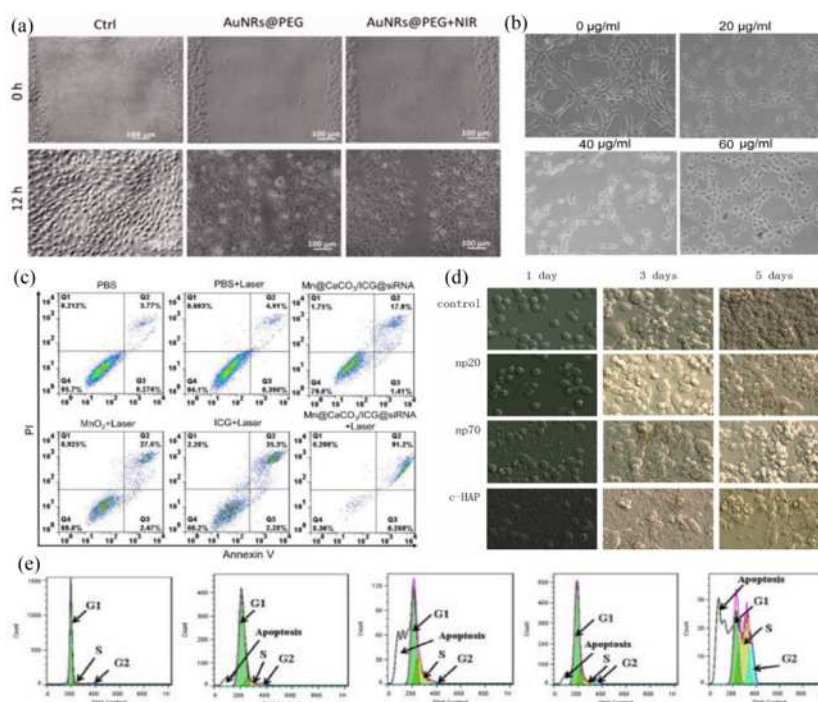


图4 纳米材料对细胞行为的影响 (迁移, 形态, 凋亡, 增殖, 细胞周期)

(a) Reprinted with permission from ref^[47]. Copyright © 2017 Xi-Qiu Liu et al. (b) Reprinted with permission from ref^[48]. Copyright © Guo et al. (c) Reprinted with permission from ref^[49]. Copyright © Yanlei Liu et al. (d) Reprinted with permission from ref^[50]. Copyright © Na LI et al. (e) Reprinted with permission from ref^[51]. Copyright © 2020 Hashemi et al.

3 生物纳米材料在医学领域的应用

近年来, 纳米材料在给药系统领域有了巨大的发展, 将治疗药物或一些天然活性化合物递送到目标位置, 用于治疗各种疾病^[52]。在传统的药物递送系统中存在的主要问题

包括体内稳定性差、生物利用度差、溶解性差、靶向性差、有效性低以及可能的排异反应等。纳米药物递送系统可能是解决这些关键问题的一种新方案^[53]。其优势主要有如下几点, 与较大的载体相比, 纳米材料可以在体内更自由的移动。

此外,有研究表明纳米结构有助于防止药物在胃肠道区域有效成分丢失,并有助于将一些水溶性较差的药物输送到目标位置。其次,纳米材料典型的内吞吸收机制使纳米材料显示出更高的口服生物利用度。除此之外,纳米材料还增加了天然产物的药代动力学特性,从而产生更好的治疗效果^[54]。

众所周知,治疗癌症的基本挑战是破坏肿瘤细胞,同时保留健康组织和器官。传统治疗方案通常缺乏这种特异性,并且频繁的发生严重的不良反应。因此,我们一直都在开发能够选择性靶向癌细胞的化疗药物。从这个角度来看,基于纳米平台的药物递送系统(NM-DDS)在肿瘤治疗中的潜力是巨大的,已经通过降低毒性,同时保持治疗效果,并提高安全性和生物相容性,刺激了癌症化疗方式的转变。具有高敏感性的检测能力以及精准的递送系统使其与传统癌症治疗手段相比具有更多优势,包括提高生物利用度、剂量反应和靶向效率,且副作用较少。NMs通过增强渗透性和保留高渗透长滞留效应,优先渗透并在肿瘤生长中累积,通过控制纳米材料的尺寸和形状,表面修饰特定的靶向配体和调节肿瘤微环境触发的药物释放机制,可以改善高渗透长滞留效应介导的选择性药物累积、药物选择性递送等^[55]。与健康的组织和器官相比,实体瘤通常具有缺陷的血管结构、不完整的淋巴引流系统和间质液体吸收。利用这种差异,纳米给药系统选择性地使在肿瘤病变中累积,从而达到不同的靶向效果^[56]。目前已经设计了各种基于纳米材料的药物载体来利用这种被动靶向,其中一些已经成功地应用于临床。而且已经有很多研究试图尝试通过使用配体(如抗体、蛋白质和pep肽)对纳米材料表面进行功能化,从而改善肿瘤内药物的累积。NM-DDS不但可以提高分子靶向药物的治疗效率,从靶向和递送目标来看,研究人员目前正在关注NMs在癌症治疗中的其他作用,例如使用NMs克服癌症的多药耐药性(MDR),抑制肿瘤的转移,提高分子靶向剂的治疗效率^[57,58]。

综上所述,纳米材料由于其独特的性质,增加了材料的比表面积以实现目标特异性分子的更高功能化,从而降低了剂量和副作用,并改善了体内生物分布,因此在生物医学领域的应用越来越广泛。各种纳米制剂技术已被开发并用于改善药物传递,例如纳米微粒、脂质体、固体脂质纳米粒(NP)、NP/晶体、聚合物NP、树状大分子、纳米水凝胶、自组装技术等。每种技术都有其局限性和优势,其在体内最

终的效果主要取决于药物的包封率、生物降解性、生物分布率,胶体稳定性等。另一方面,利用各种纳米材料,例如荧光团、量子点等在生物医学领域增强成像技术方面也取得了进展^[59-63]。

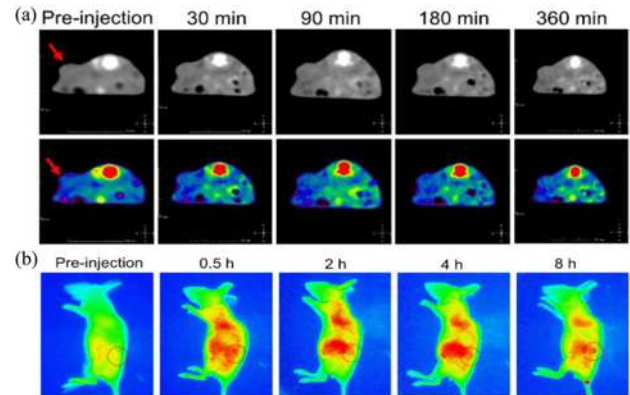


图5 纳米材料抗肿瘤成像示意图

Reprinted with permission from ref[49].Copyright ©Yanlei Liu et al.

4 前景与展望

生物纳米材料的应用前景毫无疑问是光明的,但这是一条艰辛的道路,目前还有诸多亟待解决的问题。毒性是首要解决的,现有的报道表明很多材料如石墨烯,银纳米线等材料在体外实验中几乎是无毒的,但相关研究并不足以支撑现有的结论,针对这一问题仍需进行大量深入的研究,特别是我们着重提到的磁性纳米材料在不同浓度下的毒性问题尤其值得关注。其次,从体外转移到体内仍是一个技术性的难题,需要将材料从体外跨过层层生物屏障,攻克毒性累积的问题以及保证到达病灶时已然达到我们预期的效果,这其中任何一步出了问题,那么我们对于生物纳米材料的效果就需要重新评估。精准控制纳米材料的靶向作用,为不同的细胞量身定制相应的生物纳米材料,是实现双向选择性和高效性的必须要考虑的问题。其次,更现实的问题如大规模生产,运输稳定性等都是必须要考虑的技术性问题,这对于生物纳米材料的实际应用至关重要。相信伴随着生物纳米材料的深入研究,我们会对这新兴的纳米材料在生物医学领域有着更加全面的认识,并实现其精准调控,未来的生物纳米材料也会在不止生物医学领域发挥越来越重要的作用!

参考文献:

[1]NAG S, MITRA O, TRIPATHI G, et al. Nanomaterials-assisted photothermal therapy for breast cancer: State-of-the-

art advances and future perspectives [J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2024, 45: 103959.

[2]FOULKES R, MAN E, THIND J, et al. The regulation of nanomaterials and nanomedicines for clinical application: current and future perspectives [J]. *Biomater Sci*, 2020, 8(17): 4653–4664.

[3]LI B, SHAO H, GAO L, et al. Nano–drug co–delivery system of natural active ingredients and chemotherapy drugs for cancer treatment: a review [J]. *Drug Deliv*, 2022, 29(1): 2130–2161.

[4]SHENDE P, PATEL D. Potential of Tribological Properties of Metal Nanomaterials in Biomedical Applications [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1237: 121–134.

[5]RASMUSSEN K, RAUSCHER H, MECH A, et al. Physico–chemical properties of manufactured nanomaterials – Characterisation and relevant methods. An outlook based on the OECD Testing Programme [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2018, 92: 8–28.

[6]LIU X Q, TANG R Z. Biological responses to nanomaterials: understanding nano–bio effects on cell behaviors [J]. *Drug Deliv*, 2017, 24(sup1): 1–15.

[7]XU Y, ZHENG H, SCHUMACHER D, et al. Recent Advancements of Specific Functionalized Surfaces of Magnetic Nano– and Microparticles as a Theranostics Source in Biomedicine [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2021, 7(6): 1914–1932.

[8]TAN C, CAO X, WU X J, et al. Recent Advances in Ultrathin Two–Dimensional Nanomaterials [J]. *Chem Rev*, 2017, 117(9): 6225–6331.

[9]THEODOROU I G, MÜLLER K H, CHEN S, et al. Silver Nanowire Particle Reactivity with Human Monocyte–Derived Macrophage Cells: Intracellular Availability of Silver Governs Their Cytotoxicity [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2017, 3(10): 2336–2347.

[10]YIN I X, ZHANG J, ZHAO I S, et al. The Antibacterial Mechanism of Silver Nanoparticles and Its Application in Dentistry [J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 2555–2562.

[11]N A, AK S, S S, et al. Biosynthesized composites of Au–Ag nanoparticles using *Trapa* peel extract induced [J]. *Drug Chem Toxicol*, 2019, 42(1): 43–53.

[12]VANGIJZEGEM T, STANICKI D, LAURENT S. Magnetic iron oxide nanoparticles for drug delivery: applications and characteristics [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2019, 16(1): 69–78.

[13]GEPPERT M, HIMLY M. Iron Oxide Nanoparticles in Bioimaging – An Immune Perspective [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 688927.

[14]VAKILI–GHARTAVOL R, MOMTAZI–BOROJENI A A, VAKILI–GHARTAVOL Z, et al. Toxicity assessment of superparamagnetic iron oxide nanoparticles in different tissues [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2020, 48(1): 443–451.

[15]SHABAN N Z, KENAWY M Y, TAHA N A, et al. Cellulose Acetate Nanofibers: Incorporating Hydroxyapatite (HA), HA/Berberine or HA/Moghat Composites, as Scaffolds to Enhance In Vitro Osteoporotic Bone Regeneration [J]. *Polymers (Basel)*, 2021, 13(23).

[16]CUI H, WANG B, WANG W, et al. Frosted Slides Decorated with Silica Nanowires for Detecting Circulating Tumor Cells from Prostate Cancer Patients [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(23): 19545–19553.

[17]DERAKHSHI M, DAEMI S, SHAHINI P, et al. Two–Dimensional Nanomaterials beyond Graphene for Biomedical Applications [J]. *J Funct Biomater*, 2022, 13(1).

[18]KU T H, SHEN W T, HSIEH C T, et al. Specific Forms of Graphene Quantum Dots Induce Apoptosis and Cell Cycle Arrest in Breast Cancer Cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4).

[19]ZENG Y, ZHANG D, WU M, et al. Lipid–AuNPs@PDA nanohybrid for MRI/CT imaging and photothermal therapy of hepatocellular carcinoma [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2014, 6(16): 14266–14277.

[20]M M, V M, F D, et al. Glucose–Functionalized Silver Nanoparticles as a Potential New Therapy Agent [J]. *Int J Nanomedicine*, 2022, 17: 4321–4337.

[21]PANDEY R, YANG F S, SIVASANKARAN V P, et al. Comparing the Variants of Iron Oxide Nanoparticle–Mediated Delivery of miRNA34a for Efficiency in Silencing of PD–L1 Genes in Cancer Cells [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(1).

[22]LIU Q, XIANG P, CHEN M, et al. Nano–Sized

Hydroxyapatite Induces Apoptosis and Osteogenic Differentiation of Vascular Smooth Muscle Cells via JNK/c-JUN Pathway [J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16: 3633–3648.

[23] HALBUS A F, HOROZOV T S, PAUNOV V N. “Ghost” Silica Nanoparticles of “Host”-Inherited Antibacterial Action [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(42): 38519–38530.

[24] CHU J, MARSDEN A J, YOUNG R J, et al. Graphene-Based Materials as Strain Sensors in Glass Fiber/Epoxy Model Composites [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(34): 31338–31345.

[25] TUFANI A, QURESHI A, NIAZI J H. Iron oxide nanoparticles based magnetic luminescent quantum dots (MQDs) synthesis and biomedical/biological applications: A review [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, 118: 111545.

[26] MIRELES M, MORALES-DALMAU J, JOHANSSON J D, et al. Non-invasive and quantitative in vivo monitoring of gold nanoparticle concentration and tissue hemodynamics by hybrid optical spectroscopies [J]. *Nanoscale*, 2019, 11(12): 5595–5606.

[27] KYRIAKIDES T R, RAJ A, TSENG T H, et al. Biocompatibility of nanomaterials and their immunological properties [J]. *Biomed Mater*, 2021, 16(4).

[28] KLADKO D V, FALCHEVSKAYA A S, SEROV N S, et al. Nanomaterial Shape Influence on Cell Behavior [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(10).

[29] KÖNCZÖL M, WEISS A, STANGENBERG E, et al. Cell-cycle changes and oxidative stress response to magnetite in A549 human lung cells [J]. *Chem Res Toxicol*, 2013, 26(5): 693–702.

[30] HOU J, LIU H, ZHANG S, et al. Mechanism of toxic effects of Nano-ZnO on cell cycle of zebrafish (*Danio rerio*) [J]. *Chemosphere*, 2019, 229: 206–213.

[31] GUO Z, WANG X, ZHANG P, et al. Silica nanoparticles cause spermatogenesis dysfunction in mice via inducing cell cycle arrest and apoptosis [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 231: 113210.

[32] ABDEL HAMID H M, DARWISH Z E, ELSHEIKH S M, et al. Following cytotoxic nanoconjugates from injection to halting the cell cycle machinery and its therapeutic implications in oral cancer [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 170.

[33] MATSUDA S, NAKAJIMA E, NAKANISHI T, et al. Effective induction of death in mesothelioma cells with magnetite nanoparticles under an alternating magnetic field [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 81: 90–96.

[34] XIA T, KOVOCHICH M, LIONG M, et al. Cationic polystyrene nanosphere toxicity depends on cell-specific endocytic and mitochondrial injury pathways [J]. *ACS Nano*, 2008, 2(1): 85–96.

[35] ZHANG R, PIAO M J, KIM K C, et al. Endoplasmic reticulum stress signaling is involved in silver nanoparticles-induced apoptosis [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2012, 44(1): 224–232.

[36] TSAI Y Y, HUANG Y H, CHAO Y L, et al. Identification of the nanogold particle-induced endoplasmic reticulum stress by omic techniques and systems biology analysis [J]. *ACS Nano*, 2011, 5(12): 9354–9369.

[37] FENG X, ZHANG Y, ZHANG C, et al. Nanomaterial-mediated autophagy: coexisting hazard and health benefits in biomedicine [J]. *Part Fibre Toxicol*, 2020, 17(1): 53.

[38] CHEN M, HU Y, HOU Y, et al. Differentiation regulation of mesenchymal stem cells via autophagy induced by structurally-different silica based nanobiomaterials [J]. *J Mater Chem B*, 2019, 7(16): 2657–2666.

[39] AKTER M, ATIQUE ULLAH A K M, BANIK S, et al. Green Synthesized Silver Nanoparticles-Mediated Cytotoxic Effect in Colorectal Cancer Cells: NF- κ B Signal Induced Apoptosis Through Autophagy [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2021, 199(9): 3272–3286.

[40] SONKUSRE P, CAMEOTRA S S. Biogenic selenium nanoparticles induce ROS-mediated necroptosis in PC-3 cancer cells through TNF activation [J]. *J Nanobiotechnology*, 2017, 15(1): 43.

[41] BAUER A T, STROZYK E A, GORZELANNY C, et al. Cytotoxicity of silica nanoparticles through exocytosis of von Willebrand factor and necrotic cell death in primary human endothelial cells [J]. *Biomaterials*, 2011, 32(33): 8385–8393.

[42] JANISZEWSKA M, PRIMI M C, IZARD T. Cell adhesion in cancer: Beyond the migration of single cells [J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(8): 2495–2505.

[43] OKAMOTO K, MATSUURA T, HOSOKAWA R, et al.

RGD peptides regulate the specific adhesion scheme of osteoblasts to hydroxyapatite but not to titanium [J]. *J Dent Res*, 1998, 77(3): 481–487.

[44]JANG B, SONG H K, HWANG J, et al. Shed syndecan-2 enhances colon cancer progression by increasing cooperative angiogenesis in the tumor microenvironment [J]. *Matrix Biol*, 2022, 107: 40–58.

[45]GOPAL S, AROKIASAMY S, PATAKI C, et al. Syndecan receptors: pericellular regulators in development and inflammatory disease [J]. *Open Biol*, 2021, 11(2): 200377.

[46]VAN ANDEL H, KOCEMBA K A, SPAARGAREN M, et al. Aberrant Wnt signaling in multiple myeloma: molecular mechanisms and targeting options [J]. *Leukemia*, 2019, 33(5): 1063–1075.

[47]XQ L, RZ T. Biological responses to nanomaterials: understanding nano-bio effects on cell [J]. *Drug Deliv*, 2017, 24(sup1): 1–15.

[48]G G, A T, X L, et al. Nano hydroxyapatite induces glioma cell apoptosis by suppressing NF- κ B signaling [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(5): 4080–4088.

[49]LIU Y, PAN Y, CAO W, et al. A tumor microenvironment responsive biodegradable CaCO₃/MnO₂-based nanoplatfor for the enhanced photodynamic therapy and improved PD-L1 immunotherapy [J]. *Theranostics*, 2019, 9(23): 6867–6884.

[50]N L, G W, H Y, et al. Size effect of nano-hydroxyapatite on proliferation of odontoblast-like MDPC-23 [J]. *Dent Mater J*, 2019, 38(4): 534–539.

[51]E H, O A, M S, et al. Graphene Oxide Negatively Regulates Cell Cycle in Embryonic Fibroblast Cells [J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 6201–6209.

[52]PANTSHWA J M, KONDIAH P P D, CHOONARA Y E, et al. Nanodrug Delivery Systems for the Treatment of Ovarian Cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(1).

[53]WANG Y, SUN T, JIANG C. Nanodrug delivery systems for ferroptosis-based cancer therapy [J]. *J Control Release*, 2022, 344: 289–301.

[54]SPADA A, EMAMI J, TUSZYNSKI J A, et al. The Uniqueness of Albumin as a Carrier in Nanodrug Delivery [J]. *Mol*

Pharm, 2021, 18(5): 1862–1894.

[55]WALEKA E, STOJEK Z, KARBARZ M. Activity of Povidone in Recent Biomedical Applications with Emphasis on Micro- and Nano Drug Delivery Systems [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(5).

[56]LIU S, CHAI J, SUN S, et al. Site-Selective Photosynthesis of Ag-AgCl@Au Nanomushrooms for NIR-II Light-Driven O₂- and O₂-Evolving Synergistic Photothermal Therapy against Deep Hypoxic Tumors [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(39): 46451–46463.

[57]FENG Y, XIE X, ZHANG H, et al. Multistage-responsive nanovehicle to improve tumor penetration for dual-modality imaging-guided photodynamic-immunotherapy [J]. *Biomaterials*, 2021, 275: 120990.

[58]CHEN A, WU L, LUO Y, et al. Deep Tumor Penetrating Gold Nano-Adjuvant for NIR-II-Triggered In Situ Tumor Vaccination [J]. *Small*, 2022, 18(20): e2200993.

[59]MARTINELLI C, PUCCI C, CIOFANI G. Nanostructured carriers as innovative tools for cancer diagnosis and therapy [J]. *APL Bioeng*, 2019, 3(1): 011502.

[60]赵阳. 几种无机纳米材料的合成及其在生物医学领域的应用 [D]. 中国科学技术大学, 2011. DOI:10.7666/d.d141417.

[61]魏琳. 金纳米团簇与银纳米纤维的合成及其在生物医学中的应用 [D]. 湖南大学, 2012. DOI:CNKI:CD-MD:2.1011.264775.

[62]刘雪姣. 成核材料与表面化学对纳米颗粒生物活性的影响 [D]. 山东大学 [2024-09-06].

[63]陈汉清, 汪冰, 柴之芳, et al. 食品相关纳米材料对 Caco-2 细胞增殖的影响 [C]// 中国毒理学会第六届全国毒理学大会论文摘要. 2013.

作者简介:

杜佳 (1997—), 女, 汉族, 辽宁义县人, 硕士在读, 大连大学。李佳欣 (1998—), 女, 汉族, 内蒙古赤峰人, 硕士, 大连大学。吴妍颖 (2002—), 女, 汉族, 辽宁东港人, 本科在读, 大连大学。危子璇 (2004—), 女, 汉族, 湖南怀化人, 本科在读, 大连大学。郎明非 (1972—), 男, 汉族, 辽宁大连人, 博士, 大连大学, 教授。