

靶向葡萄糖代谢以外营养物质的纳米药物 在肿瘤饥饿治疗中的应用

李至彦, 李向晖, 艾世超, 殷 祜, 刘 颂*, 管文贤**

(南京大学医学院附属鼓楼医院胃肠外科,南京 210008)

摘要 饥饿治疗是一种新兴的肿瘤治疗手段,其靶向肿瘤细胞异常活跃的营养物质吸收和代谢途径,抑制和杀伤肿瘤。除了葡萄糖以外,饥饿治疗的靶点也包括肿瘤细胞内的其他营养物质。然而,靶向效率较差以及药物耐受等问题可能会影响其临床转化。近年来,纳米材料辅助的饥饿治疗快速发展,可以部分解决上述问题。本文介绍了一系列具有饥饿治疗作用以及将饥饿治疗与其他疗法相结合的纳米药物,其靶向葡萄糖代谢以外的营养物质,包括乳酸、氨基酸和脂质,为进一步开发具有饥饿治疗作用的纳米药物提供参考。

关键词 纳米药物;饥饿治疗;肿瘤代谢;联合治疗

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2022)04-0392-08

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20220402

引用本文 李至彦, 李向晖, 艾世超, 等. 靶向葡萄糖代谢以外营养物质的纳米药物在肿瘤饥饿治疗中的应用[J]. 中国药科大学学报, 2022, 53(4):392–399.

Cite this article as: LI Zhiyan, LI Xianghui, AI Shichao, et al. Application of nanomedicines targeting non-glucose nutrients in tumor starvation therapy[J]. J China Pharm Univ, 2022, 53(4):392–399.

Application of nanomedicines targeting non-glucose nutrients in tumor starvation therapy

LI Zhiyan, LI Xianghui, AI Shichao, YIN Yi, LIU Song*, GUAN Wenxian**

Department of Gastrointestinal Surgery, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China

Abstract Starvation therapy is an emerging oncological treatment that targets the abnormally elevated nutrient uptake and metabolic pathways to inhibit and kill tumors. In addition to glucose, the targets of starvation therapy also include other nutrients in tumor cells. However, concerns like ineffective targeting and drug tolerance probably have an impact on their clinical translation. Nanomaterial-assisted starvation treatment has been developing quickly in recent years to address these concerns. In this review, several exemplary nanomedicines for starvation therapy and combined starvation therapy with other therapies were offered. They target nutrients other than glucose metabolism, including lactic acid, amino acids, and lipids, using nanomaterials to improve the efficacy of starvation therapy. This review provides reference for further development of nanomedicines with starvation treatment effect.

Key words nanomedicine; starvation therapy; cancer metabolism; combined therapy

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82172645); the Natural Science Foundation of Jiangsu Province (No. BK20200052); and the Major Project of Nanjing Health Commission (No. ZKX21013)

收稿日期 2022-03-30 通信作者 *Tel:025-68182222-60930 E-mail:liusong@njglyy.com

**Tel:025-68182222-60931 E-mail:guan_wenxian@sina.com

基金项目 国家自然科学基金资助项目(No. 82172645);江苏省优秀青年基金资助项目(No. BK20200052);南京市卫健委重点课题资助项目(No. ZKX21013)

饥饿治疗(starvation therapy, ST)是一种剥夺肿瘤需要的关键营养物质并干预其代谢的治疗方式, 近年来引起了广泛关注。肿瘤细胞通过提高摄取、转运和利用营养物质的效率以促进其生长、增殖和转移^[1]。鉴于独特基因突变作为治疗靶点非常困难, 针对肿瘤共有的代谢表型可能是一种广谱的抗癌方式^[2]。对肿瘤细胞葡萄糖代谢的干预已经成为了抗肿瘤研究的热点, 但其他营养物

质也被证明可以部分替代葡萄糖代谢的作用^[3], 因此, 对葡萄糖外营养物质的干预是必需的。肿瘤内氨基酸、脂肪酸等营养物质的代谢效率都升高, 这些营养物质被认为是肿瘤发生、发展、转移的重要代谢物和代谢调节物^[4]。近年来, 这些代谢途径愈发得到重视, 研究也愈发透彻^[5], 一系列靶向这些营养物质的药物也进入了临床研究。本文涉及的代谢途径如图 1 所示。

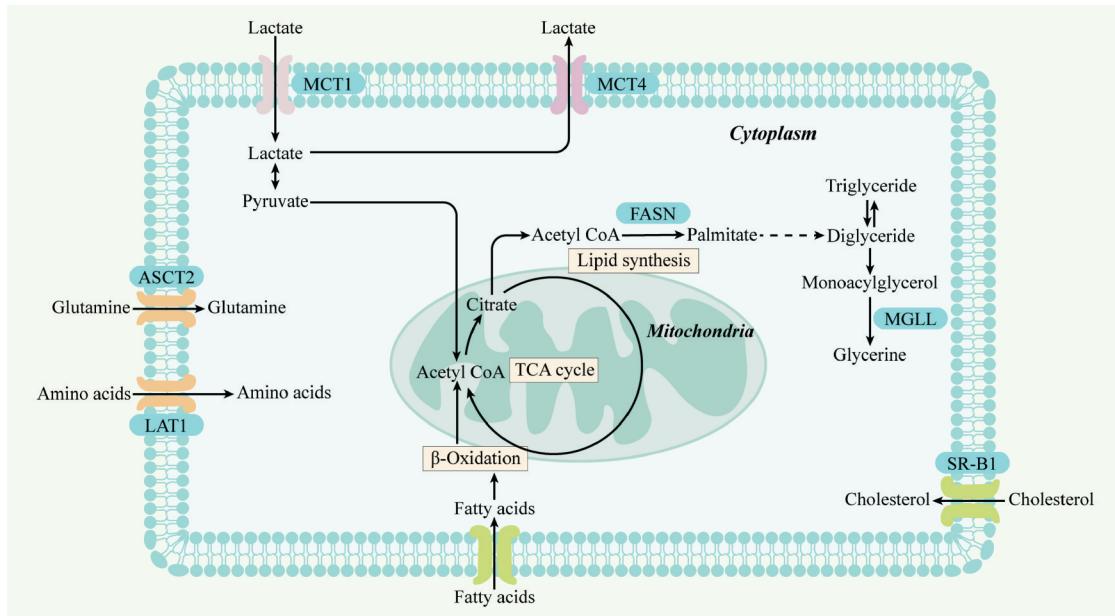


Figure 1 Metabolic pathways and drugs targeting metabolism involved in this review

MCT: Monocarboxylate transporter; ASCT2: Alanine-serine-cysteine transporter 2; LAT1: L-type/large neutral amino acid transporter-1; TCA cycle: Tricarboxylic acid cycle; FASN: Fatty acid synthase; MGLL: Monoacylglycerol lipase; SR-B1: Scavenger receptor type B1

虽然 ST 有独特优势, 但仍有一些问题阻碍其进一步应用。首先, 抑制肿瘤细胞与正常细胞共有的代谢途径会损伤正常组织, 也可能影响免疫细胞分化^[4]。其次, 大多数小分子药物的溶解度和半衰期都较短, 故选择合适的给药方式也是一大难题。此外, 单一的 ST 会引发靶点以外代谢途径的代偿作用从而导致药物耐受^[3], 治疗效果有限, 而将 ST 与其他治疗方式联合可能是一个较好的选择。为了解决上述问题, 纳米药物已被用来辅助 ST(图 1)。利用肿瘤特异性抗原或特殊的细胞膜, 可以使纳米药物在肿瘤区域特异性聚集, 减少系统毒性。并且纳米药物能同时介导多种治疗方式, 进行联合治疗, 从而有更好的疗效^[6]。因此, 纳米药物可以弥补传统给药方式的不足。

本综述系统回顾了消耗非葡萄糖的营养物质或干预其摄取及合成的纳米药物, 详尽阐述了它们

的设计理念和抗肿瘤机制(图 2)。

1 肿瘤细胞内的营养代谢

1.1 肿瘤内乳酸代谢

无论是否处于缺氧环境, 大部分肿瘤细胞都生成大量乳酸^[7]。乳酸能被肿瘤细胞再次摄取以提高新陈代谢速率, 其穿膜的关键转运蛋白是质膜单羧酸转运蛋白 (monocarboxylate transporter, MCT), 其中 MCT4 参与乳酸的排出, 而 MCT1 和 MCT2 主要负责乳酸的摄取(图 1)。在进入细胞后, 乳酸可以通过生成丙酮酸和乙酰辅酶 A 参与三羧酸循环, 也可通过生成丙氨酸和谷氨酸参与蛋白质代谢^[8]。另外, 乳酸还能通过提高细胞运动性、促进细胞外基质重塑、上调促肿瘤细胞因子水平、调节免疫等方式引起肿瘤转移^[9]。阻断乳酸代谢可能会增加葡萄糖消耗, 进而导致肿瘤细胞死

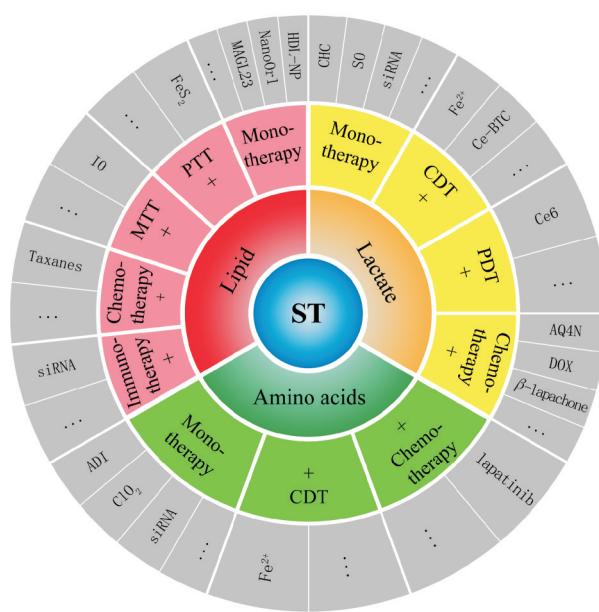


Figure 2 Schematic diagram of nanomaterial assisted starvation therapy (ST) involved in this paper

siRNA: Small interfering ribonucleic acid; Ce-BTC: Ce-benzenetricarboxylic acid; Ce6: Chlorene6; AQ4N: Baxantrone dihydrochloride; DOX: Doxorubicin; IO: Iiron oxide; CDT: Chemodynamic therapy; PDT: Photodynamic therapy; MTT: Magnetothermal therapy; PTT: Photothermal therapy

亡。作为乳酸穿膜的重要载体, MCT是潜在的肿瘤治疗靶点。MCT1抑制剂 AZD3965 正在晚期实体瘤患者中进行临床试验^[10]。

1.2 肿瘤内氨基酸代谢

肿瘤细胞对氨基酸的需求比正常细胞更高。除了必需氨基酸外,肿瘤细胞也需要外源性补充一些非必需氨基酸如丝氨酸和谷氨酰胺,以支持其高代谢活动^[11]。多种氨基酸转运蛋白在肿瘤中高表达以满足其代谢。

除了合成蛋白质以外,氨基酸也可以作为中间代谢物和信号转导分子发挥重要作用。如丝氨酸是核苷酸合成和脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)甲基化的原料;亮氨酸、谷氨酰胺和精氨酸可以激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路^[12];亮氨酸和精氨酸等必需氨基酸能被细胞感知以评估蛋白质合成的原料是否充足^[13]。谷氨酰胺成瘾是肿瘤细胞较为重要的氨基酸代谢异常之一,表现为肿瘤细胞特异性摄取谷氨酰胺,用来生成能量以及作为生物合成的碳源和氮源。谷氨酰胺主要通过 ASCT2 等转运蛋白进入细胞(图 1),经线粒体内容

氨酰胺酶转化为谷氨酸后,再转化为 α -酮戊二酸,进入三羧酸循环,生成三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP),以提供能量^[14]。此外,谷氨酰胺也是细胞一些非必需氨基酸、脂质、核苷酸的合成底物,还能生成谷胱甘肽以调控细胞还原系统。因此,谷氨酰胺代谢成为了肿瘤代谢的研究热点。

目前,一些靶向氨基酸代谢的药物正在进行临床试验或已被批准进入临床应用,如抑制谷氨酰胺酶的 CB-839 和将精氨酸转化为瓜氨酸的聚乙二醇化精氨酸脱亚氨酶正进行临床试验^[2], L-天冬酰胺酶已被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于急性淋巴细胞白血病的治疗^[15]。

1.3 肿瘤内脂质代谢

从肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中摄取的脂肪酸是肿瘤代谢的重要底物,其具有缓解肿瘤代谢应激的功能。由于脂肪酸产生的 ATP 比葡萄糖多,许多肿瘤细胞过表达脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)所需酶以满足高水平的能量需求^[16]。一部分参与脂质和类固醇从头合成的酶与肿瘤的发展密切相关^[17]。细胞通常通过从头合成和摄取两种机制获得脂质。三羧酸循环中的柠檬酸能被转运入细胞质,作为脂肪酸和胆固醇从头合成的前体^[18],经一系列酶的催化转化为甘油三酯(图 1)。而肿瘤中过表达的分化簇 36、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)转运体等分别负责脂肪酸、胆固醇的摄取。当营养物质受到限制时,脂肪酸是细胞生长和存活的重要能源。肉碱棕榈酰转移酶 1 能将脂肪酸转化为酰基肉碱,然后后者穿梭至线粒体中进行 β -氧化并产生能量。

靶向脂质代谢中重要的酶可能是针对肿瘤脂质代谢的一个可行方案。因此,靶向乙酰辅酶 A 羧化酶和胆碱激酶的药物正在进行临床研究^[2]。

2 靶向乳酸代谢的纳米药物

2.1 靶向乳酸代谢的饥饿治疗

基于 MCT1 在细胞和 TME 间转运乳酸的功能, Yu 等^[19]开发了名为 CHC/GOx@ZIF-8 的纳米系统来共转运葡萄糖氧化酶(glucose oxidase, GOx)和 MCT1 抑制剂 α -氰基-4-羟基肉桂酸酯(α -cyano-4-hydroxycinnamate, CHC),这两种药物分别干预葡萄糖和乳酸代谢。在该体系中, GOx 是一种生物酶,能在氧气协助下将葡萄糖氧化为葡萄糖酸

和过氧化氢(hydrogen peroxide, H_2O_2),从而减少肿瘤内葡萄糖含量^[20]。CHC 直接抑制乳酸转运入细胞。作为载体的沸石咪唑酯骨架材料-8(zeolitic imidazolate framework-8, ZIF-8)可在酸性环境中的分解,引起药物在酸性TME中特异性释放。当药物在肿瘤区域释放后,能提供 ATP 的葡萄糖和乳酸代谢均被阻断,引起细胞活力急剧下降。从机制上讲,CHC 阻断 MCT1 介导的乳酸内流抑制耗氧的线粒体呼吸,缓解细胞缺氧。节约的氧气又有利于 GOx 对葡萄糖的氧化,进一步切断肿瘤的营养供应,这说明了联合抑制多种代谢底物的有效性。

2.2 靶向乳酸代谢的联合治疗

2.2.1 联合化学动力治疗和基于乳酸代谢的饥饿治疗 化学动力治疗(chemodynamic therapy, CDT)是指通过 Fe^{2+} 等金属离子催化芬顿或类芬顿反应,歧化肿瘤内过量的 H_2O_2 ,产生氧化性羟基自由基($\cdot OH$),以破坏生物分子,有效杀死肿瘤细胞的治疗方式^[21]。与 GOx 类似,乳酸氧化酶(lactate oxidases, LOD)能催化乳酸生成丙酮酸和 H_2O_2 ,为 CDT 提供底物^[22]。为了联合 CDT 和饥饿疗法,Zhou 等^[23]构建了以 ZIF-8 为载体的纳米粒,共转运四氧化三铁和 LOD,称为 LFZ。在酸性 TME 中被释放后,LOD 在氧化乳酸的同时,也为四氧化三铁催化的芬顿反应提供 H_2O_2 。乳酸消耗和有毒的 $\cdot OH$ 产生的联合作用将 4T1 肿瘤细胞的活力降低到大约 20%。但可惜的是,该文章未讨论抑制肿瘤转移等靶向乳酸代谢的独有抗肿瘤机制。

2.2.2 联合光动力治疗和基于乳酸代谢的饥饿治疗 光敏剂在光照下能产生活性氧(reactive oxygen species, ROS),以杀伤肿瘤,该治疗方式被称为光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)。然而,PDT 的疗效高度依赖于肿瘤区域的氧浓度,改善乏氧的 TME 能提高 PDT 的杀瘤能力^[24]。乳酸的氧化是耗氧过程,因此阻断该过程能节省细胞内氧气,提供给需氧的 PDT。Qin 等^[25]通过酯化反应将光敏剂 Chlorene6(Ce6)与 FDA 批准的一种新型药物 D- α -tocopherol polyethylene glycol 1000 succinate(TPGS)合成了名为 TCe6 的一种新型光敏剂。其中,TPGS 有与线粒体复合物 II 相互作用,增加 ROS 生成的作用。再将 TCe6 通过 π - π 堆叠与 CHC 共组装,最终制备了无载体 TCe6/CHC 纳米粒。CHC 可阻断乳酸摄取和随后的线粒体内氧化过

程,原先用于乳酸氧化的氧气便可节省给 Ce6 介导的 PDT。有趣的是,TCe6 中的 TPGS 还可阻断呼吸链,产生额外 ROS,使 TCe6/CHC 治疗组生成最多的 ROS,并取得最佳的治疗效果。

2.2.3 联合化疗和基于乳酸代谢的饥饿治疗 作为一种传统疗法,化疗的非选择性毒性是一个亟待解决的问题^[26]。因此,需要联合其他疗法提高化疗的疗效,同时降低不良反应。LOD 催化乳酸氧化是一个耗氧过程,所以其可以加剧 TME 的乏氧程度,与乏氧激活的前药共转运可实现药物的定点激活与精准治疗。Tang 等^[27]应用纳米粒转运 LOD 和乏氧激活前药巴氧蒽醌二盐酸盐(banoxanthrone dihydrochloride, AQ4N)。随着 LOD 和 AQ4N 的持续释放,AQ4N 因 LOD 氧化乳酸的强烈耗氧过程被激活,产生化疗毒性。特异性的药物激活使化疗药物对正常组织的影响忽略不计。除了乳酸氧化过程中产生的 ROS 和化疗药物的直接毒性外,降低肿瘤乳酸水平也可以抗血管生成和抗肿瘤转移,文中对内皮细胞标志物分化簇 31 水平降低、血管内皮生长因子阳性点减少和肺转移结节减少的详细研究证明了这一点。

除了激活前药,靶向乳酸代谢也可以促进药物的精准释放。细菌 *Shewanella oneidensis* MR-1(SO)可在无氧环境下将电子从乳酸转移到含 Mn^{4+} 或 Fe^{3+} 的金属化合物。Wang 等^[28]利用这一特性消耗乳酸,并共转运多柔比星,合成了药物缓释系统,称作 SO@MIL-101-DOX-HA。SO 电子转移不仅消耗了乳酸,还减少了纳米体系中名为 MIL-101 的金属框架中的 Fe^{3+} ,生成 Fe^{2+} ,破坏框架结构,促进多柔比星释放。还原产生的 Fe^{2+} 介导芬顿反应,生成 $\cdot OH$ 。因此,该体系结合了基于乳酸的饥饿治疗、化疗和 CDT。有趣的是,该纳米药物在过表达 P-糖蛋白的 4T1 细胞中也表现出明显的治疗效果,可能的机制是消耗乳酸克服了 P-糖蛋白介导的耐药性。综上,通过利用细菌这一特殊的生物载体,该纳米系统部分解决了化疗药物副作用和药物耐受这两大难题,为生物材料应用和代谢干预的结合展示了可能性。

3 靶向氨基酸代谢的纳米药物

3.1 靶向氨基酸代谢的饥饿治疗

Jiang 等^[29]设计了一种名为 MFBC@CMR 的纳

米药物来干扰肿瘤蛋氨酸和乳酸代谢。二氧化氯及由其生成的 Cl^- 在此疗法中起到了重要作用。单分散树枝状碱性硅酸钙纳米颗粒负载二氧化氯、氟伐他汀钠、布比卡因和二甲双胍以靶向必需氨基酸蛋氨酸。此外,二氧化锰也被包裹在纳米颗粒上,用来与TME中过量的还原性谷胱甘肽反应,从而使纳米颗粒在肿瘤部位特异性解体,起到药物精准释放的作用。二氧化锰被降解后,MFBC@CMR释放二甲双胍破坏三羧酸循环,驱动乳酸的产生,且氟伐他汀钠阻断了MCT4介导的乳酸流出,导致细胞内pH进一步降低,二氧化氯也由此释放以氧化蛋氨酸。此后,来自二氧化氯的 Cl^- 通过布比卡因打开的电压依赖性阴离子通道进入线粒体,产生直接毒性杀伤细胞。总之,通过环环相扣的一系列反应,二氧化氯受控地释放,用于蛋氨酸氧化。该治疗方式可以通过DNA损伤和p38丝裂原活化蛋白激酶激活引起肿瘤细胞凋亡,并抑制转移。

3.2 靶向氨基酸代谢的联合治疗

3.2.1 联合化学动力疗法和基于氨基酸代谢的饥饿治疗 类似于LOD,L-氨基酸氧化酶(L-amino acid oxidase, AAO)能特异性氧化L-氨基酸为 α -酮酸、 H_2O_2 和氨。AAO能通过 H_2O_2 与CDT联合。Chu等^[30]制备了空心 Fe^{3+} /单宁酸外壳,携带AAO,并用肿瘤细胞膜包裹。L-氨基酸和AAO之间的相互作用产生了大量 H_2O_2 ,为CDT提供底物。该纳米药物通过氨基酸的剥夺和过量的ROS触发了Bcl-2/Bax/Cyt C/caspase 3线粒体凋亡途径。此研究普适性地展现了一系列产ROS的生物酶在纳米药物中的应用。

3.2.2 联合化疗和基于氨基酸代谢的饥饿治疗 除了直接消耗氨基酸,阻断肿瘤细胞中上调的氨基酸转运蛋白是干预氨基酸代谢的另一种方式。参与亮氨酸转运的氨基酸转运蛋白B(0+)[(amino acid transporter B(0+), ATB^{0,+})]和L型/大型中性氨基酸转运蛋白-1(L-type/large neutral amino acid transporter-1, LAT1)在多种肿瘤中过表达^[31-32],可作为治疗靶点。Kou等^[33]将与ATB^{0,+}有高亲和力的亮氨酸连接至纳米粒,开发了LJ@Trp-NPs,用于递送抑制LAT1的JPH203。广谱酪氨酸激酶抑制剂拉帕替尼也被整合至该体系中。通过其表面的亮氨酸的靶向作用,纳米粒可以与ATB^{0,+}特异性结合,

从而导致该转运体转运速率下降,再加上JPH203对LAT1的阻断,大多数氨基酸的吸收显著受阻。限制氨基酸摄取还可以下调导致拉帕替尼耐药的mTOR信号通路,增强拉帕替尼的药效,显示出良好的抗增殖、抗血管生成和抗转移效果。

4 靶向脂质代谢的纳米药物

4.1 靶向脂质代谢的饥饿治疗

脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FASN)是催化脂肪酸合成的重要生物酶,并在许多肿瘤中过表达,因此被认为是潜在治疗靶点^[34]。为解决奥利司他这种FDA批准的FASN抑制剂的疏水性问题,Hill等^[35]将其装载到自组装的透明质酸聚合物纳米颗粒中。此方法延长了药物体内循环时间,通过减少脂肪酸合成和抑制线粒体代谢来杀伤前列腺癌和乳腺癌细胞系。单酰基甘油酯酶(monoacylglycerol lipase, MGLL)也是脂质代谢的干预靶点。由白蛋白携带的MGLL抑制剂MAGL23可以特异性抑制脂质代谢^[36]。还有研究者尝试通过纳米药物递送小干扰RNA,靶向MGLL,将游离脂肪酸水平降低了50%^[37]。

4.2 靶向脂质代谢的联合治疗

4.2.1 联合热疗和基于脂质代谢的饥饿治疗 升高肿瘤区域温度可以使细胞膜解体、细胞骨架损伤和DNA合成受抑制,导致肿瘤细胞发生凋亡^[38],常用的方式有光热治疗、磁热治疗等。有研究者已将热疗与干预脂质代谢相结合。一些肿瘤细胞,特别是白血病和淋巴瘤的肿瘤细胞,会通过HDL载体加速摄取胆固醇进行酯化^[39]。因此,可以设计纳米药物阻断HDL转运体^[40-41]。为了优化疗效,Singh等^[42]利用掺杂锌-锰的氧化铁,构建了磁性纳米结构,将阻断胆固醇转运与热疗相结合。在纳米药物表面涂覆1,2-二棕榈酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱和载脂蛋白A1使其具有和HDL相似的功能和表面成分。因此,纳米颗粒可以与B1型清道夫受体(一种HDL载体)特异性结合,下调胆固醇流入。除了用作磁共振T2加权造影剂外,氧化铁核心还在射频场下产生热量,杀伤肿瘤。热疗期间产生的热休克蛋白70也促进了树突状细胞的成熟、分化以及T细胞激活,从而激活免疫,杀伤肿瘤。与此机制类似,携带姜黄素的珊瑚状适体- FeS_2 纳米颗粒可抑制丙酮酸激酶同工酶M2(pyru-

ivate kinase isozyme M2, PKM2) 和 FASN, 并利用 FeS₂介导光热治疗^[43], 从而实现抑制脂质代谢和热疗的联合治疗。

4.2.2 联合化疗和基于脂质代谢的饥饿治疗为了提高亲水性和生物利用度, 奥利司他被制成自组装纳米颗粒, 称为 NanoOrl。Soucek 等^[44]进一步将其与紫杉烷类共同使用以解决药物外排过多、微管改变、信号通路改变等导致的耐药性问题。该治疗方案通过影响微管的稳定性, 导致对紫杉烷类耐药但对奥利司他纳米颗粒敏感的 TxR 细胞死亡。可惜的是, 该研究将 NanoOrl 和紫杉烷分开放药, 而未作为一个体系共同转运, 这应该在后续研究中得到改进以获得更好的疗效。

5 结论与展望

纳米材料辅助的 ST 通过增强药物靶向性和释放的精准性, 提高给药效率且避免了对正常组织的不良反应。这一特性可以更好地发挥 ST 的优势, 部分解决了传统的全身给药会损伤正常组织的缺点。因此, 许多营养物质, 包括乳酸、氨基酸和脂质的代谢已成为纳米药物的干预靶点, 并取得了很好的代谢干预效果。除此以外, 由于纳米药物可以将多种药物整合为一个有机整体, 并由此介导多重疗法。因此, PDT、CDT 和化疗等均可与 ST 相结合, 多种疗法可产生交互作用并增强疗效, 起到“1 + 1 > 2”的效果。本文涉及的相关纳米药物见表 1。

Table 1 Nanodrug targeting non-glucose nutrients

Targeted nutrient	Therapy	Drugs used for starvation therapy	Other synergistic therapeutic agent	Ref.
Lactate	ST	SO	MnO ₂	[45]
	ST/CDT	LOD	Ce-BTC	[22]
	ST/PDT	CHC	Fe ₃ O ₄	[23]
	ST/chemotherapy	LOD	TCE6	[25]
		siMCT4	AQ4N	[27]
	ST/CDT/chemotherapy	SO	β-lapachone	[49]
Amino acids	ST	ADI	MIL-101 MOF; DOX	[28]
	ST/CDT	AAO	HFe-TA	[50]
		JPH203	Lapatinib	[30]
Lipid	ST	HDL-NP	—	[33]
		sHDL	—	[41]
		NanoOrl	—	[40]
		MAGL23	—	[35]
	ST/PTT	CUR	FeS ₂	[36]
	ST/MTT	HDL-MNS	IO	[42]
Glucose/lactate	ST/chemotherapy	NanoOrl	Taxanes	[44]
	ST/immunotherapy	siMGLL	siCB-2	[37]
	ST	GOx; CHC	—	[19]
Lactate/amino acids	ST	siMCT1; siASCT2	—	[51]
		ClO ₂ ; Met; Flu	Bup	[29]

MIL-101: A metal-organic framework containing Fe³⁺; MOF: Metal-organic frameworks; HFe-TA: Hollow Fe³⁺/tannic acid nanocapsule; NanoOrl: A nanoparticle formulation of orlistat; siCB-2: An siRNA targeting endocannabinoid receptor-2; Met: Metformin; Flu: Fluvastatin sodium; Bup: Bupivacaine; SO: Shewanella oneidensis MR-1; LOD: Lactate oxidase; Ce-BTC: Ce-benzenetricarboxylic acid; CHC: α-cyano-4-hydroxycinnamate; TCE6: A new Ce6 derivative by linking Ce6 to amphiphilic D-α-tocopherol polyethylene glycol 1 000 succinate; AQ4N: Banoxantrone dihydrochloride; siMCT4: an siRNA targeting monocarboxylate transporter 4; MIL-101: A metal-organic framework containing Fe³⁺; MOF: Metal-organic frameworks; DOX: Doxorubicin; ADI: Arginine deiminase; AAO: Amino acid oxidase; HFe-TA: Hollow Fe³⁺/tannic acid nanocapsule; JPH203: High-affinity inhibitor of amino acid transporter SLC7A5; HDL-NP: Biomimetic nanoparticle made of Au nanoparticles and high density lipoproteins; sHDL: Cholesterol-free synthetic HDL nanoparticle; NanoOrl: Nanoparticle formulation of orlistat; MAGL23: Monoacylglycerol lipase inhibitor; CUR: Curcumin; HDL-MNS: High-density lipoprotein mimicking magnetic nanoparticle; IO: Iron oxide; siMGLL: siRNA targeting monoacylglycerol lipase; siCB-2: siRNA targeting endocannabinoid receptor-2; GOx: Glucose oxidase; siMCT1: siRNA targeting monocarboxylate transporter 1; siASCT2: siRNA targeting a glutamine transporter; Met: Metformin; Flu: Fluvastatin sodium; Bup: Bupivacaine

尽管如此,在纳米材料辅助的ST进入临床应用之前,仍有一些问题有待解决。首先,纳米药物应用的主要障碍是这些纳米材料组分的长期生物安全性问题,特别是不可降解的无机纳米材料在给药后可在体内长时间停留引起毒性。除此以外,机体也可能无法耐受长期的代谢干预。尽管许多研究都列出了短期生物安全数据及纳米药物在体内的生物分布,但大多只观察了较短时间,而且不同实验动物和人类之间的差异也很大^[45],这些都可能阻止实验疗效良好的药物应用于临床。其次,剥夺营养物质的长期抗癌作用并不确定。因为代谢通路的复杂性,许多旁路途径能替代被抑制的营养物质^[46],不同肿瘤的代谢方式也有不同,这可能导致药物无效或肿瘤的耐药甚至复发。所以,纳米药物发挥药效的时限也是纳入考虑的重要因素。最后,虽然一些纳米药物疗效较好,但它们通常由多步反应合成,结构复杂,很难保证同质性和批量生产,而较少的组分会降低联合疗法之间的精细程度和治疗效果。引入具有多种功能的物质,使每一种成分都有其独特和不可或缺的价值,而不是简单地加和,可能是一个解决方案^[47]。ST已经得到了广泛关注,本课题组也围绕代谢进行了一些研究,包括作用于电子传递链的酶复合体抑制有氧呼吸,抑制磷酸戊糖途径增强放疗疗效等。但ST的研究重点仍是葡萄糖代谢,靶向葡萄糖外营养物质的纳米药物较少。在对于肿瘤营养代谢通路逐渐认识并完善的同时,可以预见,更多基于ST的纳米药物将被开发,并有望在肿瘤治疗中产生重要的作用。

References

- [1] Bergers G, Fendt SM. The metabolism of cancer cells during metastasis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, **21**(3): 162-180.
- [2] Martinez-Outschoorn UE, Peiris-Pagés M, Pestell RG, et al. Cancer metabolism: a therapeutic perspective[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, **14**(1): 11-31.
- [3] Vander Heiden MG, DeBerardinis RJ. Understanding the intersections between metabolism and cancer biology [J]. *Cell*, 2017, **168**(4): 657-669.
- [4] Chang CH, Qiu J, O'Sullivan D, et al. Metabolic competition in the tumor microenvironment is a driver of cancer progression [J]. *Cell*, 2015, **162**(6): 1229-1241.
- [5] Sun LC, Suo CX, Li ST, et al. Metabolic reprogramming for cancer cells and their microenvironment: beyond the Warburg effect [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2018, **1870**(1): 51-66.
- [6] Chung BL, Toth MJ, Kamaly N, et al. Nanomedicines for endothelial disorders[J]. *Nano Today*, 2015, **10**(6): 759-776.
- [7] Duraj T, Carrión-Navarro J, Seyfried TN, et al. Metabolic therapy and bioenergetic analysis: the missing piece of the puzzle [J]. *Mol Metab*, 2021, **54**: 101389.
- [8] Kennedy KM, Scarbrough PM, Ribeiro A, et al. Catabolism of exogenous lactate reveals it as a legitimate metabolic substrate in breast cancer[J]. *PLoS One*, 2013, **8**(9): e75154.
- [9] Baltazar F, Afonso J, Costa M, et al. Lactate beyond a waste metabolite: metabolic affairs and signaling in malignancy [J]. *Front Oncol*, 2020, **10**: 231.
- [10] Certo M, Tsai CH, Pucino V, et al. Lactate modulation of immune responses in inflammatory versus tumour microenvironments[J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, **21**(3): 151-161.
- [11] Reinfeld BI, Madden MZ, Wolf MM, et al. Cell-programmed nutrient partitioning in the tumour microenvironment [J]. *Nature*, 2021, **593**(7858): 282-288.
- [12] Cha YJ, Kim ES, Koo JS. Amino acid transporters and glutamine metabolism in breast cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, **19**(3): 907.
- [13] Chen CL, Hsu SC, Ann DK, et al. Arginine signaling and cancer metabolism[J]. *Cancers*, 2021, **13**(14): 3541.
- [14] Altman BJ, Stine ZE, Dang CV. From Krebs to clinic: glutamine metabolism to cancer therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, **16**(11): 749.
- [15] van Trimpont M, Peeters E, de Visser Y, et al. Novel insights on the use of L-asparaginase as an efficient and safe anti-cancer therapy[J]. *Cancers*, 2022, **14**(4): 902.
- [16] Boroughs LK, DeBerardinis RJ. Metabolic pathways promoting cancer cell survival and growth[J]. *Nat Cell Biol*, 2015, **17**(4): 351-359.
- [17] Mulvihill MM, Nomura DK. Therapeutic potential of monoacyl glycerol lipase inhibitors[J]. *Life Sci*, 2013, **92**(8/9): 492-497.
- [18] Cheng CM, Geng F, Cheng X, et al. Lipid metabolism reprogramming and its potential targets in cancer [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2018, **38**(1): 27.
- [19] Yu JT, Wei ZX, Li Q, et al. Advanced cancer starvation therapy by simultaneous deprivation of lactate and glucose using a MOF nanoplatform[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, **8**(19): e2101467.
- [20] Bauer JA, Zámocká M, Majtán J, et al. Glucose oxidase, an enzyme “ferrari”: its structure, function, production and properties in the light of various industrial and biotechnological applications[J]. *Biomolecules*, 2022, **12**(3): 472.
- [21] Lin LS, Song JB, Song L, et al. Simultaneous Fenton-like ion delivery and glutathione depletion by MnO 2-based nanoagent to enhance chemodynamic therapy [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2018, **57**(18): 4902-4906.
- [22] Tian ZM, Yang KL, Yao TZ, et al. Catalytically selective chemotherapy from tumor-metabolic generated lactic acid [J]. *Small*, 2019, **15**(46): e1903746.

- [23] Zhou X, Zhao W, Wang MX, et al. Dual-modal therapeutic role of the lactate oxidase-embedded hierarchical porous zeolitic imidazolate framework as a nanocatalyst for effective tumor suppression [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, **12** (29) : 32278-32288.
- [24] Sun YX, Zhao DY, Wang G, et al. Recent progress of hypoxia-modulated multifunctional nanomedicines to enhance photodynamic therapy: opportunities, challenges, and future development [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, **10** (8) : 1382-1396.
- [25] Qin XH, Zhang MZ, Hu X, et al. Nanoengineering of a newly designed chlorin e6 derivative for amplified photodynamic therapy via regulating lactate metabolism [J]. *Nanoscale*, 2021, **13** (27) : 11953-11962.
- [26] de Lázaro I, Mooney DJ. Obstacles and opportunities in a forward vision for cancer nanomedicine [J]. *Nat Mater*, 2021, **20** (11) : 1469-1479.
- [27] Tang J, Meka AK, Theivendran S, et al. Openwork@Dendritic mesoporous silica nanoparticles for lactate depletion and tumor microenvironment regulation [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2020, **59** (49) : 22054-22062.
- [28] Wang JW, Chen QW, Luo GF, et al. A self-driven bioreactor based on bacterium-metal-organic framework biohybrids for boosting chemotherapy via cyclic lactate catabolism [J]. *ACS Nano*, 2021;2021Nov6.
- [29] Jiang YP, Tan YL, Xiao KF, et al. pH-regulating nanoplatform for the "double channel chase" of tumor cells by the synergistic cascade between chlorine treatment and methionine-depletion starvation therapy [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, **13** (46) : 54690-54705.
- [30] Chu Q, Zhu HM, Liu B, et al. Delivery of amino acid oxidase via catalytic nanocapsules to enable effective tumor inhibition [J]. *J Mater Chem B*, 2020, **8** (37) : 8546-8557.
- [31] Scalise M, Galluccio M, Console L, et al. The human SLC7A5 (LAT1): the intriguing histidine/large neutral amino acid transporter and its relevance to human health [J]. *Front Chem*, 2018, **6** : 243.
- [32] Nałęcz KA. Amino acid transporter SLC6A14 (ATB^{0,+})—A target in combined anti-cancer therapy [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, **8** : 594464.
- [33] Kou LF, Jiang XY, Tang YY, et al. Resetting amino acid metabolism of cancer cells by ATB^{0,+}-targeted nanoparticles for enhanced anticancer therapy [J]. *Bioact Mater*, 2021, **9** : 15-28.
- [34] Fhu CW, Ali A. Fatty acid synthase: an emerging target in cancer [J]. *Molecules*, 2020, **25** (17) : 3935.
- [35] Hill TK, Davis AL, Wheeler FB, et al. Development of a self-assembled nanoparticle formulation of orlistat, nano-ORL, with increased cytotoxicity against human tumor cell lines [J]. *Mol Pharm*, 2016, **13** (3) : 720-728.
- [36] Adeel M, Saorin G, Boccalon G, et al. A carrier free delivery system of a monoacylglycerol lipase hydrophobic inhibitor [J]. *Int J Pharm*, 2022, **613** : 121374.
- [37] Cao SW, Saw PE, Shen Q, et al. Reduction-responsive RNAi nanoplatform to reprogram tumor lipid metabolism and repolarize macrophage for combination pancreatic cancer therapy [J]. *Biomaterials*, 2022, **280** : 121264.
- [38] Huang XY, Lu Y, Guo MX, et al. Recent strategies for nano-based PTT combined with immunotherapy: from a biomaterial point of view [J]. *Theranostics*, 2021, **11** (15) : 7546-7569.
- [39] Giacomini I, Gianfanti F, Desbats MA, et al. Cholesterol metabolic reprogramming in cancer and its pharmacological modulation as therapeutic strategy [J]. *Front Oncol*, 2021, **11** : 682911.
- [40] Subramanian C, Kuai R, Zhu Q, et al. Synthetic high-density lipoprotein nanoparticles: a novel therapeutic strategy for adrenocortical carcinomas [J]. *Surgery*, 2016, **159** (1) : 284-294.
- [41] Yang S, Damiano MG, Zhang H, et al. Biomimetic, synthetic HDL nanostructures for lymphoma [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, **110** (7) : 2511-2516.
- [42] Singh A, Nandwana V, Rink JS, et al. Biomimetic magnetic nanostructures: a theranostic platform targeting lipid metabolism and immune response in lymphoma [J]. *ACS Nano*, 2019, **13** (9) : 10301-10311.
- [43] Yang R, Fang XL, Zhen Q, et al. Mitochondrial targeting nanocurcumin for attenuation on PKM2 and FASN [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019, **182** : 110405.
- [44] Soucek JJ, Davis AL, Hill TK, et al. Combination treatment with orlistat-containing nanoparticles and taxanes is synergistic and enhances microtubule stability in taxane-resistant prostate cancer cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, **16** (9) : 1819-1830.
- [45] Cheon DJ, Orsulic S. Mouse models of cancer [J]. *Annu Rev Pathol*, 2011, **6** : 95-119.
- [46] Boroughs LK, DeBerardinis RJ. Metabolic pathways promoting cancer cell survival and growth [J]. *Nat Cell Biol*, 2015, **17** (4) : 351-359.
- [47] Wang M, Wang DM, Chen Q, et al. Recent advances in glucose-oxidase-based nanocomposites for tumor therapy [J]. *Small*, 2019, **15** (51) : e1903895.
- [48] Chen QW, Wang JW, Wang XN, et al. Inhibition of tumor progression through the coupling of bacterial respiration with tumor metabolism [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2020, **59** (48) : 21562-21570.
- [49] Wang X, Zhao YB, Shi L, et al. Tumor-targeted disruption of lactate transport with reactivity-reversible nanocatalysts to amplify oxidative damage [J]. *Small*, 2021, **17** (20) : e2100130.
- [50] Qi HZ, Wang Y, Yuan XB, et al. Selective extracellular arginine deprivation by a single injection of cellular non-uptake arginine deiminase nanocapsules for sustained tumor inhibition [J]. *Nanoscale*, 2020, **12** (47) : 24030-24043.
- [51] Corbet C, Ragelle H, Pourcelle V, et al. Delivery of siRNA targeting tumor metabolism using non-covalent PEGylated chitosan nanoparticles: identification of an optimal combination of ligand structure, linker and grafting method [J]. *J Control Release*, 2016, **223** : 53-63.