

氧化钨纳米材料制备及其光生物效应中抗肿瘤作用的研究

马定虎, 侯进, 宋裕虎, 李璐瑶

(西安医学院基础医学部, 陕西 西安 710021)

摘要:氧化钨是一种多功能无机氧化物材料,氧化钨纳米材料由于其独特纳米特性被广泛应用于临床,制备方法包括水热法、气相法和高温固相还原法。研究表明,其不仅在检测和储能等方面有卓越性能,且良好的光热效应在激光照射下可以诱导多种癌细胞凋亡。本文就氧化钨纳米材料的制备方法、光生物效应作一综述,以期为其临床应用提供参考。

关键词:氧化钨纳米材料;抗肿瘤;光生物效应

中图分类号:TQ136.13

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.01.017

文章编号:1006-1959(2021)01-0061-03

Research on Preparation of Tungsten Trioxide Nanomaterials and Its Anti-tumor Effect in Photobiological Effect

MA Ding-hu, HOU Jin, SONG Yu-hu, LI Lu-yao

(Department of Basic Medicine, Xi'an Medical University, Xi'an 710021, Shaanxi, China)

Abstract: Tungsten trioxide is a multifunctional inorganic oxide material. Tungsten trioxide nanomaterials are widely used in clinics due to their unique nano characteristics. The preparation methods include hydrothermal, gas phase and high temperature solid phase reduction methods. Studies have shown that it not only has excellent performance in detection and energy storage, but also has a good photothermal effect that can induce apoptosis of a variety of cancer cells under laser irradiation. This article reviews the preparation methods and photobiological effects of tungsten trioxide nanomaterials in order to provide references for their clinical applications.

Key words: Tungsten trioxide nanomaterials; Anti-tumor; Photobiological effect

常见的钨纳米材料主要包括硫化钨、硒化钨、氧化钨等,其中氧化钨价格廉价、性质稳定、形态多样且易于合成。通过改变实验条件、原料及比例可以制备不同形态的氧化钨纳米材料,如氧化钨纳米线、纳米片、纳米棒及中空的纳米管等,这些纳米材料具有不同的物理和化学性质,在气体检测、光催化、储能等方面有良好的应用前景。近年来研究表明氧化钨纳米材料具有良好的光热效应,可以诱导肿瘤细胞的凋亡,促进了其在生物领域的应用。本文就氧化钨纳米材料的制备方法、光生物效应作一综述,以期为其临床应用提供参考。

1 氧化钨纳米材料的制备方法

氧化钨包括化学计量比的氧化钨和氧缺陷结构的氧化钨(混合价态氧化钨),生物领域常用氧缺陷结构的氧化钨。 WO_3-x 纳米材料的常用制备方法及其优缺点如下:①气相法通过化学气相沉积或者物理气相沉积的方法制备出呈放射式花状结构的纳米线或纳米带,是目前制备氧化钨纳米材料最常用的方法之一,但一般制得的产物多为一维结构^[1]。②高温固相还原法通过高温固相还原法合成具有良好形态的氧化钨纳米颗粒,生产工艺简单,生产效率高,生产成本低^[2]。③水热合成法通过改变前驱体和还原剂的物料比、反应时间和反应温度,能够合成不同

形态的混合价态氧化钨纳米材料,该方法晶体生长具有更高的生长速率以及均匀性,经济环保、操作简便且产物粒径小、纯度高、操作简单、对反应仪器要求相对较低^[3,4],是当前最常用的方法,已有研究已经通过该方法合成不同大小的氧化钨纳米棒^[5]。

2 氧化钨纳米材料的光生物效应

当前,癌症已超过心血管疾病成为人类主要的致死疾病。有效预防和治疗癌症是人类面临的重大挑战和亟待解决的难题。传统的癌症治疗方法包括手术切除、化疗和放疗,均不能彻底避免肿瘤复发^[6,7]。质子治疗是最新出现的治疗手段,可以靶向深部肿瘤,减少对正常组织的辐射暴露,然而这项技术需要的设备成本很高,限制了其使用^[8]。

2.1 光生物疗法概述 光生物疗法通过将纳米材料注射进入生物体内,然后利用靶向作用聚集在肿瘤组织附近,并在外部光源(一般为近红外光)的照射下将光能转化为热能或产生自由基,通过局部高温和大量氧自由基的方式杀死肿瘤细胞或者诱导其凋亡,能显著减少患者疼痛、增强治疗效果,并显著降低对身体的毒副作用,成为近年来新兴的一种肿瘤治疗技术。光生物疗法可分为光热治疗(PTT)和光动力治疗(PDT)。PTT利用纳米材料作为光转换剂分布于肿瘤区域,通过对 NIR 辐射的吸收,升高肿瘤区域局部温度,而 PDT 在肿瘤局部产生活性氧(ROS)破坏肿瘤细胞^[9,10]。纳米颗粒通过增强渗透性和滞留性(EPR),向肿瘤部位选择性积聚,可以降低组织毒性,且对正常组织的损伤较小;同时,光热和光动力治疗是微创技术,对设备的要求低、成本廉

基金项目:陕西省大学生创新创业训练项目(编号:S201911840028)/西安医学院大学生创新创业训练项目(编号:121519052)

作者简介:马定虎(1997.6-),男,陕西西安人,本科

通讯作者:侯进(1973.12-),女,陕西西安人,博士,教授,主要从事药物筛选工作

价、操作简便且容易控制。由于生物体组织对红外光的吸收和散射相对较弱,其对组织的穿透能力主要取决于入射光的强度和光热治疗剂的光热转换效率。

2.2 氧化钨纳米材料 随着研究的深入,越来越多的光转换剂用于肿瘤治疗。具有超大共轭体系的有机分子化合物,如菁类染料、N-杂吡啶类染料等,具备优异的近红外光吸收性能,在肿瘤治疗中得到广泛应用^[11],但这类化合物的稳定性较差,在水溶液中或光诱导下易变性,使性能下降。

2.2.1 金属基纳米材料 金属基纳米材料包括金、钯等贵金属,可以通过调控金属纳米颗粒的粒径大小和形貌,制备出所需的、具有特定吸收波长的纳米金光转换材料,但是这种材料在多次激光照射后会发​​生形貌变化,光稳定性较差。碳材料包括一维结构的碳纳米管^[13]以及二维结构的石墨烯材料^[14],近红外吸收较弱,光热转换效率并不高,但是这类材料的比表面积非常巨大,在药物的运载和功能复合材料制备等方面应用潜力巨大。与上述 3 类光热转换试剂不同,金属氧族尤其是氧化钨纳米材料具有如下几个方面的特点:①可供选择的材料类型较多,可以适应多种治疗所要求;②制备较简单,价格相对廉价;③一般都具有较好的光稳定性和热稳定性;④具有很好的光热转换效率,可以与贵金属材料媲美;⑤某些纳米材料不但光热性能优异,而且还具有多种成像属性,如良好的磁学性能、优异的 X 射线衰减能力、光学、声学特性,可以作为 MRI、CT、荧光成像、超声成像等造影试剂在肿瘤诊断方面具有潜在应用;⑥某些材料在激光照射下还可以在表面生成 ROS,可以联合 PTT-PDT。

2.2.2 缺陷氧化物材料 钨元素是 $(n-1)d^5ns^1$ 构型,具有正六、正五、正四、零价等多种价态,因此存在多种氧化物形式,其中较常见和稳定的是氧化物(带隙 2.7 eV)。一般高价氧化物不具有强的近红外光吸收响应,但是氧化钨中正六价的金属离子较易被还原成低价态(如正五、正四价),这种氧缺陷的存在会导致材料表面容易富集负电子,具有与金属类似的局部等离子共振效应(LSPR),在光热治疗中具有重要应用^[15]。因此,氧缺陷结构的氧化钨(WO_{3-x}),如 $WO_{2.72}$ ($W_{18}O_{49}$)、 $WO_{2.8}$ (W_5O_{14})、 $WO_{2.83}$ ($W_{24}O_{68}$)、 $WO_{2.9}$ ($W_{20}O_{58}$)等具有很强的近红外光吸收响应,可以作为光热转换试剂用于光热治疗当中。研究发现^[16,17],基于 W 对 X 射线具有较强的衰减能力,这类缺陷氧化物还具有很强的 CT 成像能力,并且在放射线治疗当中也具有应用。也有研究表明^[18],这类材料在近红外光激发下可产生一定浓度的 ROS 氧自由基,在光动力治疗中也具有应用。此外,缺陷氧化物材料(WO_{3-x})可以通过在合成反应中控制反应条件制

备,也可通过阳离子掺杂来制备,如将一些半径较小的阳离子(如 NH_4^+ 、 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Cs^+ 、 Rb^+)掺杂到金属氧化钨中,获得系列光学性能和电学性能特异的材料,如 $(NH_4)_xWO_3$ ^[19]、 $Na_{0.3}WO_3$ ^[19]、 Cs_xWO_3 ^[20, 21]、 $RbxWO_3$ ^[22]。Yong Y 等^[23]报道了一种 BSA 改性的钨多酸纳米材料 BSA-GdW₁₀O₃₆ (GdW₁₀ NCs),不仅具有 CT/MRI 双模造影成像效果,而且可以用于光热-放疗联合治疗。多数光热材料在近红外短波长附近有较好的吸收,但是在近红外线的长波长端没有产生较好的吸收。

2.3 氧化钨纳米材料光生物效应的临床应用 Macharia DK 等^[24]采用 1064 nm 激光(生物第二窗口)照射,发现 $(NH_4)_xWO_3$ 纳米颗粒产生明显的高温效应,导致癌细胞凋亡和坏死,证明了 $(NH_4)_xWO_3$ 纳米立方体是一种很有前途的光热材料,可有效消融实体瘤并抑制其远处转移。Hou J 等^[5]采用水热法合成了 $(NH_4)_xWO_3/PEG$ 纳米棒,结果显示在 808 nm 激光照射下, $(NH_4)_xWO_3/PEG$ 纳米棒表现出高效的光热转换,并在近红外照射下,其作为一种光热剂可诱导细胞坏死,从而抑制 SUM-159 和 MCF-7 乳腺癌细胞的生长,表明大直径 $(NH_4)_xWO_3/PEG$ 纳米棒在固体肿瘤治疗中具有很大的应用前景。Chen Z 等^[25]利用溶剂热合成的方法制备了亲水性的 $W_{18}O_{49}$ 纳米线材料,并研究了该材料的光热转换性能,结果显示 $W_{18}O_{49}$ 纳米线在近红外区的吸收自 500 nm 后呈递增趋势,另采用 0.72 W/cm² 的 980 nm 激光照射 2.0 g/L 的 $W_{18}O_{49}$ 分散液,5 min 内溶液的温度上升了近 35 °C,将该浓度下的该材料用于荷瘤鼠的体内光热治疗,发现肿瘤的组织内细胞基本上被杀死。在此之后,具有不同形貌和组成的 WO_{3-x} 纳米相继被报道用于光热治疗。另研究还发现^[7],钨对 X 射线具有较强的衰减能力,这类缺陷氧化物还具有很强的 CT 造影成像能力,并且在放射线治疗当中也具有应用。且氧化钨材料在近红外光激发下可以在其表面产生一定浓度的氧自由基,在光动力治疗中也具有应用^[18]。但氧化钨纳米材料的安全性报道很少,体外研究表明氧化钨纳米材料具有很低的细胞毒性,但是仅在细胞水平层面评估毒性是远远不够的,目前还没有报道对氧化钨纳米材料的生物安全性进行进一步的评估。此外,氧化钨纳米材料的合成方法复杂性以及氧化钨纳米材料形态结构的单一性也阻碍了其在生物领域的应用。

3 总结

氧化钨纳米材料在生物领域中具有很大的应用潜力,但目前氧化钨纳米材料研究多限于生物光热治疗的“第一窗口”(650-950 nm)。因此,开发和应用对生物光热治疗的“第二窗口”(1000-1350 nm)

范围内吸收性能优异且高效光热转换效率的氧化钨纳米材料,将会大大促进其在生物光热治疗方面的研究发展,实现对生物体内肿瘤组织产生更强的治疗效果。

参考文献:

[1] Yamada S, Yoshida S, Kitao M. Infrared - Absorption of Colored and Bleached Films of Tungsten - Oxide[J]. Solid State Ionics, 1990, 40(1): 487 - 490.

[2] Takeda H, Adachi K. Near infrared absorption of tungsten oxide nanoparticle dispersions [J]. Journal of the American Ceramic Society, 2007(90): 4059 - 4061.

[3] Sharker SM, Kim SM, Lee JE, et al. Functionalized biocompatible WO_3 nanoparticles for triggered and targeted in vitro and in vivo photothermal therapy[J]. Journal of Controlled Release, 2015 (217): 211 - 220.

[4] Zhang T, Su JZ, Guo LJ. Hierarchical architecture of WO_3 nanosheets by self - assembly of nanorods for photoelectrochemical applications[J]. Crystengcomm, 2016(18): 665 - 669.

[5] Hou J, Du Y, Zhang T, et al. PEGylated $(NH_4)_xWO_3$ nanorod mediated rapid photonecrosis of breast cancer cells[J]. Nanoscale, 2019, 11(21): 10209 - 10219.

[6] Satrialdi, Munechika R, Biju V, et al. The optimization of cancer photodynamic therapy by utilization of a pi - extended porphyrin - type photosensitizer in combination with MITO - Porter [J]. Chemical Communications, 2020, 56(45): 6153 - 6153.

[7] Luftner D, Schneeweiss A, Hartkopf AD, et al. Update Breast Cancer 2020 Part 2 - Advanced Breast Cancer: New Treatments and Implementation of Therapies with Companion Diagnostics [J]. Geburtshilfe Und Frauenheilkunde, 2020(80): 391 - 398.

[8] Dutz A, Agolli L, Baumann M, et al. Early and late side effects, dosimetric parameters and quality of life after proton beam therapy and IMRT for prostate cancer: a matched - pair analysis [J]. Acta Oncologica, 2020, 58(6): 608 - 609.

[9] Zhou SR, Yang CG, Guo LX, et al. Water - soluble conjugated polymer with near - infrared absorption for synergistic tumor therapy using photothermal and photodynamic activity [J]. Chemical Communications, 2019, 55(59): 8615 - 8618.

[10] Zhou J, Wang QL, Geng SZ, et al. Construction and evaluation of tumor nucleus - targeting nanocomposite for cancer dual - mode imaging - Guiding photodynamic therapy/photothermal therapy [J]. Materials Science & Engineering C - Materials for Biological Applications, 2019(102): 541 - 551.

[11] Song X, Chen Q, Liu Z. Recent advances in the development of organic photothermal nano - agents [J]. Nano Research, 2015(8): 340 - 354.

[12] Zharov VP, Galitovskaya EN, Johnson C, et al. Synergistic enhancement of selective nanophotothermolysis with gold nanoclusters: Potential for cancer therapy [J]. Lasers in Surgery and Medicine, 2005, 37(3): 219 - 226.

[13] Zhang M, Wang W, Wu F, et al. Magnetic and fluorescent

carbon nanotubes for dual modal imaging and photothermal and chemo - therapy of cancer cells in living mice [J]. Carbon, 2017 (123): 70 - 83.

[14] Yang K, Hu L, Ma X, et al. Multimodal Imaging Guided Photothermal Therapy using Functionalized Graphene Nanosheets Anchored with Magnetic Nanoparticles [J]. Advanced Materials, 2012, 24(14): 1868 - 1872.

[15] Zhang J, Zhang ST, Zhao ZY, et al. Structural and electronic properties of tungsten oxides under high pressures [J]. Journal of Physics - Condensed Matter, 2020, 32(8): 085403.

[16] Qiu J, Xiao Q, Zheng X, et al. Single $W_{18}O_{49}$ nanowires: A multifunctional nanoplatform for computed tomography imaging and photothermal/photodynamic/radiation synergistic cancer therapy [J]. Nano Research, 2015(8): 3580 - 3590.

[17] Wen L, Chen L, Zheng S, et al. Ultrasmall Biocompatible $WO_3 - x$ Nanodots for Multi - Modality Imaging and Combined Therapy of Cancers [J]. Advanced Materials, 2016, 28 (25): 5072 - 5079.

[18] Kalluru P, Vankayala R, Chiang C - S, et al. Photosensitization of Singlet Oxygen and In Vivo Photodynamic Therapeutic Effects Mediated by PEGylated $W_{18}O_{49}$ Nanowires [J]. Angewandte Chemie - International Edition, 2013, 52(47): 12332 - 12336.

[19] Zhang Y, Li B, Cao Y, et al. $Na_{0.3}WO_3$ nanorods: a multifunctional agent for in vivo dual - model imaging and photothermal therapy of cancer cells [J]. Dalton Transactions, 2015, 44 (6): 2771 - 2779.

[20] Xu W, Meng Z, Yu N, et al. PEGylated Cs_xWO_3 nanorods as an efficient and stable 915 nm - laser - driven photothermal agent against cancer cells [J]. Rsc Advances, 2015(5): 7074 - 7082.

[21] Li CP, Kang CY, Huang SL, et al. Near infrared radiation shielding using Cs_xWO_3 nanoparticles for infrared mini light - emitting diodes [J]. Materials Letters, 2020.

[22] Chala TF, Wu CM, Motora KG. Rb_xWO_3/Ag_3VO_4 nanocomposites as efficient full - spectrum (UV, visible, and near - infrared) photocatalysis [J]. Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers, 2019(102): 465 - 474.

[23] Yong Y, Zhou L, Zhang S, et al. Gadolinium polytungstate nanoclusters: a new theranostic with ultrasmall size and versatile properties for dual - modal MR/CT imaging and photothermal therapy/radiotherapy of cancer [J]. Npg Asia Materials, 2016: 8.

[24] Macharia DK, Tian Q, Chen L, et al. PEGylated $(NH_4)_xWO_3$ nanorods as efficient and stable multifunctional nanoagents for simultaneous CT imaging and photothermal therapy of tumor [J]. Journal of Photochemistry and Photobiology Biology, 2017(174): 10 - 17.

[25] Chen Z, Wang Q, Wang H, et al. Ultrathin PEGylated $W_{18}O_{49}$ Nanowires as a New 980 nm - Laser - Driven Photothermal Agent for Efficient Ablation of Cancer Cells In Vivo [J]. Advanced Materials, 2013(25): 2095 - 2100.

收稿日期: 2020-07-22; 修回日期: 2020-08-15

编辑/刘欢