

周娇娇, 吕旭琴, 魏凌峰, 等. 新型纳米硒材料的合成调控及其在生物医学中的应用研究进展[J]. 华中农业大学学报, 2022, 41(1): 262-268.
DOI: 10.13300/j.cnki.hnlkxb.2022.01.027

新型纳米硒材料的合成调控及其在生物医学中的应用研究进展

周娇娇¹, 吕旭琴^{1,2}, 魏凌峰¹, 蔡杰¹, 程水源¹

1. 武汉轻工大学硒科学与工程现代产业学院/国家富硒农产品加工技术研发专业中心, 武汉 430023;

2. 武汉轻工大学食品科学与工程学院, 武汉 430023

摘要 纳米硒具有易吸收、低毒性、生物活性高等特点, 在农业、医疗、生物等领域得到了广泛的应用, 但纳米硒不稳定、易聚集、难以回收利用。为了克服这些缺点, 研究人员一直致力于探索制备新型纳米硒材料, 并深入了解可能的有助于开发新型高效的纳米硒的调控方法。本文主要总结了纳米硒活性调控方法, 介绍了近年来纳米硒在生物传感、成像、抗菌、抗病毒、癌症治疗、抗氧化等领域的研究进展, 提出了纳米硒材料目前面临的挑战以及未来的研究重点, 旨在为纳米硒在营养和临床医学中的应用提供参考。

关键词 硒; 纳米硒; 合成调控; 生物医学

中图分类号 TB 383; R 319 **文献标识码** A **文章编号** 1000-2421(2022)01-0262-07

硒是人体健康所必需的微量元素, 参与许多重要的生命过程, 例如抗癌、抗氧化、增强人体免疫力与调节蛋白质合成等。此外, 它也是酶的催化中心, 如谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GPx), 其活性中心是硒半胱氨酸, 在维持细胞内氧化还原平衡方面起着重要作用^[1]。硒的安全范围很窄, 当硒含量超过安全范围时, 硒对体会产生毒害作用, 只有保持适量的硒浓度才对人体有益。与无机硒比, 纳米硒 (selenium nanoparticles, SeNPs) 因其具有比亚硒酸钠更高的生物利用度和更低的毒性而备受关注, 其半数致死量 (LD₅₀) 高达 198.1 mg/kg, 远高于无机硒的 LD₅₀ (15.72 mg/kg)^[2]。截至目前, 许多新型的纳米硒材料已被报道, 包括硒基量子点、硒-碲纳米复合物、石墨烯-硒纳米复合物等。这些纳米硒材料在生物传感、癌症治疗、抗菌等领域有广泛应用。此外, 含硒纳米材料可以作为检测和清除自由基的酶模拟物, 同时具备纳米材料和模拟酶的特性, 即纳米酶^[3]。纳米酶具有成本低、稳定性强和催化活性高等优点, 在纳米技术与生物学等新兴领域有应用潜力。目前已研究的纳米酶主要是金属、金属氧化物和碳制成的各种纳米颗粒, 这些纳米酶具有天然酶的催化活性, 且纳米酶的活性很大程

度上受纳米颗粒的大小、形状和外部环境的影响^[4]。

尽管纳米硒材料前景广阔, 但目前应用最广泛的主要是量子点和硒纳米颗粒, 其他新型纳米硒材料的研究相对较少。此外, 纳米硒材料作为纳米酶的生物应用也很少被报道。基于此, 本文综述了纳米技术与硒应用的结合, 归纳了不同纳米硒材料合成的调控方法, 并系统介绍了这些纳米硒材料在生物传感、抗菌和肿瘤治疗等领域的应用 (图1), 探讨

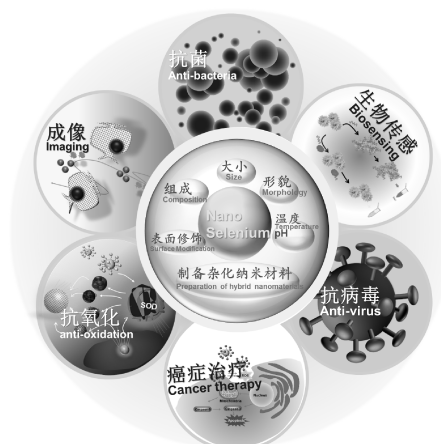


图1 纳米硒材料的合成调控方法及其生物医学应用
Fig.1 Synthesis and regulation methods of nano-selenium materials and their biomedical applications

收稿日期: 2021-11-28

基金项目: 湖北省“楚天学者计划”人才项目; 武汉轻工大学杰出青年科学基金项目 (No.2022J09)

周娇娇, E-mail: jiaojiaozhou@whpu.edu.cn

通信作者: 蔡杰, E-mail: caijievip@whpu.edu.cn

了纳米硒材料面临的挑战,为开拓纳米硒材料的应用领域提供参考。

1 纳米硒合成的调控

纳米材料的制备受到许多因素的影响,例如反应物的浓度、反应的 pH 值、温度以及金属离子等等。本文讨论了调控 SeNPs 合成的几个重要因素,并进一步介绍了不同方法合成 SeNPs 的作用效果。

1.1 合成方法

不同方法制备得到的 SeNPs 具有不同的尺寸与形貌,如球形、棒状等,具体调控方法见表 1。通常纳米材料的性能与材料的尺寸有关。为了改变 SeNPs 的尺寸来调控其生物活性,赵胜男^[5]利用抗坏血酸作为还原剂、PEG2000 作为模板,通过控制反应条件,成功制备了 60、80、100 nm SeNPs,进一步研究发现 SeNPs 粒径越小,其生物活性越高。Zheng 等^[6]以三甘醇为绿色溶剂,硝酸钴为阳离子源,硒粉为阴离子源,采用常压溶液化学法合成了不同形貌的单

相 CoSe₂ 纳米晶,其形貌受氢氧化铵、乙二胺、三乙醇胺和水合肼等添加剂的影响,且相比于其他形貌的 CoSe₂,在相同环境条件下,纳米颗粒 CoSe₂ 显示出更好的氧还原反应和析氧反应的双功能电催化性能。彭敦耕^[7]制备了 2 种硒纳米材料:90 nm 球形 SeNPs 和 280 nm 棒状 SeNPs。通过测定实验小鼠的生化指标,发现球形 SeNPs 比棒状 SeNPs 具有更高的生物利用效率,可能是由于 2 种 SeNPs 的比表面积不同所致,这可能会促进具有高生物活性的小尺寸球形 SeNPs 的发展。Ahmad 等^[8]利用湿化学方法合成了不同形态的硒纳米结构,银纳米粒子掺杂在这些纳米结构的表面,硒银 (Se-Ag) 纳米复合材料被用作抗革兰阳性菌和革兰阴性菌的抗菌剂,同时也研究了该复合材料在抗氧化和光催化方面的应用。因此,通过对 SeNPs 的形貌调控可以合成其他新型的纳米硒材料,而不同形态的 SeNPs 则呈现出不同的生物活性。

表 1 调控纳米硒材料常用的手段

Table 1 Common regulation methods of preparing nano-selenium materials

调控策略 Regulation strategy	形貌 Morphology	粒径/nm Particle size	文献 References
合成方法 Synthesis method	球形 Spherical shape	60~100	[5]
	无定形、片状、块状 Amorphism, flake and block	5~40	[6]
	球形 Spherical shape	90~280	[9]
表面修饰 Surface modification	类球形 Spheroid	50	[10]
	球形 Spherical shape	50	[11]
组分 Composition	球形 Spherical shape	150	[12]
	类球形 Spheroid	192	[13]
制备杂化纳米材料 Preparation of hybrid nanomaterials	球形壳核结构 Spherical core-shell structure	122	[14]
	球形 Spherical shape	35	[15]
温度 Temperature	球形、棒型和竹叶型 Spherical shape, rod and bamboo leaf shape	50~100	[16]
pH	球形、丝状和长方形 Spherical shape, filiform and rectangle	40~400	[17]

1.2 表面修饰

纳米材料的表面修饰如涂层厚度、官能团以及表面电荷都会影响纳米材料的功能特性^[1],通过设计不同的表面修饰剂(如多糖、多酚、蛋白等)可调控 SeNPs 的功能性质。未经修饰的 SeNPs 有较强的表面能,易聚集,经表面修饰后,静电排斥作用或分子链的空间位阻效应增强了颗粒间的排斥作用,不仅能防止颗粒的聚集,还可以提高 SeNPs 的生物活性。Xuan 等^[9]以荧光素为模型药物制备负载荧光素的脂质体,通过叶酸(FA)与壳聚糖(CS)偶联合成叶酸-壳聚糖偶联物(FA-CS),然后用 FA-CS 包覆 SeNPs 和负载荧光素的脂质体,构建由脂质体和 SeNPs 组成的癌症靶向药物共递送系统,药物递送

系统不仅能将脂质体与 SeNPs 结合,而且还能持续释放脂质体中的荧光素。此外,该系统通过叶酸与叶酸受体的特异性结合来靶向 HeLa 细胞,从而增强细胞对荧光素的摄取。涂有 FA-CS 偶联物的 SeNPs(FA-CS-SeNPs)呈球形,粒径均匀(约 50 nm)。由于 FA 与 HeLa 细胞上的叶酸受体之间的选择性结合,FA-CS-SeNPs 在增强 SeNPs 的抗癌功效方面发挥了重要作用。还有学者采用叶酸偶联 Chitosan-SeNPs 来研究 SeNPs 的癌症靶向治疗能力,进一步拓展了 SeNPs 的应用范围^[10]。Shao 等^[11]利用 Na₂SeO₃ 与抗坏血酸的氧化还原反应制备 SeNPs,并进一步用菊芋多糖(JAP)覆盖 SeNPs 构建了一种新型纳米结构生物材料(JAP-SeNPs),

制备的球形 JAP-SeNPs 对人乳腺癌细胞表现出良好的抗增殖活性,有望成为治疗癌症的高效低毒药剂。

1.3 掺杂某些组分

在 SeNPs 中掺杂某些组分已被证明是调节 SeNPs 活性的有效方法。近几十年来,硒由于具有调节人体氧化还原平衡的功能而引起了越来越多的关注,然而硒的生物医学研究仍然有限。Li 等^[12] 研究发现了具有显著抗癌活性的金硒复合物,该金硒复合物是通过简单地将氯金酸(HAuCl_4)与 EGSe-tMe 混合而制备的,以含硒两亲性 EGSe-tMe 作为还原剂和稳定剂,单独的 EGSe-tMe 和典型的 HAuCl_4 通过还原法制备的 AuNPs 几乎没有抗癌活性,而硒与金协同作用可诱导癌细胞中高浓度的 ROS 产生,进而引起细胞凋亡。为了减少放疗对肿瘤周围正常组织的损伤和增强实体肿瘤的放射敏感性,Yang 等^[13] 设计了叶酸修饰的 SeNPs (FA@SeNPs) 掺杂放射性 ^{125}I 粒子, ^{125}I 粒子协同 FA@SeNPs 增加人类乳腺癌细胞内 ROS 的过量产生,从而触发细胞凋亡,诱导 DNA 损伤,并激活蛋白激酶和 p53 信号通路,这种联合治疗表现出更好的体内抗肿瘤活性和较低的全身毒性。综上所述,调控硒纳米复合材料的组成为提高硒的抗癌活性提供了一个可行的策略。

1.4 杂化纳米材料

到目前为止,杂化纳米材料因其良好的结构、优异的性能等吸引了众多研究者的兴趣。受此启发,SeNPs 在形成杂化纳米复合材料时可以实现更好的抗肿瘤效果。尽管 SeNPs 可以作为有前景的抗肿瘤材料,但其抗癌效果通常受到一些限制,如无法应对癌症的预后。为了开发高效低毒的抗肿瘤药物,Wang 等^[14] 构建了 SeNPs 包裹金纳米星的核壳型载药体系,在该体系中,SeNPs 介导的化疗以及金纳米星介导的光热治疗能激活机体的免疫系统,诱导“冷肿瘤”向“热肿瘤”转变,抑制继发性肿瘤的生长,为肿瘤的免疫治疗提供了新视角。为了提高肿瘤治疗的靶向性,Chen 等^[15] 制备了树枝状介孔二氧化硅,然后再通过树状聚合物介导的原位生长策略在二氧化硅的孔道中生长 SeNPs,随后靶向肿瘤的 RGD 多肽被进一步修饰在介孔二氧化硅的表面。该杂化纳米复合材料能导致线粒体功能紊乱,继而暴发过量 ROS,最终导致癌细胞凋亡并抑制肿瘤生长,且增进机体分泌免疫功能相关的细胞因子

和免疫细胞,同时通过增强免疫反应和免疫记忆来抑制继发性肿瘤。这种合成杂化的硒纳米复合材料可以抑制继发性肿瘤生长,为肿瘤诊疗提供了新的典范。

1.5 其他调控手段

除了以上所述的调控 SeNPs 常见手段,通过改变反应过程中的温度以及 pH 也可以调控 SeNPs 的合成。王润霞^[16] 研究了温度对合成 SeNPs 的作用,发现在抗坏血酸与 SeO_2 、 Na_2SeO_3 与 SeO_2 反应体系中,当温度升高到一定程度后,SeNPs 形貌发生改变,棒开始变粗、变短或变弯曲。同样,环境 pH 值对 SeNPs 的合成也有很大影响。王乐^[17] 研究发现,相比于仅在碱性条件下制备 EGCG-SeNPs,在先酸性后碱性的条件下制备 EGCG-SeNPs 后,SeNPs 在复杂的环境中生物利用度显著提高,作为含有 4 个羟基的强酸性物质,推测可能是抗坏血酸发挥了一定作用,抗坏血酸为 EGCG-SeNPs 提供一个酸性的环境。类似的调控手段还有超声辅助、脉冲电预处理等,笔者在此不一一列举,更多调控 SeNPs 合成的方式有待学者们继续研究。

2 纳米硒的生物医学应用

2.1 生物传感

荧光传感器是通过测定反应体系荧光强度的变化来实现对目标物检测,纳米硒材料构建的荧光传感器主要是利用量子点的荧光特性。Zhou 等^[18] 制备了小尺寸(2.1 nm)的掺锰 ZnSe 量子点并将其用作探针,ZnSe 量子点中的 Mn^{2+} 可以被 Hg^{2+} 取代,从而消除了表面 Mn^{2+} 对掺锰 ZnSe 量子点的荧光猝灭效应, Hg^{2+} - Mn^{2+} 置换实现了 Hg^{2+} 检测。在没有 Hg^{2+} 的情况下,Mn 掺杂的 ZnSe 量子点具有较低的荧光强度。量子点的荧光强度高、稳定性好,随着 Hg^{2+} 的加入,ZnSe 量子点的荧光强度显著增强,量子点对 Hg^{2+} 具有优异的选择性和灵敏度。Zhou 等^[19] 用枝状硅负载高密度的 CdSe/CdS/ZnS,制备了火龙果状的荧光硅球,并将其用于狂犬病毒的酶联免疫分析,在脑脊液和感染狂犬病毒的小鼠脑组织样品检测中,该方法均表现出较好的检测性能。此外,硒量子点还可以检测许多其他分子,如碱性磷酸酶、三聚氰胺、药物等。

电化学检测作为一种简单、快速的分析方法,在食品安全分析、疾病诊断等领域应用广泛,纳米硒材

料构建的电化学传感器主要是利用量子点的电化学特性。Wu 等^[20]成功地设计了一种基于放大的电致发光纳米球和免疫磁分离的埃博拉病毒检测新方法,通过超声波将大量的 CdSe/ZnS 量子点嵌入到共聚物纳米球中,制备出均匀的电致发光纳米球,与单独的量子点相比,纳米球可以将电致发光信号增强约 85 倍,从而实现足够高的信号背景比,用于病毒检测。引入的磁珠可以选择性地从复杂样品中分离待测物,简化操作过程并节省时间,磁珠的存在可将电化学发光信号放大约 3 倍,从而提高检测灵敏度。

2.2 成 像

目前,生物成像探针在生物医学领域中发挥了重要作用,为了解生物系统的结构和功能特征提供了方法。与传统的硒基有机荧光探针不同,硒基量子点具有制备简单、荧光强度高、发射波长可调、稳定性高、对组织损伤小、抗光漂白等优点,在病毒和细胞的示踪中具有广泛的应用。Liu 等^[21]基于临床数据分析选择整合素 $\alpha v\beta 3$ 作为靶点,然后以 RGD 多肽为靶向修饰剂设计了稳定的硒纳米系统(RGD@SeNPs)。高效低毒纳米粒子可以区分肿瘤区域和非肿瘤区域,且体外实验表明,RGD@SeNPs 可以特异性识别肿瘤细胞,尤其是在共培养细胞模型中。RGD@SeNPs 可用于临床样本染色,无需使用一抗和二抗。RGD@SeNPs 染色的组织标本的荧光差异可用于区分正常组织和肿瘤组织或在组织水平上评估癌症的不同病理等级。硒基纳米系统有望实现快速便捷的临床组织样本诊断制备,并有望在未来实现体内检测和治疗。

pH 值是人类许多疾病的重要指标,人们正在努力开发用于生物成像和生物医学应用的新型 pH 探针。Pacheco-Liñán 等^[22]合成了 d-青霉胺和多肽修饰的 3 种不同的 CdSe/ZnS 量子点作为成像的 pH 探针,该工作首次使用基于量子点的荧光探针,在荧光寿命成像中测量细胞内的 pH 值,其荧光都对 pH 敏感,因为其荧光特性取决于外围分支的电荷状态,生物体内的蛋白质在纳米颗粒表面的吸附以及与溶酶体作用相关的酸性环境均会降低纳米颗粒的荧光寿命,可以根据不同细胞内荧光探针的荧光寿命来区分不同类型的细胞。Deng 等^[23]通过配体交换法开发了由靶向肿瘤的配体修饰的 ZnA-gInSe/ZnS 量子点组成的新型高荧光肿瘤靶向量子点簇,结果发现,量子点簇的结构有利于借助外部隐

形配体减少网状内皮系统的捕获,在静脉注射后选择性地聚集在肿瘤部位,当与受体过度表达的恶性肿瘤细胞共培养时,这些量子点簇可识别并富集在细胞表面。综上所述,硒基量子点优异的荧光特性使其成为体内外成像的理想纳米探针。

2.3 抗 菌

近年来,耐药菌的出现威胁着人类健康。因此,开发稳定性高、生物相容性好、抗菌效果强效的抗菌剂刻不容缓。伴随着纳米技术的发展,纳米硒材料的抗菌性能逐渐引起了人们的关注。Lin 等^[24]提出了一种细菌感染微环境响应的硒纳米系统作为抗生素替代物,用于检测和抑制金黄色葡萄球菌,并使用天然红细胞膜和细菌响应性明胶纳米粒子作为载体,构建了细菌响应纳米系统,用于有效递送钆络合物修饰的 SeNPs,在病原菌感染区,明胶酶可原位降解明胶纳米粒子。因此,SeNPs 被释放以破坏细菌细胞。钆络合物修饰的 SeNPs 具有强荧光成像能力,可准确监测感染治疗过程。此外,2 种金黄色葡萄球菌感染的小鼠模型证实了该纳米系统具有良好的体内细菌清除和促进伤口愈合的能力。总之,所制备的 SeNPs 系统有望替代抗生素,可用于治疗多药耐药细菌。类似地,Huang 等^[25]合成了抗菌多肽 ϵ -聚赖氨酸包覆的硒纳米颗粒(SeNP- ϵ -PL),并对其抗菌活性和细胞毒性进行了研究。SeNP- ϵ -PL 对 8 种受试细菌的抗菌活性均显著高于其单独成分 SeNPs 和 ϵ -PL。在最低抑制浓度下,纳米颗粒对人体皮肤成纤维细胞没有毒性。这些结果表明,SeNP- ϵ -PL 具有广谱抗菌活性、低细胞毒性和显著延迟耐药性产生的优点。综上所述,纳米硒材料为新型抗菌剂的开发提供了新的方向。

2.4 抗 病 毒

SeNPs 具有尺寸小、毒副作用低、生物相容性好等优点,在抗病毒领域越来越受到人们的关注。Ramya 等^[26]研究发现微生物合成的 SeNPs 具有优异的抗生物被膜形成和创伤愈合性能以及抗病毒活性,进一步的试验数据表明,随着 SeNPs 浓度增加,其抗病毒性能逐渐增强,但是该工作并未探索 SeNPs 的抗病毒机制。Lin 等^[27]将靶向肠道病毒 71(EV71)型基因的小干扰 RNA(siRNA)负载到 SeNPs 上,其表面用聚乙烯亚胺(PEI)修饰(Se@PEI@siRNA),Se@PEI@siRNA 可以通过 Bax 蛋白信号通路有效阻止 EV71 病毒感染诱导的神经细胞系 SK-N-SH 细胞凋亡,增强细胞活力,防止细胞

被病毒感染。在另一项工作中,该课题组发现 SeNPs 有效地延缓了肠道病毒诱导的半胱天冬酶-8 和半胱天冬酶-9 的激活,抑制肠道病毒诱导的 Vero 细胞凋亡^[28]。SeNPs 可作为治疗肠道病毒感染的新方法,在抗病毒的领域有广阔的前景。

2.5 癌症治疗

近年来,因 SeNPs 具有高生物利用度、低毒性和显著的抗癌活性,未来在抗癌药物开发中有一定发展潜力。然而,SeNPs 不稳定,易聚集形成黑色块状物,限制了其进一步应用,因此,需要对 SeNPs 进行表面改性或修饰。Zeng 等^[29]从多种蘑菇中提取的水溶性多糖修饰 SeNPs,并比较了这些 SeNPs 的物理特性和抗癌特性。结果表明,制备的球形 SeNPs 的粒径为 91~102 nm,在水溶液中保持稳定长达 90 d。然而,不同的修饰改变了 SeNPs 的肿瘤选择性,而胃腺癌细胞对 SeNPs 最敏感。此外,SeNPs 通过诱导线粒体介导的细胞凋亡显示出强大的体内抗肿瘤作用,但对正常器官没有明显毒性,这项研究揭示了表面修饰如何调节 SeNPs 的抗癌选择性,并为提高抗癌功效的纳米材料提供了参考。在另一项工作中,Jiang 等^[30]用龙须菜多糖对 SeNPs 进行修饰,以达到抗胶质瘤的效果,该 SeNPs 在癌细胞和正常细胞之间表现出高稳定性和高选择性,与未修饰的 SeNPs 相比,龙须菜多糖修饰的 SeNPs 具有更高的细胞摄取率,内化的 SeNPs 触发细胞内活性氧下调,同时多种细胞凋亡的信号通路被激活,其细胞毒性显著增强。这些结果表明,对 SeNPs 进行功能化修饰是设计和制备肿瘤靶向纳米药物的有效策略。

2.6 抗氧化

适量的活性氧在生命活动中起着重要作用,然而,在病理条件下,细胞内活性氧的产生和清除之间的不平衡将导致机体的氧化损伤。Li 等^[31]制备了一种白藜芦醇-硒-多肽纳米复合物,使白藜芦醇能够消除阿尔茨海默病模型小鼠中 A β 聚集诱导的神经毒性并减轻肠道微生物群紊乱,首先制备了白藜芦醇修饰的 SeNPs,然后在其表面修饰了血脑屏障转运肽以合成白藜芦醇-硒-多肽纳米复合物,该复合物与 A β 相互作用,可以减少 A β 聚集,有效抑制海马内 A β 沉积,改善患者认知障碍;同时可以降低 A β 诱导的活性氧,提高细胞和体内抗氧化酶活性,保护细胞免受氧化损伤;还能缓解肠道微生物群紊乱,特别是氧化应激和炎症相关细菌。Li 等^[32]研究

发现芹菜叶面施用 SeNPs 可显著提高芹菜叶的总抗氧化能力、总黄酮、总酚和维生素 C 水平,其分别提高了 46.7%、50.0%、21.4% 和 26.7%;SeNP 的施用促进了黄酮类化合物的生物合成,如芹菜素、芦丁、对香豆酸、阿魏酸、木犀草素和山奈酚;精氨酸、色氨酸和 β -胡萝卜素等营养素水平也分别增加了 147.8%、91.5% 和 61.4%;对于其他成分,经 SeNP 处理的芹菜叶中的 α -亚麻酸、13(S)-羟基亚麻酸、12-氧基二烯酸和茉莉酸水平均有增加。综上所述,纳米硒材料独特的抗氧化性能使其在疾病治疗、改善植物营养和食品质量等方面具有一定应用前景。

3 总结与展望

硒是人体必需的微量元素,由于其独特的性质以及对人体的重要作用,已引起了广泛关注。目前,硒已广泛应用于食品、药物、化妆品等领域。相比之下,纳米硒材料的应用研究相对局限于实验室阶段,本文综述了纳米硒的调控方法及其在生物分析、生物成像和生物治疗领域的最新研究进展,为纳米硒在营养和临床医学中的应用提供参考。虽然纳米硒的发展前景广阔,但仍存在较多挑战:

1) 硒基纳米酶的研究主要集中在氧化酶或过氧化物酶,用于目标物的比色检测。在生物体中,有多酶协同并参与许多重要的生命过程。为此,纳米硒材料能否模拟其他天然酶的新应用是一个挑战。此外,纳米酶的催化机理(如纳米硒材料的过氧化物酶和氧化酶)尚不是很清楚,掌握纳米酶的催化动力学和催化机理有助于调控纳米酶的催化活性,因此,硒基纳米酶的催化动力学和催化机理仍需进一步研究。

2) 目前纳米硒材料的应用研究主要包括分析检测、诊断和治疗,但其临床应用仍需要深入探索。此外,纳米硒材料可否用于食品体系还有待探索。

3) 目前纳米硒材料的研究主要集中在硒基量子点或纳米硒,而其他纳米硒材料的研究相对较少,开发其他含硒成分的纳米材料将加深我们对纳米硒材料的认识。

参考文献 References

- [1] 叶园园,蔡杰,李楠,等.纳米硒在食品领域中的应用研究进展[J].食品科技,2020,45(10):11-18.YE Y Y,CAI J,LI N,et al. A review of the application of nano-selenium in food field[J]. Food science and technology,2020,45(10):11-18(in Chinese with English abstract).

- [2] 李保珍.生物源纳米硒对肝癌 HepG2 细胞抑制活性研究及其在传感器中的应用[D].太原:山西大学,2018.LI B Z. Anticancer activity of biogenic selenium nanoparticles on human liver cancer HepG2 cells and its applications in sensors [D]. Taiyuan: Shanxi University, 2018 (in Chinese with English abstract).
- [3] 戈明亮,李越颖,梁国栋.纳米酶在传感检测中的应用研究进展[J].材料导报,2021,35(19):19195-19203.GE M L, LI Y Y, LIANG G D. Research progress on application of nanozymes in sensory detection[J]. Materials reports, 2021, 35(19): 19195-19203 (in Chinese with English abstract).
- [4] WANG H, WAN K W, SHI X H. Recent advances in nanozyme research[J/OL]. Advanced materials, 2019, 31(45): e1805368 [2021-11-28]. <https://doi.org/10.1002/adma.201805368>.
- [5] 赵胜男.不同尺寸纳米硒的制备及其生物活性研究[D].佳木斯:佳木斯大学,2019.ZHAO S N. Preparation and bioactivity of different sizes nano-selenium[D]. Jiamusi; Jiamusi University, 2019 (in Chinese with English abstract).
- [6] ZHENG X R, WU X Y, HAN X P, et al. Solution process synthesis of morphology-controllable CoSe₂ nanocrystals with efficient bifunctional catalytic activity[J]. Ferroelectrics, 2018, 523(1): 126-133.
- [7] 彭敦耕.硒代硫酸钠的生物学性质和纳米硒在体内的尺寸效应[D].合肥:中国科学技术大学,2007.PENG D G. The biological profiles of selenosulfate and the size effect of nano-Se *in vivo* [D]. Hefei: University of Science and Technology of China, 2007 (in Chinese with English abstract).
- [8] AHMAD W, SHAMS S, AHMAD A, et al. Synthesis of selenium-silver nanostructures with enhanced antibacterial, photocatalytic and antioxidant activities[J]. Applied nanoscience, 2020, 10(4): 1191-1204.
- [9] XUAN G S, ZHANG M, CHEN Y, et al. Design and characterization of a cancer-targeted drug co-delivery system composed of liposomes and selenium nanoparticles[J]. Journal of nanoscience and nanotechnology, 2020, 20(9): 5295-5304.
- [10] LUESAKUL U, PUTHONG S, NEAMATI N, et al. pH-responsive selenium nanoparticles stabilized by folate-chitosan delivering doxorubicin for overcoming drug-resistant cancer cells[J]. Carbohydrate polymers, 2018, 181: 841-850.
- [11] SHAO T L, LIU W, YUAN P C, et al. Enhanced antitumor activity of inulin-capped Se nanoparticles synthesized using Jerusalem artichoke tubers[J]. Glycoconjugate journal, 2021, 38(5): 599-607.
- [12] LI T, LI F, XIANG W T, et al. Selenium-containing amphiphiles reduced and stabilized gold nanoparticles; kill cancer cells via reactive oxygen species[J]. ACS applied materials & interfaces, 2016, 8(34): 22106-22112.
- [13] YANG Y H, XIE Q, ZHAO Z N, et al. Functionalized selenium nanosystem as radiation sensitizer of ¹²⁵I seeds for precise cancer therapy[J]. ACS applied materials & interfaces, 2017, 9(31): 25857-25869.
- [14] WANG J, CHANG Y Z, LUO H, et al. Designing immunogenic nanotherapeutics for photothermal-triggered immunotherapy involving reprogramming immunosuppression and activating systemic antitumor responses[J/OL]. Biomaterials, 2020, 255: 120153 [2021-11-28]. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.120153>.
- [15] CHEN Q, LIU T Z, CHEN S X, et al. Targeted therapeutic-immunomodulatory nanoplatform based on noncrystalline selenium[J]. ACS applied materials & interfaces, 2019, 11(49): 45404-45415.
- [16] 王润霞.低热固相反应制备纳米硒[D].合肥:安徽大学,2004. WANG R X. Nanoselenium preparation by a low thermosolid phase reaction[D]. Hefei: Anhui University, 2004 (in Chinese with English abstract).
- [17] 王乐.饮茶与骨质疏松的 meta 分析及优化制备 EGCG 纳米硒的研究[D].南京:南京农业大学,2017. WANG L. Meta-analysis of tea consumption and osteoporosis and the exploration of the optimized of the preparation of EGCG-dispersed selenium nanoparticles[D]. Nanjing: Nanjing Agricultural University, 2017 (in Chinese with English abstract).
- [18] ZHOU Z Q, YAN R, ZHAO J, et al. Highly selective and sensitive detection of Hg²⁺ based on fluorescence enhancement of Mn-doped ZnSe QDs by Hg²⁺-Mn²⁺ replacement[J]. Sensors and actuators B: chemical, 2018, 254: 8-15.
- [19] ZHOU J J, REN M S, WANG W J, et al. Pomegranate-inspired silica nanotags enable sensitive dual-modal detection of rabies virus nucleoprotein[J]. Analytical chemistry, 2020, 92(13): 8802-8809.
- [20] WU Z, HU J, ZENG T, et al. Ultrasensitive Ebola virus detection based on electroluminescent nanospheres and immunomagnetic separation[J]. Analytical chemistry, 2017, 89(3): 2039-2048.
- [21] LIU H X, MEI C M, DENG X R, et al. Rapid visualizing and pathological grading of bladder tumor tissues by simple nano-diagnostics[J/OL]. Biomaterials, 2021, 264: 120434 [2021-11-28]. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.120434>.
- [22] PACHECO-LIÑÁN P J, BRAVO I, NUEDA M L, et al. Functionalized CdSe/ZnS quantum dots for intracellular pH measurements by fluorescence lifetime imaging microscopy[J]. ACS sensors, 2020, 5(7): 2106-2117.
- [23] DENG T, PENG Y N, ZHANG R, et al. Water-solubilizing hydrophobic ZnAgInSe/ZnS QDs with tumor-targeted cRGD-sulfobetaine-PIMA-histamine ligands via a self-assembly strategy for bioimaging[J]. ACS applied materials & interfaces, 2017, 9(13): 11405-11414.
- [24] LIN A G, LIU Y N, ZHU X F, et al. Bacteria-responsive biomimetic selenium nanosystem for multidrug-resistant bacterial infection detection and inhibition[J]. ACS nano, 2019, 13(12): 13965-13984.
- [25] HUANG T, HOLDEN J A, REYNOLDS E C, et al. Multifunctional antimicrobial polypeptide-selenium nanoparticles combat

- drug-resistant bacteria[J]. *ACS applied materials & interfaces*, 2020, 12(50): 55696-55709.
- [26] RAMYA S, SHANMUGASUNDARAM T, BALAGURUNATHAN R. Biomedical potential of actinobacterially synthesized selenium nanoparticles with special reference to anti-biofilm, anti-oxidant, wound healing, cytotoxic and anti-viral activities[J]. *Journal of trace elements in medicine and biology*, 2015, 32: 30-39.
- [27] LIN Z F, LI Y H, XU T T, et al. Inhibition of *Enterovirus 71* by selenium nanoparticles loaded with siRNA through bax signaling pathways[J]. *ACS Omega*, 2020, 5(21): 12495-12500.
- [28] LI Y H, XU T T, LIN Z F, et al. Inhibition of *Enterovirus A71* by selenium nanoparticles interferes with JNK signaling pathways[J]. *ACS Omega*, 2019, 4(4): 6720-6725.
- [29] ZENG D L, ZHAO J F, LUK K H, et al. Potentiation of *in vivo* anticancer efficacy of selenium nanoparticles by mushroom polysaccharides surface decoration[J]. *Journal of agricultural and food chemistry*, 2019, 67(10): 2865-2876.
- [30] JIANG W T, FU Y T, YANG F, et al. *Gracilaria lemaneiformis* polysaccharide as integrin-targeting surface decorator of selenium nanoparticles to achieve enhanced anticancer efficacy[J]. *ACS applied materials & interfaces*, 2014, 6(16): 13738-13748.
- [31] LI C J, WANG N, ZHENG G D, et al. Oral administration of resveratrol-selenium-peptide nanocomposites alleviates Alzheimer's disease-like pathogenesis by inhibiting a β aggregation and regulating gut microbiota[J]. *ACS applied materials & interfaces*, 2021, 13(39): 46406-46420.
- [32] LI D, AN Q S, WU Y L, et al. Foliar application of selenium nanoparticles on celery stimulates several nutrient component levels by regulating the α -linolenic acid pathway[J]. *ACS sustainable chemistry & engineering*, 2020, 8(28): 10502-10510.

New nano-selenium materials: its synthesis regulation and applications in biomedicine

ZHOU Jiaojiao¹, LÜ Xuqin^{1,2}, WEI Lingfeng¹, CAI Jie¹, CHENG Shuiyuan¹

1. *School of Modern Industry for Selenium Science and Engineering, Wuhan Polytechnic University/National R&D Center for Se-rich Agricultural Products Processing, Wuhan 430023, China;*

2. *School of Food Science and Engineering, Wuhan Polytechnic University, Wuhan 430023, China*

Abstract Nano-selenium (selenium nanoparticles, SeNPs) has been widely used in agriculture, medicine, biology and other fields due to its characteristics of easy absorption, low toxicity, and high biological activity, etc.. However, SeNPs are unstable, easy to aggregate, and difficult to recycle. To overcome these shortcomings, researchers have been devoted to exploring the new methods of preparation and regulation of nano-selenium materials. This article mainly summarizes the methods of regulating the activity of nano-selenium materials and introduces their applications in the fields of biosensing, imaging, anti-bacteria, anti-virus, cancer therapy, and anti-oxidation. Furthermore, the current challenges and future perspectives are proposed. It will provide references for understanding the properties of nano-selenium and developing functionalized nano-selenium food.

Keywords selenium; selenium nanoparticles; synthesis regulation; biomedicine

(责任编辑:赵琳琳)