

纳米材料用于诊治胰腺炎的研究进展

欧阳冰清, 李芸峰, 齐璐瑶, 许开亮

上海中医药大学附属第七人民医院重症医学科 (上海 201203)

【摘要】酗酒、暴饮暴食等不良生活习惯使得胰腺炎的患病率日益上升,带来了严重的疾病负担。目前,纳米技术与医学研究联系日益紧密,基于纳米技术提出了许多用于胰腺炎诊断和治疗的新方法。本文从有机、无机、仿生细胞膜纳米层面对其在诊断和治疗急慢性胰腺炎方面的作用进行归纳总结,并为促进相关产品向临床应用的转化提供理论支持。

【关键词】胰腺炎; 纳米材料; 诊疗技术

Research progress of nanomaterials for the diagnosis and treatment of pancreatitis

OUYANG Bingqing, LI Yunfeng, QI Luyao, XU Kailiang

Department of Critical Care Medicine, Seventh People's Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Corresponding author: XU Kailiang, Email: llhenhao@aliyun.com

【Abstract】Bad habits such as alcoholism and overeating have led to an increasing prevalence of pancreatitis, which carries a serious disease burden. At present, the connection between nanotechnology and medical research is becoming increasingly close, and many new techniques for the diagnosis and treatment of pancreatitis have been proposed based on nanotechnology. We summarise the indicators of organic, inorganic and bionic cell membrane nano in the diagnosis of various enzymes and in the treatment of acute and chronic pancreatitis. A collated discussion is presented to further explore the diagnostic mechanism of pancreatitis and to provide theoretical support for promoting the conversion of products to clinical applications.

【Keywords】Pancreatitis; Nanomaterials; Diagnostic and treatment technology

根据病因及病情发展将胰腺炎分为急性胰腺炎、慢性胰腺炎、重症急性胰腺炎三种。胰腺炎的发展是一个连续的过程,从宿主免疫细胞的炎症反应开始,产生了促炎细胞因子和趋化因子,炎症介质如 TNF- α 、IL-1 和单核细胞化学诱导蛋白升高^[1],并在大量炎症细胞的浸润下,胰腺外

泌体输出胰腺星状细胞。胰腺星状细胞是慢性胰腺炎纤维化的重要环节^[2],其促使巨噬细胞 M1 向 M2 极化,并促进慢性胰腺炎的发展;或大量炎症因子刺激水肿的胰腺腺泡细胞,导致胰腺周围或胰腺坏死,进展为重症急性胰腺炎并导致多器官衰竭甚至死亡。

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202310022

基金项目:上海市浦东新区科技发展基金事业单位民生科研专项(PKJ2022-Y14);上海中医药大学预算内项目(2021LK056);上海市浦东新区卫生健康委员会年度卫生科技项目(PW2021D-05)

通信作者:许开亮,主任医师,Email:llhenhao@aliyun.com



纳米材料因具有特殊的物理、化学和生物特性，如较高溶解度、体内稳定性、最小化副作用和优越的治疗指数等，在胰腺炎诊疗领域受到广泛关注。当纳米颗粒通过体外孵育或全身给药暴露于生物介质时，它们可与蛋白质发生相互作用，致使纳米粒子具有了靶向目的蛋白这个新的生物身份，可以实现被动靶向治疗^[3]。纳米材料不仅可模仿体内的组织生理特性，还可用于药物靶向递送以及信号标记。虽然临床上已有多种针对胰腺炎的诊断治疗方法，包括电子计算机断层扫描（CT）、正电子发射断层扫描（PET）/CT 和超声等诊断以及禁食、胃肠减压、手术等治疗方式^[4-5]，但纳米材料不仅可模仿体内的组织生理特性，还可用于药物靶向递送以及信号标记。通过将药物靶向炎症部位不仅能够减少慢性胰腺炎的炎症因子的释放，并且能发挥抗纤维化的作用，防止慢性炎症发展成为胰腺癌^[6]。对纳米材料进行修饰和改良能够增强胰腺癌诊断的精确性^[7-9]，起到免疫治疗^[10]、基因治疗^[11]和协同治疗^[12]的作用。本文主要讨论纳米材料在胰腺炎诊断和治疗中的研究进展，如图 1 所示。

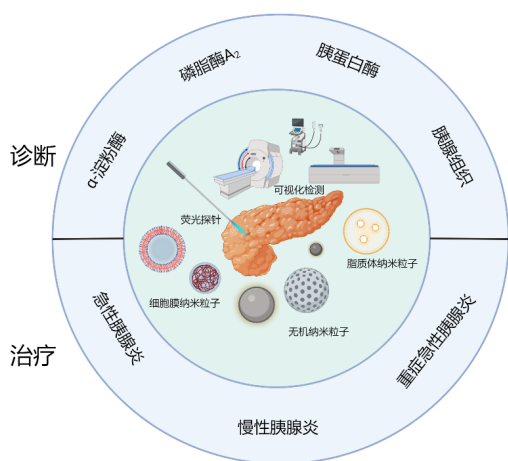


图1 纳米材料在胰腺炎诊断和治疗中的应用

Figure 1. Application of nanomaterials in the diagnosis and treatment of pancreatitis

注：图片通过BioRender绘制。

1 诊断

胰腺炎发生时胰腺腺泡细胞会分泌酶原，即脂肪酶、胰蛋白酶原和淀粉酶进入胰管。通常，这些酶原在十二指肠被激活，但当这些酶原在胰腺腺泡细胞中过早激活时，会导致胰腺本身的消

化。这种自我消化的状况导致胰腺炎症、水肿、出血和坏死，大量促炎因子如肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）的释放增加，以及损伤的胰腺腺泡细胞分泌 IL-6 和 IL-1 β ，进一步加重了炎症反应。此外，Edgington-Mitchell 等^[13]研究显示胰腺炎发生时，巨噬细胞内大量的豆类蛋白酶促使胰腺腺泡细胞再编码为导管样细胞，同时 NF- κ B 信号通路被激活，促进慢性胰腺炎病情向胰腺癌进展。既往研究发现蛋白与纳米相互作用的机制，即硅纳米颗粒与各种酶之间存在特异性选择，基于此，纳米颗粒可针对性探测各种酶的存在及其浓度。目前，已利用纳米生物技术研制出了可用于诊断的纳米颗粒，如 α -淀粉酶以及磷脂酶 A2 的纳米检测器等^[14]。

1.1 α -淀粉酶

α -淀粉酶是淀粉酶中的一种，当罹患胰腺疾病，或有胰腺外分泌功能障碍时均可引起淀粉酶的活性升高或降低。 α -淀粉酶广泛分布于唾液、尿液、血液等体液中，并保持正常水平。当患者血清 α -淀粉酶水平高于正常值 3 倍时，可提示急性胰腺炎。Attia 等^[15]在溶胶-凝胶基质中掺杂双核钼铬搭载 2-氨基噻唑以及尿素的发光纳米光学传感器，检测 α -淀粉酶在尿液和血清中的含量以诊断胰腺炎疾病，该方法是通过测量纳米光学传感器在最佳条件下的发光强度来实现的，具有灵敏度高、线性范围宽等优势。Shi 等^[16-17]研制出了一种可直接检测体液中 α -淀粉酶含量的超灵敏四苯乙炔基探针，后将四苯乙炔基和 γ 环糊精组成一个新的主客体包含的探针。其中， γ 环糊精由多个葡萄糖单元通过 1, 4-糖苷键连接而成，是 α -淀粉酶适配底物。该探针在水介质中不发射信号，经 α -淀粉酶水解后可被释放，继而产生荧光。

1.2 胰蛋白酶

胰蛋白酶的前体胰蛋白酶原在胰脏被合成后，作为胰液的成分而分泌，受肠激酶或胰蛋白酶的有限分解成为活化胰蛋白酶。Hou 等^[18]研制出一款碳纳米颗粒-多肽荧光传感器，其纳米探针由 6 个氨基酸残基及 5-羧基荧光素在其表面合成，由酸化改性形成带有负电荷且可以快速探测胰蛋白酶活性的一种新型技术，当探针与胰蛋白酶反应时，残基和荧光素会从其表面分解并产生荧光，可用于检测人体尿液中的胰蛋白酶并判断胰腺状态。

1.3 磷脂酶A₂

磷脂酶 A₂ (phospholipase A₂, PLA₂) 是一种炎性细胞分泌的能促使氧化磷脂水解的磷脂酶, 在一项前瞻性临床试验中, 证实了 PLA₂ 诊断胰腺炎的突出能力^[19]。PLA₂ 是磷脂酶的一个亚家族, 细胞因子 IL-6 和 TNF- α 刺激 PLA₂ 的产生, 进而催化磷脂的 sn-2 脂肪酸酰基链水解, 生成脂肪酸和溶血磷脂^[20]。Chapman 等设计了一个侧向流动装置, 利用多价金纳米技术的相互作用使其耦合在一起, 建立了一个对于 PLA₂ 快速且相当敏感的护理点侧流检测的多价金纳米平台, 此设备可在 10 min 内实现对血清中 1 nmol 人 PLA₂ 的裸眼检测^[21]。

1.4 影像学检测

目前临床上胰腺炎最常用的影像诊断为 CT, 但是仍然无法精准辨别胰腺炎的病情状况。为了解决临床上核磁共振难以对重症急性胰腺炎辅助诊断的问题, Long 等^[22] 基于二乙烯三胺五乙酸螯合物 (Gd-DTPA-Cy5.5-Ps Lm Ab) 构建了一种新型的 P- 选择素靶向、近红外荧光染料 (Cy 5.5) 标记的双模态纳米探针, 用于重症急性胰腺炎早期的双模态成像。Li 等^[23] 研制了半导体荧光聚合物纳米平台, 研究团队在超声下将四氢吡喃注入水中沉淀形成纳米粒子, 并将 1, 2- 二肉豆蔻基 -Sn- 甘油 -3- 磷酸乙醇胺 -[甲氧基 (聚乙二醇)] (DSPE-PEG) 通过疏水相互作用固定在聚合物纳米颗粒表面, 使其具有水溶性, 形成 [2, 4, 5- 三氯 6- (戊氧羰基) 苯基, CPPO] CPPO@PFO 纳米球。在该纳米平台中, 利用 CPPO 的化学发光底物作为能量供体, 利用半导体聚合物 (PFODBT) 的近红外荧光发射作为能量受体, 使 CPPO 到 PFODBT 的化学发光共振能量转移系统在 H₂O₂ 存在下发射近红外光。该平台因其可结合不同的活性氧 (H₂O₂ 最为明显) 发出不同荧光, 从而达到将 CPPO@PFO 纳米球尾静脉注射小鼠后判断小鼠急性胰腺炎的严重程度。除了近红外光成像检测^[24-25] 之外, 为了在早期及时地诊断胰腺癌, 有团队基于纳米材料研制出更灵敏、更清晰的影像学检测材料及方法^[26-27]。Chen 等^[28] 通过乳化法和挥发法制备了一种具有特异性靶向的聚乳酸 - 羟基乙酸共聚物 (PLGA) 纳米超声造影剂, Kumar Shukla 还发现石墨烯量子点 (GQDs) 在诊断胰腺癌时出色的靶向和荧光成像的特性, 是一个具有前景的纳米造影剂^[29]。除了对于造影

剂的研究, 随着诊断仪器不断地革新, 正电子发射计算机断层显像 PET/CT 也越来越受到整个医学界的关注^[30], 其诊断效果比光动力更好^[31]。PET/CT 联合具有高效的肾脏清除率、良好的药代动力学和最小的体内毒性的超小铜纳米粒子能够靶向趋化因子受体 2 从而精准定位诊断胰腺导管腺癌^[32]。为了进一步了解组织部位, 研究者发现结合纳米探针的磁共振成像 (MRI) 不仅能够精准靶向患病部位, 而且能够实时观察组织部位缺氧状态^[33]。Wang 等制备了能够靶向非神经元性烯醇化酶 (ENO1) 重组蛋白的超顺磁性氧化铁纳米颗粒, 能够显著增强 MRI 对胰腺导管腺癌的检出^[34]。

2 治疗

胰腺炎根据其病因差异, 治疗方式存在不同。急性胰腺炎患者死亡的主要原因是体内炎症反应不平衡, 因此, 免疫调节被认为是改善急性胰腺炎患者预后的重要策略。重症急性胰腺炎的患者 80% 是急性胰腺炎发展而来, 大量促炎因子形成细胞因子风暴, 全身炎症反应严重, 抗炎则是重中之重。慢性胰腺炎是急性胰腺炎反复发作, 迁延不愈, 胰腺组织进而纤维化, 抗纤维化在慢性胰腺炎的治疗中更为重要。随着纳米技术的日益发展, 纳米材料的抗炎和抗纤维化的作用已被大量实验研究所证实, 不同的纳米材料对于治疗不同类型的胰腺炎发挥着不同的作用。

2.1 急性胰腺炎

追本溯源, 急性胰腺炎在整个胰腺炎的发展过程中起着启动作用, 治疗急性胰腺炎是治疗胰腺炎及防止病情进展的关键。既往研究采用无机、有机以及细胞膜纳米材料研制了针对急性胰腺炎的药物, 以防止疾病进一步恶化并发挥了治疗作用 (表 1)。

2.1.1 无机纳米材料

无机纳米粒子主要由无机物质组成, 其在控释、抑制炎症等方面具有良好的治疗效果。纳米硒抑制胰腺腺泡和胰岛细胞 NF- κ B 信号通路的激活, 可明显缓解中性粒细胞浸润和胰腺腺泡细胞的水肿, 通过抗炎、抗氧化和促凋亡作用改善急性胰腺炎胰腺功能的恶化, 可用于预防急性胰腺炎、降低急性胰腺炎导致的高血糖以及接受内镜逆行胰胆管造影术的患者等^[35]。多孔氧化硅与氧

化硒结合形成的超微纳米球^[36]以及纳米铈^[37]通过降低活性氧达到缓解雨蛙素引发小鼠急性胰腺炎的目的,超微纳米球抑制 TLR4/MyD88/p-p65 通路,增加 NQO1、Nrf2 和 HO-1 蛋白表达,超氧化物歧化酶类似物纳米铈呈现剂量依赖性清除自由基活性,降低 p65 的表达且调控组蛋白 H3

在赖氨酸 K14、K56 和 K79 位点的乙酰化。Xie 等^[38]制备的多酶活性的聚乙烯吡咯烷酮修饰的硒化钼纳米粒子 (MoSe₂-PVP NPs),具有抗氧化、清除过氧化氢以及自由基、氧化还原酶样活性、谷胱甘肽过氧化物酶样活性的能力,能够从根本上改善急性胰腺炎的氧化应激状态。

表1 治疗急性胰腺炎的纳米材料种类及作用

Table 1. Types and therapeutic effects of nanomaterials used to treat acute pancreatitis

种类	名称	信号通路	作用
无机纳米材料	纳米硒	NF-κB	抗炎/抗氧化 ^[17]
	氧化硅加纳米硒	TLR4/MyD88/p-p65	抗氧化 ^[18]
	纳米铈	p65-NF-κB	清除自由基活性 ^[19]
	聚乙烯吡咯烷酮修饰的硒化钼纳米	-	改善氧化应激 ^[20]
有机纳米材料	脂质体装载咖啡酸苯乙酯	Nrf2、NF-κB	抗炎 ^[21]
	丝素蛋白包裹胆红素纳米	NF-κB、Nrf2/HO-1	缓解氧化应激 ^[22]
细胞膜纳米材料	巨噬细胞膜包裹PEG-PLGA混合物搭载药物乌司他丁	-	抗炎 ^[23]
	巨噬细胞膜搭载PLGA核装载MJ-33多肽和蜂毒素	NF-κB	抗炎、抑制PLA ₂ ^[24]
	中性粒细胞膜搭载雷公藤红素的PEG-PLGA纳米	-	降低血清淀粉酶 ^[25]
口服纳米药物	姜黄素纳米	-	改善患者食欲,减少胃肠道不适 ^[26]
	变形金刚纳米递送系统	-	抗炎 ^[27]

注: -: 未报道。

2.1.2 有机纳米材料

有机纳米材料主要是由有机分子或聚合物构成的,常见的有机纳米材料包括脂质体、有机分子纳米粒子、有机聚合物纳米颗粒、有机纳米棒、纳米纤维等,其中脂质体纳米具有良好的生物相容性,能够很好地缓解人体内的氧化应激压力。Shahin 等^[39]研制了一款装载咖啡酸苯乙酯的纳米脂质体制剂,该制剂能够调节 Nrf2 和 NF-κB 信号并缓解实验性大鼠急性胰腺炎模型胰腺损伤。起源于蚕丝的丝素蛋白能制备成膜、凝胶等生物制品,在有关酶的领域中研究颇多。经过大量实验发现,丝素蛋白包裹的纳米颗粒可选择性递送至胰腺的炎症病灶处,并以酶响应的方式释放胆红素,其治疗机制与 NF-κB 和 Nrf2/HO-1 通路减轻胰腺腺泡细胞氧化应激损伤有关^[40]。

2.1.3 细胞膜纳米材料

细胞膜纳米材料在靶向性递送和生物相容性方面具有较高的价值,是一类将细胞膜负载在共聚体上并搭载药物起到靶向治疗的纳米制剂。研究发现将巨噬细胞膜包裹多聚物搭载药物的纳米粒子呈现很好的稳定性,不仅能通过血胰屏障且

能对胰腺靶向治疗,还能缓解胰腺腺泡细胞损伤^[41-42]。中性粒细胞膜也呈现出避免巨噬细胞吞噬的优越性,Zhou 等^[43]将包被有中性粒细胞膜并搭载雷公藤红素的 PEG-PLGA 纳米粒子用于急性胰腺炎的治疗。前期研究发现粒径在 150 nm 左右的 PEG-PLGA 纳米粒子可选择性在急性胰腺炎大鼠胰腺中蓄积,且中性粒细胞膜纳米能克服血-胰屏障并特异性分布于胰腺组织。根据实验结果可知,中性粒细胞膜包裹雷公藤红素的 PEG-PLGA 纳米粒子显著下调急性胰腺炎大鼠血清淀粉酶和胰腺髓过氧化物酶水平。此外,使用中性粒细胞膜作为递送载体显著降低了雷公藤红素对急性胰腺炎大鼠的全身毒性。总之,这些结果表明此纳米粒子是一种用于急性胰腺炎靶向治疗非常有前途的递送载体。

2.1.4 口服纳米药物

口服纳米药物的发展尚未成熟,仍需大量的研究和创新促其走向临床。Chegini 等^[44]发现姜黄素纳米药物可作为辅助性治疗抗炎剂,缓解急性胰腺炎患者胃肠道不适、缩短住院时间、减少镇痛药需求并改善患者整体食欲。Chuang 等^[45]提

出的“变形金刚纳米递送系统”来源于一种气泡载体系统，在口服肠溶明胶胶囊后，该系统可在肠道中自组装含有酸性引发剂的粉末状混合物，包括二乙三胺五醋酸二酐、苯乙烯嵌段共聚物、十二烷基硫酸钠以及难溶于水的姜黄素。变形金刚纳米姜黄素负载纳米乳可被动地靶向肠道 M 细胞，经过转胞吞之后，通过肠淋巴系统转运至胰腺组织。接受变形金刚纳米治疗的大鼠胰腺产生的姜黄素信号大约是接受游离姜黄素信号的 12 倍，这可能会改善急性胰腺炎的恢复。这些研究结果表明，变形金刚纳米可以显著增加肠道药物溶解，使口服给药成为一种有利的无创给药方式。

2.2 重症急性胰腺炎

重症急性胰腺炎是胰腺严重的炎症性疾病，伴有组织损伤和坏死。它不仅影响胰腺，还会引发全身炎症反应，导致多器官衰竭甚至死亡。四面体框架核酸是一种基于 DNA 的新型纳米材料，其在各生理层面表现出优异的抗凋亡作用。该新型 DNA 纳米材料能够抑制炎症细胞因子的释放，且能调控有关细胞死亡和凋亡的 Caspase-3、Bax、BCL-2 蛋白，对治疗重症急性胰腺炎有一定作用^[46]。

2.3 慢性胰腺炎

有研究发现结缔组织生长因子 (CTGF/CCN2) 和 microRNA-21 是慢性胰腺炎时胰腺星状细胞中正反馈环路的组成部分，胰腺星状细胞在乙醇暴露后产生的外泌体可促进 CTGF/CCN2 和 miRNA-21 的输出，进而促使胰腺组织纤维化，而慢性胰腺炎的反复发作会引发 *KRAS* 基因突变发展为胰腺癌^[47]。为了治疗和防止慢性胰腺炎的进一步发展，Wang 等^[48]发现生长抑制素搭载在巨噬细胞膜 PLGA 的纳米递送系统中能保护慢性胰腺炎的胰腺组织免受伤害，显著降低血清中 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、血清淀粉酶、胰蛋白酶、脂肪酶的含量。

3 结语

综上所述，目前从诊断到治疗急性胰腺炎相关纳米药物的研发较多，为治疗急性胰腺炎和防止病情恶化做出了重大贡献。但重症急性胰腺炎是胰腺炎死亡率居高不下的主要原因之一，对于重症急性胰腺炎来说，24 h 内是其黄金治疗时间，因此尽早确诊显得尤为重要，单一的检测指标难以快速、准确地诊断胰腺炎，这也是目前纳米材

料检测多酶的不足之处。有研究表明无机杂交纳米花够准确快速地检测多酶并且展现出很强的稳定性^[49]，但该纳米材料目前主要用于工业生产，未来可开展跨学科合作，对其进一步改良后应用于 PLA₂、 α -淀粉酶以及脂肪酶的联合检测，增强胰腺炎分类诊断的精确性。

参考文献

- 1 Sundar V, Senthil Kumar KA, Manickam V, et al. Current trends in pharmacological approaches for treatment and management of acute pancreatitis: a review[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2020, 72(6): 761–775. DOI: [10.1111/jphp.13229](https://doi.org/10.1111/jphp.13229).
- 2 Gibo J, Ito T, Kawabe K, et al. Camostat mesilate attenuates pancreatic fibrosis via inhibition of monocytes and pancreatic stellate cells activity[J]. *Lab Invest*, 2005, 85(1): 75–89. DOI: [10.1038/labinvest.3700203](https://doi.org/10.1038/labinvest.3700203).
- 3 Caracciolo G, Caputo D, Pozzi D, et al. Size and charge of nanoparticles following incubation with human plasma of healthy and pancreatic cancer patients[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2014, 123: 673–678. DOI: [10.1016/j.colsurfb.2014.10.008](https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2014.10.008).
- 4 Mederos MA, Reber HA, Reber HA. Acute pancreatitis: a review[J]. *JAMA*, 2021, 325(4): 382–390. DOI: [10.1001/jama.2020.20317](https://doi.org/10.1001/jama.2020.20317).
- 5 Singh VK, Yadav D, Garg PK. Diagnosis and management of chronic pancreatitis: a review[J]. *JAMA*, 2019, 322(24): 2422–2434. DOI: [10.1001/jama.2019.19411](https://doi.org/10.1001/jama.2019.19411).
- 6 Ramakrishnan P, Loh WM, Gopinath SCB, et al. Selective phytochemicals targeting pancreatic stellate cells as new anti-fibrotic agents for chronic pancreatitis and pancreatic cancer[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(3): 399–413. DOI: [10.1016/j.apsb.2019.11.008](https://doi.org/10.1016/j.apsb.2019.11.008).
- 7 Viegas C, Patrício AB, Prata J, et al. Advances in pancreatic cancer treatment by nano-based drug delivery systems[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(9): 2363. DOI: [10.3390/pharmaceutics15092363](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15092363).
- 8 Xia M, Wang Q, Liu Y, et al. Self-propelled assembly of nanoparticles with self-catalytic regulation for tumour-specific imaging and therapy[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 460. DOI: [10.1038/s41467-024-44736-y](https://doi.org/10.1038/s41467-024-44736-y).
- 9 Kimura A, Arai T, Ueno M, et al. Synthesis of small peptide nanogels using radiation crosslinking as a platform

- for nano-imaging agents for pancreatic cancer diagnosis[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(11): 2400. DOI: [10.3390/pharmaceutics14112400](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14112400).
- 10 Liu L, Kshirsagar PG, Gautam SK, et al. Nanocarriers for pancreatic cancer imaging, treatments, and immunotherapies[J]. *Theranostics*, 2022, 12(3): 1030–1060. DOI: [10.7150/thno.64805](https://doi.org/10.7150/thno.64805).
- 11 Jia X, Lyu M, Fei Y, et al. Facile one-step synthesis of NIR-Responsive siRNA-inorganic hybrid nanoplatform for imaging-guided photothermal and gene synergistic therapy[J]. *Biomaterials*, 2022, 282: 121404. DOI: [10.1016/j.biomaterials.2022.121404](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2022.121404).
- 12 Zhang G, Li N, Qi Y, et al. Synergistic ferroptosis-gemcitabine chemotherapy of the gemcitabine loaded carbonaceous nanozymes to enhance the treatment and magnetic resonance imaging monitoring of pancreatic cancer[J]. *Acta Biomater*, 2022, 142: 284–297. DOI: [10.1016/j.actbio.2022.02.006](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.02.006).
- 13 Edgington-Mitchell LE, Wartmann T, Fleming AK, et al. Legumain is activated in macrophages during pancreatitis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2016, 311(3): G548–G560. DOI: [10.1152/ajpgi.00047.2016](https://doi.org/10.1152/ajpgi.00047.2016).
- 14 Sun X, Feng Z, Zhang L, et al. The selective interaction between silica nanoparticles and enzymes from molecular dynamics simulations[J]. *PloS One*, 2014, 9(9): e107696. DOI: [10.1371/journal.pone.0107696](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107696).
- 15 Attia MS, Al-Radadi NS. Progress of pancreatitis disease biomarker alpha amylase enzyme by new nano optical sensor[J]. *Biosens Bioelectron*, 2016, 86: 413–419. DOI: [10.1016/j.bios.2016.06.079](https://doi.org/10.1016/j.bios.2016.06.079).
- 16 Shi J, Deng Q, Li Y, et al. A rapid and ultrasensitive tetraphenylethylene-based probe with aggregation-induced emission for direct detection of α -amylase in human body fluids[J]. *Anal Chem*, 2018, 90(22): 13775–13782. DOI: [10.1021/acs.analchem.8b04244](https://doi.org/10.1021/acs.analchem.8b04244).
- 17 Shi J, Deng Q, Li Y, et al. An aggregation-induced emission probe based on host-guest inclusion composed of the tetraphenylethylene motif and γ -cyclodextrin for the detection of α -amylase[J]. *Chem Asian J*, 2019, 14(6): 847–852. DOI: [10.1002/asia.201801601](https://doi.org/10.1002/asia.201801601).
- 18 Hou S, Feng T, Zhao N, et al. A carbon nanoparticle-peptide fluorescent sensor custom-made for simple and sensitive detection of trypsin[J]. *J Pharm Anal*, 2020, 10(5): 482–489. DOI: [10.1016/j.jpha.2020.08.009](https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.08.009).
- 19 Buchler M, Malfertheiner P, Schadlich H, et al. Role of phospholipase A2 in human acute pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 1989, 67(3): 180–182. DOI: [10.1016/0016-5085\(89\)90398-3](https://doi.org/10.1016/0016-5085(89)90398-3).
- 20 Nevalainen TJ. Serum phospholipases A2 in inflammatory diseases[J]. *Clin Chem*, 1993, 39(12): 2453–2459. DOI: [10.1159/10.1159/000075470](https://doi.org/10.1159/10.1159/000075470).
- 21 Chapman R, Lin Y, Burnapp M, et al. Multivalent nanoparticle networks enable point-of-care detection of human phospholipase A2 in serum[J]. *ACS nano*, 2015, 9(3): 2565–2573. DOI: [10.1021/nn5057595](https://doi.org/10.1021/nn5057595).
- 22 Long L, Deng L, Wang L, et al. P-selectin-based dual-model nanoprobe used for the specific and rapid visualization of early detection toward severe acute pancreatitis in vivo[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2020, 6(10): 5857–5865. DOI: [10.1021/acsbomaterials.0c00596](https://doi.org/10.1021/acsbomaterials.0c00596).
- 23 Li Y, Yin B, Song Y, et al. A novel ROS-related chemiluminescent semiconducting polymer nanoplatform for acute pancreatitis early diagnosis and severity assessment[J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 173. DOI: [10.1186/s12951-023-01937-9](https://doi.org/10.1186/s12951-023-01937-9).
- 24 Abraham T, McGovern CO, Linton SS, et al. Aptamer-targeted calcium phosphosilicate nanoparticles for effective imaging of pancreatic and prostate cancer[J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16: 2297–2309. DOI: [10.2147/IJN.S295740](https://doi.org/10.2147/IJN.S295740).
- 25 Luo X, Hu D, Gao D, et al. Metabolizable near-infrared-II nanoprobes for dynamic imaging of deep-seated tumor-associated macrophages in pancreatic cancer[J]. *ACS Nano*, 2021, 15(6): 10010–10024. DOI: [10.1021/acsnano.1c01608](https://doi.org/10.1021/acsnano.1c01608).
- 26 Brachi G, Bussolino F, Ciardelli G, et al. Nanomedicine for imaging and therapy of pancreatic adenocarcinoma[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2019, 7: 307. DOI: [10.3389/fbioe.2019.00307](https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00307).
- 27 Hu X, Xia F, Lee J, et al. Tailor-made nanomaterials for diagnosis and therapy of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(7): 2002545. DOI: [10.1002/advs.202002545](https://doi.org/10.1002/advs.202002545).
- 28 Chen W, Liu X, Li Y, et al. Preparation and in vitro evaluation of a nano ultrasound contrast agent targeting

- pancreatic cancer[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2021, 21(3): 1413–1418. DOI: [10.1166/jnn.2021.18883](https://doi.org/10.1166/jnn.2021.18883).
- 29 Kumar Shukla M, Parihar A, Karthikeyan C, et al. Multifunctional GQDs for receptor targeting, drug delivery, and bioimaging in pancreatic cancer[J]. *Nanoscale*, 2023, 15(36): 14698–14716. DOI: [10.1039/d3nr03161f](https://doi.org/10.1039/d3nr03161f).
- 30 Lee W, Il An G, Park H, et al. Imaging strategy that achieves ultrahigh contrast by utilizing differential esterase activity in organs: application in early detection of pancreatic cancer[J]. *ACS Nano*, 2021, 15(11): 17348–17360. DOI: [10.1021/acsnano.1c05165](https://doi.org/10.1021/acsnano.1c05165).
- 31 Marko AJ, Dukh M, Patel NJ, et al. A pyropheophorbide analogue containing a fused methoxy cyclohexenone ring system shows promising cancer–imaging ability[J]. *ChemMedChem*, 2019, 14(16): 1503–1513. DOI: [10.1002/cmdc.201900352](https://doi.org/10.1002/cmdc.201900352).
- 32 Zhang X, Detering L, Sultan D, et al. CC chemokine receptor 2–targeting copper nanoparticles for positron emission tomography–guided delivery of gemcitabine for pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *ACS Nano*, 2021, 15(1): 1186–1198. DOI: [10.1021/acsnano.0c08185](https://doi.org/10.1021/acsnano.0c08185).
- 33 Liu J, Cabral H, Song B, et al. Nanoprobe–based magnetic resonance imaging of hypoxia predicts responses to radiotherapy, immunotherapy, and sensitizing treatments in pancreatic tumors[J]. *ACS Nano*, 2021, 15(8): 13526–13538. DOI: [10.1021/acsnano.1c04263](https://doi.org/10.1021/acsnano.1c04263).
- 34 Wang L, Yin H, Bi R, et al. ENO1–targeted superparamagnetic iron oxide nanoparticles for detecting pancreatic cancer by magnetic resonance imaging[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(10): 5751–5757. DOI: [10.1111/jcmm.15237](https://doi.org/10.1111/jcmm.15237).
- 35 Abdel Aal SM, Ahmed SM, Abdelrahman SA, et al. Duration–dependent effects induced by titanium dioxide nanoparticles on pancreas of adult male albino rats (histological and biochemical study)[J]. *Ultrastruct Pathol*, 2020, 44(4–6): 342–358. DOI: [10.1080/01913123.2020.1786203](https://doi.org/10.1080/01913123.2020.1786203).
- 36 Fan JJ, Mei QX, Deng GY, et al. Porous SiO₂–coated ultrasmall selenium particles nanospheres attenuate cerulein–induce acute pancreatitis in mice by downregulating oxidative stress[J]. *J Dig Dis*, 2021, 22(6): 363–372. DOI: [10.1111/1751-2980.12989](https://doi.org/10.1111/1751-2980.12989).
- 37 Khurana A, Anchi P, Allawadhi P, et al. Superoxide dismutase mimetic nanoceria restrains cerulein induced acute pancreatitis[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2019, 14(14): 1805–1825. DOI: [10.2217/nmm-2018-0318](https://doi.org/10.2217/nmm-2018-0318).
- 38 Xie P, Zhang L, Shen H, et al. Biodegradable MoSe₂–polyvinylpyrrolidone nanoparticles with multi–enzyme activity for ameliorating acute pancreatitis[J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 113. DOI: [10.1186/s12951-022-01288-x](https://doi.org/10.1186/s12951-022-01288-x).
- 39 Shahin NN, Shamma RN, Ahmed IS. A nano–liposomal formulation of caffeic acid phenethyl ester modulates nrf2 and nf–κβ signaling and alleviates experimentally induced acute pancreatitis in a rat model[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(8): 1536. DOI: [10.3390/antiox11081536](https://doi.org/10.3390/antiox11081536).
- 40 Yao Q, Jiang X, Zhai YY, et al. Protective effects and mechanisms of bilirubin nanomedicine against acute pancreatitis[J]. *J Control Release*, 2020, 322: 312–325. DOI: [10.1016/j.jconrel.2020.03.034](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.03.034).
- 41 Chen Y, Tao H, Chen R, et al. Biomimetic nanoparticles loaded with ulinastatin for the targeted treatment of acute pancreatitis[J]. *Mol Pharm*, 2023, 20(8): 4108–4119. DOI: [10.1021/acs.molpharmaceut.3c00238](https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.3c00238).
- 42 Zhang Q, Zhou J, Zhou J, et al. Lure–and–kill macrophage nanoparticles alleviate the severity of experimental acute pancreatitis[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 4136. DOI: [10.1038/s41467-021-24447-4](https://doi.org/10.1038/s41467-021-24447-4).
- 43 Zhou X, Cao X, Tu H, et al. Inflammation–targeted delivery of celastrol via neutrophil membrane–coated nanoparticles in the management of acute pancreatitis[J]. *Mol Pharm*, 2019, 16(3): 1397–1405. DOI: [10.1021/acs.molpharmaceut.8b01342](https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b01342).
- 44 Chegini M, Sadeghi A, Zaeri F, et al. Nano–curcumin supplementation in patients with mild and moderate acute pancreatitis: a randomized, placebo–controlled trial[J]. *Phytother Res*, 2023, 37(11): 5279–5288. DOI: [10.1002/ptr.7958](https://doi.org/10.1002/ptr.7958).
- 45 Chuang EY, Lin KJ, Huang TY, et al. An intestinal "Transformers"–like nanocarrier system for enhancing the oral bioavailability of poorly water–soluble drugs[J]. *ACS nano*, 2018, 12(7): 6389–6397. DOI: [10.1021/acsnano.8b00470](https://doi.org/10.1021/acsnano.8b00470).
- 46 Wang Y, Li Y, Gao S, et al. Tetrahedral framework nucleic acids can alleviate taurocholate–induced severe acute pancreatitis and its subsequent multiorgan injury

- in mice[J]. Nano Letters, 2022, 22(4): 1759–1768. DOI: [10.1021/acs.nanolett.1c05003](https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.1c05003).
- 47 Wan L, Lin KT, Rahman MA, et al. Splicing factor SRSF1 promotes pancreatitis and KRASG12D-mediated pancreatic cancer[J]. Cancer Discov, 2023, 13(7): 1678–1695. DOI: [10.1158/2159-8290.Cd-22-1013](https://doi.org/10.1158/2159-8290.Cd-22-1013).
- 48 Wang F, Deng Y, Yu L, et al. A macrophage membrane-polymer hybrid biomimetic nanoplatform for therapeutic delivery of somatostatin peptide to chronic pancreatitis[J]. Pharmaceutics, 2022, 14(11): 2341. DOI: [10.3390/pharmaceutics14112341](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14112341).
- 49 Aydemir D, Gecili F, Özdemir N, et al. Synthesis and characterization of a triple enzyme-inorganic hybrid nanoflower (TrpE@ihNF) as a combination of three pancreatic digestive enzymes amylase, protease and lipase[J]. J Biosci Bioeng, 2020, 129(6): 679–686. DOI: [10.1016/j.jbiosc.2020.01.008](https://doi.org/10.1016/j.jbiosc.2020.01.008).

收稿日期: 2023 年 10 月 07 日 修回日期: 2023 年 11 月 06 日

本文编辑: 桂裕亮 曹越

引用本文: 欧阳冰清, 李芸峰, 齐璐瑶, 等. 纳米材料用于诊治胰腺炎的研究进展[J]. 医学新知, 2024, 34(5): 564–571. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202310022](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202310022)
Ouyang BQ, Li YF, Qi LY, et al. Research progress of nanomaterials for the diagnosis and treatment of pancreatitis[J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2024, 34(5): 564–571. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202310022](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202310022)