

5-20-2024

Nanozyme: Combining power of natural enzymes and artificial catalysis

Peng DU

Institutes of Science and Development, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China,
dupeng@casisd.cn

See next page for additional authors

Recommended Citation

DU, Peng; GAO, Lizeng; JIAO, Jian; FAN, Kelong; and YAN, Xiyun (2024) "Nanozyme: Combining power of natural enzymes and artificial catalysis," *Bulletin of Chinese Academy of Sciences (Chinese Version)*: Vol. 39 : Iss. 5 , Article 3.

DOI: <https://doi.org/10.16418/j.issn.1000-3045.20231108003>

Available at: <https://bulletinofcas.researchcommons.org/journal/vol39/iss5/3>

This High Ground of Science and Innovation is brought to you for free and open access by Bulletin of Chinese Academy of Sciences (Chinese Version). It has been accepted for inclusion in Bulletin of Chinese Academy of Sciences (Chinese Version) by an authorized editor of Bulletin of Chinese Academy of Sciences (Chinese Version). For more information, please contact lcyang@cashq.ac.cn, yjwen@cashq.ac.cn.



Nanozyme: Combining power of natural enzymes and artificial catalysis

Abstract

Nanozymes represent a novel class of artificial enzymes and biocatalysts, possessing both the physical and chemical properties of nanomaterials along with unique enzyme-like catalytic activities, which breaks the boundary between inorganic materials and organic life. Unlike natural enzymes, traditional enzyme mimics and chemical catalysts, nanozymes exhibit catalytic activity that can be regulated by their nanoscale physical and chemical properties. They are characterized by good stability, high- and low-temperature resistance, acid and alkali resistance, adjustable activity, and multifunctionality. As a result, nanozymes have garnered widespread attention in the fields of biomedicine, environment treatment, green agriculture, new energy resources, and have begun to establish a disciplinary framework. This review aims to provide an overview of the discovery, disciplinary characteristics, and framework of nanozymes, as well as their applications and future development prospects, in order to advance our understanding and promote further development in this field.

Keywords

nanozymes, new materials, natural enzymes, catalysis, artificial enzymes, interdisciplinary

Authors

Peng DU, Lizeng GAO, Jian JIAO, Kelong FAN, and Xiyun YAN

编者按 党的二十大报告提出，到 2035 年“实现高水平科技自立自强，进入创新型国家前列”。这要求我们牢固树立创新自信，加快抢占科技制高点，力争在世界“科技高原”上出现更多中国人构筑的“科技高峰”。科技制高点通常是指前沿领域的最高点、创新链条上的关键点、创新体系中的控制点，其涉及领域、行业的方方面面。本期专刊以“努力抢占科技制高点”为主题，围绕生命科学领域、空天科学领域以及关键核心技术方面进行系统阐述，深入探讨抢占科技制高点的使命、方向及实现路径，为发展新质生产力提供有力支撑，为建设世界科技强国作出新贡献。

引用格式: 杜鹏, 高利增, 焦健, 等. 纳米酶: 结合天然酶和人工催化的力量. 中国科学院院刊, 2024, 39(5): 809-820, doi: 10.16418/j.issn.1000-3045.20231108003.

Du P, Gao L Z, Jiao J, et al. Nanozyme: Combining power of natural enzymes and artificial catalysis. Bulletin of Chinese Academy of Sciences, 2024, 39(5): 809-820, doi: 10.16418/j.issn.1000-3045.20231108003. (in Chinese)

纳米酶: 结合天然酶和人工催化的力量*

杜 鹏¹ 高利增^{2,3,4} 焦 健¹ 范克龙^{2,3,4} 阎锡蕴^{2,3,4**}

1 中国科学院科技战略咨询研究院 北京 100190

2 中国科学院生物物理研究所 中国科学院纳米酶工程实验室 北京 100101

3 中原纳米酶实验室 郑州 451163

4 郑州大学 基础医学院纳米酶医学研究中心 郑州 450001

摘要 纳米酶代表了一类新型人工酶和生物催化剂，打破了无机与有机生命的界限。它既有纳米材料的理化特性，也有独特的类酶催化活性。同时，这些理化特性有可能会调控催化活性，使得纳米酶跟天然酶、传统的模拟酶和化学催化剂区别开来。纳米酶有比较好的稳定性、耐高温、低温、耐酸碱、活性可调且多功能，目前受到了广泛关注，在生物医药、环境治理、绿色农业、新能源等领域展现出巨大的应用前景，并初步形成了相应的学科框架。为了更好地推动纳米酶的发展，拓展对纳米酶的认识，文章回顾了纳米酶发现，分析凝练了纳米酶的学科特点及其结构，综述了纳米酶的应用，并展望了未来的发展趋势。

关键词 纳米酶，新材料，天然酶，催化，人工酶，交叉学科

DOI 10.16418/j.issn.1000-3045.20231108003

CSTR 32128.14.CASbulletin.20231108003

*本文内容基于阎锡蕴院士在 2023 年大湾区科学论坛上的报告改写而成

**通信作者

资助项目：国家自然科学基金（81930050、22121003、L2324225、T2342006、L2224045）

修改稿收到日期：2024 年 5 月 10 日

纳米酶是为数不多的由中国科学家发现的新领域。从新现象的发现，到新技术的发明及新产业的孕育，我国在纳米酶领域始终处于领先地位。例如，原创地提出纳米酶的新概念、建立表征催化活性的方法；制定纳米酶术语国家标准及相关的催化活性国家和国际标准；出版《纳米酶学》英文专著；将化学催化与酶催化的原理有机融合，创造了催化活性接近或超越天然酶的单原子纳米酶；2018年首个纳米酶产品完成了临床验证，获批我国医疗器械注册证并进行了产业转化。近年来逐渐突破工业级规模化生产瓶颈，标志着纳米酶已经从科学研究、技术发明到产业化的完整闭环。为了更好地推动纳米酶领域的发展，拓展对纳米酶的认识，本文回顾纳米酶发现，分析凝练纳米酶的学科特点及其知识结构，综述了纳米酶的应用，并展望了未来的发展趋势。

1 纳米酶的发现

在纳米^①尺度上，物质会表现出别样的性质，例如，小尺寸效应、比表面积效应和量子效应等。这些性质使得纳米材料在物理学、化学、生物学、信息和材料学等领域展现出独特的价值。例如，蝴蝶翅膀表面独特的纳米结构导致的彩色效应，隐形飞机涂层纳米结构赋予的“吸收声波”效应。随着纳米技术的高速发展，人们逐渐开始利用物质在纳米尺度的特殊效应，研究与操纵物质，以开发新的材料、装置和性能。例如，2023年诺贝尔化学奖被授予 Moungi G. Bawendi、Louis E. Brus 和 Alexey I. Ekimov 3 位科学家，以表彰他们在“发现和合成量子点”方面的科学贡献。由于量子效应，量子点的颜色呈现出典型的纳米尺度效应，在显示屏、柔性电子产品、微型传感器、超薄太阳能电池等领域有很好的应用前景。

自 20 世纪 90 年代以来，有研究发现某些纳米材

料具有类酶催化的功能，但最开始并没有引起科学界较多的关注。2007 年，阎锡蕴团队^[1]报道了一种新的纳米效应，既纳米粒子 Fe_3O_4 具有辣根过氧化物酶的催化活性，见（图 1a）。团队从酶学催化和动力学角度阐释了无机纳米材料的酶学特性，并将其命名为“纳米酶”。纳米酶的催化活性与其尺寸大小有关：相同质量下，纳米颗粒越小，整体催化效率越高，见（图 1b）。由此发现纳米材料的“小尺寸效应”正是纳米科学领域研究的关键科学问题。

纳米酶的发现并不是计划的产物，而是具有很强的偶然性。长期以来，阎锡蕴团队一直致力于肿瘤免疫学研究。在探索肿瘤诊断新方法时，研究人员引用了纳米技术，将识别肿瘤的抗体与 Fe_3O_4 纳米颗粒结合，以实现对抗原的磁力富集检测。然而实验结果出乎意料，原本阴性对照组中的纳米粒子，竟然与酶的底物反应，并产生如同天然酶一样的产物。最初，研究人员以为是实验过程中的某种污染导致。经过反复验证，最终证实这种类似天然酶的催化反应的确是来自于无机纳米材料本身，即 Fe_3O_4 纳米颗粒自身具有类似于辣根过氧化物酶的性质。在证明其普遍规律之后，研究人员将这种奇特的纳米生物效应命名为纳米酶。

纳米酶是一种新型模拟酶，不同于天然酶、传统的小分子模拟酶和化学催化剂。研究发现纳米酶的催化反应处于纳米粒子的表面，不是从中释放的铁离子所致。它的催化是由特定原子组成的纳米结构介导的，与天然酶催化活性中心的结构更为相似。另外，纳米酶催化的是天然酶的底物，其酶促反应动力学和催化机制与天然酶相似，对底物具有选择结合能力，而且能够作为天然酶的替代品，用于人类健康。与此同时，纳米酶的出现使人们对纳米效应的认知从物理学、化学拓展到生物学。纳米酶同时也丰富了纳米生

① 1 纳米等于 10^{-9} 米

物学的内涵，使该领域研究人员从研究“生物与纳米材料”相互作用，发展到研究纳米材料自身潜在的生物学效应，为纳米生物学开启了新的研究方向。

纳米酶的问世，在宏观层面上进一步打破了有机生物物质与无机材料之间的界限，拓展了人类对于自然和生命本源的认知范畴；在微观层面上对于人工酶和模拟酶的认识也更为深入，丰富了其设计优化的手段和方法。随后，国内外很多实验室陆续发现其他多种纳米材料具有类酶活性。2013年汪尔康团队以《纳米酶：新一代人工酶》为题发表长篇综述，引入“nanozymes”一词，引发了更多关注^[2]。纳米酶研究经过最初10余年的平静期之后，当前已经进入了高速发展期，2000—2023年纳米酶核心领域年发文量超过1 600篇^②，年均增长率一直处于较高水平（图2）。

随着研究的深入，科学家逐步发掘出纳米酶的新特性。2020年，赫荣乔团队^[3]发现盐酸胍（GuHCl）

能够作为 Fe_3O_4 纳米酶的可逆抑制剂（图1c）。GuHCl与 H_2O_2 竞争性结合 Fe_3O_4 纳米酶，从而抑制 Fe_3O_4 纳米酶的过氧化物酶活性。2022年，张连兵团队^[4]设计合成了一种基于锰纳米金属有机骨架材料（nMnBTC）的新型适冷纳米酶，其在 0°C — 45°C 下均表现出比其他模拟酶更好的类氧化酶活性，并且在 -20°C 环境下灭活流感病毒（图1d）。适冷纳米酶研究开辟了纳米酶在低温领域的生物医学应用新道路，也为纳米酶催化机制研究开辟了新的方向。

目前世界范围内已有50多个国家的400多个实验室正在开展纳米酶相关领域的研究工作。在国际学术大会上，纳米酶研究领域也迎来越来越多的同行。图3展现了纳米酶研究中的国际合作网络。从目前来看国际上纳米酶研究形成了3个主要的合作群：绿色的合作群由中国主导，包含美国、中东等多个国家或地区；红色的合作群主要是由欧洲国家和印度构成；蓝

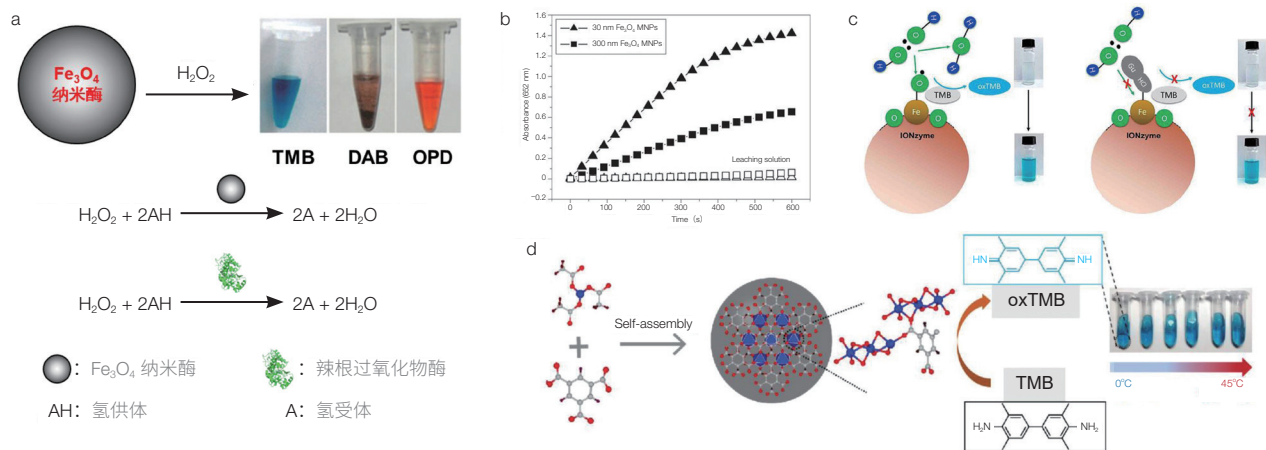


图1 纳米酶的发现及其新特性

Figure 1 Discovery of nanozyme and its new characteristics

(a) Fe_3O_4 纳米酶与天然过氧化物酶一样能够催化底物被 H_2O_2 氧化并产生相同的颜色产物^[1]；(b) Fe_3O_4 纳米酶的活性与其尺寸相关^[1]；(c) 盐酸胍能够可逆抑制 Fe_3O_4 纳米酶的过氧化物酶活性^[3]；(d) 适冷nMnBTC纳米酶在 0°C — 45°C 均表现优异的氧化酶活性^[4]

(a) Fe_3O_4 nanozyme demonstrates peroxidase-like activity by catalyzing H_2O_2 and substrates with color reaction; (b) The activity of Fe_3O_4 nanozymes is related to their size; (c) Guanidine chloride is able to reversibly inhibit the peroxidase-like activity of Fe_3O_4 nanozyme; (d) Cold-adapted nMnBTC nanozyme exhibits excellent oxidase-like activity at 0°C to 45°C

② 统计数据库来源于Web of science。

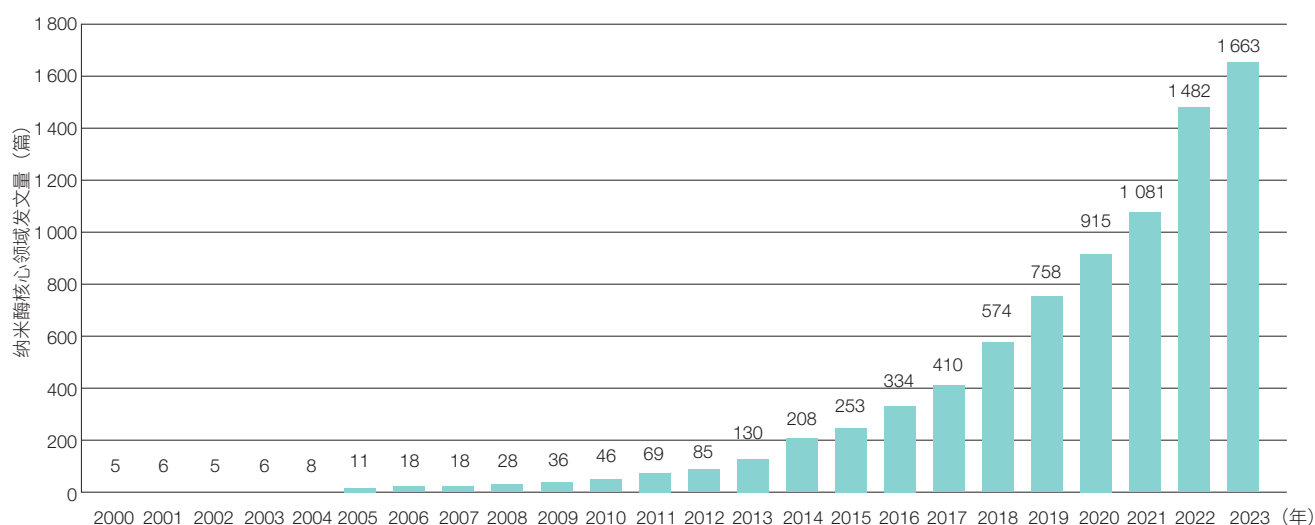


图2 2000—2023年纳米酶核心领域相关研究论文数量

Figure 2 Number of research papers related to the core field of nanozymes from 2000 to 2023

色的合作群由韩国、日本、澳大利亚和中国台湾等构成。除此之外，以新加坡（紫色）为主导的合作国家较为集中于上述3类合作群，且不同合作群之间也有比较紧密的合作关系。

2 纳米酶的学科内涵

纳米酶的发展历史并不长，但经过众多学者的努力，纳米酶的学科框架已经初步形成。无论是基础科学问题，还是应用场景，以及相应的学科建制，都显现出纳米酶学科的体系化建设初见端倪^[5,6]。

2.1 酶的简要发展历程

生物体内各种各样的酶在诸多因素的调控下，进行新陈代谢并行使着生物与化学催化的功能。有关酶的催化研究领域已经形成成为生物化学的一门重要分支学科。例如，在几千年前，我国已经出现了利用酶和发酵法酿酒、制醋、酱和饴糖等技术，但酶的研究历史并不长。欧洲在19世纪对酿酒发酵过程进行了大量的研究。1833年，Anselme Payen和Jean-François Persoz通过酒精沉淀法在麦芽的水抽提物中得到了淀粉糖化酶，并指出其催化特性和不稳定性。直到1897

年，Eduard Büchner用石英砂磨碎酵母细胞，制备了不含酵母细胞的抽提液，说明发酵的生物化学过程并不依赖于完整的细胞，而是酶作用的化学本质，自此便翻开了现代酶学与生物化学的新篇章。1926年，尿素酶晶体由James B. Sumner团队分离获得，酶是蛋白质的观点和论据被首次提出；1982年，Thomas R. Cech等发现了具有催化功能的RNA——核酶，开辟了酶学研究的新领域。酶的简要发展过程见图4。

随着酶学研究的不断深入，人们发现，酶对于生命体是如此重要，正常生命活动离不开以酶为核心驱动的各类生化反应。酶被广泛应用于制药、食品制造、分析化验、生物工程、纺织、造纸、皮革制造、饲料加工等行业，也是合成生物学、纳米生物学等前沿交叉领域和技术体系的核心“元件”。

酶是大自然给予人类的馈赠。然而天然生物酶在生物体内的含量不高，不能大量获得，价格也比较昂贵，更关键的是天然生物酶的稳定性较差，对环境条件高度敏感，酸碱度或温度的较小变化都容易失去活性。因此，研究制备低成本、高稳定性、适用条件宽泛的人工模拟酶日益重要，在此背景下，纳米酶作为

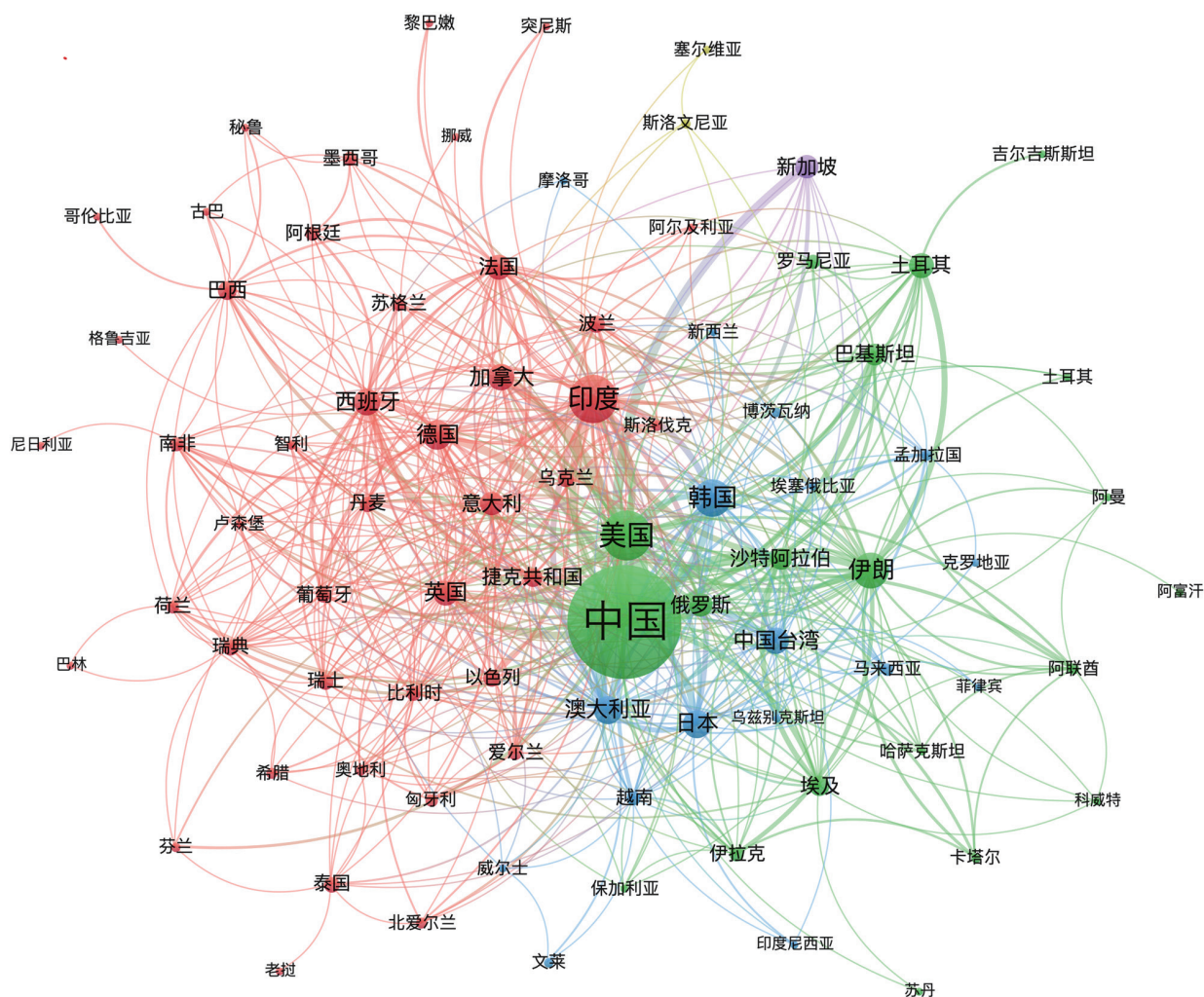


图3 纳米酶研究的国际合作网络

Figure 3 International cooperation network for nanozyme research

图中节点的大小表示某一国家或地区发文量的多少，连线表示其合作关系

The size of the nodes in the figure represents the number of documents issued by a country or region, and the lines represent their cooperative relationships

一个学科领域应运而生。

从学科形成的条件来看，纳米酶的学科建制已经初步形成。经过20年的努力，纳米酶已经被学术界乃至社会所认可：纳米酶被收入《中国大百科全书》；国际知名学术期刊 *Advanced Materials*、*Small* 等还为纳米酶开辟了专栏或专刊；Springer 出版社出版了英文专著《纳米酶学》；纳米酶被国家重点研发计划等资助；中国科学院、河南省分别设立了纳米酶工程实验室和中原纳米酶实验室；中国生物物理学会成立纳

米酶分会；郑州大学设立纳米酶催化医学河南省重点学科。

2.2 纳米酶的学科特点

纳米酶，是一类能够在温和或极端条件下催化酶的底物并遵循酶动力学（如米氏方程）将其转化为产物的纳米材料^[4,7]。从最早发现金属氧化物，后来拓展到金属类，甚至到现在金属有机杂化，以及多肽蛋白聚集体，已报道的纳米酶大概有1 100多种。纳米酶的基本特征是靠纳米结构组装形成，不像天然酶靠折

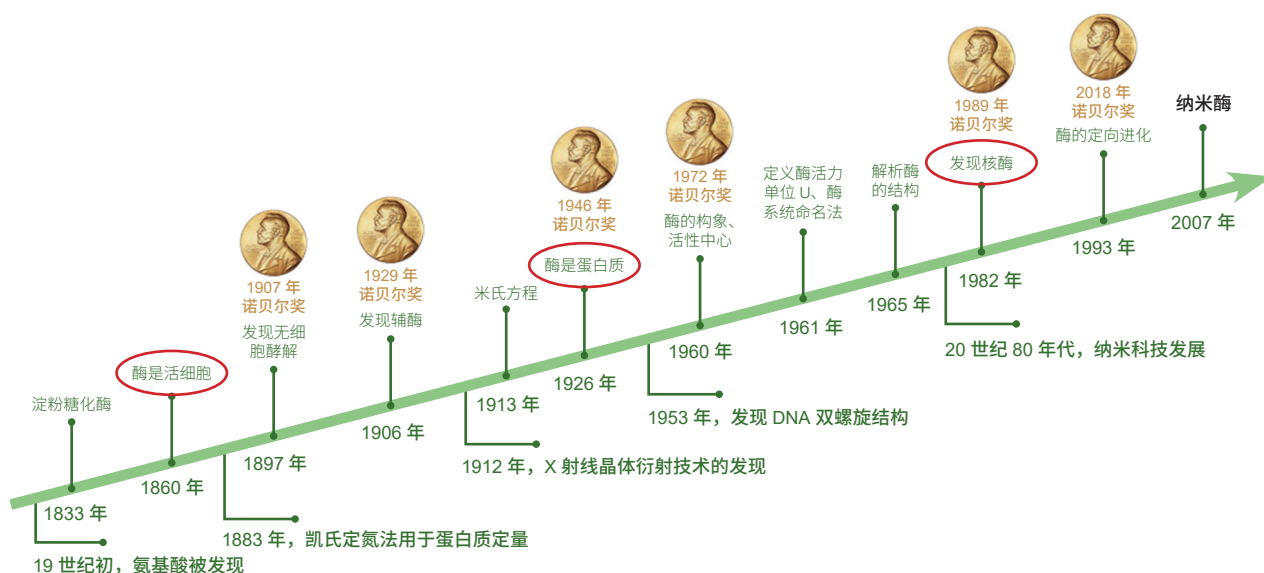


图4 酶的简要发展过程

Figure 4 Brief timeline for development of enzymes

叠形成，产生活性的机制不一样。

纳米酶提供了融合物质科学与生命科学的另一个选项，进一步拓展了对于生命起源问题的认识。过氧化物纳米酶是最初发现的一类纳米酶，根据国际生物化学和分子生物学协会（IUBMB）对天然酶的分类方式，纳米酶的催化类型目前已经扩展到了氧化还原酶、水解酶、裂合酶、异构酶和连接酶等五大类。其中，有2类纳米酶（超氧化物歧化纳米酶、过氧化物纳米酶）的催化活性已接近甚至超越了相对应的天然酶。与此同时，得益于无机材料的纳米效应，纳米酶作为一类独特的催化剂，其催化效率较高，结构比较稳定，适用条件比较宽泛，不仅包括温和的生理条件，还包括极端环境。纳米酶还被国际纯粹与应用化学联合会（IUPAC）列入2022年“全球十大新技术”，其原因就在于纳米酶“结合天然和人工催化的力量”^[8]。纳米酶目前被认为是一类新的功能材料，它既有纳米材料的理化特性和光电磁特性，还有独特的类酶催化活性。比较巧合的是，这些理化特性有可能会调控催化活性，使得纳米酶跟传统的小分子模拟酶区别开来，它有着比较好的稳定性、耐高温、低温、耐

酸碱、活性可调，因此受到了广泛关注。

从知识体系的角度来看，纳米酶的学科特点主要表现为：

（1）**学科交叉**。纳米酶是纳米材料理化性质与类酶效应的完美结合，涉及的知识基础包括物理学、化学、纳米科技、生物医学、药学、材料学等诸多学科，应用范围横跨化工、食品、医药、环境等多个行业。例如，文献[1]作为纳米酶的里程碑节点，首次从酶学视角研究无机纳米材料，主要作者的学科背景包括了生命科学和医学、纳米材料、物理化学和酶学等，充分体现了交叉性。

（2）**应用导向**。需求的拉动作用是纳米酶发展的核心动力。通过文献计量研究发现，随着纳米酶影响力的不断扩大，该领域研究从氧化铁、金纳米粒子延伸到金属有机骨架、碳点等材料，从过氧化物酶扩展到水解酶、裂解酶等类酶活性，从生物传感拓展到抗菌、抗氧化、声动力治疗肿瘤、环境整治等应用。这些前沿主题很好地反映了纳米酶的应用方向。

（3）**开放性**。作为一个交叉学科的产物，纳米酶的提出，无论是对于人工模拟酶的催化机制，还是对

纳米材料的生物效应，都会拓展新的发展空间。例如， Fe_3O_4 纳米颗粒兼具过氧化物酶和超顺磁活性，纳米荧光颗粒形态的硫化镉（CdS）材料除了具有催化活性外，还具备稳定的光学性能。因此，纳米酶也可以被视为是一种整合性的多功能分子。如何把纳米酶的物理学、化学特性与其催化活性有机结合起来，创造出更多奇妙的新功能，是未来研究的重要方向^[9]。尽管很多纳米酶没有表现出与酶的一些结构或功能相似性，但是纳米酶对于描述催化纳米材料在生物系统中的功能和设计功能性酶替代品很有价值^[7]。纳米酶将会有力地推动纳米技术与生物学之间的交流，带来新的思想和学术热情。

2.3 纳米酶的知识结构

学科都有其基本结构，随着学科的发展，学科结构处于不断变化之中，任何与该学科有联系的事实、论据、观念、概念等都可以不断被纳入该学科结构之内^[10]。厘清知识体系自身结构及其与应用技术领域逻辑的相互关系，对学科发展至关重要^[11]。从纳米酶的知识结构来看，主要有基础理论、理性设计、技术方法、应用研究4个方面（图5）。未来围绕这4个方面的内容，科学共同体及相关人员通过不断努力，将纳米酶打造成极具影响力的新兴学科。

（1）基础理论。研究纳米酶各类型催化的机理问题，阐释纳米酶尺度效应与特异催化功能之间的相互

关系，挖掘新型的纳米材料并研究、总结其催化特性，从微小粒子角度和纳米尺度剖析还原纳米酶完整的催化过程，以及其酶学动力学和热力学机制，建立起完善、成熟的纳米酶催化理论体系^[12]。基础理论是纳米酶学科的核心，决定着未来发展的深度与广度，也可以拓展对一些基础科学问题的认识。

（2）理性设计。如何开发有效策略实现高性能纳米酶的设计是纳米酶研究领域的核心问题^[13]。主要包括2个方面：①利用结构生物学的方法进一步提高其催化活性，重点关注纳米酶各组成元件之间的构效关系，例如纳米酶的颗粒尺寸、组分、界面与晶面、形貌、修饰等^[14]；②借鉴仿生生物学的思路模拟天然酶催化活性中心的构象结构，包括其周围微环境中的氨基酸分子、辅酶、辅基和辅因子等以改善其催化活性^[15,16]。此外，探究纳米颗粒在生物体内的代谢途径，关注纳米酶生物相容性及量化研究，可以拓展对纳米酶体内行为的认识和理解，对于各类型纳米酶的设计组装与优化具有显著促进作用，同时能够充分发挥纳米酶及其相关技术在疾病诊疗领域的巨大潜力^[17]。

（3）技术方法。目前制备纳米酶的方法主要包括物理合成法、化学合成法和生物合成法。虽然纳米酶的制备取得了一些成果，但其合成方式在实际生产中仍存在许多需要解决的问题，主要体现在：①如何在工业化生产中解决纳米酶容易被氧化、吸湿和团聚问题？②纳米酶活性发生变化的机理及其在制备中的动力学和热力学过程仍需深入研究；③纳米酶合成及工程化如何更加绿色？同时，为了更好地探讨纳米酶结构与性能间复杂的相互关系，在纳米尺度和原子尺度上发展原位、实时、动态的表征技术十分重要。此外，理论计算研究及高通量筛选、机器学习等方法，在预测和模拟纳米酶催化反应机制和过程方面具有重要的借鉴意义^[13,15]；模块化计算与质量可控制备、纳米酶结构形貌的精确控制等技术方法，对于纳米酶的优化设计也十分关键。

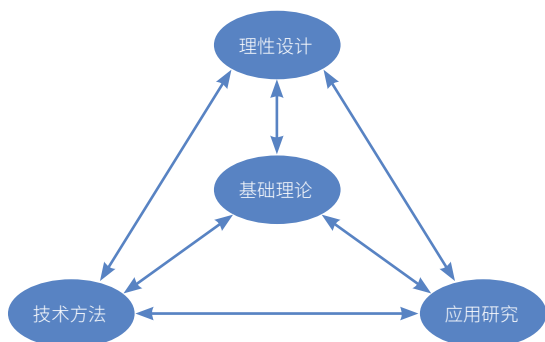


图5 纳米酶的知识结构

Figure 5 Knowledge structure of nanozymes

(4) 应用研究。早期纳米酶主要应用在体外诊断和检测,以及环境监测和治理方面,近年来开始向体内诊疗领域等应用场景延伸^[17]。通过对纳米酶的理性设计和催化机制的深入了解,相关研究带动了纳米材料的研制,并且拓展了纳米材料的应用范围,这些材料在环境治理、极端条件化学合成、疾病治疗等领域都具有巨大的应用前景。

3 纳米酶的主要应用

纳米酶之所以受到广泛关注,主要是因为它突破了天然酶易失活、不稳定、成本高等瓶颈,同时融合了独特的纳米效应和功能,对诸多领域和行业都有可能带来革命性的技术创新或更新,因而具有广泛的转化应用前景^[18]。此外,纳米酶已经显示出良好的生物相容性,这确保了在医疗保健应用中的安全集成,包括生物成像和病原体检测^[8]。

3.1 检测与诊断

分析诊断是纳米酶主要的应用方向之一,相关研究在整个纳米酶领域中的占比超过50%。鉴于其高稳定性和低成本特性,纳米酶特别适用于检测诊断体系,以及作为催化放大信号的关键材料,取代天然酶如辣根过氧化物酶用于免疫分析检测和传感检测。

纳米酶催化放大信号主要基于其过氧化物酶等活性,催化产生的信号包括显色(底物如TMB、DAB等)、荧光、化学发光及电化学信号等,应用于酶联免疫分析、免疫组化、试纸条、生物传感器等技术,检测范围包括生化小分子如葡萄糖、尿酸等,多种肿瘤、神经、心脑血管等疾病标志物,以及抗原/抗体、病毒、细菌等^[19]。以纳米酶取代天然酶或直接作为核心检测元件,不仅能显著提高检测灵敏度,还能延长器件的寿命,降低成本。例如,纳米酶试纸条技术,以纳米酶取代胶体金,提高检测灵敏度10—100倍,该技术率先在2018年获得医疗器械注册证书,目前在公安部推广试用;得益于纳米酶的高稳定性,可以用

于植入式或可穿戴式血糖等生化指标的实时检测。

3.2 催化医学

纳米酶有望推动酶催化技术在临床疾病治疗的广泛应用。受限于天然酶的易降解、不稳定、易产生免疫原性等不足,酶催化技术并没有如同抗体一样广泛用于疾病治疗。尽管人们早就知道酶与多种新陈代谢活动和病理发生发展密切相关,并且已经发现超过6 000余种,但是实际用于医学疾病治疗的酶类仅有40余种。如果能够克服天然酶的瓶颈,酶催化技术可能带来新的疾病疗法,区别于化学小分子、抗体、细胞因子、细胞等药物的机制,通过催化生化底物调控代谢途径或产生药物,能够以极低浓度催化放大治疗效果,具有“四两拨千斤”的功效。

基于当前纳米酶的氧化还原酶类、水解酶类等活性,纳米酶不仅可以直接调控氧化还原代谢来治疗或改善疾病,还能自身或与天然酶结合进行级联反应提升治疗效果,同时纳米酶具有的光电磁等多种纳米效应进一步协同增强治疗效率,实现靶向、响应、可控、多功能诊疗一体化的疾病诊疗策略。

当前,研究人员在纳米酶催化医学领域,包括肿瘤催化治疗、催化抗菌、心脑血管疾病防治、抗炎等方向开展了大量的研究^[20]。其中基于催化抗菌提出了纳米酶抗生素(nanozybotics)^[21],为解决细菌耐药提供新策略。基于氧化铁纳米酶抗菌防龋的工作在2023年进入人体临床研究阶段。此外,阿尔兹海默病Heme-A β 复合体显示过氧化物酶活性。人脑中存在磁铁矿,纳米酶可能通过类酶活性参与阿尔茨海默病等重大疾病的发生,使其成为潜在的疾病治疗新靶点^[22]。

3.3 农业与食品加工

纳米酶在植物培养、动物养殖方面具有重要的应用前景。基于其氧化还原活性,纳米酶可以促进植物抗逆^[23]。例如,促进种子出芽、固氮或光合作用。其杀菌性能用于替代抗生素。例如,防治沙门氏菌感

染、灭活禽流感病毒。纳米酶还可以用于检测农药残留和降解农药和毒素。纳米酶氧化分解能力还有可能用于农田秸秆降解，尤其是低温条件下分解纤维，为秸秆综合利用提供了有效的新思路。

此外，在食品加工和保鲜、质控方面，纳米酶也具有巨大的应用前景^[24]。例如，可以防止或消除食品中的各类微生物及外界光照、温度、湿度等多种因素对食品的潜在不良影响，以确保食品安全等。

3.4 环境、能源与化工

纳米酶在环境监测和治理方面具有巨大的应用前景。基于纳米酶的传感检测技术可以监测环境中有害物质，如双氧水、酸雨、重金属、抗生素等。同时纳米酶降解技术可以有效降解清除这些有害物质。尤其是，对于水中有机污染物的降解和清除，相比于传统的化学降解如芬顿催化，以及微生物分解，纳米酶技术更具优势，不仅适应低温等极端环境，同时可回收反复利用^[25]。

在能源领域，纳米酶也蓄势待发，不仅可用于开发生物燃料电池，还可以作为催化剂介导清洁能源的制备。在化工生产中，对于有些天然酶所介导的关键的反应步骤，纳米酶具有成本低、稳定性高和极强的环境适应性等优势，因而可以取代天然酶提高化工生产效率和降低成本。

3.5 生物安全与防护

生物安全与防护逐渐受到重视，尤其是新冠疫情之后，已经上升到国家战略层面。针对细菌病毒等潜在危害，需要开发新的绿色洗消和防护技术^[26]。纳米酶介导的催化杀菌、灭活病毒和降解毒物等技术有助于开发新型安全与防护策略。例如，整合到口罩或防护服中，作为关键材料添加到新风过滤膜中；海洋防污中作为涂料涂敷于轮船表面，防止海洋微生物的粘附生长^[27]。

4 纳米酶的发展展望

由于纳米酶是人工制造的，可以按需设计，因此它们在稳定性、可回收性和成本方面具有优势。为此，纳米酶未来研究方向主要集中在3个方面：①研究纳米酶催化特点，阐明催化规律；②针对实际应用中的痛点，解决实际问题；③拓展深化对生命起源等自然科学领域重大科学问题的理解。

4.1 深入理解催化机制和独特性

纳米酶兼具天然酶催化和化学催化的优势于一体，跟这2种传统的催化方式既有相似的部分，也具有自身独特的地方。未来关于纳米酶的研究，不仅需要提升催化效率和选择性以及拓展活性类型，还需要进一步挖掘纳米酶的独特性能，从物理学和化学层面阐明纳米酶催化的本征规律，尤其是内部纳米结构与表面催化之间的内在关系。例如，纳米酶介导的低温催化、光电磁对催化活性的调控、多酶级联催化，这些特性显著区别于酶催化和化学催化，现有的理论和方法不能解释这些现象。聚焦这些基础问题有望进一步认识纳米酶催化的规律，拓展酶催化和化学催化的边界。

4.2 发展需求驱动转化应用

纳米酶不仅可能取代天然酶的应用，还能结合自身多功能性拓展新的应用，尤其是在不友好的环境中天然酶无法发挥作用的场景。纳米酶作为一类新材料应用领域广泛，但是实验室研制的纳米酶样品无法直接使用，需要与实际需求密切结合，优化改进后才能转化应用。因此，需要介入工程理念，从实际需求角度进一步理性设计和改造纳米酶，针对不同的应用建立相应的小试—中试—规模化生产工艺路线，从产品性能、规模、成本等方面建立质控标准。此外，纳米酶相关的国家、国际和行业标准也需要同步建立和完善，用于指导纳米酶产品的开发和研制。

4.3 纳米酶与生命起源

生命起源是自然科学领域重大科学问题之一，纳米酶作为无机与有机之间的桥梁分子，有可能在生命起源过程中扮演重要的作用。当前生命起源存在多种假说，但是每个假说都只解释无机到有机，生物大分子到生物体形成过程中的一个阶段，尚缺乏能够将这些阶段串联起来的关键物质。最近，研究人员提出纳米酶贯穿生命起源全过程的假说，原因是在地球火山口、海底及太空陨石中都存在铁硫等形成的纳米颗粒，极可能具有纳米酶的催化属性，起着“无中生有”的作用；同时，研究人员还发现一些细菌或古细菌中也发现具有无机纳米酶颗粒，后者具有催化功能，调控氧化还原水平，并与原核与真核蛋白-金属酶系统进化存在联系。此外，生物体内一些多肽或蛋白聚集形成的纳米物质也展现出纳米酶催化特性^[28]，可能与多种疾病的发生发展密切相关。这些自然或生物体内的纳米酶有可能为生命起源提供新的信息，也将进一步拓展生物催化剂概念。例如，除了蛋白质与核酸之外，自然界可能还有另外一种形式的生物催化剂，那就是纳米酶。

致谢 感谢汪尔康院士和董绍俊院士对本文的指导和修改。

参考文献

- 1 Gao L Z, Zhuang J, Nie L, et al. Intrinsic peroxidase-like activity of ferromagnetic nanoparticles. *Nature Nanotechnology*, 2007, 2(9): 577-583.
- 2 Wei H, Wang E K. Nanomaterials with enzyme-like characteristics (nanozymes): Next-generation artificial enzymes. *Chemical Society Reviews*, 2013, 42(14): 6060-6093.
- 3 Mo W C, Yu J, Gao L Z, et al. Reversible inhibition of iron oxide nanozyme by guanidine chloride. *Frontiers in Chemistry*, 2020, 8: 491.
- 4 Chen Y, Tian Q, Wang H Y, et al. A manganese-based metal-organic framework as a cold-adapted nanozyme. *Advanced Materials*, 2024, 36(10): e2206421.
- 5 Yan X. *Nanozymology: Connecting Biology and Nanotechnology*. Singapore: Springer Singapore, 2020.
- 6 Li J Q, Cai X D, Jiang P, et al. Co-based nanozymatic profiling: Advances spanning chemistry, biomedical, and environmental sciences. *Advanced Materials*, 2024, 36(8): 2307337.
- 7 Wei H, Gao L Z, Fan K L, et al. Nanozymes: A clear definition with fuzzy edges. *Nano Today*, 2021, 40: 101269.
- 8 Gomollón-Bel F. IUPAC Top Ten Emerging Technologies in Chemistry 2022: Discover the innovations that will transform energy, health, and materials science, to tackle the most urgent societal challenges and catalyze sustainable development. *Chemistry International*, 2022, 44(4): 4-13.
- 9 高利增, 阎锡蕴. 纳米酶的发现与应用. *生物化学与生物物理进展*, 2013, 40(10): 892-902.
Gao L Z, Yan X Y. Discovery and current application of nanozyme. *Progress in Biochemistry and Biophysics*, 2013, 40(10): 892-902. (in Chinese)
- 10 王孜丹, 赵超, 张理茜, 等. 优化自然科学基金学科布局的改革逻辑与路径选择. *中国科学基金*, 2019, 33(5): 440-445.
Wang Z D, Zhao C, Zhang L Q, et al. Reform logic and path choice for optimizing the discipline layout of science funds. *Bulletin of National Natural Science Foundation of China*, 2019, 33(5): 440-445. (in Chinese)
- 11 Li J H. Exploring the logic and landscape of the knowledge system: Multilevel structures, each multiscaled with complexity at the mesoscale. *Engineering*, 2016, 2(3): 276-285.
- 12 梁敏敏, 孟凡霞. 纳米酶: 中国原创领域的机遇与挑战——香山科学会议第606次学术研讨会简报. *生物化学与生物物理进展*, 2018, 45(2): 272-276.
Liang M M, Meng F X. Nanoenzyme: Opportunities and challenges in China's original field—Briefing on the 606th symposium of Xiangshan science conference. *Progress in Biochemistry and Biophysics*, 2018, 45(2): 272-276. (in Chinese)
- 13 范克龙, 高利增, 魏辉, 等. 纳米酶. *化学进展*, 2023, 35(1):

- 1-87.
- Fan K L, Gao L Z, Wei H, et al. Nanozymes. Progress in Chemistry, 2023, 35(1): 1-87. (in Chinese)
- 14 Wang Z R, Zhang R F, Yan X Y, et al. Structure and activity of nanozymes: Inspirations for *de novo* design of nanozymes. Materials Today, 2020, 41: 81-119.
- 15 高利增, 陈雷, 张若飞, 等. 纳米酶: 新一代人工酶. 中国科学: 化学, 2022, 52(9): 1649-1663.
- Gao L Z, Chen L, Zhang R F, et al. Nanozymes: Next-generation artificial enzymes. Scientia Sinica (Chimica), 2022, 52(9): 1649-1663. (in Chinese)
- 16 Zhang R F, Yan X Y, Fan K L. Nanozymes inspired by natural enzymes. Accounts of Materials Research, 2021, 2 (7): 534-547.
- 17 焦健, 范克龙, 胡志刚, 等. 纳米酶的发展态势与优先领域分析. 中国科学: 化学, 2019, 49(12): 1442-1453.
- Jiao J, Fan K L, Hu Z G, et al. Development trend and priority areas of nanozyme. Scientia Sinica Chimica, 2019, 49(12): 1442-1453. (in Chinese)
- 18 Huang Y Y, Ren J S, Qu X G. Nanozymes: Classification, catalytic mechanisms, activity regulation, and applications. Chemical Reviews, 2019, 119(6): 4357-4412.
- 19 Wang M T, Liu H X, Fan K L. Signal amplification strategy design in nanozyme-based biosensors for highly sensitive detection of trace biomarkers. Small Methods, 2023, 7(11): 2301049.
- 20 Mou X Z, Wu Q Y, Zhang Z A, et al. Nanozymes for regenerative medicine. Small Methods, 2022, 6(11): 2200997.
- 21 Zhou C Y, Wang Q, Jiang J, et al. Nanozymes: Nanozyme-based antibacterials against bacterial resistance. Antibiotics, 2022, 11(3): 390..
- 22 Maher B A, Ahmed I A M, Karloukovski V, et al. Magnetite pollution nanoparticles in the human brain. PNAS, 2016, 113 (39): 10797-10801.
- 23 Zhao L J, Bai T H, Wei H, et al. Nanobiotechnology-based strategies for enhanced crop stress resilience. Nature Food, 2022, 3: 829-836.
- 24 李芙蓉, 向发椿, 曹丽萍, 等. 纳米酶在食品检测中的应用研究进展. 食品科学, 2022, 43(1): 285-297.
- Li F R, Xiang F C, Cao L P, et al. Recent advances in applications of nanozymes in food detection. Food Science, 2022, 43(1): 285-297. (in Chinese)
- 25 Hong C Y, Meng X Q, He J Y, et al. Nanozyme: A promising tool from clinical diagnosis and environmental monitoring to wastewater treatment. Particuology, 2022, 71: 90-107.
- 26 Wu X T, Zhang R F, Yan X Y, et al. Nanozyme: A new approach for anti-microbial infections. Journal of Inorganic Materials, 2023, 38(1): 43-54.
- 27 Natalio F, André R, Hartog A F, et al. Vanadium pentoxide nanoparticles mimic vanadium haloperoxidases and thwart biofilm formation. Nature Nanotechnology, 2012, 7(8): 530-535.
- 28 Yuan Y, Chen L, Kong L F, et al. Histidine modulates amyloid-like assembly of peptide nanomaterials and confers enzyme-like activity. Nature Communications, 2023, 14(1): 5808.

Nanozyme: Combining power of natural enzymes and artificial catalysis

DU Peng¹ GAO Lizeng^{2,3,4} JIAO Jian¹ FAN Kelong^{2,3,4} YAN Xiyun^{2,3,4*}

(1 Institutes of Science and Development, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China;

2 CAS Engineering Laboratory for Nanozyme, Institute of Biophysics,
Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;

3 Zhongyuan Nanozymes Laboratory, Zhengzhou 451163, China;

4 Nanozyme Medical Center, School of Basic Medical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China)

Abstract Nanozymes represent a novel class of artificial enzymes and biocatalysts, possessing both the physical and chemical properties of nanomaterials along with unique enzyme-like catalytic activities, which breaks the boundary between inorganic materials and organic life. Unlike natural enzymes, traditional enzyme mimics and chemical catalysts, nanozymes exhibit catalytic activity that can be regulated by their nanoscale physical and chemical properties. They are characterized by good stability, high- and low-temperature resistance, acid and alkali resistance, adjustable activity, and multifunctionality. As a result, nanozymes have garnered widespread attention in the fields of biomedicine, environment treatment, green agriculture, new energy resources, and have begun to establish a disciplinary framework. This review aims to provide an overview of the discovery, disciplinary characteristics, and framework of nanozymes, as well as their applications and future development prospects, in order to advance our understanding and promote further development in this field.

Keywords nanozymes, new materials, natural enzymes, catalysis, artificial enzymes, interdisciplinary

杜 鹏 中国科学院科技战略咨询研究院研究员。主要研究领域:科技政策、科学技术与社会、学科政策等。
E-mail: dupeng@casisd.cn

DU Peng Ph.D. in management, Professor of Institutes of Science and Development, Chinese Academy of Sciences (CAS). His research focuses on science & technology policy, science & technology and society, discipline policy, etc. E-mail: dupeng@casisd.cn

阎锡蕴 中国科学院院士,发展中国家科学院院士。中国科学院生物物理研究所研究员。《中国科学院院刊》编委。主要从事肿瘤免疫学及纳米酶研究。E-mail: yanxy@ibp.ac.cn

YAN Xiyun Professor of the Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences (CAS). She was elected as the President of Asian Biophysics Association and the Academician of Chinese Academy of Sciences in 2015, and the Fellow of the World Academy of Sciences for the advancement of science in developing countries (TWAS) in 2024. She also serves as the editor of *Bulletin of Chinese Academy of Sciences*. Her research interests include tumor biology and nanobiology. E-mail: yanxy@ibp.ac.cn

■责任编辑:张帆

*Corresponding author