

多功能金纳米粒子的构建及其在癌症诊疗中的应用

王艺洁^a, 胡怡萱^b, 孙毓琛^b, 弓韬^{*a}, 郭睿^{*a}

(山西医科大学 a.基础医学院, b.第二临床医学院, 山西 太原 030001)

摘要:癌症是全球面临的重大健康问题之一,有效的癌症筛查和早诊早治是提高癌症患者生存率、降低死亡率的重要途径,也是推动癌症科学防治的有效手段。近年来,金纳米粒子因其优良的生物相容性、光热性能和低毒性而受到越来越多的关注。经过多功能修饰的金纳米粒子可以主动靶向于肿瘤细胞,还可通过光热疗法、光动力疗法和化学疗法联合治疗癌症。此外,金纳米粒子的光学特性使其在生物成像方面也发挥了重要作用。基于先前对金纳米粒子的研究,系统总结了多功能金纳米粒子复合材料在癌症诊断与治疗方面的最新进展,讨论了金纳米粒子未来在抗肿瘤方面的发展前景。

关键词:金纳米粒子;药物载体;联合治疗;生物成像;癌症

中图分类号:R73 **文献标识码:**A **文章编号:**0258-3283(2024)08-0010-09

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2024.0099

Construction of Multifunctional Gold Nanoparticles and Their Application in Cancer Diagnosis and Treatment WANG Yi-jie^a, HU Yi-xuan^b, SUN Yu-chen^b, GONG Tao^{*a}, GUO Rui^{*a} (a.School of Basic Medicine, b.School of Second Clinical Medical, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Abstract: Cancer is one of the significant health problems confronting the world. Valid cancer screening and early diagnosis and treatment are important avenues to improve the survival rate and reduce the mortality rate of cancer patients, as well as effective methods to advance the scientific prevention and treatment of cancer. In recent years, gold nanoparticles (GNPs) have attracted more and more attention due to their exceptional biocompatibility, photothermal properties and hypotoxicity. GNPs can be modified with multiple functions, which allows them to actively target cancer cells and treat the disease through a combination of photothermal therapy, photodynamic therapy and chemotherapy. In addition, GNPs also play an important role in biological imaging because of their optical characteristics. Based on previous researches on GNPs, the latest progress of multifunctional GNPs composites in cancer diagnosis and therapy was systematically summarized, and the future prospects of GNPs in anti-tumor were discussed.

Key words: gold nanospheres; drug carrier; combination therapy; bioimaging; cancer

恶性肿瘤是造成我国居民死亡的主要原因之一,近年来,全球恶性肿瘤发病率与死亡率呈现持续上升的趋势。因此,肿瘤的诊断与治疗亟待解决,提高癌症患者生存率可以通过早期发现、早期诊断、早期治疗途径实现^[1]。随着纳米技术和医学科学的研究进展,纳米技术成为 21 世纪有应用前景的科技之一,为生物医学领域提供了机遇。在各种有机和无机纳米颗粒中,金纳米粒子因其独特的性质和良好的生物相容性被广泛应用于生物医学研究^[2-4],包括化学和生物传感器、临床分析、基因组学和免疫学、光学细胞、组织和器官生物成像、光动力学(PD)和光热(PT)治疗细菌感染、癌细胞和肿瘤,治疗各种炎症,靶向运输药物、多肽、DNA、抗原和其他化合物等。

传统癌症治疗方案仍以手术并辅以化疗为主,由于对周围健康组织造成损害,化疗往往会

导致一些副作用。此外,延误诊断和高复发率导致了患者较低的生存率。因此,利用金纳米粒子(AuNPs)的特性为癌症生物学和纳米医学的潜在应用提供了一定价值,如图 1 所示。同时,其在克服传统治疗方法的局限性方面发挥

收稿日期:2024-02-19;网络首发日期:2024-05-15

基金项目:国家自然科学基金项目(32300641);山西省自然科学研究面上项目(202103021224240);细胞生理学教育部重点实验室山西医科大学开放基金项目(CPOF202307)。

作者简介:王艺洁(2002-),女,山西运城人,硕士生,主要研究方向为纳米药物载体的抗癌性能。

通讯作者:弓韬, E-mail: gyt830626@163.com; 郭睿, E-mail: 15834151276@163.com。

引用本文:王艺洁, 胡怡萱, 孙毓琛, 等. 多功能金纳米粒子的构建及其在癌症诊疗中的应用[J]. 化学试剂, 2024, 46(8): 10-18。

了关键作用。



图 1 多功能金纳米粒子的特性及其应用

Fig.1 Characterization and application of multifunctional gold nanoparticles

由于肿瘤细胞的高通透和滞留效应(EPR), AuNPs 因量子尺寸效应和宏观量子隧道效应而改善药物的利用率和治疗效果,降低药物的不良反应,并且易于制备和修饰。因此,近年来以金纳米粒子为基础的药物载体受到了广泛关注^[5]。其不仅可以保护药物不被提前降解,还可以实现药物在肿瘤组织的精确释放,减少了药物的使用量。在近红外光的照射下,AuNPs 作为一种光热转换材料将光能转化成热能,使肿瘤细胞局部温度迅速升高,达到杀死肿瘤细胞的目的且不影响正常细胞的功能,利用该特性可通过光热疗法作用于肿瘤细胞^[6,7]。由于其催化效应和生物亲和效应,在生理条件下,AuNPs 作为催化剂可分解诱导一氧化氮(NO)的释放,从而使 NO 信使分子作用于肿瘤的发生与发展,为肿瘤的预防与治疗提供了新思路^[8]。除此之外,AuNPs 由于其局域表面等离子共振(LSPR)、光学效应和磁学效应,可作为造影剂或生物探针显著增强生物组织的回波信号,从而提高生物体内成像质量,对于恶性肿瘤的诊断具有重要意义^[9,10]。

因此,本文结合了近些年关于多功能金纳米粒子在诊断和治疗肿瘤中的一些研究成果和进展,着重叙述这类纳米材料的功能化改进方法及其在药物载体和生物体内成像方面的应用。最后,在此基础上探究金纳米粒子在抗肿瘤方面的发展方向。

1 金纳米粒子的功能化

金纳米粒子最早可以追溯至古埃及的胶体金,被广泛用于制造彩色玻璃。直到 1857 年,英国科学家迈克尔法拉第(Michael Faraday)利用磷

还原氯化金得到含纳米金的胶体悬浮液。1905 年,齐格蒙第(Richard Adolf Zsigmondy)用磷的乙醚溶液还原稀的微碱性氯金酸(HAuCl_4)溶液来制备金溶胶。这种方法就是如今的“种子介导”方法。Wang 等^[11]发现金纳米棒的纵向表面等离子体共振带灵敏地依赖于其长径比,从而引起了人们对金纳米粒子的广泛关注。

AuNPs 具有各种不同的大小和形状,包括球体、棒状、笼状、簇状等,其表面易于引入化学稳定性强的活性基团,可改变其稳定性及性能。然而,不同的修饰材料会赋予 AuNPs 不同的理化性质,表现出不同的优势,例如与特异性抗体结合可提高靶向性和生物相容性;与壳聚糖等有机高分子结合可以增强其在体内的稳定性等。通常对金纳米粒子进行表面修饰的材料有生物标志物、无机材料、有机高分子材料和金属材料。

1.1 生物标志物

常用来修饰 AuNPs 的生物标志物主要包括多肽、单克隆抗体、核酸、脂质体、维生素和微生物等。由于它们易于修饰金纳米粒子的比表面积,并且生物相容性较好,因此在癌症诊断的应用中起着关键作用。一种通过氨基酸肽键结合的细胞穿透肽 A54 和盐酸阿霉素(DOX)的 AuNPs 复合物被开发出来用于化疗和 PTT 联合治疗,同时用于治疗 and 正电子发射断层扫描。光热疗法(PTT)被称为光子介导的局部治疗温度诱导,可以刺激热生理反应。PTT 选择近红外光(NIR)是因为这些波长(650~900 nm)的组织吸收极少^[12],这足以诱导细胞毒性损伤。同理,Li 等^[13]也制备了具有肽修饰的 AuNPs 核和 pH 敏感的金属有机框架(MOF)ZIF-8 壳的核壳结构。该复合材料具有双识别能力,可用于监测溶酶体 CaB 的活性。因此,ZIF-8 壳具有良好的生物相容性,对酸性环境表现出高度的活化反应。Zeng 等^[14]通过酰胺键将单个金纳米星(AuNS)封装在 MIL-101-NH₂(Fe)的核壳载体结构中,开发了良好的 AuNS@MOF-ZD2 纳米复合材料,以实现针对三阴性乳腺癌(TNBC)的特定靶向,如图 2 所示。除此之外,研究发现基于小型 AuNPs(≈ 2 nm)和脱氧核糖核酸(hpDNA)偶联制备了 hpDNA 功能化的 NaYF₄@SiO₂-Au 纳米偶联物,可以同时实现深度组织成像和抗癌药物的位点谱给药。hpDNA 链通过 Au-硫醇键锚定在 AuNPs 上,二者的耦合可以实现 NIR 区域(≈ 800 nm)的发光调节,使

组织中的衰减降到最小,而且 hpDNA 链允许较高的药物载量和释放能力。因此,所制备的纳米偶联物是一种很有前途的深层组织成像和引导治疗探针。

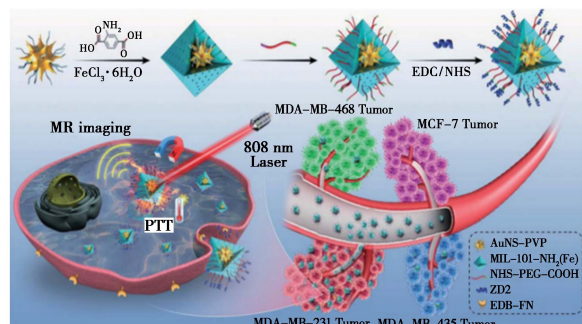


图 2 AuNS@MOF-ZD2 纳米复合材料示意图^[14]

Fig.2 Schematic diagram of AuNS@MOF-ZD2 nanocomposites^[14]

Pitsillides 等^[15]使用 30 nm 的金纳米球与 IgG 抗体通过静电作用相结合,这一实验是专门针对淋巴细胞上的 CD8 受体,其中 95% 经 AuNP-IgG 处理过的细胞被杀死。同样,NU-0129 是一种球形核酸(SNA)制剂,其成分为 bcl-2 样蛋白 12(BCL2L12)序列,也通过静电作用偶联到金纳米粒子上,具有潜在的抗肿瘤活性^[16]。

Cai 等^[17]设计了一个基于金纳米星的脂质体多功能纳米平台。该纳米平台不仅可作为治疗药物的载体,而且具有较高的光热效率。当纳米平台暴露于近红外(NIR)激光器时,由于金纳米星的光热效应,环境温度升高,从而使热敏脂质体破裂,触发药物释放。从化疗药物的协同作用和光热效应来看,所制备的多功能纳米平台能有效抑制肿瘤生长。Rengan 等^[18]制作了一种可生物降解的等离子体共振脂质体金纳米颗粒(Lipos AuNP),它能够通过 PTT 杀死癌细胞,采用薄膜水化法制备脂质体,然后在脂质体表面涂层金纳米颗粒。制备的 Lipos AuNP 的尺寸为 100 ~ 120 nm。在 750 nm 激光下,肿瘤异种被完全消融,从而降解为小纳米复合物,并通过肝胆和肾脏途径清除。因此,生物纳米颗粒合成是一个相对新颖、环保、有前途的研究领域,具有较大的潜力。

1.2 无机材料

二氧化硅是一种常见的无机材料,可以增加纳米粒子在体内的惰性,并赋予纳米粒子装载药物的能力。Botella 等^[19]通过静电作用合成了一

种由涂有金纳米团簇的硅纳米组成的数控材料,并有效地用于循环肿瘤细胞的光热解。再掺杂抗肿瘤药物喜树碱用于肿瘤的成像和化疗。由掺杂 PD 染料的介孔硅壳涂层的 AuNPs 体系可用于 PD 治疗、荧光显微镜和表面增强拉曼散射(SERS)^[20,21]。例如,通过酰胺键合成掺杂 PD 染料血卟啉的介孔硅壳涂层的金纳米棒(AuNR)和金纳米笼(AuNC)成功地用于 PD 和 PT 联合灭活耐药金黄色葡萄球菌菌株^[22]。AuNR 嵌入到掺杂叶酸的硅壳中,用于计算机断层扫描和体内的光热解^[23]。另外,又发现了一种新的复合材料金纳米管,它由涂有硅壳的 AuNPs 组成,而硅壳又被涂有一层金壳。与普通的 AuNPs 相比,这种纳米复合材料表现出更明显的光热效应^[24]。除此之外,有学者发现金实现了高催化活性(转化率>90%),在这项研究中,利用阴阳离子相互结合负载磷化氢的金纳米颗粒催化氧化苯甲醇,其催化性能取决于金的粒径、载体的类型和金纳米团簇组成中存在的阴离子^[25],如图 3 所示。

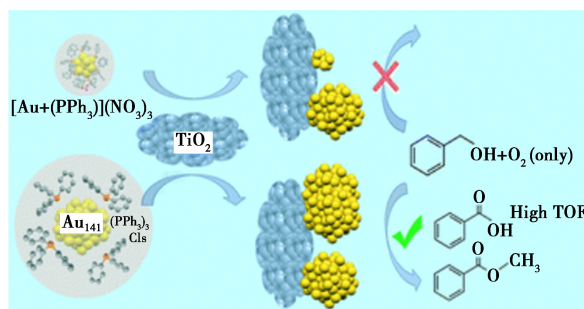


图 3 负载磷化氢的金纳米颗粒催化氧化苯甲醇示意图^[25]

Fig.3 Schematic diagram of phosphine loaded by gold nanoparticles with catalytic oxidized benzyl alcohol^[25]

1.3 有机高分子材料

有机高分子之间有较强的静电排斥和空间位阻效应,可以抗衡范德华力而使纳米颗粒可以稳定地分散在溶液中。常用于修饰 AuNPs 的有机高分子材料有葡聚糖、壳聚糖、聚乙二醇(PEG)等。其中经美国食品和药物管理局(FDA)批准并正在进行的人类试点研究中,最成功的金纳米颗粒是聚乙二醇化金纳米颗粒。在 NIR 的照射下它们在肿瘤部位中已经显示出高富集和强吸收^[26]。据报道,Freese 等^[27]通过酰胺键实现聚 2-羟丙基甲基丙烯酸酰胺包被的金纳米颗粒对脑内皮细胞表现出高吸收率,并用于完善血脑屏障体外模型检查跨血脑屏障的转运机制,如图 4 所示。

同理,利用酰胺键将壳聚糖与 AuNR 结合再掺杂顺铂用于增强顺铂的抗肿瘤作用,为肿瘤 PT 治疗提供了额外的选择^[28]。类似地,壳聚糖包覆的 AuNP 与封装 PD 染料多豆昔绿用于 PT 和 PD 联合治疗^[29]。以及用壳聚糖和聚丙烯酸涂层并掺杂顺铂的 AuNP 可以作为将药物高效地运入细胞和细胞核的工具,并且还可作为肿瘤细胞成像的造影剂^[30]。

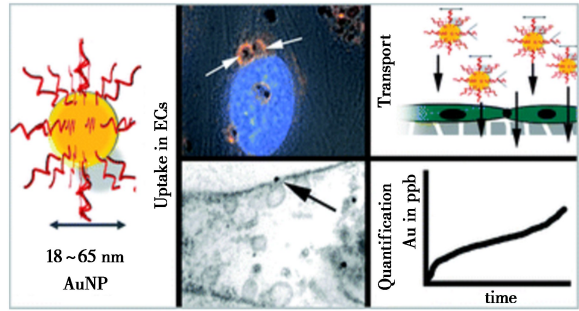


图 4 聚 2-羟丙基甲基丙烯酸酰胺包覆的金纳米颗粒跨血脑屏障示意图^[27]

Fig.4 Schematic diagram of gold nanoparticles coated by poly 2-hydroxypropyl methacrylamide crossing the blood-brain barrier^[27]

1.4 金属材料

据报道,混合磁性金纳米壳首先利用酰胺键将磁铁矿(四氧化三铁)包覆二氧化硅,再在其基础上包裹金壳^[31],所产生的纳米复合物成功地用于磁共振断层扫描和肿瘤细胞的光热解。这种纳米复合物结合了铁的磁特性和等离子体共振粒子的光学特性,使其在各种生物医学研究中行之有效^[32]。再引入硒后可以降低能垒,会有更多的电子发生转移,这种纳米体系协同增强了产生的能量转移,促进了更多的激发电子,从而促进了³O₂向¹O₂的转化,最终导致不可逆的癌细胞凋亡。

另外由于 AuNPs 的高 NIR 吸收能力以及四氧化三铁的超顺磁性,该纳米体系具有结合体内计算机断层扫描(CT)、光声和磁共振三峰成像能力,可以视觉追踪纳米粒子^[33]。

Alfredo 等^[34]报道了一种由四氧化三铁/介孔硅壳和金纳米粒子组成的 Janus 纳米平台,再正交选择性修饰靶向肽 cRGD 和染料,所获得的纳米平台具有磁共振成像(四氧化三铁)、CT(AuNPs)和荧光追踪(染料)等多模态成像能力,可作为靶向癌症治疗的强大纳米平台。另外,Ju 等^[35]报道了一种直径 12 nm 的单分散 Au-Fe₂C Janus 纳米复合物,在 808 nm 激光照射下,Au-Fe₂C Janus 纳米复合物可以同时实现磁共振成像(MRI)/多光谱光声断层扫描(MSOT)/CT 成像和光热治疗。另外,多孔氟化镁-超纳米颗粒(MON)利用氨基丙基三乙氧基硅烷作为介质通过静电作用相结合。所得等离子体表面具有很高的机械稳定性,并且能够在非常宽的光学窗口上进行光谱分析^[36],如图 5 所示。

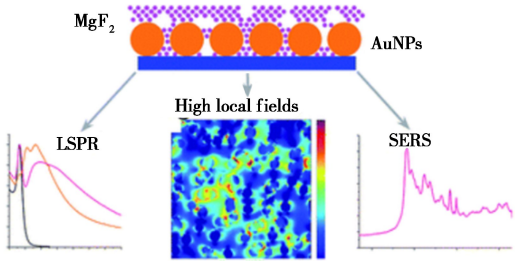


图 5 涂覆氟化镁层的金纳米颗粒示意图^[36]

Fig.5 Schematic illustration of gold nanoparticles coated with magnesium fluoride^[36]

综上所述,功能化的金纳米粒子不仅仅是单一的被修饰,而是多种材料混合修饰,以便提高金纳米粒子的稳定性和功能化,如表 1 所示。

表 1 金纳米粒子的功能化分类

Tab.1 Classification of functional gold nanoparticles

表面修饰方法	原理	功能性	应用场景	参考文献
静电结合法	通过正负电相互结合实现金纳米粒子和物质的结合	选择性细胞靶向、光学成像	靶向抗癌药物载体、造影剂	[36]
化学结合法	通过胺、硫醇或其他化合物基团对金纳米粒子进行修饰或功能化	表面增强拉曼散射双通道检测	食品安全传感器探针	[37]
离子结合法	阴阳离子或与水分子形成稳定构型,被细胞膜进行生物识别	对 pH、光氧化具有耐受性	防污涂层	[38]
荧光基团核碱基法	通过碱基结合防止金纳米粒子与荧光基团直接连接导致的荧光猝灭	光致发光	光学生物传感器、光学成像	[39]

2 多功能金纳米粒子在癌症诊疗中的应用

金纳米颗粒可以在纳米尺度上合成,具有独特的生物学特性,包括高的比表面积、表面等离子体共振、易于合成和稳定的性质,在治疗、成像、生物医学设备和癌症诊断领域具有重要的地位。与其他纳米材料相比,金纳米粒子拥有更好的光热效果、更高的成像能力、方便修饰合成等优点。因此,这里对多功能化的金纳米粒子复合材料在癌症诊断与治疗方面的应用进行了总结。

2.1 多功能金纳米粒子在癌症诊断中的应用

近年来,多功能纳米颗粒复合材料合成和应用的报道受到广泛关注。人们普遍认为,多功能纳米颗粒复合材料结合了分析、诊断和治疗能力^[40]。其中,金纳米粒子(纳米棒、纳米笼和纳米壳等)由于其生物惰性和可调控的光学特性而被认为是癌症治疗的最佳光成像纳米颗粒^[41,42]。

光成像是癌症诊断中的一种新方法,将具有良好膜通透性和光稳定性的小分子荧光探针靶向运输到肿瘤部位或可导致癌症发生的其他部位,通过自发荧光达到症状的精准可视化,有助于改善预后^[43]。其中数以百万计的功能化金纳米颗粒被特异性地注射到肿瘤中,在那里它们特异性地与癌细胞结合并散射发光,使医生更容易识别肿瘤和健康细胞^[44,45]。Liu 等^[46]开发了一种简单的方法来制造一种具有核心/卫星形态的三元异质结构放射增敏剂(SeAuFe-EpC),以实现多模态成像引导的癌症放疗功能。Zhang 等^[47]使用基于红色荧光素酶(RfLuc)的生物发光(BL)标签修饰 AuNPs,用于 CT/BL 双峰成像,以跟踪小鼠特发性模型中的移植细胞肺纤维化(IPF),该技术结合了 CT 和 BL 成像,可以实现原位可视化,识别移植细胞的分布和存活情况。2010 年,在移植乳腺肿瘤的小鼠体内测试了一种类似由二氧化硅、金纳米球、磁性纳米颗粒,并与抗肿瘤抗体和多氟胺偶联的纳米复合物,证明了红外荧光和磁共振断层扫描诊断的有效性。在注射后 72 h 内,测定了纳米颗粒在器官和系统中的生物分布,证实了 AuNPs 在肿瘤中的选择性积累^[48,49]。另外,钆功能化金纳米颗粒可作为 MRI 造影剂通过影响弛豫度对肿瘤原因(如血管渗漏和不良淋巴引流)进行追踪与反馈,也可运用多模态成像正电子发射断层扫描/计算机断层扫描(PET/CT)来观察肿瘤的形态(CT)和代谢(PET)从而分析不同癌症的进展^[50],如图 6 所示。

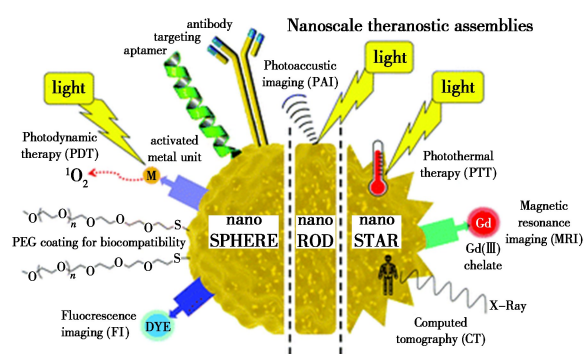


图 6 钆功能化金纳米球的多功能性示意图^[50]

Fig.6 Schematic illustration of the versatility of gadolinium functionalized gold nanospheres^[50]

随着时间的推移,聚集物不断被运输到肿瘤区域,从而增强了磁共振(MR)信号和表面增强共振拉曼光谱(SERS)信号。因此,MR 信号可用于诊断,而 SERS 信号可用于手持拉曼扫描仪指导肿瘤切除。因此,Ruan 等^[51]建立了 AuNPs-AK&CABT 聚合物,并能在体外条件下实现聚集。体内荧光成像和光声成像(PA)显示,AuNPs-AK&CABT 可以选择性地在胶质瘤部位积累。因此,AuNPs-AK&CABT 系统可以实现对胶质瘤的精确诊断。

Jin 等^[52]合成了在四氧化三铁表面包被活性氧(ROS)聚合物脂质过氧化氢(PLHP),然后在 Au 表面包被聚乙二醇的 Fe₃O₄-Au Janus 纳米复合物。随后,这种多功能的 Fe₃O₄-Au Janus 纳米复合物组装成双层囊泡,将 DOX 装载在囊泡腔中。在酸性肿瘤环境下可以触发囊泡分解成单个 Janus 纳米复合物,从而促进 PLHP 与释放的亚铁离子(Fe²⁺)在细胞内发生反应,促进局部 ROS 的生成。与对照组相比,接受 ROS 和 DOX 联合治疗的小鼠肿瘤明显消融,MRI 成像也进一步证实了这一点。因此,该多功能纳米平台不仅可以作为药物载体运输药物,还可以实现 MRI、PA、PET 等多模态成像。

2.2 多功能金纳米粒子在癌症治疗中的应用

传统的化疗药物给药方法,即口服或静脉给药,导致药物在全身传播,只有一小部分药物到达肿瘤部位。然而,这可能会对健康的组织和器官产生副作用。这一问题可以通过靶向给药方法来规避。纳米颗粒的发展为药物传递开辟了巨大的可能性。由于它们的体积小,可以有效地通过毛细血管到达目标细胞。化疗药物可以附着在纳米颗粒上,因此将一直用于治疗癌症的甲氨蝶呤

(MTX)与金纳米颗粒偶联后,与游离 MTX 相比,对许多肿瘤细胞系表现出更高的细胞毒性。观察到 MTX 在与金纳米颗粒结合时以更快的速度和更高的水平在肿瘤细胞中积累。另一种药物 DOX 通过酸不稳定连接子与金纳米颗粒结合时,对多重耐药乳腺癌细胞系的毒性增强,从而在一定程度上克服了多重耐药性^[53],如图 7 所示。这是由于金纳米颗粒拴系药物的摄取增强,随后在细胞内反应性释放^[3]。

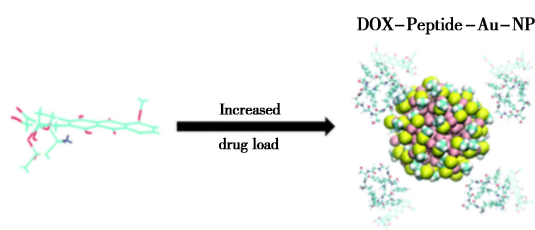


图 7 金纳米粒子作为药物载体负载阿霉素示意图^[53]

Fig.7 Schematic diagram of doxorubicin supported by gold nanoparticles as drug carriers^[53]

除此之外,化疗药物也可以被动或主动地靶向到肿瘤部位。肿瘤组织通常有一个渗漏的血管系统,这使得纳米颗粒很容易积累。这也被称为增强渗透和保留(EPR)效应。这种形式的被动靶向利用了肿瘤组织的病理生理特性。然而,这种方法也有一定的局限性,包括任意靶向性和药物在肿瘤细胞中的低效分散性。在主动靶向中,肿瘤特异性生物标志物(如单克隆抗体、适配体、肽和维生素)与纳米颗粒表面偶联形成复合物^[54,55]。这些复合物与肿瘤细胞上的受体相互作用,从而实现药物的内吞作用和随后的释放。因此,与被动靶向方法相比,主动靶向提供了更高的内吞可能性^[56],如图 8 所示。

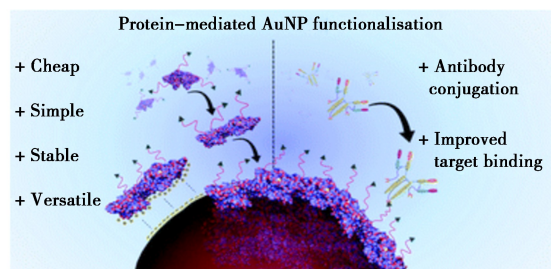


图 8 单克隆抗体与金纳米球偶联示意图^[56]

Fig.8 Schematic diagram of conjugation of monoclonal antibody with gold nanospheres^[56]

Chen 等^[57]设计了一种基于 AuNP 的 pH 响应的药物递送系统。将 pH 响应的抗肿瘤药物 AD-Hyd-DOX 和肿瘤靶向肽 AD-PEG8-GRGDS 通

过自组装同时修饰在 AuNP@CD 上,得到了多功能 AuNP@CD-AD-DOX/RGD 纳米复合材料。这一复合纳米粒子可通过 RGD 增加肿瘤细胞对其的摄入量,并且在肿瘤微环境的酸性条件下释放负载的药物,可显著地抑制肿瘤细胞的生长。多功能可生物降解的聚乳酸-甘脲纳米颗粒封装罗丹明(一种药物模型),并依次被磁壳和金壳包覆,允许 pH 控制的药物递送和增强磁共振对比。采用聚乳酸-甘脲纳米颗粒包覆 DOX 和金半壳涂层实现联合 PT 治疗的靶向给药^[58]。Sun 等^[59]利用热敏感多肽修饰金纳米粒子在高温下进行自组装形成金纳米球组装体,该组装体表现出强烈的近红外光吸收和高光热效应,这些特性使其实现了肿瘤的断层扫描成像和光热治疗的双重功能。

光动力疗法(PDT)是另一种形式的癌症治疗方法,它利用来自组织的光、光敏剂和氧气。在 PDT 的情况下,将卟啉等光敏剂静脉注射到组织中,并被特定波长激发,导致能量转移,产生活性氧(ROS)并通过细胞凋亡导致细胞死亡^[60]。例如,AuNPs 包覆二氧化硅壳掺杂银纳米粒子、适配体和 PD 染料通过联合 PDT 和 PTT 用于靶向递送纳米颗粒进入癌细胞^[46]。

癌症的联合治疗包括多种药物的组合和多种方式的组合,包括化疗、放疗、光动力疗法、光热疗法、免疫疗法和基因疗法等。多种模式的协同作用不仅增强了治疗效果,而且解决了单一药物使用产生的许多问题(包括耐药性、肿瘤复发、全身毒性)^[61],如图 9 所示。

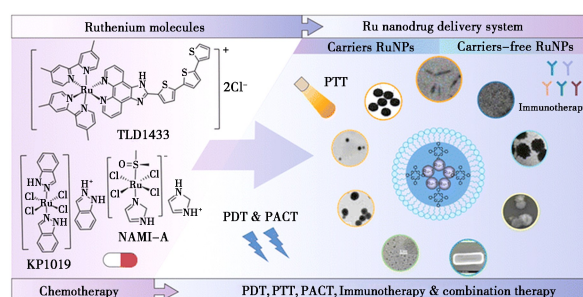


图 9 金纳米粒子联合疗法示意图^[61]

Fig.9 Schematic diagram of gold nanoparticles combination therapy^[61]

3 多功能金纳米粒子在临床中的应用

目前 FDA 已经批准了少数基于金纳米颗粒的技术用于药物的诊断和治疗目的^[63]。金纳米

颗粒的细胞毒性高度依赖于颗粒的大小和形态、环境和生产的方法^[64]。Kharlamov 等^[16]研究了两种金纳米颗粒治疗动脉粥样硬化的安全性和可行性。第一种是含硅、金纳米颗粒的 PTT 方法;第二种是含硅、金、铁纳米颗粒的磁性导航方法。实验结果表明,使用金-硅纳米颗粒的 PTT 方法与冠状动脉粥样硬化的显著消退和临床实践中可接受的安全性水平相关。CNM-Au8 是 Clene 纳米药物开发的一种金纳米晶体悬浮液药物,用于治疗脱髓鞘疾病视神经脊髓炎(NMO)。一项随机对照试验正在健康个体中进行,以评估 CNM-Au8 的安全性、耐受性和药代动力学。目前另一项基于金纳米颗粒的临床试验正在进行中,目的是评估一种肿瘤学新方法的可行性,包括使用纳米传感器阵列来识别胃疾病。已有研究表明,纳米传感器阵列可以提供缺失的非侵入性筛查工具来区分胃癌和相关的癌前病变^[65]。

4 结论与展望

综上所述,金纳米粒子因被聚合物修饰从而使其具有多种性能,可进一步提高癌症的诊断和治疗效果。其中,靶向联合治疗癌症的金纳米粒子复合物的制备方法多种多样,药物载体与生物成像应用方面也越来越多受到科学家们的广泛关注,极大地拓宽了金纳米粒子在体内外的应用,但其仍然存在一些挑战。在靶向治疗癌症方面,AuNPs 复合物会从溶酶体、内质和线粒体等特定亚细胞位点发生逃逸,或者与生物分子之间相互作用发生聚集从而干扰体内正常功能,进而导致治疗效果差。在光稳定方面,AuNPs 复合物受到激光照射不仅与环境有关,还与体内生物分子间的不良反应有关,造成光学效果弱。另外,金纳米粒子治疗体系在联合治疗癌症中的机制尚不明确。并且,多功能金纳米粒子治疗平台未显示出更好的临床治疗效果。因此,为了提供更全面、更切合实际的金纳米粒子治疗平台,可以通过与胞内分子共价结合并控制 AuNPs 的浓度、分散性和稳定性去探索该治疗平台的医学潜力。

参考文献:

- [1] WANG J J, LEI K F, HAN F. Tumor microenvironment: Recent advances in various cancer treatments [J]. *Eur. Rev. Med. Pharmacol.*, 2018, **22**(12): 3 855-3 864.
- [2] SAKTHI D R, GIRIGOSWAMI A, SIDDHARTH M, et al. Applications of gold and silver nanoparticles in theranostics [J]. *Appl. Biochem. Biotech.*, 2022, **194**(9): 4 187-4 219.
- [3] SINGH P, PANDIT S, MOKKAPATI V R S S, et al. Gold nanoparticles in diagnostics and therapeutics for human cancer [J]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, **19**(7): 1 979.
- [4] LIM Z Z J, LI J E J, NG C T, et al. Gold nanoparticles in cancer therapy [J]. *Acta Pharmacol. Sin.*, 2011, **32**(8): 983-990.
- [5] BAI X, WANG Y, SONG Z, et al. The basic properties of gold nanoparticles and their applications in tumor diagnosis and treatment [J]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, **21**(7): 2 480.
- [6] PARK J H, CHOE H S, KIM S W, et al. Silica-capped and gold-decorated silica nanoparticles for enhancing effect of gold nanoparticle-based photothermal therapy [J]. *Tissue Eng. Regen. Med.*, 2022, **19**(6): 1 161-1 168.
- [7] CURRY T, KOPELMAN R, SHILO M, et al. Multifunctional theranostic gold nanoparticles for targeted CT imaging and photothermal therapy [J]. *Contrast Media Mol. I.*, 2014, **9**(1): 53-61.
- [8] SHCHERBAKOV V, DENISOV S A, MOSTAFAVI M. A mechanistic study of gold nanoparticles catalysis of O₂ reduction by ascorbate and hydroethidine, investigating reactive oxygen species reactivity [J]. *RSC Adv.*, 2023, **13**(13): 8 557-8 563.
- [9] MIESZAWSKA A J, MULDER W J, FAYAD Z A, et al. Multifunctional gold nanoparticles for diagnosis and therapy of disease [J]. *Mol. Pharmaceut.*, 2013, **10**(3): 831-847.
- [10] KHLEBTSOV N, BOGATYREV V, DYKMAN L, et al. Analytical and theranostic applications of gold nanoparticles and multifunctional nanocomposites [J]. *Theranostics*, 2013, **3**(3): 167-180.
- [11] WANG L, SHRESTHA B, BREY E M, TANG L. Gold nanomaterial system that enables dual photothermal and chemotherapy for breast cancer [J]. *Pharmaceutics*, 2023, **15**(9): 2 198.
- [12] WEISSLEDER R. A clearer vision for in vivo imaging [J]. *Nat. Biotechnol.*, 2001, **19**(4): 316-317.
- [13] LI X, ZHANG Y, LIU G, et al. Recent progress in the applications of gold-based nanoparticles towards tumor-targeted imaging and therapy [J]. *RSC Adv.*, 2022, **12**(13): 7 635-7 651.
- [14] ZHANG L, LIU C, GAO Y, et al. ZD2-engineered gold nanostar@ metal-organic framework nanoprobe for T1-weighted magnetic resonance imaging and photothermal therapy specifically toward triple-negative breast cancer [J]. *Adv. Healthc. Mater.*, 2018, **7**(24): e1 801 144.
- [15] PITSILLIDES C M, JOE E K, WEI X, et al. Selective cell targeting with light-absorbing microparticles and nanop-

- articles[J]. *Biophys. J.*, 2003, **84**(6): 4 023-4 032.
- [16] KHARLAMOV A N, TYURNINA A E, VESELOVA V S, et al. Silica-gold nanoparticles for atheroprotective management of plaques: Results of the NANOM-FIM trial[J]. *Nanoscale*, 2015, **7**(17): 8 003-8 015.
- [17] CAI Z, ZHANG Y, HE Z, et al. NIR-triggered chemophotothermal therapy by thermosensitive gold nanostar@mesoporous silica@liposome-composited drug delivery systems[J]. *ACS Appl. Bio. Mater.*, 2020, **3**(8): 5 322-5 330.
- [18] RENGAN A K, BUKHARI A B, PRADHAN A, et al. In vivo analysis of biodegradable liposome gold nanoparticles as efficient agents for photothermal therapy of cancer[J]. *Nano Lett.*, 2015, **15**(2): 842-848.
- [19] BOTELLA P, ORTEGA I, QUESADA M, et al. Multifunctional hybrid materials for combined photo and chemotherapy of cancer[J]. *Dalton T.*, 2012, **41**: 9 286-9 296.
- [20] FALES A M, YUAN H, VO-DINH T. Silica-coated gold nanostars for combined surface-enhanced Raman scattering (SERS) detection and singlet-oxygen generation: A potential nanoplatform for theranostics [J]. *Langmuir*, 2011, **27**: 12 186-12 190.
- [21] VANKAYALA R, LIN C C, KALLURU P, et al. Gold nanoshells-mediated bimodal photodynamic and photothermal cancer treatment using ultra-low doses of near infra-red light[J]. *Biomaterials*, 2014, **35**: 5 527-5 538.
- [22] KHLEBTSOV B N, TUCHINA E S, KHANADEEV V A, et al. Enhanced photoinactivation of staphylococcus aureus with nanocomposites containing plasmonic particles and hematoporphyrin [J]. *J. Biophotonics*, 2013, **6**: 338-351.
- [23] HUANG P, BAO L, ZHANG C, et al. Folic acid-conjugated silica-modified gold nanorods for X-ray/CT imaging-guided dual-mode radiation and photo-thermal therapy [J]. *Biomaterials*, 2011, **32**(36): 9 796-9 809.
- [24] AYALA-OROZCO C, URBAN C, KNIGHT M W, et al. Au nanomatryoshkas as efficient near-infrared photothermal transducers for cancer treatment: Benchmarking against nanoshells[J]. *ACS Nano*, 2014, **8**: 6 372-6 381.
- [25] ADNAN R H, ANDERSSON G G, POLSON M I J, et al. Factors influencing the catalytic oxidation of benzyl alcohol using supported phosphine-capped gold nanoparticles[J]. *Catal. Sci. Technol.*, 2015, **5**: 1 323-1 333.
- [26] DICKERSON E B, DREADEN E C, HUANG X, et al. Gold nanorod assisted near-infrared plasmonic photothermal therapy (PPTT) of squamous cell carcinoma in mice[J]. *Cancer Lett.*, 2008, **269**(1): 57-66.
- [27] FREESE C, UNGER R E, DELLER R C, et al. Uptake of poly(2-hydroxypropylmethacrylamide)-coated gold nanoparticles in microvascular endothelial cells and transport across the blood-brain barrier [J]. *Biomater. Sci.*, 2013, **1**(8): 824-833.
- [28] CHEN R, ZHENG X, QIAN H, et al. Combined near-IR photothermal therapy and chemotherapy using gold-nanorod/chitosan hybrid nanospheres to enhance the antitumor effect[J]. *Biomater. Sci.*, 2013, **3**: 285-293.
- [29] CHEN R, WANG X, YAO X, et al. Near-IR-triggered photothermal/photodynamic dual-modality therapy system via chitosan hybrid nanospheres [J]. *Biomaterials*, 2013, **34**: 8 314-8 322.
- [30] HU Y, CHEN Q, DING Y, et al. Entering and lighting up nuclei using hollow chitosan-gold hybrid nanospheres [J]. *Adv. Mater.*, 2009, **21**: 3 639-3 643.
- [31] KIM J, PARK S, LEE J E, et al. Designed fabrication of multifunctional magnetic gold nanoshells and their application to magnetic resonance imaging and photothermal therapy [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, **45**: 7 754-7 758.
- [32] WU C H, COOK J, EMELIANOV S, et al. Multimodal magneto-plasmonic nanoclusters for biomedical applications[J]. *Adv. Funct. Mater.*, 2014, **24**: 6 862-6 871.
- [33] HOU W, XIA F, ALFRANCA G, et al. Nanoparticles for multi-modality cancer diagnosis: Simple protocol for self-assembly of gold nanoclusters mediated by gadolinium ions[J]. *Biomaterials*, 2017, **120**: 103-114.
- [34] ALFREDO S, PAREDES K O, RUIZ-CABELLO J, et al. Hybrid decorated core@shell janus nanoparticles as a flexible platform for targeted multimodal molecular bioimaging of cancer[J]. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2018, **10**(37): 31 032-31 043.
- [35] JU Y, ZHANG H, YU J, et al. Monodisperse Au-Fe₂C janus nanoparticles: An attractive multifunctional material for triple-modal imaging-guided tumor photothermal therapy[J]. *ACS Nano*, 2017, **11**(9): 9 239-9 248.
- [36] BARTKOWIAK D, MERK V, REITER-SCHERER V U, et al. Porous MgF₂-over-gold nanoparticles (MON) as plasmonic substrate for analytical applications[J]. *RSC Adv.*, 2016, **6**: 71 557-71 566.
- [37] WANG K, SUN D W, PU H, et al. A rapid dual-channel readout approach for sensing carbendazim with 4-amino-benzenethiol-functionalized core-shell Au@Ag nanoparticles[J]. *Analyst*, 2020, **145**(5): 1 801-1 809.
- [38] HUANG C J, CHU S H, LI C H, et al. Surface modification with zwitterionic cysteine betaine for nanoshell-assisted near-infrared plasmonic hyperthermia[J]. *Colloid. Surface. B*, 2016, **145**: 291-300.
- [39] MOULI M S S V, TAMRAKAR A, PANDEY M D, et al. The nucleobase assisted pyrene functionalization of gold nanoparticles[J]. *New J. Chem.*, 2021, **45**(21): 9 478-

- 9 482.
- [40] 毛安丽, 王海波. DNA 模板荧光金属纳米团簇的合成及应用[J]. 化学试剂, 2023, **45**(4): 25-33.
- [41] SEKAR R, BASAVEGOWDA N, THATHAPUDI J J, et al. Recent progress of gold-based nanostructures towards future emblem of photo-triggered cancer theranostics: A special focus on combinatorial phototherapies[J]. *Pharmaceutics*, 2023, **15**(2): 433.
- [42] SOWMIYA P, DHAS T S, INBAKANDAN D, et al. Optically active organic and inorganic nanomaterials for biological imaging applications: A review[J]. *Micron*, 2023, **172**: 103 486.
- [43] 杨科, 刘莹, 王佩佩, 等. 新型近红外荧光探针成像细胞肺纤维化过程粘度变化[J]. 化学试剂, 2023, **45**(4): 8-13.
- [44] KUMAR V, BHATT D, SARUCHI, et al. Luminescence nanomaterials for biosensing applications[J]. *Luminescence*, 2023, **38**(7): 1 011-1 025.
- [45] NONAPPA. Luminescent gold nanoclusters for bioimaging applications[J]. *Beilstein J. Nanotech.*, 2020, **11**: 533-546.
- [46] LIU H, LIN W, HE L, et al. Radiosensitive core/satellite ternary heteronanostructure for multimodal imaging-guided synergistic cancer radiotherapy[J]. *Biomaterials*, 2020, **226**: 119 545.
- [47] BAO H, XIA Y, YU C, et al. CT/Bioluminescence dual-modal imaging tracking of mesenchymal stem cells in pulmonary fibrosis[J]. *Small*, 2019, **15**(46): e1 904 314.
- [48] BARDHAN R, CHEN W, PEREZ-TORRES C, et al. Nanoshells with targeted simultaneous enhancement of magnetic and optical imaging and photothermal therapeutic response[J]. *Adv. Funct. Mater.*, 2009, **19**: 3 901-3 909.
- [49] BARDHAN R, CHEN W, BARTELS M, et al. Tracking of multimodal therapeutic nanocomplexes targeting breast cancer in vivo[J]. *Nano Lett.*, 2010, **10**: 4 920-4 928.
- [50] PERRY H L, BOTNAR R M, WILTON-ELY J D, et al. Gold nanomaterials functionalised with gadolinium chelates and their application in multimodal imaging and therapy[J]. *Chem. Commun.*, 2020, **56**(29): 4 037-4 046.
- [51] RUAN S, HU C, TANG X, et al. Increased gold nanoparticle retention in brain tumors by in Situ enzyme-induced aggregation[J]. *ACS Nano*, 2016, **10**(11): 10 086-10 098.
- [52] JIN C, QU Y, WANG M, et al. Aqueous solution-based Fe₃O₄ seed-mediated route to hydrophilic Fe₃O₄-Au janus nanoparticles[J]. *Langmuir*, 2016, **32**(18): 4 595-4 601.
- [53] EXNER K S, IVANOVA A. A doxorubicin-peptide-gold nanoparticle conjugate as a functionalized drug delivery system: Exploring the limits[J]. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2022, **24**(24): 14 985-14 992.
- [54] LIU X, ZHANG Q, KNOLL W, et al. Rational design of functional peptide-gold hybrid nanomaterials for molecular interactions[J]. *Adv. Mater.*, 2020, **32**(37): e2 000 866.
- [55] CHEN W, ZHANG F, JU Y, et al. Gold nanomaterial engineering for macrophage-mediated inflammation and tumor treatment[J]. *Adv. Healthc. Mater.*, 2021, **10**(5): e2 000 818.
- [56] RICHARDS D A, THOMAS M R, SZIJJ P A, et al. Employing defined bioconjugates to generate chemically functionalised gold nanoparticles for in vitro diagnostic applications[J]. *Nanoscale*, 2021, **13**(27): 11 921-11 931.
- [57] CHEN W H, LEI Q, LUO G F, et al. Rational design of multifunctional gold nanoparticles via host-guest interaction for cancer-targeted therapy[J]. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2015, **7**(31): 17 171-17 180.
- [58] LEE S M, PARK H, YOO K H. Synergistic cancer therapeutic effects of locally delivered drug and heat using multifunctional nanoparticles[J]. *Adv. Mater.*, 2010, **22**: 4 049-4 053.
- [59] SUN M, PENG D, HAO H, et al. Thermally triggered in situ assembly of gold nanoparticles for cancer multimodal imaging and photothermal therapy[J]. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2017, **9**(12): 10 453-10 460.
- [60] GAMALEIA N F, SHTON I O. Gold mining for PDT: Great expectations from tiny nanoparticles[J]. *Photodiagn. Photodyn.*, 2015, **12**(2): 221-231.
- [61] CHOUBDAR N, AVIZHEH S, KARIMIFARD S A. Recent advances in efficacy of using doxorubicin gold nanoparticles for chemo-, radio-, photothermal, and photodynamic therapy[J]. *Curr. Drug Deliv.*, 2022, **19**(7): 745-762.
- [62] LU Y, ZHU D, LE Q, et al. Ruthenium-based antitumor drugs and delivery systems from monotherapy to combination therapy[J]. *Nanoscale*, 2022, **14**(44): 16 339-16 375.
- [63] MILAN J, NIEMCZYK K, KUS-LIŚKIEWICZ M. Treasure on the earth-gold nanoparticles and their biomedical applications[J]. *Materials (Basel)*, 2022, **15**(9): 3 355.
- [64] DENG J, YAO M, GAO C. Cytotoxicity of gold nanoparticles with different structures and surface-anchored chiral polymers[J]. *Acta Biomater.*, 2017, **53**: 610-618.
- [65] XU Z Q, BROZA Y Y, IONSECU R, et al. A nanomaterial-based breath test for distinguishing gastric cancer from benign gastric conditions[J]. *Br. J. Cancer*, 2013, **108**(4): 941-950.