

[文章编号] 1674-8115(2011)10-1461-04

• 综述 •

金纳米颗粒在肿瘤显像和治疗领域中的应用

徐文才, 李萍, 傅深

(上海交通大学附属第六人民医院放疗科, 上海 200233)

[摘要] 随着纳米技术的发展,各种纳米级物质在生物医学领域的应用层出不穷,尤其是金纳米颗粒(GNP)正逐步涉足肿瘤显像及治疗领域。分子水平的GNP可以克服生物屏障,优先汇聚于肿瘤细胞中,并且能携带探测信号或治疗物质,通过与各种肿瘤特异性标志物相耦联能够特异性识别肿瘤细胞,同时利用GNP的特殊物理特性,将对肿瘤的诊断、治疗和监测带来新的突破。

[关键词] 金纳米颗粒; 肿瘤; 放射治疗

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2011.10.023

[中图分类号] TB383

[文献标志码] A

Application of gold nanoparticles in tumor imaging and therapy

XU Wen-cai, LI Ping, FU Shen

(Department of Radiation Oncology, the Sixth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China)

[Abstract] With the development of nanotechnology, a variety of nanomaterials, gold nanoparticles (GNP) in particular, are gradually involved in tumor imaging and therapy. GNP at the molecular level can overcome the biological barriers to pool in tumor cells with priority, and carry the detection signal or drugs to specifically recognise tumor cells through coupling with tumor-specific markers. Meanwhile, GNP have special physical properties, which will bring new breakthroughs to tumor diagnosis, treatment and monitoring.

[Key words] gold nanoparticle; cancer; radiotherapy

纳米颗粒主要包括半导体量子点、磁性纳米颗粒、聚合物颗粒和金纳米颗粒(gold nanoparticles, GNP)等。相比于其他纳米物质,GNP在大小、形状、构造、修饰及光学特性的可调性等方面都更具操控性。而且GNP因其独特的光学特性,成熟的合成和耦联技术,及良好的生物安全性在生物领域更具应用性。GNP可以通过共价或非共价与各种配体相耦联,例如DNA、多肽和抗体等,对肿瘤细胞起到特异性靶向作用。从尺寸上考虑几个至100纳米不等的GNP也是一种适合与生物系统相结合的理想探针。可调的化学性质进一步推动了GNP与生物宿主之间的结合,这为纳米材料在肿瘤的药物释放、诊断、成像和光热治疗等领域开启了一个新的方向^[1]。

1 GNP的光学特性

GNP拥有独特的表面等离子共振效应,这是在肿瘤诊疗方面得到了广泛研究和利用的基础。GNP有多种形式,如球状、立方状、棒状、笼状和壳状等。

不同形状的纳米颗粒会有不同的物理特征,如10 nm的金纳米球表面等离子共振吸收峰在520 nm左右。增加颗粒的大小可带来吸收峰的轻度红移,48.3 nm和99.4 nm的GNP最大吸收峰分别为533 nm和575 nm,但是通过改变纳米颗粒的形状,如棒状可使其对近红外的吸收峰增至650~900 nm^[2]。棒状GNP具有横向和纵向表面等离子体共振双谱峰,纵向表面等离子体共振峰位(从可见区到近红外区)取决于棒状颗粒的比率,通过控制金纳米棒比率的大小,可以实现纵向表面等离子体共振峰位置的人为调控,使其最大吸收峰与近红外的激光波长相匹配,利用连续脉冲近红外激光照射金纳米棒,可以实现皮下深层组织的成像和光热治疗^[3,4]。

2 GNP的生物适应性

2.1 表面毒性修饰

在金纳米合成过程中表面活性物质十六甲基溴化铵(cetyltrimethyl ammonium bromide, CTBA)一方

[基金项目] 上海市“科技创新行动计划”项目(09JC1411900) (Shanghai Science and Technology Innovation Action Plan, 09JC1411900)。

[作者简介] 徐文才(1984—),男,硕士生,电子信箱: xu0706002@163.com

[通信作者] 傅深,电子信箱: shen-fu@hotmail.com。

China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

面可以起到稳定和保护纳米粒子的作用,另一方面却给纳米颗粒的生物应用带来高毒性,严重限制了其在生物医学中的应用^[5,6]。目前,表面修饰主要有两种途径:一种是利用有机或无机材料直接包裹纳米颗粒,如二氧化硅^[7];另一种是将一些分子化合物与纳米颗粒表面化学键结合进行表面修饰,如聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)修饰等。GNP 更适合用 PEG 进行修饰,其主要作用是提高纳米颗粒的生物相容性和稳定性,延长其在血液中的滞留时间^[8]。Cai 等^[9]在肿瘤血管结构显像的研究中发现:PEG 修饰的 38 nm 大小的 GNP 具有良好的生物适应性,在注射后的 24 h 内,可有效地作为血管增强显像剂,对小鼠并无不良反应。但是目前有研究显示将修饰后的 GNP 通过气管灌注途径引入体内时,可引起轻微肺部炎症^[10]。金纳米的毒性还具有细胞依赖性,不同细胞有不同的耐受性,如在同一单独 GNP 的作用下,GNP 可引起肺腺癌 A549 细胞凋亡,而对幼年仓鼠肾细胞 BHK21 和人肝癌细胞 HepG2 两种细胞系却并无影响^[11]。

2.2 代谢动力和生物分布

当纳米颗粒进入机体后大多是通过肝脏、脾脏和肾脏清除,为提高金纳米靶向肿瘤组织的效率,必须对它的一些理化特征进行控制,包括形状、大小、电荷和表面化学性质等,这些都能够影响纳米颗粒的代谢动力和生物分布情况。肿瘤组织自身的一些内在特征,如有漏洞的肿瘤毛细血管系统所引起的高渗透性,也为纳米颗粒的摄取提供便利。纳米颗粒不但要足够小以避免网状内皮系统(reticuloendothelial system, RES)细胞的摄取,还要足够大来避免肾脏的快速清除。活体研究^[12]显示,直径 10~250 nm 的球形 GNP 主要被肝脏和脾脏摄取,因此在肝和脾疾病的诊治中可发挥一定的作用。对于某些特定肿瘤,如胶质瘤和卵巢癌,其脉管孔隙较小(7~100 nm),较小的纳米颗粒更具优势。为了有效地进入细胞,GNP 的大小应控制在 100 nm 以内,而对于进入细胞核内的则应 < 30 nm。除了颗粒的大小之外,其形状、可塑性和表面电荷都会影响其在血液中的半衰期。正电荷会使纳米颗粒非特异性地与细胞黏合;而由于吞噬细胞的作用,较强的负电荷会引起肝脏摄取的增加,所以一般推荐中性纳米颗粒^[13,14]。表面修饰是影响代谢动力和生物分布的另一重要因素,血液中的血浆蛋白容易吸附于裸体金纳米表面,形成很大的聚集体,从而影响纳米颗粒的代谢和生物分布。PEG 修饰可以减少蛋白对纳米颗粒的非特

异性吸附及肝脏的摄取。这些修饰体为纳米颗粒形成一光滑的亲水性致密壳层,可有效地减少与蛋白体的非特异性接触。同时,金纳米表面所耦联的 PEG 长度和方式都会影响到纳米颗粒的代谢和生物分布情况。通过与肿瘤细胞的特异性标志物相耦联,即可有效的实现 GNP 的靶向作用,并可延长在肿瘤内的滞留时间^[13,15]。

3 纳米颗粒在肿瘤诊疗领域中的应用

3.1 在肿瘤显像中的应用

在精确调强放射治疗中,如三维适型放射治疗,调强放射治疗和影像引导放射治疗,准确且清晰的影像对肿瘤靶区的勾画和剂量的施加具有重要意义。近几年许多研究尝试用功能影像来制定肿瘤放疗计划,虽然单光子发射计算机断层成像(single-photon emission computed tomography, SPECT)和正电子发射断层成像(positron emission tomography, PET)在区别肿瘤和正常组织时的灵敏度和特异度较高,但其空间分辨率较差。高空间分辨率在放射治疗中对提高肿瘤治疗比具有重要意义。临床常用的造影剂多是碘剂,其在血液里的半衰期较短(< 10 min),更缺乏肿瘤特异性。随着纳米技术的快速发展,多功能纳米颗粒在医学影像中的应用也越来越受重视,如半导体量子点、氧化铁纳米颗粒、碳纳米棒和 GNP。在这些纳米物质中,GNP 因其成熟的合成方式、稳定性和特殊的高 X 线吸收能力而受到越来越多的重视。GNP 对肿瘤细胞的靶向性有两种方式:被动靶向和主动靶向。被动靶向只利用渗透张力效应(permeability and tension effect, EPR),汇聚于肿瘤组织中,进而形成对肿瘤的增强显像。主动靶向是将 GNP 与肿瘤特异性靶向剂相耦联,如单克隆抗体、EGFR 和 $\alpha\beta 3$ 等,进而实现 GNP 对肿瘤细胞的主动靶向^[16,17]。和碘剂相比,GNP 对低能 X 线有更高的吸收性,在 CT 显像时受骨和组织干扰小,呈现出更好的对比度^[18]。相比于当前的小分子显像剂,GNP 具有较长的生物半衰期。Hainfeld 等^[18]在对 GNP 作为 CT 增强剂的研究中报道,在金纳米的浓度比常规碘剂低 5.7 倍的情况下,在血池显像中依然具有相对较长的血循环滞留时间。Li 等^[19]采用 2-脱氧-D-葡萄糖(2-deoxy-D-glucose, 2-DG)标记 GNP (AuNP-2-DG),作为功能靶向 CT 增强剂。体外实验显示 AuNP-2-DG 相比于单独 AuNP 或 AuNP-1-DG, CT 值(HU)显著提高,在单一 CT 扫描下即可获得高分辨率的肿瘤代谢和解剖信息。

3.2 GNP 在肿瘤靶向治疗及联合光热治疗中的应用

肿瘤靶向治疗的基础是使药物有效地进入肿瘤组织。Chen 等^[20]以约 14 nm 大小 GNP 为载体与甲氨蝶呤 (Methotrexate, MTX) 相耦联, 研究其在体外的不良反应及体内抗癌疗效, 结果显示: 与单独的 MTX 相比, 耦联 GNP 的 MTX 可迅速有效地汇聚于肿瘤细胞, 并显著降低疗效对剂量的依赖性。Goel 等^[21]也进行了类似的研究, 在 GNP 靶向作用下, 不但可以实现肿瘤药物的靶向投放, 还可以联合近红外线对肿瘤细胞进行特异性光热破坏。

独特的表面等离子共振效应使 GNP 成为光热治疗中不可或缺的材料, GNP 对光的强吸收性质, 能快速 (大约 1 ps) 将吸收光转化为热能。这种高效吸收转换光能的特性使其能进行局部加热使蛋白变性, 当这些纳米颗粒靶向性地汇聚于肿瘤组织中时, 通过近红外的激光消融可以选择性地杀死肿瘤细胞, 而对正常细胞损伤较小, 这被称为光热疗法。有研究^[2]将 20 × 78 nm 的金纳米棒与表皮生长因子受体抗体 (Anti-EGFR) 相连制成特异性探针, 在暗野显微镜下借助金纳米棒所形成的光散射可以清楚地分辨出恶性细胞, 同时在 800 nm 波长的连续近红外激光照射下, 恶性细胞仅需正常细胞一半的激光强度就可形成光热破坏。在活体实验中, 采用 PEG 修饰的金纳米壳与 NDP-MSH 相耦联, 制成特异性靶向恶性黑色素瘤细胞的探针, 在 B16/F10 恶性黑色素瘤模型中, 金纳米探针联合近红外可有效地对肿瘤进行热消融^[22]。

3.3 金纳米作为放疗增敏剂的应用

在肿瘤放射治疗中, 如何提高肿瘤照射剂量的同时降低对正常组织的伤害, 提高增益比一直是个挑战。目前主要通过影像及物理技术的提升来优化治疗计划, 如调强放射治疗等, 但是这一途径是有限和缓慢的。随着纳米技术的快速发展, GNP 作为肿瘤放射治疗增敏剂的应用越来越受重视, 由此引出 GNP 引导放射治疗 (gold nanoparticles radiation therapy, GNRT) 的概念^[23-24]。Hainfeld 等^[25]将 1.9 nm 大小的 GNP 注入动物模型后, 采用 250 kVp X 线照射, 结果显示: GNP 联合 X 线组的一年生存率显著高于单独 X 线组或单独 GNP 组 (分别为 86%、20% 和 0%)。在照射过程中 GNP 在肿瘤组织和正常组织中的聚集比例为 8:1。实验中 GNP 主要通过肾脏清除, 对老鼠并无毒性作用。

由于金的原子序数较高, 在千伏级射线的照射下, 能量吸收主要通过光电效应。GNP 对射线的吸

收系数显著高于软组织, 在靶向作用下使射线剂量沉积于肿瘤区域。这一应用对射线能量级有依赖, 总的来讲, 在低能 X 线和 γ 射线 (平均能量 < 100 keV) 下, GNP 与光子在肿瘤区域发生光电效应, 这是目前研究认为产生能量沉积的主要物理机制。但由于低能 X 线和 γ 射线对人体组织的穿透力较弱, 因此 GNRT 的实施主要通过近距离照射, 而非外照射来实现, 除非肿瘤位于深度 < 3 cm 的表浅位置^[23-24]。在兆伏级射线 (如直线加速器) 下, 这种重原子物质对射线的吸收系数和软组织是基本无差异的。但也有研究显示, 在高能电子线 (MeV) 下, GNP 对照射依然起到增敏作用。Chang 等^[26]将 13 nm 大小的 GNP 注入恶性黑色素瘤模型体内后采用 6 MeV 电子线照射 (剂量为 25 Gy), 结果显示: GNP 联合射线组的肿瘤体积倍增和生存时间明显长于单一射线组或纳米颗粒组。GNP 对射线的增敏作用还依赖于有效进入肿瘤细胞的颗粒数量, Chithrani 等^[27]研究显示, 50 nm 大小的纳米颗粒具有较好的细胞摄取性, 在 220 kVp 射线的照射下, 50 nm GNP 的增敏因子为 1.43, 而 14 和 17 nm GNP 分别为 1.20 和 1.26。

虽然目前 GNP 还存在许多迫切需要解决的问题, 如 GNP 合成成本较高、表面 CTBA 毒性尚未能完全去除或替代、稳定性和生物安全性还要进一步的优化和提高、放射治疗中的增敏机制还不十分明确等, 但作为一种临床肿瘤显像和治疗的实用探针, 其在肿瘤的诊疗领域将有着更加广阔的应用前景。

[参考文献]

- [1] Wang M, Thanou M. Targeting nanoparticles to cancer [J]. *Pharmacol Res*, 2010, 62(2): 90-99.
- [2] Huang X, El-Sayed IH, Qian W, et al. Cancer cell imaging and photothermal therapy in the near-infrared region by using gold nanorods [J]. *J Am Chem Soc*, 2006, 128(6): 2115-2120.
- [3] Huang X, El-Sayed IH, El-Sayed MA. Applications of gold nanorods for cancer imaging and photothermal therapy [J]. *Methods Mol Biol*, 2010, 624: 343-357.
- [4] Yu YY, Chang SS, Lee CL, et al. Gold nanorods: electrochemical synthesis and optical properties [J]. *J Phys Chem B*, 1997, 101(34): 6661-6664.
- [5] Juste JP, Santos IP, Liz-Marzan LM, et al. Gold nanorods: synthesis, characterization and applications [J]. *Coord Chem Rev*, 2005, 249: 1870-1901.
- [6] Connor EE, Mwamuka J, Gole A, et al. Gold nanoparticles are taken up by human cells but do not cause acute cytotoxicity [J]. *Small*, 2005, 1(3): 325-327.
- [7] Zijlstra P, Chon JWM, Gu M. Effect of heat accumulation on the dynamic range of a gold nanorod doped polymer nanocomposite for

- optical laser writing and patterning [J]. *OSA*, 2007, 19(15): 12151–1260.
- [8] Niidome T, Yamagata M, Okamoto Y, et al. PEG-modified gold nanorods with a stealth character for *in vivo* applications [J]. *Contr Release*, 2006, 114: 343–347.
- [9] Cai QY, Kim SH, Choni KS, et al. Colloidal gold nanoparticles as a blood-pool contrast agent for X-ray computed tomography in mice [J]. *Invest Radiol*, 2007, 42(12): 797–806.
- [10] Gosens I, Post JA, de la Fonteyne LJ, et al. Impact of agglomeration state of nano- and submicron sized gold particles on pulmonary inflammation [J]. *Part Fib Toxicol*, 2010, 7(1): 37.
- [11] Patra HK, Banerjee S, Chaudhuri U, et al. Cell selective response to gold nanoparticles [J]. *Nanomedicine*, 2007, 3(2): 111–119.
- [12] Kong G, Braun RD, Dewhirst MW. Hyperthermia enables tumor-specific nanoparticle delivery: effect of particle size [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(16): 4440–4445.
- [13] Melancon M, Lu W, Li C. Gold-based magneto/optical nanostructures: challenges for *in vivo* applications in cancer diagnostics and therapy [J]. *Mater Res Bull*, 2009, 34(6): 415–421.
- [14] Li SD, Huang L. Pharmacokinetics and biodistribution of nanoparticle [J]. *Mol Pharm*, 2008, 5(4): 496–504.
- [15] Paciotti GF, Myer L, Weinreich D, et al. Colloidal gold: a novel nanoparticle vector for tumor directed drug delivery [J]. *Drug Deliv*, 2004, 11(3): 169–183.
- [16] Melancon MP, Lu W, Yang Z, et al. *In vitro* and *in vivo* targeting of hollow gold nanoshells directed at epidermal growth factor receptors for photothermal ablation therapy [J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(6): 1730–39.
- [17] Li ZM, Huang P, Zhang XJ, et al. RGD-conjugated dendrimer-modified gold nanorods for *in vivo* tumor targeting and photothermal therapy [J]. *Mol Pharm*, 2009, 7(1): 94–104.
- [18] Hainfeld JF, Slatkin DN, Focella TM, et al. Gold nanoparticles: a new X-ray contrast agent [J]. *Br J Radiol*, 2006, 79(939): 248–253.
- [19] Li J, Chaudhary A, Chmura SJ, et al. A novel functional CT contrast agent for molecular imaging of cancer [J]. *Phys Med Biol*, 2010, 55(15): 4389–4397.
- [20] Chen YH, Tsai CY, Huang PY, et al. Methotrexate conjugated to gold nanoparticles inhibits tumor growth in a syngeneic lung tumor model [J]. *Mol Pharm*, 2007, 4(5): 713–722.
- [21] Goel R, Shah N, Visaria R, et al. Biodistribution of TNF- α -coated gold nanoparticles in an *in vivo* model system [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2009, 4(4): 401–410.
- [22] Lu W, Xiong C, Zhang G, et al. Targeted photothermal ablation of murine melanomas with melanocyte-stimulating hormone analog-conjugated hollow gold nanospheres [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(3): 876–886.
- [23] Cho SH, Jones BL, Krishnan S. The dosimetric feasibility of gold nanoparticle-aided radiation therapy (GNRT) via brachytherapy using low-energy gamma-/x-ray sources [J]. *Phys Med Biol*, 2009, 54(16): 4889–4905.
- [24] Jones B, Krishnan S, Cho SH. Estimation of microscopic dose enhancement factor around gold nanoparticles by Monte Carlo calculations [J]. *Med Phys*, 2010, 37(7): 3809–3816.
- [25] Hainfeld JF, Slatkin DN, Smilowitz HM. The use of gold nanoparticles to enhance radiotherapy in mice [J]. *Phys Med Biol*, 2004, 49(18): N309–N315.
- [26] Chang MY, Shiau AL, Chen YH, et al. Increased apoptotic potential and dose-enhancing effect of gold nanoparticles in combination with single-dose clinical electron beams on tumor-bearing mice [J]. *Cancer Sci*, 2008, 99(7): 1479–1484.
- [27] Chithrani DB, Jelveh S, Jalali F, et al. Gold nanoparticles as radiation sensitizers in cancer Therapy [J]. *Radiat Res*, 2010, 173(6): 719–728.

[收稿日期] 2011-02-16

[本文编辑] 朱宝渊