

·综述·

## 放射性核素标记的金纳米颗粒在肿瘤诊疗中的研究进展

乔鹏鑫 兰晓莉 王宽垠 覃春霞

华中科技大学同济医学院附属协和医院核医学科, 分子影像湖北省重点实验室, 武汉 430022

通信作者: 覃春霞, Email: [qin\\_chunxia@hust.edu.cn](mailto:qin_chunxia@hust.edu.cn)

**【摘要】** 金纳米颗粒(GNPs)由于具有独特的物理化学性质,近年来被广泛应用于生物医学领域的研究。放射性核素标记的GNPs可用于疾病的单模态和多模态分子成像,同时,利用所标记放射性核素自身的特点、GNPs自身的光热效应和放射增敏作用,或进一步负载治疗剂后,还可用于疾病的诊疗一体化。笔者对放射性核素标记的GNPs的制备及其在肿瘤诊疗中的研究进展进行综述。

**【关键词】** 放射性同位素;放射性核素显像;多模态成像;金纳米颗粒;诊疗一体化

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(81873906、81401444)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202006007-00051](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202006007-00051)

### Research progress of radionuclide-labeled gold nanoparticles in the diagnosis and treatment of tumors

Qiao Pengxin, Lan Xiaoli, Wang Kuanyin, Qin Chunxia

Department of Nuclear Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Province Key Laboratory of Molecular Imaging, Wuhan 430022, China

Corresponding author: Qin Chunxia, Email: [qin\\_chunxia@hust.edu.cn](mailto:qin_chunxia@hust.edu.cn)

**【Abstract】** Gold nanoparticles (GNPs) have been widely used in biomedical research in recent years due to their unique physical and chemical properties. Radionuclide-labeled GNPs can be used for single-model and multimodal molecular imaging of diseases. Furthermore, they can also be used for theranostics of diseases by utilizing the characteristics of the labeled radionuclide, the photothermal effect and radiosensitization of GNPs, or further loading therapeutic agents. This review mainly illustrates the preparation of radionuclide-labeled GNPs and their recent advances in the diagnosis and treatment of tumors.

**【Key words】** Radioisotopes; Radionuclide imaging; Multimodal imaging; Gold nanoparticles; Theranostics

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (81873906, 81401444)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202006007-00051](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202006007-00051)

尺寸在纳米级(通常粒径<100 nm)的材料被称为纳米颗粒<sup>[1]</sup>,其主要通过被动靶向效应和主动靶向效应进入肿瘤或其他组织,在疾病的诊疗中具有潜在的临床价值。放射性核素标记的纳米颗粒不仅可用于SPECT和PET显像,在进一步负载其他显像剂或治疗剂后,还可用于疾病的多模态成像和诊疗一体化,在生物医学领域具有广阔的应用前景<sup>[2-5]</sup>。

金纳米颗粒(gold nanoparticles, GNPs)因易于制备和具有良好的生物相容性等特性而备受关注。GNPs通常通过金盐的还原反应进行制备<sup>[6]</sup>,其形状多样,有球形、壳状、棒状和笼状等。GNPs的优良性质包括:(1)局域表面等离子体共振特性,经特定波长的光(主要是近红外光)照射后,GNPs产生强烈的光吸收,从而用于光热治疗<sup>[7]</sup>和光声成

像<sup>[8]</sup>, 通过控制 GNPs 的尺寸和形状可调节其光学特性<sup>[6]</sup>; (2) 原子序数和 X 射线吸收系数比碘高, 是理想的 CT 造影剂<sup>[2]</sup>; (3) 中空和多孔的 GNPs 可用于药物的可控释放或递送<sup>[9]</sup>; (4) 表面积与体积比较大, 易于进行表面功能化修饰, 标记放射性核素、修饰靶向分子及其他诊断剂或治疗剂后, 可以实现靶向多模态成像及治疗。我们主要综述放射性核素标记的 GNPs 的制备及其在肿瘤诊疗中的研究进展。

## 1 GNPs 的放射性核素标记和表面功能化修饰

GNPs 可以通过不同的标记方法实现放射性核素的标记。目前, 通常使用螯合剂作为偶联剂对 GNPs 进行间接放射性核素标记<sup>[10]</sup>。但金属放射性核素-螯合剂可能会影响纳米颗粒的表面性质, 降低负载其他靶向剂或治疗剂的能力<sup>[11]</sup>。另一种常用的标记方法利用了放射性核素对金原子亲和力较高的特性, 如将放射性碘(<sup>124</sup>I、<sup>125</sup>I 或 <sup>131</sup>I) 直接标记至 GNPs 表面, 形成金-碘键<sup>[12-13]</sup>。该方法虽产率较高, 但每个 GNPs 上放射性碘的负载量较少, 稳定性不高, 且需要注射较高剂量的显像剂<sup>[13]</sup>。以上两种方法还存在脱标和非特异性聚集等问题<sup>[14-15]</sup>。有研究者探索了一些新的标记技术以制备高灵敏度、高稳定性的探针, 已报道的方法包括将<sup>199</sup>Au 直接掺入 GNPs<sup>[16]</sup>、通过化学还原聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)化 GNPs 表面上的<sup>64</sup>Cu 以实现简单的<sup>64</sup>Cu 无螯合剂标记<sup>[11]</sup>以及通过基于 DNA 或单宁酸(TA)的放射化学标记方法和在外层形成金壳实现放射性碘的嵌入<sup>[14-15]</sup>等。总之, 由于纳米颗粒标记的放射性核素的体内稳定性会影响定量测量纳米探针的肿瘤靶向性能、药代动力学以及生物分布<sup>[17]</sup>, 故仍需不断探索更好的标记策略以发挥其潜在的临床应用价值。标记 GNPs 通常选择半衰期相对较长的放射性核素, 以满足其用于肿瘤显像或治疗的需求。

放射性核素标记的 GNPs 通常还需要进行表面功能化修饰(如修饰小分子、肽、抗体或其片段、适体和聚合物等<sup>[10]</sup>)以改善其生物相容性, 赋予其靶向特异性等; 以及修饰其他显像剂(如荧光分子和与 MRI 相关的金属等)和治疗剂以实现多模态成像和治疗<sup>[1, 4, 12]</sup>。构建多功能化的 GNPs 主要是通过金与硫醇化配体相互作用形成金-硫键<sup>[18-19]</sup>, 还可

以通过非共价的方式实现 GNPs 的表面功能化<sup>[19]</sup>。另有研究者先将高分子聚合物(如聚乙烯亚胺或聚酰胺-胺树状大分子)连续修饰螯合剂和靶向分子, 再包覆 GNPs, 以实现表面功能化<sup>[2-3]</sup>。故放射性核素标记的 GNPs 可通过适当的表面功能化修饰满足应用于不同疾病诊疗的需要。

## 2 放射性核素标记的 GNPs 在肿瘤诊疗中的应用

基于放射性核素标记的 GNPs 可构建出用于肿瘤显像和诊疗一体化的分子探针, 进一步修饰靶向配体(如小分子、肽、抗体或其片段以及适体等)后可赋予探针肿瘤靶向特异性。纳米颗粒主要通过胞吞作用被肿瘤细胞摄取, 而靶向纳米颗粒在其表面的靶向分子与受体结合之后, 通过受体介导的胞吞作用被肿瘤细胞摄取。肿瘤细胞摄取纳米颗粒可能涉及多种胞吞方式, 且肿瘤细胞对纳米颗粒的内化途径可能会因纳米颗粒的尺寸、形状和表面电荷以及肿瘤细胞类型等的不同而异<sup>[20-21]</sup>。

### 2.1 在肿瘤显像诊断方面的应用

#### 2.1.1 被动靶向的分子影像探针

被动靶向的分子影像探针未连接靶向分子, 仅是通过放射性核素标记的 GNPs 实现肿瘤的核素显像<sup>[22-23]</sup>。Liu 等<sup>[22]</sup>制备出的<sup>124</sup>I 标记的金纳米星可通过 PET 显像无创灵敏地检测长径短至 0.5 mm 的脑肿瘤。由于采用螯合剂标记的探针在体内的稳定性可能不高, Zhao 等<sup>[23]</sup>将<sup>64</sup>Cu 直接掺入 GNPs 中制备出了标记稳定且比活性高的<sup>64</sup>Cu-GNPs, PET 图像显示, 其在乳腺癌中的摄取 [从注射后 1 h 的(4.93±0.32)%ID/g 升高至 48 h 的(16.80±0.98)%ID/g] 及肿瘤/肌肉比值随时间不断升高。Black 等<sup>[24]</sup>制备出了<sup>125</sup>I 和<sup>111</sup>In 双放射性核素标记的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)9 可切割的肽功能化的 GNPs, 注射后 24-48 h, 该探针在 MMP9 表达水平不同的肿瘤内的聚集程度差异显著, 具有通过体内多光谱 SPECT 显像区分 MMP9 表达水平不同的肿瘤潜力。虽然非靶向纳米颗粒可在肿瘤中被动聚集, 但聚集程度一般不如靶向纳米颗粒<sup>[8, 25]</sup>。

#### 2.1.2 主动靶向的分子影像探针

##### 2.1.2.1 以小分子或肽等为靶向分子的单模态分子影像探针

为了使纳米探针具有更高的特异性, 实现更高的肿瘤摄取, 通常在纳米颗粒表面修饰不同的靶向

分子,使其具备主动靶向能力。整合素  $\alpha_v\beta_3$  在多种肿瘤细胞以及肿瘤新生血管的活化内皮细胞上高表达<sup>[12]</sup>,是核素显像应用较多的靶点。精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(arginine-glycine-aspartic acid, RGD)修饰的GNPs可靶向整合素  $\alpha_v\beta_3$ ,且主要通过受体介导的内吞作用被肿瘤细胞摄取。Ng等<sup>[26]</sup>在<sup>111</sup>In直接标记的GNPs上修饰环状RGD(cyclic RGD, cRGD)以及线性RGD,结果显示,cRGD修饰的GNPs在肿瘤细胞中的摄取更高,SPECT/CT图像显示,高表达整合素  $\alpha_v\beta_3$ 的人黑色素瘤(M21肿瘤)对探针的摄取比低表达整合素  $\alpha_v\beta_3$ 的M21-L肿瘤高[(0.52±0.21)%ID/g vs.(0.39±0.14)%ID/g]。Zhang等<sup>[12]</sup>通过形成金-碘键将<sup>131</sup>I标记至金纳米棒(gold nanorods, GNRs)上制备出了<sup>131</sup>I-GNR-PEG-cRGD,并成功用于高表达整合素  $\alpha_v\beta_3$ 肿瘤的SPECT显像。

除RGD外,还可以在GNPs表面修饰其他小分子或肽等以实现靶向显像。Kim等<sup>[27]</sup>制备出的<sup>64</sup>Cu标记的唾液酸修饰的GNPs实现了靶向小鼠乳腺癌(4T1肿瘤)的PET显像,唾液酸的修饰延长了GNPs的血液循环时间,且通过抑制免疫应答使得GNPs能够逃避网状内皮系统(reticuloendothelial system, RES)的吞噬;此外,其还能主动靶向凝集素,增加探针的肿瘤聚集,研究结果显示,该探针具有其他GNPs几乎2倍的肿瘤聚集和一半的脾脏聚集。Han等<sup>[28]</sup>制备出了<sup>124</sup>I标记的黄体生成激素释放激素修饰的金纳米簇,其可靶向黄体生成激素释放激素受体,从而用于肺癌的早期诊断。Zhao等<sup>[25]</sup>以1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四羧酸(DOTA)作为螯合剂,制备出了<sup>64</sup>Cu标记的 $\alpha$ 黑素细胞刺激素肽偶联的金纳米笼,通过黑素皮质素受体1介导其在肿瘤中的聚集。探针注射后24h,肿瘤的摄取是非靶向探针的2倍多[(7.43±0.55)%ID/g vs.(3.40±0.34)%ID/g],且黑色素瘤对该探针的摄取随 $\alpha$ 黑素细胞刺激素肽缀合量的增加而升高,这有助于减少不良反应。此外,Zhao等<sup>[16]</sup>将<sup>199</sup>Au掺入GNPs中,GNPs表面缀合D-Ala1-肽(D-Ala1-peptide T-amide)后可靶向C-C趋化因子受体5,还可降低肝脏摄取,改善生物分布,该探针在注射后24h的血池滞留量约是非靶向探针的3倍,肝脏摄取减少约60%,靶向探针具有灵敏且特异性检测三阴性乳腺癌原发灶和转移灶的潜力。Ocampo-García等<sup>[18]</sup>制备出的<sup>99m</sup>Tc<sup>m</sup>-GNP-肽/甘露糖多聚体系统可特异性

结合淋巴结巨噬细胞上的甘露糖受体,实现前哨淋巴结的检测。该系统也可用于过表达胃泌素释放受体的前列腺癌的靶向特异性显像<sup>[29]</sup>。

小分子或肽等靶向分子修饰的GNPs有较好的前景。选择合适的小分子或肽等靶向分子对提高纳米探针的诊断特异度十分重要,且GNPs易于表面修饰不同的靶向分子,从而增加其在肿瘤中的聚集。  
2.1.2.2 以单克隆抗体或适体为靶向分子的单模态分子影像探针

放射性核素标记的单克隆抗体或适体功能化的GNPs结合了抗体或适体以及GNPs的特性,可用于肿瘤的靶向显像和治疗。研究结果表明,半衰期较长的放射性核素(如<sup>89</sup>Zr)标记的抗体[如靶向血管生成的抗CD105抗体、与表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptors, EGFR)竞争性结合的西妥昔单抗等]修饰的GNPs的T/NT较高,且与GNPs偶联后,抗体依赖的肿瘤摄取和肿瘤靶向效率未受显著影响<sup>[30-31]</sup>。然而,抗体的肝脾摄取较高,在与GNPs偶联后,其肝脾摄取可能会进一步升高,这对于其应用于放射免疫显像和治疗会产生不利影响。适体由短DNA或RNA组成,没有免疫原性,能够特异性结合蛋白质和其他靶标。Melancon等<sup>[32]</sup>的研究结果表明,<sup>111</sup>In标记的靶向EGFR的适体修饰的GNPs在人口腔鳞状细胞癌(OSC-19肿瘤)中的摄取比抗体修饰的GNPs高[(3.34±0.44)%ID/g vs.(1.62±0.37)%ID/g]。因此,相比于抗体,适体修饰具有独特的优势,可替代抗体用于GNPs的特异性递送。但是抗体和适体的制备成本较高,可能会使得其应用受限。

每种靶向分子都有优缺点,如单克隆抗体的分子量较大,虽然其对靶受体具有极高的特异性和亲和力,但其免疫原性也很高;而抗体片段的分子量较小,且几乎无免疫原性,可以减少RES对GNPs的摄取并改善药物代谢动力学性质;适体经化学合成,有较高的特异性,且在体内高度稳定,无免疫原性;小分子和肽等靶向分子除了赋予GNPs靶向特异性外,还可能减少RES对GNPs的摄取并增强GNPs的血脑屏障穿透性,成本相对较低,不过某些靶向分子的特异性可能不及抗体和适体<sup>[33]</sup>。

### 2.1.3 多模态分子影像探针

在一种结构中具有至少两种纳米材料的多组分纳米颗粒具有独特的优势,基于此可制备出多种成

像模式(如MRI和核素显像等)组合的分子影像探针。Yang等<sup>[34]</sup>制备出了一种抗EGFR亲合小体修饰的<sup>64</sup>Cu标记的金-氧化铁异质纳米探针,其可提供EGFR阳性肿瘤[如人表皮癌(A431肿瘤)]的靶向PET/光学/MRI多模态成像信息,定量PET图像显示,探针注射后4~8h,肿瘤组织清晰可见,且T/NT较高,探针注射后24h的肿瘤摄取达到峰值(4.6%ID/g)。

GNPs也可被多种显像剂功能化以实现多模态成像。Silva等<sup>[5]</sup>基于DOTA的衍生物三甲基2,2',2''-(10-2(3-(三苯甲基硫基)丙酰胺)乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三苯甲基)三乙酸酯(TDOTA)对Gd<sup>3+</sup>和Ga<sup>3+</sup>有利的配位特性,制备出了铃蟾肽(BBN)功能化的探针<sup>67</sup>Ga-GNP-Gd-BBN,其具有靶向过表达胃泌素释放肽受体肿瘤的SPECT/MRI多模态成像的潜力。除了具有潜在的放射增敏作用外,<sup>68</sup>Ga、<sup>90</sup>Y、<sup>177</sup>Lu和<sup>165</sup>Er也可替代<sup>67</sup>Ga,实现多模态成像或诊疗一体化。此外,Tsoukalas等<sup>[35]</sup>利用钆螯合物涂覆的GNPs(Au@DTDTPA)制备出了<sup>68</sup>Ga-cRGD-Au@DTDTPA,其可靶向整合素 $\alpha_v\beta_3$ ,研究结果显示,该探针的肿瘤/肌肉比值从注射后1h的3.71±0.22增加至2h的4.69±0.09,可用于人恶性胶质母细胞瘤(U87MG肿瘤)的PET/MRI双模态成像。通过对GNPs修饰荧光分子,亦可构建出核医学/光学多模态靶向分子影像探针<sup>[10]</sup>。

GNPs自身即可实现光声成像,其还有增强的X射线衰减特性,这使得单纯放射性核素标记的GNPs也可实现核素显像与光声成像或增强CT的多模态成像。Cheng等<sup>[8]</sup>制备出的<sup>64</sup>Cu标记的RGD偶联金三角锥纳米颗粒(<sup>64</sup>Cu-cRGD-Au-tripods)的尺寸相对较小,其血液循环时间比非靶向探针长,RES的摄取明显减少,且具有潜在的肝肾清除特性,可实现靶向人恶性胶质母细胞瘤(U87MG肿瘤)的PET/光声成像双模态成像,研究结果显示,该探针注射24h后的肿瘤摄取是非靶向探针的3倍多。有研究者设计了靶向分子功能化的基于聚酰胺-胺树状大分子/聚乙烯亚胺的纳米平台[树状大分子包裹的金纳米颗粒(Au DENPs)或聚乙烯亚胺包裹的金纳米颗粒(Au PENPs)],其可实现SPECT显像和对比增强CT显像<sup>[2,36]</sup>。Xing等<sup>[2]</sup>基于耐久霉素(duramycin)可靶向凋亡细胞表面的磷脂酰乙醇胺的特性,制备出了<sup>99m</sup>Tc-duramycin-Au DENPs,

其在肿瘤部位的SPECT信号强度和CT值明显高于非靶向探针,SPECT信号强度在探针注射后8h达到峰值,12h内均能获得清晰的SPECT图像,因此,其可用于化疗诱导的肿瘤细胞凋亡的无创SPECT/CT双模态成像,并评价患者的早期治疗反应。Li等<sup>[37]</sup>构建了<sup>99m</sup>Tc标记的FC131肽功能化的Au DENPs纳米探针,并用于靶向趋化因子受体CXCR4过表达肿瘤的SPECT/CT双模态成像。

基于一些放射性核素(如<sup>64</sup>Cu、<sup>198</sup>Au和<sup>124</sup>I等)标记的GNPs,可制备出核医学/切伦科夫发光成像(Cerenkov luminescence imaging, CLI)多模态分子探针<sup>[38]</sup>。有研究者基于DNA或单宁酸(TA)的放射化学标记方法(有效增加纳米颗粒上的碘负载量)以及形成金壳(提高体内的放射化学稳定性)的策略,分别制备出了具有高灵敏度和稳定性的探针,即放射性核素嵌入的GNPs(radionuclide-embedded gold nanoparticles, RIe-GNPs)和<sup>124</sup>I-TA-Au@GNPs<sup>[14-15]</sup>。Lee等<sup>[14]</sup>制备出了PEG-RIe-GNPs,在PET/CLI双模态成像中,该探针在注射后1h即可清楚地显示前哨淋巴结,注射后6h信号达到峰值,注射后24h前哨淋巴结处仍然有显著摄取,这表明PEG-RIe-GNPs可以作为检测前哨淋巴结的PET/CLI双模态示踪剂。该团队在后续的研究中,为了增强探针的肿瘤靶向性能,通过改变金壳的形状制备出了PEG化碎片金壳-<sup>124</sup>I标记金核的纳米球(PEG-<sup>124</sup>I-Au@AuCBs),其能够被靶向小鼠乳腺癌(4T1肿瘤),实现PET/CLI双模态成像,探针注射后1h肿瘤显像清晰,注射后24h两种信号在肿瘤病灶中依旧可见<sup>[38]</sup>。

总之,通过上述方法,放射性核素标记的GNPs更易实现肿瘤靶向以及多模态成像,从而弥补单一核素显像分辨率相对较差等不足,提供优于单一显像的协同作用,将核素显像的高灵敏度、可定量和无组织穿透限制等特点与MRI和光声成像的空间分辨率较高以及CLI的成像速度快、无辐射和可实时等特点相结合,改善肿瘤的诊断方式。

## 2.2 在肿瘤诊疗一体化方面的应用

GNPs在肿瘤治疗中的应用主要基于两个方面,一是基于治疗用放射性核素标记的GNPs<sup>[3]</sup>,二是基于GNPs的特性,包括基于其光热效应进行光热治疗<sup>[11,39]</sup>、GNPs作为治疗物质的递送载体<sup>[9,40]</sup>、放射增敏剂<sup>[41]</sup>以及非病毒基因转染载体转染小干扰

RNA (siRNA) 和微小 RNA (miRNA) 等<sup>[42]</sup>。通常采用组合疗法用于肿瘤的治疗。

### 2.2.1 基于所标记放射性核素自身的特点实现诊疗一体化

将治疗用放射性核素 (如<sup>131</sup>I、<sup>64</sup>Cu、<sup>177</sup>Lu 以及<sup>103</sup>Pd 等) 标记至 GNP 表面以实现肿瘤的诊疗一体化。氯毒素 (CTX) 可穿透完整的血脑屏障并靶向胶质瘤表面的 MMP2, Zhao 等<sup>[3]</sup> 制备出的<sup>131</sup>I-Au PENPs-CTX 能够用于胶质瘤的靶向 SPECT/CT 显像及<sup>131</sup>I 治疗的诊疗一体化。Moeendarbari 等<sup>[43]</sup> 将<sup>103</sup>Pd 包覆到中空 GNP 上, 可用于不可切除的实体瘤内照射治疗的诊疗一体化。Yook 等<sup>[44]</sup> 通过瘤内注射帕尼单抗修饰的<sup>177</sup>Lu 标记的 GNP, 实现了过表达 EGFR 肿瘤的诊疗一体化。此外,<sup>131</sup>I 标记的单克隆抗体功能化的 GNP 可用于肿瘤的放射免疫治疗<sup>[45]</sup>。

### 2.2.2 基于 GNP 自身的光热效应和放射增敏作用实现诊疗一体化

基于 GNP 的光热治疗是一种对正常组织损伤较小的非侵入性治疗手段。Sun 等<sup>[11]</sup> 通过无螯合剂的标记方法制备出了<sup>64</sup>Cu 标记的 RGD 偶联紫外吸收峰约 808 nm 的金纳米棒 (RGD-[<sup>64</sup>Cu]GNR 808), 其具有很高的靶向过表达整合素  $\alpha_v\beta_3$  肿瘤的能力以及 PET 引导下光热治疗的能力。GNP 还具有放射增敏作用, Yang 等<sup>[46]</sup> 制备出的 cRGD@GNP-Gd<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup> 在 SPECT/MRI 引导下可增强过表达整合素  $\alpha_v\beta_3$  肿瘤的放疗效果。Huang 等<sup>[41]</sup> 制备出的哑铃状 PEG 化的异质硒化铜-GNP 由于强协同作用而具有更高的光热转换效率和更强的 X 射线衰减, 从而表现出了显著增强的放射增敏作用, 其经放射性核素标记后, 具有用于多模态成像 (核素显像/光声成像/增强 CT) 以及放射光热联合治疗的潜力。

### 2.2.3 作为治疗物质的递送载体实现诊疗一体化

基于 GNP 可构建出具有刺激响应性的纳米探针, 实现负载化疗药物的可控释放, 如 pH 敏感的药物释放<sup>[40, 47]</sup>, Song 等<sup>[47]</sup> 制备出了由两亲性氧化铁-金 Janus 纳米颗粒 (iron oxide-gold Janus nanoparticles, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Au JNPs) 自组装形成的 pH 响应性双层囊泡, 其能够负载阿霉素 (DOX), 在酸性条件下可产生活性氧并释放阿霉素, 经<sup>64</sup>Cu 标记后, 可用于肿瘤的多模态成像 (核素显像/MRI/光声成像) 以及活性氧介导的治疗和化疗联合治疗。此外, 放射性核素

标记的多组分金纳米颗粒或单组分中空 GNP 具有较好的药物负载能力, 能够实现近红外光触发的药物释放, 实现化疗-光热联合治疗的肿瘤诊疗一体化。Xu 等<sup>[39]</sup> 利用介孔二氧化硅 (MSN) 涂覆在金纳米棒 (GNRs) 的表面制备出了细菌样介孔二氧化硅纳米壳包覆的金纳米棒 (bGNR@MSN), 并构建出了<sup>89</sup>Zr-bGNR@MSN (DOX)-PEG, 其阿霉素负载效率为 40.9% (质量比), 光热转换效率为 29.6%, 该探针基于高渗透长滞留效应可高效被动靶向小鼠乳腺癌 (4T1 肿瘤), 摄取约为 10 %ID/g, 在 PET/光声成像的引导下, 可实现联合治疗, 且治疗效果显著增强。Cheng 等<sup>[7]</sup> 制备出的金/介孔二氧化硅杂化纳米颗粒 (GoMe) 的光热稳定性较高, 在重复近红外光照射后仍保持光热转换能力, 近红外光照射 DOX@GoMe 后可通过化疗-光热协同作用有效杀死肿瘤细胞, 此外,<sup>64</sup>Cu 标记的 GoMe 可成功检出临床相关的自发性肺肿瘤。利用中空 GNP 也可构建出近红外光触发的化疗-光热联合治疗的诊疗一体化分子探针<sup>[9]</sup>。

GNP 也可作为将硼中子捕获疗法的硼递送至肿瘤细胞的载体, Wu 等<sup>[48]</sup> 制备出了<sup>123</sup>I 标记的抗人表皮生长因子受体 2 (HER2) 抗体修饰的含硼的 PEG 化 GNP, 探针注射 12 h 后, 其在人 N87 胃癌异种移植瘤中的肿瘤/肌肉比值 (12.02±0.94) 明显高于非靶向探针 (1.91±0.17), 可见其具有应用于肿瘤诊疗一体化的潜力。

以上研究结果表明, 放射性核素标记的 GNP 除了应用于显像外, 还具有结合光热治疗和化疗等多种治疗方式的潜力, 从而应用于肿瘤的诊疗一体化。

## 3 小结与展望

放射性核素标记的 GNP 虽已被广泛应用于生物医学研究, 但目前仍存在一些挑战。第一, 通常纳米颗粒在体内非特异性单核吞噬细胞系统中显著聚集, 靶向纳米探针也不例外。改变纳米颗粒的尺寸、形状、电荷和表面修饰等可影响其生物分布、细胞摄取、RES 摄取以及血液循环时间<sup>[6, 8, 27]</sup>。第二, 在基于单组分纳米颗粒的分子探针中, 当靶向分子、功能性标记部分以及药物存在于同一纳米颗粒表面时, 其靶向能力、成像性能以及体内分布可能会受到影响。在单组分纳米颗粒上同时或依次修

饰多种不同的配体,存在过程较复杂以及反应的重现性较差等问题<sup>[19,34]</sup>。第三,纳米颗粒在体内的安全性是其临床应用所面临的重要问题,目前还需要对其长期积累、体内排泄以及潜在毒性等进一步评估,以了解其体内行为和不良反应。GNPs不良的生物降解性限制了其临床转化,但通过快速排泄有助于降低其在体内潜在的长期毒性,因此,可排泄的GNPs(如粒径<5 nm的GNPs具有潜在的肾清除特性,可降解的GNPs组装体具有可被降解和清除的潜力)应引起更多关注<sup>[6]</sup>。此外,有研究者指出,纳米材料诱导的内皮渗漏或可促进肿瘤的转移<sup>[49]</sup>,这尚需进一步研究。第四,通常认为纳米颗粒主要通过肿瘤血管中内皮细胞之间的间隙(内皮间间隙)被动进入肿瘤,但一项最新的研究结果表明,纳米颗粒进入实体瘤的主要机制可能是通过主动的跨内皮途径(胞吞转运),而非高渗透滞留效应<sup>[50]</sup>,这为设计靶向肿瘤的纳米颗粒提供了新思路。未来还需对其详细机制进行进一步研究。

综上,放射性核素标记的GNPs在肿瘤诊疗中具有广阔的应用前景。未来的研究需要在如何进一步改善其生物分布、提高肿瘤摄取、降低单核吞噬细胞系统的摄取、可排泄的GNPs研发、使潜在的毒性最小化及放射化学技术等方面给予更多关注<sup>[51]</sup>。基于纳米材料的多模态、多功能分子探针的发展可能会对疾病的诊疗产生巨大的影响。

**利益冲突** 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,不涉及任何利益冲突。

**作者贡献声明** 乔鹏鑫负责文献的收集与整理、综述的撰写与修订;兰晓莉负责综述的审阅、建议的提出;王宽垠负责文献的收集与整理、综述的修订;覃春霞负责命题的提出与设计、综述的审阅与修订。

### 参 考 文 献

- [1] Kim BYS, Rutka JT, Chan WCW. Nanomedicine[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(25): 2434–2443. DOI: 10.1056/NEJMr091273.
- [2] Xing Y, Zhu JY, Zhao LZ, et al. SPECT/CT imaging of chemotherapy-induced tumor apoptosis using <sup>99m</sup>Tc-labeled dendrimer-entrapped gold nanoparticles[J]. *Drug Deliv*, 2018, 25(1): 1384–1393. DOI: 10.1080/10717544.2018.1474968.
- [3] Zhao LZ, Li YJ, Zhu JY, et al. Chlorotoxin peptide-functionalized polyethylenimine-entrapped gold nanoparticles for glioma SPECT/CT imaging and radionuclide therapy[J/OL]. *J Nanobiotechnol*, 2019, 17(1): 30[2020-06-03]. <https://jnanobiotechnology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12951-019-0462-6>. DOI: 10.1186/s12951-019-0462-6.
- [4] de Barros AB, Tsourkas A, Saboury B, et al. Emerging role of radiolabeled nanoparticles as an effective diagnostic technique[J/OL]. *EJNMMI Res*, 2012, 2(1): 39[2020-06-03]. <https://ejnmires.springeropen.com/articles/10.1186/2191-219X-2-39>. DOI: 10.1186/2191-219X-2-39.
- [5] Silva F, Paulo A, Pallier A, et al. Dual imaging gold nanoplatfoms for targeted radiotheranostics[J/OL]. *Materials (Basel)*, 2020, 13(3): 513[2020-06-03]. <https://doi.org/10.3390/ma13030513>. DOI: 10.3390/ma13030513.
- [6] Bouché M, Hsu JC, Dong YC, et al. Recent advances in molecular imaging with gold nanoparticles[J]. *Bioconjug Chem*, 2020, 31(2): 303–314. DOI: 10.1021/acs.bioconjugchem.9b00669.
- [7] Cheng B, He HC, Huang T, et al. Gold nanosphere gated mesoporous silica nanoparticle responsive to near-infrared light and redox potential as a theranostic platform for cancer therapy[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2016, 12(3): 435–449. DOI: 10.1166/jbn.2016.2195.
- [8] Cheng K, Kothapalli SR, Liu HG, et al. Construction and validation of nano gold tripods for molecular imaging of living subjects[J]. *J Am Chem Soc*, 2014, 136(9): 3560–3571. DOI: 10.1021/ja412001e.
- [9] Shen YF, Ma ZY, Chen F, et al. Effective photothermal chemotherapy with docetaxel-loaded gold nanospheres in advanced prostate cancer[J]. *J Drug Target*, 2015, 23(6): 568–576. DOI: 10.3109/1061186X.2015.1018910.
- [10] Pretze M, van der Meulen NP, Wängler C, et al. Targeted <sup>64</sup>Cu-labeled gold nanoparticles for dual imaging with positron emission tomography and optical imaging[J]. *J Labelled Comp Radiopharm*, 2019, 62(8): 471–482. DOI: 10.1002/jlcr.3736.
- [11] Sun XL, Huang XL, Yan XF, et al. Chelator-free <sup>64</sup>Cu-integrated gold nanomaterials for positron emission tomography imaging guided photothermal cancer therapy[J]. *ACS Nano*, 2014, 8(8): 8438–8446. DOI: 10.1021/nn502950t.
- [12] Zhang YY, Zhang YX, Yin LL, et al. Synthesis and bioevaluation of iodine-131 directly labeled cyclic RGD-PEGylated gold nanorods for tumor-targeted imaging[J/OL]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2017, 2017: article ID 6081724 [2020-06-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5757100>. DOI: 10.1155/2017/6081724.
- [13] Kim YH, Jeon J, Hong SH, et al. Tumor targeting and imaging using cyclic RGD-PEGylated gold nanoparticle probes with directly conjugated iodine-125[J]. *Small*, 2011, 7(14): 2052–2060. DOI: 10.1002/sml.201100927.
- [14] Lee SB, Yoon G, Lee SW, et al. Combined positron emission tomography and cerenkov luminescence imaging of sentinel lymph nodes using PEGylated radionuclide-embedded gold nanoparticles[J]. *Small*, 2016, 12(35): 4894–4901. DOI: 10.1002/

- sml.201601721.
- [15] Lee SB, Lee SW, Jeong SY, et al. Engineering of radioiodine-labeled gold core-shell nanoparticles as efficient nuclear medicine imaging agents for trafficking of dendritic cells[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(10): 8480–8489. DOI: 10.1021/acsami.6b14800.
- [16] Zhao YF, Pang B, Luehmann H, et al. Gold nanoparticles doped with <sup>199</sup>Au atoms and their use for targeted cancer imaging by SPECT[J]. *Adv Healthc Mater*, 2016, 5(8): 928–935. DOI: 10.1002/adhm.201500992.
- [17] Hong H, Zhang Y, Sun JT, et al. Molecular imaging and therapy of cancer with radiolabeled nanoparticles[J]. *Nano Today*, 2009, 4(5): 399–413. DOI: 10.1016/j.nantod.2009.07.001.
- [18] Ocampo-García BE, Ramírez Fde M, Ferro-Flores G, et al. <sup>99m</sup>Tc-labelled gold nanoparticles capped with HYNIC-peptide/mannose for sentinel lymph node detection[J]. *Nucl Med Biol*, 2011, 38(1): 1–11. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2010.07.007.
- [19] Zhang ZY, Liu YJ, Jarreau C, et al. Nucleic acid-directed self-assembly of multifunctional gold nanoparticle imaging agents[J]. *Biomater Sci*, 2013, 1(10): 1055–1064. DOI: 10.1039/C3BM60070J.
- [20] Tashima T. Effective cancer therapy based on selective drug delivery into cells across their membrane using receptor-mediated endocytosis[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2018, 28(18): 3015–3024. DOI: 10.1016/j.bmcl.2018.07.012.
- [21] Rima W, Sancey L, Aloy MT, et al. Internalization pathways into cancer cells of gadolinium-based radiosensitizing nanoparticles[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(1): 181–195. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2012.09.029.
- [22] Liu Y, Carpenter AB, Pirozzi CJ, et al. Non-invasive sensitive brain tumor detection using dual-modality bioimaging nanoprobe[J]. *Nanotechnology*, 2019, 30(27): 275101. DOI: 10.1088/1361-6528/ab0e9c.
- [23] Zhao YF, Sultan D, Detering L, et al. Copper-64-alloyed gold nanoparticles for cancer imaging: improved radiolabel stability and diagnostic accuracy[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2014, 53(1): 156–159. DOI: 10.1002/anie.201308494.
- [24] Black KCL, Akers WJ, Sudlow G, et al. Dual-radiolabeled nanoparticle SPECT probes for bioimaging[J]. *Nanoscale*, 2015, 7(2): 440–444. DOI: 10.1039/c4nr05269b.
- [25] Zhao YF, Pang B, Detering L, et al. Melanocortin 1 receptor targeted imaging of melanoma with gold nanocages and positron emission tomography[J]. *Mol Imaging*, 2018, 17: article ID 1536012118775827. DOI: 10.1177/1536012118775827.
- [26] Ng QK, Olariu CI, Yaffee M, et al. Indium-111 labeled gold nanoparticles for *in-vivo* molecular targeting[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(25): 7050–7057. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.04.098.
- [27] Kim YH, Min KH, Wang ZT, et al. Development of sialic acid-coated nanoparticles for targeting cancer and efficient evasion of the immune system[J/OL]. *Theranostics*, 2017, 7(4): 962–973 [2020-06-03]. <https://doi.org/10.7150/thno.19061>. DOI: 10.7150/thno.19061.
- [28] Han WW, Yang WJ, Gao FP, et al. Iodine-124 labeled gold nanoclusters for positron emission tomography imaging in lung cancer model[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2020, 20(3): 1375–1382. DOI: 10.1166/jnn.2020.17169.
- [29] Mendoza-Sánchez AN, Ferro-Flores G, Ocampo-García BE, et al. Lys<sup>3</sup>-bombesin conjugated to <sup>99m</sup>Tc-labelled gold nanoparticles for *in vivo* gastrin releasing peptide-receptor imaging[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2010, 6(4): 375–384. DOI: 10.1166/jbn.2010.1132.
- [30] Karmani L, Labar D, Valembis V, et al. Antibody-functionalized nanoparticles for imaging cancer: influence of conjugation to gold nanoparticles on the biodistribution of <sup>89</sup>Zr-labeled cetuximab in mice[J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2013, 8(5): 402–408. DOI: 10.1002/cmim.1539.
- [31] Karmani L, Bouchat V, Bouzin C, et al. <sup>89</sup>Zr-labeled anti-endothelin antibody-targeted gold nanoparticles for imaging cancer: implications for future cancer therapy[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2014, 9(13): 1923–1937. DOI: 10.2217/nnm.13.185.
- [32] Melancon MP, Zhou M, Zhang R, et al. Selective uptake and imaging of aptamer- and antibody-conjugated hollow nanospheres targeted to epidermal growth factor receptors overexpressed in head and neck cancer[J]. *ACS Nano*, 2014, 8(5): 4530–4538. DOI: 10.1021/nm406632u.
- [33] Bazak R, Hourri M, El Achy S, et al. Cancer active targeting by nanoparticles: a comprehensive review of literature[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2015, 141(5): 769–784. DOI: 10.1007/s00432-014-1767-3.
- [34] Yang M, Cheng K, Qi SB, et al. Affibody modified and radiolabeled gold-iron oxide hetero-nanostructures for tumor PET, optical and MR imaging[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(11): 2796–2806. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.01.014.
- [35] Tsoukalas C, Laurent G, Sánchez GJ, et al. Initial *in vitro* and *in vivo* assessment of Au@DTDTPA-RGD nanoparticles for Gd-MRI and <sup>68</sup>Ga-PET dual modality imaging[J/OL]. *EJNMMI Phys*, 2015, 2(Suppl 1): SA89[2020-06-03]. <https://doi.org/10.1186/2197-7364-2-s1-a89>. DOI: 10.1186/2197-7364-2-s1-a89.
- [36] Zhu JY, Zhao LZ, Yang JX, et al. <sup>99m</sup>Tc-labeled polyethylenimine-entrapped gold nanoparticles with pH-responsive charge conversion property for enhanced dual mode SPECT/CT imaging of cancer cells[J]. *Langmuir*, 2019, 35(41): 13405–13412. DOI: 10.1021/acs.langmuir.9b02617.
- [37] Li YJ, Zhao LZ, Xu XY, et al. Design of <sup>99m</sup>Tc-labeled low generation dendrimer-entrapped gold nanoparticles for targeted single photon emission computed tomography/computed tomography imaging of gliomas[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2019, 15(6): 1201–1212. DOI: 10.1166/jbn.2019.2760.

- [38] Lee SB, Kumar D, Li YH, et al. PEGylated crushed gold shell-radiolabeled core nanoballs for *in vivo* tumor imaging with dual positron emission tomography and Cerenkov luminescent imaging[J/OL]. *J Nanobiotechnol*, 2018, 16(1): 41[2020-06-03]. <https://jnanobiotechnology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12951-018-0366-x>. DOI: 10.1186/s12951-018-0366-x.
- [39] Xu C, Chen F, Valdovinos HF, et al. Bacteria-like mesoporous silica-coated gold nanorods for positron emission tomography and photoacoustic imaging-guided chemo-photothermal combined therapy[J]. *Biomaterials*, 2018, 165: 56–65. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2018.02.043.
- [40] Xiao YL, Hong H, Matson VZ, et al. Gold nanorods conjugated with doxorubicin and cRGD for combined anticancer drug delivery and PET imaging[J]. *Theranostics*, 2012, 2(8): 757–768. DOI: 10.7150/thno.4756.
- [41] Huang Q, Zhang SH, Zhang H, et al. Boosting the radiosensitizing and photothermal performance of Cu<sub>2-x</sub>Se nanocrystals for synergetic radiophotothermal therapy of orthotopic breast cancer[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(2): 1342–1353. DOI: 10.1021/acsnano.8b06795.
- [42] Chen J, Liang H, Lin L, et al. Gold-nanorods-based gene carriers with the capability of photoacoustic imaging and photothermal therapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(46): 31558–31566. DOI: 10.1021/acsnano.8b06795.
- [43] Moeendarbari S, Tekade R, Mulgaonkar A, et al. Theranostic nanoseeds for efficacious internal radiation therapy of unresectable solid tumors[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 20614[2020-06-03]. <https://doi.org/10.1038/srep20614>. DOI: 10.1038/srep20614.
- [44] Yook S, Cai ZL, Lu YJ, et al. Intratumorally injected <sup>177</sup>Lu-labeled gold nanoparticles: gold nanoseed brachytherapy with application for neoadjuvant treatment of locally advanced breast cancer[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(6): 936–942. DOI: 10.2967/jnumed.115.168906.
- [45] Kao HW, Lin YY, Chen CC, et al. Evaluation of EGFR-targeted radioimmuno-gold-nanoparticles as a theranostic agent in a tumor animal model[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23(11): 3180–3185. DOI: 10.1016/j.bmcl.2013.04.002.
- [46] Yang Y, Zhang L, Cai JL, et al. Tumor angiogenesis targeted radiosensitization therapy using gold nanoprobe guided by MRI/SPECT imaging[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(3): 1718–1732. DOI: 10.1021/acsnano.8b06795.
- [47] Song JB, Lin LS, Yang Z, et al. Self-assembled responsive bilayered vesicles with adjustable oxidative stress for enhanced cancer imaging and therapy[J]. *J Am Chem Soc*, 2019, 141(20): 8158–8170. DOI: 10.1021/jacs.8b13902.
- [48] Wu CY, Lin JJ, Chang WY, et al. Development of theranostic active-targeting boron-containing gold nanoparticles for boron neutron capture therapy (BNCT)[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019, 183: 110387. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2019.110387.
- [49] Peng F, Setyawati MI, Tee JK, et al. Nanoparticles promote *in vivo* breast cancer cell intravasation and extravasation by inducing endothelial leakiness[J]. *Nat Nanotechnol*, 2019, 14(3): 279–286. DOI: 10.1038/s41565-018-0356-z.
- [50] Sindhvani S, Syed AM, Ngai J, et al. The entry of nanoparticles into solid tumours[J]. *Nat Mater*, 2020, 19(5): 566–575. DOI: 10.1038/s41563-019-0566-2.
- [51] 邢岩, 赵晋华. 放射性核素标记纳米探针在肿瘤多模态分子影像学中的应用[J]. *中国医学影像学杂志*, 2015, 23(2): 144–147. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2015.02.019.
- Xing Y, Zhao JH. Application of radionuclide-labeled nanoprobe in tumor multimodal molecular imaging[J]. *Chin J Med Imaging*, 2015, 23(2): 144–147. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2015.02.019.

(收稿日期: 2020-06-04)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 常见基金项目的英文名称 (二)

国家教育部科学基金: Science Foundation of Ministry of Education of China

教育部科学技术研究重点(重大)项目: Key (Key Grant) Project of Ministry of Education of China

国家教育部博士点基金: Doctoral Fund of Ministry of Education of China

高等学校博士学科点专项科研基金: Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education of China

国家教育部留学回国人员科研启动基金: Scientific Research Starting Foundation for the Returned Overseas Chinese Scholars of Ministry of Education of China

中国博士后科学基金: China Postdoctoral Science Foundation

本刊编辑部