

·综述·

肿瘤基因治疗相关的特异性启动子研究新进展

李玮 谭建

【摘要】 肿瘤基因治疗是一种在基因水平上治疗肿瘤的方法,是现有治疗肿瘤的先进方法之一。但是,肿瘤基因治疗技术还存在很多未解决的问题,例如目的基因表达的靶向性问题等。现有研究证实,使用特异性启动子可以提高肿瘤基因治疗的靶向性。启动子是指能启动 mRNA 转录的一段特异性 DNA 序列,特异性启动子是指仅在特定组织或肿瘤中才会被激活的启动子。该文将就肿瘤基因治疗相关的特异性启动子的近期研究,按启动子的作用类型进行综述。

【关键词】 启动区(遗传学);基因疗法;靶向疗法

The new progress of the specific promoter for cancer gene therapy Li Wei, Tan Jian. Department of Nuclear Medicine, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Corresponding author: Tan Jian, Email: tanpost@163.com

【Abstract】 Cancer gene therapy is a way to treat cancer at the gene level which is one of the effective methods for cancer therapy. But, there are still some outstanding problems, for example, the targeting of gene expression. Recent researches confirm that the specific promoter can improve the targeting in gene therapy. The promoter is a region of DNA which can initiate transcription of a particular gene. The specific promoter only can be activated in certain tissue or tumor. Based on the recent studies in this field, this article will introduce types and functions of specific promoters, which has been investigated in cancer gene therapy.

【Key words】 Promoter regions(Genetics); Gene therapy; Targeted therapy

启动子是 DNA 链上能与 RNA 聚合酶结合并启动基因转录的一段特殊序列;特异性启动子则是指能在特定的正常组织或肿瘤中被激活的启动子。现有研究已经证实,使用特异性启动子引导目的基因表达是一种特异性高且效果良好的肿瘤基因治疗方法^[1]。近年来新的肿瘤靶向性特异性启动子层出不穷。本文将就特异性启动子在肿瘤基因治疗领域中的最新研究成果,按特异性启动子的作用类型进行综述。

1 组织细胞特异性表达启动子

组织细胞特异性表达启动子是在某个器官或组织中特异性被激活的启动子。此类启动子应用于肿瘤基因治疗的问题在于,它们不仅在肿瘤细胞中被激活,同时在与肿瘤细胞同源的正常细胞中也能被激活,这就意味着使用此类启动子引导基因治疗时

不仅能杀死肿瘤细胞,同源的正常组织细胞也会被杀死。组织细胞特异性表达启动子包括:①来自前列腺组织的前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)启动子、probasin 启动子、前列腺特异性膜蛋白抗原(prostate-specific membrane antigen, PSMA)启动子、人类腺体激肽生成酶 2 (human glandular kallikrein 2, hK2) 启动子和前列腺类固醇结合蛋白 C3 (prostatic steroid-binding protein C3) 启动子,它们均可引导目的基因治疗前列腺癌^[1-3]。②来自甲状腺组织的滤泡上皮细胞的甲状腺球蛋白(thyroglobulin, TG)启动子,它可以引导条件复制腺病毒介导分化甲状腺癌细胞凋亡^[4];来自甲状旁腺细胞的降钙素(calcitonin, CT)启动子,它可以引导靶向性人钠碘转运体(human sodium/iodide symporter, hNIS)基因表达,治疗甲状腺髓样癌^[5]。③来自肝脏组织中白蛋白启动子,它联合甲胎蛋白增强子可以实现高活性的肝脏特异性基因表达^[6]。④来自神经胶质细胞的胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)启动子,它可以构建 GFAP 启动子选择性引导溶瘤病毒进行针对

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2014.03.011

基金项目:国家自然科学基金(81301244, 81171372);天津市应用基础及前沿技术研究计划项目(12JCZDJC26000)

作者单位:300052,天津医科大学总医院核医学科

通信作者:谭建(Email: tanpost@163.com)

胶质瘤的治疗^[7]。Li 等^[8]构建了 GFAP 启动子引导 hNIS 基因表达的重组腺病毒 Ad-GFAP-hNIS, 证明 GFAP 启动子能引导胶质瘤特异性 hNIS 基因表达, 并能实现靶向性 ¹³¹I 治疗, 在荷瘤裸鼠体内实验中, 感染 Ad-GFAP-hNIS 病毒并使用 ¹³¹I 治疗后, 荷瘤裸鼠生存周期延长。⑤存在于神经组织和神经内分泌组织中的神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)启动子, 它可以引导胸苷激酶在小细胞肺癌细胞中特异性表达来实施自杀基因疗法^[9]。⑥在内分泌及神经组织内高表达的分泌粒蛋白(secretogranin, SCG), 其启动子可以调控条件复制腺病毒, 治疗神经母细胞瘤^[10]。因此类启动子在肿瘤细胞和正常体细胞中均可被激活, 在其引导肿瘤基因治疗时, 就不可避免地造成正常组织细胞的损伤, 所以如何进一步提高在肿瘤基因治疗中组织特异性启动子的靶向性一直是需要解决的问题。

2 肿瘤细胞特异性表达启动子

有些基因在正常组织中很少或根本不被激活, 但是在肿瘤细胞中却被激活或明显上调, 这些基因的启动子就是肿瘤细胞特异性表达启动子。利用这些启动子的肿瘤特异性, 可以引导针对特定肿瘤细胞的基因治疗。例如: ①仅在胎儿肝脏和肝细胞瘤中被激活表达的甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP), 其启动子可以引导反义 RNA 针对肝癌的研究^[11]。②只在腺瘤中被激活的癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)。有研究显示, CEA 启动子和抑癌基因 ST13 共同构建条件复制腺病毒可以杀伤结肠癌细胞^[12], CEA 启动子也可引导自杀基因 TK^[13]对肺癌的治疗, 还可引导 hNIS 基因介导放射性碘治疗甲状腺髓样癌^[5], 以及引导核因子 κ B 治疗结肠癌^[14]。③因为肿瘤组织生长过快伴随血液供应不足, 所以也有很多针对肿瘤缺氧条件的缺氧诱导因子 1(hypoxia-inducible factor 1, HIF-1)的研究, 其中有利用 HIF-1 启动子引导细胞调控来针对乳腺癌的研究^[15]。④利用与肿瘤发生和发展密切相关的肿瘤抗原粘蛋白 1(mucins-1, MUC1/DF3)启动子限制 E1A 基因表达来构建选择复制性腺病毒的基因治疗^[16], 同样 MUC1/DF3 启动子也可引导 hNIS 基因来介导放射性碘治疗乳腺癌等^[17]。⑤人端粒酶逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)可以在大部分肿瘤细胞中表达, 而在正常组织细胞中

几乎无表达, hTERT 启动子也可以与 E1A 基因组合用来构建选择复制性腺病毒^[18], 还可以与 hNIS 基因相结合介导核素显像等^[19]。2011 年, Li 等^[20]设计了一个在 hTERT 启动子引导下的 hNIS 基因表达的重组腺病毒 Ad-hTERT-hNIS, 进行了细胞水平和动物体内的实验, 证明 hTERT 启动子可以引导 hNIS 基因的表达, 结果发现 Ad-hTERT-hNIS 转染荷瘤裸鼠 24 h 后可以实现荷瘤裸鼠体内转染和显像, 但因重组腺病毒载体本身的限制, 显像时间有限。⑥分泌型白细胞蛋白酶抑制因子(human secretory leukocyte protease inhibitor, SLPI)为黏膜上皮细胞分泌的多肽蛋白, 可能具有抑制肿瘤发生转移的作用, 其机制与抑制肿瘤分泌蛋白酶降解周围组织有关, SLPI 启动子介导的基因治疗已在喉癌^[21]、非小细胞肺癌^[22]、卵巢癌^[23]等肿瘤基因治疗中成功应用。⑦存活素(survivin)是凋亡抑制蛋白家族的新成员, 具有肿瘤特异性, 仅表达于肿瘤和胚胎组织中, 且与肿瘤细胞的分化增殖及浸润转移密切相关。已有研究表明, 其启动子能调控反义 RNA 介导针对肝癌的治疗^[11], 可以介导自杀基因治疗胃癌^[24], 介导富含亮氨酸重复序列免疫球蛋白样蛋白 1 治疗膀胱癌^[25], 调控 P53 基因构建溶瘤腺病毒治疗胆囊癌^[26], 调控反义 RNA 治疗淋巴细胞白血病^[27]等。组织特异性表达启动子通常无法区分正常组织和肿瘤, 而肿瘤特异性启动子在正常成人组织中很少或根本不被激活, 对肿瘤的靶向性良好, 但是肿瘤特异性启动子启动效率差, 一般只能达到通用启动子启动效率的 20%~50%, 所以如何提高启动效率一直是肿瘤特异性启动子研究中亟需解决的问题。

3 肿瘤血管内皮细胞特异性表达启动子

新发肿瘤生长必然伴随着新生血管的生成。以肿瘤新生血管为靶器官的基因治疗可以适用于几乎所有肿瘤组织, 而不受肿瘤类型的限制。肿瘤血管内皮细胞的细胞表面表达受体、黏附分子和蛋白表达均异于正常组织, 该类细胞还具有较高的细胞增殖比例。基于以上不同点设计的肿瘤血管内皮特异性启动子应用于肿瘤基因治疗, 具有广泛的应用前景。此类启动子包括: 肿瘤内皮生长因子激酶的激酶插入区受体(kinase insert domain-containing receptor, KDR)启动子, 可引导自杀基因对肺癌的治

疗^[28], 以及介导超声辐射针对乳腺癌的治疗^[29]。

4 肿瘤细胞周期调控相关特异性启动子

肿瘤细胞的重要特征之一是不受限制地增殖。肿瘤细胞中正常的细胞周期被破坏, Ras-MEK-ERK (其中, Ras 为大鼠肉瘤; MEK 为有丝分裂原活化蛋白激酶/细胞外信号相关激酶; ERK 为细胞外信号相关激酶)等信号转导通路及视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, Rb)蛋白等调控蛋白发生改变, 使得肿瘤细胞顺利通过限制点, 进入细胞周期进程, 失去分化能力, 发生恶性增殖。非磷酸化的 Rb 蛋白能够结合转录因子 E2F 并抑制其功能, 从而阻止细胞进入 S 期。磷酸化的 Rb 蛋白可释放 E2F, 促使细胞进入 S 期。现有研究已知基因改变而造成 Rb 通路自激活或由 Rb 通路上游调控元件(如细胞因子 D、周期蛋白依赖性激酶 4 等)的激活造成 Rb 通路在 90% 的人类肿瘤细胞中被激活^[30-31]。例如, Yan 等^[32]利用转录因子 E2F 蛋白在几乎所有实体肿瘤中高表达的特点, 构建 E2F 启动子调控溶瘤腺病毒对直肠原位癌细胞进行“病毒免疫”细胞治疗, 效果良好。

5 肿瘤治疗相关性特异性启动子

现有的肿瘤放疗化疗可以诱导某些特定基因表达, 这些基因的启动子即为肿瘤治疗相关性启动子。此类启动子包括: ①与放疗的辐射剂量相关的, 如早期生长反应蛋白 1(early growth response protein 1, Egr-1), 其启动子可以引导端粒逆转录酶构建重组质粒治疗鼻咽癌^[33]。②与化疗相关的多耐药基因 1(multidrug resistance 1, MDR1) 启动子, 使用 MDR1 启动子构建的条件复制腺病毒可以通过引导化疗耐药性卵巢癌细胞凋亡对其进行治疗^[34]。

随着对特异性启动子研究的深入, 一方面越来越多的新特异性启动子被发现; 另一方面一些特异性启动子已经不再为肿瘤基因治疗所用, 如在乳腺癌、卵巢癌、胃癌、食管癌、肺癌、膀胱癌、前列腺癌、结直肠癌等中均表达的原癌基因 erbB-2 启动子引导的基因治疗, 因其启动子核心序列结构有待研究及启动效率较低的问题, 多年来未有报道^[35]。

综上所述, 特异性启动子引导的肿瘤基因治疗, 即是以不同靶向性的特异性启动子调控各种目的基因或溶瘤病毒来达到杀伤肿瘤细胞的目的, 其

优点是特异性好, 能引导目的基因实现肿瘤靶向性表达, 有效地避免了正常组织细胞的损伤; 缺点主要为, 特异性启动子与巨细胞病毒启动子等通用启动子相比, 具有效率低或者非唯一性的缺点^[36]。近些年, 研究者为解决这些缺点进行着不懈的努力, 现有的解决方法主要有 2 个: 一是特异性启动子联合特异性或通用增强子, 以达到增加基因启动效率, 实现增加目的基因的表达。如 2013 年 Jin 等^[10]利用 SCG3 启动子和无刚毛-盾片基因复合体 1(achaete-scute complex homolog 1) 增强子构建溶瘤腺病毒治疗神经母细胞瘤; 2011 年 Yu 等^[7]构建 hTERT 启动子及猴空泡病毒 40(simian vacuolating virus 40)增强子构建腺病毒针对乳腺癌的研究; 二是使用两个不同启动子分别限制目的基因的表达, 提高基因表达的特异性。如 2011 年 Doloff 等^[6]成功构建了 DF3/MUC1 及 hTERT 启动子分别引导腺病毒 E1A 基因的重组腺病毒治疗肿瘤。最近, 笔者构建了 hTERT 启动子调控 E1A 基因表达, GFAP 启动子调控 hNIS 基因表达的条件复制腺病毒, 该病毒感染肿瘤后, 表现出肿瘤特异性病毒复制和 hNIS 的靶向性表达, 人脑胶质瘤 U87 和 U251 细胞摄 ¹²⁵I 能力较对照组明显提高, 经过 ¹²⁵I 治疗后, 对肿瘤细胞杀伤效果明显提升, 肿瘤细胞克隆形成率明显降低, 也证明此方法具有一定的可行性^[8]。但是, 现有的研究仍然未完全解决这两个问题, 因此, 如何进一步提高特异性启动子的启动效率以及靶向性仍将是本领域研究的重点。

参 考 文 献

- [1] Lu Y, Zhang Y, Chang G, et al. Comparison of prostate-specific promoters and the use of psp-driven virotherapy for prostate cancer [J/OL]. Biomed Res Int, 2013, 2013: 624632 [2013-12-01]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23484134>.
- [2] Baiz D, Hassan S, Choi YA, et al. Combination of the PI3k inhibitor zstk474 with a PSMA-targeted immunotoxin accelerates apoptosis and regression of prostate cancer[J]. Neoplasia, 2013, 15(10): 1172-1183.
- [3] Claessens F, Rushmere NK, Davies P, et al. Sequence-specific binding of androgen-receptor complexes to prostatic binding protein genes[J]. Mol Cell Endocrinol, 1990, 74(3): 203-212.
- [4] Kesmodel S, Prabakaran I, Canter R, et al. Virus-mediated oncolysis of thyroid cancer by a replication-selective adenovirus driven by a thyroglobulin promoter-enhancer region[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(6): 3440-3448.

- [5] Spitzweg C, Baker CH, Bergert ER, et al. Image-guided radioiodide therapy of medullary thyroid cancer after carcinoembryonic antigen promoter-targeted sodium iodide symporter gene expression [J]. *Hum Gene Ther*, 2007, 18(10): 916–924.
- [6] Chen EQ, Song XQ, Wang YL, et al. Construction of a highly-active, liver-specific transcriptional regulatory element through combination of the albumin promoter and alpha-fetoprotein enhancer[J]. *Plasmid*, 2010, 65(2): 125–131.
- [7] Horst M, Brouwer E, Verwijnen S, et al. Targeting malignant gliomas with a glial fibrillary acidic protein (GFAP)-selective oncolytic adenovirus[J]. *J Gene Med*, 2007, 9(12): 1071–1079.
- [8] Li W, Tan J, Wang P, et al. The glial fibrillary acidic protein promoter directs sodium/iodide symporter gene expression for radioiodine therapy of malignant glioma[J]. *Oncol Lett*, 2013, 5(2): 669–674.
- [9] Tanaka M, Inase N, Miyake S, et al. Neuron specific enolase promoter for suicide gene therapy in small cell lung carcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2001, 21(1A): 291–294.
- [10] Jin C, Yu D, C  n  r M, et al. Tat-PTD-modified oncolytic adenovirus driven by the SCG3 promoter and ASH1 enhancer for neuroblastoma therapy[J]. *Hum Gene Ther*. 2013, 24(8): 766–775.
- [11] Peng YF, Shi YH, Ding ZB, et al. a-Fetoprotein promoter-driven Cre/Loxp-switched RNA interference for hepatocellular carcinoma tissue-specific target therapy [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8 (2): e53072. <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0053072>
- [12] Zhou X, Xie G, Wang S, et al. Potent and specific antitumor effect for colorectal cancer by CEA and Rb double regulated oncolytic adenovirus harboring ST13 gene[J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47566. <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0047566>.
- [13] Qiu Y, Peng GL, Liu QC, et al. Selective killing of lung cancer cells using carcinoembryonic antigen promoter and double suicide genes, thymidine kinase and cytosine deaminase (pCEA-TK/CD)[J]. *Cancer Lett*, 2012, 316(1): 31–38.
- [14] Guo X, Evans TR, Somanath S, et al. In vitro evaluation of cancer-specific NF-kappaB-CEA enhancer-promoter system for 5-fluorouracil prodrug gene therapy in colon cancer cell lines[J]. *Br J Cancer*, 2007, 97(6): 745–754.
- [15] Yi T, Papadopoulos E, Hagner PR, et al. Hypoxia-inducible factor-1a (HIF-1a) promotes cap-dependent translation of selective mRNAs through up-regulating initiation factor eIF4E1 in breast cancer cells under hypoxia conditions[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(26): 18732–18742.
- [16] Doloff JC, Jounaidi Y, Waxman DJ. Dual E1A oncolytic adenovirus: targeting tumor heterogeneity with two independent cancer-specific promoter elements, DF3/MUC1 and hTERT[J]. *Cancer Gene Ther*, 2011, 18(3): 153–166.
- [17] Trujillo MA, Oneal MJ, Davydova J, et al. Construction of an MUC-1 promoter driven, conditionally replicating adenovirus that expresses the sodium iodide symporter for gene therapy of breast cancer[J]. *Breast Cancer Res*, 2009, 11(4): R53.
- [18] Won YS, Lee SW. Cancer-specific induction of adenoviral E1A expression by group I intron-based trans-splicing ribozyme[J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2012, 22(3): 431–435.
- [19] Rajcecki M, Sarparanta M, Hakkarainen T, et al. SPECT/CT imaging of hNIS-expression after intravenous delivery of an oncolytic adenovirus and ¹³¹I[J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e32871. <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0032871>.
- [20] Li W, Tan J, Wang P, et al. Cotransfected sodium iodide symporter and human tyroperoxidase genes following human telomerase reverse transcriptase promoter for targeted radioiodine therapy of malignant glioma cells[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2011, 26(4): 443–451.
- [21] Chen J, Yang B, Zhang S, et al. Antitumor potential of SLPI promoter controlled recombinant caspase-3 expression in laryngeal carcinoma[J]. *Cancer Gene Ther*, 2012, 19(5): 328–335.
- [22] Maemondo M, Saijo Y, Narumi K, et al. Gene therapy with secretory leukoprotease inhibitor promoter-controlled replication-competent adenovirus for non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(13): 4611–4620.
- [23] Barker SD, Coolidge CJ, Kanerva A, et al. The secretory leukoprotease inhibitor (SLPI) promoter for ovarian cancer gene therapy[J]. *J Gene Med*, 2003, 5(4): 300–310.
- [24] Niu Y, Li JS, Luo XR. Enhancement of expression of survivin promoter-driven CD/TK double suicide genes by the nuclear matrix attachment region in transgenic gastric cancer cells[J]. *Gene*, 2014, 534(2): 177–182.
- [25] 严泽军, 程跃, 蒋军辉, 等. Survivin 启动子调控腺病毒介导富含亮氨酸重复和免疫球蛋白样结构域 1 基因治疗膀胱癌的实验研究[J]. *中华外科杂志*, 2012, 50(8): 732–736.
- [26] Liu C, Sun B, An N, et al. Inhibitory effect of Survivin promoter-regulated oncolytic adenovirus carrying P53 gene against gallbladder cancer[J]. *Mol Oncol*, 2011, 5(6): 545–554.
- [27] Xiang J, Ouyang Y, Cui Y, et al. Silencing of notch3 using shRNA driven by survivin promoter inhibits growth and promotes apoptosis of human T-cell acute lymphoblastic leukemia cells[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2012, 12(1): 59–65.
- [28] Ma J, Li M, Mei L, et al. Double suicide genes driven by kinase domain insert containing receptor promoter selectively kill human lung cancer cells[J]. *Genet Vaccines Ther*, 2011, 9: 6.
- [29] Li XH, Zhou P, Wang LH, et al. The targeted gene (KDRP-CD/TK) therapy of breast cancer mediated by SonoVue and ultrasound irradiation in vitro[J]. *Ultrasonics*, 2012, 52(1): 186–191.
- [30] 马晓方, 杜晓光, 辛现良, 等. 肿瘤细胞恶性增殖和细胞周期调控改变的分子机制[J]. *现代生物医学进展*, 2009, 9(5): 950–953.
- [31] Sherr CJ, McCormick F. The RB and p53 pathways in cancer[J]. *Cancer Cell*, 2002, 2(2): 103–112.

- [32] Yan Y, Xu Y, Zhao Y, et al. Combination of E2F-1 promoter-regulated oncolytic adenovirus and cytokine-induced killer cells enhances the antitumor effects in an orthotopic rectal cancer model[J]. *Tumour Biol*, 2013; 35(2): 1113-1122.
- [33] Lin G, Lin MC, Lin S, et al. Early growth response protein-1 promoter-mediated synergistic antitumor effect of hTERTC27 gene therapy and 5-Fluorouracil on nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2013, 27(7): 434-441.
- [34] Rein DT, Volkmer A, Beyer IM, et al. Treatment of chemotherapy resistant ovarian cancer with a MDR1 targeted oncolytic adenovirus [J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 123(1): 138-146.
- [35] Maeda T, O-Wang J, Matsubara H, et al. A minimum c-erbB-2 promoter-mediated expression of herpes simplex virus thymidine kinase gene confers selective cytotoxicity of human breast cancer cells to ganciclovir[J]. *Cancer Gene Ther*, 2001, 8(11): 890-896.
- [36] Nettelbeck DM, Jerome V, Muller R. Gene therapy: designer promoters for tumour targeting[J]. *Trends Genet*, 2000, 16(4): 174-181.
- [37] Yu B, Zhang Y, Zhan Y, et al. Co-expression of herpes simplex virus thymidine kinase and Escherichia coli nitroreductase by an hTERT-driven adenovirus vector in breast cancer cells results in additive anti-tumor effects[J]. *Oncol Rep*, 2011, 26(1): 255-264.
- [38] 李玮, 谭建, 王澎, 等. hTERT 和 GFAP 启动子条件限制腺病毒介导放射性碘治疗脑胶质瘤[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2014, 34(1): 1-6.

(收稿日期: 2013-12-02)

(上接第 160 页)

- for cancer therapy[J]. *Br J Radiol*, 2012, 85(1010): 101-113.
- [7] Butterworth K, Coulter J, Jain S, et al. Evaluation of cytotoxicity and radiation enhancement using 1.9 nm gold particles: potential application for cancer therapy[J/OL]. *Nanotechnology*, 2010, 21(29): 295101 [2013-12-24]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3016629/>.
- [8] Jain S, Coulter JA, Hounsell AR, et al. Cell-specific radiosensitization by gold nanoparticles at megavoltage radiation energies[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 79(2): 531-539.
- [9] Chithrani BD, Chan WC. Elucidating the mechanism of cellular uptake and removal of protein-coated gold nanoparticles of different sizes and shapes[J]. *Nano Lett*, 2007, 7(6): 1542-1550.
- [10] Chithrani BD, Ghazani AA, Chan WC. Determining the size and shape dependence of gold nanoparticle uptake into mammalian cells[J]. *Nano Lett*, 2006, 6(4): 662-668.
- [11] Turkevich J, Stevenson PC, Hillier J. A study of the nucleation and growth processes in the synthesis of colloidal gold[J]. *Discuss Faraday Soc*, 1951, 11: 55-75.
- [12] Brandenberger C, Mühlfeld C, Ali Z, et al. Quantitative evaluation of cellular uptake and trafficking of plain and polyethylene glycol-coated gold nanoparticles[J]. *Small*, 2010, 6(15): 1669-1678.
- [13] Zhang G, Yang Z, Lu W, et al. Influence of anchoring ligands and particle size on the colloidal stability and in vivo biodistribution of polyethylene glycol-coated gold nanoparticles in tumor-xenografted mice[J]. *Biomaterials*, 2009, 30(10): 1928-1936.
- [14] Verma A, Stellacci F. Effect of surface properties on nanoparticle-cell interactions[J]. *Small*, 2010, 6(1): 12-21.
- [15] Lewinski N, Colvin V, Drezek R. Cytotoxicity of nanoparticles[J]. *Small*, 2008, 4(1): 26-49.
- [16] 张晓东, 宋莎莎, 陈婕, 等. 15 nm 聚乙二醇保护的 Au 纳米颗粒对 HepG23 细胞的放射增敏作用[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2014, 38(1): 5-9.
- [17] 陈婕, 张晓东, 吴迪, 等. 疏基-聚乙二醇修饰的不同尺寸金纳米颗粒的制备和光学特性[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2013, 37(1): 16-19.
- [18] Zhang XD, Wu D, Shen X, et al. Size-dependent radiosensitization of PEG-coated gold nanoparticles for cancer radiation therapy[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(27): 6408-6419.
- [19] Giljohann DA, Seferos DS, Patel PC, et al. Oligonucleotide loading determines cellular uptake of DNA-modified gold nanoparticles[J]. *Nano Lett*, 2007, 7(12): 3818-3821.
- [20] Nativo P, Prior IA, Brust M. Uptake and intracellular fate of surface-modified gold nanoparticles[J]. *ACS Nano*, 2008, 2(8): 1639-1644.

(收稿日期: 2013-12-25)