

## 金纳米粒子在肿瘤放疗中的研究进展

常静林 张玉民 董辉

300192 天津, 中国医学科学院北京协和医学院放射医学研究所, 天津市放射医学与分子核医学重点实验室

通信作者: 董辉, Email: donghui@irm-cams.ac.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.03.012

**【摘要】** 放疗在肿瘤的治疗中起着不可替代的作用, 但由放疗引起的不良反应以及放疗过程中的肿瘤耐受问题仍未得到根本解决, 因此放疗增敏显得尤为重要。金纳米粒子(GNPs)作为新型的纳米类放疗增敏制剂, 因其较高的生物相容性受到了专家学者的广泛关注和研究。作为新型的纳米制剂, GNPs的理化性质, 包括粒径、表面电荷和组装形态等能够影响体内代谢行为和肿瘤蓄积, 因此导致放疗增敏率不同。笔者对近几年GNPs作为放疗增敏制剂的研究进展做进一步的总结和进展性汇报。

**【关键词】** 纳米粒子; 金; 肿瘤; 放射疗法; 增敏

**基金项目:** 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2016-I2M-3-022); 协和青年基金资助和中央高校基本科研业务费专项资金资助(3332015100)

**Advances in the application of gold nanoparticles in tumor radiotherapy** Chang Jinglin, Zhang Yumin, Dong Hui

Tianjin Key Laboratory of Radiation Medicine and Molecular Nuclear Medicine, Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Science, Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China

Corresponding author: Dong Hui, Email: donghui@irm-cams.ac.cn

**【Abstract】** Even though radiotherapy plays an important role in the treatment of tumors, the problems of toxic and side effects of normal tissues produced by radiotherapy and tumor tolerance to irradiation have not been solved. Gold nanoparticles(GNPs) are a new type of nanoparticle radiosensitizer. As a radiosensitizer, GNPs have become the focus of research because of their high biocompatibility. Their physical and chemical properties(including size, surface charge, and shape) can affect their metabolism behavior and tumor accumulation, thereby resulting in different sensitizing effect of radiotherapy. This review will summarize the progress of recent research on GNPs as a radiosensitizer.

**【Key words】** Nanoparticles; Gold; Neoplasms; Radiotherapy; Sensitization

**Fund programs:** CAMS Innovation Fund for Medical Sciences(2016-I2M-3-022); PUMC Youth Fund and the Fundamental Research Funds for the Central Universities (3332015100)

恶性肿瘤是目前世界上致死率较高的一类疾病。目前临床上对于肿瘤的治疗方式主要分为3大类: 手术治疗、放疗及化疗。放疗通常分外照射治疗(external beam radiotherapy, EBRT)和内部放射性同位素治疗。通常患者会选择单独治疗或两种及两种以上的治疗方式联合治疗<sup>[1]</sup>。但是, 这些治疗方式的治疗效果并不尽如人意, 在过去的几十年中, 患者的生存率并没有显著升高。肿瘤的发生存在多种机制, 不同肿瘤的发生机制可能存在差异,

同一种肿瘤在不同个体间的发生和治疗效果也不尽相同。据统计, 国内有60%~70%的肿瘤患者选择放疗, 但只有40%左右的患者被治愈<sup>[2]</sup>。放疗过程中软组织吸收的能量很少, 在高密度组织的放疗中, 射线对周围正常组织的辐射损伤比较大<sup>[3-4]</sup>, 实体瘤内部缺氧环境使其对射线不敏感, 从而导致放疗效果不理想。放疗增敏剂的出现提高了放疗效率, 同时也减轻了放疗对正常组织的辐射损伤, 其作用原理是缺氧的肿瘤微环境在放疗后产生的水化

电子( $e^-_{aq}$ )能够被一些高亲电子制剂氧化并迅速清除<sup>[1]</sup>。目前临床上常用的上述放疗增敏剂是硝基咪唑类或硝基苯衍生物, 此类药物因其本身化学结构的特殊性, 注射入人体后会产生神经毒性和生殖毒性, 对机体产生极大的不良反应, 从而限制了其临床应用<sup>[5-6]</sup>。近年来, 硝基咪唑类衍生物不断被研制出来并用于放疗增敏的研究中, 但仍旧存在着毒性大等问题。甘氨酸双唑钠是目前已经在临床上使用的放疗增敏剂, 但它的不良反应目前仍旧无法彻底解决<sup>[7]</sup>。

随着纳米医学的快速发展, 人们对使用纳米材料或纳米载体提高肿瘤对放疗的敏感性产生了很大兴趣<sup>[8]</sup>。能够吸收放射性射线的纳米材料在放疗期间可作为放疗增敏剂通过增强渗透滞留效应靶向到达肿瘤组织, 在肿瘤内吸收射线并通过光电效应和康普顿效应放大辐射能量, 进而提高放疗效果。高原子序数纳米材料金纳米粒子(gold nanoparticles, GNP<sub>s</sub>)能够吸收大量的 X 射线, 同时, 作为放射源, GNP<sub>s</sub> 能够产生并释放出不同类型的射线<sup>[9]</sup>。释放出的射线根据其各自的物理特性产生高性能电离效应, 进而将辐射能量集中在肿瘤内, 从而提高放疗的抗肿瘤效果。同时, 由于 GNP<sub>s</sub> 有近红外吸收的特性, 因此可将其用于肿瘤的光热治疗中, 放疗和光热联合治疗可以进一步提高肿瘤的治疗效果<sup>[10]</sup>。

## 1 GNP<sub>s</sub> 的放疗增敏作用

由于 GNP<sub>s</sub> 的粒径可控, 可以选择粒径合适的 GNP<sub>s</sub> 增加其在肿瘤组织中的聚积量, 进而提高放疗效果。高原子序数的材料可以诱导辐射效应增强, 能将离子化能量集中在肿瘤中, 其中, GNP<sub>s</sub> 可以在 EBRT 中增强 X 射线的作用, 有很强的光电效应, 因此被广泛应用于放疗增敏的研究中。由于 GNP<sub>s</sub> 具有表面等离子体吸收和共振光散射等独特的光学性质, 因此其易于进行表面修饰并具有良好的生物相容性, 相较于其他的小分子具有更好的递送效率, 同时也具有较高的稳定性, 使其可以被应用于放疗增敏的研究中<sup>[11]</sup>。大量研究已经表明, GNP<sub>s</sub> 在放疗增敏方面取得了很好的效果。X 射线在 GNP<sub>s</sub> 存在的情况下可以产生次级电子, 并且可以导致生物体 DNA 损伤<sup>[12]</sup>。已有研究者合成不同形态、不同粒径的 GNP<sub>s</sub>, 利用放疗增敏等途径提高肿瘤的治疗效果<sup>[13-15]</sup>。

## 2 GNP<sub>s</sub> 放疗增敏的机制

目前研究者主要从物理学和生物学两方面对 GNP<sub>s</sub> 放疗增敏的机制进行研究。物理学机制: 高能 X 射线轰击材料(表面)会发生瑞利散射、光电效应、康普顿散射等物理过程。其中瑞利散射对于治疗没有益处。在光电效应中, X 射线入射光子的激发可以导致电子从原子内壳喷射出一定的距离(几百微米), 从而导致周围组织的损伤。光电效应与  $(Z/E)^3$  呈正相关, E 为入射 X 射线的能量, Z 为原子序数。金元素的原子序数为 79, 具有很强的光电效应。在康普顿效应(非弹性效应)中, X 射线的部分能量转移到电子上, 这部分电子从原子中以一定的角度喷射, 允许剩余的较低能量的 X 射线通过。利用上述所有的物理过程, GNP<sub>s</sub> 可以在肿瘤内部集中射线能量并由此增强射线导致的损伤, 因此被广泛地用于放疗增敏的研究<sup>[3]</sup>。生物学机制方面, 有研究表明, 金纳米材料与 X 射线可能通过死亡受体介导肿瘤细胞凋亡并促进肿瘤细胞产生过量的活性氧(ROS), 进而激活活性氧介导的信号通路, 从而增强放疗效果<sup>[16]</sup>。

## 3 影响 GNP<sub>s</sub> 放疗增敏效果的因素

### 3.1 GNP<sub>s</sub> 的粒径

目前, GNP<sub>s</sub> 的粒径可以人为调控。Dou 等<sup>[13]</sup>通过一系列体内、体外实验比较其团队合成的 3~50 nm 粒径 GNP<sub>s</sub> 与目前临床上常用的增敏药物甘氨酸双唑钠的增敏效果, 结果表明, GNP<sub>s</sub> 的粒径影响放疗增敏效果, 13.2 nm 的 GNP<sub>s</sub> 放疗增敏效果最好, 粒径 >30 nm 时会表现出比较高的细胞毒性。微小粒子进入生物体后肾清除率比较高, 因此, 相较于大粒径的纳米材料, GNP<sub>s</sub> 在肿瘤中的聚集比较少。粒径较大增加 GNP<sub>s</sub> 在肝脾等组织中的聚集, 从而产生蓄积毒性。通过一系列的体内外增敏实验, 研究人员推断, GNP<sub>s</sub> 主要通过其与 X 射线相互作用产生的次级电子的强弱来影响放疗增敏效果<sup>[3]</sup>。GNP<sub>s</sub> 的粒径大小对于其增敏效果有一定的影响。另外, 不同肿瘤组织的通透性不同, 受纳米粒子粒径的影响也不同。直径 <100 nm 的纳米材料都可以进入高渗透性肿瘤(直肠癌等)组织, 只有 <30 nm 的纳米粒子可以进入低渗透性肿瘤(胰腺癌等)组织, 其在肿瘤部位的聚集情况影响放疗增敏

的效果<sup>[14]</sup>。这一发现对于胰腺癌等低渗透性肿瘤组织的治疗有很大帮助。

### 3.2 GNP<sub>s</sub> 的形态

GNP<sub>s</sub> 的形状影响放疗增敏效果。不同形状的 GNP<sub>s</sub>, 如金纳米管、金纳米棒、中空的金纳米球、金纳米钉等都可以人为控制合成<sup>[13,16]</sup>。有体外研究证明, 细胞对于不同形状的 GNP<sub>s</sub> 的内化作用是不同的, 故而在细胞水平上的增敏效果也不同<sup>[17]</sup>。在细胞水平上, 当其他条件一定时, 细胞对于不同形状 GNP<sub>s</sub> 的摄入情况为: 金纳米粒最多, 金纳米钉次之, 金纳米棒最少。同样, 其辐射增敏率也同上述结果一致。但是, 将增敏结果标准化之后, 上述三者的辐射增敏率几乎相同, 因此不同形态的 GNP<sub>s</sub> 主要通过影响细胞的摄入量来影响放疗增敏效果。

### 3.3 GNP<sub>s</sub> 的表面修饰

肿瘤组织中的毛细血管呈不健全的多孔结构(孔径约几十至几百纳米), 其通透性超过正常血管组织, 血液中的细小颗粒流经该毛细血管时可通过肿瘤的超通透与蓄积作用(增强渗透滞留效应)进入肿瘤组织并蓄积<sup>[18]</sup>。因此粒径合适的纳米粒子会在肿瘤组织中较多地聚集, 进而达到更高的抗肿瘤效率。但是, 不同肿瘤组织的通透性不同<sup>[7]</sup>, 微血管较少的肿瘤或乏氧较严重的肿瘤通透性较差。为了增强 GNP<sub>s</sub> 在肿瘤内的聚集并进一步渗透至肿瘤组织深部, 研究人员试图根据肿瘤组织内部高表达的受体或抗体, 在 GNP<sub>s</sub> 表面连接肿瘤表面高表达的受体或抗体(如环精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸序列、表皮细胞生长因子等)。这种多肽或抗体可以被肿瘤细胞内特异性高表达的某种物质所识别, 进而通过增强 GNP<sub>s</sub> 对肿瘤组织的靶向性提高肿瘤内 GNP<sub>s</sub> 的蓄积效果, 从而提高放疗效率, 同时减少其在其他组织中的聚集, 减少对机体的损害<sup>[19-21]</sup>。

基于肿瘤特异的微环境主要包括微酸环境、高表达酶环境、过氧化物环境等, 专家学者们巧妙地利用了其与正常组织的区别, 设计了新颖、高效的纳米药物。Liu 等<sup>[22]</sup>通过在 GNP<sub>s</sub> 表面修饰具有正负电荷的两性离子赋予 GNP<sub>s</sub> 酸敏感特性, 从而可以通过调控 pH 实现 GNP<sub>s</sub> 的响应性聚集, 进而增强其在肿瘤组织中的蓄积和滞留时间, 在肿瘤热疗中取得了良好的治疗效果。如果将此体系作为放疗

增敏制剂, 在肿瘤的放疗中可能产生更值得期待的治疗效果。

## 4 GNP<sub>s</sub> 用于肿瘤内照射放疗

放疗主要包括 EBRT 和内部放射性同位素治疗, 两者都被广泛应用于临床上癌症的治疗。本文前述主要是将 GNP<sub>s</sub> 作为 EBRT 中的增敏制剂进行研究。而内照射治疗主要是将放射性同位素静脉注射入体内, 将放射性同位素作为照射源, 实现对肿瘤的内部照射治疗。GNP<sub>s</sub> 因其较高的生物相容性和表面易修饰性, 能够作为同位素的药物载体将内照射制剂递送至肿瘤组织内, 加之其具有放疗增敏功能, 因此将 GNP<sub>s</sub> 作为放疗制剂的递送载体能够获得肿瘤杀伤效率较高的新型制剂。在 GNP<sub>s</sub> 表面键合放射性同位素 <sup>125</sup>I 标记的环精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸序列链段, 并通过 SPECT/CT 成像研究其体内分布及放疗增敏效果。结果表明, 与其他对照组比较, 环精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸序列和 <sup>125</sup>I 连接的 GNP<sub>s</sub> 靶向效果最好, 放疗增敏效果也更好<sup>[23-24]</sup>。然而将 GNP<sub>s</sub> 作为增敏剂进行放疗也存在着一些问题, 首先需要选择半衰期合适的放射性同位素, 载体的降解速率尽量与同位素的衰变速率相当。另外, 选择的多功能载体在尽量满足递送放射性同位素的同时, 应追踪其在肿瘤中的聚集情况并进行定量<sup>[25]</sup>。

## 5 小结

GNP<sub>s</sub> 用于放疗增敏的研究已经取得了一定的进展, 研究人员通过控制 GNP<sub>s</sub> 的浓度、粒径、形态、表面修饰等提高放疗效果。但同时研究人员还需要不断探究这几个影响因素之间的最优组合以得到最佳的肿瘤治疗效果。不仅如此, 临床上很多肿瘤通常都使用放疗和化疗联合治疗的方法, GNP<sub>s</sub> 也可以同时作为化疗药物的载体, 从而实现放化疗协同治疗的目的, 这也是今后 GNP<sub>s</sub> 在肿瘤治疗中的一大发展方向。同时也期待 GNP<sub>s</sub> 能够作为放疗增敏制剂或药物载体尽早应用于临床, 减轻肿瘤疾病给患者带来的痛苦。

**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** 常静林负责论文撰写; 张玉民负责命题的提出、论文审阅; 董辉负责论文的修订。

## 参 考 文 献

- [ 1 ] Haume K, Rosa S, Grellet S, et al. Gold nanoparticles for cancer radiotherapy: a review[J]. *Cancer Nanotechnol*, 2016, 7(1): 8. DOI: 10.1186/s12645-016-0021-x.
- [ 2 ] 吴周雪, 何芬. 纳米材料放疗增敏研究进展[J]. *解剖学研究*, 2015, 37(3): 228-231.  
Wu ZX, He F. Progress in radiation sensitization of nanomaterials[J]. *Anat Res*, 2015, 37(3): 228-231.
- [ 3 ] Song G, Cheng L, Chao Y, et al. Emerging nanotechnology and advanced materials for cancer radiation therapy [J/OL]. *Adv Mater*, 2017, 29(32): 1700996. [2017-12-10]https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/adma.201700996. DOI: 10.1002/adma.2017-00996.
- [ 4 ] 王祯祯, 高光凯. 高压氧对迟发性放射损伤的作用[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2017, 41(1): 63-67. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.01.012.  
Wang ZZ, Gao GK. Hyperbaric oxygen therapy for delayed radiation injuries[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2017, 41(1): 63-67.
- [ 5 ] Langenbacher M, Abdel-Jalil RJ, Voelter W, et al. In vitro hypoxic cytotoxicity and hypoxic radiosensitization. Efficacy of the novel 2-nitroimidazole N,N,N-tris[2-(2-nitro-1H-imidazol-1-yl)ethyl]amine [J]. *Strahlenther Onkol*, 2013, 189(3): 246-254. DOI: 10.1007/s00066-012-0273-2.
- [ 6 ] Muguruma M, Yamazaki M, Okamura M, et al. Molecular mechanism on the testicular toxicity of 1,3-dinitrobenzene in Sprague-Dawley rats: preliminary study[J]. *Arch Toxicol*, 2005, 79(12): 729-736. DOI: 10.1007/s00204-005-0006-8.
- [ 7 ] 蔡芸, 陈志龙, 赵芳, 等. 硝基咪唑类抗肿瘤放射增敏剂研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2003, 12(4): 249-253. DOI: 10.3321/j.issn:1003-3734.2003.04.004.  
Cai Y, Chen ZL, Zhao F, et al. Research progress on nitroimidazole antitumor radiosensitizer[J]. *Chin J New Drugs*, 2003, 12(4): 249-253.
- [ 8 ] Calugaru V, Magné N, Héroult J, et al. Nanoparticles and radiation therapy[J]. *Bull Cancer*, 2015, 102(1): 83-91. DOI: 10.1016/j.bulcan.2014.10.002.
- [ 9 ] Matsumoto Y, Nichols JW, Toh K, et al. Vascular bursts enhance permeability of tumour blood vessels and improve nanoparticle delivery[J]. *Nat Nanotechnol*, 2016, 11(6): 533-538. DOI: 10.1038/nnano.2015.342.
- [ 10 ] Hainfeld JF, Lin L, Slatkin DN, et al. Gold nanoparticle hyperthermia reduces radiotherapy dose[J]. *Nanomedicine*, 2014, 10(8):1609-1617. DOI: 10.1016/j.nano.2014.05.006.
- [ 11 ] Yang YS, Carney RP, Stellacci F, et al. Enhancing radiotherapy by lipid nanocapsule-mediated delivery of amphiphilic gold nanoparticles to intracellular membranes[J]. *ACS Nano*, 2014, 8(9): 8992-9002. DOI: 10.1021/nl502146r.
- [ 12 ] Jeremic B, Aguerri AR, Filipovic N. Radiosensitization by gold nanoparticles[J]. *Clin Transl Oncol*, 2013, 15(8): 593-601. DOI: 10.1007/s12094-013-1003-7.
- [ 13 ] Dou Y, Guo Y, Li X, et al. Size-tuning ionization to optimize gold nanoparticles for simultaneous enhanced CT imaging and radiotherapy[J]. *ACS Nano*, 2016, 10(2): 2536-2548. DOI: 10.1021/acsnano.5b07473.
- [ 14 ] Cabral H, Matsumoto Y, Mizuno K, et al. Accumulation of sub-100 nm polymeric micelles in poorly permeable tumours depends on size[J]. *Nat Nanotechnol*, 2011, 6(12): 815-823. DOI: 10.1038/nnano.2011.166.
- [ 15 ] Gao B, Shen L, He KW, et al. GNRs@SiO<sub>2</sub>-FA in combination with radiotherapy induces the apoptosis of HepG2 cells by modulating the expression of apoptosis-related proteins[J]. *Int J Mol Med*, 2015, 36(5): 1282-1290. DOI: 10.3892/ijmm.2015.2358.
- [ 16 ] Chang Y, He L, Li Z, et al. Designing core-shell gold and selenium nanocomposites for cancer radiochemotherapy[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(5): 4848-4858. DOI: 10.1021/acsnano.7b01346.
- [ 17 ] Ma N, Wu FG, Zhang X, et al. Shape-dependent radiosensitization effect of gold nanostructures in cancer radiotherapy: comparison of gold nanoparticles, nanospikes, and nanorods[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(15): 13037-13048. DOI: 10.1021/acsnano.7b01112.
- [ 18 ] Zhang P, Qiao Y, Wang C, et al. Enhanced radiation therapy with internalized polyelectrolyte modified nanoparticles[J]. *Nanoscale*, 2014, 6(17): 10095-10099. DOI: 10.1039/c4nr01564a.
- [ 19 ] Song L, Falzone N, Vallis KA. EGF-coated gold nanoparticles provide an efficient nano-scale delivery system for the molecular radiotherapy of EGFR-positive cancer[J]. *Int J Radiat Biol*, 2016, 92(11): 716-723. DOI: 10.3109/095533002.2016.1145360.
- [ 20 ] Miura Y, Takenaka T, Toh K, et al. Cyclic RGD-linked polymeric micelles for targeted delivery of platinum anticancer drugs to glioblastoma through the blood-brain tumor barrier[J]. *ACS Nano*, 2013, 7(10): 8583-8592. DOI: 10.1021/nn402662d.
- [ 21 ] Yang CJ, Chithrani DB. Nuclear targeting of gold nanoparticles for improved therapeutics[J]. *Curr Top Med Chem*, 2016, 16(3): 271-280.
- [ 22 ] Liu X, Chen Y, Li H, et al. Enhanced retention and cellular uptake of nanoparticles in tumors by controlling their aggregation behavior [J]. *ACS Nano*, 2013, 7(7): 6244-6257. DOI: 10.1021/nn402201w.
- [ 23 ] Su N, Dang Y, Liang G, et al. Iodine-125-labeled cRGD-gold nanoparticles as tumor-targeted radiosensitizer and imaging agent [J]. *Nanoscale Res Lett*, 2015, 10: 160. DOI: 10.1186/s11671-015-0864-9.
- [ 24 ] Buckway B, Frazier N, Gormley AJ, et al. Gold nanorod-mediated hyperthermia enhances the efficacy of HPMA copolymer-<sup>90</sup>Y conjugates in treatment of prostate tumors[J]. *Nucl Med Biol*, 2014, 41(3): 282-289. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2013.12.002.
- [ 25 ] Zhang L, Chen H, Wang L, et al. Delivery of therapeutic radioisotopes using nanoparticle platforms: potential benefit in systemic radiation therapy[J]. *Nanotechnol Sci Appl*, 2010, 3: 159-170. DOI: 10.2147/NSA.S7462.

(收稿日期: 2017-12-14)