

·综述 General review·

金纳米棒联合内放疗靶向性肿瘤治疗的研究进展

许 军, 贺克武, 高 斌

【摘要】 随着纳米技术的迅速发展,纳米科学与肿瘤医学相结合形成的纳米肿瘤医学是纳米科学中新兴的重要领域。金纳米棒(GNR),一种棒状的纳米材料,由于其独特光学性质在生物医学领域展现出巨大应用潜力,尤其是 GNR 的热疗、放射增敏作用以及对肿瘤的靶向性治疗方面。GNR 联合内放疗靶向性治疗肿瘤作为一种新兴疗法,对肿瘤的靶向性治疗取得了优异的疗效。本文对 GNR 联合内放疗靶向性肿瘤治疗的机制及其近年来的研究应用作一综述。

【关键词】 GNR; 内放疗; 光热治疗; 放疗增敏; 肿瘤

中图分类号:R734 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2015)-06-0540-04

Gold nanorods combined with internal radiotherapy in targeting therapy of tumor: recent progress in research XU Jun, HE Ke-wu, GAO Bin. Medical Imaging Center, Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui Province 230061, China

Corresponding author: GAO Bin, E-mail: gaobin_3136@163.com

【Abstract】 With the rapid development of nanotechnology, nano oncology medicine that is formed through the combination of nano science and oncology medicine has become an important field emerging in nano science. Because of its unique optical properties, the gold nanorod (GNR), that is a rod-shaped nano materials, has shown great potential applications in the biomedical field, especially, in GRNs thermotherapy, radio-sensitizing effect therapy and targeting therapy of the tumor. Being a newly-developed therapy, gold nanorods combined with internal radiotherapy has already obtained excellent durative effect in targeting therapy of tumor. This paper aims to make a comprehensive review about its mechanism and its clinical application and research situation in recent years.(J Intervent Radiol, 2015, 24: 540-543)

【Key words】 gold nanorod; internal radiotherapy; optical hyperthermia therapy; radio-sensitivity; tumor

进入 21 世纪,肿瘤发病率不断上升并已成为人类因疾病死亡的主要原因。传统肿瘤治疗手段主要包括化疗、放疗和手术切除等^[1]。在放疗领域,放射性核素内照射已被证明是许多实体肿瘤有效的治疗手段。然而,现阶段临床治疗中很多因素制约着放射疗法的发展^[2]。近年来,金纳米材料表现出令人瞩目的性质和优势。金纳米棒(GNR),作为一类新兴的贵金属纳米材料,由于其拥有较低的细胞毒性,较高的鲁棒稳定性(性能稳定)及独特的光学性质在纳米材料中备受瞩目。GNR 的光热治疗和放疗

增敏作用在肿瘤治疗方面发挥重要的作用^[3-6]。GNR 联合内放疗靶向性肿瘤治疗正在成为肿瘤治疗的研究热点。本文旨在对这一研究的原理及其进展加以综述。

1 GNR 的理化性质

1.1 GNR 的光学性质

纳米科学与肿瘤医学相结合形成的纳米肿瘤医学是纳米科学中新兴的重要领域,也是当前各国前沿科技优先发展的核心领域。金纳米粒子具有独特的光学性质。这种特殊的性质来源于入射光与金纳米粒子的自由电子相互作用:当入射光的波长与自由电子的振动频率发生共振耦合时,就会产生表面等离子体共振(SPR),在紫外-可见光谱上显示强的吸收峰。GNR 是一种胶囊状的金纳米颗粒,具有

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2015.06.019

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81071240)

作者单位: 230061 合肥 安徽医科大学第三附属医院影像中心

通信作者: 高 斌 E-mail: gaobin_3136@163.com

一个横向等离子共振吸收峰(TSPR)和一个纵向等离子共振吸收峰(LSPR),前者位于可见光 520 nm 区域,后者的位置取决于 GNR 颗粒的面径比(表面积与直径比值),因此通过制备不同面径比的 GNR 颗粒,可以人为调控 LSPR 的位置^[7]。

1.2 GNR 的表面修饰及功能化

晶体生长法是目前合成 GNR 最为广泛的一种方法,然而用这种方法制备的 GNR,表面包覆了一层具有生物毒性的表面活性剂——十六烷基三甲基溴化铵(CTAB),其分子有很长的烷基链从而阻碍对 GNR 的进一步修饰^[8]。因此,作为药物载体,需要对 GNR 表面进行修饰,去除或覆盖 GNR 表面残余的 CTAB。此外,从肿瘤靶向治疗方面考虑,也需要对 GNR 表面进行修饰并与特异性生物探针耦合,通过被动和(或)主动与肿瘤细胞结合,从而达到治疗目的。目前用于对 GNR 表面进行修饰的分子主要有以下 3 种:小分子化合物、高分子聚合物和二氧化硅。小分子化合物修饰 GNR 方法中,最常见的是通过金-硫键偶联巯基化合物。由于巯基(-SH)和金原子之间有很强的亲和力,带巯基的化合物可以与 GNR 表面的 CTAB 进行相对直接的置换,在数小时内即可完成修饰。Xiao 等^[9]用带巯基的聚乙二醇(-SH-PEG)修饰 GNR 后发现聚乙二醇可以完全取代 CTAB,从而使 GNR 的细胞毒性降到忽略不计的程度。-SH-PEG 的另一端可以与一些靶向性分子相连,如 RGD 肽^[9]、叶酸(FA)^[10]等,与肿瘤细胞特异性结合。Boyes 等^[11]用不同的高分子聚合物采用可逆加成-断裂链转移聚合(RAFT)方法修饰 GNR 表面,研究表明 RAFT 利用活性自由基聚合的方法使反应后的聚合物不仅具有很强的活性,而且聚合物附着在 GNR 表面的厚度可在 3~14 nm 范围内调控。采用纳米二氧化硅(SiO₂)包覆法进行 GNR 表面修饰是一种更有前景的修饰方法, SiO₂ 生物相容性和透光性好,修饰后不仅降低纳米棒表面的毒性,而且 GNR 表面 SiO₂ 包覆层呈现出明显的介孔结构(孔径在 2~50 nm)。由于介孔材料具有较大的比表面积和吸附容量,因此在药物载体方面具有极大的应用价值^[12]。研究证明,采用 SiO₂ 等包覆 GNR,并以寡核苷酸^[13]、生物素^[14-15]或抗体^[16]修饰,以使其与瘤细胞的互补 DNA/RNA、生物素受体蛋白或抗原相结合,具有很强的靶向性。

1.3 GNR 的靶向热疗

肿瘤热疗是利用物理能量(光波、超声波、电磁波等)使组织加热,达到杀灭癌细胞的特定温度并

维持一段时间,以治疗恶性肿瘤的一种治疗手段。GNR 的光热治疗便是其中最受关注的一种。由于 GNR 独特的表面等离子共振特性,使其对光的强吸收性质比传统的光热治疗媒介强好几个数量级,并能在约 1 ps(10⁻¹² s) 时间内快速将光能转化为热能。很多研究表明光热治疗过程中产生的热能可以使肿瘤细胞内的温度增加超过 20℃而诱发肿瘤组织的消融^[17-19]。2003 年,Pitsillides 等^[20]将球形金纳米微粒通过抗体与淋巴球细胞上的抗原结合,然后用纳秒脉冲激光照射细胞金纳米微粒结合体,发现细胞由于过高热而被杀死。这是第 1 次将金纳米微粒成功应用在光热治疗的体外实验并展现出巨大的应用前景。El-Sayed 等^[21]在实验中将 EGFR 抗体-金纳米结合体和 2 株口腔鳞癌癌细胞系及 1 株良性细胞系一起孵育,然后将样品接受可见氩激光照射,结果发现只需用于杀死良性细胞一半的激光能量就能将恶性癌细胞杀死。此外,GNR 作为一种磁性纳米材料,其优异的吸波(包括超声波^[22]、电磁波^[23]等)升温 and 导热特性,在肿瘤的定位热疗中具有很大的应用价值。

1.4 GNR 的放疗增敏作用

近年来随着金纳米微粒研究的深入,GNR 的放疗增敏作用也越来越受关注。这是由于高原子序数物质在肿瘤组织内产生较周围正常组织强的光电吸收和二次电子引起的 γ 射线和 X 线辐射能加速 DNA 链断裂。理论上,辐射敏感材料的光电吸收横截面以及他们的放射治疗效果直接取决于原子半径大小。这个物理原理决定了金原子(原子序数 Z=79)比其他对辐射敏感的材料如碳(Z=6),碘(Z=53)和铂(Z=78)通过光电效应可以产生更强的辐射增强效果。由于 GNR 比金原子的原子半径更大,因此具有更强的辐射增强效果^[24]。Roa 等^[25]将葡萄糖耦合的金纳米球与人类前列腺癌细胞株 DU-145 孵育后,接受 2 Gy 照射发现相对于单纯的 X 线照射组,混合金纳米微粒的实验组对细胞的生长抑制作用是前者的 1.5~2.0 倍。并发现金纳米微粒可以触发细胞 CDK 激酶活化,导致细胞分裂周期滞留于对放射线相对敏感的 G2/M 期,并且降低 p53 及细胞周期蛋白 A 的表达,增加细胞周期蛋白 B1 及细胞周期蛋白 E 的表达等。最近研究表明,GNR 进入细胞内虽然不引起排斥,但是并不是惰性物质,其可以导致细胞内活性氧产生,造成细胞毒性,细胞质裂解和细胞凋亡^[26]。GNR 对放射线的增敏作用也可能与金属化合物对细胞 DNA 修复抑制有关^[27]。到

目前为止,GNR 的放疗增敏的明确生物学机制仍待进一步研究。

2 GNR 的作用原理和应用前景

2.1 GNR 联合内放疗治疗肿瘤的机制

GNR 联合内放疗的临床协同效应是目前肿瘤治疗的研究热点。GNR 联合内放疗可以明显提高放疗的疗效,提高肿瘤的治疗效果。

放射治疗计划的目的是尽可能选择最好的照射方案,使对肿瘤靶区的治疗达到均匀性、适形性以及避免对敏感组织的损伤。然而,在实际治疗过程中,也存在一些问题。一方面由于肿瘤组织向各个方向的生长速度不一致,很难达到肿瘤组织内放射剂量分布的均匀性;另一方面由于操作过程中对治疗医师的主观依赖性,放射冷点及热点难以避免,也不可能达到完全适形放疗。另外,放射性核素进入肿瘤组织内特别是放射性粒子植入后,由于肿瘤体积的缩小,原来位于瘤体内的核素、粒子边缘化,对周围正常细胞造成放射损伤。GNR 联合内放疗治疗肿瘤的机制是首先将放射性核素植入肿瘤病灶内,然后将 GNR 靶向输送到肿瘤细胞膜表面,一方面由于 GNR 对放射线的增敏作用,提高放疗的治疗效果;另一方面,其吸收了核素的辐射能量后产生光热效应,在极短的时间内产生大量的热能,从而杀死肿瘤细胞,以期达到对肿瘤细胞的最大杀伤作用、最佳适形效果,并最大限度地保护正常组织细胞。

2.2 GNR 联合内放疗治疗肿瘤的研究进展

Roeske 等^[28]和 Cho 等^[29]研究发现当低能量的射线照射到高原子序数物质时,可以产生最大程度的增强效果,从而在理论上证明了金纳米微粒联合放射性核素近距离放射疗法的高度可行性和诱人的发展前景。Vilchis-Juarez 等^[30]将金纳米微粒与生物多肽 c[RGDFK(C)]共轭包覆并用放射性核素 ^{177}Lu 标记对小鼠的神经胶质瘤模型靶向性放射治疗,证明 ^{177}Lu -AuNP-c[RGDFK(C)]治疗组可以明显提高肿瘤组织的辐射吸收剂量(67 Gy),抑制肿瘤内血管的生成和表皮生长因子的表达,显著延缓肿瘤进展。Xie 等^[31]用 ^{64}Cu -DOTA(四乙酸复合物)标记的 GNR 采用热疗辅助内放疗靶向性治疗小鼠的头颈部鳞状细胞癌取得满意疗效,PET/CT 图像显示肿瘤组织对 GNR 的持续吸收长达 20 h,联合治疗组相对对照组肿瘤内出现明显出血和大面积坏死。Chen 等^[32]利用磁性纳米粒子联合结合 VEGF

抗体的 ^{131}I 核素,采用瘤内注射方式靶向性治疗小鼠肝脏肿瘤,发现纳米粒子可以增加放射性药剂的滞留从而提高有效生物放射剂量,肿瘤生长被明显抑制。Buckway 等^[33]采用 GNR 联合 ^{90}Y 标记的 HPMA(甲基丙烯酰胺)聚合物治疗小鼠前列腺肿瘤,结果发现 GNR 与 ^{90}Y -HPMA 主要聚集在肿瘤组织对其进行靶向性放疗并在局部形成高热达 $(43\pm 1)^\circ\text{C}$,肿瘤组织内出现大片坏死,肿瘤生长明显抑制。

本文系统总结了 GNR 联合内放疗对肿瘤靶向性治疗的机制及其研究应用,包括 GNR 的光热治疗和放疗增敏作用。国内外的研究表明,GNR 联合内放疗作为一种新兴疗法,对肿瘤的靶向性治疗取得的疗效毋庸置疑^[34]。但其目前仍面临很多不足,还有一些问题和挑战需要我们去解决和面对;纳米材料的生物安全性。GNR 作为一种无机纳米材料在体内较难降解的问题对其将来临床应用而言是一个巨大的挑战。纳米材料在体内的行为包括药效、稳定性、毒性、分布等问题仍然需要系统研究。但相信随着纳米技术及相关多学科的相互渗透和发展,GNR 联合内放疗在肿瘤治疗领域会发挥更加重要的作用,也希望它能够更加有效地治疗肿瘤开辟一条新的途径。

[参考文献]

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008[J]. CA Cancer J Clin, 2008, 58: 71-96.
- [2] Goldsmith SJ. Radioimmunotherapy of lymphoma: Bexxar and Zevalin[J]. Semin Nucl Med, 2010, 40: 122-135.
- [3] Yang DP, Cui DX. Advances and prospects of gold nanorods[J]. Chem Asian J, 2008, 3: 2010-2022.
- [4] Hainfeld JF, Slatkin DN, Smilowitz HM. The use of gold nanoparticles to enhance radiotherapy in mice[J]. Phys Med Biol, 2004, 49: N309-N315.
- [5] Mackey MA, Ali MR, Austin LA, et al. The most effective Gold nanorod size for plasmonic photothermal therapy: theory and in vitro experiments[J]. J Phys Chem B, 2014, 118: 1319-1326.
- [6] Xu WC, Luo T, Li P, et al. RGD-conjugated Gold nanorods induce radiosensitization in melanoma cancer cells by downregulating $\alpha(v)\beta(3)$ expression [J]. Int J Nanomedicine, 2012, 7: 915-924.
- [7] Hormozi-Nezhad MR, Robatjazi H, Jalali-Heravi M. Thorough tuning of the aspect ratio of Gold nanorods using response surface methodology[J]. Anal Chim Acta, 2013, 779: 14-21.
- [8] 鲍乐,黄鹏,高斌,等.简便合成椭圆形二氧化硅包覆的金纳米棒[J].东华大学学报:自然科学版,2010,36: 611-614.
- [9] Xiao Y, 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: 757-768.
- [10] Book-Newell B, Wang Y, Irudayaraj J. Multifunctional Gold nanorod theranostics probed by multi-photon imaging[J]. *Eur J Med Chem*, 2012, 48: 330-337.
- [11] Hotchkiss JW, Lowe AB, Boyes SG. Surface modification of gold nanorods with polymers synthesized by reversible addition-fragmentation chain transfer polymerization[J]. *Chem Mater*, 2007, 19: 6-13.
- [12] Slowing II, Escoto JL, Wu CW, et al. Mesoporous silica nanoparticles as controlled release drug delivery and gene transfection carriers[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2008, 60: 1278-1288.
- [13] Fayazfar H, Afshar A, Dolati M, et al. DNA impedance biosensor for detection of cancer, TP53 gene mutation, based on gold nanoparticles/aligned carbon nanotubes modified electrode[J]. *Anal Chim Acta*, 2014, 836: 34-44.
- [14] 高 斌, 李爱华, 肖卫华, 等. 叶酸偶联金纳米棒靶向探针制备及体外肝癌细胞对其摄取状况的研究[J]. *中华放射学杂志*, 2013, 47: 654-658.
- [15] 李爱华, 高 斌, 贺克武, 等. 椭圆形金纳米棒作为癌细胞靶向探针的研究[J]. *介入放射学杂志*, 2013, 22: 312-316.
- [16] Wang C, Bao C, Liang S, et al. RGD-conjugated silica-coated gold nanorods on the surface of carbon nanotubes for targeted photoacoustic imaging of gastric cancer[J]. *Nanoscale Res Lett*, 2014, 9: 264.
- [17] Chen JY, Glaus C, Laforest R, et al. Gold nanocages as photothermal transducers for cancer treatment[J]. *Small*, 2010, 6: 811-817.
- [18] Dickerson EB, Dreaden EC, Huang X, et al. Gold nanorod assisted near-infrared plasmonic photothermal therapy (PPTT) of squamous cell carcinoma in mice[J]. *Cancer Lett*, 2008, 269: 57-66.
- [19] Dreaden EC, Alkilany AM, Huang XA, et al. The golden age: Gold nanoparticles for biomedicine[J]. *Chem Soc Rev*, 2012, 41: 2740-2779.
- [20] Pitsillides CM, Joe EK, Wei XB, et al. Selective cell targeting with light-absorbing microparticles and nanoparticles[J]. *Biophys J*, 2003, 84: 4023-4032.
- [21] El-Sayed IH, Huang X, El-Sayed MA. Selective laser photothermal therapy of epithelial carcinoma using anti-EGFR antibody conjugated gold nanoparticles[J]. *Cancer Lett*, 2006, 239: 129-135.
- [22] 王登科, 黄 昊, 俞 快, 等. 氧化硅包覆铁“壳/核”型纳米复合粒子的制备及其吸波特性研究[J]. *无机材料学报*, 2009, 24: 340-344.
- [23] Shinkai M, Yanase M, Suzuki M, et al. Intracellular hyperthermia for cancer using magnetic cationic liposomes [J]. *J Mag Mag Mater*, 1999, 194: 176-184.
- [24] Zhang XD, Wu D, Shen X, et al. Size-dependent radiosensitization of PEG-coated Gold nanoparticles for cancer radiation therapy[J]. *Biomaterials*, 2012, 33: 6408-6419.
- [25] Roa W, Zhang X, Guo L, et al. Gold nanoparticle sensitize radiotherapy of prostate cancer cells by regulation of the cell cycle [J]. *Nanotechnology*, 2009, 20: 375101.
- [26] Pan Y, Leifert A, Ruau D, et al. Gold nanoparticles of diameter 1.4 nm trigger necrosis by oxidative stress and mitochondrial damage[J]. *Small*, 2009, 5: 2067-2076.
- [27] Kang B, Mackey MA, El-Sayed MA. Nuclear targeting of gold nanoparticles in cancer cells induces DNA damage, causing cytokinesis arrest and apoptosis[J]. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 1517-1519.
- [28] Roeske JC, Nunez L, Hoggarth M, et al. Characterization of the theoretical radiation dose enhancement from nanoparticles[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2007, 6: 395-401.
- [29] 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: 4889-4905.
- [30] Vilchis-Juarez A, Ferro-Flores G, Santos-Cuevas C, et al. Molecular targeting radiotherapy with cyclo-RGDFK (C) peptides conjugated to 177 Lu-labeled gold nanoparticles in tumor-bearing mice[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2014, 10: 393-404.
- [31] Xie H, Diagaradjane P, Deorukhkar AA, et al. Integrin $\alpha v \beta 3$ -targeted gold nanoshells augment tumor vasculature-specific imaging and therapy[J]. *Int J Nanomedicine*, 2011, 6: 259-269.
- [32] Chen J, Wu H, Han D, et al. Using anti-VEGF McAb and magnetic nanoparticles as double-targeting vector for the radio-immunotherapy of liver cancer [J]. *Cancer Lett*, 2006, 231: 169-175.
- [33] Buckway B, Frazier N, Gormley AJ, et al. Gold nanorod-mediated hyperthermia enhances the efficacy of HPMA copolymer-Y-90 conjugates in treatment of prostate tumors[J]. *Nucl Med Biol*, 2014, 41: 282-289.
- [34] Jang B, Park S, Kang SH, et al. Gold nanorods for target selective SPECT/CT imaging and photothermal therapy in vivo[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2012, 2: 1-11.

(收稿日期:2014-09-24)

(本文编辑:俞瑞纲)