

✧ 综述

Research progresses in radionuclide therapy based on gold nanoparticle for tumors: Targeted delivery and synergistic antitumor effects

LIU Ying, ZHANG Xin, XIN Jun*

(Department of Nuclear Medicine, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China)

[Abstract] Radionuclide is an important method for treating tumors. In recent years, radionuclide therapy based on gold nanoparticle (AuNP) had developed rapidly and shown broad application prospects. The research progresses in radionuclide therapy based on AuNP for tumors, especially its targeted delivery and synergistic antitumor effects were reviewed in this article.

[Keywords] neoplasms; radioisotopes; nanoparticles

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2025.04.033

基于金纳米粒子放射性核素治疗肿瘤研究进展： 精准递送及协同抗肿瘤效应

刘颖, 张新, 辛军*

(中国医科大学附属盛京医院核医学科, 辽宁 沈阳 110004)

[摘要] 放射性核素治疗是治疗肿瘤的重要手段。近年来, 基于金纳米粒子(AuNP)的放射性核素治疗发展迅猛, 并展现出广阔应用前景。本文就基于 AuNP 的放射性核素治疗肿瘤、特别是精准递送及协同抗肿瘤效应研究进展进行综述。

[关键词] 肿瘤; 放射性同位素; 纳米粒子

[中图分类号] R73; R817.8 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2025)04-0670-04

放射性核素已成为治疗肿瘤的重要手段, 是核医学发展最为迅猛的领域之一^[1-3]; 其基本原理是利用放射性核素标记的分子探针与肿瘤细胞表面特定靶点特异性结合而实现靶向聚集, 其发出的 α 、 β 等射线可通过直接或间接效应抑制或杀伤肿瘤细胞而达到治疗目的^[4-6]。患者对辐射的耐受性是放射性核素治疗面临的主要挑战^[7-8]; 为此可采用放射增敏剂-辐射组合^[9], 但传统增敏剂(如铂类药物)毒副作用较大、对肿瘤细胞选择性较低, 临床价值有限^[10]。高原子序数纳米材料、特别是金纳米粒子(gold nanoparticle, AuNP)不仅有独特的光学特性和卓越的生物相容性,

而且具备通透性和滞留性(enhanced permeability and retention, EPR)效应, 可通过表面改性技术精确控制其在体内的行为^[11-14], 已在放射治疗肿瘤和特异性传输药物等方面展现出巨大应用前景^[15-17]。本文就基于 AuNP 的放射性核素治疗肿瘤、特别是精准递送及协同抗肿瘤效应研究进展进行综述。

1 放射性核素标记 AuNP

目前以放射性核素标记 AuNP 的常用方法主要包括以下 3 种: ①直接吸附法, 使放射性核素直接吸附于 AuNP 表面, 操作简单, 无需复杂的化学反应; 有学者^[18-19] 以此将 ^{131}I 吸附于 AuNP 表面, 发现其用于治疗

[基金项目] 辽宁省科技计划联合计划(2023JH2/101700195)。

[第一作者] 刘颖(1994—), 女, 山东烟台人, 硕士, 研究实习员。研究方向: 正电子放射性药物。E-mail: 13045172693@163.com

[通信作者] 辛军, 中国医科大学附属盛京医院核医学科, 110004。E-mail: xinj@sj-hospital.org

[收稿日期] 2024-02-06 **[修回日期]** 2025-03-19

肿瘤具有巨大潜力;②螯合法,具体步骤包括功能化 AuNP 表面、添加配体、螯合反应、放射性标记与稳定化,以使放射性核素与 AuNP 稳固结合,并保持其在生物环境中的稳定性,对于放射性成像、靶向治疗及药物输送等均具有潜在价值^[20],主要用于以¹⁷⁷Lu 等金属放射性核素标记 AuNP^[21];③共价结合法,对 AuNP 进行特定表面修饰,通过引入能特异性结合放射性核素的官能团而有效提高核素选择性结合率、减少非特异性吸附,主要方式包括硫醇基团修饰、生物分子修饰及点击化学^[22],常用于以¹³¹I 或¹²⁵I 等核素标记 AuNP^[22-24]。

2 基于 AuNP 的放射性核素治疗肿瘤

基于 AuNP 的放射性核素治疗研究主要以 AuNP 为载体、携带不同放射性核素,包括¹⁹⁸Au、¹⁹⁹Au 及其他发射 β 射线或 α 射线的放射性同位素(表 1)用于治疗肿瘤;这些同位素与 AuNP 结合后能有效到达肿瘤部位而实现精准治疗。

2.1 发射 β 射线的同位素 主要包括⁹⁰Y、¹³¹I 及¹⁷⁷Lu 等。 β 同位素治疗基于 β 粒子传能线密度较低、传播范围较大的放射特性进行治疗,通过破坏组织中水分子的共价键而产生羟基自由基组织,对细胞 DNA 大分子造成氧化损伤致其单链或双链断裂而发挥治疗效果。

2.1.1 ⁹⁰Y ⁹⁰Y 半衰期较短,所发射 β 射线具有高能量,常用于内照射治疗肝癌等,如⁹⁰Y 微粒治疗或放射性微粒栓塞。有学者^[25]采用⁹⁰Y 标记的 AuNP 库联合抗细胞程序性死亡配体 1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)抗体治疗免疫能力正常的乳腺癌模型小鼠,发现其能抑制癌细胞生长,并对未经照射肿瘤诱发了远隔效应。BUCKWAY 等^[26]采用金纳米棒介导热疗以增强甲基丙烯酸羟基丙酯(hydroxy propyl meth acrylate, HPMA)共聚物⁹⁰Y 结合物治疗前列腺肿瘤效果,主要以 HPMA 共聚物为载体,基于其被动积累效应将⁹⁰Y 放射性同位素送达肿瘤部位而实现放射治疗。

2.1.2 ¹³¹I ¹³¹I 广泛用于检查甲状腺功能,以及治疗甲状腺癌术后残留和甲状腺功能亢进症。WANG 等^[27]对 Na¹³¹I 进行预氧化处理,所制备的¹³¹I 标记的

表 1 发射 β 射线与 α 射线的同位素特性

特性	发射 β 射线同位素	发射 α 射线同位素
传能线密度	较小,能量沉积在较大区域内,对小肿瘤或细胞灶效果较差	较大,在较小体积内沉积大量能量,对肿瘤组织杀伤性较大
DNA 杀伤性	通过与组织中的电子发生相互作用而致共价键断裂、产生羟基自由基,引发 DNA 单链或双链损伤	直接导致 DNA 双链断裂
传播范围	较大,一般 0.5~12.0 mm,能量沉积在较大区域内,通常需穿越轨道数千次方能杀死细胞	较小,一般 40~90 μ m,能在相对较小区域内产生大量损伤,通常仅需穿越轨道 1 次即可杀死 1 个细胞
穿透力	较强,在较大区域内能量释放,可能对周围非瘤组织造成一定影响	较弱,更易局部沉积能量,减少对周围非瘤组织的伤害
耐药性	主要通过周围水分子发生反应而产生羟基自由基,最终导致细胞 DNA 损伤;可能导致某些肿瘤发生修复而更易对 β 粒子产生耐药性	某些肿瘤面对直接杀伤 DNA 双链机制难以进行有效修复而不易产生耐药性
所需药剂量	传播范围大、损耗大,所需药剂量更高,能量递送精准性差(辐射半径高达 200 个细胞)	传播范围小、损耗少,所需药剂量更低,能在较小辐射半径(3~5 个细胞)内更精准地递送能量
治疗效果	以 ¹⁷⁷ Lu 为例,对治疗神经内分泌肿瘤效果良好,肿瘤标志物下降,生存率提高,不良反应较少,患者耐受性较好	以 ²²⁵ Ac 为例,用于治疗白血病、乳腺癌、前列腺癌及神经内分泌肿瘤等效果良好,具有安全性高、不良反应少且耗时短等优势

金纳米棒在不同培养基中几乎不出现碘脱落现象;将¹³¹I 标记的金纳米棒注射至甲状腺肿瘤内并成功保留 24 h,观察到放射治疗与光热治疗协同效果。SUN 等^[24]制备以¹³¹I 标记的聚乙烯亚胺(polyethyleneimine, PEI)包裹 AuNP 的新型纳米探针,发现其可用于靶向 SPECT 成像及治疗过表达基质金属蛋白酶 2(matrix metalloproteinase 2, MMP2)的肿瘤细胞。

2.1.3 ¹⁷⁷Lu ¹⁷⁷Lu 广泛用于治疗肿瘤、尤其神经内分泌肿瘤及前列腺癌等。SHABBIR 等^[28]将表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)靶向的¹⁷⁷Lu 金纳米颗粒用于结直肠癌和乳腺癌细胞,观察其亲和力、结合持续时间及对西妥昔单抗(Cetuximab)耐药细胞的生长抑制作用;结果显示, Cetuximab-[¹⁷⁷Lu]-AuNP 具有一定靶向亲和力,对过表达 EGFR 肿瘤及抗体治疗耐药肿瘤具有潜在治疗作用,但其肝脏滞留时间较长,需研发直径小于 6 nm 且经肾脏排泄的复合物。YOOK 等^[29]提出一种新的放射纳米医学近距离放射治疗(brachytherapy, BRT)方法,向局部晚期乳腺癌内注射直径 30 nm 的 AuNP,包括 EGFR 靶向的¹⁷⁷Lu 标记的 AuNP(¹⁷⁷Lu-T-AuNP)及非靶向 AuNP,发现¹⁷⁷Lu-T-AuNP 可有效与肿瘤细胞结合并产生细胞毒性作用,同时在肿瘤组织中具有较高吸收剂量,使其体外细胞毒性高于非靶向 AuNP。

2.2 发射 α 射线的同位素 主要包括 ^{211}At 、 ^{225}Ac 及 ^{223}Ra 等。相比 β 粒子, α 粒子质量和电荷更大、传能线密度可高达其数百倍、更易使共价键直接断裂。

2.2.1 ^{211}At 当前 ^{211}At 主要用于靶向放射性核素治疗肿瘤。KATO 等^[30] 将经聚乙二醇甲基醚巯基修饰且以 ^{211}At 标记的 AuNP(直径 5、13、30 及 120 nm) 注射至胰腺肿瘤内, 发现其能有效抑制肿瘤生长, 且未出现明显毒副作用。有学者^[31] 提出一种新的 α -纳米近距离治疗方法, 以放射性核素 ^{211}At 标记直径 5 nm 的 AuNP 并以聚乙二醇链修饰, 以连接人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER-2) 特异性单克隆抗体(曲妥珠单抗), 认为经 ^{211}At 标记的 AuNP 曲妥珠单抗放射生物共轭物有望用于治疗表达曲妥珠单抗的不可切除 HER-2 阳性乳腺癌。

2.2.2 ^{225}Ac ^{225}Ac 广泛用于核医学领域, 特别是靶向放射性核素治疗肿瘤。有学者^[17] 合成具有良好胶体稳定性和径线可控特性的金纳米颗粒 Au@TADOTAGA 并与 ^{225}Ac 进行放射性标记, 向小鼠恶性胶质母细胞瘤细胞内注射经 ^{225}Ac 标记的 Au@TADOTAGA 后, 纳米粒子的 EPR 效应可延缓肿瘤生长, 且给小鼠注入的放射活性极低。

2.2.3 ^{223}Ra ^{223}Ra 主要用于靶向放射性核素治疗肿瘤, 尤其前列腺癌骨转移等。SOUZA 等^[32] 研发的 [^{223}Ra]RaCl₂ 共负载 [^{198}Au]AuNP 可同时发射 α 和 β 射线, 稳定性较好, 平均粒径 296 nm, 多分散系数为 0.201 ± 0.096 , 用于体外杀伤骨肿瘤细胞展现出 α 与 β 射线的有效结合治疗效果, 并有望用于临床。

3 小结与展望

AuNP 有助于提高放射性核素对于肿瘤的疗效、减少对周围非瘤组织损伤, 并通过靶向药物输送系统增强针对性; 其主要优势体现在增敏效果, 表现为增强肿瘤细胞对辐射的敏感性、促进 DNA 损伤和细胞凋亡、靶向肿瘤组织、生物标志物驱动聚集和增敏^[33]。现有 AuNP 在平衡标记稳定性与效率、调控辐射剂量与生物效应, 以及体内代谢与长期安全性、规模化制备与标准化等方面仍需进一步探索及完善^[34]。未来可进一步优化设计 AuNP, 如改善其生物分布、增强其靶向性能及减少不良反应等, 以更好地用于临床。

利益冲突: 全体作者声明无利益冲突。

作者贡献: 刘颖撰写和修改文章; 张新查阅文献; 辛军修改和审阅文章。

[参考文献]

- [1] 陈雪瑶, 张伯阳, 胡宽, 等. 全球多肽核药研究进展与我国的机遇[J]. 药学报, 2023, 58(12): 3477-3489.
- [2] GOLDSMITH S J. Targeted radionuclide therapy: A historical and personal review[C]. Semin Nucl Med, 2020, 50(1): 87-97.
- [3] 兰晓莉, 宋祥铭. 放射性核素诊疗一体化: 挑战与机遇[J]. 中国医学影像技术, 2024, 40(1): 3-6.
- [4] 李司琪, 杨吉刚. 神经母细胞瘤分子影像和放射性核素治疗现状[J]. 中国医学影像技术, 2024, 40(12): 1809-1812.
- [5] 刘柳, 侯备, 朱亚男, 等. 放射性核素治疗病房护理质量评价指标体系的构建[J]. 辐射防护, 2024, 44(5): 554-561.
- [6] ARTIGAS C, MILEVA M, FLAMEN P, et al. Targeted radionuclide therapy: An emerging field in solid tumours[J]. Curr Opin Oncol, 2021, 33(5): 493-499.
- [7] 苏维维. 基于核素-纳米药物实现恶性肿瘤细胞核定向放射治疗的实验研究[D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2020: 1-144.
- [8] 宋祥铭, 吕小迎, 兰晓莉. 放射性核素诊疗一体化临床研究进展[J]. 中国医学影像技术, 2024, 40(1): 116-120.
- [9] SONG G, CHENG L, CHAO Y, et al. Emerging nanotechnology and advanced materials for cancer radiation therapy[J]. Adv Mater, 2017, 29(32). doi:10.1002/adma.201700996.
- [10] 陈飞虹, 赵德明, 苟少华. 具有抗肿瘤免疫治疗作用的铂类药物研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2024, 55(1): 26-35.
- [11] 黄菊, 李攀, 王志刚, 等. 载血卟啉单甲醚高分子纳米粒子用于光声显像引导下声动力治疗: 实验研究[J]. 中国医学影像技术, 2019, 35(1): 30-35.
- [12] BAI X, WANG Y, SONG Z, et al. The basic properties of gold nanoparticles and their applications in tumor diagnosis and treatment[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(7): 2480.
- [13] SCHUEMANN J, BAGLEY A F, BERBECO R, et al. Roadmap for metal nanoparticles in radiation therapy: Current status, translational challenges, and future directions[J]. Phys Med Biol, 2020, 65(21): 21RM02.
- [14] SALVANOU E A, STELLAS D, TSOUKALAS C, et al. A proof-of-concept study on the therapeutic potential of Au nanoparticles radiolabeled with the alpha-emitter actinium-225[J]. Pharmaceutics, 2020, 12(2): 188.
- [15] DROOP P, CHEN S, RADFORD M J, et al. Synthesis of 197m/gHg labelled gold nanoparticles for targeted radionuclide therapy[J]. Radiochimica Acta, 2023, 111(10): 773-779.
- [16] GEORGIU C J, CAI Z, ALSADEN N, et al. Treatment of orthotopic U251 human glioblastoma multiforme tumors in NRG mice by convection-enhanced delivery of gold nanoparticles labeled with the β particle-emitting radionuclide, ^{177}Lu [J]. Mol Pharm, 2023, 20(1): 582-592.
- [17] 徐伟, 李洋, 顾海涛, 等. 超声响应性纳米粒子用于超声/光声成像引导下声动力/饥饿治疗小鼠结直肠癌[J]. 中国医学影像技术, 2021, 37(7): 967-973.
- [18] ZHU M, ZHAO L, LU X. Direct labeling of gold nanoparticles with iodine-131 for tumor radionuclide therapy [J]. Int J

- Nanomedicine, 2024, 19:11805-11818.
- [19] TANUDJI J, KASAI H, OKADA M, et al. ^{211}At on gold nanoparticles for targeted radionuclide therapy application[J]. Phys Chem Chem Phys, 2024, 26(17):12915-12927.
- [20] CHEN C C, LI J J, GUO N H, et al. Evaluation of the biological behavior of a gold nanocore-encapsulated human serum albumin nanoparticle (Au@HSANP) in a CT-26 tumor/ascites mouse model after intravenous/intraperitoneal administration[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(1):217.
- [21] CAI Z, YOOK S, LU Y, et al. Local radiation treatment of HER2-positive breast cancer using trastuzumab-modified gold nanoparticles labeled with ^{177}Lu [J]. Pharm Res, 2017, 34(3):579-590.
- [22] LAPRISE-PELLETIER M, SIMÃO T, FORTIN M A. Gold nanoparticles in radiotherapy and recent progress in nanobrachytherapy[J]. Adv Healthc Mater, 2018, 7(16):e1701460.
- [23] HEUVELING D A, VISSER G W M, BACLAYON M, et al. ^{89}Zr -nanocolloidal albumin-based PET/CT lymphoscintigraphy for sentinel node detection in head and neck cancer: preclinical results[J]. J Nucl Med, 2011, 52(10):1580-1584.
- [24] SUN N, ZHAO L, ZHU J, et al. ^{131}I -labeled polyethylenimine-entrapped gold nanoparticles for targeted tumor SPECT/CT imaging and radionuclide therapy[J]. Int J Nanomedicine, 2019, 14:4367-4381.
- [25] CAI Z, LIU R, CHAN C, et al. ^{90}Y -labeled gold nanoparticle depot (NPD) combined with anti-PD-L1 antibodies strongly inhibits the growth of 4T1 tumors in immunocompetent mice and induces an abscopal effect on a distant non-irradiated tumor[J]. Mol Pharm, 2022, 19(11):4199-4211.
- [26] BUCKWAY B, FRAZIER N, GORMLEY A J, et al. Gold nanorod-mediated hyperthermia enhances the efficacy of HPMACopolymer- ^{90}Y conjugates in treatment of prostate tumors[J]. Nucl Med Biol, 2014, 41(3):282-289.
- [27] WANG P, SUN W, WANG Q, et al. Iodine-labeled Au nanorods with high radiochemical stability for imaging-guided radio-therapy and photothermal therapy[J]. ACS Appl Nano Mater, 2019, 2(3):1374-1381.
- [28] SHABBIR R, MINGARELLI M, CABELLO G, et al. EGFR targeting of ^{177}Lu gold nanoparticles to colorectal and breast tumour cells: Affinity, duration of binding and growth inhibition of cetuximab-resistant cells[J]. J King Saud Univ Sci, 2021, 33(7):101573.
- [29] YOOK S, CAI Z, LU Y, et al. Intratumorally injected ^{177}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.
- [30] KATO H, HUANG X, KADONAGA Y, et al. Intratumoral administration of astatine-211-labeled gold nanoparticle for alpha therapy[J]. J Nanobiotechnology, 2021, 19(1):223.
- [31] DZIAWER Ł, MAJKOWSKA-PILIP A, GAWĘŁ D, et al. Trastuzumab-modified gold nanoparticles labeled with ^{211}At as a prospective tool for local treatment of HER2-positive breast cancer[J]. Nanomaterials (Basel), 2019, 9(4):632.
- [32] SOUZA B N R F, RIBEIRO E R F R, da SILVA de BARROS A O, et al. Nanomicelles of radium dichloride ^{223}Ra RaCl_2 co-loaded with radioactive gold ^{198}Au Au nanoparticles for targeted alpha-beta radionuclide therapy of osteosarcoma[J]. Polymers (Basel), 2022, 14(7):1405.
- [33] DÍ AZ-GALINDO C A, GARNICA-GARZA H M. Gold nanoparticle-enhanced radiotherapy: Dependence of the macroscopic dose enhancement on the microscopic localization of the nanoparticles within the tumor vasculature[J]. PLoS One, 2024, 19(7): e0304670.
- [34] QIAO K, MO J, PAN Y, et al. Gold nanoparticle doped Cuhemin nanosheets with a remodeling tumor microenvironment for multiple radiotherapy sensitization[J]. J Mater Chem B, 2023, 11(18):4095-4101.