

纳米金颗粒的基本特性及其对肿瘤放射增敏作用的研究进展

朱传东^{1,2}, 王礼学¹, 郑勤¹, 吴剑卿²

Basic Characteristics of Gold Nanoparticles and Its Effect on Tumor Radiosensitization

ZHU Chuandong^{1,2}, WANG Lixue¹, ZHENG Qin¹, WU Jianqing²

1. Department of Oncology, The Second Affiliated Hospital of Southeast University, Nanjing 210003, China; 2. Department of Geriatrics, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding Author: ZHENG Qin, E-mail: njzq83626473@sina.com; WU Jianqing, E-Mail: jwuny@njmu.edu.cn



Abstract: With its unique physical and chemical properties, gold nanoparticles receive more and more attention in the medical field. In recent years, many studies have confirmed that gold nanoparticles play an important role in radiosensitization. It can reduce tissue radiation dose and lower the radiation damage to normal tissues in cancer therapy. This paper will review the basic characteristics of gold nanoparticles, biological toxicity, radiosensitization mechanisms, radiosensitization experiments in cells and animal models, and preclinical applications.

Key words: Gold nanoparticles; Radiosensitization; Tumor; Target

摘 要: 纳米金颗粒以其独特的理化性质在医学领域越来越受到重视。近年许多研究证实了纳米金在肿瘤治疗中可以减少组织受照剂量,减轻放射治疗对正常组织的伤害,在放射增敏方面有重要作用,本文从纳米金的基本特性、生物学毒性、放射增敏机制、在细胞和动物模型中增敏实验以及在临床应用等几方面进行综述。

关键词: 纳米金; 放射增敏; 肿瘤; 靶向

中图分类号: R730.55; R815.2 **文献标识码:** A

0 引言

放射性治疗几乎被用于所有类型的实体瘤治疗中,是恶性肿瘤治疗的重要手段。但由于放射线对癌细胞和正常细胞之间没有区分,在放疗过程中正常组织的损伤仍然是杀灭肿瘤细胞时射线剂量受限制的重要因素。因此利用放射增敏作用提高肿瘤照射剂量、最大限度地保护正常组织一直是肿瘤放射治疗追求的目标。早期的研究发现高原子序数物质进入肿瘤组织后可以在组织内产生较周围正常组织更强的光电吸收,并将产生的能量传递给肿瘤组织,从而达到放射剂量增强的作用。纳米金作为高原子序数物质以其独特的物

理、化学性质,在肿瘤放射增敏作用上的研究报道日益增多^[1-9]。利用纳米金颗粒与放射治疗结合,发挥其放射增敏剂的作用,进而达到增加放疗疗效的目的。

1 纳米金的基本特性

纳米金(gold nanoparticles, GNPs or AuNPs)是指金的纳米级别的颗粒,它常以胶体的形式存在,纳米金颗粒的直径在1~100 nm之间^[10],纳米金作为高原子序数物质对千伏(KeV)和兆伏(MeV)级别的X射线具有强大的吸收量,同时纳米金颗粒还具备以下特点:(1)易于制备,形态及尺寸可控,便于储存,且具备良好的生物相容性^[11];(2)性质极其稳定,可以在血液中保留数小时不被代谢,不会被氧化成离子状态,能更有效地发挥作用;(3)纳米金颗粒表面容易被修饰可以与药物、生物分子结合,作为高效的载体。例如纳米金可以和特异性生物探针耦合,通过被动或主动与肿瘤细胞靶向结合;(4)具有表面等离子体共振效应(surface plasmon resonance, SPR),当入射光的波长与金的自由电子的振动频率发生共振耦合时,就会产

收稿日期: 2014-07-04; 修回日期: 2014-12-10

基金项目: 国家自然科学基金(30971320, 81272602); 南京市医学科技发展项目重点课题(ZKX13019)

作者单位: 1. 210003南京, 东南大学附属第二医院肿瘤科; 2. 210029南京, 南京医科大学第一附属医院老年呼吸科

通信作者: 郑勤, E-mail: njzq83626473@sina.com; 吴剑卿, E-mail: jwuny@njmu.edu.cn

作者简介: 朱传东(1983-), 男, 博士在读, 主治医师, 主要从事肿瘤放射增敏研究

生表面等离子体共振, 表现为强烈的光散射、剧烈的光吸收和电磁场的增强, 可以用于肿瘤热疗、生物传感器的制备、分子影像研究等^[12-14]。正是基于纳米金颗粒具有形态及尺寸可控、温和的表面化学性质以及良好的生物相容性等特点, 加上独特的SPR和光散射等物理特性, 使其在肿瘤治疗、成像等方面引起了越来越广泛的关注。

2 纳米金的毒性研究

无论用于生物医学研究还是临床应用, 明确纳米金对细胞和机体的毒性以及代谢和排泄过程至关重要。纳米金颗粒本身是一种惰性物质, 作用于细胞后可以被细胞摄取至核周的囊泡结构中^[15], 研究表明, 纳米金颗粒的生物学毒性与其粒径、表面电荷、表面修饰层、聚集状态、剂量等密切相关。Tsai等^[16]采用粒径10 nm浓度为1 ppm或10 ppm的纳米金颗粒处理祖细胞系MG63成骨样细胞, 21 h后细胞的增殖和分化未见明显改变, 随后在21天的连续观察中, MG63细胞的成骨相关基因的表达水平在对照组和实验组之间没有明显差别, 而连续8天的细胞死亡程序分析细胞的凋亡和坏死比例差异也无统计学意义, 他们认为纳米金对MG63细胞的毒性极低。Pan等^[17-18]制备了1.4 nm左右和15 nm等多种粒径的金颗粒, 他们的研究发现纳米金的毒性是呈尺寸依赖的, 1.4 nm时表现最强毒性, 尺寸小于或大于1.4 nm时毒性逐渐减弱。他们推测粒径为1.4 nm的纳米金可以连接到B-DNA的大沟, 从而造成对细胞的损伤。Goodman等^[19]利用Au-S键在同样尺寸的纳米金上包覆了不同的稳定剂使之具有不同的电荷, 在和细胞作用时, 带有正电性的纳米金显示出毒性, 而负电性的纳米金则是无毒的。Chompoosor等^[20]的工作表明携带正电荷的纳米金颗粒具有明显的细胞毒性和基因毒性, 而且这种毒性随所用表面活性剂的憎水链长度增加而降低。Lin等^[21]认为正负电性的金颗粒毒性差异主要是因为正电荷颗粒相对负电荷颗粒对于细胞膜有更大的黏附力, 导致细胞吞噬效率更高。

为了获得毒性更小、作用时间更长的纳米金颗粒, 人们将纳米金偶联多层结构的稳定剂。Gu等^[22]采用巯基丙酸(MPA)和聚乙二醇(PEG)双重修饰纳米金, 这种复合性的纳米金可以进入HeLa细胞的细胞核, 但在1天内对细胞活性没有造成影响。Lee等^[23]以溶菌酶(lysozyme)作为稳定和还原剂合成了溶菌酶保护的纳米金颗粒, 其对NIH-3T3细胞无明显毒性。

众多学者在动物体内也进行了类似的研究。Abdelhalim等^[24]通过静脉注射10 nm和50 nm粒径到纳米金到小鼠体内后观察三天, 结果发现10 nm组和50 nm组小鼠的谷丙转氨酶较对照组均升高, 而10 nm组小鼠的谷丙转氨酶升高又超过50 nm组, 对于尿素氮和肌酐二组则均未见升高。Cho等^[25]给小鼠静脉注射一定剂量的直径为4 nm的采用PEG包裹的纳米金, 实验结果并未发现肝脏有明显的病理学改变, 但有小部分的细胞凋亡和细胞周期相关的基因表达改变。

总体而言, 纳米金在组织中可以产生一定程度的炎性反应, 但是迄今为止, 在细胞实验的研究中, 纳米金不仅表现出良好的生物相容性, 且尚未发现其对细胞的急性损伤作用^[26], 通过调控纳米金的粒径、表面电荷、表面修饰层、聚集状态、剂量等实现纳米金的低毒。有关纳米金的生物毒性和安全性是一项复杂的工作, 尚有待于进一步研究。

3 纳米金与肿瘤放射增敏

3.1 纳米金放射增敏的机制

数十年前科学家就已经提出高原子序数材料具有放射剂量增强的作用^[27]。纳米金作为一种高原子序数物质其放射增敏现象在许多研究中均已观察到, 但关于纳米金放射增敏发生的机制目前尚不清楚。Herold等^[28]首次观察到纳米金具有放射增敏作用的现象, 他们将这种增敏效应归因于在放射过程中纳米金产生和散射辐射的电子。多数研究人员倾向于认为纳米金的放射增敏作用是由于高原子序数物质材料在KeV级别光子能量照射时增加了光电光子吸收所致^[29]。但是研究也发现纳米金在MeV级别的放射增敏是由康普顿效应(Compton interactions)主导的, 因此二者存在矛盾之处^[30]。

Roa等^[31]通过对前列腺癌细胞采用2 Gy 200 KeV X射线照射后研究中发现, 偶联葡萄糖的30 nm纳米金(Glu-GNPs)对细胞的抑制率约为单纯照射组的3倍。随后该实验室采用2 Gy γ 射线照射, 前列腺癌细胞G₂/M期的比例较单纯照射组明显升高, 说明纳米金的放射增敏性可能是通过改变细胞周期分布的途径来实现的。Geng等^[32]通过实验证实了纳米金对人卵巢癌的放射增敏作用, 他们也发现其机制与纳米金能够阻滞细胞于放射敏感的G₂/M期以及产生活性氧自由基(ROS)有关。Jain等^[2]在不同的含氧环境下培养乳腺癌细胞, 与纳米金共培养后观察其放射增敏作用, 结果发现在中等量缺氧(1% O₂)和常氧(21% O₂)

条件下纳米金放射增敏作用较强,而少氧(0.1% O₂)环境下作用最弱。还有一部分研究发现纳米金颗粒在X线的激发下,可增强细胞内产生ROS,产生的ROS可与周围的生物大分子相互作用,从而导致细胞损伤^[33-34]。本研究团队利用含粒径20 nm的纳米颗粒培养液与肝癌HepG2细胞共培养,研究结果发现纳米金可通过被动摄取进入细胞质中,并能显著增加6 MeV X射线的放射增敏性,实验中还发现纳米金颗粒可上调HepG2细胞bax、caspase-3表达,降低bcl-2,增加bax/bcl-2比例,激活线粒体凋亡通路,活化caspase-3引起ROS产生过多,从而耗竭CAT、SOD、GSH导致细胞凋亡,这可能是纳米金放射增敏的机制之一^[35]。

总之,纳米金增敏机制尚未阐述清楚,纳米金颗粒在接受射线激发时释放出二次能量,包括短程低能量电子、俄歇电子、光电子或特征X射线等,了解二次能量的释放将有助于开发更多的纳米金材料用于放射治疗^[36]。

3.2 纳米金放射增敏的体外实验研究

金的微颗粒在软组织上对X射线具有超强的吸收能力,早期人们曾经将金用于类风湿性关节炎的治疗^[37]。Brun等^[38]采用DNA质粒溶液联合纳米金研究其增敏效应,纳米金的直径分别为8.1 nm、20.2 nm、37.5 nm、74 nm和92 nm,射线的能量分别从15至70 KeV不等。在纳米金与DNA比例为1:5采用49 KeV的能量时,观察到放射增强系数(DEF)在DNA质粒损失和GNP直径呈线性关系,对于92 nm的纳米金放DEF可以达到3。Zhang等^[4]采用偶联葡萄糖的直径为15 nm纳米金来研究其对前列腺癌细胞的放射增敏性,MTT的检测结果表明普通组和X射线对人前列腺癌DU-145细胞生长抑制率分别降低14%、16%,纳米金联合放射线的细胞抑制率为30.57%,而偶联葡萄糖的纳米金联合组细胞生长抑制率达到了46%。Kong等^[39]将纳米金偶联了二种官能分子半胱胺(AET)和硫葡萄糖(GLU),形成AET-GNP和GLU-GNP。透射电子显微镜发现细胞摄取携带官能分子纳米金的数量显著多于普通的纳米金,同时还发现AET-GNP和GLU-GNP对细胞有很少或没有毒性。AET-GNP和GLU-GNP在放射治疗中相对于普通纳米金杀死了更多的肿瘤细胞。

目前临床肿瘤放疗中,除了近距离治疗、手术中放疗及某些皮肤疾病的治疗应用KeV X线外,大部分恶性肿瘤的放疗需要用到MeV能量的射线^[40-41],研究MeV级别能量下纳米金的放射增

敏作用更具有临床意义。有研究显示用50 nm纳米金培养HeLa细胞24 h后,分别给予105 KeV、220 KeV及6 MeV X线照射,DEF分别为1.66、1.43及1.17^[42]。虽然6 MeV X线时DEF低于另外两组,但明显以高于初预期。在小鼠结肠癌CT-26细胞的研究中,500 μmol/L PEG-GNPs联合8 KeV、160 KeV及6 MeV X线照射后,DEF分别为1.44、1.2及1.32^[43]。Jain等^[44]采用多种肿瘤细胞来研究纳米金对MeV级X射线的放射增敏性,最终在乳腺癌MDA-MB-231细胞中发现增敏现象,因此认为纳米金的放射作用具有细胞特异性。近年来,越来越多的学者以纳米金颗粒为模型平台研究其放射增敏作用^[45],有研究发现被动性的内吞作用是肿瘤细胞对纳米金摄取的主要途径,其内吞过程受纳米金颗粒的大小、形状、表面涂层和表面电荷的影响,上述因素限制了纳米金进入肿瘤细胞内的数量,因此有学者利用构建主动靶向纳米金增加其放射增敏作用。Chattopadhyay等^[46]利用直径30 nm的纳米金,通过聚乙二醇构建了纳米金-曲妥单抗(HER2抗体)共轭物—trastuzumab-PEG-AuNPs,然后与高表达HER2的乳腺癌细胞株共培养,结果发现该共轭物进入细胞内部的数量远高于单纯的纳米金,采用300 KeV X射线照射后发现与trastuzumab-PEG-AuNPs共培养组细胞双链DNA断裂(DNA double strand breaks, DSBs)水平为单纯照射组的5.1倍,显示了强大的放射增敏作用。

3.3 纳米金在动物模型中的增敏研究

Hainfeld等^[47]在具有高放射抵抗性的小鼠头部鳞癌细胞(SCC VII)的实验中证实了1.9 nm纳米金在KeV级电子线下的放射增敏作用,并发现该作用与照射剂量、射线的能量等多个因素有关。Chang等^[1]使用13 nm的纳米金与6 MeV电子线光束25 Gy的单剂量照射黑色素瘤荷瘤小鼠,实验组肿瘤体积与对照组相比明显缩小,此外还发现在纳米金联合照射组细胞凋亡数量是单独照射的两倍。以纳米金为基础的电子束放射治疗在黑色素瘤治疗中的应用具有较好的前景。Joh等^[48]在脑胶质瘤模型中的研究发现,纳米金可以增强X射线对脑胶质瘤细胞的杀伤作用,DEF达到1.3,他们推测增敏的原因可能是纳米金颗粒对肿瘤血管的影响。Hainfeld团队^[49]也构建了原位小鼠胶质瘤模型,实验中发现静脉内注射粒径为13 nm金纳米颗粒可以穿越血-肿瘤屏障,但只有少数纳米金可以穿透正常的血-脑屏障,即使是少数纳米金也显著延长了脑胶质瘤小鼠的生存时间。Chattopadhyay等学者^[8]

构建的针对乳腺癌HER2阳性靶向性的纳米金共轭物 (trastuzumab-PEG-AuNPs), 按照4.8 mg/g剂量将trastuzumab-PEG-AuNPs注射到裸鼠HER2阳性乳腺癌肿瘤内部, 采用11 Gy的6 MeV X射线照射裸鼠移植瘤, 结果发现单抗组联合X线照射组肿瘤体积较单纯照射组缩小达46%。

4 纳米金放射增敏临床前应用

大量的临床前实验数据证实纳米金为有效的放射增敏剂, 但是目前仅有两种基于纳米金的制剂应用到了临床前试验中。CYT-6091是第一种纳米金相关性药物, 它由粒径27 nm的胶体纳米金、硫醇化PEG以及重组人肿瘤坏死因子 (rhTNF) 组成^[50]。CTY-6091用于对晚期癌症患者的I期临床试验中发现, 纳米金结合rhTNF的剂量高于单纯rhTNF最大剂量的3倍。尽管这项临床试验尚未联合放射治疗, 但CYT-6091使其中的三个患者病情稳定^[51]。另一个正在进行的临床前试验主要观察AuroLaseR针对恶性肿瘤的治疗效果及潜在的不良反应, AuroLase疗法是使用称作AuroShellsR的金涂层纳米粒子将近红外激光能量转换为热量的光热疗法。通过静脉注射单一剂量的AuroShells后采用一个或多个808 nm激光照射激发, 治疗后通过活检来评估肿瘤中纳米粒子的吸收情况^[52]。试验中显示, AuroShells在静脉注射时耐受性良好, 没有观察到毒性或生物不相容性^[53]。总体而言, 纳米金增敏在临床上应用刚刚进入起始阶段, 距离临床应用尚需更多的临床前研究进行支撑。

5 结语

纳米金因其本身诸多特殊的性质在生物领域得以广泛应用, 纳米金对肿瘤的放疗增敏作用是纳米金最具有前景的应用之一。过去几年中, 多个实验室都对纳米金用于放射治疗进行了深度的研究。作为一种新型的放疗增敏剂, 它不但可以提高对放射相对抗拒肿瘤的敏感度, 并且还可以降低放射治疗过程中射线对肿瘤周围正常组织的损伤, 对于提高肿瘤患者的疗效及生存质量具有重要意义。但关于纳米金自身的生物学毒性是其在应用过程中不可忽视的问题之一。目前对纳米金的毒性作用依然存在争议, 通过偶联生物相容性配体可以降低纳米金对细胞的毒性达成共识。此外, 为了证明纳米金在放射增敏研究中出现细胞类型差异, 在多个生物实验建立更多的基于纳米金放射增敏的细胞系和动物模型是必需的。总之, 纳米金的诸多优点使其将来在

肿瘤医学领域, 尤其是肿瘤放射治疗中的应用具有光明的前景。

参考文献:

- [1] Chang MY, Shiao AL, Chen YH, *et al.* Increased apoptotic potential and dose-enhancing effect of gold nanoparticles in combination with single-dose clinical electron beams on tumor-bearing mice[J]. *Cancer Sci* 2008, 99(7): 1479-84.
- [2] Jain S, Coulter JA, Butterworth KT, *et al.* Gold nanoparticle cellular uptake, toxicity and radiosensitisation in hypoxic conditions[J]. *Radiother Oncol*, 2014, 110(2): 342-7.
- [3] Hainfeld JF, Dilmanian FA, Zhong Z, *et al.* Gold nanoparticles enhance the radiation therapy of a murine squamous cell carcinoma[J]. *Phys Med Biol*, 2010, 55(11): 3045-59.
- [4] Zhang X, Xing JZ, Chen J, *et al.* Enhanced radiation sensitivity in prostate cancer by gold-nanoparticles[J]. *Clin Invest Med*, 2008, 31(3): E160-7.
- [5] Zheng Y, Hunting DJ, Ayotte P, *et al.* Radiosensitization of DNA by gold nanoparticles irradiated with high-energy electrons[J]. *Radiat Res*, 2008, 169(1): 19-27.
- [6] Joh DY, Sun L, Stangl M, *et al.* Selective targeting of brain tumors with gold nanoparticle-induced radiosensitization[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e62425.
- [7] McLaughlin MF, Woodward J, Boll RA, *et al.* Gold coated lanthanide phosphate nanoparticles for targeted alpha generator radiotherapy[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e54531.
- [8] Chattopadhyay N, Cai Z, Kwon YL, *et al.* Molecularly targeted gold nanoparticles enhance the radiation response of breast cancer cells and tumor xenografts to X-radiation[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 137(1): 81-91.
- [9] Chithrani DB, Jelveh S, Jalali F, *et al.* Gold nanoparticles as radiation sensitizers in cancer therapy[J]. *Radiat Res*, 2010, 173(6): 719-28.
- [10] Fu YW, Pan YL, Qin L, *et al.* Effects of gold nanoparticles on HIF-1 α and VEGF mRNA expression and normalizing vasculature in hepatic tumor of nude mice[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2014, 41(1): 5-8. [傅岳武, 潘运龙, 覃莉, 等. 纳米金对裸鼠肝癌HIF-1 α 和VEGF mRNA表达及肿瘤血管的影响[J]. *肿瘤防治研究*, 2014, 41(1): 5-8.]
- [11] Zheng HX, Huang BN, Hu JM, *et al.* Synthesis and Characterization of Gold Nanoparticles with Various Diameters[J]. *Beijing Da Xue Xue Bao (Zi Ran Ke Xue Ban)*, 2011, 46(5): 777-82. [郑海霞, 黄博能, 胡君曼, 等. 制备特定尺寸的纳米金颗粒方法及性能表征[J]. *北京大学学报(自然科学版)*, 2011, 46(5): 777-82.]
- [12] Hutter E, Maysinger D. Gold nanoparticles and quantum dots for bioimaging[J]. *Microsc Res Tech*, 2011, 74(7): 592-604.
- [13] Lu W, Melancon MP, Xiong C, *et al.* Effects of photoacoustic imaging and photothermal ablation therapy mediated by targeted hollow gold nanospheres in an orthotopic mouse xenograft model of glioma[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(19): 6116-21.
- [14] Pan D, Pramanik M, Senpan A, *et al.* Molecular photoacoustic imaging of angiogenesis with integrin-targeted gold nanobeacons[J]. *FASEB J*, 2011, 25(3): 875-82.
- [15] 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): 662-8.

- [16] Tsai SW, Liaw JW, Kao YC, *et al.* Internalized gold nanoparticles do not affect the osteogenesis and apoptosis of MG63 osteoblast-like cells: a quantitative, *in vitro* study[J]. PLoS One, 2013, 8(10): e76545.
- [17] Pan Y, Neuss S, Leifert A, *et al.* Size-dependent cytotoxicity of gold nanoparticles[J]. Small, 2007, 3(11): 1941-9.
- [18] 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(18): 2067-76.
- [19] Goodman CM, McCusker CD, Yilmaz T, *et al.* Toxicity of gold nanoparticles functionalized with cationic and anionic side chains[J]. Bioconjug Chem, 2004, 15(4): 897-900.
- [20] Chompoosor A, Saha K, Ghosh PS, *et al.* The role of surface functionality on acute cytotoxicity, ROS generation and DNA damage by cationic gold nanoparticles[J]. Small, 2010, 6(20): 2246-9.
- [21] Lin J, Zhang H, Chen Z, *et al.* Penetration of lipid membranes by gold nanoparticles: insights into cellular uptake, cytotoxicity, and their relationship[J]. ACS Nano, 2010, 4(9): 5421-9.
- [22] Gu YJ, Cheng JP, Lin CC, *et al.* Nuclear penetration of surface functionalized gold nanoparticles[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2009, 237(2): 196-204.
- [23] Lee Y, Geckeler KE. Cytotoxicity and cellular uptake of lysozyme-stabilized gold nanoparticles[J]. J Biomed Mater Res A, 2012, 100(4): 848-55.
- [24] Abdelhalim MA, Abdelmottaleb Moussa SA. The gold nanoparticle size and exposure duration effect on the liver and kidney function of rats: *In vivo* [J]. Saudi J Biol Sci, 2013, 20(2): 177-81.
- [25] Cho WS, Kim S, Han BS, *et al.* Comparison of gene expression profiles in mice liver following intravenous injection of 4 and 100 nm-sized PEG-coated gold nanoparticles[J]. Toxicol Lett, 2009, 191(1): 96-102.
- [26] Connor EE, Mwamuka J, Gole A, *et al.* Gold nanoparticles are taken up by human cells but do not cause acute cytotoxicity[J]. Small, 2005, 1(3): 325-7.
- [27] SPIERS FW. The influence of energy absorption and electron range on dosage in irradiated bone[J]. Br J Radiol, 1949, 22(261): 521-33.
- [28] Herold DM, Das IJ, Stobbe CC, *et al.* Gold microspheres: a selective technique for producing biologically effective dose enhancement[J]. Int J Radiat Biol, 2000, 76(10): 1357-64.
- [29] Castillo MH, Button TM, Doerr R, *et al.* Effects of radiotherapy on mandibular reconstruction plates[J]. Am J Surg, 1988, 156(4): 261-3.
- [30] Cho SH. Estimation of tumour dose enhancement due to gold nanoparticles during typical radiation treatments: a preliminary Monte Carlo study[J]. Phys Med Biol, 2005, 50(15): N163-73.
- [31] 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(37): 375101.
- [32] Geng F, Song K, Xing JZ, *et al.* Thio-glucose bound gold nanoparticles enhance radio-cytotoxic targeting of ovarian cancer[J]. Nanotechnology, 2011, 22(28): 285101.
- [33] Chanda N, Kattumuri V, Shukla R, *et al.* Bombesin functionalized gold nanoparticles show *in vitro* and *in vivo* cancer receptor specificity[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(19): 8760-5.
- [34] Jackson PA, Rahman WN, Wong CJ, *et al.* Potential dependent superiority of gold nanoparticles in comparison to iodinated contrast agents[J]. Eur J Radiol, 2010, 75(1): 104-9.
- [35] Zheng Q, Yang H, Wei J, *et al.* The role and mechanisms of nanoparticles to enhance radiosensitivity in hepatocellular cell[J]. Biomed Pharmacother, 2013, 67(7): 569-75.
- [36] Coulter JA, Hyland WB, Nicol J, *et al.* Radiosensitising nanoparticles as novel cancer therapeutics—pipe dream or realistic prospect? [J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2013, 25(10): 593-603.
- [37] Butterworth KT, McMahon SJ, Currell FJ, *et al.* Physical basis and biological mechanisms of gold nanoparticle radiosensitization[J]. Nanoscale, 2012, 4(16): 4830-8.
- [38] Brun E, Sanche L, Sicard-Roselli C. Parameters governing gold nanoparticle X-ray radiosensitization of DNA in solution[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2009, 72(1): 128-34.
- [39] Kong T, Zeng J, Wang X, *et al.* Enhancement of radiation cytotoxicity in breast-cancer cells by localized attachment of gold nanoparticles[J]. Small, 2008, 4(9): 1537-43.
- [40] Thariat J, Hannoun-Levi JM, Sun Myint A, *et al.* Past, present, and future of radiotherapy for the benefit of patients[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2013, 10(1): 52-60.
- [41] Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, *et al.* Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial[J]. Lancet, 2010, 376(9735): 91-102.
- [42] Libutti SK, Paciotti GF, Byrnes AA, *et al.* Phase I and pharmacokinetic studies of CYT-6091, a novel PEGylated colloidal gold rhTNF nanomedicine[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(24): 6139-49.
- [43] Liu CJ, Wang CH, Chen ST, *et al.* Enhancement of cell radiation sensitivity by pegylated gold nanoparticles[J]. Phys Med Biol, 2010, 55(4): 931-45.
- [44] 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): 531-9.
- [45] Jeremic B, Aguerri AR, Filipovic N. Radiosensitization by gold nanoparticles[J]. Clin Transl Oncol, 2013, 15(8): 593-601.
- [46] Chattopadhyay N, Cai Z, Pignol JP, *et al.* Design and characterization of HER-2-targeted gold nanoparticles for enhanced X-radiation treatment of locally advanced breast cancer[J]. Mol Pharm, 2010, 7(6): 2194-206.
- [47] Hainfeld JF, Dilmanian FA, Zhong Z, *et al.* Gold nanoparticles enhance the radiation therapy of a murine squamous cell carcinoma[J]. Phys Med Biol, 2010, 55(11): 3045-59.
- [48] Joh DY, Sun L, Stangl M, *et al.* Selective targeting of brain tumors with gold nanoparticle-induced radiosensitization[J]. PLoS One, 2013, 8(4): e62425.
- [49] Hainfeld JF, Smilowitz HM, O'Connor MJ, *et al.* Gold nanoparticle imaging and radiotherapy of brain tumors in mice[J]. Nanomedicine (Lond), 2013, 8(10): 1601-9.
- [50] Paciotti GF, Myer L, Weinreich D, *et al.* Colloidal gold: a novel nanoparticle vector for tumor directed drug delivery[J]. Drug Deliv, 2004, 11(3): 169-83.
- [51] Libutti SK, Paciotti GF, Byrnes AA, *et al.* Phase I and pharmacokinetic studies of CYT-6091, a novel PEGylated colloidal gold rhTNF nanomedicine[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(24): 6139-49.
- [52] Gad SC, Sharp KL, Montgomery C, *et al.* Evaluation of the toxicity of intravenous delivery of auroshell particles (gold-silica nanoshells)[J]. Int J Toxicol, 2012, 31(6): 584-94.
- [53] El-Sayed IH. Nanotechnology in head and neck cancer: the race is on[J]. Curr Oncol Rep, 2010, 12(2): 121-8.

[编辑: 黄园玲; 校对: 刘红武]