

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.14.031

基于金纳米笼的控释给药系统研究进展*

李春明¹, 赵腾月², 陈万一^{1△}

(1. 重庆大学附属肿瘤医院, 重庆 400030; 2. 郑州大学, 河南 郑州 450001)

摘要:目的 为控释给药系统的功能化修饰与应用提供参考。方法 检索基于金纳米笼(AuNCs)的控释给药系统相关文献, 分析不同类别该系统的制备方法、释药机制及意义。结果与结论 可利用温度、激光、核糖核酸(RNA)、酶、pH等作为刺激因子制备系列单一及联合刺激响应控释型给药系统。在实现药物的精准控释方面, 与单一刺激响应控释型 AuNCs 比较, 联合刺激响应控释型 AuNCs 给药系统意义更大, 机制更复杂, 需进一步研究。

关键词:金纳米笼; 刺激因子; 给药系统; 控释给药; 进展

中图分类号: R944

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2022)14-0128-06

Research Progress of Controlled-Release Drug Delivery Systems Based on Gold Nanocages

LI Chunming¹, ZHAO Tengyue², CHEN Wanyi¹

(1. Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing, China 400030; 2. Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China 450001)

Abstract:Objective To provide a reference for the functional modification and application of controlled-release drug delivery systems.

*基金项目: 重庆市自然科学基金面上项目[cstc2019jcyj-msxmX0035]; 重庆市临床药学重点专科建设项目。

第一作者: 李春明, 男, 硕士, 主管药师, 研究方向为纳米制剂研发, (电子信箱)lchm@cqu.edu.cn。

△通信作者: 陈万一, 女, 硕士, 副主任药师, 研究方向为药剂学与医院药学, (电子信箱)chenwanyi@cqu.edu.cn。

- 观察[J]. 贵州医药, 2021, 45(11): 1716-1717.
- [15] 马玲玲. 革铃胃痛颗粒联合雷贝拉唑治疗肝胃不和型非糜烂性反流病的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2021, 36(8): 1619-1623.
- [16] 于学能. 革铃胃痛颗粒联合兰索拉唑治疗慢性浅表性胃炎的疗效观察[J]. 基层医学论坛, 2021, 25(2): 264-265.
- [17] 黄永强. 革铃胃痛颗粒联合质子泵抑制剂治疗慢性浅表性胃炎观察[J]. 实用中西医结合临床, 2020, 20(2): 68-70.
- [18] 高雯聪, 王永林. 革铃胃痛颗粒联合兰索拉唑治疗慢性浅表性胃炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(12): 3179-3182.
- [19] 郭丽. 探讨西医联合革铃胃痛颗粒治疗慢性胃炎的临床价值[J]. 中国社区医师, 2018, 34(26): 112.
- [20] 冯显清, 梁川, 刘然. 革铃胃痛颗粒辅助治疗慢性胃炎的临床价值[J]. 中国处方药, 2017, 15(12): 108-109.
- [21] 孔晓静. 革铃胃痛颗粒联合兰索拉唑治疗慢性浅表性胃炎的临床效果观察[J]. 国际医药卫生导报, 2019, 25(24): 4031-4032.
- [22] 孙中亮. 兰索拉唑联合革铃胃痛颗粒治疗慢性浅表性胃炎的临床效果观察[J]. 中国处方药, 2019, 17(12): 98-99.
- [23] 陆雪萍, 黄进. 革铃胃痛颗粒治疗气滞血瘀型慢性萎缩性胃炎41例[J]. 江西中医药, 2020, 51(10): 49-51.
- [24] 吴珊珊. 理气活血法治疗大学生功能性消化不良上腹痛综合征的临床研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [25] 金雷, 鲁大胜, 古骏, 等. 革铃胃痛颗粒联合莫沙必利治疗老年功能性消化不良餐后不适综合征的临床研究[J]. 药物评价研究, 2020, 43(4): 706-710.
- [26] 徐元亮, 徐华, 司岗贺. 革铃胃痛颗粒联合曲美布汀、奥美拉唑治疗反流性食管炎的研究[J]. 实用中西医结合临床, 2021, 21(20): 23-24.
- [27] 刁凌云, 王胜英, 皇金萍. 革铃胃痛颗粒联合盐酸伊托必利及艾司奥美拉唑治疗反流性食管炎的疗效观察[J]. 现代医学, 2020, 48(1): 88-91.
- [28] 于丽, 巩阳. 革铃胃痛颗粒治疗肝胃不和型胃溃疡疗效观察[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2019, 27(9): 699-702.
- [29] 崔丹阳, 巩阳. 对比观察革铃胃痛颗粒与气滞胃痛颗粒对肝胃不和型非萎缩性胃炎的临床疗效和起效时间[J]. 中华消化杂志, 2019, 39(6): 412-414.
- [30] 王贤明. 革铃胃痛冲剂治疗十二指肠球部溃疡案例分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(90): 89.
- [31] 杨光, 陈淑敏, 马灵珍. HPLC一测多评法测定革铃胃痛颗粒中8种成分的含量[J]. 药学与临床研究, 2021, 29(4): 259-262.
- [32] 秦剑红, 张贵芹, 陈伟, 等. HPLC测定革铃胃痛颗粒中盐酸小檗碱的含量[J]. 中国医药导刊, 2009, 11(2): 295-296.
- [33] 赵沈娟, 黄新兰, 李雪兰, 等. 革铃胃痛颗粒的质量标准研究[J]. 中成药, 2008, 30(6): 868-871.
- [34] 董小平. 革铃胃痛冲剂质量标准的研究[J]. 南京中医药大学学报(自然科学版), 2001, 17(1): 34-35.
- [35] 王启斌, 叶方, 黄良永, 等. 超高效液相色谱串联质谱法同时测定大黄中9种蒽醌类成分含量[J]. 中国药业, 2021, 30(14): 58-62.
- [36] 梁冬牛, 陈峰, 郑磊. 固相萃取-超高效液相色谱法同时测定舒肝和胃丸中5种成分含量[J]. 中国药业, 2021, 30(3): 53-56.
- [37] 张建平, 王栋, 周雪梅, 等. 高效液相色谱法测定蒙成药三子散中川楝素含量[J]. 中国民族医药杂志, 2021, 27(2): 38-42.

(收稿日期: 2021-12-31; 修回日期: 2022-02-12)

Methods The literature related to controlled - release drug delivery systems based on gold nanocages (AuNCs) were reviewed, and the preparation methods, drug release mechanisms and significance of different types of AuNCs were analyzed. **Results and Conclusion** A series of single and combined stimuli - responsive controlled - release drug delivery systems can be prepared with temperature, laser, RNA, enzyme and pH as stimulation factors. Compared with the single stimuli - responsive controlled - release AuNCs, the combined stimuli - responsive controlled - release AuNCs delivery systems are of greater significance to achieve precise drug delivery, and their mechanisms are also more complex, which need further research.

Key words: gold nanocages; stimulating factors; drug delivery system; controlled - release administration; progress

金纳米笼(AuNCs)是具有中空多孔结构的新型纳米材料,可由银纳米立方体与氯金酸通过电化置换反应制得^[1]。因粒径均一、尺寸可调、稳定性高、生物相容性好等优点,进入21世纪以来,其在疾病诊断、靶向给药、药物控释等领域得到了广泛研究。相较于其他实心纳米材料,AuNCs在高效载药方面更具有优势,但如不加修饰而直接用于载药,药物会在到达靶部位前过早释放,从而导致靶部位药物浓度过低,使疗效降低、药物毒副作用增加^[2-4]。因此,为防止药物分子过早释放,开发控释功能化的AuNCs十分必要。近年来,研究人员设计了多类型“阀门”封堵AuNCs的孔洞,实现了对AuNCs的控释化修饰。现对基于AuNCs的单一及联合刺激响应控释型给药系统进行分析,以期对纳米材料的控释功能化修饰及应用提供参考。

1 单一刺激响应控释型

1.1 温度响应控释型

温度响应控释型给药系统是在构建给药系统时引入温度敏感性材料,当温度变化时,温度敏感性材料的理化性质发生变化,从而控制药物的释放^[5]。其中相变材料(PCM)和温度响应性聚合物作为代表性的温度敏感性材料,在基于AuNCs的控释给药系统中的应用较广泛。

1-十四醇是一种脂肪醇类PCM,具有较低的毒性和较好的生物相容性,其相变温度为38~39℃,稍高于人的正常体温(37℃)。1-十四醇在周围温度低于其相变温度时以白色固体形式存在,高于其相变温度时以液态形式存在。因此能同时作为载药介质和“温敏性开关”,用于构建温度敏感型给药系统。在较高温度下,将PCM与荧光染料或药物[如罗丹明6G^[6-7]、自由基引发剂^[8]、anti-miR-181b^[9]、吡啶菁绿(ICG)^[10]、阿霉素^[11-12]、尼罗红^[12]、钙离子^[13]、亚硒酸^[14]等]混合装入AuNCs内腔;降低温度后,PCM的固化使得染料或药物分子封装于AuNCs内腔。直接加热时,局部温度升高,使PCM快速熔化并从AuNCs孔洞流出,同时释放出负载的染料或药物分子。由于AuNCs具有良好的光热和声热转化性能,当施以近红外光(NIR)或高强度聚焦超声时,AuNCs产热导致体系温度升高,并可通过控制NIR或高强度聚焦超声的强度和作用时间来调节升温

过程,从而有效地控制负载药物的释放。

温度响应性聚合物是一类能对外部温度刺激产生响应行为的聚合物。当周围温度发生微小改变时,聚合物的理化性质将相应发生变化,这使其在药物控释^[15]、组织工程^[16]等领域得到广泛应用。聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)是最常见的一种温度响应性聚合物,可作为智能涂层包覆于AuNCs或其复合纳米粒(如金纳米笼二氧化硅复合纳米粒AuNC@mSiO₂)的外表面,实现药物控释。室温下,聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)分子链上的酰胺基团能与周围水分子形成氢键,使聚合物链伸展而实现对AuNCs孔洞的封堵;当温度升高到其低临界溶解温度(LCST)以上时,聚合物与水分子间的氢键断裂,使得聚合物链收缩,体积变小,实现负载药物的触发释放^[17]。另外,还可通过*N*-异丙基丙烯酰胺(NIPAAm)与其他亲水或疏水性单体共聚,灵活调节共聚物的LCST范围。YAVUZ等^[18]研究了表面修饰有NIPAAm与丙烯酰胺(AAm)的温敏性共聚物pNIPAAm-co-pAAm的金纳米笼在近红外激光作用下的药物控释行为,该类温敏性共聚物的链构象在LCST时发生改变,其LCST可通过改变共聚时AAm的比例,实现30~50℃的调控。AuNCs在合适的局域表面等离子体共振(LSPR)波长的近红外激光作用下产生光热效应,体系温度升高(>LCST)时,使AuNCs表面该类温敏性共聚物的链收缩而将AuNCs的孔洞打开,释放出药物;当关闭近红外激光,体系温度下降(<LCST)时,该类温敏性共聚物的链重新舒展并堵住AuNCs的孔洞,终止药物释放。此外,也可运用比NIR激光系统具有更深穿透力的高强度聚焦超声使载药体系温度升高,实现药物的受控释放^[19]。

谢君^[20]首先制备了AuNCs,负载酪氨酸酶相关蛋白2(TRP2)后,在其表面包覆脂质体(Lipos),然后连接靶向分子CD11c抗体(aCD11c)并插入免疫佐剂单磷酸脂质A(MPLA),最终产物命名为Lipos-AuNCs-MPLA-aCD11c-TRP2,Lipos-AuNCs作为载体装载TRP2可减少其降解,还能将TRP2和MPLA靶向共递送至树突状细胞;Lipos-AuNCs对TRP2的包封率高达(82.3±5.7)%,对Lipos-AuNCs-TRP2在25℃和37℃时的体外释放研究结果表明,TRP2于37℃时的释

放速度显著高于 25 ℃ 时,说明温度升高有利于提高磷脂双分子层的流动性,使其更易被破坏而释放药物;动物体内实验结果表明,Lipos - AuNCs - TRP2 经皮下注射进入 C57 小鼠体内,由于 aCD11c 的靶向作用而被树突状细胞快速摄取,TRP2 经 72 h 后几乎完全释放。血液生化和组织病理学结果均表明,Lipos - AuNCs 在 C57 小鼠体内的生物相容性良好,可作为 TRP2、MPLA 及 aCD11c 的共同载体用于黑色素瘤抗原肽疫苗的进一步研究。

其还制备了包覆有 Lipos 并负载 ICG 和 MPLA 的 AuNCs (Lipos - AuNCs - ICG - MPLA),能避免 ICG 在体内外被快速分解或清除,而 ICG 能增强 Lipos - AuNCs - MPLA 的光热效应,外层包覆的是熔点高于室温的温敏性脂质体,NIR 照射 AuNCs 产生的光热效应使其流动性增加而分解,实现对 ICG 的温敏控释。

1.2 激光响应控释型

温度响应控释型 AuNCs 是利用 AuNCs 的光热效应诱导药物释放,但较低的释放效率阻碍了其应用。XU 等^[21]对负载有铝酞菁的 AuNCs 复合材料施加以 780 nm 的飞秒脉冲激光(脉冲 100 fs,频率 80 MHz,照射强度 50 W / cm²) 20 s 后,即可触发 AuNCs 爆炸分解为大小不一的碎片,从而较充分地释放出铝酞菁,发挥光动力治疗作用。而相同功率和持续时间的 780 nm 连续波激光照射下不会引起 AuNCs 破裂。将该负载有铝酞菁的 AuNCs 复合材料分散于去离子水中,经上述脉冲激光照射 30 s 后,离心并收集上清液中的铝酞菁,通过测定荧光强度计算铝酞菁的释放量。结果表明,30 s 的释放率约 70%,释放效率大幅升高。此外,该研究还利用了游离铝酞菁与 AuNCs 内铝酞菁间瞬态寿命的不同,借助时间分辨瞬态吸收光谱的实时成像功能来研究药物释放动力学,这也将为纳米药物递送领域相关研究提供借鉴和参考。

1.3 RNA 响应控释型

恶性肿瘤发生往往伴随 mRNA 的改变,许多肿瘤抑制因子功能的丧失是由 mRNA 异常引起的,且 mRNA 在细胞中含量丰富,故肿瘤相关 mRNA 可用于引发载体中药物的释放。ZHANG 等^[22]利用 AuNCs 的空腔装载抗癌药物阿霉素(Dox),AuNCs 的表面用特殊“工字形”DNA 结构修饰,实现对 AuNCs 孔洞的封堵,制备出包含有 Dox 分子的 AuNCs 生物探针。该探针进入乳腺癌细胞后,细胞中需同时存在 3 种 mRNA 作为启动开关,通过与“工字形”DNA 的链发生特异性杂交反应,将 AuNCs 的孔洞打开,AuNCs 中的 Dox 得以释放;而在其他不符合条件的细胞中,无法进行完全链杂交置换,则无法释放药物。

李荣华^[23]设计制备了一种基于 AuNCs 的 DNA 逻辑

门纳米机器,用于检测肿瘤标志物 miRNA,可精准识别细胞状态并控制活细胞中的药物释放。该机器是通过在装载抗癌药物 Dox(本身带有荧光)的 AuNCs 孔洞上封堵一种可编程的 G - 四分体器件来获得。只有作为刺激因子的 2 种 miRNA 同时存在时,该机器才可将 DNA 逻辑门打开而释放 Dox,从而提高了药物释放的精准性。基于此设计,该课题组还构建了 OR, NOR 和 XNOR 逻辑门纳米机器,分别可精准识别健康细胞、初步筛选和精准识别癌细胞并释放纳米机器内的抗肿瘤药物,与其他类型的纳米控释制剂相比,其响应的特异性和精准性得到了显著增强。另外,虽然该类纳米控释制剂的核酸成分具有很高的可编程性和安全性,但也易被核酸酶降解。因此,对核酸酶具有良好耐受性的逻辑门纳米控释器件的开发,是一个亟待解决的问题。

1.4 酶响应控释型

酶在生物体的代谢过程中起着催化剂的作用。肿瘤组织常伴随酶表达的失调,如肿瘤细胞中酯酶、糖苷酶或蛋白酶的表达水平通常高于正常细胞。利用靶组织中高表达的某些酶,可以设计酶响应控释型药物载体。酶响应纳米载体表面具有特定分子,可通过肿瘤细胞内外酶的过度表达来识别和降解,可触发药物控释的酶有组织蛋白酶 B、透明质酸酶和基质金属蛋白酶等^[24]。

钟华^[25]制备出一种以 AuNCs 为内核、DNA 纳米结构为外壳的核壳结构 AuNCs 胶囊,该胶囊利用 AuNCs 的中空结构装载药物,利用 DNA 纳米结构外壳实现胶囊的靶向及药物的封装和控释。该胶囊借由细胞内吞作用进入细胞后,其表面的网状 DNA 纳米封装层被溶酶体中脱氧核糖核酸酶降解,结构变得松散,使装载的 Dox 释放到细胞中,此过程可通过激光共聚焦显微镜监测分析。

2 联合刺激响应控释型

2.1 温度 - pH 响应控释型

肿瘤组织与正常组织间 pH 的差异可用于设计制备 pH 响应控释型给药系统,将药物递送到肿瘤细胞中,达到控制药物释放的目的。由于 pH 响应控释型给药系统的研究较成熟,且 AuNCs 自身具有优异的光热转化能力,无需另外的光热转化试剂,故 AuNCs 应用于温度 - pH 响应控释型给药系统具有得天独厚的优势。

ZHAN 等^[26]设计制备了一种用于肿瘤联合治疗的复合纳米载药体系。该载药体系分为两部分,一部分是空腔内负载有厄洛替尼的 AuNCs,其表面带有正电荷;另一部分是带负电荷的金纳米簇@牛血清蛋白粒子

(Au Cluster@BSA),通过静电吸引吸附在 AuNCs 表面,作为 AuNCs 表面孔洞的封堵剂,防止药物提前释放。该载药体系进入肿瘤细胞后,在内涵体和溶酶体的低 pH 下,Au Cluster@BSA 部分的表面电荷发生转换,其与 AuNCs 之间的静电吸引减弱,能从 AuNCs 表面脱落并导致厄洛替尼的释放。在 NIR 的照射下,AuNCs 产生热量,升高的温度进一步促进药物释放的同时,还可发挥热疗的作用,协同厄洛替尼对 EGFR 通路的阻断作用,实现对肿瘤的联合治疗。

ZHANG 等^[27]合成了一种新型的聚己内酯-金纳米笼/氢氧化铁-聚丙烯酸[PCL-AuNCs/Fe(OH)₃-PAA]复合纳米材料,其疏水性质的 AuNCs 一端,可负载多烯紫杉醇(Dtxl),而带有负电荷的 Fe(OH)₃-PAA 一端,可负载正电荷的 Dox,因而具备双重载药的特性。PAA 是 pH 敏感性聚合物,而 Fe(OH)₃ 纳米粒在酸性环境中不稳定,因此在酸性 pH 刺激下,Dox 可从破碎的 Fe(OH)₃-PAA 部分爆发性释放。在较弱的 NIR 激光照射强度(0.5 W/cm²)下,AuNCs 内部比 Fe(OH)₃-PAA 端产热更高,AuNCs 内部 Dtxl 的溶解度增加并加速释放,并能使硫代的 PCL 与复合纳米粒分离,但对 Fe(OH)₃-PAA 结构域中的 Dox 释放影响较小;在较高照射强度的 NIR 激光照射下,诱发 AuNCs 和 Fe(OH)₃-PAA 结构域产生更多的热量,因而能观察到 2 种药物的同时释放。由于该复合纳米粒子的灵活性,可通过酸性 pH 和较低照射强度的 NIR 激光照射来较为灵活地调节 Dox 和 Dtxl 2 种药物的释放顺序。

王玉中^[28]首先在 AuNC 表面合成了带有乙烯基的聚乙烯薄层,然后利用 *N*-异丙基丙烯酰胺与甲基丙烯酸在其表面原位聚合而包裹了厚度 10~20 nm 的 P(NIPAm-co-MAA)凝胶层,最终成功制备出包裹有智能凝胶的核壳结构的复合纳米粒 AuNCs@PS/DVB@P(NIPAm-co-MAA)。该复合纳米粒具备 P(NIPAm-co-MAA)的温度和 pH 双敏感特性,能根据周围环境的温度、pH 或两者的共同变化发生构造上的紧缩与松展变化。结果证明,与单一响应的纳米粒相比,具有温度-pH 双耦合响应特性的该智能核壳结构纳米粒更能对外界环境的细微干扰而作出变化,从而能精准地控制其中药物的释放。

房杰^[29]首先制备出 AuNCs 粒子,然后采用静电吸附诱导融合的方法,将具有 pH 敏感特性的脂质体包裹在 AuNCs 表面,然后在脂质体表面进行肿瘤细胞靶向剂转铁蛋白(Tf)修饰,得到 Au@Liposome-Tf 复合纳米粒,其释药速率随 pH 的降低而加快,在模拟肿瘤部位的酸性环境(pH 5.2)的药物释放率是正常组织 pH 环境(pH 7.4)的 4 倍以上。此外,AuNCs 的光热效应能有效地

促进纳米粒的药物释放,在酸性 pH 和光热效应的双重激发下,2 h 左右药物便可释放完全。

2.2 温度-氧化还原响应控释型

谷胱甘肽(GSH)是人体内重要的抗氧化剂,保护细胞成分免受活性氧的损伤。细胞内环境中的 GSH 浓度比细胞外基质中高约 1 000 倍,大多数肿瘤细胞内 GSH 浓度至少比正常细胞内高 4 倍^[30]。由于其硫醇-硫醇交换性质,GSH 可分解二硫键,或通过金硫键等取代附着在金表面的配体。因此,GSH 是肿瘤细胞内药物释放的潜在触发因素^[31]。当到达肿瘤细胞内后,GSH 浓度的增加会导致金硫键断裂并打开 AuNCs 的孔洞而释放药物。该刺激响应策略常结合 AuNCs 的光热转化及温度响应释放特点,共同用于药物的控释。

ZHANG 等^[32]构建了一种基于 AuNCs 的多功能复合纳米材料,该纳米材料是将两性嵌段共聚物生物素-聚乙二醇-聚姜黄素(Biotin-PEG-PCDA,BPP)通过金硫键修饰在 AuNCs 的表面,然后装载含 Dox 的 1-十四醇来构建 AuNCs@DBPP,AuNCs@DBPP 在体温(37℃)和血液 GSH 低浓度水平(5 μmol/L)下 2 h 药物释放量仅为 9%。而在 1-十四醇的熔点、细胞内高浓度 GSH(5 mmol/L)时会显著触发 Dox 释放,2 h 的释放量达 75%。

SHI 等^[33]开发了一种基于 AuNC 的控释给药系统用于阿尔茨海默症的治疗。他们首先制备了苯硼酸(PBA)修饰的金纳米笼(AuNCs-PBA),再将作为堵孔试剂的人免疫球蛋白 G(IgG)通过其邻二醇与苯硼酸形成硼酯键,连接在 AuNCs-PBA 外表面,实现对金属螯合剂的封堵,药物的控释依赖于 2 种机制:第一种是 H₂O₂ 可将芳基硼酯氧化成酚类,导致堵孔剂 IgG 的脱落和负载药物的释放;第二种释放机制是 AuNCs 吸收 NIR 而产热引起硼酯键的断裂,其受 NIR 照射产热可用于遥控药物的释放。该设计将内源性刺激与外源性刺激相结合,实现了药物的精准递送,具有无创、远程的特点。

2.3 RNA-离子响应控释型

李荣华^[23]设计制备了一种由双重 miRNA 引发、细胞内源 Mg²⁺ 辅助药物释放的 AuNCs 药物递送探针(AuNCs@DNA/Dox),该探针可实现荧光成像引导的靶向性化学-光热协同治疗肿瘤。研究者先在 AuNCs 表面设计并修饰了 DNA 纳米锁-架桥式结构,用于封堵 AuNCs 表面的孔洞。人乳腺癌 MCF-7 细胞中特有的高表达 miRNA-155 和 miRNA-21 同时存在时,纳米锁中部分 DNA 链形成 DNA 酶结构,当细胞内 Mg²⁺ 存在时发生酶切反应,将 DNA 纳米锁打开,从而释放出包裹在 AuNCs 里的抗癌药物 Dox。该控释给药系统能控制

药物精准、有效地在人乳腺癌细胞中释放,达到靶向、控释的效果。值得指出的是,该过程利用了DNA酶循环放大反应,实现了化疗药物的自发循环释放,减少了化疗药物的使用量,为新型控释制剂的研发提供了思路。

2.4 温度 - pH - 酶响应控释型

WANG等^[34]以AuNCs为主体、透明质酸(HA)为封盖试剂,成功构建了一种多重刺激响应型药物控释平台AuNCs - HA,由于封盖试剂HA只有在细胞内的内涵体或溶酶体中才被其中的透明质酸酶降解,故只有AuNCs - HA进入到肿瘤细胞内,才会在热、酸性pH和透明质酸酶的多重刺激下精准释放药物。在进入肿瘤细胞前,即使施加近红外光照射,AuNCs - HA也不会提前释放药物。体内外实验结果表明,该多重刺激响应的AuNCs - HA纳米平台,达到了较好的光热和化学药物治疗协同治疗效果。

还有研究者在AuNCs,HA的基础上,分别修饰各种功能分子,包括热响应共聚物P(NIPAM - co - Am)、肝癌特异性黏附肽A54或聚乙二醇等,开发了其他靶向控释制剂,实现了纳米给药系统的多重刺激响应型释药及肿瘤的联合治疗,以及药物的精准控释,升高了靶部位的药物浓度,减轻了毒副作用^[35 - 37]。

由于该类型的AuNCs控释给药系统具有三重刺激响应性,更能提高药物控释的精准性,但也使得三重刺激响应性的设计及作用发挥更加复杂,其制备成本及临床转化难度也随之增加。

3 结语

与单一刺激响应控释型载体比较,联合刺激响应控释型载体可更好地调控药物释放,在药物递送过程中表现出更高的效率及特异性。

对AuNCs进行控释化修饰,可减少循环过程中的药物泄露,实现靶部位的响应性释药。近年来,研究人员设计并制备出不同机制的AuNCs控释给药系统,以期达到对所负载药物的减毒增效目的。其中,pH、RNA、酶等内源性刺激存在于肿瘤微环境或肿瘤细胞内部,无需外部设备来触发药物释放,具有非侵入性、治疗成本低的优点,但也存在人工干预度低等缺点,从而影响内源刺激响应型AuNCs的功效;肿瘤组织的异质性,也会限制内源刺激响应型AuNCs的临床转化能力。与内源性刺激比较,超声波、激光等外源性刺激,可通过调节刺激的位置、时间和强度来灵活地控制药物释放,但施加的外部刺激可能会影响正常的生理组织,且需要技术人员借助设备来实现,因此会增加治疗成本。随着控释给药系统向着精准化、智能化

发展,赋予AuNCs多重刺激响应性能是一种行之有效的策略,但其存在设计制备更加复杂、质量控制难度大等问题。

值得指出的是,对刺激响应型AuNCs的药物释放行为研究,大多数仅处于体外的概念性验证阶段;对其安全性的研究,尽管都声称毒性小、生物相容性好,但均仅停留在细胞或动物水平,尚未进入临床研究阶段。故未来还需对其在人体内的安全性、有效性等方面开展进一步的研究工作。随着医学、药学和材料学等相关学科的不断发展,更多基于新材料、新机制的AuNCs控释给药系统将被成功构建,并在疾病诊疗等领域发挥更大作用。

参考文献

- [1] CHEN JY, SAEKI F, WILEY B, et al. Gold nanocages: bio-conjugation and their potential use as optical imaging contrast agents[J]. Nano Letters, 2005, 5(3): 473 - 477.
- [2] SKRABALAK S, CHEN JY, SUN YG, et al. Gold nanocages: Synthesis, properties, and applications[J]. Accounts of Chemical Research, 2008, 41(12): 1587 - 1595.
- [3] XIA XH, XIA YN. Gold nanocages as multifunctional materials for nanomedicine[J]. Frontiers of Physics, 2014, 9(3): 378 - 384.
- [4] SKRABALAK S, AU L, LI XD, et al. Facile synthesis of Ag nanocubes and Au nanocages[J]. Nature Protocols, 2007, 2(9): 2182 - 2190.
- [5] LI L, YANG WW, XU DG. Stimuli - responsive nanoscale drug delivery systems for cancer therapy[J]. Journal of Drug Targeting, 2019, 27(4): 423 - 433.
- [6] MOON G, CHOI SW, CAI X, et al. A new theranostic system based on gold nanocages and phase - change materials with unique features for photoacoustic imaging and controlled release[J]. Journal of the American Chemical Society, 2011, 133(13): 4762 - 4765.
- [7] MA KL, ZHANG XL, JI J, et al. Application and research progress of phase change materials in biomedical field[J]. Biomaterials Science, 2021, 9(17): 5762 - 5780.
- [8] SHEN S, ZHU CL, HUO D, et al. A hybrid nanomaterial for the controlled generation of free radicals and oxidative destruction of hypoxic cancer cells[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2017, 56(30): 8801 - 8804.
- [9] 耿鑫. miRNA联合金纳米笼对肝癌基因治疗的初步研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2014.
- [10] YU YN, ZHANG ZP, WANG Y, et al. A new NIR - triggered doxorubicin and photosensitizer indocyanine green co - delivery system for enhanced multidrug resistant cancer treatment through simultaneous chemo / photothermal / photodynamic therapy[J]. Acta Biomaterialia, 2017, 59: 170 - 180.
- [11] SUN TM, WANG Y, WANG YC, et al. Using SV119 - gold

- nanocage conjugates to eradicate cancer stem cells through a combination of photothermal and chemo therapies [J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2014, 3(8): 1283 – 1291.
- [12] TIAN LM, GANDRA N, SINGAMANENI S. Monitoring controlled release of payload from gold nanocages using surface enhanced raman scattering [J]. *ACS Nano*, 2013, 7(5): 4252 – 4260.
- [13] CHEN Q, HUO D, CHENG H, et al. Near – infrared – triggered release of Ca^{2+} ions for potential application in combination cancer therapy [J]. *Adv Healthc Mater*, 2019, 8(6): e1801113.
- [14] CHENG H, HUO D, ZHU C, et al. Combination cancer treatment through photothermally controlled release of selenous acid from gold nanocages[J]. *Biomaterials*, 2018, 178: 517 – 526.
- [15] GONG C, QIT, WEI X, et al. Thermosensitive polymeric hydrogels as drug delivery systems[J]. *Curr Med Chem*, 2013, 20(1): 79 – 94.
- [16] DOBERENZ F, ZENG K, WILLEMS C, et al. Thermoresponsive polymers and their biomedical application in tissue engineering – a review[J]. *J Mater Chem B*, 2020, 8(4): 607 – 628.
- [17] YANG JP, SHEN DK, ZHOU L, et al. Spatially Confined Fabrication of Core – Shell Gold Nanocages@Mesoporous Silica for Near – Infrared Controlled Photothermal Drug Release[J]. *Chemistry of Materials*, 2013, 25(15): 3030 – 3037.
- [18] YAVUZ M, CHENG YY, CHEN JY, et al. Gold nanocages covered by smart polymers for controlled release with near – infrared light[J]. *Nature Materials*, 2009, 8(12): 935 – 939.
- [19] LI WY, CAI X, KIM CH, et al. Gold nanocages covered with thermally – responsive polymers for controlled release by high – intensity focused ultrasound [J]. *Nanoscale*, 2011, 3(4): 1724 – 1730.
- [20] 谢 君. 多功能纳米载药系统在黑色素瘤免疫治疗中的效应及相关机制[D]. 武汉: 华中科技大学, 2017.
- [21] XU YK, LIU QI, HE RY, et al. Imaging laser – triggered drug release from gold nanocages with transient absorption lifetime microscopy[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2017, 9(23): 19653 – 19661.
- [22] ZHANG H, GAO Z, LI X, et al. Multiple – mRNA – controlled and heat – driven drug release from gold nanocages in targeted chemo – photothermal therapy for tumors[J]. *Chem Sci*, 2021, 12(37): 12429 – 12436.
- [23] 李荣华. 金纳米笼载药探针的制备与可控药物释放诊疗[D]. 青岛: 青岛科技大学, 2020.
- [24] MO R, GU Z. Tumor microenvironment and intracellular signal – activated nanomaterials for anticancer drug delivery [J]. *Materials Today*, 2016, 19(5): 274 – 283.
- [25] 钟 华, 许海平, 张 慧. 金纳米笼胶囊的制备及其在肿瘤细胞药物投放中的应用[J]. *分析化学*, 2014, 42(4): 475 – 481.
- [26] ZHAN CY, HUANG Y, LIN GF, et al. A gold nanocage / cluster hybrid structure for whole – body multispectral optoacoustic tomography imaging, EGFR inhibitor delivery, and photothermal therapy[J]. *Small*, 2019, 15(33): 1900309.
- [27] ZHANG LY, ZHANG MJ, ZHOU L, et al. Dual drug delivery and sequential release by amphiphilic Janus nanoparticles for liver cancer theranostics[J]. *Biomaterials*, 2018, 181: 113 – 125.
- [28] 王玉中. 基于金纳米笼的纳米药物载体的制备及其特性研究[D]. 南京: 东南大学, 2015.
- [29] 房 杰. 脂质体包裹金纳米笼药物载体的制备及其特性研究[D]. 南京: 东南大学, 2017.
- [30] CHEN YJ, ZHANG H, CAI XQ, et al. Multifunctional mesoporous silica nanocarriers for stimuli – responsive target delivery of anticancer drugs[J]. *Rsc Advances*, 2016, 6(94): 92073 – 92091.
- [31] TIAN L, LU LF, QIAO Y, et al. Stimuli – responsive Gold Nanoparticles for Cancer Diagnosis and Therapy[J]. *Journal of Functional Biomaterials*, 2016, 7(3): 19.
- [32] ZHANG ZP, WANG Y, XU SH, et al. Photothermal gold nanocages filled with temperature sensitive tetradecanol and encapsulated with glutathione responsive polycurcumin for controlled DOX delivery to maximize anti – MDR tumor effects[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2017, 5(27): 5464 – 5472.
- [33] SHI P, LI M, REN JS, et al. Gold nanocage – based dual responsive “Caged metal chelator” release system: Noninvasive remote control with near infrared for potential treatment of alzheimer’s disease[J]. *Advanced Functional Materials*, 2013, 23(43): 5412 – 5419.
- [34] WANG ZZ, CHEN ZW, LIU Z, et al. A multi – stimuli responsive gold nanocage – hyaluronic platform for targeted photothermal and chemotherapy [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(36): 9678 – 9688.
- [35] JI MF, QIU XJ, HOU L, et al. Construction and application of a liver cancer – targeting drug delivery system based on core – shell gold nanocages[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2018, 13: 1773 – 1789.
- [36] HUANG SN, LI CM, WANG WP, et al. A54 peptide – mediated functionalized gold nanocages for targeted delivery of DOX as a combinational photothermal – chemotherapy for liver cancer[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2017, 12: 5163 – 5176.
- [37] LI HL, LI HJ, YU W, et al. PEGylated hyaluronidase / NIR induced drug controlled release system for synergetic chemo – photothermal therapy of hepatocellular carcinoma[J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2019, 133: 127 – 136.

(收稿日期: 2022 – 01 – 26; 修回日期: 2022 – 04 – 21)