多功能肿瘤诊疗一体化的金纳米材料的研究进展

靳钧, 陈春英*

中国科学院纳米生物效应与安全性重点实验室, 中国科学院纳米科学卓越创新中心; 国家纳米科学中心, 北京 100190

*通讯作者, E-mail: chenchy@nanoctr.cn

收稿日期: 2016-08-13; 接受日期: 2016-12-05; 网络版发表日期: 2017-01-11

科技部国家重点研发计划纳米科技专项(编号: 2016YFA0201600)和国家自然科学基金(编号: 21403043)资助项目

摘要 由于良好的生物相容性以及可见或近红外光区独特的表面等离子体共振(surface plasmon resonance, SPR)性质, 金纳米材料体系是目前纳米科学研究领域的一个耀眼的明星体系, 该体系在生物医学领域有着广泛的应用. 金纳米材料制备简单、形状和尺寸可控, 其光学性质如表面增强拉曼散射效应和易于调节至生物体的“透明窗”——近红外区的SPR效应, 适合用于诊断检测、成像以及肿瘤光热治疗等. 金纳米结构还可以作为载体, 载带基因/化疗药物和荧光分子, 进行化疗、荧光成像及光动力治疗等. 可见, 金纳米结构能够同时实现肿瘤的诊断与治疗, 为精准医疗的发展提供了新思路. 本文重点介绍了几种金纳米结构材料在肿瘤诊疗一体化方面的研究进展.

关键词 金纳米结构, 生物成像, 探针, 肿瘤诊疗, 化疗

1 引言

癌症是威胁人类生命的重大疾病. 常用的癌症治疗方法主要有化疗、放疗和手术治疗, 但是这些治疗手段在临床使用中具有各自的局限性, 使得癌症治疗效果并不理想. 纳米材料独特的理化性质, 为解决目前临床肿瘤治疗问题提供了新的思路. 纳米材料通过增强的渗透和滞留(enhanced permeability and retention, EPR)效应优先聚集在肿瘤部位, 使用纳米载药体系, 能够使药物在肿瘤部位的聚集浓度增高^[1]. 具有刺激响应性的药物载体能够克服体内和细胞内的一些运输障碍, 在病变部位能发生特殊的物理化学变化以辅助癌症治疗, 也可实现药物的控制释放, 减少药物的副作用, 提高治疗效率^[2]. 另外, 有些纳米材料可作为一些肿瘤成像的造影剂, 指导进一步的治疗^[3,4]. 因此

纳米材料在癌症探测、诊断和治疗领域有广泛应用. 为了使纳米技术在临床应用中变得可行, 将不同诊断和治疗方法集合一个体系中, 构建具有成像和药物输送等多功能的纳米结构体系就变得非常有意义.

金纳米结构由于其独特的性质成为近年来研究的热点. 金纳米结构具有双光子荧光、表面增强拉曼散射、光声效应和X射线强吸收等理化性质, 可以用于双光子荧光成像(two-photon fluorescence, TPF)、表面增强拉曼散射成像(surface enhanced Raman scattering, SERS)、光声成像(photoacoustic tomography, PAT)和计算机断层扫描成像(computed tomography, CT), 在细胞和动物成像方面有着广阔的应用前景^[5]. 金纳米结构通过修饰或载带荧光染料和核磁造影剂等, 还可用于多模态成像. 金纳米结构具有可见或近红外区可调的表面等离子体共振(surface plasmon resonance, SPR)

引用格式: 靳钧, 陈春英. 多功能肿瘤诊疗一体化的金纳米材料的研究进展. 中国科学: 化学, 2017, 47: 191–199
Jin J, Chen C. Research progress for probe, drug loading and tumor theranostics based on gold nanomaterials. *Sci Sin Chim*, 2017, 47: 191–199, doi: [10.1360/N032016-00165](https://doi.org/10.1360/N032016-00165)

性质,有良好的光热性能,可以用于肿瘤热疗^[6];并且还能载带化疗药物,通过激光控释,实现化疗. 经过近些年的研究与探索,金纳米结构逐步发展为集成像、化疗和热疗等多种功能于一身的一体化诊疗平台. 本文简要介绍了金纳米结构表面修饰的方法,重点阐述了近几年金纳米结构在诊疗一体化方面的研究进展,并对金纳米结构平台的发展趋势和未来在临床应用中可能遇到的问题进行了展望. 图1是金纳米结构作为诊疗一体化平台的示意图.

2 金纳米结构的表面修饰及功能化

金纳米结构表面易于功能化,通过共价或非共价修饰,能够链接靶向性分子、成像造影剂和药物等. 此外,还可以通过表面修饰除去合成时使用的稳定剂. 例如,使用晶种生长法合成的金纳米棒(gold nanorods, AuNRs),其表面包覆了一层具有结构导向作用的表面活性剂十六烷基三甲基溴化铵(cetyltrimethylammonium bromide, CTAB),它使AuNRs表面提供正电荷,防止AuNRs在水溶液中团聚. 但是,CTAB具有生物毒性,它能够破坏生物膜的完整性,因此常需要通过表面修饰将其除去. 目前常用的表面修饰方法有3种:配体交换法、聚电解质层层吸附法和SiO₂包覆法.

配体交换法属于共价修饰,其利用Au与巯基(-SH)所形成Au-S键的强相互作用,直接取代金表面原有的弱配体. 该方法比较简单,只需将过量巯基化合物与金纳米结构混合,辅以超声或加热,数小时后即可完

成修饰. 例如,带有巯基的聚乙二醇(-SH-PEG)常用来作为金纳米结构的表面修饰剂,其可以降低蛋白在纳米材料表面的非特异性吸附,通过空间位阻效应防止颗粒聚集,延长纳米材料体内循环时间. 本课题组^[7]比较了PEG修饰的金纳米棒与CTAB修饰的金纳米棒对细胞的毒性,结果显示,PEG修饰的金纳米棒不会对细胞膜造成损伤,其细胞毒性可以忽略. -SH-PEG还可以作为桥梁,通过其另一端所带的氨基(-NH₂)或羧基(-COOH)链接抗体^[8,9]或配体^[10]等靶向性分子. 其他端基巯基化的化合物也可直接与金纳米结构作用,修饰在其表面,如巯基化的DNA^[11]、巯基化的多肽^[12]等.

聚电解质层层吸附法是在金纳米结构溶液中依次加入带有相反电荷的聚电解质,通过静电吸附,使其包裹在金纳米结构表面. 例如,带负电荷的聚丙烯酸(polyacrylic acid, PAA)或聚苯乙烯(polystyrene sulfonate, PSS)常作为一种温和的清洗剂和吸附剂,用来除去金纳米结构表面的CTAB,然后再在PAA或PSS包裹的金纳米棒表面吸附带有正电荷的聚二甲基二烯丙基氯化铵(poly(diallyldimethyl-ammonium chloride), PDDAC). 吸附过程可以重复多次,并且可以通过静电作用,将药物或者蛋白沉积在合适的层中. 此外,表面电荷也会影响金纳米结构的细胞摄入量及生物分布情况. 本课题组^[13]研究发现,细胞对于用PDDAC修饰的金纳米棒的摄入量明显高于用CTAB修饰的金纳米棒,且前者表现出来的毒性更小.

SiO₂包覆法主要是利用硅烷偶联剂的水解作用,

图1 金纳米结构作为诊疗一体化平台的示意图(网络版彩图)

在碱性条件下将二氧化硅包覆在金纳米结构的表面. 通过选择去除或保留金表面的CTAB, 可以得到实心 SiO_2 ^[14]或介孔 SiO_2 ^[15]. 其中, 在介孔 SiO_2 合成过程中, CTAB起到模板剂的作用. 通过硅烷偶联反应在 SiO_2 层表面继续水解包覆一层带有活性基团的硅烷偶联剂, 制备出表面具有活性基团的生物兼容性的金纳米结构, 最后通过常见的生物活化剂(如N-羟基琥珀酰亚胺(EDC)/1-乙基-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(NSH)、二环己基碳二亚胺(DCC)等)将抗体、DNA连接到二氧化硅包覆的金纳米结构光热转换材料上. 此外, 介孔 SiO_2 由于具有更大的比表面积和孔体积, 更易于载带小分子药物, 用于药物运输.

3 金纳米颗粒

金纳米颗粒(gold nanoparticles, AuNPs)具有SPR和光热转换能力, 基于AuNPs的纳米复合材料能够将PAT、SERS及治疗相结合, 通过改变AuNPs组装的结构能够进一步增强这些性能^[6,16-18]. 例如, AuNPs的SPR吸收峰基本在520 nm, 调节其自身大小, SPR吸收峰没有明显移动^[19], 但是将AuNPs组装为AuNPs链, 通过调节链中AuNPs的尺寸及间距能够改变其SPR吸收峰位置^[20], 用于近红外激光成像与治疗. Liu等^[21]制备了由AuNPs链组装的中空等离子体囊泡, 该囊泡在近红外窗口有吸收峰, 且与没有形成链的AuNPs组装的囊泡相比, 其SPR吸收更强, 用于光声成像时具有更高的信噪比. 囊泡的中空结构也为以后装载药物提供了可能性.

Chen等^[22]制备了AuNPs包裹的环状碳纳米管(carbon nanotube ring, CNTR), 通过改变AuNPs的密度和大小可以使SPR吸收峰在可见光区和红外区可调. CNTR@AuNPs相对于CNTR@AuNSs和CNT@AuNPs, 其拉曼和光声信号更强, 且光热治疗效果更好, 尾静脉注射后, 用脉冲激光功率密度为0.25 W/cm²照射肿瘤部位, 即可实现对肿瘤的热疗.

金纳米颗粒在行使完治疗功能后, 如何使其快速代谢出体外, 也是目前研究中面临的一个热点问题. Rengan等^[23]在一种可生物降解的脂质体表面包覆了一层AuNPs, 该复合材料具有良好的光热转换效率及光热治疗效果. 更重要的是, 该复合材料中的AuNPs在脂质体降解后, 能分散为5~8 nm的颗粒, 体内的药代动力学实验结果显示, AuNPs可以通过肝脏和肾快

速代谢, 有效地降低了长期毒性的风险.

4 金纳米棒

AuNRs具有纵向和横向两个SPR吸收峰, 通过调节其长径比, 能够使纵向SPR吸收峰从可见光区到近红外光区可调. 由于AuNRs本身在生理条件下容易发生团聚, 导致光热性能消失, 因而本课题组^[24]构建了介孔 SiO_2 包裹的AuNRs ($\text{Au}@\text{SiO}_2$). 一方面能解决团聚问题, 另一方面, 介孔二氧化硅具有高比表面积, 能够载带化疗药物和造影剂等, 有望成为一种多功能的光控诊疗载体. 研究表明, $\text{Au}@\text{SiO}_2$ 能高效装载抗肿瘤药物阿霉素(doxorubicin, DOX), 载药率达到14.5%. 在较低功率的激光照射下, 热疗和化疗表现出协同治疗的效果. 随后, 本课题组^[25]在此基础上又构建了一种温敏水凝胶包被的AuNRs载体, 不仅进一步提高了DOX的载药率, 更将AuNRs的光热性质和水凝胶的温敏性质结合起来. 体内实验结果表明, 这种纳米复合载体在血液中的循环时间较 $\text{Au}@\text{SiO}_2$ 显著延长, 并且可以通过水浴和激光照射两种加热方式提高纳米复合载体在小鼠肿瘤部位的富集, 成功抑制肿瘤的生长和转移, 同时对重要器官没有引起明显的病理损伤(图2).

Cui等^[26]将表面修饰上趋化因子受体4的 $\text{Au}@\text{SiO}_2$ 与多能干细胞(pluripotent stem cells, iPS)共培养, 得到装载了AuNRs@ SiO_2 @CXCR4的iPS. 依靠iPS向肿瘤部位移动的特性, 体内实验光声成像结果表明, 相比于 $\text{Au}@\text{SiO}_2$, AuNRs-iPS在肿瘤部位的滞留时间更长, 且对肿瘤结构的分辨率也更高.

肿瘤干细胞在肿瘤耐药与复发中起到重要作用, 是目前肿瘤治疗中的一个热点靶标. 本课题组^[27]研究发现, 使用聚电解质修饰的AuNRs通过光热治疗能特异性地杀死乳腺癌MCF-7细胞中的肿瘤干细胞. 进一步, 载带盐霉素(salinomycin, SA)的AuNRs能够同时对肿瘤中的干细胞进行热疗和化疗双重杀伤.

Chen等^[28]制备了使用PEG和聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)包裹超小AuNRs(长约8 nm, 宽约2 nm)的复合材料, 尺寸约为60 nm. AuNRs@PEG/PLGA具有优秀的光热转换效率和光声信号, 在体内实验中, AuNRs@PEG/PLGA表现出了对肿瘤高效的杀伤作用. 值得一提的是, 由于使用了超小AuNRs, AuNRs在包裹的聚合物降解后, 更容易代谢出体外, 能够降低AuNRs在体内积累造成长期毒性的隐患, 对于临床转换有着

图2 (a) 温敏材料包被的Au@SiO₂复合材料制备过程及用于NIR激光介导了肿瘤热/化疗示意图; (b) 复合材料的透射电子显微镜(TEM)照片; 尾静脉注射后, 复合材料的血液循环时间(c)和生物分布(d); (e) 复合材料的肿瘤治疗效果^[25] (网络版彩图)

重大意义。

5 金纳米笼

Xia等^[29-31]合成的金纳米笼(gold nanocages, AuNCs)是一种空心立方的金纳米结构, 有着薄而多孔的壁。改变AuNCs的尺寸及壁的厚度, 可以调节AuNCs的SPR吸收峰位于600~1200 nm内的任意波长。由于这种特性, AuNCs在生物成像、光热治疗

及药物运输方面的研究已有大量报道。近期, Hu等^[32]将基因治疗与光热治疗相结合, 用聚乙二醇-叶酸(PEG-FA)修饰的AuNCs载带microRNA-181b抑制剂(anti-miR-181b)。体内和体外实验结果表明这种联合治疗效果好于单一治疗。

Singamaneni等^[33]利用装载了DOX的AuNCs在释药过程中拉曼光谱强度的变化, 来检测DOX的释放。随着激光照射时间延长, DOX逐步释放, 拉曼光谱强

度也逐渐降低。

Qu等^[34]利用两种不同性质的荧光染料和温敏聚合物包裹多层AuNCs复合体。其内层是异硫氰酸荧光素(fluorescein isothiocyanate, FITC),它在生理条件和碱性的pH条件下发射绿色荧光,波长为518 nm;外层是对pH敏感的荧光染料罗丹明B(Rhodamine B, RhB)单体与温敏聚合物的嵌段共聚物,当环境pH低于6时,RhBAM才发射波长为575 nm的荧光。该材料在从血液循环进入肿瘤部位时,会发生荧光信号的变化,来指导近红外激光介导的化疗和热疗(图3)。

6 中空金纳米球

中空金纳米球(hollow gold nanospheres, HANs)也可以作为多功能的肿瘤诊疗一体化载体。Lin等^[35]在HANs表面共价修饰了光敏剂二氢卟吩E6(Chlorine6, Ce6),并载带了DOX,同时实现了光动力治疗、化疗和光热治疗。该纳米复合材料在无激光照射时表现出了良好的生物相容性,治疗实验结果显示了对肿瘤优秀的治疗效果。Li等^[36]同样在HANs上载带了Ce6,并用pH敏感肽(pH (low) insertion peptide, pHLIP)在表

面进行修饰,增加了对pH响应的靶向效果。

7 金纳米星

Shi等^[37]在 Fe_3O_4 外包裹了金纳米星,并在表面修饰了聚醚酰亚胺-透明质酸(PEI-HA),该纳米复合材料中的磁性部分可以用于磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI),金纳米星则可以用于CT成像,并且该纳米复合材料还具有光热治疗功能。

Singamaneni等^[38]制备了金纳米星与氧化石墨烯(GO)的纳米复合材料,用于提高光热转换效率和成像指导的治疗。该纳米复合材料的光热效应较单独的金纳米星有显著提升,这表明在肿瘤的光热治疗过程中可以注射更低剂量的浓度,达到同样的治疗效果。

Lu等^[39]在金纳米星表面修饰了末端分别为氨基和羧基的PEG,通过优化两种PEG的比例,得到了一种能够根据环境pH来改变其表面电荷的纳米复合材料。体外实验结果表明,在pH为6.4的环境下,该纳米复合材料对细胞有较强的亲和性,但在正常生理条件下,细胞则很少吞噬该材料。体内实验也证实了该材料具有肿瘤靶向效果,有效提高热疗效果(图4)。

图3 (a) AuNCs复合体合成路线及作用机制示意图; (b) AuNCs复合体的TEM照片; 不同pH下, AuNCs复合体两种波长荧光强度的变化(c)及循环性能(d); (e) 尾静脉给药后的荧光照片^[34]

图4 (a) 金纳米星-PEG复合材料的作用机制示意图; (b) 不同pH下, 细胞对金纳米星-PEG复合材料的摄入量; (c) 尾静脉给药后, 金纳米星-PEG复合材料的生物分布; (d) 不同pH下, 金纳米星-PEG复合材料的Zeta电位^[39] (网络版彩图)

Liang等^[40]在金纳米星表面修饰了CD44v6单克隆抗体, 用来靶向胰腺肿瘤干细胞. 体内体外实验均证实了其靶向效果, PAT结果显示, 其在4 h时在肿瘤中积累量达到最大, 光热治疗实验中肿瘤相对体积显著减小.

8 其他金纳米结构

Evans等^[41]以银纳米棒为模板合成了金纳米管(gold nanotubes, AuNTs), 该方法制得的AuNTs形状规整、结晶性好、且长度可调, 可以通过改变长度来调节其SPR吸收峰至近红外区. 进一步修饰上PSS, 使AuNTs表现出良好的生物相容性、光声成像及光热治疗的能力. 这种中空的结构相比于AuNRs更有利于药物的装载.

Huang等^[42]制备了金纳米花包裹 γ -Fe₂O₃的核壳磁性金纳米花(MG-NFs), MG-NFs具有MRI、PAT和SERS三模态成像功能及光热治疗能力. 其中, 由于MG-NFs具有很高的表面粗糙度, 能显著增强SERS. 体内实验

中, 根据SERS信号的变化, 能够分辨肿瘤和正常组织的边界.

金量子点(<2 nm)具有和金纳米颗粒(>2 nm)不同的独特性质, 其具有近红外光吸收^[43]、光热转化能力^[44]和超顺磁性^[45]. Stevens等^[46]制备了具有摇铃型(rattle)结构的金-硅(quantum rattle, QR)材料, 其中金量子点存在于中空介孔硅的空隙中. QR克服了金量子点易团聚的缺点, 具有MRI和近红外荧光双成像及光热治疗能力.

9 结论与展望

综上所述, 金纳米结构自身就有着许多独特的性质, 将这些特性与其他材料有机的结合起来, 协同增效, 制备具有多种诊疗功能的纳米药物, 是未来发展的一个重要方向(表1).

其中, 有两个问题值得关注. (1) 如何提高效率, 包括成像效率、化疗效率和热疗效率等, 提高效率意味着, 在达到相同的成像和治疗目标时, 可以使用更少

表 1 几种典型的金纳米结构用于诊疗一体化中的应用

类型	表面修饰	靶向配体	成像手段	治疗方法	文献
AuNPs	无	无	荧光	热疗	[23]
AuNRs	SiO ₂ , 温敏水凝胶	无	无	DOX 化疗+热疗	[24]
AuNRs	PSS, PDC	无	无	盐霉素化疗+热疗	[27]
AuNRs	CS, 海藻酸钠	FA	荧光	DOX 化疗+热疗	[47]
AuNCs	PEG	FA	无	siRNA 基因治疗+热疗	[32]
AuNCs	FITC, RhBAM	无	荧光	热疗	[34]
AuNCs	血红蛋白膜	无	无	热疗	[48]
HAuNSs	Ce6	pHLIP	无	光动力治疗+热疗	[36]
金纳米壳	HSA, ICG	FA	荧光	DOX 化疗+光动力治疗+热疗	[49]
AuNTs	无	无	光声	热疗	[42]

的纳米药物, 由此可以降低使用纳米药物过程中带来的潜在风险. 目前常用的方法是修饰 PEG 等具有“隐身效应”的聚合物延长血液循环时间, 修饰靶向基团增加主动靶向, 修饰环境响应聚合物等. 如何有效地利用和组合这些方法值得进一步思考, 新的理论与现象也有待去探索与发现. (2) 代谢问题. 目前人们对于

金纳米结构的研究通常都是在体外细胞培养及模式动物的基础上研究无机纳米探针和药物的效果及毒性, 而且通常都是短期研究, 对于长期慢性毒性缺少系统评价. 同时, 对于临床应用而言, 还需要在更复杂的生物体系中来系统研究这些纳米材料的效果、毒性、分布及代谢等问题.

参考文献

- Brannon-Peppas L, Blanchette JO. *Adv Drug Deliver Rev*, 2004, 56: 1649–1659
- Ganta S, Devalapally H, Shahiwal A, Amiji M. *J Control Release*, 2008, 126: 187–204
- Mornet S, Vasseur S, Grasset F, Duguet E. *J Mater Chem*, 2004, 14: 2161–2175
- Huang X, El-Sayed IH, Qian W, El-Sayed MA. *J Am Chem Soc*, 2006, 128: 2115–2120
- Tong L, Wei Q, Wei A, Cheng JX. *Photochem Photobiol*, 2009, 85: 21–32
- Zhang Z, Wang J, Chen C. *Theranostics*, 2013, 3: 223–238
- Wang L, Jiang X, Ji Y, Bai R, Zhao Y, Wu X, Chen C. *Nanoscale*, 2013, 5: 8384–8391
- Lowery AR, Gobin AM, Day ES, Halas NJ, West JL. *Int J Nanomed*, 2006, 1: 149–154
- Eck W, Craig G, Sigdel A, Ritter G, Old LJ, Tang L, Brennan MF, Allen PJ, Mason MD. *ACS Nano*, 2008, 2: 2263–2272
- Xiao Y, Hong H, Matson VZ, Javadi A, Xu W, Yang Y, Zhang Y, Engle JW, Nickles RJ, Cai W, Steeber DA, Gong S. *Theranostics*, 2012, 2: 757–768
- Shen C, Lan X, Lu X, Meyer TA, Ni W, Ke Y, Wang Q. *J Am Chem Soc*, 2016, 138: 1764–1767
- Oyelere AK, Chen PC, Huang X, El-Sayed IH, El-Sayed MA. *Bioconjugate Chem*, 2007, 18: 1490–1497
- Qiu Y, Liu Y, Wang L, Xu L, Bai R, Ji Y, Wu X, Zhao Y, Li Y, Chen C. *Biomaterials*, 2010, 31: 7606–7619
- Yamashita S, Fukushima H, Akiyama Y, Niidome Y, Mori T, Katayama Y, Niidome T. *Bioorg Med Chem*, 2011, 19: 2130–2135
- Gorelikov I, Matsuura N. *Nano Lett*, 2008, 8: 369–373
- Nie Z, Fava D, Kumacheva E, Zou S, Walker GC, Rubinstein M. *Nat Mater*, 2007, 6: 609–614
- Arvizo RR, Bhattacharyya S, Kudgus RA, Giri K, Bhattacharya R, Mukherjee P. *Chem Soc Rev*, 2012, 41: 2943–2970
- Doane TL, Burda C. *Chem Soc Rev*, 2012, 41: 2885–2911
- Dreaden EC, Mackey MA, Huang X, Kang B, El-Sayed MA. *Chem Soc Rev*, 2011, 40: 3391–3404
- Zhang H, Wang D. *Angew Chem*, 2008, 120: 4048–4051
- Liu Y, He J, Yang K, Yi C, Liu Y, Nie L, Khashab NM, Chen X, Nie Z. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 15809–15812
- Song J, Wang F, Yang X, Ning B, Harp MG, Culp SH, Hu S, Huang P, Nie L, Chen J, Chen X. *J Am Chem Soc*, 2016, 138: 7005–7015

- 23 Rengan AK, Bukhari AB, Pradhan A, Malhotra R, Banerjee R, Srivastava R, De A. *Nano Lett*, 2015, 15: 842–848
- 24 Zhang Z, Wang L, Wang J, Jiang X, Li X, Hu Z, Ji Y, Wu X, Chen C. *Adv Mater*, 2012, 24: 1418–1423
- 25 Zhang Z, Wang J, Nie X, Wen T, Ji Y, Wu X, Zhao Y, Chen C. *J Am Chem Soc*, 2014, 136: 7317–7326
- 26 Liu Y, Yang M, Zhang J, Zhi X, Li C, Zhang C, Pan F, Wang K, Yang Y, Martinez de la Fuentea J, Cui D. *ACS Nano*, 2016, 10: 2375–2385
- 27 Xu Y, Wang J, Li X, Liu Y, Dai L, Wu X, Chen C. *Biomaterials*, 2014, 35: 4667–4677
- 28 Song J, Yang X, Jacobson O, Huang P, Sun X, Lin L, Yan X, Niu G, Ma Q, Chen X. *Adv Mater*, 2015, 27: 4910–4917
- 29 Song KH, Kim C, Cobley CM, Xia Y, Wang LV. *Nano Lett*, 2009, 9: 183–188
- 30 Kim C, Cho EC, Chen J, Song KH, Au L, Favazza C, Zhang Q, Cobley CM, Gao F, Xia Y, Wang LV. *ACS Nano*, 2010, 4: 4559–4564
- 31 Yang X, Skrabalak SE, Li ZY, Xia Y, Wang LV. *Nano Lett*, 2007, 7: 3798–3802
- 32 Huang S, Duan S, Wang J, Bao S, Qiu X, Li C, Liu Y, Yan L, Zhang Z, Hu Y. *Adv Funct Mater*, 2016, 26: 2532–2544
- 33 Tian L, Gandra N, Singamaneni S. *ACS Nano*, 2013, 7: 4252–4260
- 34 Shi P, Liu Z, Dong K, Ju E, Ren J, Du Y, Li Z, Qu X. *Adv Mater*, 2014, 26: 6635–6641
- 35 Deng X, Chen Y, Cheng Z, Deng K, Ma P, Hou Z, Liu B, Huang S, Jin D, Lin J. *Nanoscale*, 2016, 8: 6837–6850
- 36 Yu M, Guo F, Wang J, Tan F, Li N. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7: 17592–17597
- 37 Li J, Hu Y, Yang J, Wei P, Sun W, Shen M, Zhang G, Shi X. *Biomaterials*, 2015, 38: 10–21
- 38 Nergiz SZ, Gandra N, Tadepalli S, Singamaneni S. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2014, 6: 16395–16402
- 39 Wang S, Teng Z, Huang P, Liu D, Liu Y, Tian Y, Sun J, Li Y, Ju H, Chen X, Lu G. *Small*, 2015, 11: 1801–1810
- 40 Liang S, Li C, Zhang C, Chen Y, Xu L, Bao C, Wang X, Liu G, Zhang F, Cui D. *Theranostics*, 2015, 5: 970–984
- 41 Ye S, Marston G, McLaughlan JR, Sigle DO, Ingram N, Freear S, Baumberg JJ, Bushby RJ, Markham AF, Critchley K, Coletta PL, Evans SD. *Adv Funct Mater*, 2015, 25: 2117–2127
- 42 Huang J, Guo M, Ke H, Zong C, Ren B, Liu G, Shen H, Ma Y, Wang X, Zhang H, Deng Z, Chen H, Zhang Z. *Adv Mater*, 2015, 27: 5049–5056
- 43 Jain PK, Huang X, El-Sayed IH, El-Sayed MA. *Acc Chem Res*, 2008, 41: 1578–1586
- 44 Shang L, Dong S, Nienhaus GU. *Nano Today*, 2011, 6: 401–418
- 45 Krishna KS, Tarakeshwar P, Mujica V, Kumar CSSR. *Small*, 2014, 10: 907–911
- 46 Hembury M, Chiappini C, Bertazzo S, Kalber TL, Drisko GL, Ogunlade O, Walker-Samuel S, Krishna KS, Jumeaux C, Beard P, Kumar CSSR, Porter AE, Lythgoe MF, Boissière C, Sanchez C, Stevens MM. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112: 1959–1964
- 47 Chen H, Di Y, Chen D, Madrid K, Zhang M, Tian C, Tang L, Gu Y. *Nanoscale*, 2015, 7: 8884–8897
- 48 Piao JG, Wang L, Gao F, You YZ, Xiong Y, Yang L. *ACS Nano*, 2014, 8: 10414–10425
- 49 Topete A, Alatorre-Meda M, Iglesias P, Villar-Alvarez EM, Barbosa S, Costoya JA, Taboada P, Mosquera V. *ACS Nano*, 2014, 8: 2725–2738

Research progress for probe, drug loading and tumor theranostics based on gold nanomaterials

Jun Jin, Chunying Chen^{*}

Key Laboratory for Biomedical Effects of Nanomaterials and Nanosafety, CAS Center for Excellence in Nanoscience; National Center for Nanoscience and Technology, Beijing 100190, China

**Corresponding author (email: chenchy@nanoctr.cn)*

Abstract: Gold nanostructures with unique optical and photo-thermal properties have wide application potential in tumor photoacoustic imaging and photo-thermal therapy due to surface plasmon resonance. Gold nanostructures can also be used as carriers for a variety of drugs and fluorescent molecules, achieving chemotherapy, fluorescent imaging, photodynamic therapy and so on. Therefore, gold nanostructures can combine tumor diagnosis and therapy, which provides new insights for the precision medicine development. This study reviews the recent progress of several gold nanostructures in the integrated applications for tumor theranostics.

Keywords: gold nanostructure, bioimaging, probes, theranostics, drug therapy

doi: [10.1360/N032016-00165](https://engine.scichina.com/doi/10.1360/N032016-00165)