



金纳米团簇肿瘤治疗药物的应用现状及未来展望*

吕佳¹⁾ 王若平³⁾ 朱林林¹⁾ 高靓^{2)**}

¹⁾ 北华航天工业学院材料工程学院, 廊坊 065000; ²⁾ 北京工业大学化学与生命科学学院化学系, 北京 100124;

³⁾ 中国科学院福建物质结构研究所结构化学国家重点实验室, 福州 350002)

摘要 癌症作为全球威胁人类生存健康的重大疾病之一, 其早期诊断和精准治疗对于提高患者生存率和改善预后至关重要。金纳米团簇 (Au NCs) 因其超小尺寸、可调光学特性和优异生物相容性, 在肿瘤精准治疗领域展现出巨大潜力。主要表现为: a. 可作为靶向递送与可控释放的智能递药载体; b. 本身具有类酶催化与硫氧还蛋白还原酶 (thioredoxin reductase, TrxR) 抑制活性, 能破坏细胞内氧化还原稳态, 激活细胞凋亡通路; c. 既可吸收光并将其转化为热量以杀死癌细胞, 又可吸收光将光子能量转移至周围氧分子上, 生成活性氧类 (reactive oxygen species, ROS), 进而诱发癌细胞的凋亡或坏死; d. 通过增强局部辐射剂量与促进 ROS 生成, 显著提升放疗效果。这些内在特性为其实现多重机制协同治疗奠定了坚实基础。本文系统综述了 Au NCs 作为智能递送系统、直接化疗制剂、光疗制剂及高效放射增敏剂在肿瘤治疗中的最新进展, 揭示其突破传统肿瘤治疗方法瓶颈的核心机制, 为开发新一代的多功能纳米诊疗平台提供理论依据。

关键词 金纳米团簇 (Au NCs), 肿瘤治疗, 药物递送, 化疗药物, 光疗药物, 放疗增敏, 协同策略

中图分类号 O65, R73, Q599

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0423

CSTR: 32369.14.pibb.20250423

癌症作为全球范围内仅次于心血管疾病的第二大致死因素, 其特征表现为细胞增殖调控机制失活与程序性死亡功能缺失, 二者共同作用促使异常细胞不可控增生, 最终形成病理性团块或肿瘤组织。癌症治疗方法多样, 主要包括手术、放疗、化疗、靶向治疗和免疫治疗等。手术治疗适用于早期或中期癌症, 通过切除肿瘤实现根治; 放射治疗利用电离辐射杀灭癌细胞, 适用于局部病灶^[1-2]; 化疗是通过大剂量给药来抑制癌细胞分裂, 但也会误伤正常的快速增殖组织, 产生脱靶毒性^[3]。为提升治疗效果, 靶向治疗和免疫治疗等新型策略应运而生。靶向治疗通过特异性分子修饰识别癌细胞过表达的受体, 实现精准杀伤^[4]; 免疫治疗则旨在激活患者自身免疫系统, 通过肿瘤疫苗或抗体等方法攻击癌细胞^[5]。

新型纳米材料凭借其独特的尺寸与形状, 展现出提升肿瘤选择性、改善药代动力学、增强细胞毒性及同步成像等新特性^[6-8]。其核心优势在于合成可控、性能可调: 一方面, 通过精确调控尺寸与表

面修饰, 可借助肿瘤组织特有的增强渗透与滞留 (enhanced permeability and retention, EPR) 效应, 使其更容易透过肿瘤组织异常、不完整的血管壁, 并因淋巴回流受阻而滞留其中, 实现被动富集; 另一方面, 借助生物相容性涂层与靶向配体修饰, 可主动调控细胞通路选择性、细胞靶向摄取及清除行为等^[9-19]。此外, 纳米医学通过将靶向分子、环境响应单元与多种治疗药物集成于单一载体, 利用肿瘤微环境 (tumour microenvironment, TME) 实现药物的智能定位与释放, 进而推动多疗法协同。纳米材料的高比表面积也显著增强了其催化活性与原子利用效率^[20]。研究表明, 纳米材料与细胞和组织发生独特且高度可变的相互作用, 具体取决于它们的大小、形状、表面图案和电荷^[6, 21-22]。

金纳米团簇 (Au NCs) 通常是指以几个到数

* 国家自然科学基金 (22274006, 22576010) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 010-88236727, E-mail: gaoliang@bjut.edu.cn

收稿日期: 2025-09-25, 接受日期: 2026-01-26

十个金原子为核心，由一定数量的保护配体组成的核心尺寸不超过2 nm的一类分子聚集体^[23]。由于Au NCs的尺寸与电子费米波长相当，其价电子无法像大尺寸纳米材料那样在表面自由转移，因而缺乏连续的能带结构和表面等离子体共振（surface plasmon resonance effect, SPR）特性，转而表现出如明确的分子结构^[24-30]、离散电子跃迁^[31]、量子化电荷^[32-33]、磁性^[34]、光学手性^[25-26, 28, 35]和强光致发光^[36-38]等特性。这些独特的性能使其在生物医学领域应用中优于其他纳米金属材料。

目前，Au NCs在生物领域的应用大致可分为生物分析诊断、生物成像、疾病治疗和药物递送四大类，它的配体类型主要有：硫醇类、蛋白质、多肽、DNA及其他配体类（图1）。生物分析诊断主要是对一些生物小分子、蛋白质、核酸和癌细胞的

分析检测；生物成像有荧光成像、光声成像、X射线成像等；疾病治疗主要涉及到疫苗研发、神经系统疾病治疗和肿瘤治疗。在肿瘤治疗方面，配体参数可调控Au NCs的生物分布、肾脏清除、肿瘤摄取及生物降解性。例如蛋白质中由于包含氨基、羧基、巯基等官能团，既能发挥稳定结构、提高生物相容性作用，部分还拥有天然的还原能力^[39]。直到2009年，Xie等^[40]在牛血清白蛋白（bovine serum albumin, BSA）模板中合成Au₂₅ NCs才真正意义上合成尺寸可控原子精确的生物大分子保护的Au NCs。此后，多种天然蛋白质及合成多肽（如谷胱甘肽（glutathione, GSH））保护的Au NCs相继被制备，且这类材料展现出优异的被动或主动肿瘤靶向性能。

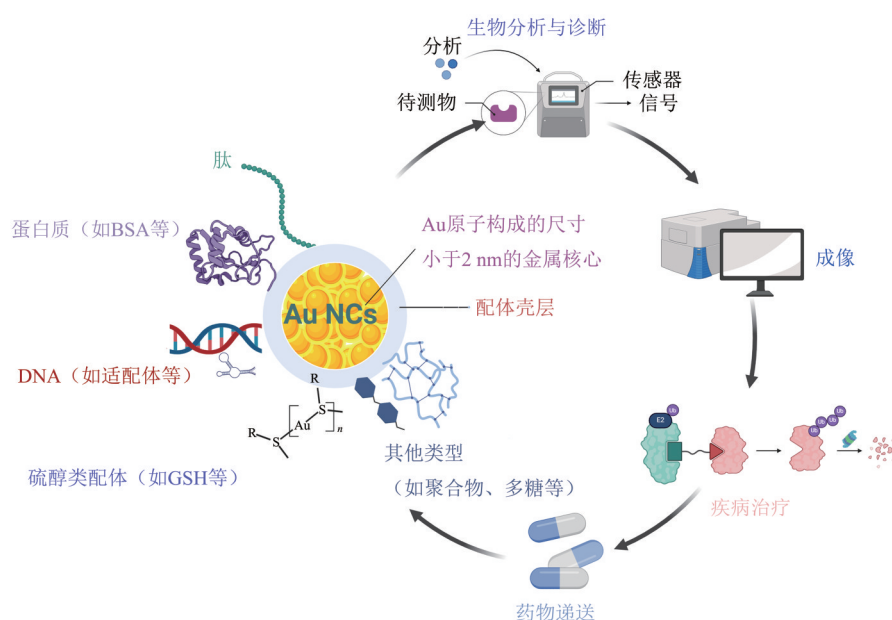


Fig. 1 Synthesis and biomedical applications of ligand-protected gold nanoclusters

图1 金纳米团簇配体类型与生物应用示意图

BSA: 牛血清白蛋白; GSH: 谷胱甘肽。(https://BioRender.com)

当前Au NCs在肿瘤诊疗领域展现出巨大潜力，也有少数优秀综述论文探讨了Au NCs在肿瘤学领域精准早期诊断与治疗的研究进展^[41-43]，但系统总结近期Au NCs抗肿瘤基本机制和性能，将有助于青年研究学者掌握制备抗肿瘤Au NCs制剂的基本规律，并为制造先进Au NCs选择合适的修饰策略。本综述聚焦Au NCs肿瘤协同治疗策略及机制分析，

重点梳理了基于Au NCs作为药物靶向递送载体、直接化疗制剂、光疗制剂以及高效放射增敏剂在肿瘤治疗中的应用，简要讨论了Au NCs在基础研究与临床转化中面临的挑战及如何解决这些挑战，阐明了Au NCs通过协同机制突破传统治疗瓶颈的核心价值，以期开发新一代肿瘤精准治疗纳米平台提供理论基础和发展策略。

1 药物递送载体

利用特异性载体精准递送化疗药物至肿瘤部位, 优化药物的理化性质与递送效率, 从而显著降低药物毒副作用是靶向疗法的重要实现途径。Au NCs 纳米载体作为研究热点, 其应用主要有以下 3 个方面。

1.1 靶向递送

Au NCs 作为靶向递送载体起作用的机制在于通过在表面修饰特定化疗药物小分子和靶向分子(如多肽或抗体), 使其可以特异性结合癌细胞表面受体, 进而将药物递送至癌细胞内部, 显著提升化疗药物在肿瘤组织的富集程度, 并降低对正常组织的脱靶毒性。

Ding 等^[44]将化疗药物多柔比星(doxorubicin, DOX)和环状精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸肽(cyclic arginine-glycine-aspartate, cRGD)同步共价偶联到 BSA 保护的 Au NCs 表面, 合成稳固的多功能纳米复合材料(DOX/cRGD-BSA-Au NCs)。BSA 的包裹助力提高生物相容性的同时, 多孔结构可协同 Au NCs 的高比表面积, 增强药物负载率。cRGD 可识别肿瘤细胞中高度表达的 $\alpha_v\beta_3$ 整合素, 提升肿瘤靶向效率。鉴于 DOX 等化疗药物可插入 DNA 碱基对, Li 等^[45]首次利用寡核苷酸 C30 通过非共价碱基配对组装适配体(aptamer, Apt), 同时通过嵌入作用高效负载以 DOX 为代表的化疗药物, 构建了同时具有荧光成像和药物递送功能的 Apt-C30@AuNCs/DOX 纳米平台(图 2a)。该平台能够特异性识别并结合癌细胞(如 HeLa 细胞)表面过表达的黏蛋白 1(mucin 1, MUC1 蛋白)有效抑制癌细胞生长。

由于肿瘤细胞代谢异常, TME 中通常具有与正常细胞/组织不同的氧化应激状态^[46], 利用这一特性, 氯金酸前体可以在肿瘤细胞/组织中被还原为 Au NCs。这一特点为体内精确药物递送提供思路。Xiong 等^[47]将线粒体靶向适体-光敏剂焦脱镁叶绿酸(pyropheophorbide, Pyro)偶联物(ApPCs)作为合成模板, 在 TME 中原位合成 Au NCs-ApPCs 组装体并用于肿瘤光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)。与带高负电荷的 ApPCs 相比, Au NCs-ApPCs 组合体有利于细胞吸收, 从而提升 ApPCs 的输送效率。内化的 ApPCs 选择性地积累在活性氧类(reactive oxygen species, ROS)水平敏感的线粒体中, 并在照射之后产生更

大量的 ROS, 导致线粒体膜损伤和细胞凋亡。

微 RNA (microRNA, miRNA) 靶向治疗已成为新兴策略, 如通过合成核酸模拟物抑制肿瘤的发生与转移, 靶向癌症干细胞或上调特定 miRNA 表达以增强肿瘤化疗敏感性^[48-50]。然而, miRNA 的递送受到许多限制, 如难以被细胞处理、在组织中滞留时间长、易降解等。DNA/RNA 的碱基带负电荷, 而带正电荷的 Au NCs 可以与胞嘧啶和鸟嘌呤等碱基紧密结合, 充当递送外源遗传物质的有效载体^[51-52]。Cai 等^[53]在 TME 中共孵育金盐和抑癌基因模拟物, 构建了原位自组装的 Au-miRNA NCs 递送系统。带正电荷的 Au NCs 有助于 miRNAs 的固定化, 其优异的生物相容性保护 miRNA 免受核酸酶降解, 延长循环时间。进入肿瘤细胞后, Au NCs 的表面修饰(如硫醇基团或 pH 敏感配体)使其能够感知 TME 信号, 触发结构解体从而释放 miRNA。这种原位自组装荧光 Au-miRNA NCs 的新策略在精确的肿瘤生物成像和药物递送系统中不断显示出优势。Yin 等^[54]在高度抗药性的肝癌干细胞(liver cancer stem cells, LCSCs)微环境中原位合成 Au@miR-183i NCs 递送系统, 首次实现了 miR-183i 向 LCSCs 的特异性靶向递送, 治疗后肿瘤体积显著减小(图 2b)。Au@miR-183i 可以消耗还原型辅酶 II (NADPH) 和过氧化氢(hydrogen peroxide, H_2O_2), 导致氧化还原稳态紊乱、ROS 积累; 另一方面可以特异性沉默肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中高表达的 miR-183 (miR-183 可靶向抑制下游基因促进肿瘤免疫逃逸和增殖), 解除对促凋亡基因的抑制, 触发免疫原性细胞死亡(immunogenic cell death, ICD)效应, 显著增强肿瘤细胞对免疫攻击的敏感性。若联合抗 PD-L1 单克隆抗体(anti-PD-L1 antibody, α PD-L1)免疫疗法, 可阻断肿瘤免疫逃逸通路, 进一步增强抗肿瘤效果。

相较于 RNA 递送系统, 在基因沉默治疗中 Au NCs 通过生物聚合物复合策略进一步拓展了其功能。Sahoo 等^[55]将 Au NCs 与生物聚合物壳聚糖形成稳定纳米复合系统, 有效负载并传递抗癌基因(如 p53 基因)至癌细胞以诱导宫颈癌细胞的程序性死亡。Au NCs 荧光成像特性使治疗过程可视, 同时作为基因递送系统的关键组分提高抗癌基因的负载、递送与释放效率。

1.2 控制药物释放

Au NCs 作为控制药物释放载体起作用的机制

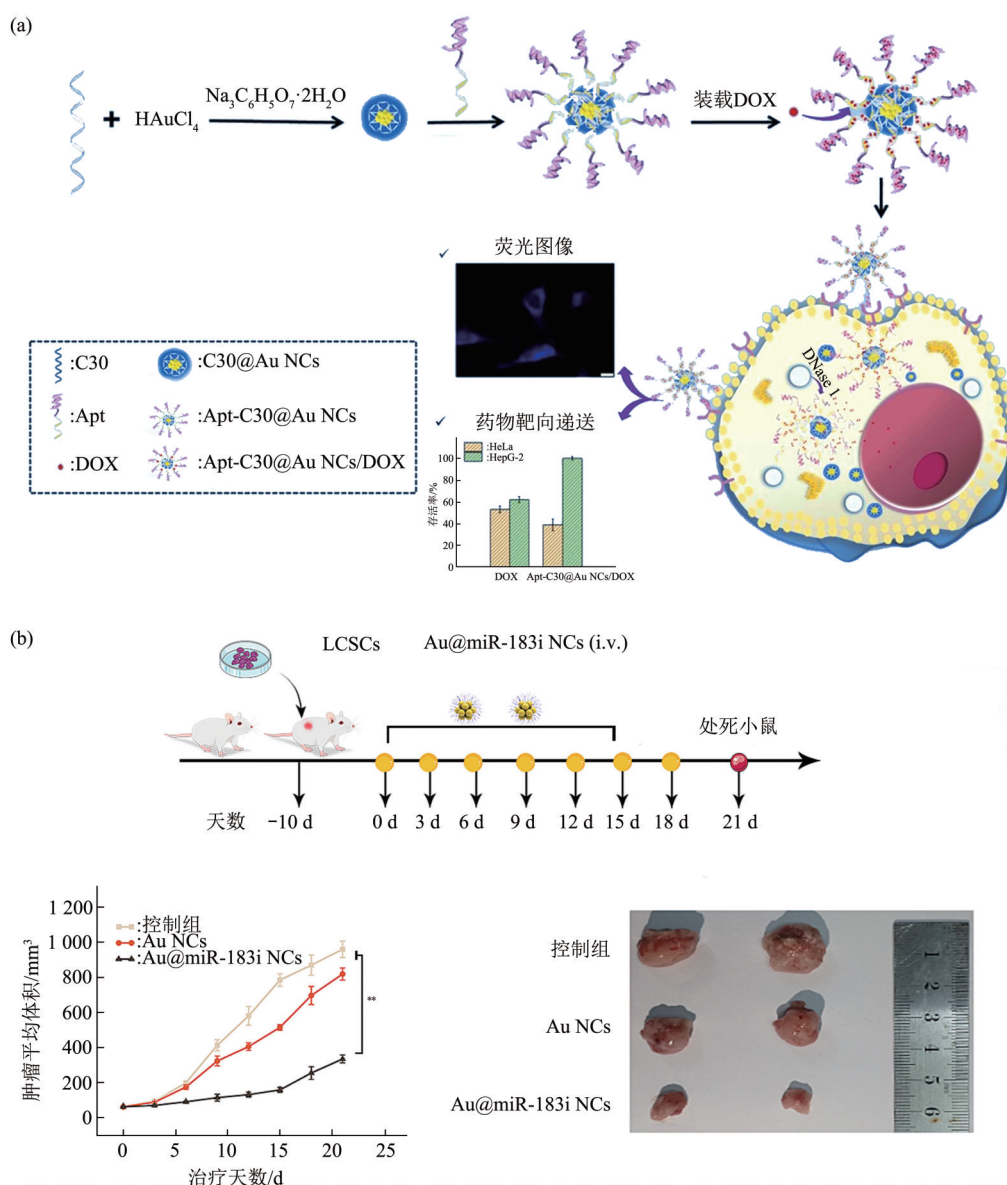


Fig. 2 Schematic illustration of Au NCs as drug delivery system for tumor therapy

图2 基于金纳米团簇药物递送系统的肿瘤抑制示意图

(a) Apt-C30@Au NCs纳米平台的构建与荧光成像和靶向药物递送示意图^[45]。(b) Au@miR-183i NCs诱导免疫原性细胞死亡增强肝细胞癌治疗效果图^[54]。DOX: 多柔比星; C30: 寡核苷酸; Apt: 适配体; HAuCl_4 : 氯金酸; LCSCs: 肝癌干细胞; Au NCs: 金纳米团簇; Control: 控制组。

在于设计不同的结构和组成,通过调节尺寸、电荷或化学修饰等实现药物释放的精确控制。例如,pH响应性纳米载体可以在肿瘤组织的酸性环境中特异性释放药物,温度响应性纳米载体可以通过外部温度变化条件释放药物等。Su课题组^[56]以Au NCs为核心,外层包裹聚丙烯酸(polyacrylic acid, PAA)和磷酸钙(CaP)壳层,通过PAA的稳定和导向作用将DOX负载于Au NCs-A@PAA/

CaP纳米粒子中,静脉注射至肿瘤部位,利用pH响应性药物控释特性在肿瘤微酸环境中释放DOX,从而达到靶向治疗效果。

光响应型金属有机框架因时空可控的特性在药物递送领域备受关注。Wang等^[57]利用Au NCs与2-甲基咪唑(MIm)竞争性地与 Zn^{2+} 配位,将GSH保护的Au NCs插入沸石咪唑骨架8(ZIF-8)中,构建了一种量子产率高达52.96%的新型纳米载体

Au NC@ZIF-8 (图 3a)。Zn²⁺与MIm中的氮原子形成强配位, 而与 Au NCs 中 GSH 的羧基/氨基形成弱配位。光照下 Au NCs 中的 Au-S 键断裂, 增强了羧基/氨基与 Zn²⁺的配位能力, 导致 ZIF-8 晶体结构坍塌, 从而实现药物释放 (图 3b)。抗癌药物共同封装入 AuNC@ZIF-8 后可被高效内化至 HeLa 细胞

中, 并在蓝光响应下降解释放, 且其暗毒性可忽略而光毒性显著 (图 3c)。该研究通过 Au NCs 竞争性配位组装策略实现光触发药物递送。Au NCs 凭借表面可修饰性和刺激响应特性在药物控释领域展现出独特潜力, 但目前研究不足, 有待进一步系统研究。

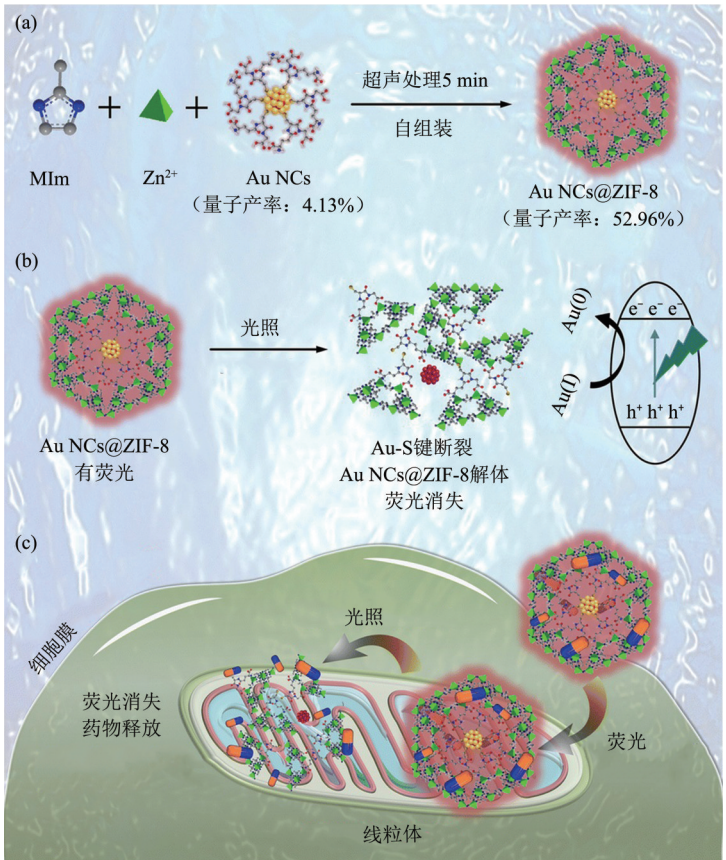


Fig. 3 Illustration of Au NC@ZIF-8 as delivery system for tumor therapy [57]

图3 Au NC@ZIF-8肿瘤药物递送示意图 [57]

(a) Au NC@ZIF-8的合成示意图。(b) Au NC@ZIF-8在光照下的结构与荧光变化。(c) 细胞内药物递送及光控药物释放示意图。MIm: 2-甲基咪唑; ZIF-8: 沸石咪唑骨架8; Au NCs: 金纳米团簇; Zn²⁺: 二价锌离子。

1.3 协同载药增效

肿瘤治疗面临多重挑战, 包括肿瘤细胞的耐药性和TME的复杂性等, 传统的单一疗法往往难以达到理想治疗效果。药物纳米载体同时负载多种治疗药物或手段, 可以实现联合治疗作用。

铂类药物在临床上广泛使用, 但肿瘤细胞中过表达的GSH会导致铂耐药 [58-59], 因此, GSH耗竭有望提高肿瘤细胞铂化疗敏感性并逆转铂耐药。Yu课题组 [60] 开发了一种双功能诊疗纳米药物 (Au NCs-Pt), Au NCs既可以载药又可以与细胞内含有巯基的GSH反应形成巯基-金 (Au-S) 键从而

清除GSH, 为 Au NCs协同载药与药物致敏提供思路。Wang等 [61] 将赫塞汀偶联在BSA保护的Au NCs上, 该团簇可靶向人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 过表达的乳腺癌细胞并抑制肿瘤细胞生长和增殖。研究发现, 一旦配体与受体结合, 目标细胞会通过内吞作用将该复合物摄入细胞内, 且内吞过程中 Au NCs能够逃避内体-溶酶体途径的降解并成功进入细胞内部甚至细胞核, 这表明 Au NCs可以成为引导药物或其他治疗分子进入细胞核的有效工具。进入细胞核之后, Au NCs还可以进一步诱导DNA

损伤, 协同增强赫塞汀的治疗效果。类似的, Wang 课题组^[62]设计了一种 Au NCs 与还原氧化石墨烯纳米复合物, 这种材料输送 DOX 进入细胞诱导核固缩的同时还可以与细胞中的蛋白质和 DNA 相互作用, 抑制人肝癌细胞系 HepG2 生长。这种兼具协同增强效应的多功能纳米复合体系, 正推动肿瘤治疗技术向高效、精准的研究方向迈进。

Ma 等^[63]设计了一种新型拟肽配体多巴-半胱氨酸-多巴 (Dopa-Cys-Dopa, DpCDp), 与五肽 CRGDS (Cys-Arg-Gly-Asp-Ser, 半胱氨酸-精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸-丝氨酸) 联用, 原位合成

Au NCs。借助 CRGDS 的肿瘤靶向能力, 拟肽 DpCDp 序列中的 3,4-羟基苯基基团的铁整合能力, 以及 AuNCs 表面疏水基团对谷胱甘肽过氧化物酶 1 (glutathione peroxidase-1, GPx-1) 的结合能力, 该复合物既能作为纳米载药系统实现 Fe^{2+} 的可控递送以实现铁死亡治疗, 又能作为 GPx-1 抑制剂诱导肿瘤细胞凋亡, 这种协同作用导致强效的肿瘤生长抑制 (图 4a)。在体内实验中, 相对较低的药物剂量即可实现 4T1 (小鼠乳腺癌细胞系) 肿瘤的清除 (图 4b)。这项研究为表面配体设计及多功能材料合成的开发提供了创新且可推广的新策略。

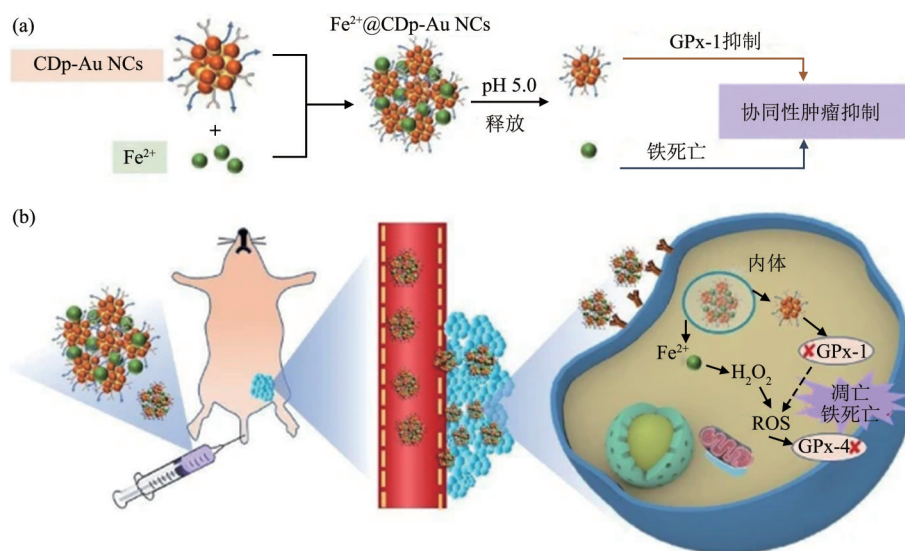


Fig. 4 Schematic of the tumor-targeted delivery of Fe^{2+} @CDp-Au NCs and their mechanism for synergistic suppression of tumor growth^[63]

图4 Fe^{2+} @CDp-Au NC肿瘤靶向递送与协同抑制肿瘤生长机制示意图^[63]

(a) Fe^{2+} @CDp-Au NCs纳米复合物的制备流程及 Fe^{2+} 与CDp-Au NCs的可控释放示意图。(b) Fe^{2+} @CDp-AuNC纳米复合物的肿瘤靶向递送机制及其协同抑制肿瘤生长的通路示意图。CDp: 肽模拟配体; GPx-1: 谷胱甘肽过氧化物酶1; Au NCs: 金纳米团簇; Fe^{2+} : 二价铁离子; H_2O_2 : 过氧化氢; ROS: 活性氧类。

尽管 Au NCs 在药物递送中展现出巨大潜力, 该领域仍面临配体修饰复杂、批次重复性差导致的性能不一, 以及核酸药物体内递送效率与安全性需深入评估等挑战。

2 Au NCs化疗药物

值得注意的是, Au NCs 不仅在药物递送中表现出色, 其本身具有独特的高选择性和催化特性^[64-66], 可在温和生理条件下触发特异性生物催化反应, 直接诱导肿瘤细胞凋亡^[64], 成为极具前景的纳米抗癌药物。本节将系统阐述 Au NCs 作为化

疗药物的机制与进展。

2.1 单一凋亡通路

纳米团簇的尺寸效应与抗肿瘤活性存在显著构效关系, 通过精确调控尺寸可实现对癌细胞凋亡通路的定向激活。例如, Zhai 等^[67]通过系统对照实验发现, 小尺寸的金团簇 $\text{Au}_5\text{Peptide}_3$ 能够显著诱导肿瘤细胞凋亡, 而较大尺寸的金团簇 $\text{Au}_{22}\text{Peptide}_{10}$ 则无显著治疗效果。机制研究表明, 人类鼻咽癌细胞 (nasopharyngeal cancer cells, CNE1 细胞) 对 $\text{Au}_5\text{Peptide}_3$ 的吞噬率和线粒体富集率远高于 $\text{Au}_{22}\text{Peptide}_{10}$, 而后, $\text{Au}_5\text{Peptide}_3$ 会诱导抗凋亡蛋

白略微降低、促凋亡蛋白显著增强, 导致线粒体膜电位变化, 并促发线粒体凋亡级联通路, 诱导CNE1细胞凋亡。这项突破性发现建立了纳米尺寸与生物效应间的定量关系, 开创了基于金团簇尺寸的“纳米开关”药物设计新范式。

肿瘤组织中过表达的 H_2O_2 (50~100 $\mu\text{mol/L}$) 浓度是正常组织的5~10倍^[68-69], 这一特征已被广泛用于抗肿瘤药物设计^[63]。ROS通过直接损伤生物大分子和激活多条死亡信号通路杀伤癌细胞, 在放疗、化疗及新兴催化动力学疗法中表现出优异的细胞毒性^[68, 70]。2018年Zhang等^[71]以一种可靶向整合素 $\alpha_5\beta_3$ 的小肽修饰Au NCs, 实验显示, Au NCs进入肿瘤细胞效率更高, 且其类酶活性催化内源 H_2O_2 产生超氧阴离子自由基 (superoxide anion radicals, $O_2^{\cdot-}$), 线粒体膜电位降低, 刺激细胞凋亡途径释放半胱天冬酶, 从而诱导细胞凋亡。

尺寸调控与微环境响应虽可触发肿瘤凋亡通路, 但治疗潜能仍需通过配体功能化实现。Yao等^[72]筛选了一种BADBH3肽 (B1P), 通过一步合成法制备B1P肽保护的Au NCs, 既保留了Au NCs固有的硫氧还蛋白还原酶 (thioredoxin reductase, TrxR) 抑制活性, 又可以通过B1P肽拮抗慢性淋巴细胞白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) 细胞中过表达的B细胞淋巴瘤2 (B-cell lymphoma 2, BCL-2) 蛋白 (图5)。该研

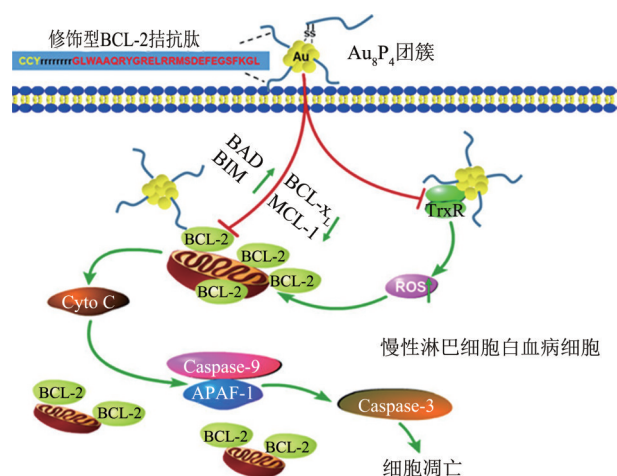


Fig. 5 Schematic illustration of gold clusters capped with a BCL-2 peptide exerting synergistic antitumor activity^[72]

图5 BCL-2拮抗肽保护的金团簇的协同抗肿瘤示意图^[72]

ROS: 活性氧类; TrxR: 硫氧还蛋白还原酶; APAF-1: 细胞凋亡蛋白酶激活因子1; Caspase 3: 胱天蛋白酶3; Caspase 9: 胱天蛋白酶9; Cyto C: 细胞色素C; BCL-2: B细胞淋巴瘤2蛋白; BCL-x_L: B细胞淋巴瘤x_L蛋白; BAD与BIM: BCL-2家族蛋白促凋亡因子; MCL-1: 髓系细胞白血病1蛋白。

究成功地将肽的促凋亡活性和Au NCs的固有生物抑制活性整合到单个分子中, 突破传统肽仅作靶向载体的局限, 实现了使用低剂量金团簇协同诱导细胞凋亡的效果。

类似地, 配体介导的活性协同不仅限于凋亡通路干预, 更可强化金团簇与活性位点的相互作用。2014年, Liu等^[73]合成一种由带正电荷的十三肽修饰的Au₂₅团簇, 发现这些团簇可以抑制硫氧还蛋白还原酶1 (thioredoxin reductase 1, TrxR1) 的活性, 而TrxR1在控制细胞内氧化还原状态和肿瘤细胞凋亡中起重要作用^[74-78]。实验结果显示, Au₂₅团簇可以有效穿透细胞膜并与细胞质中的TrxR1特异性结合, 且抑制肿瘤细胞率与金团簇呈剂量依赖关系。而带正电荷的十三肽不仅帮助Au₂₅团簇穿透细胞膜, 还能通过静电吸引促进Au₂₅团簇与TrxR1活性位点 (如—SeH和—SH) 的配位相互作用, 进而抑制TrxR1活性^[77, 79-80]。尽管游离人源硫氧还蛋白还原酶 (human thioredoxin reductase, hTrxR) 的晶体结构已公开, 但Au NCs与hTrxR的结合位点及抑制其活性的分子机制尚未被实验与理论证实。为此, Du等^[7]利用人工环状 (—RGDFK) YCC肽修饰Au NCs, 通过质谱、冷冻电子显微镜和分子动力学模拟, 首次解析了3.9 Å分辨率的Au-hTrxR复合物结构。发现金纳米团簇解离产生的一价金 (Au(I)) 特异性结合hTrxR第189位的半胱氨酸, 这种特异性结合扰乱了hTrxR和硫氧还蛋白 (thioredoxin, Trx) 之间的精确结合, 导致hTrxR第498位的硒代半胱氨酸和Trx第32位的半胱氨酸之间的空间间隙变长, 打破从hTrxR到Trx的电子转移过程, 最终抑制hTrxR活性, 诱导下游ROS依赖性肿瘤细胞凋亡。这项研究实现了对结构生物学机制分析的突破, 阐明Au NCs抑制hTrxR活性不是经典假设的Au-Sec498结合, 为基于结构生物学的抗肿瘤纳米药物物理性设计提供了关键理论支撑。

2.2 多机制协同治疗

超越单一凋亡通路, Au NCs可通过多模态程序性死亡协同增强抗肿瘤效果。Xiao等^[5]开发了一种基于两亲肽修饰的GSH与Au NCs的聚集体 (AP₁P₂-PEG NCs), 通过硫醇-金键化学偶联法将具有强正电荷的肿瘤靶向肽与血管内皮靶向肽作为共同保护配体, 突破单靶点药物效率瓶颈。引入DSPE-PEG2000-COOH (PEG: 聚乙二醇; DSPE: 1,2-二硬脂酰基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺) 调控表面

电荷(图6a)。聚集体表面负电荷有助于延长血液循环时间,而高暴露的GSH可以激活肝细胞内部的GSH转运蛋白,促进纳米团簇的摄取。逃逸后的小尺寸Au NCs特异性附着于内质网(endoplasmic reticulum, ER),引发持续ER应激,激活自噬与凋亡信号通路,通过程序性死亡双重机制杀伤肿瘤细胞(图6b)。在自体及皮下肝癌模型中,其抗肿瘤效果与索拉非尼一致,但不会引起化疗副作用。该研究通过多靶点协同与尺寸/电荷精准调控,持续引发ER应激达到肝癌细胞的双重程序性死亡,为实体肝肿瘤治疗拓展研究思路。

上述肿瘤内程序性死亡的双重激活策略可进一步拓展至免疫微环境层面,即通过靶向调控关键免疫细胞表型,Au NCs能同步干预疾病进程与癌变转化。Lu等^[6]发现,Au NCs在治疗急性结肠炎期

间可以特异性地分布于结肠(可能是由于结肠上皮完整性破坏),诱导吞噬免疫细胞的数量和活性增加。研究显示Au NCs可以激活巨噬细胞中核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2),抑制核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B),从而抑制炎症M1型巨噬细胞,激活抗炎M2型巨噬细胞。特别是在促炎环境中,Au NCs还能将巨噬细胞极化状态从M1型重编程为M2型。动物实验也证明其既可缓解炎症以治疗肠炎,又可阻断癌变以预防结直肠癌的发生发展。

由此可见,Au NCs的在肿瘤治疗中的双机制协同,既可表现为诱导肿瘤细胞内的直接死亡通路,亦可通过免疫微环境重编程间接实现炎症治疗与癌变阻断的时空协同,这正是Au NCs超越传统化疗的核心优势,为癌症防治提供多维解决方案。然而,将Au NCs作为直接化疗制剂仍存在明显局限:其生物活性高度依赖于尺寸与表面化学,但目前尚缺乏普适性的“结构-活性”预测模型;对于其引发的细胞死亡信号通路机制研究仍不深入;此外,如何平衡其催化活性与潜在的系统性毒性,是实现临床转化的关键前提。

3 Au NCs光疗药物

在探讨Au NCs作为化疗药物的基础上,进一步挖掘其在光疗领域的应用具有重要意义。光疗包括PDT和光热疗法(photothermal therapy, PTT),是一种无创的肿瘤治疗方法。PTT治疗中,在外部光照射下,光热剂(photothermal agents, PTAs)吸收光并将其转化为热量以杀死癌细胞。在PDT中,光照下光敏剂(photosensitizers, PSs)吸收特定波长的光后将吸收的光子能量转移到周围氧分子上生成如单线态氧($^1\text{O}_2$)等ROS,促进癌细胞的凋亡或坏死^[34]。Au NCs优异的光学稳定性使其成为理想的光疗药物。

3.1 光动力治疗

PDT的效率取决于3个核心要素:激发光、PSs和ROS^[81-85]。Poderys等^[86]用波长为405 nm的光照射BSA-Au NCs,检测到 $^1\text{O}_2$ 和其他ROS。细胞实验中,人乳腺癌细胞MCF-7(管腔A型、雌激素受体阳性细胞系)以及MDA-MB-231(三阴性、高转移性细胞系)内吞BSA-Au NCs后进行光照,其存活率分别下降到13%和50%。Geng等^[87]采用脱溶剂法将大量Au NCs封装到BSA纳米球中,发现在相同的金浓度下,Au NCs@BSA的 $^1\text{O}_2$

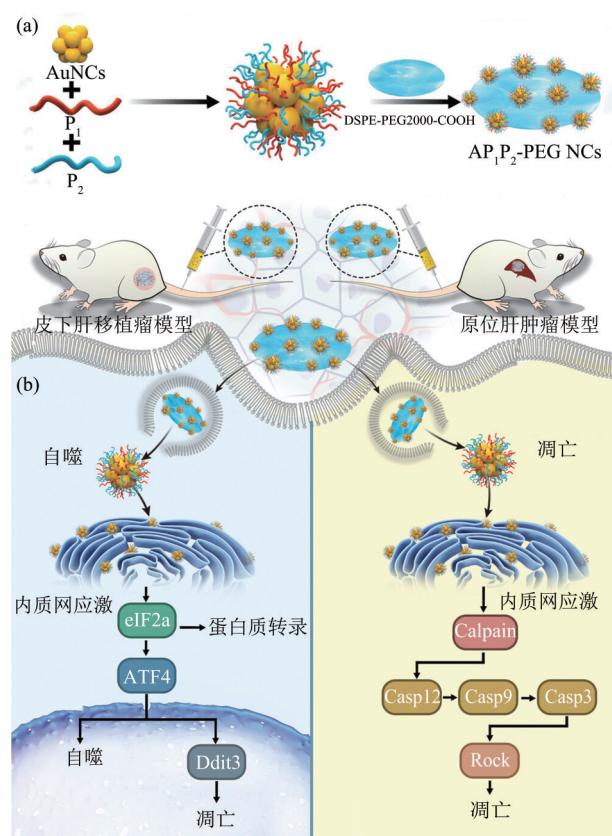


Fig. 6 Illustration of AP₁P₂-PEG NCs synthesis and antitumor mechanism^[5]

图6 AP₁P₂-PEG NCs合成及抗肿瘤机制示意图^[5]

(a) AP₁P₂-PEG NCs合成流程图。(b) AP₁P₂-PEG NCs抑制肿瘤生长机制图。Au NCs: 金纳米团簇; P₁、P₂: 两亲肽; AP₁P₂-PEG NCs: 两亲肽修饰的谷胱甘肽-金纳米簇聚集体; DSPE: 二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺; PEG: 聚乙二醇; Calpain: 钙蛋白酶; Casp3: 胱天蛋白酶3; Casp9: 胱天蛋白酶9; Casp12: 胱天蛋白酶12; Rock: Rho相关激酶; eIF2α: 真核翻译起始因子2α; ATF4: 激活转录因子4; Ddit3: DNA损伤诱导转录因子3。

产量高于单个 Au NCs, 并且前者在诱导凋亡和抑制小鼠 4T1 肿瘤方面更为有效。Santhakumar 等^[88]使用定制三肽 DCG (Asp-Cys-Gly) 和 DCS (Asp-Cys-Ser) 作为还原剂兼稳定剂, 制备银掺杂的 Au NCs (DCG-GNC 和 DCS-GNC)。银掺杂提高了量子产率与荧光效率, 便于进行成像引导的 PDT, 而 DCG-GNC 和 DCS-GNC 表现出良好的光敏化能力, 在乳腺癌细胞内产生 ROS, 触发线粒体膜电位丧失, 诱导细胞凋亡。

为优化 Au NCs 光敏效率, Xia 等^[89]制备了鱼精蛋白 (protamine) 和透明质酸 (hyaluronic acid, HA) 稳定的 Au NCs。HA 与细胞表面高表达分化簇 44 (cluster of differentiation 44, CD44) 抗原特异性结合^[90]的同时还可以优化 Au NCs 的电子结构和能量传递效率, 提升 $^1\text{O}_2$ 生成效率, 通过靶向与光敏双功能分子设计同步强化肿瘤定位与 PDT 杀伤效果。Huang 等^[91]设计合成了一种基于二氢卟吩 e6 (Ce6) 共轭硅涂层的 Au NCs (Au NCs@SiO₂-Ce6), 通过优化负载效能来提高 PDT 效果。

光源作为 PDT 的关键要素, 研究者们也一直致力于开发吸收光谱更宽、效率更高的光敏体系^[92-93]。Yang 等^[94]考虑到二氧化钛 (TiO₂) 纳米颗粒的带隙较大, 电子-空穴对的快速复合导致光致发光效率差^[95-98], 合成一种 Au NCs 复合的黑色锐钛矿二氧化钛纳米 PSs 管 (Au₂₅/B-TiO_{2-x} NTs), 使得光响应范围从紫外光区域扩展到了可见光区域, 甚至到具有高组织穿透深度的近红外光区域, 且 Au₂₅ 纳米团簇的修饰改变了复合材料中电子分布, 在金属-TiO₂ 界面形成浅势阱, 进一步阻碍电子与空穴的复合, 提高了 PDT 效率。

TME 缺氧严重限制 PDT 的应用, Dan 等^[99]发现 Au NCs 出色的过氧化氢酶活性能在 TME 中分解过量 H₂O₂ 并产生 O₂。对照实验显示, 近红外激光照射后, Au NCs 作为激发 O₂ 转化为 $^1\text{O}_2$ 的同时其类过氧化氢酶活性赋予的自供氧能力 (图 7), 使接受 PDT 的肿瘤小鼠存活期相比对照组增加了 5 倍, 这为缺氧导致的 PDT 疗效不佳问题提供了理想解决方案。

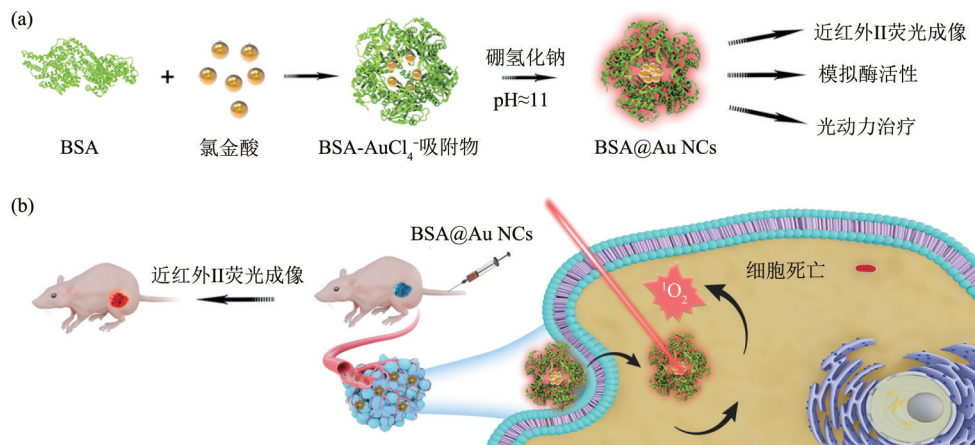


Fig. 7 Scheme of NIR-II BSA@Au NCs enhancing PDT^[99]

图7 具有近红外II荧光的BSA@Au NCs增强光动力治疗示意图^[99]

(a) NIR-II BSA@Au NCs 的合成。(b) BSA@Au NCs 协同 PDT 治疗乳腺癌机制示意图。NIR-II: 近红外二区; Au NCs: 金纳米团簇; BSA: 牛血清白蛋白; H₂O₂: 过氧化氢; $^1\text{O}_2$: 单线态氧; O₂: 氧气; H₂O: 水。

3.2 光热治疗

Au NCs 优异的 SPR 效应与能带调控可提升近红外 (near-infrared, NIR) 吸收, 其超小尺寸利于深层肿瘤穿透, 将光能高效转化为热能, 从而在短时间内快速提升肿瘤局部温度, 有望成为下一代 PTAs 的核心。

Katla 等^[100]发现, Au₂₅(SG)₁₈ 纳米团簇表现出

强近红外吸收与高效光热转换性能, 小鼠肿瘤模型中, 使用 808 nm, 功率为 10 W/cm² 激光照射后, 癌细胞死亡率 100%。Yang 等^[101]通过配体工程优化 Au₄₄ NCs, 合成诊疗探针 Au₄₄MBA₂₆-Cy7 (MBA: 4-巯基苯甲酸; Cy7: 七甲川染料), 用于近红外二区 (near-infrared II, NIR-II) 光致发光 (photoluminescence, PL) 和光声 (photoacoustic,

PA) 成像引导的癌症 PTT (图 8a)。该探针通过聚集诱导发光 (aggregation-induced emission, AIE) 关闭内层 Au NCs 非辐射途径, 增强 Au₄₄ NCs 的 NIR-II PL 信号, 同时提高 Cy7 外壳的光热转换效率, 加上高效的肾脏清除率和增强的 EPR 效应, 该探针实现了准确肿瘤定位和实时反馈引导肿瘤 PTT。

焦亡是一种炎症性的程序性细胞死亡模式, 与免疫沉默的凋亡不同, 焦亡的显著特征在于强大的免疫激活能力。当肿瘤细胞发生焦亡时, 会释放相关抗原和大量炎症因子, 这一过程不仅能直接清除癌细胞, 更通过 ICD 效应、显著增强细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL) 的浸润, 并触发全身性的抗肿瘤免疫反应, 为提升多种癌症

的免疫治疗疗效提供了重要契机。但也因缺乏高效可控的诱导手段而受限。Zhang 等^[102] 设计了一种双价 Au NCs 包裹温敏共聚物聚 (N-异丙基丙烯酰胺-b-丙烯酸) 的复合物 (biGC@PNA) (图 8c), 射频 (radiofrequency, RF) 照射下 biGC@PNA 通过光热效应和 Fenton-like 反应生成大量 ROS, 激活凋亡性免疫反应。与此同时, 有着精确原子化学计量比的金 (I) 离子/金 (0) 诱导肿瘤细胞发生焦亡, 激活胱天蛋白酶 1/消皮素 D (gasdermin D, GSDMD) 通路, 释放炎症因子, 有效增强抗程序性细胞死亡蛋白-1 抗体 (anti-programmed cell death protein-1, αPD-1) 免疫治疗的抗肿瘤疗效 (图 8d)。该研究实现了光热效应激活的焦亡和免疫治疗的协同增效, 为癌症治疗提供了新思路。

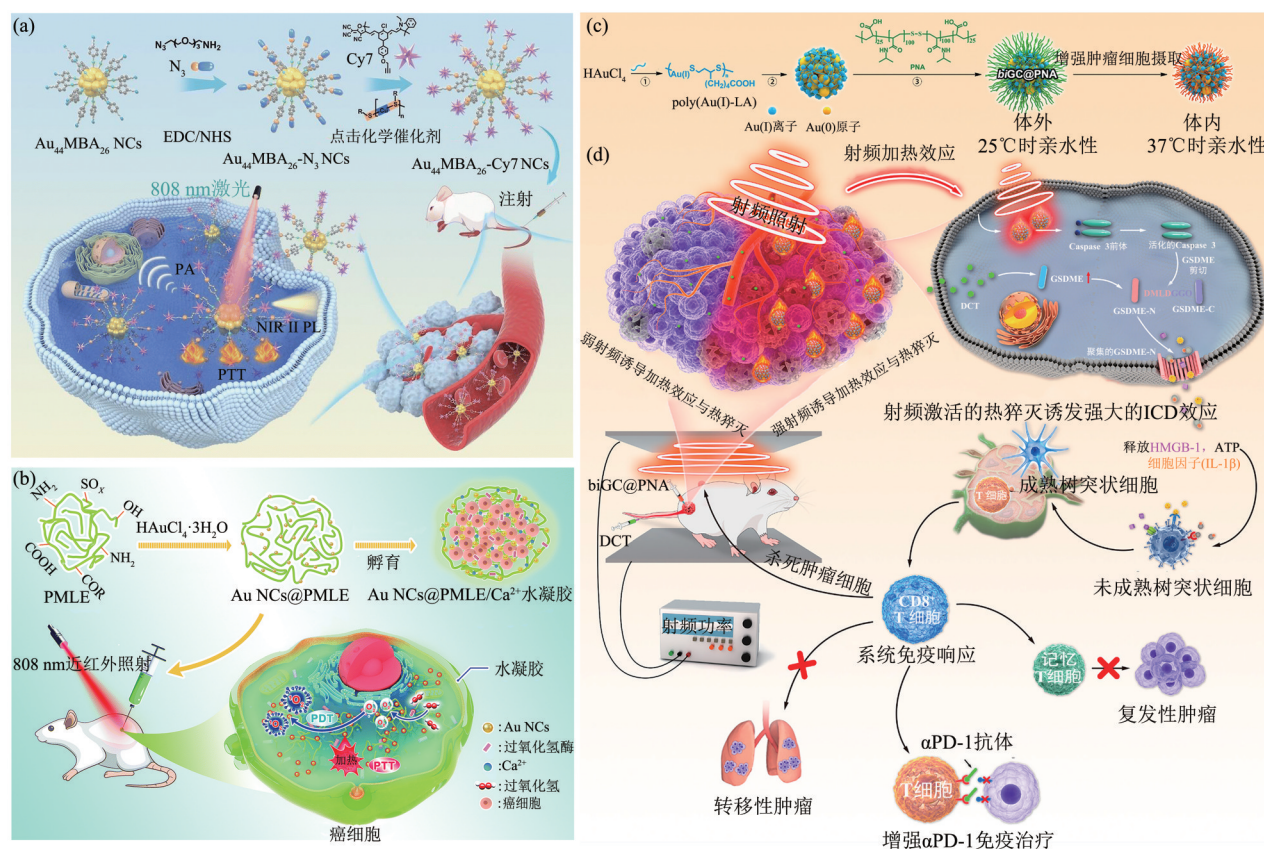


Fig. 8 Tumor photothermal therapy and the synergistic PTT/PDT process of Au NCs

图8 Au NCs的光热治疗与PTT/PDT协同治疗

(a) Au₄₄MBA₂₆-Cy7 NCs 的合成以及肿瘤光热治疗图^[101]; (b) Au NCs@PMLE/Ca²⁺水凝胶的构造和PTT/PDT协同治疗示意图^[103]; (c) biGC@PNA的制备过程和亲水-疏水转变^[102]; (d) biGC@PNA通过射频加热诱导肿瘤细胞焦亡免疫学效应^[102]。EDC: N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐; NHS: N-羟基琥珀酰亚胺; PTT: 光热疗法; PA: 光声; NIR-II: 近红外二区; PL: 光致发光; MBA: 4-巯基苯甲酸; biGC@PNA: 双价金纳米团簇包裹聚多巴胺复合物; DCT: 地西他滨; RF: 射频; Caspase 3: 胱天蛋白酶3; LA: 硫辛酸; HAuCl₄: 氯金酸; NaBH₄: 硼氢化钠; PMLE: 豆腐柴叶提取物; Au NCs: 金纳米团簇; PTT: 光热疗法; PDT: 光动力疗法; Ca²⁺: 二价钙离子; GSDME: 消皮素D; GSDME-N: GSDME的N端片段; GSDME-C: GSDME的C端片段; DMLDGGG: GSDME蛋白的剪切位点氨基酸序列; HMGB-1: 高迁移率族蛋白B1; ATP: 腺苷三磷酸; αPD-1: 抗程序性细胞死亡蛋白-1抗体。

3.3 化疗光疗协同增效

虽然光疗和相关成像技术已被证明是一种前景广阔的癌症诊疗策略,但它们还受到技术功能单一和复杂TME影响的严重限制。因此,利用肿瘤组织的特异性开发集成成像引导的多功能纳米平台来改善肿瘤低氧环境并提高光疗效率至关重要。

Yang等^[103]利用豆腐柴叶提取物(premna microphylla leaf extract, PMLE)中的生物分子同时作为还原剂和配位剂,通过一步法获得Au NCs@PMLE纳米平台。PMLE和TME中固有的Ca²⁺反应,原位构建Au NCs@PMLE/Ca²⁺水凝胶。NIR激光照射下,PMLE既是PSs,又可以利用其固有的过氧化氢酶属性分解TME中内源性H₂O₂产生O₂^[104]。Au NCs可以将NIR激光能量转化为热量,表现出显著的PT成像能力和PTT效果,还可以协同PDT效应和催化分解TME中H₂O₂生成O₂,从而进一步改善肿瘤缺氧情况,提高PDT效率(图8b),为肿瘤PTT/PDT协同治疗提供了新策略。

将药物精准释放与光疗结合,已被证明可以提高癌症治疗效果。Qi等^[105]以卡拉胶(carrageenan, Carr)为原料,原位合成Au NCs,并均匀封装于水凝胶中。之后在该水凝胶上负载对温度敏感的抗癌药物5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU),并偶联靶向配体乳糖酸(lactobionic acid, LA),得到Au NCs/5-FU@Carr-LA纳米凝胶颗粒。由于卡拉胶聚合物链的酸敏感性和温度响应性,Au NCs/5-FU@Carr-LA在pH值为5.0温度50℃时释放速率最快。Au NCs分别应用于肿瘤的PTT和PDT,并且由于光热作用引起的温度升高可促使肿瘤部位的卡拉胶水凝胶基质降解,释放出化疗药物5-FU。体内/外实验结果证明,该纳米凝胶颗粒展现出良好的PDT/PTT/化疗协同抗肿瘤效果和光热成像能力。这种对光和TME具有多重敏感性,将PDT、PTT和化疗协同作用于肿瘤治疗,值得进一步探索其生物学功能,以实现临床治疗中更广泛的应用。

不过,Au NCs在光疗领域的应用仍受限于以下几点:首先,光吸收截面和光热转换效率通常低于传统有机光敏剂或大型金纳米结构,限制了治疗的深度与强度;其次,肿瘤缺氧微环境会严重制约PDT疗效,尽管已有自供氧策略,但其效率与可控性仍需提升;最后,多数光疗研究局限于小动物模型,其光照条件与人体实际治疗时的组织穿透深

度存在巨大差异,临床转化前景不明朗。

4 放射治疗增敏剂

除在光疗中发挥重要作用,Au NCs在放射增敏方面也展现出独特优势。但高能辐射在杀伤肿瘤细胞的同时会无差别损害健康组织,且剂量依赖性毒性显著。靶向和控制放射剂量可以在相对较低和安全的辐射剂量下,最大限度地根除肿瘤并减少副作用。理想的放射增敏剂应具有较高的放射治疗增强效果、良好的肿瘤靶向能力(在组织和细胞水平)、良好的生物相容性(或低毒性)和有效的肾脏清除率,以避免对患者产生潜在的不利影响。根据作用机制,放射增敏剂可分为两大类:1型为调节细胞反应以增强辐射损伤的化疗药物,尽管许多临床前和临床研究已确认1型放射增敏剂的功效,但存在严重毒副作用(如顺铂的肾毒性和神经毒性、吉西他滨的骨髓抑制);2型为直接与辐射相互作用,可以强烈吸收、散射和重新发射辐射能量,从而在肿瘤中积累时导致局部辐射剂量增加,对细胞产生额外损伤^[106-108]。

2型放射增敏剂大多是金属基材料,过去20年来对纳米金属材料的大量研究为生物医学应用提供了许多新材料^[109]。如金纳米颗粒(Au NPs)因金的高原子序数(Z=79)可显著提升肿瘤局部辐射剂量^[110-111]。这种增强来自入射辐射和入射辐射之间的直接相互作用。入射辐射(伽马射线、X射线)撞击Au NPs时,Au NPs成为新的辐射源,释放散射光子、光电子、康普顿电子、俄歇电子和荧光光子等,通过放射化学(自由基和电离)损伤杀伤周围肿瘤组织^[112-114]。然而,迄今为止已证明的大多数Au NPs因尺寸问题(>50 nm)易被网状内皮系统(reticuloendothelial system, RES)捕获,导致肿瘤摄取率低,肝/脾蓄积毒性无法通过肾脏代谢,长期滞留体内可能引发毒性^[115-116]。Au NCs因超小尺寸和强大的吸附以及散射和重新发射辐射的能力成为非常有前景的放射增敏剂。

2013年,Xie课题组^[117]合成了GSH保护的超小Au₂₅NCs(<2 nm),继承了配体的生物相容性以及金原子与辐射之间的直接相互作用,通过辐射诱导的光电效应和康普顿效应损伤DNA。嵌入GSH外壳中的多个金原子在肿瘤内提供局部高金浓度,超小尺寸使其通过EPR效应在肿瘤内富集率显著提升。不仅如此,流体动力学超小的GSH-Au₂₅NCs(水合粒径≈2.4 nm)显示出非常有效的肾脏清除

率,而对照组粒径较大的BSA-Au₂₅ NCs(水合粒径≈6 nm)则不能被肾脏有效去除。这项工作首次向人们展示了Au NCs作为新型放射增敏剂所具有的高效肿瘤积累、放射增强以及高肾脏清除优势,为其临床应用进一步铺平道路。

在此之后,Xie课题组进一步优化Au NCs结构,分别报道了利用明确分子式的超小尺寸Au₁₀₋₁₂(SG)₁₀₋₁₂^[1]和Au₂₉₋₄₃(SG)₂₇₋₃₇^[2]作为肿瘤靶向增敏剂进行放射治疗。动物实验结果显示,Au₂₉₋₄₃(SG)₂₇₋₃₇团簇的肿瘤摄取率在注射24 h后为8.1% ID/g,辐射治疗后肿瘤体积与对照组相比缩小约76%,比仅接受放射治疗的小鼠肿瘤体积减少约66%,且肿瘤重量明显减轻。此外,还发现Au₁₀₋₁₂(SG)₁₀₋₁₂设计中的高GSH与Au比率(约为1:1),使它们表现得更像由GSH分子组成的多肽,这可以帮助纳米分子逃逸RES吸收,并可能激活细胞表面的GSH转运蛋白,进一步提高肿瘤细胞中Au₁₀₋₁₂(SG)₁₀₋₁₂纳米分子的摄取。受Xie课题组工作的启发,并考虑到目前基于Au NCs的放射增敏剂主要通过EPR效应在肿瘤部位积累,与主动靶向模式相比效率较低,Liang等^[118]使用商业化的环肽作为模板制备了具有癌细胞靶向性的Au NCs,该环肽可以主动靶向 $\alpha_v\beta_3$ 整合素阳性的肿瘤细胞,以提高摄取率。优化Au NCs的组成和表面性质以增强放射增敏剂的靶向递送效率颇具前景,然其治疗效率提升与敏化作用的充分发挥尚需深入探索。

除此之外,有研究表明表面电荷会影响Au NCs的生物分布、药代动力学及肿瘤靶向性,从而影响其放射治疗效果。Wang等^[119]用GSH修饰超小尺寸Au NCs,通过调控表面电荷(正、负、中性)获得3种流体动力学尺寸相近的纳米材料,并系统研究了其体内行为与放疗增效机制。90 d的追踪实验表明,表面电荷显著影响药代动力学特性:负电荷Au NCs表现出较低的肾脏排泄率和更高的肿瘤靶向蓄积能力,放疗后展现出最佳的肿瘤治疗潜力;中性Au NCs可能是由于巨噬细胞的内化,在肝脏和脾脏中滞留时间延长;而正电荷Au NCs会对外周血系统造成短暂损伤,但90 d内可完全恢复功能。

立体定向消融放射治疗(stereotactic ablative radiotherapy, SABR)是一种通过多角度精准聚焦

放射线,向肿瘤病灶投射高剂量辐射的非侵入性治疗技术。与传统放疗相比,SABR疗程更短,能抑制肿瘤细胞再群体化进程,提高治疗效率^[120]。影像引导的SABR已成为临床癌症治疗的常规手段,目前越来越关注将其与免疫检查点抑制剂、放射增敏等其他疗法联合应用,然而最佳协同策略仍有待确定。尽管Au NCs有望协同提升两种疗法,但其临床转化受限于体内清除性能不佳的瓶颈。Jiang等^[8]开发了一种可代谢的二元超级金团簇(metabolizable binary supracluster, BSC_{gal}),其由阳离子Au NCs作为放疗增敏剂,与靶向免疫抑制介质半乳糖凝集素1(galectin-1, Gal-1)的小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)相结合,并通过生物响应性交联剂在亲水性聚合物基质中组装而成。在体内还原环境中,生物响应交联剂自发裂解,BSC_{gal}被分解成微小的片段并释放出siRNA(图9)。在给药4周后,其BSC_{gal}体内清除率为90.3%,这种基于生物响应尺寸转化的高清除率在其他金团簇放射增敏剂中尚未见报道^[121-124],这也是大尺寸金纳米颗粒无法实现的。通过免疫检查点沉默和放射免疫增强的双重机制,BSC_{gal}显著增强SABR作用,治疗效果优于临床前Gal-1疗法、单独化疗法和 α PD-1+SABR法。进一步对BSC_{gal}与瘤内免疫细胞之间错综复杂的相互作用深入研究发现:a. BSC_{gal}能促进肿瘤抑制性白细胞(如细胞毒性T细胞、自然杀伤细胞和M1型巨噬细胞)向TME浸润;b. BSC_{gal}可以刺激淋巴细胞分泌肿瘤杀伤蛋白酶颗粒酶B;c. BSC_{gal}排斥免疫抑制性多形核髓源性抑制细胞及调节性T细胞。总的来说,该设计将局部放射增敏与免疫治疗协同作用,具备高清除率特性,采用静脉递送方案比局部注射方案更具临床普适性^[125],有助于加快基于Au NCs疗法的临床转化,而其深入的机制研究也为后续优化与应用拓展提供指导。但当前设计还存在基因沉默效率不足、靶向性依赖被动富集、基因编辑潜力未开发及代谢速率需优化等局限,仍需后续深入研究解决。

总而言之,Au NCs正在成为癌症放射治疗中最有前景的增敏剂之一,未来有望实现3个跨越:从经验筛选到理性设计、从单一增敏到多机制协同、从小鼠模型到临床转化,最终实现“可预测、可调控、可转化”的精准放射增敏平台。

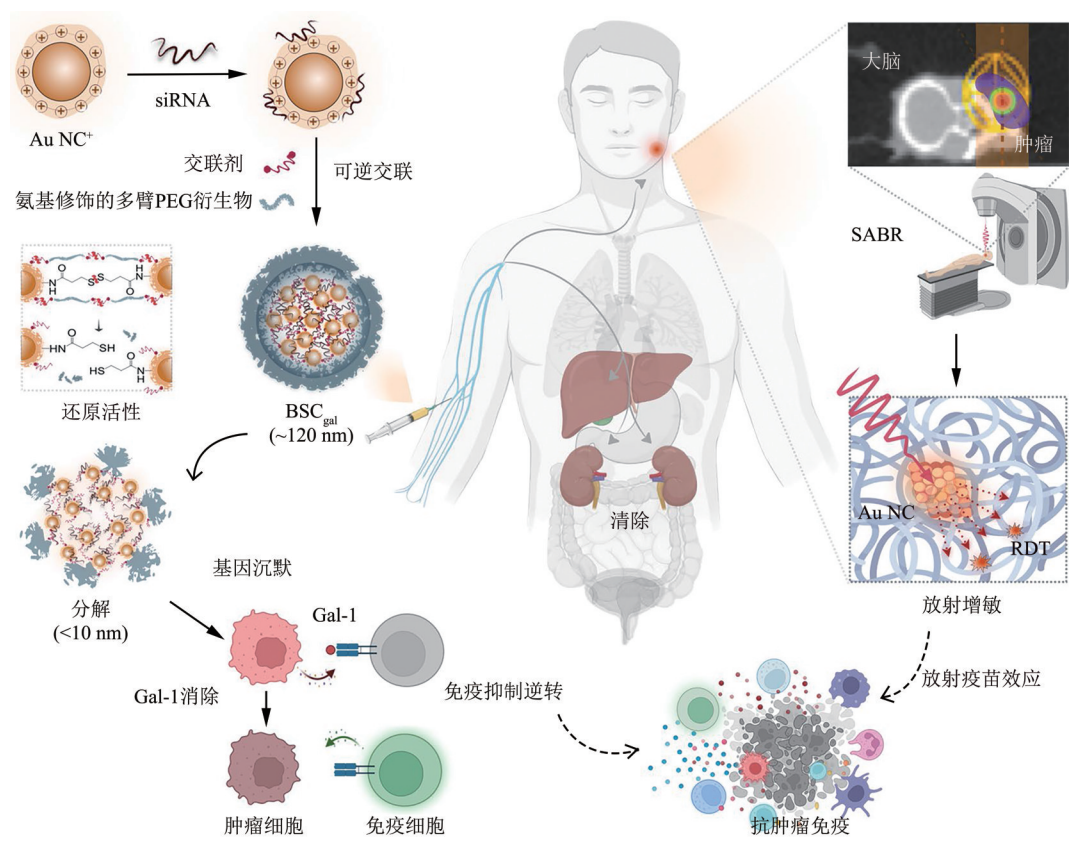


Fig. 9 Schematic illustration depicting the construction and *in vivo* self-degradation of BSCgal, alongside its synergistic mechanism of immune checkpoint silencing and SABR radiosensitization for enhanced radiodynamic therapy^[8]

图9 BSC_{gal}的构建、在体内还原压力下的自降解过程示意图, 及其免疫检查点沉默和放射动力学治疗中SABR放疗增敏协同作用机制^[8]

SABR: 立体定向消融放射治疗; BSC_{gal}: 二元超级金团簇; Gal-1: 半乳糖凝集素1; Au NC: 金纳米团簇; PEG: 聚乙二醇; RDT: 放射动力学疗法; siRNA: 小干扰RNA。

5 总结与展望

Au NCs 自诞生以来在肿瘤治疗领域的设计与应用已取得长足进展, 本文对其多功能应用的潜力与现有局限性进行了分类探讨。首先, Au NCs 超小尺寸可突破实体瘤屏障实现深层渗透, 通过表面修饰靶向分子、利用TME进行药物的控制释放或原位自组装递送系统, 实现化疗药物、核酸、PSs 以及抗癌基因的高效精准递送。其次, Au NCs 本身也是一类新型的“纳米药物”, 其生物活性具有显著的尺寸和表面依赖性。主要表现为具有类酶活性、可高效抑制 TrxR, 破坏细胞内氧化还原平衡以及可引发持续 ER 应激, 激活自噬与凋亡信号通路。最后, Au NCs 可以作为 PSs、PTAs 和放射增敏剂, 主要得益于它们的超小尺寸、高电子密度和优异的光响应性能等。通过巧妙的配体工程和复合

材料设计 (如与 TiO₂、水凝胶结合), 其光吸收范围、能量转换效率及肿瘤靶向性得到优化, PTT 和 PDT 治疗精准性与疗效显著提升。在放射治疗中, 超小尺寸能有效逃避免疫清除并富集于肿瘤, 通过增强局部辐射剂量实现高效增敏, 同时其良好的肾脏清除性解决了传统 Au NPs 的长期毒性难题。这种既能当“卡车”运药, 又能当“武器”直接杀瘤, 还能当“放大器”增强放疗效果的多功能性构成了 Au NCs 在肿瘤治疗领域的核心竞争优势。

此外, 基于 Au NCs 的纳米复合材料在联合疗法中还可以实现协同增效。例如, Au NCs 将 NIR 激光能量转化为热量用于 PTT 的同时还可以催化 TME 中 H₂O₂ 分解生成 O₂, 改善肿瘤缺氧情况进一步协同提高功能性配体的 PDT 效应。也有研究将 Au NCs 作为 PSs 和 PTAs 的同时通过光热效应促进化疗药物的释放和渗透, 实现光疗与化疗协同治

疗。总而言之, Au NCs 凭借其独特的理化性质, 在协同治疗中扮演着多功能核心枢纽的角色, 不仅有效突破了单一治疗模式的局限, 更通过机制联动实现了“1+1>2”的增效效应。

尽管针对 Au NCs 新兴特性应用的研究前景可期, 但将实验室成果转化为功能性临床技术仍需时日, 随着研究向临床转化推进, 基于 Au NCs 的临床肿瘤治疗仍面临三大亟待突破的瓶颈问题。首先, 目前研究人员可以合成出原子级精确的 Au NCs, 但要大规模生产出结构、尺寸、表面化学完全一致的批次是极其困难的。配体特性的具体效应与调控机制尚未充分阐明, 任何微小的差异都可能导致其生物行为和疗效的天壤之别。因此, 要想有效调控最终合成产物, 必须深入理解 Au NCs 的特性及其生成机制, 开发像传统小分子药物那样严格、可放大的标准化生产流程和可扩展的环保生产工艺。传统的“试错法”实验面对海量变量组合时, 存在耗时费力、难以系统探究与重现的固有局限。在此背景下, 机器学习成为了连接基础研究与临床应用的强力工具。机器学习模型能够通过挖掘已发表的文献数据, 同时探究大量变量, 如配体、配体与金的摩尔比、还原剂, 以及反应的 pH 值和温度等参数, 预测在特定合成条件下获得目标 Au NCs 的成功概率, 从而逆向指导实验设计^[126-128]。未来, 我们有望实现对 Au NCs 结构与性能的精准预测与按需设计, 根据特定的临床需求(如成像、载药、催化), 智能设计最优合成方案, 最终实现从经验摸索到可预测、可定制的高效临床转化。其次, Au NCs 的体内代谢动力学与长期毒性评估体系缺失, 尤其涉及长期暴露后潜在的器官蓄积、慢性毒性和免疫反应。为解决这一问题, 必须在临床前模型中开展全面的长期药代动力学和毒理学研究, 其中, 开发创新的生物标志物与成像方法, 构建集诊疗与监测的一体化平台, 以实现对人体内 Au NCs 的实时追踪与精准评估, 仍是突破此瓶颈的关键路径。Au NCs 本身作为治疗核心与一种极具前景的光致发光材料, 可以与其他成像剂或治疗剂整合, 构建复杂系统, 形成强大的图像引导治疗体系。一方面, 这种体系同时整合化疗、光疗、放疗增敏、内源性或外源性触发的可控释放、生物免疫调节等多种功能, 实现协同治疗。另一方面, 这种复合平台可作为近红外 II 多模态成像探针(荧光/CT/PET/MRI), 克服组织穿透深度等缺陷, 实现精准肿瘤诊断与边界描绘, 使成像信号与治疗剂

量/效果实时关联——例如, 荧光强度指示药物定位, 实现非侵入性监测, 并将多模式协同治疗推向极致。最后, 当前 Au NCs 研究主要停留在细胞和动物实验层面, 这需要进行进一步的临床研究, 在多种人体受试者癌症模型中细致评估安全性和有效性, 确保其在不同患者群体中的适用性。

总而言之, Au NCs 在肿瘤治疗领域仍存在诸多值得深入探索的方面。希望本综述能为该领域研究者提供经验与启发, 推动 Au NCs 的进一步发展

参 考 文 献

- [1] Zhang X D, Luo Z, Chen J, *et al.* Ultrasmall Au(10-12)(SG)(10-12) nanomolecules for high tumor specificity and cancer radiotherapy. *Adv Mater*, 2014, **26**(26): 4565-4568
- [2] Zhang X D, Luo Z, Chen J, *et al.* Ultrasmall glutathione-protected gold nanoclusters as next generation radiotherapy sensitizers with high tumor uptake and high renal clearance. *Sci Rep*, 2015, **5**: 8669
- [3] Gao L, Zhang Y, Zhao L, *et al.* An artificial metalloenzyme for catalytic cancer-specific DNA cleavage and operando imaging. *Sci Adv*, 2020, **6**(29): eabb1421
- [4] Zhang C, Gao L, Yuan Q, *et al.* Is GSH chelated Pt molecule inactive in anti-cancer treatment? A case study of Pt(6) GS(4). *Small*, 2020, **16**(26): e2002044
- [5] Xiao F, Chen Y, Qi J, *et al.* Multi-targeted peptide-modified gold nanoclusters for treating solid tumors in the liver. *Adv Mater*, 2023, **35**(20): e2210412
- [6] Lu C, Xue L, Luo K, *et al.* Colon-accumulated gold nanoclusters alleviate intestinal inflammation and prevent secondary colorectal carcinogenesis via Nrf2-dependent macrophage reprogramming. *ACS Nano*, 2023, **17**(18): 18421-18432
- [7] Du Z, He Z, Fan J, *et al.* Au₄ cluster inhibits human thioredoxin reductase activity via specifically binding of Au to Cys189. *Nano Today*, 2022, **47**: 101686
- [8] Jiang Y, Cao H, Deng H, *et al.* Gold-siRNA supraclusters enhance the anti-tumor immune response of stereotactic ablative radiotherapy at primary and metastatic tumors. *Nat Biotechnol*, 2025, **43**(9): 1496-1509
- [9] Hua Y, Shao Z H, Zhai A, *et al.* Water-soluble Au(25) clusters with single-crystal structure for mitochondria-targeting radioimmunotherapy. *ACS Nano*, 2023, **17**(8): 7837-7846
- [10] Wang M, Tian F, Xin Q, *et al.* *In vivo* toxicology of metabolizable atomically precise Au(25) clusters at ultrahigh doses. *Bioconjug Chem*, 2024, **35**(4): 540-550
- [11] Yan Q, Yuan Z, Wu Y, *et al.* Atomically precise water-soluble gold nanoclusters: synthesis and biomedical application. *Precis Chem*, 2023, **1**(8): 468-479
- [12] Fei W, Tang S Y, Li M B. Luminescent metal nanoclusters and their application in bioimaging. *Nanoscale*, 2024, **16**(42): 19589-19605
- [13] Li H, Kang X, Zhu M. Superlattice assembly for empowering

- metal nanoclusters. *Acc Chem Res*, 2024, **57**(21): 3194-3205
- [14] Dong J, Zhang J, Yao K, *et al.* Exploring necroptosis: mechanistic analysis and antitumor potential of nanomaterials. *Cell Death Discov*, 2025, **11**(1): 211
- [15] Li J, Yi X, Liu L, *et al.* Advances in tumor nanotechnology: theragnostic implications in tumors *via* targeting regulated cell death. *Apoptosis*, 2023, **28**(7/8): 1198-1215
- [16] Lin G, Zhang M. Ligand chemistry in antitumor theranostic nanoparticles. *Acc Chem Res*, 2023, **56**(12): 1578-1590
- [17] Tan S C L, He Z, Wang G, *et al.* Protein-templated metal nanoclusters: molecular-like hybrids for biosensing, diagnostics and pharmaceuticals. *Molecules*, 2023, **28**(14): 5531
- [18] Sun L, Liu H, Ye Y, *et al.* Smart nanoparticles for cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, **8**(1): 418
- [19] Yang G, Wang Z, Du F, *et al.* Ultrasmall coinage metal nanoclusters as promising theranostic probes for biomedical applications. *J Am Chem Soc*, 2023, **145**(22): 11879-11898
- [20] Hadrup N, Sahlgren N, Jacobsen N R, *et al.* Toxicity dose descriptors from animal inhalation studies of 13 nanomaterials and their bulk and ionic counterparts and variation with primary particle characteristics. *Nanotoxicology*, 2023, **17**(4): 338-371
- [21] Tang J, Shi H, Ma G, *et al.* Ultrasmall Au and Ag nanoclusters for biomedical applications: a review. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, **8**: 1019
- [22] Shi Y, Wu Z, Qi M, *et al.* Multiscale bioresponses of metal nanoclusters. *Adv Mater*, 2024, **36**(13): e2310529
- [23] Lin H, Song X, Chai O J H, *et al.* Photoluminescent characterization of metal nanoclusters: basic parameters, methods, and applications. *Adv Mater*, 2024, **36**(25): e2401002
- [24] Qian J, Yang Z, Lyu J, *et al.* Molecular interactions in atomically precise metal nanoclusters. *Precis Chem*, 2024, **2**(10): 495-517
- [25] Tan Y, Li K, Xu J, *et al.* A single-gold-atom addition regulates sharp redshift in the fluorescence of atomically precise nanoclusters. *Nanoscale*, 2024, **16**(33): 15663-15669
- [26] Kuda-Singappulige G U, Window P S, Hosier C A, *et al.* Chiral and achiral crystal structures of Au(25)(SR)(18)(0) reveal effects of ligand rotational isomerization on optoelectronic properties. *Chemistry*, 2024, **30**(2): e202202760
- [27] Peng J, Pei Y. Exploration of the atomic pathway of seed-mediated growth from icosahedral [Au(25)(SR)(18)](-) to bi-icosahedral Au(38)(SR)(24) and Au(44)(SR)(26) clusters based on the 2e(-) hopping mechanism. *Inorg Chem*, 2023, **62**(16): 6233-6241
- [28] Yan C, Li Y, Wang E, *et al.* Decoding chemical formula to spatial conformation: a structural study targeting the [Au(25)(SR)(19)](0) nanocluster. *J Phys Chem Lett*, 2023, **14**(34): 7632-7637
- [29] Zeng C, Qian H, Li T, *et al.* Total structure and electronic properties of the gold nanocrystal Au₃₆(SR)₂₄. *Angew Chem Int Ed*, 2012, **51**(52): 13114-13118
- [30] Shi W Q, Zeng L, He R L, *et al.* Near-unity NIR phosphorescent quantum yield from a room-temperature solvated metal nanocluster. *Science*, 2024, **383**(6680): 326-330
- [31] Nakamura K, Ito S, Koyasu K, *et al.* Effect of total charge on the electronic structure of thiolate-protected X@Ag(12) superatoms (X=Ag,Au). *Phys Chem Chem Phys*, 2023, **25**(8): 5955-5959
- [32] Liu Z, Tan H, Li B, *et al.* Ligand effect on switching the rate-determining step of water oxidation in atomically precise metal nanoclusters. *Nat Commun*, 2023, **14**(1): 3374
- [33] Murray R W. Nanoelectrochemistry: metal nanoparticles, nanoelectrodes, and nanopores. *Chem Rev*, 2008, **108**(7): 2688-2720
- [34] Zhu M, Aikens C M, Hendrich M P, *et al.* Reversible switching of magnetism in thiolate-protected Au₂₅ superatoms. *J Am Chem Soc*, 2009, **131**(7): 2490-2492
- [35] Liu H, Yang Y, Ma Z, *et al.* Chiral inversion of Au(40)(SR)(24) nanocluster driven by rotation of gold tetrahedra in the kekulé-like core. *J Phys Chem A*, 2024, **128**(28): 5481-5489
- [36] Zheng J, Zhou C, Yu M, *et al.* Different sized luminescent gold nanoparticles. *Nanoscale*, 2012, **4**(14): 4073-4083
- [37] Hao N, Cao Y, Li R, *et al.* Cation polymer-induced aggregation of water-soluble Au(I)-thiolate complexes and their photoluminescence properties. *Chem Commun*, 2022, **58**(59): 8234-8237
- [38] Deng H, Huang K, Xiu L, *et al.* Bis-Schiff base linkage-triggered highly bright luminescence of gold nanoclusters in aqueous solution at the single-cluster level. *Nat Commun*, 2022, **13**(1): 3381
- [39] Ma J, Yang M, Zhang B, *et al.* The roles of templates consisting of amino acids in the synthesis and application of gold nanoclusters. *Nanoscale*, 2024, **16**(15): 7287-7306
- [40] Xie J, Zheng Y, Ying J Y. Protein-directed synthesis of highly fluorescent gold nanoclusters. *J Am Chem Soc*, 2009, **131**(3): 888-889
- [41] Chen H, Zou L, Hossain E, *et al.* Functional structures assembled based on Au clusters with practical applications. *Biomater Sci*, 2024, **12**(17): 4283-4300
- [42] Porret E, Le Guével X, Coll J L. Gold nanoclusters for biomedical applications: toward *in vivo* studies. *J Mater Chem B*, 2020, **8**(11): 2216-2232
- [43] Yang L, Hou P, Wei J, *et al.* Recent advances in gold nanocluster-based biosensing and therapy: a review. *Molecules*, 2024, **29**(7): 1574
- [44] Ding C, Xu Y, Zhao Y, *et al.* Fabrication of BSA@AuNC-based nanostructures for cell fluoresce imaging and target drug delivery. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, **10**(10): 8947-8954
- [45] Li W, Zhou T, Sun W, *et al.* A conjugated aptamer and oligonucleotides-stabilized gold nanoclusters nanoplatfor for targeted fluorescent imaging and efficient drug delivery. *Colloids Surf A Physicochem Eng Aspects*, 2023, **657**: 130521
- [46] Mi P. Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery, tumor imaging, therapy and theranostics. *Theranostics*, 2020, **10**(10): 4557-4588
- [47] Xiong H, Ye J, Wang M, *et al.* In-situ bio-assembled specific Au NCs-Aptamer-Pyro conjugates nanoprobe for tumor imaging and mitochondria-targeted photodynamic therapy. *Biosens*

- Bioelectron, 2022, **218**: 114763
- [48] Suo Y, Song Y, Wang Y, *et al.* Advancements in proteogenomics for preclinical targeted cancer therapy research. *Biophys Rep*, 2025, **11**(1): 56-76
- [49] Kp A, Kaliaperumal K, Sekar D. microRNAs and their therapeutic strategy in phase I and phase II clinical trials. *Epigenomics*, 2024, **16**(4): 259-271
- [50] Mm Yahya S, Elsayed G H. The role of MiRNA-34 family in different signaling pathways and its therapeutic options. *Gene*, 2024, **931**: 148829
- [51] Cai W, Yin L, Jiang H, *et al.* Intelligent bio-responsive fluorescent Au-shRNA complexes for regulated autophagy and effective cancer bioimaging and therapeutics. *Biosensors*, 2021, **11**(11): 425
- [52] Wang M, Chen Y, Cai W, *et al.* *In situ* self-assembling Au-DNA complexes for targeted cancer bioimaging and inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, **117**(1): 308-316
- [53] Cai W, Feng H, Yin L, *et al.* Bio responsive self-assembly of Au-miRNAs for targeted cancer theranostics. *EBioMedicine*, 2020, **54**: 102740
- [54] Yin L, Wei Y, Liu Y, *et al.* Bio-responsive Au-miR-183 inhibitor enhances immunotherapy in hepatocellular carcinoma by inducing immunogenic cell death. *J Control Release*, 2024, **368**: 498-517
- [55] Sahoo A K, Banerjee S, Ghosh S S, *et al.* Simultaneous RGB emitting Au nanoclusters in chitosan nanoparticles for anticancer gene theranostics. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2014, **6**(1): 712-724
- [56] Li L, Zhang L, Wang T, *et al.* Facile and scalable synthesis of novel spherical Au nanocluster Assemblies@Polyacrylic acid/calcium phosphate nanoparticles for dual-modal imaging-guided cancer chemotherapy. *Small*, 2015, **11**(26): 3162-3173
- [57] Wang K, Zhai S, Qin Y, *et al.* Competitive coordination assembly of light-degradable gold nanocluster-intercalated metal organic frameworks for photoresponsive drug release. *J Mater Chem B*, 2024, **12**(16): 4018-4028
- [58] Zhang X, Chen X, Jiang Y W, *et al.* Glutathione-depleting gold nanoclusters for enhanced cancer radiotherapy through synergistic external and internal regulations. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, **10**(13): 10601-10606
- [59] Lin Y, Cheng Q, Wei T. Surface engineering of lipid nanoparticles: targeted nucleic acid delivery and beyond. *Biophys Rep*, 2023, **9**(5): 255-278
- [60] Yang Y, Yu Y, Chen H, *et al.* Illuminating platinum transportation while maximizing therapeutic efficacy by gold nanoclusters via simultaneous near-infrared-I/II imaging and glutathione scavenging. *ACS Nano*, 2020, **14**(10): 13536-13547
- [61] Wang Y, Chen J, Irudayaraj J. Nuclear targeting dynamics of gold nanoclusters for enhanced therapy of HER2+ breast cancer. *ACS Nano*, 2011, **5**(12): 9718-9725
- [62] Wang C, Li J, Amatore C, *et al.* Gold nanoclusters and graphene nanocomposites for drug delivery and imaging of cancer cells. *Angew Chem Int Ed*, 2011, **50**(49): 11644-11648
- [63] Ma X, Cai D, Zhang Z, *et al.* Peptidomimetic-liganded gold nanoclusters for controlled iron delivery and synergistic suppression of tumor growth. *Nano Res*, 2023, **16**(10): 12066-12075
- [64] Li Y, Kim H K, McGillicuddy R D, *et al.* A double open-shelled Au (43) nanocluster with increased catalytic activity and stability. *J Am Chem Soc*, 2023, **145**(16): 9304-9312
- [65] Li S, Du X, Liu Z, *et al.* Size effects of atomically precise gold nanoclusters in catalysis. *Precis Chem*, 2023, **1**(1): 14-28
- [66] Shan H, Shi J, Chen T, *et al.* Modulating catalytic activity and stability of atomically precise gold nanoclusters as peroxidase mimics via ligand engineering. *ACS Nano*, 2023, **17**(3): 2368-2377
- [67] Zhai J, Jia Y, Zhao L, *et al.* Turning on/off the anti-tumor effect of the Au cluster via atomically controlling its molecular size. *ACS Nano*, 2018, **12**(5): 4378-4386
- [68] Liu J, Yang T, Zhang H, *et al.* Intelligent nanoreactor coupling tumor microenvironment manipulation and H₂O₂-dependent photothermal-chemodynamic therapy for accurate treatment of primary and metastatic tumors. *Bioact Mater*, 2024, **34**: 354-365
- [69] Hao S, Zuo J, Huang H, *et al.* Tumor microenvironment (TME)-modulating nanoreactor for multiply enhanced chemodynamic therapy synergized with chemotherapy, starvation, and photothermal therapy. *J Mater Chem B*, 2023, **11**(8): 1739-1748
- [70] Stinson J A, Sheen A, Lax B M, *et al.* Tumor integrin-targeted glucose oxidase enzyme promotes ROS-mediated cell death that combines with interferon alpha therapy for tumor control. *Mol Cancer Ther*, 2025, **24**(1): 118-130
- [71] Zhang Y, Zhang X, Yuan Q, *et al.* Peptide-templated gold clusters as enzyme-like catalyst boost intracellular oxidative pressure and induce tumor-specific cell apoptosis. *Nanomaterials*, 2018, **8**(12): 1040
- [72] Yao Y, Lu C, Gao L, *et al.* Gold cluster capped with a BCL-2 antagonistic peptide exerts synergistic antitumor activity in chronic lymphocytic leukemia cells. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, **13**(18): 21108-21118
- [73] Liu R, Wang Y, Yuan Q, *et al.* The Au clusters induce tumor cell apoptosis via specifically targeting thioredoxin reductase 1 (TrxR1) and suppressing its activity. *Chem Commun*, 2014, **50**(73): 10687-10690
- [74] Jia J, Xu G, Zhu D, *et al.* Advances in the functions of thioredoxin system in central nervous system diseases. *Antioxid Redox Signal*, 2023, **38**(4/5/6): 425-441
- [75] Ali Hasan A, Kalinina E, Tatarskiy V, *et al.* The thioredoxin system of mammalian cells and its modulators. *Biomedicines*, 2022, **10**(7): 1757
- [76] Sudhadevi T, Harijith A. Thioredoxin: an antioxidant, a therapeutic target and a possible biomarker. *Pediatr Res*, 2024, **96**(5): 1117-1119
- [77] Söderberg A, Sahaf B, Rosén A. Thioredoxin reductase, a redox-active selenoprotein, is secreted by normal and neoplastic cells: presence in human plasma. *Cancer Res*, 2000, **60**(8): 2281-2289
- [78] Liu Z. Antioxidant activity of the thioredoxin system. *Biophys Rep*, 2023, **9**(1): 26-32

- [79] Prast-Nielsen S, Cebula M, Pader I, *et al.* Noble metal targeting of thioredoxin reductase—covalent complexes with thioredoxin and thioredoxin-related protein of 14 kDa triggered by cisplatin. *Free Radic Biol Med*, 2010, **49**(11): 1765-1778
- [80] Berners-Price S J, Filipovska A. Gold compounds as therapeutic agents for human diseases. *Metallomics*, 2011, **3**(9): 863-873
- [81] Idris N M, Gnanasammandhan M K, Zhang J, *et al.* *In vivo* photodynamic therapy using upconversion nanoparticles as remote-controlled nanotransducers. *Nat Med*, 2012, **18**(10): 1580-1585
- [82] Wang H, Yang X, Shao W, *et al.* Ultrathin black phosphorus nanosheets for efficient singlet oxygen generation. *J Am Chem Soc*, 2015, **137**(35): 11376-11382
- [83] Fakhouri H, Bakulić M P, Zhang I, *et al.* Ligand impact on reactive oxygen species generation of Au(10) and Au(25) nanoclusters upon one- and two-photon excitation. *Commun Chem*, 2023, **6**(1): 97
- [84] Feng T, Ai X, An G, *et al.* Charge-convertible carbon dots for imaging-guided drug delivery with enhanced *in vivo* cancer therapeutic efficiency. *ACS Nano*, 2016, **10**(4): 4410-4420
- [85] Wang Y, Wang H, Liu D, *et al.* Graphene oxide covalently grafted upconversion nanoparticles for combined NIR mediated imaging and photothermal/photodynamic cancer therapy. *Biomaterials*, 2013, **34**(31): 7715-7724
- [86] Poderys V, Jarockyte G, Bagdonas S, *et al.* Protein-stabilized gold nanoclusters for PDT: ROS and singlet oxygen generation. *J Photochem Photobiol B*, 2020, **204**: 111802
- [87] Geng T, Zhao L, Wu D, *et al.* Bovine serum albumin-encapsulated ultrasmall gold nanoclusters for photodynamic therapy of tumors. *ACS Appl Nano Mater*, 2021, **4**(12): 13818-13825
- [88] Santhakumar H, Nair R V, Govindachar D M, *et al.* Engineering of tripeptide-stabilized gold nanoclusters with inherent photosensitizing property for bioimaging and photodynamic therapy. *ACS Sustainable Chem Eng*, 2023, **11**(6): 2102-2114
- [89] Xia J, Wang X, Zhu S, *et al.* Gold nanocluster-decorated nanocomposites with enhanced emission and reactive oxygen species generation. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, **11**(7): 7369-7378
- [90] Cai Z, Zhang H, Wei Y, *et al.* Hyaluronan-inorganic nanohybrid materials for biomedical applications. *Biomacromolecules*, 2017, **18**(6): 1677-1696
- [91] Huang P, Lin J, Wang S, *et al.* Photosensitizer-conjugated silica-coated gold nanoclusters for fluorescence imaging-guided photodynamic therapy. *Biomaterials*, 2013, **34**(19): 4643-4654
- [92] Hou Z, Deng K, Li C, *et al.* 808 nm Light-triggered and hyaluronic acid-targeted dual-photosensitizers nanoplatfrom by fully utilizing Nd(3+)-sensitized upconversion emission with enhanced anti-tumor efficacy. *Biomaterials*, 2016, **101**: 32-46
- [93] Dykman L A, Khlebtsov N G. Multifunctional gold-based nanocomposites for theranostics. *Biomaterials*, 2016, **108**: 13-34
- [94] Yang D, Gulzar A, Yang G, *et al.* Au nanoclusters sensitized black TiO₂(2-x) nanotubes for enhanced photodynamic therapy driven by near-infrared light. *Small*, 2017, **13**(48): 1703007
- [95] Ito T, Katayama K. Direct visualization of interfacial charge transfer in CsPbBr₃ perovskite solar cells using pattern-illumination time-resolved phase microscopy. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2025, **17**(18): 26740-26750
- [96] Jašinskas V, Franckevičius M, Gelžinis A, *et al.* Direct tracking of charge carrier drift and extraction from perovskite solar cells by means of transient electroabsorption spectroscopy. *ACS Appl Electron Mater*, 2023, **5**(1): 317-326
- [97] Hsu C Y, Al-Salman H N K, Hussein H H, *et al.* Experimental and theoretical study of improved mesoporous titanium dioxide perovskite solar cell: the impact of modification with graphene oxide. *Heliyon*, 2024, **10**(4): e26633
- [98] Pirashanthan A, Kajana T, Velauthapillai D, *et al.* Roles of interfacial modifiers in inorganic titania/organic poly(3-hexylthiophene) heterojunction hybrid solar cells. *Nanomaterials*, 2022, **12**(5): 820
- [99] Dan Q, Yuan Z, Zheng S, *et al.* Gold nanoclusters-based NIR-II photosensitizers with catalase-like activity for boosted photodynamic therapy. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(8): 1645
- [100] Katla S K, Zhang J, Castro E, *et al.* Atomically precise Au(25)(SG)(18) nanoclusters: rapid single-step synthesis and application in photothermal therapy. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, **10**(1): 75-82
- [101] Yang G, Mu X, Pan X, *et al.* Ligand engineering of Au(44) nanoclusters for NIR-II luminescent and photoacoustic imaging-guided cancer photothermal therapy. *Chem Sci*, 2023, **14**(16): 4308-4318
- [102] Zhang Q, Shi D, Guo M, *et al.* Radiofrequency-activated pyroptosis of bi-valent gold nanocluster for cancer immunotherapy. *ACS Nano*, 2023, **17**(1): 515-529
- [103] Yang Y, Wang P, Cheng H, *et al.* A multi-responsive Au NCs@PMLE/Ca(2+) antitumor hydrogel formed *in situ* on the interior/surface of tumors for PT imaging-guided synergistic PTT/O(2)-enhanced PDT effects. *Nanoscale*, 2022, **14**(19): 7372-7386
- [104] Qiao Y, Gong J, Jin Z, *et al.* An optimized method of culturing neurons based on polyacrylamide gel. *Biophys Rep*, 2024, **10**(1): 41-47
- [105] Qi C, Li A, Wu B, *et al.* Multi-sensitive Au NCs/5-FU@Carr-LA composite hydrogels for targeted multimodal anti-tumor therapy. *Molecules*, 2024, **29**(17): 4051
- [106] Komorowska D, Radzik T, Kalenik S, *et al.* Natural radiosensitizers in radiotherapy: cancer treatment by combining ionizing radiation with resveratrol. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(18): 10627
- [107] Yin M, Yuan Y, Huang Y, *et al.* Carbon-iodine polydiacetylene nanofibers for image-guided radiotherapy and tumor-microenvironment-enhanced radiosensitization. *ACS Nano*, 2024, **18**(11): 8325-8336
- [108] Khosravi H, Manoochehri H, Farmany A, *et al.* Bismuth selenide nanoparticles enhance radiation sensitivity in colon cancer cells *in vitro*. *Biochem Biophys Rep*, 2024, **38**: 101732

- [109] Lin J, Yin M, Liu X, *et al.* Nanomaterials based on functional polymers for sensitizing cancer radiotherapy. *Macromol Rapid Commun*, 2022, **43**(18): e2200194
- [110] Jackson N, Cecchi D, Beckham W, *et al.* Application of high-Z nanoparticles to enhance current radiotherapy treatment. *Molecules*, 2024, **29**(11): 2438
- [111] Kvols L K. Radiation sensitizers: a selective review of molecules targeting DNA and non-DNA targets. *J Nucl Med*, 2005, **46**(Suppl 1): 187S-190S
- [112] Hainfeld J F, Dilmanian F A, Slatkin D N, *et al.* Radiotherapy enhancement with gold nanoparticles. *J Pharm Pharmacol*, 2008, **60**(8): 977-985
- [113] McMahon S J, Hyland W B, Muir M F, *et al.* Biological consequences of nanoscale energy deposition near irradiated heavy atom nanoparticles. *Sci Rep*, 2011, **1**: 18
- [114] Jayarathna S, Kaphle A, Krishnan S, *et al.* Nanoscale gold nanoparticle (GNP) -laden tumor cell model and its use for estimation of intracellular dose from GNP-induced secondary electrons. *Med Phys*, 2024, **51**(9): 6276-6291
- [115] Wang X, He H, Wang Y, *et al.* Active tumor-targeting luminescent gold clusters with efficient urinary excretion. *Chem Commun*, 2016, **52**(59): 9232-9235
- [116] Dong L, Li M, Zhang S, *et al.* Cytotoxicity of BSA-stabilized gold nanoclusters: *in vitro* and *in vivo* study. *Small*, 2015, **11**(21): 2571-2581
- [117] Zhang X D, Chen J, Luo Z, *et al.* Enhanced tumor accumulation of sub-2 nm gold nanoclusters for cancer radiation therapy. *Adv Healthc Mater*, 2014, **3**(1): 133-141
- [118] Liang G, Jin X, Zhang S, *et al.* RGD peptide-modified fluorescent gold nanoclusters as highly efficient tumor-targeted radiotherapy sensitizers. *Biomaterials*, 2017, **144**: 95-104
- [119] Wang J Y, Chen J, Yang J, *et al.* Effects of surface charges of gold nanoclusters on long-term *in vivo* biodistribution, toxicity, and cancer radiation therapy. *Int J Nanomedicine*, 2016, **11**: 3475-3485
- [120] Keall P J, Brighi C, Glide-Hurst C, *et al.* Integrated MRI-guided radiotherapy—opportunities and challenges. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, **19**(7): 458-470
- [121] Jia T T, Yang G, Mo S J, *et al.* Atomically precise gold-levonorgestrel nanocluster as a radiosensitizer for enhanced cancer therapy. *ACS Nano*, 2019, **13**(7): 8320-8328
- [122] Schwartz-Duval A S, Mackeyev Y, Mahmud I, *et al.* Intratumoral biosynthesis of gold nanoclusters by pancreatic cancer to overcome delivery barriers to radiosensitization. *ACS Nano*, 2024, **18**(3): 1865-1881
- [123] Luo D, Wang X, Zeng S, *et al.* Targeted gold nanocluster-enhanced radiotherapy of prostate cancer. *Small*, 2019, **15**(34): e1900968
- [124] Broekgaarden M, Bulin A L, Porret E, *et al.* Surface functionalization of gold nanoclusters with arginine: a trade-off between microtumor uptake and radiotherapy enhancement. *Nanoscale*, 2020, **12**(13): 6959-6963
- [125] Bonvalot S, Rutkowski P L, Thariat J, *et al.* NBTXR3, a first-in-class radioenhancer hafnium oxide nanoparticle, plus radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with locally advanced soft-tissue sarcoma (Act. In. Sarc): a multicentre, phase 2-3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*, 2019, **20**(8): 1148-1159
- [126] Tao H, Wu T, Aldeghi M, *et al.* Nanoparticle synthesis assisted by machine learning. *Nat Rev Mater*, 2021, **6**(8): 701-716
- [127] Li J, Chen T, Lim K, *et al.* Deep learning accelerated gold nanocluster synthesis. *Adv Intell Syst*, 2019, **1**(3): 1900029
- [128] Cifuentes-Rius A, Deepagan V G, Xie J, *et al.* Bright future of gold nanoclusters in theranostics. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, **13**(42): 49581-49588

Gold Nanoclusters–based Anticancer Therapeutic Agents : Current Applications and Future Challenges*

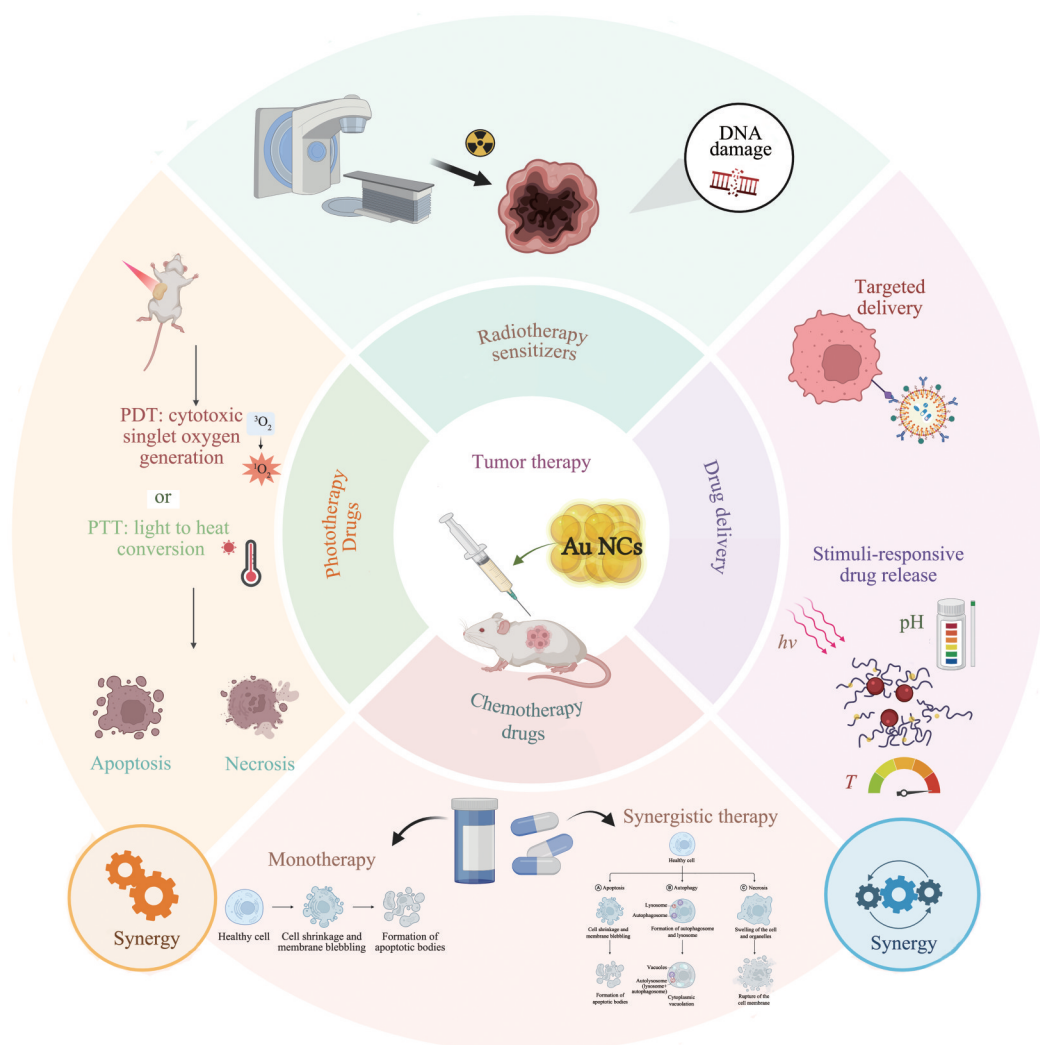
LÜ Jia¹⁾, WANG Ruo-Ping³⁾, ZHU Lin-Lin¹⁾, GAO Liang^{2)**}

⁽¹⁾College of Materials Engineering, North China Institute of Aerospace Engineering, Langfang 065000, China;

⁽²⁾Department of Chemistry, College of Chemistry and Life Science, Beijing University of Technology, Beijing 100124, China;

⁽³⁾State Key Laboratory of Structural Chemistry, Fujian Institute of Research on the Structure of Matter, Chinese Academy of Sciences, Fuzhou 350002, China)

Graphical abstract



* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (22274006, 22576010).

** Corresponding author.

Tel: 86-10-88236727, E-mail: gaoliang@bjut.edu.cn

Received: September 25, 2025 Accepted: January 26, 2026

Abstract Malignant tumors remain one of the most critical global public threats to human health. The early diagnosis and precise therapeutic interventions are pivotal for improving patient survival rates and prognosis. Gold nanoclusters (Au NCs), distinguished by their ultra-small size (<3 nm), tunable optical properties, and exceptional biocompatibility, have emerged as transformative agents in precision oncology. This comprehensive review systematically summarizes the multifaceted applications of Au NCs in malignant tumor treatment. We discuss their roles as follows. (1) Intelligent delivery vehicles for targeted chemotherapy and controlled release through surface functionalization. (2) Therapeutic agents for chemodynamic therapy (CDT). This capability stems from their intrinsic enzyme-like catalytic activity or potent thioredoxin reductase (TrxR) inhibitory function, which disrupts the intracellular redox homeostasis and effectively activates downstream apoptotic pathways. (3) Direct therapeutic agents are characterized by their energy conversion capabilities: they can either convert absorbed light into heat to directly kill cancer cells, or transfer that photon energy to surrounding oxygen molecules to generate cytotoxic reactive oxygen species (ROS), leading to cell apoptosis or necrosis. (4) Potent radiosensitizers that enhance radiotherapy efficacy by enhancing localized radiation dose and promoting ROS generation. This review systematically summarizes the recent advances in Au NCs as intelligent delivery systems, direct chemotherapeutic agents, phototherapeutic agents, and efficient radiosensitizers in tumor treatment, elucidating how Au NCs overcome traditional therapeutic limitations through synergistic strategy. It establishes a robust theoretical foundation for next-generation nanotheranostic platforms. However, the translation of laboratory findings into functional clinical technologies confronts three significant challenges. First, although researchers can synthesize atomically precise Au NCs, achieving large-scale production of batches with completely consistent structure, size, and surface chemistry remains extremely challenging. To effectively control the final synthetic product, a deep understanding of the characteristics and formation mechanisms of Au NCs is essential. The traditional “trial-and-error” experimental approach faces inherent limitations when dealing with vast combinations of variables, which is time-consuming, labor-intensive, and struggles with systematic exploration and reproducibility. Machine learning has emerged as a powerful tool to bridge fundamental research and clinical application, which can guide experiments in reverse by predicting synthesis success through data mining and multi-variable analysis. In the future, we anticipate to achieve precise prediction and on-demand design of Au NCs’ structure and properties. Secondly, a systematic framework for evaluating the *in vivo* pharmacokinetics and long-term toxicity of Au NCs is absent. To address this gap, it is crucial to develop advanced imaging methodologies and integrated theranostic platforms. Au NCs, serving as both a therapeutic core and a highly promising photoluminescent material, are key to constructing such platforms through integration with other agents. These multifunctional systems are designed to achieve optimal synergistic therapy by combining multiple treatment modalities. Finally, the investigation of Au NCs is still largely confined to preclinical cellular and animal studies. Progress necessitates comprehensive clinical research to rigorously assess their safety and efficacy across a range of human cancer models, thereby ensuring broad clinical applicability. In summary, Au NCs-based platforms hold immense promise for translation into clinical anticancer therapy.

Key words gold nanoclusters, tumor therapy, drug delivery, chemotherapy drugs, phototherapy drugs, radiotherapy sensitizers, synergistic strategy

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0423

CSTR: 32369.14.pibb.20250423