

## • 综 述 •

## 金纳米材料在基因药物递送中的应用及体内代谢研究进展

厉胜光, 顾晓燕, 徐汉琴

(浙江大学医学院附属第一医院临床药学部/浙江省中药临床评价与转化研究  
重点实验室, 浙江 杭州 310003)

**[摘要]** 纳米材料由于自身特性在医学领域,尤其是作为药物载体方面发展迅速。金纳米粒是一种新型纳米材料,具有惰性无毒、易于合成和表面功能化、提高基因药物治疗效果等特点,被认为是有前景的基因递送载体。该文综述了金纳米粒的特点及其在基因药物递送的应用,以及体内代谢研究进展。

**[关键词]** 金纳米粒; 基因药物; 药物递送; 生物分布; 综述

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2026.04.025 **中图法分类号:**R945

**文章编号:**1009-5519(2026)04-0855-06 **文献标识码:**A

**Research progress on application of gold nanomaterials in gene drug delivery and vivo metabolism**

LI Shengguang, GU Xiaoyan, XU Hanqin

(1. Department of Clinical Pharmacy, The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine/Zhejiang Provincial Key Laboratory for Clinical Evaluation and Translational Research of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou, Zhejiang 310003, China)

**[Abstract]** Due to the characteristics, nanomaterials have developed rapidly in the medical field, especially as drug carriers. Gold nanoparticles are a new type of nanomaterials, which are inert and non-toxic, easy to synthesize and surface functionalized as well as improve the therapeutic effect of gene drugs, which are considered to be promising as gene delivery carriers. This review summarized the characteristics of gold nanoparticles, their applications in gene drug delivery and in vivo metabolism.

**[Key words]** Gold nanoparticles; Gene drug; Drug delivery; Biodistribution; Review

纳米材料是指三维空间尺度至少有一维处于纳米量级(1~100 nm)的材料,其是由尺寸介于原子、分子和宏观体系之间的纳米粒子所组成的新一代材料。由于其组成单位小,界面占有相当大的比例,这将会导致材料呈现出新的特性,目前广泛应用于生物学、电子信息、航空航天、环保和能源等领域,引起世界各国的重视。

近年来,纳米技术在医学领域,尤其是在作为药物载体方面的发展非常迅速。仅在 2006 年,就有 130 多种运用纳米技术的药物和药物载体处于临床前、临床或上市阶段,其中有 125 种纳米药物应用于成像和诊断系统。可以预见,在未来,纳米治疗技术将会稳步发展,并且纳米技术也有望应用在生物有机合成和高分子系统、治疗仪器(如胰岛素泵和植入式心脏除颤器)、多重治疗和结合治疗。然而,开发有效的药物载体,一般要从 5 000~10 000 种候选物中才能发现和发展一种新药,需要 10~15 年和 13 亿美元的花费。更进一步的调查表明,大约 70% 的新药候选物是不溶于水的,而且许多是有毒性的。不同的化合物可能会诱导产生不同类别的体内毒性反应,包括坏死、凋亡或自噬方式的细胞死亡。最近一项研究表明,自噬作用可以被纳米材料所激活,并且与纳米材料的粒

径和形状有关。因此,通过改变纳米粒的粒径和形状,可以减小或者避免细胞和组织的自噬作用。此外,纳米粒在生物组织液,例如血浆中,可以和多种多聚物,尤其是蛋白质相结合,并且继续和周围环境中的其余蛋白质进行物质交换。这个相互作用可能会对纳米药物和纳米安全产生影响。

金纳米粒(AuNPs)是近来出现的一种新型优良载体,其能将所负载的物质有效传递到靶部位,递送物质包括小分子药物或生物大分子,如蛋白质、DNA、RNA。由于 AuNPs 特殊的物理及化学性质,其在传递及负载药物方面具有一定优势。本文依据近些年的文献报道,综述了 AuNPs 的特点及分类、AuNPs 在基因药物递送中的应用和优势,以及其体内代谢的研究进展,为 AuNPs 更好地在基因药物递送中的临床应用提供参考。

**1 AuNPs 的特点及其分类**

金核为惰性物质并且无毒。金的纳米粒容易制备,单分散性的 AuNPs 经过简单的步骤得到,粒径在 1~100 nm。由于 AuNPs 较小的尺寸,使其可以轻松穿过细胞内存在的不同屏障,从而把药物分子有效地输送到目标细胞<sup>[1]</sup>。另外,当以 AuNPs 作为载体时,治疗物质在体内的释放可以通过内部因素的刺激如

(谷胱甘肽或是 pH 的改变以及外部因素的刺激,如光照)来实现。因此,以 AuNPs 作为药物载体时,控释药物既能通过生物学控制的方式进行,也能通过改变外部环境从时间和空间上加以控制。

AuNPs 的尺寸及功能性均可调节,除了能够递送小分子药物,还可以作为生物大分子的递送载体。目前,AuNPs 已成功递送肽类、蛋白质、核酸(DNA、RNA)等生物大分子。

**1.1 以非共价键结合传递核酸** 基因疗法是治疗遗传疾病及恶性肿瘤等获得性疾病的理想方法。目前,非病毒的基因递送系统效率很低,而以病毒为载体时尽管转染率很高,但存在安全隐患。AuNPs 作为新型载体,通过非共价作用(如静电吸附、空间包裹等)实现核酸有效负载及传递,为基因治疗提供了新途径。ZHANG 等<sup>[2]</sup>利用小尺寸金纳米簇( $\leq 2$  nm)通过物理吸附负载 siRNA 或反义寡核苷酸,形成复合物递送至革兰阳性菌(如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌)和阴性菌(如大肠杆菌)。实验证实其对耐药基因的敲低效率达 70%,显著削弱细菌抗生素耐药性,且无需复杂的转染技术。

**1.2 以共价键结合传递核酸** 经巯基修饰的核苷酸可通过金-硫键(Au-S)共价连接至 AuNPs 表面。MINASSIAN 等<sup>[3]</sup>将巯基化小分子干扰 RNA,通过 Au-S 键共价固定在 AuNPs 上,并采用树枝状聚赖氨酸与叶酸(FA)靶向聚乙二醇(PEG)包被的方式来增强其对前列腺癌细胞的靶向内摄作用。

**1.3 以非共价键结合传递蛋白质** AuNPs 同样通过非共价作用高效传递肽类及蛋白质,表面设计修饰可以实现可控结合与释放。ZHANG 等<sup>[4]</sup>利用原子级精确的 Au<sub>25</sub>(p-MBS)<sub>18</sub> 纳米团簇,通过静电相互作用和氢键与牛血清白蛋白(BSA)形成稳定复合物(化学计量比 1 : 1/2 : 1)。该非共价结合策略通过环境因子调控实现蛋白质可逆释放,其独特的 BSA $\rightarrow$ 金核电子转移效应显著增强 NIR-II 光学信号,为光控释药提供新策略。BAO 等<sup>[5]</sup>开发的硫酸鱼精蛋白稳定金载体基于多模式相互作用(静电吸附、空间限域)递送肝细胞生长因子基因,可响应肺纤维化微环境释放治疗因子并能实现 48 d CT 追踪。这些研究凸显 AuNPs 子作为蛋白质传递的载体具有广阔应用前景,非共价结合策略具有高度设计灵活性。

**1.4 实现体内主动靶向作用** 主动靶向作用的核心机制是载体表面配体和细胞受体的特异性识别。通过优化配体与 AuNPs 的连接策略,可精准调控靶向行为。LU 等<sup>[6]</sup>以硒代谷胱甘肽(GSeH)为配体,通过 Au-Se 键构建 Au<sub>25</sub>(SeG)<sub>18</sub> 纳米粒子,并连接吡咯菁绿(ICG)得到 ICG-GSe-Au<sub>25</sub>。相较于传统的硫醇配体(Au-S 键)的 ICG-GS-Au<sub>25</sub>,Au-Se 键显著降低肝窦生物转化,增强 ICG 对肝实质细胞的靶向性,并改变肝脏细胞分布。同时改变了肝内转运途径,使体内清除途径由肾脏转变为肝胆。该项研究表明,配体连接(如 Au-Se 键)是优化靶向递送的关键手段,直接

影响到了细胞特异性及体内代谢。

## 2 基因药物递送:挑战与 AuNPs 解决方案

基因治疗是指为了纠正基因缺陷,将外源基因导入到特定人体细胞,通过转录、翻译实现对细胞基因表达的调控<sup>[7]</sup>,主要策略包括导入 DNA 或信使 RNA(mRNA)直接使基因进行过表达;递送小的干扰 RNA(siRNA)或微小核糖核酸(miRNA)来敲低 RNA 干扰的基因;通过导入触发模式识别受体的核酸来激活免疫系统<sup>[8]</sup>。基因治疗时所用的基因药物主要是核酸类药物,包括反义寡核苷酸、siRNA、miRNA 和 mRNA 等。

**2.1 基因药物面临多重递送障碍** 负电荷核酸难以通过被动扩散透过细胞膜的磷脂双分子层<sup>[9]</sup>。另外核酸细胞内运输过程中容易被含不同核酸酶的溶酶体降解。同时,未被修饰的核酸在循环中的半衰期短,容易血管内降解,并且快速被肾清除<sup>[8]</sup>。此外,人体内的免疫系统可以将外源核酸识别为病原体相关分子模式,引起其他模式识别受体中的 Toll 样受体的下游激活<sup>[10]</sup>。核酸潜在的脱靶结合毒性也是要考虑的因素。不同的核酸药物有不同的递送挑战,例如,DNA 作为核酸药物时,需通过细胞膜和核膜,进入细胞核后进行转录发挥作用;mRNA 作为核酸药物时,虽然只需通过细胞膜进入细胞质就可以进行蛋白质翻译,但由于 mRNA 的单链结构,性质更不稳定。已有综述对不同核酸药物面临的递送挑战进行列表总结(表 1)<sup>[8]</sup>。

基因药物递送系统可分为病毒载体系统和非病毒载体系统,非病毒载体包括聚合物胶束、聚合物纳米颗粒、脂质体、树枝状聚合物、无机纳米颗粒等<sup>[11-12]</sup>。以病毒为核酸递送的载体是传统的但有效的方法。病毒载体可以针对特定的细胞类型,腺病毒载体最常用。腺病毒的高转染效率、非致病性(腺病毒的复制需要辅助病毒的存在)、基因整合发生率低、广泛实用性(血清型多且有数百种其他变异)等特点吸引研究人员选择其作为核酸递送载体。但腺病毒载体也存在着如包装容量小( $< 5$  kb)、预存抗体中和及基因整合风险一系列局限性。

### 2.2 AuNPs 在基因药物递送中的应用和优势

**2.2.1 高效负载与实时示踪** AuNPs 因其粒径小,具有高表面积与体积比,可以进行核酸药物的高偶联,从而达到高负载。AuNPs 可与含有硫醇或氨基的生物分子相互作用,使其成为适合药物递送的偶联载体。硫和金(S-Au 键)元素之间的强相互作用有助于将生物和合成化合物偶联到 AuNPs 子的表面。S-Au 键与 AuNPs 子的共价连接不影响和抑制 siRNA 的生物活性<sup>[13]</sup>。AuNPs 由于其独特的光学特性,在递送核酸药物的同时,还可以对递送的过程进行跟踪并成像。

**2.2.2 核酸保护与摄取增强** 当 DNA 结合在 AuNP 表面,由于空间位阻,酶无法与颗粒表面 DNA 结合,避免 DNA 被降解,另外 DNA 周围高度聚集的

离子浓度也对酶的活性起到了抑制作用<sup>[14]</sup>。这使得结合后的 DNA 对 DNA 酶 I 的稳定性有所提高。AuNPs 因具有保护 siRNA 免受降解的能力及生物相容性,被广泛地认为是一种相对可靠的 siRNA 递送策略。ZHUANG 等<sup>[15]</sup>将特异性蛋白 1(SP1)的 siRNA 与 AuNPs 通过非共价相互作用合成 AuNPs-si-

SP1,发现进入 A549 细胞(人肺腺癌细胞系)的 AuNPs-si-SP1 的量是游离 siRNA 的 5.5 倍,也就是说 AuNPs 可以促进细胞对 siRNA-SP1 的摄取。BAGHANI 等<sup>[16]</sup>将金纳米球通过三甲壳聚糖(GS)修饰后作为递送载体,用于 siRNA 递送,该载体能够完全延缓基因迁移。

表 1 核酸药物的类型、性质及其递送挑战列举

核酸药物类型	预期作用	作用位点	化学性质	递送挑战
质粒 DNA	基因过表达	在细胞核内转录为 mRNA	双链环状大小可变( $10^3 \sim 10^5$ bp)	分子量内涵体逃逸进入细胞核脱靶免疫刺激(CpG 序列)
mRNA	基因过表达	在细胞质中翻译为蛋白质	单链线性 $10^2 \sim 10^4$ bp	内涵体逃逸释放到细胞质对 RNA 酶高度敏感(内涵体中的单链 RNA)
siRNA	基因敲减(影响特定基因)	细胞质中的 RNA 干扰通路	双链线性约 20 bp	内涵体逃逸释放到细胞质对 RNA 酶敏感脱靶免疫刺激(双链 RNA)
miRNA	基因调控(影响一组基因)	细胞质中的 RNA 干扰通路	双链线性	内涵体逃逸释放到细胞质
CpG 寡脱氧核苷酸	免疫刺激	内涵体	单链线性 10~30 个碱基	脱靶/过度免疫刺激
环二核苷酸	免疫刺激	细胞质	杂环结构包含 2 个核苷酸	内涵体逃逸脱靶/过度免疫刺激

**2.2.3 主动靶向与被动靶向** 主动靶向可通过将特定靶向配体结合于 AuNPs 子表面实现。例如,叶酸受体因在多种癌细胞中高表达而在正常细胞中低表达,是肿瘤特异性递送的有效靶点。RAHME 等<sup>[17]</sup>利用四氯金酸三水合物、抗坏血酸、聚乙烯亚胺(PEI)和 FA(用以靶向前列腺癌细胞中过表达的叶酸受体)制备 AuNPs-PEI-FA 复合物,该复合物通过静电相互作用有效地吸附 siRNA。实验证明,AuNPs-PEI-FA 可以特异性地将 siRNA 递送至过表达 FR 的 LNCaP 前列腺癌细胞中。被动靶向主要依赖于 AuNPs 的增强渗透与滞留效应。肿瘤中生成血管的特征是渗漏、扩张的微血管系统,允许纳米颗粒的外渗,而物理和生理屏障(包括肿瘤实质内发育不良的淋巴系统)会延缓纳米颗粒的清除。因此,纳米颗粒可以选择性地在肿瘤中积累<sup>[18]</sup>。

**2.2.4 内涵体逃逸** 为了避免核酸被细胞内的溶酶体降解,递送载体需要高效的内体逃逸能力。AuNPs 可以通过表面修饰后,利用“质子海绵效应”,获得内体逃逸能力,使用含有咪唑的化合物是其中的一条途径。JOSEPH 等<sup>[19]</sup>利用 GS、组氨酸和 FA 对 AuNPs 进行功能化,将质粒 pCMV-Luc-DNA 递送至乳腺癌细胞,组氨酸在内体 pH 范围内具有缓冲能力,能够增强质粒的内体逃逸。此外 PEI、聚酰胺-胺型(PAMAM)树枝状聚合物也可以诱导核酸的内体逃逸<sup>[20-21]</sup>。

**2.2.5 循环稳定性** 血清蛋白与带正电的载体或基因多链体之间存在强烈的相互作用,导致细胞摄取率和基因递送效率降低,可通过对 AuNPs 表面进行 PEG 化、两性离子材料改性及用较小的尺寸来提高 AuNPs 的防污性能,延长其在血液中的循环半衰期。在 XIONG 等<sup>[21]</sup>研究工作中,设计了第 5 代 PAMAM

树枝状聚合物包埋 AuNPs 子(Au DENPs),用两性离子羧基甜菜碱丙烯酰胺(CBAA)对其进行修饰,使其用于高甲基化抑癌基因 HIC1 的递送。结果证实,CBAA 的修饰能够有效减少蛋白质对多链体的吸附。

**2.2.6 协同治疗** AuNPs 可以同时结合药物和核酸,实现更好的治疗效果。糖尿病伤口因血管生成受损且容易感染细菌导致不易愈合。WANG 等<sup>[22]</sup>针对糖尿病伤口愈合缓慢的问题,设计了 AuNPs-LL37-pDNA 载体粒子,将抗菌肽 LL37 和编码 VEGF 的 pDNA 结合到 AuNPs 上。实验证明,AuNPs-LL37-pDNA 具有高抗菌性和基因转染活性,可以加速糖尿病伤口愈合。

### 3 AuNPs 的体内代谢研究

AuNPs 的体内过程(包括分布、代谢与排泄)是其应用于基因药物递送的关键考量因素,直接影响其递送效率、靶向性及生物安全性。体内过程受其物理化学性质(如粒径、形状、表面修饰)及给药剂量和途径的显著影响。

**3.1 AuNPs 的体内分布研究** AuNPs 的体内分布研究对于实现基因药物高效靶向递送、发现潜在作用靶点及评估全身毒性至关重要。AuNPs 的主要给药方式是静脉注射。

**3.1.1 粒径对分布的影响** AuNPs 的粒径是影响其体内分布的最大因素。脾脏富集: LOPEZ-CHAVES 等<sup>[23]</sup>将 10、30、60 nm AuNPs 通过腹腔注射到雄性 Wistar 大鼠,发现 10 nm AuNPs 主要在肠道中积累,30 nm AuNPs 和 60 nm AuNPs 主要在脾脏积累,其中 30 nm AuNPs 在脾脏中的积累量大于 60 nm AuNPs。LI 等<sup>[24]</sup>对 PEG 化 AuNPs 静脉注射的研究进一步证实粒径较大的 AuNPs(42.5 nm 和

61.2 nm)相较于小粒径(6.2 nm 和 24.3 nm)更容易在肝脏积累,且积累最大值随着粒径的增大而增大。推测原因是较大粒径的 AuNPs 更容易被肝脏中的肝脏库普弗细胞(KC)摄取;在脾脏中,42.5 nm AuNPs 的浓度最高且保留时间最长,而 6.2 nm 情况相反,同时各粒径大小的 AuNPs 在脾脏和肝脏中的积累量相当。心脏滞留:LI 等<sup>[24]</sup>发现小粒径(6.2 nm 和 24.3 nm)在注射后 4 h 均保持相对较高的浓度且注射 20 d 后还能检测到含量,表明其在心脏中的清除速度很慢和长期滞留;而大粒径 AuNPs(42.5 nm 和 61.2 nm)在较长时间内浓度均较低,表明其从心脏中快速清除。肾脏分布:LI 等<sup>[24]</sup>发现除了最大粒径 61.2 nm,其余粒径在肾脏中的积累量相对较高。全身分布及清除:XIA 等<sup>[25]</sup>将 5、20 nm 和 50 nm AuNPs 分别静脉注射给 BALB/c 小鼠,24 h 后观察到 AuNPs 先积累在肝脏和脾脏中且 50 nm AuNPs 浓度最高;同时,在肺、肾和心脏中均发现了金含量,但浓度要远低于肝脏和脾脏,其中在肺和心脏中 5 nm AuNPs 浓度最高,而在肾脏中 50 nm AuNPs 浓度最高;在大脑中检测到无差异的较低水平的金含量,表明 AuNPs 能够穿过血脑屏障。然而,ZHANG 等<sup>[26]</sup>发现小于 8 nm 的金纳米团簇并不能在大脑中积累,3 种类型的大粒径 AuNPs 以小于注射剂量 0.1% 的含量在脑中出现,表明 AuNPs 在大脑中的分布取决于粒径而不是形状。

**3.1.2 AuNPs 形状对分布的影响** ENEA 等<sup>[27]</sup>比较 AuNPs 2 种形状—金纳米球和金纳米星(直径相似,≤40 nm,涂有 11 巯基硬螯酸)在大鼠体内分布的差异,结果发现,两者在肝脏、脾脏、肺、心脏、肾脏均有分布,其中,金纳米球主要分布在肝脏,且积累量比金纳米星多,而金纳米星在肝脏和脾脏中的积累量没有统计学差异,同时两者在脾脏、肺中积累量没有显著差异。ZHANG 等<sup>[26]</sup>探究最基本的 AuNPs 类型(金纳米团簇、金纳米棒和金纳米球)对小鼠给药后体内分布的影响,结果显示,表面具有相同 BSA 涂层和相似负电荷的情况下,对于小粒径 AuNPs,主要是粒径大小而不是形状对体内分布起重要作用;而对于大粒径 AuNPs,球形的 AuNPs 比杆状的 AuNPs 更容易积聚在肺里。

**3.1.3 AuNPs 表面修饰对分布的影响** LI 等<sup>[24]</sup>研究 PEG、PEI 和 CS 包被的 AuNPs 对小鼠静脉注射后肝脏和肾脏中分布的影响,结果发现 PEG-AuNPs 没有被 KC 或内皮细胞(EC)捕获,而是保留在循环中或外渗到窦周隙并最终被肝细胞吸收,而自然杀伤细胞(NK)和 EC 中大量聚集的 CS-AuNPs 和 PEI-AuNPs 在很大程度上限制了它们的胞吐作用和再循环或肝细胞进入,导致其在肝脏长期积聚,表明 AuNPs 的表面化学修饰在颗粒分散和体内分布中起着至关重要的作用。OZCICEK 等<sup>[28]</sup>发现 AuNPs 在肝脏和脾脏中积累量最高,大脑最低,同时发现 PEG 和 PEI 表面涂层可以增加 AuNPs 的生物分布范围。

**3.1.4 AuNPs 剂量对分布的影响** ABU-DIEF 等<sup>[29]</sup>发现 PEG 包被的 AuNPs 主要积聚在肝 KC 和肝细胞中,同时与较高剂量(2 mg/kg)相比,较低剂量(<1 mg/kg)的 PEG 包被 AuNPs 更能诱导加速血液清除的问题。

**3.2 AuNPs 的代谢研究** AuNPs 的代谢对于药物作用,尤其是安全性具有重要影响。LOPEZ-CHAVES 等<sup>[23]</sup>通过透射电子显微镜观察肝脏样品,结果发现在脂滴和整个细胞质中均发现比初始粒径明显减小(6~8 nm)的纳米颗粒,从而推测 AuNPs 在被储存到脂滴前被某种生物或化学机制代谢以此减少肝脏毒性。GARCÍA 等<sup>[30]</sup>给 Wistar 大鼠腹腔注射 40 nm 柠檬酸盐稳定的 AuNPs,通过单颗粒电感耦合等离子体质谱(spICP-MS)、透射电镜和高效液相色谱-ICP-MS 分析了不同肝脏样品中 AuNPs 潜在的降解产物,结果观察到初始粒径约 37 nm 的 AuNPs 存在尺寸明显降低的(6±2)nm 的纳米颗粒。BAL-FOURIER 等<sup>[31]</sup>研究 AuNPs 在原发性人成纤维细胞中 2~6 个月内的生物转化过程,发现成纤维细胞中的溶酶体中发生不同大小 AuNPs 的降解,通过结合观察细胞中 AuNPs 的超微结构和转录组学分析,揭示了活性溶酶体中 AuNPs 的生物转化及溶酶体中 AuNPs 的处理机制:首先,这种降解是氧化 AuNPs 的 NADPH 氧化酶产生的 ROS 所引起的;其次,释放的金颗粒经过生物矿化过程形成了由 2.5 nm 结晶颗粒组成的结构并最终自组装成纳米液。这一研究结果打破了“金在细胞内无法降解”的论断。AuNPs 在细胞内降解的 2 个步骤见图 1。

ENEA 等<sup>[27]</sup>通过运用代谢组学等研究方法,发现 5 nm AuNPs 主要对与细胞生长和增殖有关的生物学途径有影响,而 50 nm 的 AuNPs 对细胞损伤和细胞形态的生物学途径影响最大;同时对比 2 种 AuNPs 类型(金纳米球和金纳米星),发现两者对于脂肪酸的生物合成及嘧啶和嘌呤的代谢影响差异最大。HUANG 等<sup>[32]</sup>利用代谢途径分析探究 AuNPs 在代谢水平上对人真皮成纤维细胞(HDF)的影响,结果表明 AuNPs 对“谷胱甘肽代谢途径”影响最大,进一步测定总谷胱甘肽含量后发现 AuNPs 处理后谷胱甘肽总量显著高于对照组,表明 AuNPs 可导致 HDF 中谷胱甘肽总含量增加,揭示了 AuNPs 诱导谷胱甘肽在关键代谢途径(谷胱甘肽代谢途径)中的上调,触发参与保护细胞内氧化应激并最终降低细胞毒性的机制。然而,AL-HAMADANI 等<sup>[33]</sup>研究 AuNPs 对雄性大鼠 I 期和 II 期 DME(药物代谢酶)、肝功能和完整性、氧化损伤和肝脏结构的影响,发现 AuNPs 降低了谷胱甘肽水平并提高了肝脏中丙二醛水平,同时显著降低了 CYP1A1、CYP2E1、醌氧化还原酶 1 和谷胱甘肽 S-转移酶,并升高了 CYP2D6 和 N-乙酰转移酶 2。

**3.3 AuNPs 的排泄研究** 有研究结果表明,静脉注射 AuNPs 通常通过肾脏和肝胆 2 条主要途径排泄<sup>[23]</sup>。



- tracking of mesenchymal stem cells in idiopathic pulmonary fibrosis treatment [J]. *Biomaterials*, 2022, 288: 121731.
- [6] LU H X, REN Y F, QI Y M, et al. Overcoming hepatic biotransformation barrier of Gold nanoparticles via Au-Se bond for enhanced in vivo active targeting[J]. *ACS Nano*, 2024, 18(42):29178-29188.
- [7] 段永平, 陈小华, 帅明, 等. 质粒 DNA 类基因治疗药物的研究现状及发展趋势[J]. *中国新药与临床杂志*, 2023, 42(1):8-13.
- [8] VAUGHAN H J, GREEN J J, TZENG S Y. Cancer-targeting nanoparticles for combinatorial nucleic acid delivery[J]. *Adv Mater*, 2020, 32(13):e1901081.
- [9] KULKARNI J A, WITZIGMANN D, THOMSON S B, et al. The current landscape of nucleic acid therapeutics[J]. *Nat Nanotechnol*, 2021, 16(6):630-643.
- [10] GUPTA A, ANDRESEN J L, MANAN R S, et al. Nucleic acid delivery for therapeutic applications[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 178:113834.
- [11] SINGH M. Assessing nucleic acid; cationic nanoparticle interaction for gene delivery[J]. *Methods Mol Biol*, 2021, 2211:43-55.
- [12] WU X H, WU T T, LIU J B, et al. Gene therapy based on nucleic acid nanostructure[J]. *Adv Healthc Mater*, 2020, 9(19):e2001046.
- [13] CHARBE N B, AMNERKAR N D, RAMESH B, et al. Small interfering RNA for cancer treatment; overcoming hurdles in delivery[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(11):2075-2109.
- [14] PENG J W, LIANG X Q. Progress in research on Gold nanoparticles in cancer management [J]. *Medicine (Madr)*, 2019, 98(18):e15311.
- [15] ZHUANG M, JIANG S, GU A, et al. Radiosensitizing effect of Gold nanoparticle loaded with small interfering RNA-SP1 on lung cancer [J]. *Transl Oncol*, 2021, 14(12):101210.
- [16] BAGHANI L, NOROOZI HERIS N, KHONSARI F, et al. Trimethyl-chitosan coated gold nanoparticles enhance delivery, cellular uptake and gene silencing effect of EGFR-siRNA in breast cancer cells[J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9:871541.
- [17] RAHME K, GUO J F, HOLMES J D. Bioconjugated gold nanoparticles enhance siRNA delivery in prostate cancer cells[J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1974:291-301.
- [18] YUAN G, LUO X, HE K, et al. Intratumoral self-assembly of renal-clearable gold nanoparticles as precise photothermal nanomedicine for liver tumor therapy [J]. *Sci Adv*, 2025, 11(17):eadw7032.
- [19] JOSEPH C, DANIELS A, SINGH S, et al. Histidine-tagged folate-targeted gold nanoparticles for enhanced transgene expression in breast cancer cells in vitro[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 14(1):53.
- [20] LI W, CAO Z W, LIU R, et al. AuNPs as an important inorganic nanoparticle applied in drug carrier systems [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1):4222-4233.
- [21] XIONG Z J, ALVES C S, WANG J H, et al. Zwitterion-functionalized dendrimer-entrapped gold nanoparticles for serum-enhanced gene delivery to inhibit cancer cell metastasis[J]. *Acta Biomater*, 2019, 99:320-329.
- [22] WANG S, YAN C, ZHANG X M, et al. Correction; antimicrobial peptide modification enhances the gene delivery and bactericidal efficiency of gold nanoparticles for accelerating diabetic wound healing[J]. *Biomater Sci*, 2022, 10(5):1393-1395.
- [23] LOPEZ-CHAVES C, SOTO-ALVAREDO J, MONTES-BAYON M, et al. Gold nanoparticles; Distribution, bioaccumulation and toxicity. In vitro and in vivo studies[J]. *Nanomedicine*, 2018, 14(1):1-12.
- [24] LI X M, HU Z P, MA J L, et al. The systematic evaluation of size-dependent toxicity and multi-time biodistribution of gold nanoparticles[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2018, 167:260-266.
- [25] XIA Q Y, LI H X, LIU Y, et al. The effect of particle size on the genotoxicity of gold nanoparticles [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2017, 105(3):710-719.
- [26] ZHANG J J, NIE X, JI Y L, et al. Quantitative biokinetics and systemic translocation of various Gold nanostructures are highly dependent on their size and shape[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2014, 14(6):4124-4138.
- [27] ENEA M, ARAÚJO A M, ALMEIDA M P D, et al. A metabolomic approach for the in vivo study of gold nanospheres and nanostars after a single-dose intravenous administration to wistar rats[J]. *Nanomaterials*, 2019, 9(11):1606.
- [28] OZCICEK I, AYSIT N, ÇAKICI C, et al. The effects of surface functionality and size of gold nanoparticles on neuronal toxicity, apoptosis, ROS production and cellular/suborgan biodistribution[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, 128:112308.
- [29] ABU-DIEF A M, ALSEHLI M, AWAAD A. A higher dose of PEGylated gold nanoparticles reduces the accelerated blood clearance phenomenon effect and induces spleen B lymphocytes in albino mice[J]. *Histochem Cell Biol*, 2022, 157(6):641-656.
- [30] GARCÍA R A F, FERNÁNDEZ-IGLESIAS N, LÓPEZ-CHAVES C, et al. Complementary techniques (spICP-MS, TEM, and HPLC-ICP-MS) reveal the degradation of 40 nm citrate-stabilized Au nanoparticles in rat liver after intraperitoneal injection [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2019, 55:1-5.
- [31] BALFOURIER A, LUCIANI N, WANG G, et al. Unexpected intracellular biodegradation and recrystallization of Gold nanoparticles[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(1):103-113.

- Multiplex Congenita (AMC) [J]. *Ital J Pediatr*, 2025, 51(1):6.
- [22] MAFFEO D, CARRER A, RINA A, et al. Met is a new confirmed gene responsible for familial distal arthrogryposis [J]. *EMBO Mol Med*, 2024, 16(4):720-722.
- [23] VAN BOSSE H J P, ZLOTOLOW D A. The orthopaedic management of arthrogryposis multiplex congenita [J]. *J POSN A*, 2021, 3(2):277.
- [24] CHERGUI S, AL-ALI H, MARWAN Y, et al. Talcotomy for arthrogryptic foot deformities: a systematic review [J]. *Foot Ankle Surg*, 2023, 29(1):15-21.
- [25] VAN BOSSE H J P. Orthopaedic care of the child with arthrogryposis: a 2020 overview [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2020, 32(1):76-85.
- [26] SCHAIBLEY C, TORRES-IZQUIERDO B, HOSSEIN-ZADEH P. Outcomes of ponseti method for the treatment of clubfeet in children with arthrogryposis [J]. *J Pediatr Orthop*, 2024, 44(8):508-512.
- [27] XU L L, LUAN W, WANG Y W, et al. Improvement of pulmonary function in arthrogryposis multiplex congenita patients undergoing posterior spinal fusion surgery for concomitant scoliosis: a minimum of 3-Year follow-up [J]. *World Neuros*, 2022, 157:e424-e431.
- [28] DAHAN-OLIEL N, CACHECHO S, ARAUJO C, et al. Consensus-based recommendations for the rehabilitation of children with arthrogryposis multiplex congenita: an integrated knowledge translation approach [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2025, 20(1):168.
- [29] CACHECHO S, FAFARA A, LACOMBE F, et al. Current rehabilitation practice for the evaluation and treatment of children with arthrogryposis: an international survey [J]. *Disabil Rehabil*, 2024, 46(1):96-104.
- [30] ELFASSY C, DARSAKLIS V B, SNIDER L, et al. Rehabilitation needs of youth with arthrogryposis multiplex congenita: perspectives from key stakeholders [J]. *Disabil Rehabil*, 2020, 42(16):2318-2324.
- [31] GARCÍA AGUILAR C E, GARCÍA-MUÑOZ C, CARMONA-BARRIENTOS I, et al. Rehabilitation in patients diagnosed with arthrogryposis multiplex congenita: a systematic review [J]. *Children (Basel)*, 2023, 10(5):768.
- [32] 俞沁圆, 王斌, 沈卫民, 等. 先天性多发性关节挛缩症康复专家共识 [J]. *组织工程与重建外科*, 2024, 20(2):160-175.
- [33] SIONS J M, DONOHOE M, BEISHEIM E H, et al. Falls and associated factors among adolescents and young adults with arthrogryposis multiplex congenita [J]. *Int J Rare Dis Disord*, 2021, 4(2):35.
- [34] BARTONEK Å, REIMERINGER M, ERIKSSON M. Maintained gait in persons with arthrogryposis from childhood to adulthood [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2025, 26(1):141.
- [35] ZHOU J T, ZHANG T, WANG Z B, et al. A retrospective study on the correction of distal arthrogryposis with a progressive extension brace [J]. *Front Pediatr*, 2024, 12:1385938.
- [36] GAGNON M, MARINO MERLO G, YAP R, et al. Using telerehabilitation to deliver a home exercise program to youth with arthrogryposis: single cohort pilot study [J]. *J Med Int Res*, 2021, 23(7):e27064.
- [37] ELEKANACHI R U, LAJOIE A, TAVUKCU S, et al. The experience of caregiving for children with rare musculoskeletal conditions: a qualitative study in arthrogryposis multiplex congenita [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2024, 19(1):235.
- [38] ZENG L F, ZHOU G H, YANG W Y, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of knee osteoarthritis with integrative medicine based on traditional Chinese medicine [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10:1260943.
- [39] ROMAND X, GASTALDI R, PÉRENNOU D, et al. Bone mineral density in adults with arthrogryposis multiplex congenita: a retrospective cohort analysis [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1):8206.
- [40] COUTINHOE, JACOBSON L, SHOCK A, et al. Inhibition of maternal-to-fetal transfer of IgG antibodies by FcRn blockade in a mouse model of arthrogryposis multiplex congenita [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021, 8(4):e1011.
- [41] MA S, DUBIN A E, ROMERO L O, et al. Excessive mechanotransduction in sensory neurons causes joint contractures [J]. *Science*, 2023, 379(6628):201-206.
- [42] KIEFER J, HALL J G. Gene ontology analysis of arthrogryposis (multiple congenital contractures) [J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2019, 181(3):310-326.
- [43] NEMATOLLAHI S, DIETERICH K, FILGES I, et al. Common data elements for arthrogryposis multiplex congenita: an international framework [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2024, 66(10):1340-1347.

(收稿日期:2025-07-24 修回日期:2025-12-11)

(上接第 860 页)

- [32] HUANG Y, LÜ X, CHEN R, et al. Comparative study of the effects of gold and silver nanoparticles on the metabolism of human dermal fibroblasts [J]. *Regen Biomater*, 2020, 7(2):221-232.
- [33] AL-HAMADANI M Y, ALZHRANI A M, YOUSEF M I, et al. Gold nanoparticles perturb drug-metabolizing enzymes and antioxidants in the livers of male rats: potential impact on drug interactions [J]. *Int J Nanomed*, 2020, 15:5005-5016.
- [34] LI X, WANG B, ZHOU S, et al. Surface chemistry governs the sub-organ transfer, clearance and toxicity of functional gold nanoparticles in the liver and kidney [J]. *J Nanobiotechnology*, 2020, 18(1):45.

(收稿日期:2025-05-06 修回日期:2025-11-26)