

金纳米颗粒在急性心肌梗死诊疗中的应用

王宽垠 曹国祥 兰晓莉 覃春霞

【摘要】 金纳米颗粒是一种由金构成的纳米材料,它具有生物相容性、导电性、抗氧化性等优点。在急性心肌梗死诊疗方面,基于金纳米颗粒的研究已获得显著进展,如可用作递送载体降低心肌梗死标志物水平、改善损伤的心肌结构及参与心脏组织工程支架材料的构建等。

【关键词】 金纳米颗粒;急性心肌梗死;组织工程

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2021.01.007

纳米材料在生物医学领域中被广泛应用。金纳米结构作为最有前景的纳米材料之一,其粒子直径为 1~100 nm,常见形态有球状、棒状、星状、笼状等^[1],具有导电性、易制备性、生物相容性、易于修饰等优点。金纳米颗粒可作为低排异性的载体,承载靶向药物、酶等活性物质;因其具有金属离子性,能够与自由基或过氧化氢结合,提高抗氧化酶的活性,表现出抗氧化效应^[2];还能降低肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的表达,起到抗炎效应^[3]。金纳米颗粒应用于急性心肌梗死 (AMI) 治疗领域的研究主要集中在直接应用及心脏组织工程这两个方面。

1 金纳米颗粒直接应用于 AMI 的治疗

1.1 作为递送载体

Huo 等^[4]发现金纳米颗粒能够将药物携带到深层组织中,从而增加作用组织的药物浓度。Lin 等^[5]发现金纳米颗粒对细胞膜脂质双层有很好的穿透力,可加速负载药物的跨膜运输,促进药物的溶解和渗透。Somasuntharam 等^[6]应用金纳米颗粒将 TNF- α 特异性脱氧核酶递送至心肌细胞;心肌细胞能够摄取并保留金纳米脱氧核酶递送系统至少 3 d,从而缓解 AMI 模型大鼠心肌组织的炎症反应。Chang 等^[7]研究发现,负载转录因子 Gata4、Mef2c、Tbx5 的金纳米复合物能够直接有效地在体外诱导小鼠的成纤维细胞重新编程为心肌细胞,在复合物处理后的人成纤维细胞中可观察到肌动蛋白结构,

心肌细胞特异性基因 *HAND2*、*ANP*、*MYH6* 等表达显著上调,该复合物能够显著降低 AMI 小鼠梗死心肌及瘢痕心肌的面积,修复受损心肌的收缩功能。金纳米颗粒作为载体,排异反应弱,穿透力强,可在心肌细胞内滞留 3 d,协助药物发挥疗效。

1.2 降低 AMI 标志物

Bakir 等^[8]使用异丙肾上腺素 (ISO) 诱导大鼠 AMI 模型,大鼠体内谷胱甘肽还原酶 (GRx) 和超氧化物歧化酶 (SOD) 活性下降,AMI 标志物如肌酸磷酸激酶 (CPK)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、肌钙蛋白等指标升高;在予以大鼠腹腔注射金纳米颗粒或金纳米与蓝细菌提取物的混合物后,大鼠 GRx 及 SOD 活性显著增高,AMI 标志物水平显著下降,心电图升高的 ST 段及 QT 段降低,同时抑制 ISO 引起的动脉压指数下降;金纳米联合蓝细菌提取物的疗效优于单独使用金纳米颗粒的疗效。Ibrar 等^[9]将金纳米颗粒与多花芍药提取物结合用于治疗 ISO 诱导的 AMI 模型小鼠和泊洛沙姆诱导的高血脂模型小鼠,发现金纳米颗粒能够显著降低血脂及血清丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸转氨酶、乳酸脱氢酶和 CPK,减少 DNA 的损伤,还能增强多花芍药提取物的药效。以上研究表明金纳米颗粒具有生物相容性、抗氧化性、抗炎性等特性,对改善心肌梗死后的炎症反应有一定作用,在与蓝细菌提取物、多花芍药提取物等生物活性物质结合后,协同疗效更为突出。

1.3 改善损伤心肌结构

金纳米颗粒对正常的心脏结构和功能没有影响,但在梗死心肌组织中,金纳米颗粒能够在一定程度上抑制心肌局部的炎症反应,延缓心肌结构的

基金项目:国家自然科学基金(81873906,81401444)

作者单位:430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院核医学科分子影像湖北省重点实验室

通信作者:覃春霞,E-mail:qin_chunxia@hust.edu.cn

不可逆损伤。Ahmed 等^[10]研究发现,静脉注射金纳米颗粒对 ISO 诱导的大鼠 AMI 模型有心肌保护作用,同时抑制心肌及血管周围的纤维增生。Tian 等^[3]综合评估了金纳米颗粒对小鼠 AMI 的作用,金纳米颗粒在梗死部位大量聚集,可降低 I 型胶原蛋白和 III 型胶原蛋白的 mRNA 表达、抑制胶原沉积,缩小梗死面积,改善心脏收缩功能。

2 金纳米颗粒应用于心脏组织工程

心脏组织工程技术指人工构建心肌组织,植入受损心肌部位,从而在一定程度上改善心脏功能。心脏组织工程主要分为 3 步,包括获取种子细胞、制备支架材料、体外构建人工心肌组织。组织工程技术的目的在于最大程度地修复损伤心肌的收缩功能,这要求承载种子细胞的材料具有弹性及延展性、稳定的力学结构和机械强度,还要能起到联动周围心肌的作用^[11]。研究者们应用金纳米颗粒制备支架材料,其中常用的支架材料可按性状分为纤维材料及凝胶材料^[12]。

2.1 金纳米颗粒与纤维材料结合

金纳米颗粒在纤维材料中不仅可以辅助形成化学键,改善纤维支架的物理性能,还能够增强支架的电传导性,支持心肌细胞间电信号传导。Ravichandran 等^[13]研究发现,金纳米颗粒与半胱氨酸-34 游离的巯基单元形成了稳定的金硫(Au-S)键,并进一步相互交联,稳定聚乙烯醇纳米纤维支架,起到增强纤维支架的弹性及机械强度的作用,金纳米颗粒及 5-氟胞苷的协同反应促进肌动蛋白、肌钙蛋白 T、连接蛋白的表达。金纳米颗粒具有电传导特性,有学者将其应用于组织工程支架。Fleischer 等^[14]将金纳米颗粒与电纺纤维结合在一起,作为培养心肌细胞的载体,金纳米颗粒诱导形态正常的心肌组织的快速形成,能够增强心肌细胞之间的电传导,抑制心肌细胞变性。Shevach 等^[15]将心肌细胞接种在金纳米颗粒与纤维状脱细胞网膜基质结合形成的杂交支架上,心肌细胞之间可对齐定位,电信号快速各向异性传导,心肌组织收缩能力更强。

2.2 金纳米颗粒与凝胶材料结合

凝胶材料具有韧性、流变性、可降解性,其三维网络结构与心肌细胞融合性良好^[16],与原有心肌贴合紧密。辛慧慧等^[17]将金纳米星与鼠尾胶原(I 型胶原蛋白)制备成复合基质材料,金纳米星独特的形状有助于体外心肌组织附着细胞的黏附生长,复合基质材料可提高 Bcl-2/Bax 比值,起到拮抗氧化

应激损伤的作用。Navaei 等^[18]在明胶甲基丙烯酸酯中包埋紫外交联金纳米棒,制备出混合水凝胶,接种在其上的心肌细胞活性及代谢能力均保持良好,细胞连接紧密,F 肌动蛋白纤维数量增加,同时可检测到细胞间钙离子流动。金纳米棒可起到增强导电性,提升机械强度和材料结构完整性的作用,对心肌细胞的功能有着明显促进作用。Baei 等^[19]使用壳聚糖与金纳米颗粒结合形成热敏导电水凝胶,金纳米颗粒均匀分散在壳聚糖基质中,该混合支架支持间充质干细胞的存活、代谢、迁移、增殖、分化。与单纯壳聚糖相比,结合金纳米颗粒的混合材料的人工心肌性能更好。不仅如此,还可通过调整金纳米颗粒的浓度而控制水凝胶的电导率和胶凝作用。

金纳米颗粒可用于心肌组织工程中支架材料的构建,具有提升人工心肌的收缩能力、与巯基形成 Au-S 键以增强支架材料的机械强度及保存心肌细胞活性等优点。

3 检测 AMI 标志物作用

电化学发光免疫传感器是利用电化学发光技术与免疫分析方法相结合的一种高灵敏度高选择性生物传感器。由于金纳米颗粒的生物载体特性及优良的导电性,研究者们主要将其应用于电化学发光电极,与待测标志物的特异性抗体结合后,构建出多种电化学发光免疫传感器,在体外对 AMI 标志物如肌钙蛋白 I^[20]、肌钙蛋白 T^[21]、肌酸激酶^[22]、肌红蛋白^[23]等进行早期快速特异性检测。Kwon 等^[24]研究发现,金纳米颗粒与生物探针通过化学吸附或游离的方式形成协调组装复合体,该复合体比单一生物探针能更快形成明显的光信号,可用于高精度快速测定免疫活性物质,如肌钙蛋白 I、抗丙型肝炎病毒抗体。Qian 等^[25]使用金纳米颗粒结合检测肌钙蛋白 I 的负载材料钼-二氧化锰及氧化探针甲苯胺蓝构建电化学发光免疫传感器,金纳米颗粒可使反应过程中的电子转移加速,提高峰值电流,该电化学发光免疫传感器与酶联免疫吸附方法测定结果之间的相关性较高。

4 小结

金纳米颗粒的应用为 AMI 的诊断和治疗提供了新的手段,有望通过修饰金纳米颗粒,构建集搭载活性药物、增强人工支架性能等功能为一体的新型治疗器械。目前对金纳米颗粒治疗 AMI 的研究还局限在动物实验层面,对其发挥疗效的确切机制

尚待深入研究。

参 考 文 献

- [1] Ou J, Zhou Z, Chen Z, et al. Optical diagnostic based on functionalized gold nanoparticles[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(18):4346.
- [2] de Carvalho TG, Garcia VB, de Araujo AA, et al. Spherical neutral gold nanoparticles improve anti-inflammatory response, oxidative stress and fibrosis in alcohol-methamphetamine-induced liver injury in rats [J]. Int J Pharm, 2018, 548(1):1-14.
- [3] Tian A, Yang C, Zhu B, et al. Polyethylene-glycol-coated gold nanoparticles improve cardiac function after myocardial infarction in mice[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2018, 96(12):1318-1327.
- [4] Huo S, Ma H, Huang K, et al. Superior penetration and retention behavior of 50 nm gold nanoparticles in tumors[J]. Cancer Res, 2013, 73(1):319-330.
- [5] Lin J, Zhang H, Chen Z, et al. Penetration of lipid membranes by gold nanoparticles: insights into cellular uptake, cytotoxicity, and their relationship[J]. ACS Nano, 2010, 4(9):5421-5429.
- [6] Somasuntharam I, Yehl K, Carroll SL, et al. Knockdown of TNF-alpha by DNAzyme gold nanoparticles as an anti-inflammatory therapy for myocardial infarction [J]. Biomaterials, 2016, 83:12-22.
- [7] Chang Y, Lee E, Kim J, et al. Efficient in vivo direct conversion of fibroblasts into cardiomyocytes using a nanoparticle-based gene carrier[J]. Biomaterials, 2019, 192:500-509.
- [8] Bakir EM, Younis NS, Mohamed ME, et al. Cyanobacteria as nanogold factories: chemical and anti-myocardial infarction properties of gold nanoparticles synthesized by *lyngbya majuscula*[J]. Mar Drugs, 2018, 16(6):217.
- [9] Ibrar M, Khan MA, Abdullah, et al. Evaluation of *Paonia emodi* and its gold nanoparticles for cardioprotective and antihyperlipidemic potentials[J]. J Photochem Photobiol B, 2018, 189:5-13.
- [10] Ahmed SM, Abdelrahman SA, Salama AE. Efficacy of gold nanoparticles against isoproterenol induced acute myocardial infarction in adult male albino rats[J]. Ultrastruct Pathol, 2017, 41(2):168-185.
- [11] Rodrigues ICP, Kaasi A, Maciel Filho R, et al. Cardiac tissue engineering: current state-of-the-art materials, cells and tissue formation[J]. Einstein (Sao Paulo), 2018, 16(3):eRB4538.
- [12] Gorabi AM, Tafti SHA, Soleimani M, et al. Cells, scaffolds and their interactions in myocardial tissue regeneration[J]. J Cell Biochem, 2017, 118(8):2454-2462.
- [13] Ravichandran R, Sridhar R, Venugopal JR, et al. Gold nanoparticle loaded hybrid nanofibers for cardiogenic differentiation of stem cells for infarcted myocardium regeneration[J]. Macromol Biosci, 2014, 14(4):515-525.
- [14] Fleischer S, Shevach M, Feiner R, et al. Coiled fiber scaffolds embedded with gold nanoparticles improve the performance of engineered cardiac tissues [J]. Nanoscale, 2014, 6(16):9410-9414.
- [15] Shevach M, Fleischer S, Shapira A, et al. Gold nanoparticle-decellularized matrix hybrids for cardiac tissue engineering [J]. Nano Lett, 2014, 14(10):5792-5796.
- [16] 解锋, 钱晓庆, 徐志云. 水凝胶在心肌组织工程中的研究进展[J]. 中国心血管杂志, 2017, 22(5):369-372.
- [17] 辛慧慧, 李屹, 白睿, 等. 金纳米星/胶原复合基质材料对新生大鼠心肌细胞氧化应激损伤的影响[J]. 军事医学, 2018, 249(2):48-53.
- [18] Navaei A, Saini H, Christenson W, et al. Gold nanorod-incorporated gelatin-based conductive hydrogels for engineering cardiac tissue constructs [J]. Acta Biomater, 2016, 41:133-146.
- [19] Baei P, Jalili-Firoozinezhad S, Rajabi-Zeleti S, et al. Electrically conductive gold nanoparticle-chitosan thermosensitive hydrogels for cardiac tissue engineering[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2016, 63:131-141.
- [20] Saremi M, Amini A, Heydari H. An aptasensor for troponin I based on the aggregation-induced electrochemiluminescence of nanoparticles prepared from a cyclometallated iridium (Ⅲ) complex and poly (4-vinylpyridine-co-styrene) deposited on nitrogen-doped graphene[J]. Mikrochim Acta, 2019, 186(4):254.
- [21] Pu Q, Yang X, Guo Y, et al. Simultaneous colorimetric determination of acute myocardial infarction biomarkers by integrating self-assembled 3D gold nanovesicles into a multiple immunosorbent assay[J]. Mikrochim Acta, 2019, 186(3):138.
- [22] Sharma AK, Pandey S, Nerthigan Y, et al. Aggregation of cysteamine-capped gold nanoparticles in presence of ATP as an analytical tool for rapid detection of creatine kinase (CK-MM)[J]. Anal Chim Acta, 2018, 1024:161-168.
- [23] Zou B, Cheng H, Tu Y. An electrochemiluminescence immunosensor for myoglobin using an indium tin oxide glass electrode modified with gold nanoparticles and platinum nanowires[J]. Mikrochim Acta, 2019, 186(9):598.
- [24] Kwon JH, Kim HT, Lee JH, et al. Signal self-enhancement by coordinated assembly of gold nanoparticles enables accurate one-step-immunoassays [J]. Nanoscale, 2017, 9(42):16476-16484.
- [25] Qian X, Zhou X, Ran X, et al. Facile and clean synthesis of dihydroxylatopillar [5] arene-stabilized gold nanoparticles integrated Pd/MnO₂ nanocomposites for robust and ultrasensitive detection of cardiac troponin I [J]. Biosens Bioelectron, 2019, 130:214-224.

(收稿:2020-04-30 修回:2020-09-02)

(本文编辑:丁媛媛)