

# 海藻酸钠稳定金纳米簇的肾脏清除

王天缘<sup>1</sup>, 张华真<sup>2</sup>, 赵 聘<sup>1</sup>, 王 凯<sup>1</sup>, 林 敏<sup>1</sup>

(1. 青岛大学材料科学与工程学院, 青岛 266071; 2. 芜湖市产业创新中心, 芜湖 241000)

**摘要** 使用生物相容性良好的海藻酸钠作为金纳米簇的配体, 制备了细胞毒性极低的海藻酸钠稳定的金纳米簇, 其尺寸为(4.2±0.9) nm. 海藻酸钠配体通过延缓金纳米簇的肾脏代谢过程, 将金纳米簇的血液循环半衰期延长至(8.2±0.2) h, 并将肿瘤的摄取效率提高到 10.4%ID/g; 当肿瘤区域存在高浓度的钙离子时, 其与海藻酸钠的交联可将肿瘤摄取效率进一步提高到 14.5%ID/g. 通过对小鼠排泄物的监测, 证明了金纳米簇主要通过肾脏过滤, 经过尿液排出体外, 代谢过程仅对肾功能产生可恢复的微小干扰, 表明海藻酸钠稳定的金纳米簇具备良好的生物安全性. 本文通过对配体功能性的探索, 解决了纳米簇在生物安全性与肿瘤治疗效率之间的矛盾, 也为其它高性能纳米诊疗试剂的功能设计提供了理论依据.

**关键词** 纳米簇; 肾脏清除; 生物安全性; 肿瘤摄取; 电子计算机断层扫描成像

中图分类号 O636; O648 文献标志码 A doi: 10.7503/cjcu20240135

## Renal Clearance of Sodium Alginate Stabilized Au Nanoclusters

WANG Tianyuan<sup>1</sup>, ZHANG Huazhen<sup>2</sup>, ZHAO Pin<sup>1</sup>, WANG Kai<sup>1</sup>, LIN Min<sup>1\*</sup>

(1. College of Materials Science and Engineering, Qingdao University, Qingdao 266071, China;

2. Wuhu Industrial Innovation Center, Wuhu 241000, China)

**Abstract** Biocompatible and biodegradable sodium alginate (SA) was used to stabilize Au nanoclusters (NCs) in this paper. Combined with the chemical inertness of Au, SA-AuNCs of (4.2±0.9) nm in diameter exhibited extremely low cytotoxicity. After administrated into mice, SA could delay the renal clearance of SA-AuNCs and prolong the half-life to (8.2±0.2) h in blood circulation. Thus the tumor uptake rate was increased to 10.4%ID/g. When tumor area contained high concentration of calcium ions, the tumor uptake rate could be further improved to 14.5%ID/g due to cross-link between Ca<sup>2+</sup> and SA. The SA-AuNCs were mainly excreted through renal clearance, which only involved minor, but recoverable interference to the renal function. This indicates good biosafety of SA-AuNCs. This work can solves the contradiction between the renal clearance and tumor uptake of nanoclusters by using functional of ligands, which provides theoretical guidance for other high-performance diagnostic and therapeutic nanomaterials.

**Keywords** Nanoclusters; Renal clearance; Biosafety; Tumor uptake; Computed tomography imaging

纳米簇(NCs)是一类特殊的纳米材料, 其尺寸通常小于 10 nm, 独特的尺寸效应和极高的比表面积赋予此类材料诸多特殊的光、电、磁等物理性能, 被广泛地应用于传感、催化、能源与环境处理、疾病诊断与治疗等领域中<sup>[1-6]</sup>. 在肿瘤诊疗中, 以贵金属金(Au)元素为代表的纳米簇和其它形式颗粒的表面等离子体共振效应提供了优异的光热转换性能, 为光热治疗及其它光热响应的结合疗法提供了基础<sup>[7,8]</sup>; 同时由于较高的原子序数, Au元素对X射线(100 keV)的吸收系数高达 5.16 cm<sup>2</sup>/kg, 使得贵金属纳米簇天然具备良好的X射线造影增强的功能, 可以在高分辨成像技术中辅助肿瘤的诊断<sup>[9]</sup>. 此外,

收稿日期: 2024-03-25. 网络首发日期: 2024-04-10.

联系人简介: 林 敏, 男, 博士, 副教授, 主要从事功能性海洋多糖新材料方面的研究. E-mail: linmin0401@qdu.edu.cn

基金项目: 山东省自然科学基金(批准号: ZR2019BEM044)和山东省泰山学者项目(批准号: tsqn201812050)资助.

Supported by the Natural Science Foundation of Shandong Province, China(No.ZR2019BEM044) and the Taishan Scholar Program of Shandong Province, China(No.tsqn201812050).

由于贵金属在生理环境中呈现化学惰性<sup>[10]</sup>,在活体中不容易产生急性的生物毒性.基于以上优点,研究人员基于金属材料开发了一系列高性能的纳米试剂,用于肿瘤的诊断和治疗<sup>[11-14]</sup>.

在活体肿瘤模型中开展了大量诊疗研究后,研究人员逐渐认识到纳米试剂的诊疗效果不仅与其本身性能相关,还受到药代动力学过程、健康组织非特异性摄取及肿瘤滞留效率等因素限制<sup>[15-17]</sup>.而对于尺寸较小的纳米簇,特别是当尺寸 $<6$  nm时,纳米簇极易通过肾脏快速代谢并随尿液排出体外,造成极短的血液循环半衰期和极低的肿瘤滞留效率,严重影响了试剂诊疗性能的发挥<sup>[18-21]</sup>.但另一方面,肾脏清除也是进入活体的过剩纳米簇被排出体外的重要通道,以此避免外源物质长期累积而产生不可预计的毒性风险,从而提高纳米簇的生物安全性.面对肿瘤摄取与肾脏清除之间的竞争机制,如何在牺牲生物安全性的前提下,大幅提高肿瘤对纳米簇的摄取效率,是一个极具挑战性的问题.

针对上述问题,许多研究团队希望通过设计智能响应性的纳米材料,借助肿瘤微环境中高浓度的唾液酸和谷胱甘肽的刺激,使纳米试剂能够智能地改变尺寸、表面电性或者配体分子结构<sup>[22-27]</sup>,使得纳米试剂在肿瘤摄取过程中能够主动富集,以此提高肿瘤的摄取效率.Zhang等<sup>[28]</sup>报道了一种pH响应性的金纳米颗粒,该纳米颗粒表面包覆的两性离子配体可在偏酸性的肿瘤微环境中改变表面电性,致使金纳米颗粒发生聚集,大尺寸的聚集体不易离开肿瘤区域,获得了纳米颗粒在肿瘤中主动富集的效果.受海藻多糖功能性设计的启发<sup>[29,30]</sup>,Zhang等<sup>[31,32]</sup>在前期工作中设计了海藻酸钠稳定的金纳米簇(AuNCs),该纳米复合物进入肿瘤区域后,受肿瘤微环境刺激可以发生响应性聚集,智能开启近红外光热转化性能,而未进入肿瘤区域的纳米簇则不具备近红外光热转化的性能.使用这种治疗性能可智能开启的光热试剂改变了传统光热疗法只能对肿瘤局部进行治疗的方法,发展了新的肿瘤系统治疗方法.

本文围绕配体海藻酸钠的功能性进一步开展研究工作,以聚合物海藻酸钠为配体,提高AuNCs的水合粒径,改善肾脏清除过程,提高肿瘤摄取效率.研究表明,海藻酸钠稳定的AuNCs具有极低的细胞毒性,通过静脉注射入小鼠体内后,配体海藻酸钠有效延缓了肾脏对AuNCs的清除过程,从而延长了血液循环半衰期,并提高了肿瘤摄取效率.肝功肾功中除尿酸外的各项主要参数均无明显变化,尿酸短期升高后也会快速恢复,证明了海藻酸钠稳定的AuNCs具有良好的生物安全性.由此,通过配体海藻酸钠对AuNCs的功能改性,解决了纳米簇在生物安全性和肿瘤摄取效率之间的矛盾.

## 1 实验部分

### 1.1 试剂与仪器

三水合四氯金酸( $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ , 纯度99%)、硼氢化钠( $\text{NaBH}_4$ , 纯度 $\geq 96\%$ )、盐酸( $\text{HCl}$ , 分析纯)和硝酸( $\text{HNO}_3$ , 分析纯),国药集团化学试剂有限公司;海藻酸钠(SA, 分子量78000),青岛海之林生物科技开发有限公司;人口腔上皮癌细胞(KB),上海雅吉生物科技有限公司;细胞培养基1640和细胞计数试剂盒8(CCK-8),北京索莱宝科技有限公司;去离子水(电阻率 $18.25 \text{ M}\Omega \cdot \text{cm}$ ),成都优普超纯科技有限公司.

JEM-2100F型透射电子显微镜(TEM),日本JEOL公司;Zetasizer Nano ZS9型马尔文纳米粒度电位仪,英国Malvern公司;UV-2600型岛津紫外-可见分光光度计(UV-Vis),日本岛津公司;Somatom Spirit型Siemens双排螺旋电子计算机断层扫描机(CT),德国Siemens公司;VERTEX 80V型傅里叶变换红外光谱仪(FTIR),瑞士Bruker公司;Agilent 725型电感耦合等离子体发射光谱仪(ICP-AES),安捷伦科技(中国)有限公司.

### 1.2 实验过程

1.2.1 金纳米簇(AuNCs)的制备 将 $14.8 \text{ mg HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 加入到 $100 \text{ mL}$ 含 $0.25\%$ (质量分数)SA的去离子水溶液中;放置 $30 \text{ min}$ 后,滴加含有 $76.66 \text{ mg NaBH}_4$ 的 $20 \text{ mL}$ 去离子水,制得AuNCs.然后,将AuNCs在 $10000 \text{ r/min}$ 转速下离心 $20 \text{ min}$ ,并重新分散在去离子水中,得到AuNCs分散液.

1.2.2 AuNCs的CT成像 在CT测试中,分别测定了 $0, 500, 1000, 1500$ 和 $2000 \mu\text{g/mL}$ 的AuNCs分散

液, 获得了相应的CT图像, 并通过专业测试软件获得了亨氏单位(HU)的CT信号值.

1.2.3 体外细胞毒性实验 在细胞毒性研究中, 采用不同浓度的AuNCs分散液(0, 25, 50, 100, 200和400  $\mu\text{g/mL}$ )与KB细胞一起培养. 通过CCK-8实验测定了培养24 h后细胞在490 nm处的光密度(OD)值, 并计算相对细胞存活率.

1.2.4 肝功能和肾功能测试 将AuNCs按体重50  $\mu\text{g/g}$ 的浓度注射到小鼠体内. 24 h后, 取小鼠血清进行肝功能和肾功能检测. 同时使用年龄相同的健康小鼠作为对照, 以上实验均重复3次取平均值.

1.2.5 药代动力学研究和肿瘤摄取效率 通过测定血液中Au的含量进行药代动力学研究. 将AuNCs按体重50  $\mu\text{g/g}$ 的剂量静脉注射到小鼠体内. 然后, 分别在0, 1, 2, 4, 10, 24和48 h时从尾静脉抽取10  $\mu\text{L}$ 血液. 将血液样品溶解在王水中, 然后用ICP-AES测定Au的含量. 通过计算血液中Au与注射的AuNCs总量之间的比值计算血液循环半衰期. 为了测定肿瘤摄取效率, 静脉注射24 h后, 通过手术切除小鼠的肿瘤, 待完全溶解在王水中后, 利用ICP-AES测定Au的含量.

1.2.6 尿液中Au含量的监测 对尿液中Au的含量进行了监测. 分别于注射AuNCs后1/3, 1/4, 3/8, 1/2, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7和8 d, 使用硬膜外导管进行输尿管插管, 并用注射器吸取膀胱中的尿液. 将尿液样品溶解于王水中, 利用ICP-AES测定Au的含量.

## 2 结果与讨论

### 2.1 金纳米簇的结构与性能

实验中首先将分子量为78000的海藻酸钠分子与氯金酸在溶液中反应, 形成无色的海藻酸钠络合的 $\text{Au}^{3+}$ 配合物, 再经 $\text{NaBH}_4$ 还原后制得AuNCs. 图1(A)示出了AuNCs的TEM照片, 可见AuNCs呈现类球形形貌, 有较好的尺寸均一性, 经测量统计, 其平均直径( $\bar{d}$ )为 $(4.2 \pm 0.9)$  nm[图1(B)]. 为了探究AuNCs中Au元素与配体的比例, 对AuNCs和海藻酸钠分别进行了热失重分析, 由热失重曲线(见本文支持信息图S1)可见, 海藻酸钠在220~280  $^{\circ}\text{C}$ 出现明显的有机物分解的失重峰, 此阶段其中间产物发生

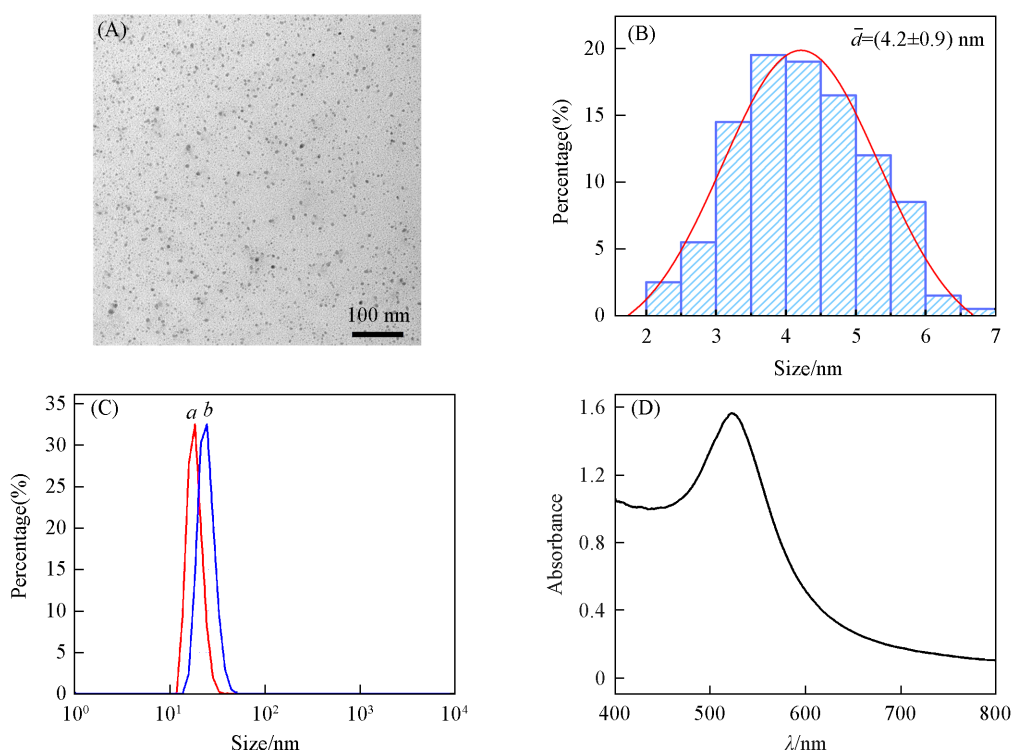


Fig. 1 TEM image of SA-AuNCs(A), the size distribution profile of SA-AuNCs based on TEM image(B), SA-AuNCs size measured by DLS before(a) and after(b) 7 d of storage(C) and UV-Vis absorption spectra of SA-AuNCs(D)

分解、碳化, 藻酸盐糖苷键全部断裂, 羟基以水的形式脱去, 并产生热解水脱出. 经计算, AuNCs 中海藻酸钠的质量分数为 91.4%, Au 元素的含量为 8.6%. AuNCs 的 zeta 表面电势高达  $(-56.3 \pm 1.2)$  mV, 说明溶液中的 AuNCs 之间可形成较强的静电排斥作用; 同时由于海藻酸钠配体的分子量和含量较高, 用纳米粒度仪测得 AuNCs 的水合粒径尺寸为 24.4 nm [图 1(C)], 远大于从图 1(A) 中观测到的尺寸, 这主要归因于半刚性的海藻酸钠配体可在溶液中携带大量的负电荷, 形成较大的空间位阻, 为 AuNCs 提供良好的稳定性. AuNCs 溶液经过 7 d 的室温放置后, 测得其水合粒径为 18.2 nm, zeta 表面电势为  $(-48.4 \pm 3.7)$  mV, 说明 AuNCs 具有良好的胶体稳定性. 贵金属纳米颗粒通常具有特殊的表面等离子体共振吸收行为, AuNCs 同样具备表面等离子体共振吸收性能, 吸收峰主要在可见光区, 峰位中心出现在 520 nm [图 1(D)].

由于 Au 元素对 X 射线的吸收能力较强, AuNCs 同样具备 X 射线成像的造影增强性能, 对不同浓度的 AuNCs 溶液进行了电子计算机断层扫描 (CT), 获得的灰度 CT 照片显示 AuNCs 的造影增强效果具有明显的浓度依赖性, CT 信号随着 AuNCs 浓度的增加而增强 [图 2(A)]. 经亨氏单位 (HU) 定量后, 浓度为 2 mg/mL 的 AuNCs 可提供 61 HU 的 CT 信号强度. 将 AuNCs 的 CT 信号强度与浓度进行线性拟合 [图 2(B)], 所得拟合曲线的斜率  $[HU/(mg \cdot mL^{-1})]$  代表了单气浓度的 AuNCs 对 CT 信号的吸收能力, 经计算为  $30.4 HU/(mg \cdot mL^{-1})$ , 表明其可在 CT 中用于疾病的成像诊断.

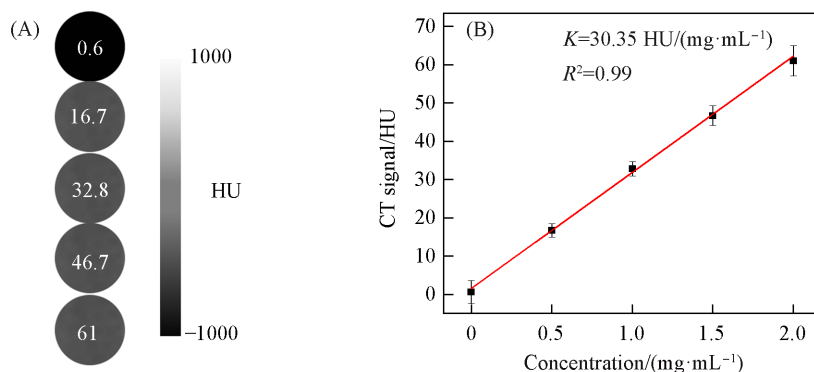


Fig. 2 CT images(A) and CT signal intensity(B) of AuNCs at increasing concentrations of 0, 0.5, 1.0, 1.5 and 2.0 mg/mL

## 2.2 细胞毒性

为检测 AuNCs 的细胞毒性, 将不同浓度的 AuNCs 分别与 KB 细胞共培养 24 h, 在 CCK-8 实验中采用 490 nm 处的光密度值测算相对细胞存活率. 由图 3 可见, 将 AuNCs 的浓度从 25  $\mu g/mL$  提高至 400  $\mu g/mL$ , 24 h 后, 所有实验组相对于空白对照组的细胞存活率均保持在约 100%, 说明 AuNCs 对 KB 细胞不存在明显的毒性, 高浓度共培养的 AuNCs 也不影响 KB 细胞的增殖过程. 另外, 当共培养 AuNCs 浓度高于 100  $\mu g/mL$  时, 部分实验组细胞的相对存活率计算结果稍大于 100%, 这可能是由于少量的 AuNCs 被内吞到细胞中, 在采用光密度值估算细胞存活率时, 内吞的 AuNCs 增大了 490 nm 的光密度值<sup>[33]</sup>, 从而提高了细胞相对存活率的实验结果. 为进一步测定 AuNCs 的内吞效率, 将 KB 细胞样品与 400  $\mu g/mL$  的 AuNCs 共培养 24 h 后, 使用 ICP-AES 测定被细胞内含有的 Au 元素总量. 结果表明, 5.3% 的 AuNCs 被 KB 细胞内吞, 远低于一般纳米簇的细胞内吞效率. 纳米簇通常具有极小的尺寸, 极易被细胞摄取并内吞, 文献<sup>[34]</sup>报道的柠檬酸钠稳定的 AuNCs 的内吞效率接近

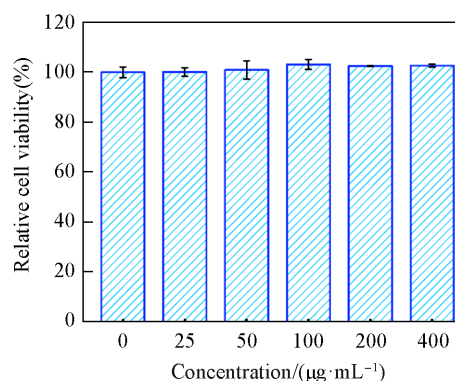


Fig. 3 Relative cell viability for KB cells post incubation with different concentrations of AuNCs for 24 h

38%，导致此结果的可能原因是海藻酸钠为 AuNCs 提供了较大的空间位阻，阻碍了 AuNCs 向细胞表面的扩散，降低了细胞摄取效率。尽管如此，海藻酸钠稳定的 AuNCs 仍表现出极低的细胞毒性，在细胞层面具有良好的生物相容性。

### 2.3 金纳米簇的活体代谢性能

使用活体小鼠检测了 AuNCs 的生物安全性。首先检测的是 AuNCs 对小鼠肝和肾功能的影响。实验中将 AuNCs 通过尾静脉注射入小鼠体内，剂量为每克小鼠体重注射 50  $\mu\text{g}$  AuNCs。注射 24 h 后，提取小鼠血清样本进行肝、肾功能检测[图 4(A)]。其中，肝功能的主要测试指标包括总蛋白量(TP)、白蛋白(ALB)、球蛋白(GLO)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IBIL)、总胆红素(TBIL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)和碱性磷酸酶(ALP)，检测结果与健康的对照组小鼠相比无明显差异；肾功能的主要测试指标如肌酐(CREA)和血液尿素氮(BUN)含量均在正常范围内，但是尿酸出现明显升高，相对百分比升高到 250%。为了探究 AuNCs 是否会对肾功能造成长期干扰，对尿酸指标进行了监测[图 4(B)]。结果表明，静脉注射 48 h 后尿酸含量达到最高值，是健康水平的 341%，注射 48 h 后尿酸含量逐步下降，直到静脉注射金纳米簇后的第 8 天，尿酸含量恢复到健康水平的数值。以上结果表明，系统注射 AuNCs 的对小鼠的肝功能无明显影响，但会造成肾功能中尿酸含量在短期快速升高，这种干扰可自行恢复，不会破坏肾脏的正常功能。

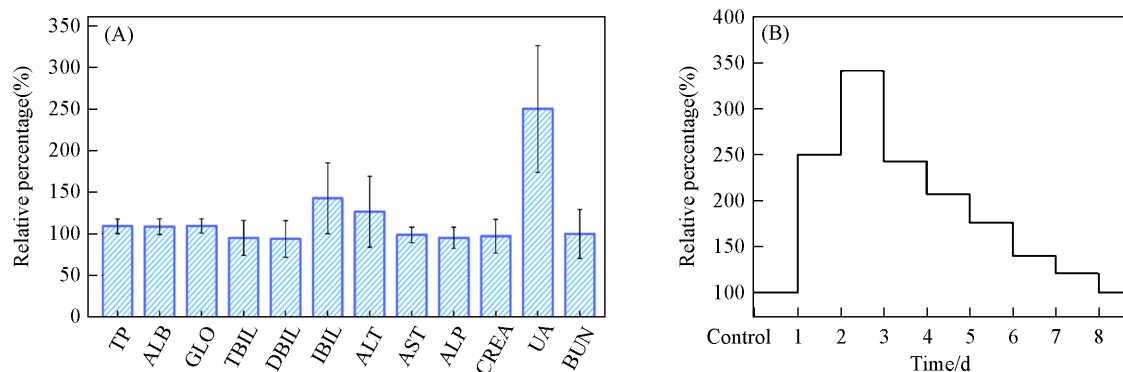


Fig. 4 Liver and renal functions of mice detected 24 h post intravenous injection of AuNCs(A) and uric acid content from 1 to 8 d post injection of AuNCs(B)

肾功能参数的变化与 AuNCs 在活体中的代谢机制息息相关，实验通过 AuNCs 的药代动力学曲线和小鼠排泄物中 Au 元素含量的变化研究了 AuNCs 的代谢机制。AuNCs 的药代动力学曲线通过监测不同时间点小鼠血液中 Au 元素浓度的变化绘制，由图 5 可见，静脉注射后的几分钟内，血液中 AuNCs 的浓度为  $(34.9 \pm 1.7)\% \text{ID/g}$ ，随后的几个小时内，AuNCs 的浓度开始快速降低，直到 48 h 后，其浓度降低至  $(6.2 \pm 0.8)\% \text{ID/g}$ 。经过非线性拟合，血液中 AuNCs 浓度的衰减曲线与方程  $y=6.38+28.17e^{-x/8.84}$  具有较高的相关性。根据拟合曲线计算出 AuNCs 在血液循环中的衰减半衰期 ( $t_{1/2}$ , h) 为  $(8.2 \pm 0.2)$  h，而文献[35, 36]报道的柠檬酸钠稳定的 AuNCs 在血液循环中的半衰期仅为 0.7 h，相比之下，海藻酸钠可以大幅延长 AuNCs 在血液循环中的半衰期，此性能有利于 AuNCs 在肿瘤区域的聚集，从而提高了摄取效率。

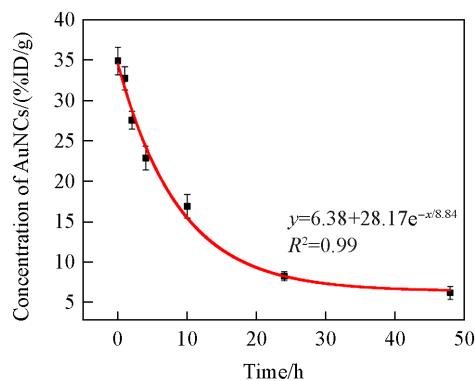


Fig. 5 Concentrations of AuNCs in the blood changes over time after intravenous injection

大量文献报道，对于小分子配体稳定的 AuNCs 和量子点等材料<sup>[37-39]</sup>，通常在静脉注射 1 h 内超过 70% 注射剂量会被肾脏过滤并清除出血液，导致其在血液循环中的半衰期极短。而海藻酸钠配体大幅

延长了 AuNCs 在血液循环中的半衰期,其原因可能是海藻酸钠改变了肾脏清除的过程.为此,监测了小鼠排泄物中 Au 元素的含量[图 6(A)].在不同时间节点采集的尿液样本中,代谢 3 h 的尿液颜色为深棕红色,约含 21% 注射剂量的 AuNCs;随着时间的推移,后续尿液样本中 AuNCs 的含量逐渐降低,尿液颜色逐渐恢复至黄色[图 6(B)].经过计算,静脉注射 24 h 内通过尿液排泄出体外的 AuNCs 占总注射剂量的 54% 左右,24 h 后每天通过尿液排泄的 AuNCs 逐渐减少,且日均排泄剂量均 < 10%.相比之下,从粪便中每日检测出的 Au 元素含量则较低(见本文支持信息图 S2),仅前 48 h AuNCs 的排泄剂量超过 1%,后续每日排泄剂量均不足 1%.因此,海藻酸钠稳定 AuNCs 的主要代谢途径仍然为肾脏过滤通道,这也与肾功能的参数变化相符,海藻酸钠配体的引入可以大幅延缓肾脏对 AuNCs 的清除,从而延长 AuNCs 在血液循环中的半衰期.经过实验观察和逻辑推断,海藻酸钠配体对肾脏清除过程的影响机制可能来源于两方面:(1) 高分子量的柔性配体为 AuNCs 提供了较大的空间位阻,较大的水合粒径有效阻碍了肾脏的清除过程,同时,聚多糖在血液循环中也容易降解,使得最终 AuNCs 仍能被肾脏清除;(2) 活体实验中使用的 AuNCs 为浓溶液, AuNCs 会因为配体分子间的动态交换和氢键作用形成亚稳态的团簇,大幅提高了颗粒尺寸(见本文支持信息图 S3),纳米簇之间的平均间距为 7.2 nm(见本文支持信息图 S4),此亚稳态的团簇随着血液循环被逐渐打开,使得 AuNCs 最终得到排泄.

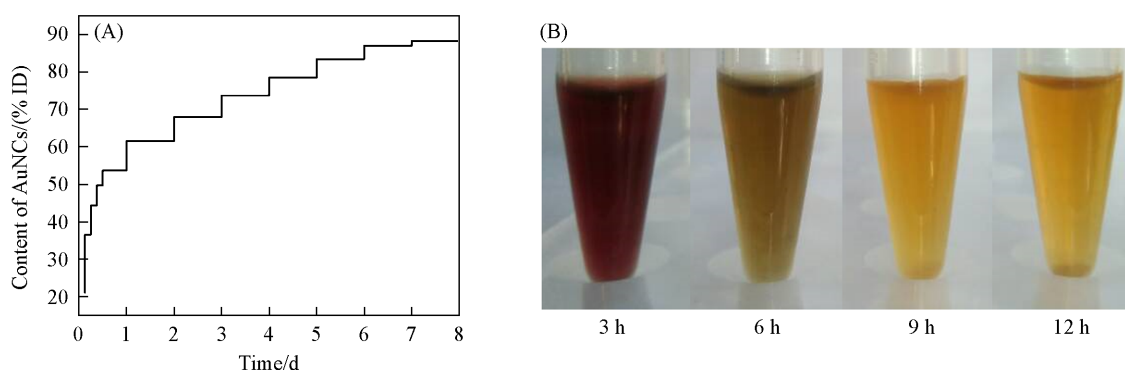


Fig. 6 Collected content of AuNCs from urine at different time points(A) and an optical image for urine samples taken 3, 6, 9, 12 h post intravenous injection of AuNCs(B)

## 2.4 肿瘤成像

延长的血液半衰期有利于肿瘤对金纳米簇的摄取,实验中使用荷载 KB 肿瘤的小鼠对 AuNCs 的肿瘤摄取效率和成像诊断性能进行了测试.静脉注射 24 h 后,由 CT 照片(图 7)可见, AuNCs 在肿瘤区域发生了明显富集,使 KB 肿瘤产生了增强的 CT 信号.经 ICP-AES 检测发现,肿瘤区域的 AuNCs 富集率高达 10.4%ID/g.值得一提的是,海藻酸钠配体极易与二价金属离子发生交联反应,在 KB 肿瘤的皮下区域注射混合了氯化钙的透明质酸溶液,钙离子向肿瘤中扩散,可与海藻酸钠稳定的 AuNCs 发生交

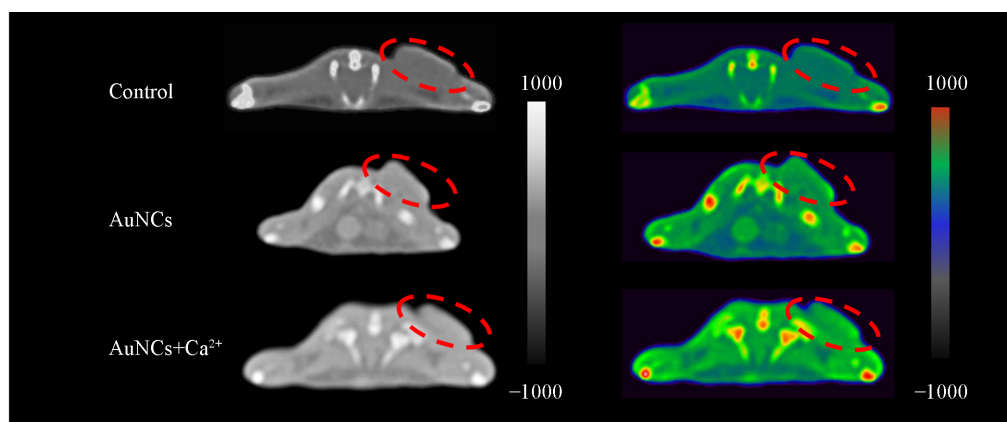


Fig. 7 CT images of KB tumors exhibited in grayscale and false-color forms

联反应,使 AuNCs 被动滞留在肿瘤中.经检测,KB 肿瘤对 AuNCs 的摄取效率被进一步提高到 14.5%ID/g,在 CT 成像中,由钙离子诱导 AuNCs 富集的 KB 肿瘤也展现出最强的 CT 信号.

### 3 结 论

研究了海藻酸钠配体对 AuNCs 在活体中代谢行为的影响机制.首先,海藻酸钠稳定的 AuNCs 结合了 Au 元素的化学惰性和海藻酸钠的生物相容性,表现出极低的细胞毒性;其次经过静脉注射进入血液循环后,通过对小鼠排泄物的监测证明 AuNCs 主要通过肾脏清除通道排出体外,表明海藻酸钠稳定的 AuNCs 具备良好的生物安全性;并且海藻酸钠大幅延缓了肾脏对 AuNCs 的清除速度,从而将 AuNCs 在血液循环中的半衰期延长到(8.2±0.2) h,将肿瘤的摄取效率提高到 10.4%ID/g;增大肿瘤区域的钙离子浓度可进一步将肿瘤的摄取效率提高到 14.5%ID/g.研究结果表明,配体功能性的设计可以延缓纳米簇的肾脏清除过程,在不牺牲生物安全性的前提下提高纳米簇的肿瘤摄取效率,解决了纳米簇肾脏清除与肿瘤摄取效率之间的矛盾,为其它高性能纳米诊疗试剂的功能设计提供了理论依据.

支持信息见 <http://www.cjcu.jlu.edu.cn/CN/10.7503./cjcu20240135>.

### 参 考 文 献

- [1] Chen T. K., Lin H. B., Cao Y. T., Yao Q. F., Xie J. P., *Adv. Mater.*, **2021**, 34(25), 2103918
- [2] Liang H., Liu B. J., Tang B., Zhu S. C., Li S., Ge X. Z., Li J. L., Zhu J. R., Xiao F. X., *ACS Catal.*, **2022**, 12(7), 4216—4226
- [3] Liu X., Dang A. L., Li T. H., Sun Y. T., Lee T. C., Deng W. B., Wu S. H., Zada A., Zhao T. K., Li H., *ACS Sens.*, **2023**, 8(3), 1287—1298
- [4] Yan X. Y., Wang B. B., Ren J., Long X. J., Yang D. J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2022**, 61(46), e202209583
- [5] Yao A. M., Du Y. X., Han M., Wang Y., Hu J. S., Zhu Q. T., Sheng H. T., Zhu M. Z., *Nano Res.*, **2022**, 16(1), 1527—1532
- [6] Zheng F. Q., Zhang W. F., Guo Q., Yu B. R., Wang D., Chen W., *Coord. Chem. Rev.*, **2024**, 502, 215603
- [7] Liu D. S., *Chem. J. Chinese Universities*, **2021**, 42(6), 1619—1621(刘冬生. 高等学校化学学报, **2021**, 42(6), 1619—1621)
- [8] Li P., Chen Z., Xia F., Wang N., Zhao J., Hu X., Zhu M. J., Yu S. Y., Ling D. S., Li F. Y., *Adv. Healthc. Mater.*, **2023**, 12(31), 2302111
- [9] Chen T. H., Xu Y. L., Ying A., Yang C. L., Lin Q. Q., Gong S. L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2024**, 63, e202401833
- [10] Zheng S., Gao D. Y., Wu Y. Y., Hu D. H., Li Z. Y., Wang Y. N., Zheng H. R., Li Y. J., Sheng Z. H., *Adv. Sci.*, **2023**, 10(11), 2206979
- [11] Yuan Y., He X. X., Shi H., Wang K. M., Wu X., Huo X. Q., *Chem. J. Chinese Universities*, **2010**, 31(11), 2167—2172(袁媛, 何晓晓, 石慧, 王柯敏, 伍旭, 霍希琴. 高等学校化学学报, **2010**, 31(11), 2167—2172)
- [12] Nosrati H., Attari E., Abhari F., Barsbay M., Ghaffarlou M., Mousazadeh N., Vaezi R., Kavetsky T., Rezaeejam H., Webster T. J., Johari B., Danafar H., *Bioact. Mater.*, **2022**, 7, 74—84
- [13] Zhang M. S., Wang L., Jin H., Zhao N., Liu Y., Lan S. J., Liu S. W., Zhang H., *J. Control. Release*, **2023**, 358, 612—625
- [14] Li T., Xing S. M., Liu Y., *Chem. J. Chinese Universities*, **2023**, 44(8), 20230140(李婷, 邢思敏, 刘洋. 高等学校化学学报, **2023**, 44(8), 20230140)
- [15] Dancy J. G., Wadajkar A. S., Schneider C. S., Mauban J. R. H., Goloubeva O. G., Woodworth G. F., Winkles J. A., Kim A. J., *J. Control. Release*, **2016**, 238, 139—148
- [16] Xia D. L., Zhang X. D., Hao H., Jiang W., Chen C., Li H. M., Feng L. Z., Li J., Wu Y., Zhang L., Hu Y., *J. Control. Release*, **2023**, 360, 705—717
- [17] Zhang M. S., Jin H., Liu Y., Wan L. L., Liu S. W., Zhang H., *Acta Biomater.*, **2023**, 169, 517—529
- [18] Jin H., Zhu T., Huang X. G., Sun M., Li H. G., Zhu X. Y., Liu M. L., Xie Y. B., Huang W., Yan D. Y., *Biomaterials*, **2019**, 211, 68—80
- [19] Sun M., Yue T., Wang C. Y., Fan Z., Gazit E., Du J. Z., *ACS Nano*, **2022**, 16(6), 9183—9194
- [20] Wen M., Yu N., Wu S. W., Huang M. M., Qiu P., Ren Q., Zhu M. F., Chen Z. G., *Bioact. Mater.*, **2022**, 18, 242—253
- [21] Xu J., Yu M. X., Carter P., Hernandez E., Dang A., Kapur P., Hsieh J. T., Zheng J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, 56(43), 13356—13360
- [22] Lin G. Y., Zhang M. Q., *Acc. Chem. Res.*, **2023**, 56(12), 1578—1590
- [23] Ma X. M., Chen X. Y., Yi Z., Deng Z. W., Su W., Chen G. C., Ma L., Ran, Y. Q., Tong Q. L., Li X. D., *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2022**, 14(23), 26431—26442
- [24] Zeng J. Q., Qi P. F., Wang Y., Liu Y. H., Sui K. Y., *J. Hazard. Mater.*, **2021**, 410, 124633
- [25] Zhang L., Hao P. Y., Yang D. J., Feng S., Peng B., Appelhans D., Zhang T. H., Zan X. J., *J. Mater. Chem. B*, **2019**, 7(6), 953—

964

- [26] Zhou Z. W., Liu Y. D., Zhang M. H., Li C. Z., Yang R. X., Li J., Qian C. G., Sun M. J., *Adv. Funct. Mater.*, **2019**, 29(39), 1904144
- [27] Wang J., Wang T., *Chem. J. Chinese Universities*, **2020**, 41(3), 377—387(王军, 王铁. 高等学校化学学报, **2020**, 41(3), 377—387)
- [28] Zhang R. L., Wang L. L., Wang X. F., Jia Q., Chen Z., Yang Z., Ji R. C., Tian J., Wang Z. L., *Adv. Healthc. Mater.*, **2020**, 9(14), 2000394
- [29] Qi S. Q., Lin M., Qi P. F., Shi J. J., Song G., Fan W. X., Sui K. Y., Gao C. J., *Chem. Eng. J.*, **2022**, 444, 136541
- [30] He K., Ding B. B., Ma P. A., Lin J., *Chem. J. Chinese Universities*, **2025**, 46(1), 20230525(何扩, 丁彬彬, 马平安, 林君. 高等学校化学学报, **2025**, 46(1), 20230525)
- [31] Liu S. W., Zhang M. S., Jin H., Wang Z., Liu Y., Zhang S. L., Zhang H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2023**, 145(1), 160—170
- [32] Zhao P., Liu S. W., Wang L., Liu G. J., Cheng Y. R., Lin M., Sui K. Y., Zhang H., *Carbohydr. Polym.*, **2020**, 241, 116344
- [33] Le G. X., Perez P. M., Fernandez T. D., Palomares F., Torres M. J., Blanca M., Rojo J., Mayorga C., *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2015**, 7(37), 20945—20956
- [34] Ali M. R. K., Panikkanvalappil S. R., El-Sayed M. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136(12), 4464—4467
- [35] Liu S. W., Wang L., Lin M., Wang D. D., Song Z. Q., Li S. Y., Ge R., Zhang X., Liu Y., Li Z. M., Sun H. C., Yang B. Zhang H., *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2017**, 9(51), 44293—44306
- [36] Loynachan C. N., Soleimany A. P., Dudani J. S., Lin Y. Y., Najer A., Bekdemir A., Chen Q., Bhatia S. N., Stevens M. M., *Nat. Nanotechnol.*, **2019**, 14(9), 883—890
- [37] Ouyang Y., Zhang P., Manis-Levy H., Paltiel Y., Willner I., *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, 143(42), 17622—17632
- [38] Wei P., Chen J. W., Hu Y., Li X., Wang H., Shen M. W., Shi X. Y., *Adv. Healthc. Mater.*, **2016**, 5(24), 3203—3213
- [39] Chen S. Y., Shen Q. M., Sun P. F., Fan Q. L., *Chem. J. Chinese Universities*, **2022**, 43(12), 20220392(陈尚钰, 沈清明, 孙鹏飞, 范曲立. 高等学校化学学报, **2022**, 43(12), 20220392)

(Ed.: L, W, K)