

二维过渡金属碳氮化合物的生物医学应用

李光强^{1,2}, 巩 飞², 王咸文², 肖志东¹, 程 亮²

(1. 华中农业大学理学院, 湖北 武汉 430070)

(2. 苏州大学 功能纳米与软物质研究院 苏州纳米协同创新中心, 江苏 苏州 215123)

摘 要: 二维过渡金属碳化物、氮化物及碳氮化合物(MXenes)是一类新兴的二维纳米材料。由于其独特的光、电、磁、热等物理化学性能, MXenes 二维材料被广泛应用到能源储备、环境监测、化学催化等领域。由于其大的比表面积、优异的近红外吸收和组分可调控等性质, 近年来在生物医学方面也得到了快速的发展。简要介绍了 MXenes 二维纳米材料的制备方法、表面修饰、生物应用(生物检测、生物成像、药物载体和肿瘤治疗)以及生物安全性研究, 并对 MXenes 二维纳米材料在未来生物医学领域的发展进行了展望。

关键词: 二维过渡金属碳氮化合物纳米材料; 制备方法; 生物应用; 肿瘤治疗; 生物安全性

中图分类号: TB383. 1; R318. 08 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-3962(2021)03-0178-11

Two-Dimensional Transitional Metal Carbonitrides Nanomaterials for Application in Nanomedicine

LI Guangqiang^{1,2}, GONG Fei², WANG Xianwen², XIAO Zhidong¹, CHENG Liang²

(1. College of Science, Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070, China)

(2. Suzhou Nano Collaborative Innovation Center, Institute of Functional Nano & Soft Materials (FUNSOM), Soochow University, Suzhou 215123, China)

Abstract: Transitional metal carbides, nitrides, or carbonitrides (MXenes) are novel types of two-dimensional (2D) nanomaterials. Owing to their outstanding physicochemical properties such as optical, electronic, magnetic, thermal properties, MXenes have been widely applied in the fields of energy reserves, environmental monitoring, and catalysis. Utilizing their large specific surface area, high NIR absorbance, and substitutable components ability, MXenes also have been rapidly used in biomedicine applications. This review summarizes the recent progress of MXenes used in biomedicine, including the method of synthesis, surface modification, biomedicine applications (bio-detection, imaging, cancer treatment), as well as biosafety evaluation of MXenes, and discusses the future perspectives of applying these novel two-dimensional nanomaterials in biomedicine.

Key words: two-dimensional transitional metal carbonitrides nanomaterial; preparation methods; biomedical application; cancer therapy; biosafety

1 前 言

二维材料是指材料在一个维度上的尺寸减小到原子层的厚度, 而在另外两个维度上相对较大, 是一大类材料的总称。自 2004 年石墨烯经典二维纳米材料被报道以来, 以石墨烯为代表的一类二维纳米材料受到了广泛的关注, 并得到了快速的发展^[1]。迄今为止, 大量的二维纳米材料已被报道, 如石墨烯、过渡金属硫化物、过渡金属碳氮化合物、黑磷、双金属氢氧化物等^[2-4]。由于

收稿日期: 2020-07-06 修回日期: 2020-11-18

基金项目: 国家自然科学基金项目(52072253); 国家重点研发计划项目(2016YFA0201200)

第一作者: 李光强, 男, 1995 年生, 硕士研究生

通讯作者: 肖志东, 男, 1970 年生, 副教授, 硕士生导师,

Email: zdxiao@mail.hzau.edu.cn

程 亮, 男, 1983 年生, 教授, 博士生导师,

Email: lcheng2@suda.edu.cn

DOI: 10.7502/j.issn.1674-3962.202007006

二维纳米材料在光、电、磁、热等方面良好的性质^[5,6], 其在能源^[7]、环境^[8]、催化^[9]等领域得到了快速的发展。

过渡金属碳化物、氮化物或碳氮化合物(MXenes)是一类新兴的二维纳米材料, 于2011年首次被Gogotsi等报道^[10]。其结构可用一结构通式 $M_{n+1}X_n$ ($n=1\sim3$)表示, 其中 M 代表过渡金属(如钛、钼、钨、钽、铌等), X 代表碳或氮。MXenes的结构为类似于“三明治”的层状结构, 层与层之间通过较弱的范德华力连接, 可通过破坏其间的范德华力来制备MXenes纳米材料。MXenes材料的结构特性使其制备的纳米材料具有二维的层结构、大的比表面积、丰富的元素组成等独特的优势, 在能源储备^[7]、环境监测^[8]、化学催化^[9]、电池制造^[11]等方面应用广泛。强的近红外吸收和组分可调的特点使其也应用在生物医学领域^[12], 并在最近几年得到了快速的发展。本文简要综述了MXenes二维纳米材料在生物医学领域近年来的研究进展, 主要集中在二维纳米材料的制备及表面修饰方法、生物检测、生物成像、肿瘤治疗及生物安全性等方面。

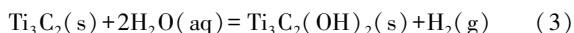
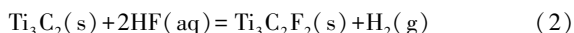
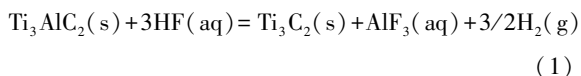
2 MXenes 纳米材料的制备与表面修饰

2.1 制备方法

适合纳米材料的制备方法是其后续研究与应用的基础。与其它二维纳米材料类似, 二维MXenes材料的制备方法主要可以分为两大类: 自上而下法(top-down)和自下而上法(bottom-up)。自上而下法主要是基于MXenes二维材料的“三明治”层结构, 通过选择性刻蚀的方式, 刻蚀掉三维层状晶体中特定的原子层, 留下目标二维纳米片层结构。自下而上法则主要利用化学气相沉积法(CVD), 通过外延生长的方式控制二维材料形貌结构。

2.1.1 自上而下法

自上而下的制备方式是一个从大到小的过程, 主要是从块状结构到微米结构再到纳米结构的制备过程。由于MXenes二维材料具有夹心结构, 且层与层之间是由较弱的范德华力相连接, 所以通过选择性刻蚀的方式刻蚀掉中间的原子层, 就可得到目标二维结构。常见的刻蚀剂主要是含氟离子或者反应能产生氟离子的刻蚀剂, 用其进行选择刻蚀。作为一种经典的MXenes材料, 碳化钛(Ti_3C_2)是由 Ti_3AlC_2 经过氢氟酸刻蚀Al层得到(图1a)^[10], 整个过程反应如下:



反应(1)主要为产生 Ti_3C_2 的过程, 而反应(2)和(3)则表

示Al层被刻蚀掉后, Ti_3C_2 在富含羟基和氟离子的溶液中继续反应, Ti_3C_2 中裸露的钛原子容易继续被羟基和氟离子修饰, 也就是常被报道的表面终止基团。由于层与层之间的微弱相互作用, 可以通过超声促进 Ti_3C_2 分层。如 Mo_2C 纳米片可对 Mo_2Ga_2C 原材料通过此方法进行处理得到(图1b)^[13], V_2C 、 Nb_2C 等材料也可以通过此类方法得到相应的MXenes材料。

考虑到HF使用过程中的危险性, 研究人员发展了较为温和的LiF/HCl混合液作为刻蚀剂^[14]。通俗地说, 就是将 Ti_3AlC_2 粉末与LiF/HCl混合液混合, 以LiF/HCl混合液产生的HF作为刻蚀剂与 Ti_3AlC_2 反应。HF含量的多少可以通过调节LiF与HCl的比例来控制。

另一种较为温和的方式则是使用 NH_4HF_2 作为刻蚀剂, Ti_3AlC_2 中的Al层能够成功地被 NH_4HF_2 刻蚀掉, 并且插层的 NH_4^+ 阳离子和 NH_3 分子可由 NH_4HF_2 在反应中提供^[15]。

在最近的研究中, Yu等报道了一种无氟制备MXenes材料的方法, MAX相在插入剂四丁基氢氧化铵(TBAOH)存在的情况下, 以超声为辅助手段, 最终得到相应的MXenes材料(图1c)^[16]。此方法安全、简单、绿色, 为MXenes材料的制备提供了新的思路。Zada等^[17]报道了一种更为绿色、高效的制备方法。使用藻类进行对 V_2AlC 的插层和分层, 制备的 V_2C 纳米片产率可高达90%(图1d), 且具有良好的光热转换效率(48%)。Li等^[18]在高温条件下, 利用路易斯酸熔融盐与MAX相, 通过刻蚀与置换反应制备了一系列MXenes纳米材料。MXenes纳米材料在制备过程中易被氧化, 而Li等利用 N_2 , 通过微爆法制备了具有类芬顿效果的无氧化 Ti_3C_2 纳米材料^[19]。总之, 自上而下法制备MXenes纳米材料是其主要的制备方式, 并逐步向着安全、高效、简单、绿色的方向发展。

2.1.2 自下而上法

自下而上的制备方式是一个从小到大的过程, 是从原子到团簇再到纳米颗粒的过程。通过自下而上方式制备MXenes材料的报道相对较少。2015年, Xu等利用化学气相沉积法(CVD), 合成了纳米厚度、片层尺寸超过100 nm的 Mo_2C 二维晶体^[20], 合成的 Mo_2C 二维晶体表现出超导跃迁特征、各向异性与磁场取向。超导特性依赖于材料厚度, 利用同样的方法, 制备了更高质量的超薄WC和TaC晶体, 进一步扩展了MXenes家族。自下而上制备纳米级的MXenes材料还存在一定的困难, 但随着材料科学的发展, 自下而上的合成方法将逐步推进。

2.2 表面修饰

一般制备的MXenes二维纳米材料表面都含有羟基、

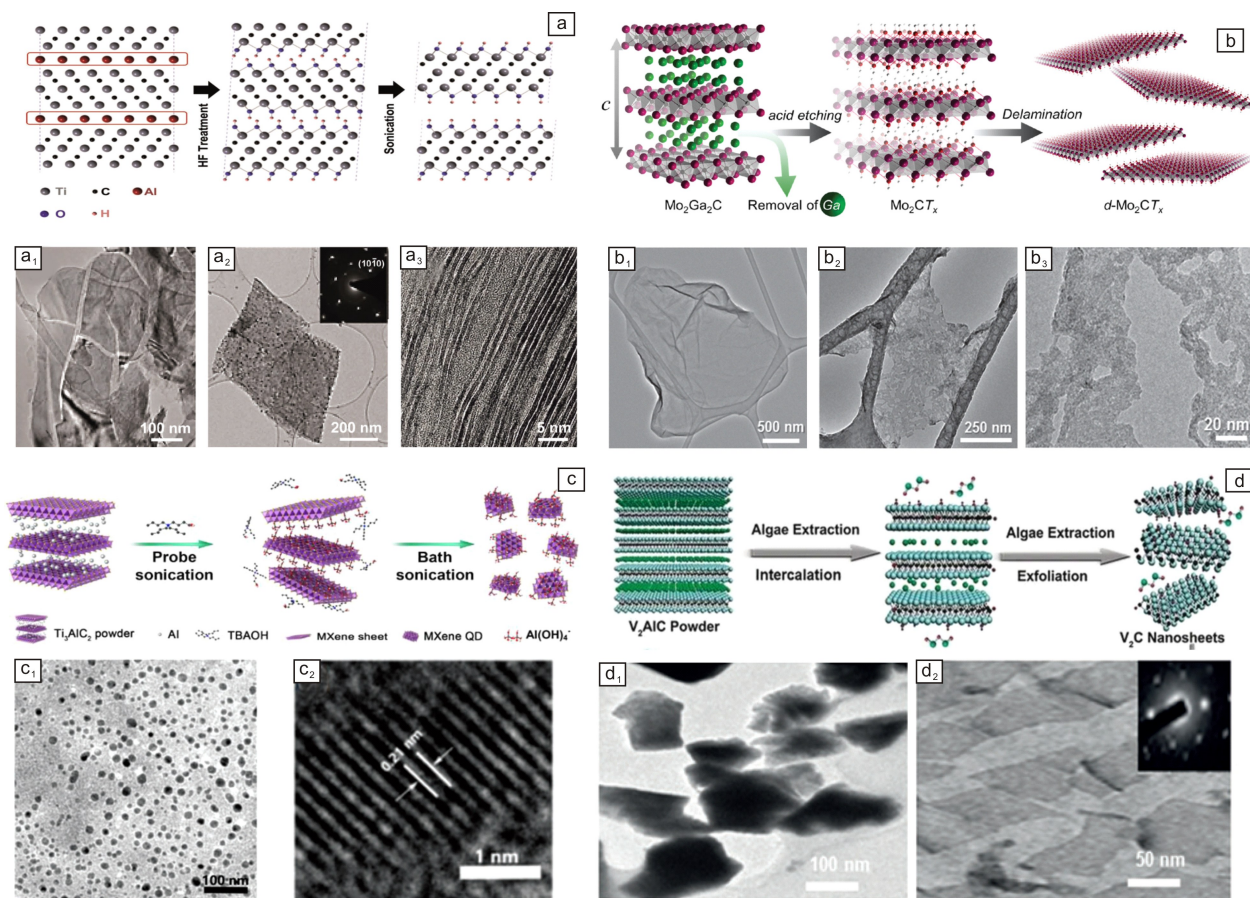


图1 MXenes 二维纳米材料合成示意图: (a) Ti_3C_2 合成过程示意图和相对应的 TEM 照片 ($a_1 \sim a_3$)^[10]; (b) Mo_2CT_x 合成与分层的示意图, 对应 Mxene 纳米片的 TEM 照片 (b_1, b_2) 和 HRTEM 照片 (b_3)^[13]; (c) MXene QDs 的制备过程示意图, 对应的 TEM 照片 (c_1) 和 HRTEM 照片 (c_2)^[16]; (d) 通过藻类提取物合成 V_2C 纳米片的示意图, 藻类提取物处理 V_2AlC 24h 和 48h 的 TEM 照片 (d_1, d_2)^[17]

Fig. 1 Synthesis of two-dimensional MXenes: (a) schematic diagram of the synthesis process for Ti_3C_2 , and the corresponding TEM images ($a_1 \sim a_3$)^[10]; (b) schematic diagram of the synthesis and delamination of Mo_2CT_x , and the corresponding TEM images (b_1, b_2) and HRTEM images (b_3) of MXene nanosheets^[13]; (c) schematic diagram of the preparation of MXene QDs, and their TEM (c_1) and HRTEM (c_2) images^[16]; (d) synthesis process of V_2C NSs by algae extraction, and the TEM images of V_2AlC treated for 24h, 48h, respectively with algae extraction (d_1, d_2)^[17]

氟离子等官能团,使其具有较好的生物相容性,但在生理环境中容易发生团聚,不能满足在生物医学方面的应用需求,如强有力的组织渗透性、稳定的血液循环和良好的靶向富集性等。因此,需要对 MXenes 材料进行修饰,修饰方式主要有非共价键连接和共价键连接两大类。

2.2.1 非共价键连接

非共价键连接主要是通过一些物理吸附、静电吸附或亲水大分子包附等方式进行的修饰。例如:天然聚合物大豆磷脂(SP),可通过物理吸附的方式修饰到 MXenes 材料的表面。经过大豆磷脂改性后的 MXenes 二维材料具有良好的生物相容性,通过尾静脉注入小鼠体内后,表现出较长的血液循环时间^[21]。此外,聚乙二醇(PEG)作

为一种经济有效的改性分子,也被广泛应用于表面修饰。聚乙二醇可通过静电吸附的方式修饰于材料表面,从而提高 MXenes 材料的亲水性^[22]。Lin 等通过聚乙烯吡咯烷酮(PVP)亲水大分子对 MXenes 表面进行包裹,成功实现了 MXenes 材料的改性,使其具有良好的水溶性和生物相容性^[23]。非共价连接的改性方式虽然简单、快捷、无化学键的形成,但结合力度太小,不够稳定,还需要发展更加稳定的连接方式提高纳米材料的生物相容性。

2.2.2 共价键连接

共价键连接主要是通过化学键的形成来实现改性分子与 MXenes 材料之间的连接。共价键连接可以使修饰过的 MXenes 材料更加稳定,并且可以控制在特定的条件下

实现键的断裂和组合。Han 等将 3-氨基丙基三乙氧基硅烷 (APTES) 作为桥梁, 实现了 MXenes 材料与聚乙二醇的成功连接^[24]。APTES 水解可以形成二氧化硅, 且表面带有大量的氨基, MXenes 材料表面的羟基和聚乙二醇中的羟基均可以与氨基进行羟氨基化反应形成稳定的化学键, 从而实现 MXenes 材料的表面改性。通过透射电子显微镜 (TEM) 可以看出 Nb₂C 纳米片生长二氧化硅壳前后的形貌变化。共价键连接主要利用了 MXenes 材料表面官能团与修饰物质之间的基团反应, 该连接方式更加稳定, 有利于其在生物医学上的应用。

3 MXenes 纳米材料的生物医学应用

3.1 生物检测

生物检测作为一种重要的检测手段, 在环境^[25]、食品^[26]、医学^[27]等方面发挥着不可替代的作用。MXenes 二维纳米材料具有大的比表面积, 且表面具有丰富的官能团, 有利于检测物质的修饰。以 MXenes 二维纳米材料为基底的生物检测被广泛用于小分子、金属离子、疾病标志物等物质的检测。Zhang 等通过荧光能量共振转移 (FRET), 实现了标志物-外泌体的检测, 对疾病监测具有重要意义 (图 2a)^[28]。首先, 二维纳米材料 MXenes 与

Cy3-CD63 aptamer 通过羟基与金属键之间的螯合作用结合在一起, 此时 Cy3-CD63 aptamer 上的荧光被猝灭。当检测液中含有外泌体时, Cy3-CD63 aptamer 会与外泌体进行特异性结合, 从而会从 MXenes 二维纳米片上脱落下来, 此时 Cy3-CD63 aptamer 上的荧光重新恢复。此方法可以检测出外泌体的个数为 $1.4 \times 10^3 \text{ mL}^{-1}$, 比传统的酶联免疫反应 (ELISA) 灵敏度高 3 个数量级 (图 2b)。利用表面等离子共振原理, 在二维纳米材料 MXenes 上修饰金纳米颗粒等物质 (图 2c), 可以实现对肿瘤标志物癌胚抗原 (CEA) 的高灵敏检测 (图 2d)^[29]。MXenes 二维材料除了在医学方面的生物检测之外, 还广泛应用于小分子和金属离子的检测。例如, MXenes 二维纳米材料对葡萄糖、亚硝酸盐等小分子的检测^[30, 31]。Rakhi 等设计了将葡萄糖氧化酶 (GOx) 固定在 Au/MXenes 纳米材料上的功能复合材料, 实现了葡萄糖的高灵敏检测^[31]。另外, Zhu 等利用金属离子掺杂 MXenes 纳米材料, 并研究了金属离子掺杂 MXenes 纳米材料对共存 Cd^{2+} 、 Pb^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Hg^{2+} 的电化学响应, 发现其灵敏度优于以往的大多数报道^[32]。以 MXenes 纳米材料为基础的生物检测正逐步应用于生活的各个方面, 并且在当今社会发挥着重要作用。

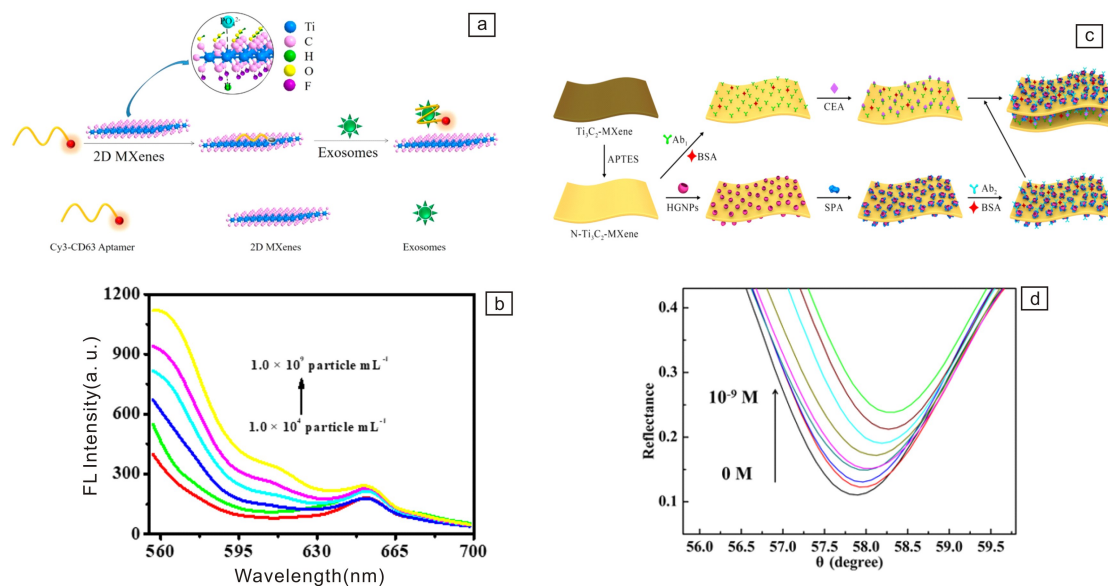


图2 MXenes 二维纳米材料用于生物检测: (a)通过能量共振转移 (FRET) 检测外泌体原理示意图^[28], (b) Cy3-CD63 aptamer + MXenes 在不同浓度外泌体中的荧光强度, (c) 表面增强拉曼传感器检测过程示意图, (d) CEA 浓度为 $10^{-15} \sim 10^{-9} \text{ mol/L}$ 时所对应的 SPR 谱图^[29]

Fig. 2 Two-dimensional MXenes used in biomedicine detection: (a) schematic diagram of detection exosomes by fluorescence resonance energy transfer (FRET), (b) FL intensities of Cy3-CD63 aptamer + MXenes in the different concentrations of exosomes^[28], (c) schematic of detection procedure of the prepared SPR biosensor, (d) SPR patterns with the CEA concentrations ranging from 10^{-15} to 10^{-9} mol/L ^[29]

3.2 生物成像

3.2.1 荧光成像

荧光成像是生物成像的一种重要方式, 在生物医学

领域中应用非常广泛。近年来, 基于二维纳米材料的荧光成像发展非常迅速, 如二硫化钼量子点、氮化硼量子点、石墨烯量子点等^[33-35]。MXenes 二维纳米材料的荧光

成像发展却较为缓慢,其主要受到荧光 MXenes 纳米材料制备技术的限制。Xue 等利用单层的 MXenes 纳米片,通过水热法一步制造了 MXenes 量子点(MQDs)^[36],并且可以通过调节反应温度控制 MQDs 的尺寸(图 3a)。制备的 MQDs 分散良好、尺寸均一、形貌均匀,生物相容性好且能进行良好的细胞荧光成像。Zhou 等成功研制了一种两亲性 MXenes 量子点的制备方法^[37],利用二甲基甲酰胺(DMF)对 MXenes 纳米材料进行溶剂热处理,所得材料在细胞中展现了良好的荧光成像效果。此外,Wang 等研发了一种基于超细 MXenes 薄片的 Ti_3C_2 新型发光纳米材料制备方法^[38],此方法主要通过在四甲基氢氧化铵(TMAOH)水溶液中温和反应的同时利用层内切割法来制备 MXenes 量子点。目前得到的荧光量子点材料主要集中在绿光段,将来可以优化工艺,开发出更多不同颜色的 MXenes 发光纳米材料应用于生物成像。

3.2.2 光声成像

光声成像(PAI)是近些年发展起来的一种新型非入

侵式成像方式,主要是将光信号转换为超声信号进行传输。光声成像较光学成像具有更多优势,如组织穿透深、损伤程度小、使用简单便捷等。高效的光声成像试剂应具有强的光学吸收,与周围组织相比显示出更突出的光声信号。MXenes 二维纳米材料在近红外区具有良好的光吸收性能和优越的光热转换效率,是一种理想的光声试剂。Dai 等利用 $\text{MnO}_x/\text{Ti}_3\text{C}_2$ -SP 纳米材料进行光声成像实时导航,并指导肿瘤的光热治疗(图 3b)^[39]。

3.2.3 X 射线计算机断层扫描成像

X 射线计算机断层扫描成像(CT)是一种非常实用的诊断成像技术,具有高分辨、无创、能生成三维图像便于观察诊断等优势,现已被广泛应用于临床诊断中。高原子序数无机材料对 X 射线有较强的吸收,可进行 CT 成像,利用 MXenes 纳米材料金属组成成分丰富这一特点, MXenes 纳米材料可独自作为一种理想的 CT 造影剂(图 3c)^[40]。

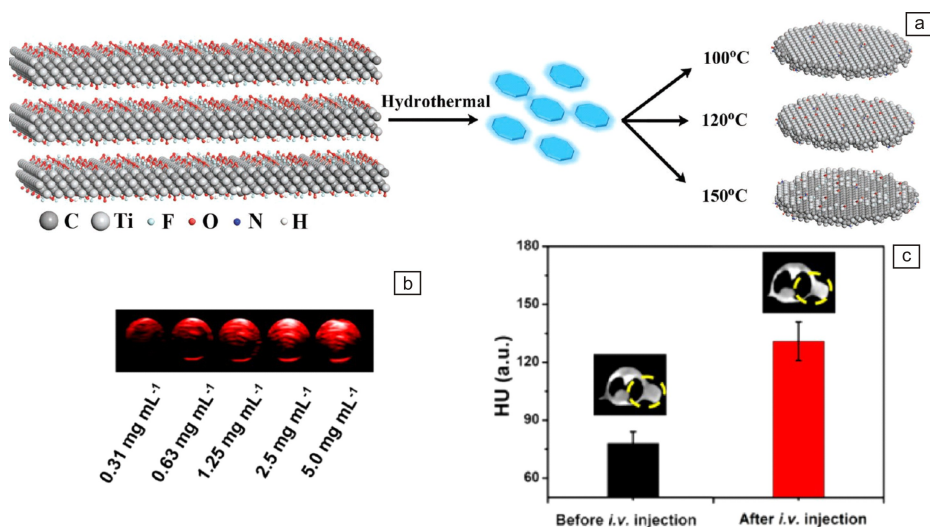


图 3 MXenes 二维纳米材料用于生物成像: (a) MQDs 的制备原理图^[36], (b) $\text{MnO}_x/\text{Ti}_3\text{C}_2$ -SP 的体外光声成像^[39], (c) 肿瘤组织静脉注射 $\text{MnO}_x/\text{Ta}_4\text{C}_3$ -SP 复合纳米片前后的 CT 成像^[40]

Fig. 3 Two-dimensional MXenes used in bioimaging: (a) schematic diagram for the preparation of MQDs^[36], (b) PA imaging by $\text{MnO}_x/\text{Ti}_3\text{C}_2$ -SP^[39], (c) CT contrasts of tumor tissue before and after intravenous injection administration of $\text{MnO}_x/\text{Ta}_4\text{C}_3$ -SP composite nanosheets^[40]

3.2.4 多模态成像

单一的成像方式远远不能满足生物医学的应用,因此近年来研究者开发了两种或两种以上的成像方式,即多模态成像。多模态成像在前期诊断和后期治疗中都可进行更好的监测并提供丰富的影像学信息,从而指导肿瘤治疗。随着生物技术的发展,基于 MXenes 二维纳米材料的多模态成像技术得到了快速的发展。Tang 等通过原位生长的方法,在 Ti_3C_2 纳米片上得到了 $\text{Ti}_3\text{C}_2@ \text{Au}$ 复合材料^[41],实现了光声成像与 CT 成像的双重成像(图 4a

和 4b),并且光声成像的灵敏度将随着金壳层的增加大大提高。利用 Ti_3C_2 纳米片负载 MnO_x 或 Fe_3O_4 纳米颗粒,也成功实现了 PAI 和磁共振成像(MRI)的双重成像,用于肿瘤治疗过程的监测。相比于单一的光声成像,PAI 与 MRI 的双重成像更清晰、更准确,并且能更好地用于肿瘤的诊疗^[39]。另外,将 Ta_4C_3 纳米片负载 MnO_x ,实现了光声成像、CT 成像和磁共振成像的三模态成像,提供了更加丰富的影像学信息,可以更准确地指导肿瘤的诊疗与治疗,如图 4c 所示^[40]。

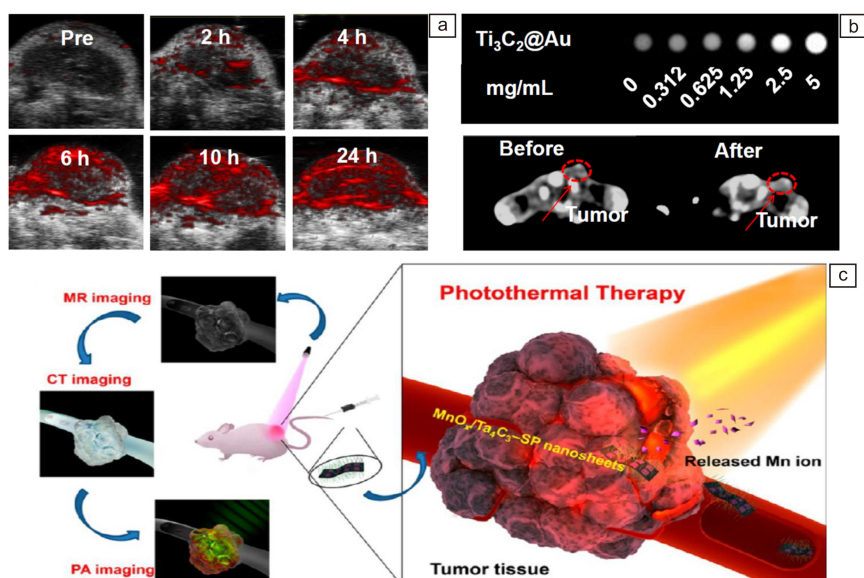


图4 MXenes 二维纳米材料用于多模态成像: (a) 肿瘤部位不同时间点的光声成像, (b) $\text{Ti}_3\text{C}_2@\text{Au}$ 在体内外的 CT 成像^[41], (c) MR/CT/PA 成像指导的光热治疗^[40]

Fig. 4 Two-dimensional MXenes used in multimodal imaging: (a) PAI images of the different time in tumor, (b) CT images of $\text{Ti}_3\text{C}_2@\text{Au}$ in vitro and in vivo^[41], (c) MR/CT/PA imaging-guided efficient PTT ablation of cancer^[40]

3.3 肿瘤治疗

3.3.1 药物载体

因为 MXenes 二维纳米材料具有独特的片层结构, 其也是一种理想的药物载体, 可以携带抗肿瘤治疗药物到达肿瘤部位, 从而在影像指导下实现精准的肿瘤药物治疗。Liu 等利用 Ti_3C_2 纳米片与阿霉素 (DOX) 表面电荷的差异, 通过静电吸附实现了肿瘤治疗药物 DOX 的附载 (图 5a 和 5b), 装载率达到 84.2%, 从而通过 Ti_3C_2 纳米片的携带运输作用到达肿瘤部位。通过肿瘤内部酸性的微环境实现敏感药物 DOX 的释放, 达到肿瘤药物治疗的目的^[42]。Han 等利用类似的方法将抗肿瘤药物 DOX 装载到经大豆磷脂修饰的 Ti_3C_2 纳米片表面, 装载率可达 211.8%, 大大提高了抗肿瘤药物到达肿瘤部位的富集量, 实现了肿瘤的药物治疗 (图 5c 和 5d)^[43]。Liu 等通过构建 $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{-Co}$ 功能纳米材料来装载 DOX, 实现了纳米材料的磁靶向和微酸响应与热响应控制的药物精准释放^[44]。目前大部分的药物附载都是通过静电吸附或物理吸附等非共价键连接的方式, 药物容易脱落、药物释放不可控等问题严重限制了 MXenes 纳米材料作为药物载体在肿瘤治疗这一方面的应用, 因此药物的可控释放与共价连接等方面还需要进一步研究。

3.3.2 光热治疗

光热治疗 (PTT) 作为一种新型的微创或无创治疗方式, 对癌症治疗具有重要意义。其主要是利用光吸收性

较强的物质, 使之在激光照射下将光能转化成热能, 从而利用过高热杀死肿瘤细胞。随着材料科学的发展, 各种新型光热试剂逐渐被用到光热治疗中。MXenes 二维纳米材料具有强的近红外吸收性能, 是一种理想的光热试剂。Lin 等制备了粒径约为 150 nm 的 Ti_3C_2 纳米片, 经大豆磷脂修饰之后, 具有良好的水溶性和生物相容性。将其经过尾静脉注射到小鼠体内, 经血液循环到达肿瘤部位, 然后使用近红外激光 (波长 808 nm) 照射进行光热治疗^[21]。治疗结果显示, 注射 Ti_3C_2 纳米片并进行激光照射的小鼠肿瘤消失, 而未注射 Ti_3C_2 纳米片的小鼠肿瘤没有明显改变 (图 6a~6c)。Lin 等利用另一种 MXenes 碳化铌纳米材料实现了在不同的近红外激光下对肿瘤的光热治疗 (图 6d)^[23]。近红外 II (NIR II, 激光波长 1000~1300 nm) 相比于近红外 I (NIR I, 激光波长 700~1000 nm) 具有更深的组织穿透深度。将 MXenes 碳化铌纳米材料经尾静脉注射到小鼠体内, 使用 NIR I (808 nm) 和 NIR II (1064 nm) 两个不同波长的激光对肿瘤进行光热治疗, 结果发现, 经 NIR II 照射的小鼠肿瘤治疗情况比 NIR I 的更加有效。这主要是由于在同样的肿瘤富集量情况下, NIR II 具有更深的组织穿透能力 (图 6e)。Shao 等制备的 TiN 纳米材料在 NIR I 和 NIR II 下具备同样优良的吸收性, 在肿瘤治疗中, 利用 NIR I 和 NIR II 激光照射均得到了良好的治疗效果^[45]。

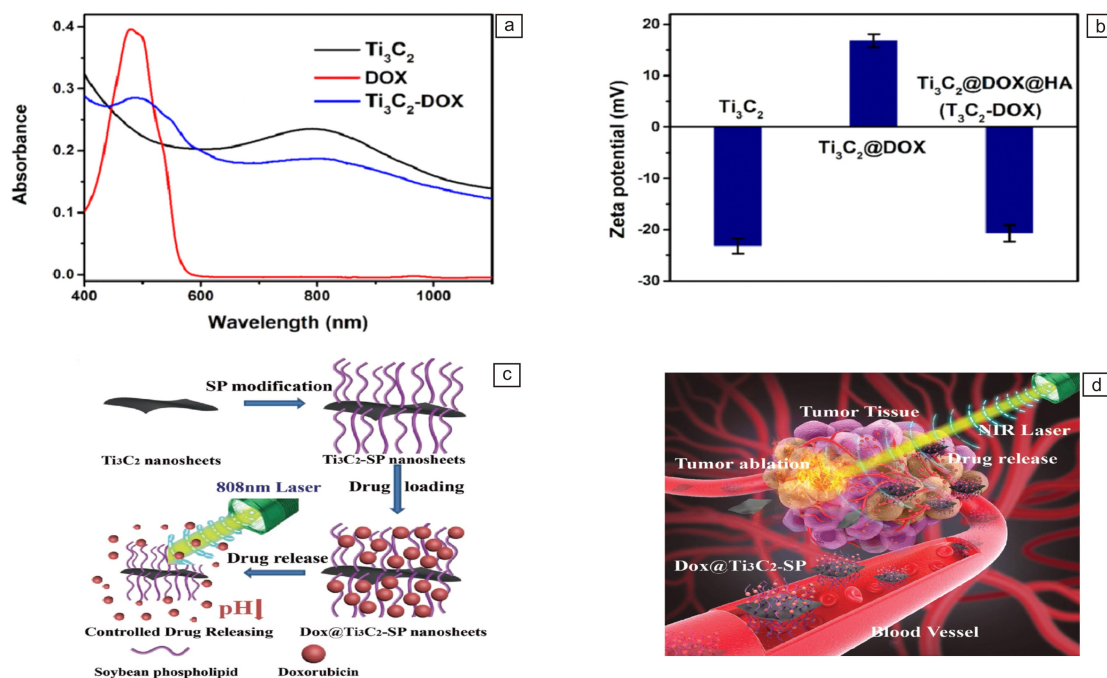


图 5 MXenes 二维纳米材料用于药物载体研究: (a) Ti_3C_2 、DOX 和 $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{-DOX}$ 的紫外吸收图谱, (b) Ti_3C_2 、 $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{@DOX}$ 和 $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{@DOX@HA}$ ($\text{Ti}_3\text{C}_2\text{-DOX}$) 的电位电势图^[42], (c) Ti_3C_2 纳米片的表面修饰及药物释放, (d) 以 Ti_3C_2 为基础的藥物释放系统在体内光热与化学治疗的示意图^[43]

Fig. 5 Two-dimensional MXenes used in drug delivery: (a) the UV-vis absorption spectra of Ti_3C_2 , DOX and $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{-DOX}$, (b) zeta potentials of Ti_3C_2 , $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{@DOX}$, and $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{@DOX@HA}$ ($\text{Ti}_3\text{C}_2\text{-DOX}$)^[42], (c) scheme of surface modification and drug releasing of Ti_3C_2 nanosheets, (d) schematic diagram of Ti_3C_2 -based drug delivery system^[43]

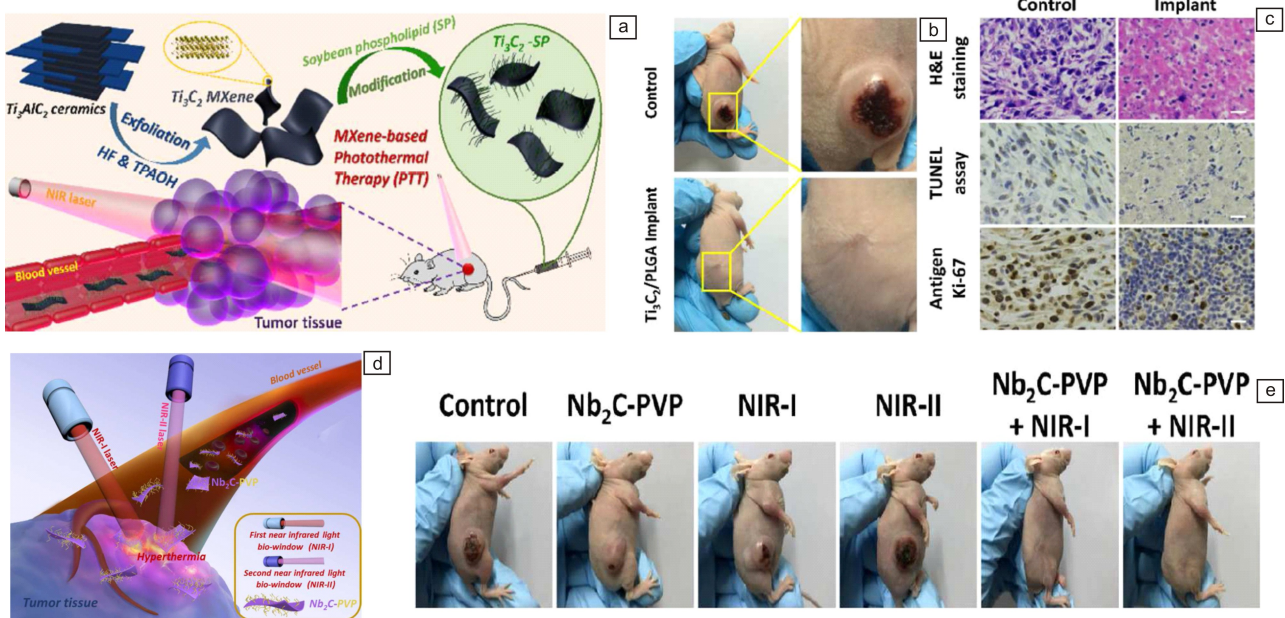


图 6 MXenes 二维纳米材料用于光热治疗研究: (a) Ti_3C_2 纳米片用于肿瘤的光热治疗, (b) 不同治疗的肿瘤部位图像, (c) 不同切片染色的光学显微照片^[21], (d) Nb_2C 在 NIR-I 和 NIR-II 窗口的的光热治疗示意图, (e) 不同治疗 16 天后肿瘤部位的光学照片^[23]

Fig. 6 Two-dimensional MXenes used in PTT ablation: (a) schematic of Ti_3C_2 nanosheets for PTT of the tumor, (b) photographs of the tumor region in different therapy, (c) different section staining^[21], (d) schematic diagram of Nb_2C for photothermal therapy in different bio-windows, (e) photographs of the tumor regions in 16 days after different treatments^[23]

3.3.3 光动力治疗

光动力治疗方式是通过光敏剂在激光的照射下使之产生活性氧(ROS)从而杀死肿瘤细胞^[46]。二维纳米材料中,石墨烯量子点、黑磷纳米材料等都可用于光动力治疗,而MXenes二维纳米材料近期也逐渐被用于光动力治疗。Liu等用激光照射 Ti_3C_2 纳米片,并用1,3-二苯基异苯并咪唑(DPBF)检测ROS的产生情况,结果显示, Ti_3C_2 纳米片在激光的照射下产生了活性氧^[42]。单线态氧($^1\text{O}_2$)的产生主要是电子从 Ti_3C_2 到三线态氧($^3\text{O}_2$)的能量转移,其原理与黑磷、石墨烯量子点的光动力作用类似。注射 Ti_3C_2 纳米片并在激光照射下的实验组,肿瘤治疗效果较其他组有明显的效果。

3.3.4 联合治疗

同成像方式一样,单一的肿瘤治疗方式一般很难满足治疗的需要,因此多种治疗方式的联合治疗给肿瘤治疗带来了更大的希望。基于MXenes二维纳米材料的联合治疗有多种。首先,以光热与化疗药物的结合。化疗在临床应用中使用较为普遍,但化疗药物有较大的副作用,

且肿瘤部位吸收较为缓慢。在MXenes二维纳米材料的携带与光照的作用下,可以减少其副作用并提高肿瘤部位细胞对化疗药物的摄取。Han等利用 Ti_3C_2 纳米片携带抗肿瘤药物DOX对肿瘤进行治疗,结果显示,DOX@ Ti_3C_2 -SP+Laser组肿瘤治疗效果最佳^[43]。通过电离辐射来诱导细胞DNA损伤从而使细胞凋亡的放疗也可以与光热治疗结合。肿瘤部位氧含量低,这大大限制了放疗的结果,而光热治疗可以促进血液的循环,增加氧含量,从而促进了放疗的治疗疗效。Tang等构建了 Ti_3C_2 @Au功能纳米材料^[41],实现了光热治疗与放射治疗(RT)的联合治疗,并且 Ti_3C_2 @Au+PTT+RT的治疗效果相较于其他治疗组最为优异(图7a和7b)。最后,利用MXenes二维纳米材料实现两种以上的联合治疗方式,提高肿瘤治疗的效率,并降低药物自身的毒副作用。Liu等通过静电作用在 Ti_3C_2 纳米片上吸附治疗药物阿霉素(DOX),实现光热-光动力-化疗的联合治疗方式(图7c)^[42],治疗组治疗效果非常明显(图7d)。联合治疗的方式可以避免单一治疗方式的劣势,提高肿瘤的治疗效果。

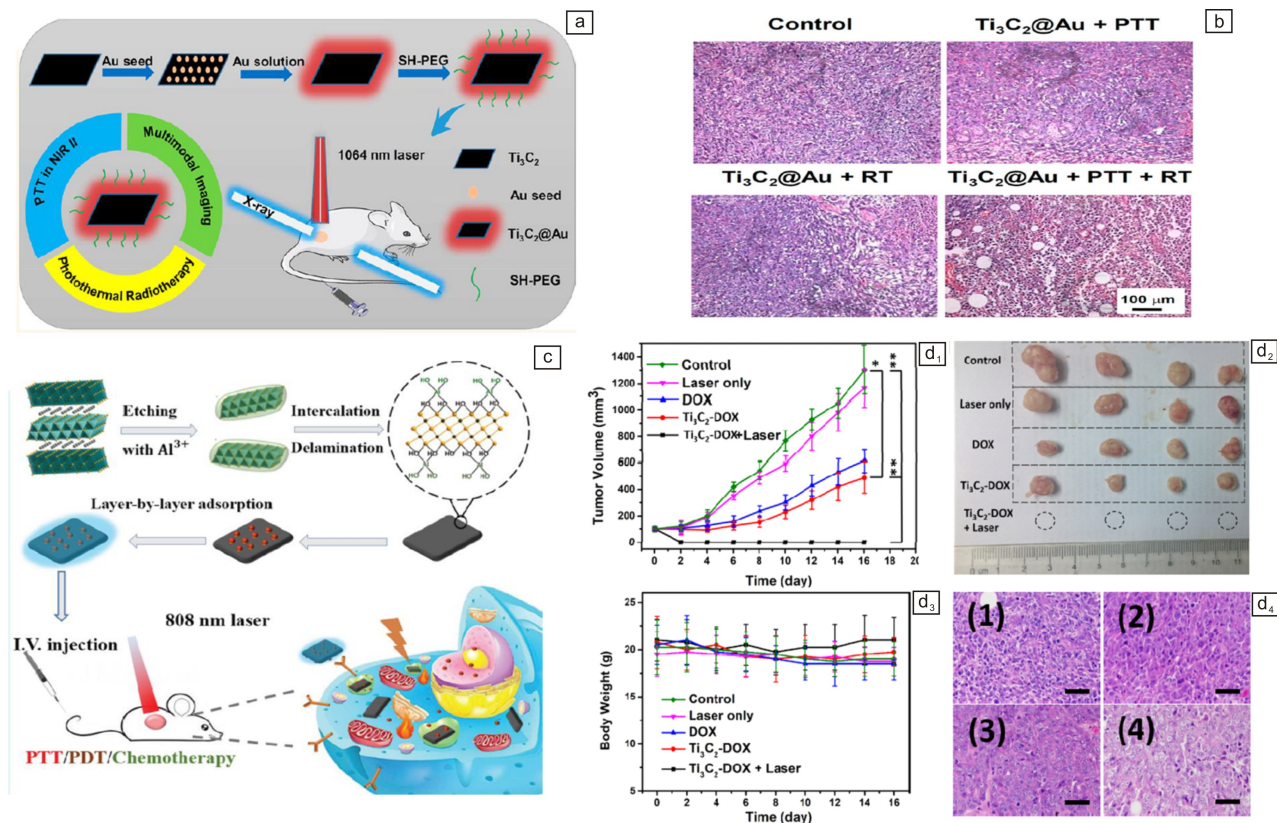


图7 MXenes 二维纳米材料用于协同治疗: (a) Ti_3C_2 @Au 诊疗功能示意图; (b) 不同治疗后肿瘤的 H&E 切片染色^[41]; (c) 制备基于 Ti_3C_2 纳米平台的光动力/光热/化疗的肿瘤协同治疗; (d) 肿瘤协同治疗效果: (d1) 肿瘤生长曲线, (d2) 肿瘤治疗后的照片, (d3) 治疗期间小鼠体重变化曲线, (d4) 肿瘤 H&E 切片: 对照(i), 单纯激光(ii), DOX(iii), Ti_3C_2 -DOX(vi)^[42]

Fig. 7 Two-dimensional MXenes used in synergistic therapy: (a) Schematic diagram of the Ti_3C_2 @Au; (b) The tumor H&E staining in different treatments^[41]; (c) Schematic illustration of the preparation of Ti_3C_2 -Based nanoplateform and the synergistic photodynamic / photothermal / chemotherapy of tumor; (d) Effect of tumor synergistic therapy: (d1) tumor growth curves, (d2) digital photos of tumors after treatment, (d3) body-weight change curves of mice during treatment, (d4) the H&E staining of tumor: control (i), laser only (ii), DOX (iii), Ti_3C_2 -DOX (vi)^[42]

4 MXenes 纳米材料的生物安全性研究

纳米材料的生物毒性、生物降解性、生物代谢等安全性问题,都是决定其能否应用于纳米生物医学的前提。MXenes 是一种新型的二维纳米材料,实验研究表明,大部分 MXenes 纳米材料的毒性低、生物降解性好,并且可以代谢排出体外。Feng 等通过酸刻蚀的方法制备了 Mo_2C 纳米片,并研究了不同的 pH 值(3.4~11.4)下 Mo_2C 纳米片在磷酸缓冲盐溶液(PBS)中的降解程度^[47]。从图 8a 可以看出,在碱性条件下 Mo_2C 纳米片分解得最快,而在人体正常 pH 值下(~ 7.4)基本上经过 24 h 就降解完

全。透射电镜(TEM)更加直观地证实了 Mo_2C 纳米片的分解过程(图 8b)。此外,将 Mo_2C 纳米片置于含有 10% FBS 的 1640 培养基溶液中,同样发现 Mo_2C 纳米片具有良好的生物降解性。 Mo_2C 纳米片的生物毒性通过小鼠的体重、饮食、排泄、精神状态以及后续的组织切片、血生化及血常规等进行观察,没有发现明显异常,进一步证实了所合成的可降解 Mo_2C 纳米片具有良好的生物安全性。此外,对于 Nb_2C 二维纳米材料,细胞水平与活体水平都很好地证实了 Nb_2C 纳米材料没有明显的毒性^[23]。因此,部分 MXenes 纳米材料毒性低、可降解,是一类十分有潜力的生物纳米材料。

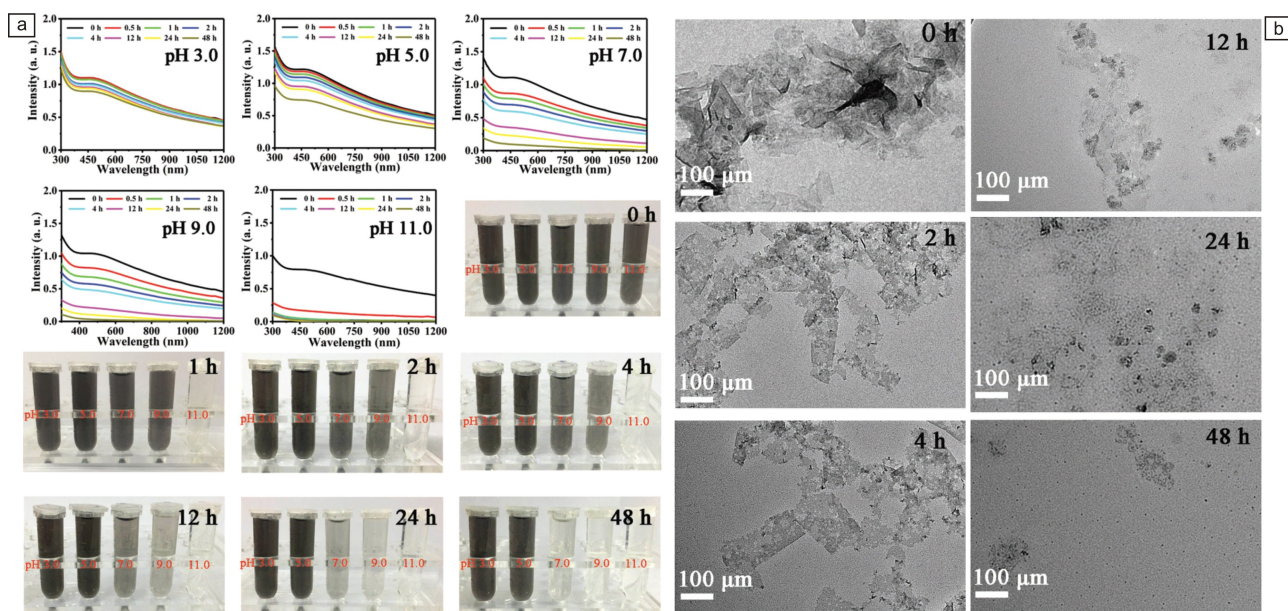


图 8 MXenes 二维纳米材料的生物安全性^[47]: (a) Mo_2C -PVA 纳米片在不同 pH 值(3.4~11.4)的 PBS 中不同时间点的紫外吸收图谱和相应的光学照片, (b) Mo_2C -PVA 纳米片在 PBS($\text{pH}=7.4$)中不同时间的 TEM 照片

Fig. 8 The biosafety of two-dimensional MXenes: (a) degradation process of Mo_2C -PVA nanoflakes dispersed in PBS with different pH values ranging from 3.4 to 11.4, as observed by UV-vis-NIR absorption spectra and corresponding digital photographs at a series of designed time points, (b) TEM images of the degradation product of Mo_2C -PVA incubated in PBS ($\text{pH } 7.4$) at various time points

5 结 语

综上所述, MXenes 纳米材料作为二维纳米材料家族中的一位新秀,在纳米生物医学方面得到了快速发展。本文简要介绍了 MXenes 纳米材料包括过渡金属碳化物、氮化物和碳氮化合物在生物医学方面的应用。与传统的二维材料类似,这些 MXenes 纳米材料有着比表面积大、近红外吸收强等优点,所不同的是其组成成分可调,并且部分可以被氧化从而实现生物降解,在肿瘤高效治疗

方面发挥了重要作用。

虽然近年来大量的研究表明 MXenes 纳米材料具有重要的应用前景,但是目前还存在诸多的问题。如应着力发展更加安全、高效、简单、绿色的制备方式,摒弃危险低效的含氟制备方式;在表面修饰问题上应更加注重共价连接的修饰方法,避免通过静电吸附和物理吸附的非共价连接方式,这样在药物运载方面也可以实现药物释放的可控性,减小副作用;在肿瘤治疗方面应实现多模态成像与联合治疗方式的结合,避免单一成像与单一

治疗的短板。此外,材料的生物安全性仍然是非常重要的一部分。虽然大部分实验显示 MXenes 纳米材料毒性低、可降解,但是降解产物的毒性仍然需要进一步研究。在未来的研究中应更加注重这些现实的问题。相信随着科技发展和人们的不懈努力, MXenes 二维纳米材料在生物医学方面将发挥它独特的优势,为癌症的早期诊断与治疗提供新的可能。

参考文献 References

- [1] NOVOSELOV K S, GEIM A K, MOROZOV S V, *et al.* Science[J], 2004, 306(5696): 666-669.
- [2] CHENG L, WANG X W, GONG F, *et al.* Advance Materials[J], 2019, 32(13): e1902333.
- [3] 秦涛, 常恬, 张文, 蒋丽娟, 等. 中国材料进展[J], 2019, 38(10): 1023-1029.
QIN T, CHANG T, ZHANG W, *et al.* Materials China[J], 2019, 38(10): 1023-1029.
- [4] 刘腾, 程亮, 刘庄. 化学学报[J], 2015, 73(9): 902-912.
LIU T, CHENG L, LIU Z. Acta Chimica Sinica[J], 2015, 73(9): 902-912.
- [5] HUANG K, LI Z J, LIN J, *et al.* Chemical Society Reviews[J], 2018, 47(14): 5109-5124.
- [6] WANG X W, CHENG L. Nanoscale[J], 2019, 11(34): 15685-15708.
- [7] PANG J, MENDES R G, BACHMATIUK A, *et al.* Chemical Society Reviews[J], 2019, 48(1): 72-133.
- [8] RASOOL K, PANDEY R P, RASHEED P A, *et al.* Materials Today[J], 2019, 30: 80-102.
- [9] LI Z, WU Y. Small[J], 2019, 15(29): e1804736.
- [10] NAGUIB M, KURTOGLU M, PRESSER V, *et al.* Advance Materials[J], 2011, 23(37): 4248-4253.
- [11] AIERKEN Y, SEVIK C, GÜLSEREN O, *et al.* Journal of Materials Chemistry A[J], 2018, 6(5): 2337-2345.
- [12] HUANG H Y, JIANG R M, FENG Y L, *et al.* Nanoscale[J], 2020, 12(3): 1325-1338.
- [13] HALIM J, KOTA S, LUKATSKAYA M R, *et al.* Advanced Functional Materials[J], 2016, 26(18): 3118-3127.
- [14] KHAZAEI M, RANJBAR A, ARAI M, *et al.* Journal of Materials Chemistry C[J], 2017, 5(10): 2488-2503.
- [15] YAN J, REN C E, MALESKI K, *et al.* Advanced Functional Materials[J], 2017, 27(30): 1701264.
- [16] YU X, CAI X, CUI H, *et al.* Nanoscale[J], 2017, 9(45): 17859-17864.
- [17] ZADA S, DAI W, KAI Z, *et al.* Angewandte Chemie International Edition[J], 2020, 59(16): 6601-6606.
- [18] LI Y, SHAO H, LIN Z, *et al.* Nature Materials[J], 2020, 19: 894-899.
- [19] LI X, LIU F, HUANG D, *et al.* Advanced Functional Materials[J], 2020, 30(24): 2000308.
- [20] XU C, WANG L, LIU Z, *et al.* Nature Materials[J], 2015, 14(11): 1135-1141.
- [21] LIN H, WANG X G, YU L D, *et al.* Nano Letters[J], 2017, 17(1): 384-391.
- [22] XUAN J N, WANG Z Q, CHEN Y Y, *et al.* Angewandte Chemie International Edition[J], 2016, 55(47): 1-7.
- [23] LIN H, GAO S S, DAI C, *et al.* Journal of the American Chemical Society[J], 2017, 139(45): 16235-16247.
- [24] HAN X X, JING X X, YANG D Y, *et al.* Theranostics[J], 2018, 8(16): 4491-4508.
- [25] LOTFI R, NAGUIB M, YILMAZ D E, *et al.* Journal of Materials Chemistry A[J], 2018, 6(26): 12733-12743.
- [26] ZHENG W S, ZENG L W, CHEN Y P. Analytical Chemistry[J], 2020, 92(3): 2787-2793.
- [27] YUAN C, DENG Y T, LI X M, *et al.* Analytical Chemistry[J], 2018, 90(13): 8178-8187.
- [28] ZHANG Q X, WANG F X, ZHANG H, *et al.* Analytical Chemistry[J], 2018, 90(21): 12737-12744.
- [29] WU Q, LI N, WANG Y, *et al.* Analytical Chemistry[J], 2020, 92(4): 3354-3360.
- [30] LIU H, DUAN C, YANG C, *et al.* Sensors and Actuators B: Chemical[J], 2015, 218(31): 60-66.
- [31] RAKHI R B, NAYUK P, XIA C, *et al.* Scientific Reports[J], 2016, 6: 36422.
- [32] ZHU X, LIU B, HOU H, *et al.* Electrochimica Acta[J], 2017, 248(10): 46-57.
- [33] HUANG H, LIU M, TUO X, *et al.* Materials Science and Engineering: C[J], 2018, 91: 631-637.
- [34] LIN L, XU Y, ZHANG S, *et al.* Small[J], 2014, 10(1): 60-65.
- [35] DAI W, DONG H, FUGETSU B, *et al.* Small[J], 2015, 11(33): 4158-4164.
- [36] XUE Q, ZHANG H J, ZHU M S, *et al.* Advance Materials[J], 2017, 29(15): 1604847.
- [37] ZHOU L, WU F, YU J, *et al.* Carbon[J], 2017, 118: 50-57.
- [38] WANG Z Q, XUAN J N, ZHAO Z G, *et al.* ACS Nano[J], 2017, 11(11): 11559-11565.
- [39] DAI C, LIN H, XU G, *et al.* Chemistry of Materials[J], 2017, 29(20): 8637-8652.
- [40] DAI C, CHEN Y, JING X X, *et al.* ACS Nano[J], 2017, 11(12): 12696-12712.

- [41] TANG W T, DONG Z L, ZHANG R, *et al.* ACS Nano[J], 2019, 13 (1): 284-294.
- [42] LIU G Y, ZOU J H, TANG Q Y, *et al.* ACS Applied Materials and Interfaces[J], 2017, 9(46): 40077-40086.
- [43] HAN X, HUANG J, LIN H, *et al.* Advance Healthcare Materials[J], 2018, 7(9): e1701394.
- [44] LIU Y, HAN Q, YANG W, *et al.* Materials Science and Engineering: C[J], 2020, 116: 111212.
- [45] SHAO J, ZHANG J, JIANG C, *et al.* Chemical Engineering Journal [J], 2020, 400: 126009.
- [46] 刘平平, 刘功远, 董晓臣. 中国材料进展[J], 2017, 36(2): 88-94.
- LIU P P, LIU G Y, DONG X C. Materials China[J], 2017, 36(2): 88-94.
- [47] FENG W, WANG R, ZHOU Y, *et al.* Advanced Functional Materials [J], 2019, 29(22): 1901942.

(编辑 张雨明)



特约撰稿人吴 琛



特约撰稿人张 侃



特约撰稿人程 亮

吴 琛: 女, 1985 年生, 本科毕业于上海交通大学材料科学与工程专业, 博士毕业于牛津大学材料科学专业, 现为浙江大学副教授、博导。专注于磁性复合材料设计、制备及性能调控的基础理论和应用研究。在 *Acta Mater* 等期刊发表 SCI 论文 54 篇, 篇均影响因子 5.25, 篇均他引 17 次。其中, 第一/通讯

作者论文 36 篇, 并获 *J Mater Chem C* 和 *Chem-Eur J* 封面论文亮点报道。受 Springer 出版社邀请, 撰写英文专著 1 章。作为主要发明人, 授权国家发明专利 26 项。荣获 2016 年国家技术发明二等奖 (排名第 2), 2018 年浙江省科技进步一等奖 (排名第 8), 2020 年 IFAM 优秀青年科学家奖和中共中央、

国务院、中央军委联合颁发的“庆祝中华人民共和国成立 70 周年”纪念章。

张 侃: 男, 1985 年生, 吉林大学“唐敖庆学者”英才岗位教授, 博士生导师。从事超硬薄膜材料的研究, 作为负责人承担国家自然科学基金面上项目、青年基金及国家重点研发计划专题等 10 余项课题。在

Acta Mater, *JPCL*, *ACS Appl Mater Interfaces* 等期刊发表 SCI 论文 60 余篇, 授权发明专利 14 项。2017 年获得吉林省优秀青年人才基金, 同年入选吉林省重大科技项目研发人才团队, 2019 年入选吉林大学“励新计划”(优秀青年教师重点培养计划)。目前担任波兰科学中心的海外评审专家以及 *ACS Appl Mater Interfaces*, *Materials and Design*, *Appl Surf Sci* 等近 20 个期刊的审稿人, 2018 年获 *Applied Surface Science* 杰出审稿人。荣获 2020 新材料国际发展趋势论高层论坛“IFAM 优秀青年科学家奖”。

程 亮: 男, 1983 年生,

理学博士, 苏州大学教授, 博士生导师。近年来从材料科学领域出发, 结合多学科交叉研究的优势, 在纳米生物医学等领域从事科学研究。发展了多种无机纳米材料及其复合功能纳米材料, 利用其独特的光学、磁学和 X-射线吸收等性质, 探索了针对肿瘤影像导航下的肿瘤光学治疗、放射治疗、声动力治疗和联合治疗, 并证明了这些功能材料在实现精准治疗和提高肿瘤治疗的特异性等方面具有独特的优势。发表学术论文 160 篇, 论文 SCI 总他引 15 000 次, SCI “H-index”为 58。入选全球高被引科学家和中国高被引学者。