

特约专栏

水滑石纳米材料在生物医学领域中的研究进展

吴捷, 王莉, 唐薇, 程亮

(苏州大学功能纳米与软物质研究院 苏州纳米科技协同创新中心, 江苏 苏州 215123)

摘要: 在公众健康意识不断提高的背景下, 二维纳米材料因其独特的各向异性和大的比表面积, 已在各种生物医学应用中得到了广泛的探索。水滑石纳米材料即层状双氢氧化物(layered double hydroxides, LDHs)具有多种物理化学优势, 包括优异的生物相容性、pH 敏感的生物降解性、高度可调的化学成分和结构, 并且易于与其他材料形成复合材料, 在生物医学应用中显示出巨大的前景。总结了基于 LDHs 的纳米材料在生物医学应用方面的最新进展。首先讨论了 LDHs 基纳米材料的定义及其制备方法; 然后系统地描述了 LDHs 在生物医学应用中的巨大潜力, 重点从癌症治疗、抗菌、骨修复和生物传感等生物领域进行了全面的阐述; 最后, 在当前技术水平的基础上, 对这个快速兴起的领域面临的挑战和未来发展战略做出了展望, 期望能推动其让患者受益的生物医学应用。

关键词: 水滑石; 生物纳米材料; 肿瘤治疗; 抗菌; 骨修复

中图分类号: TB33; TB383.1; R318.08 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-3962(2022)09-0749-09

引用格式: 吴捷, 王莉, 唐薇, 等. 水滑石纳米材料在生物医学领域中的研究进展[J]. 中国材料进展, 2022, 41(9): 749-757.

WU J, WANG L, TANG W, *et al.* Development of Hydrotalcite Nanomaterials in Biomedical Application[J]. Materials China, 2022, 41(9): 749-757.

Development of Hydrotalcite Nanomaterials in Biomedical Application

WU Jie, WANG Li, TANG Wei, CHENG Liang

(Suzhou Nanotechnology Collaborative Innovation Center, Institute of Functional Nanotechnology and Soft Matter, Soochow University, Suzhou 215123, China)

Abstract: Against the backdrop of increasing public health awareness, two-dimensional nanomaterials have been extensively explored in various biomedical applications due to their unique anisotropy and large specific surface area properties. Layered double hydroxides (LDHs), also named hydrotalcite nanomaterials, have multiple physicochemical advantages, including excellent biocompatibility, pH-sensitive biodegradability, highly tunable chemical composition and structure, and easy to form composites with other materials, showing great promise in biomedical applications. In this review, we summarize recent advances in LDHs-based nanomaterials for biomedical applications. First, the material definition of LDHs-based nanomaterials and their preparation methods are discussed. We then systematically describe the great potential of LDHs for biomedical applications, focusing on comprehensive elaboration in biological fields such as cancer therapy, antibacterial, tissue engineering repair, and biosensing. Finally, building on the current state of the art, we provide insights into the challenges and future development strategies of this rapidly emerging field, which we expect to advance into biomedical applications that benefit patients.

Key words: hydrotalcite; biological nanomaterials; tumor therapy; antibacterial; bone repair

收稿日期: 2022-08-11 修回日期: 2022-09-02

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(U20A20254, 52072253);

江苏省自然科学基金杰出青年基金项目(BK20211544)

第一作者: 吴捷, 男, 1999 年生, 硕士研究生

通讯作者: 程亮, 男, 1983 年生, 教授, 博士生导师,

Email: lcheng2@suda.edu.cn

DOI: 10.7502/j.issn.1674-3962.202208009

1 前言

二维(two dimensional, 2D)层状材料因独特的物理化学性质而成为目前的研究热点^[1, 2]。它们独特的各向异性和大的比表面积使其广泛应用在众多的研究领域中, 例如光电子学、催化、压电器件、环境治理、能量存储

和转换以及生物医学领域^[1, 3, 4]。其中,水滑石纳米材料即层状双氢氧化物(layered double hydroxides, LDHs)近年来引起了研究人员的广泛关注^[5-9]。LDHs是由带正电荷的共边八面体配位金属氢氧化物层板、层板间的阴离子和水分子组成,通式为 $[M_{1-x}^{2+}M_x^{3+}(\text{OH})_2]^{+} [A^n]_{x/n} \cdot m\text{H}_2\text{O}$ 。其中, M^{2+} 和 M^{3+} 代表LDHs中的二价和三价金属阳离子,如 Mg^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Al^{3+} 等; A^n 代表夹层中的可交换阴离子,如 CO_3^{2-} 、 NO_3^- 、 OH^- 等^[10-13]。LDHs的层板表面富含大量羟基基团,进而和层间阴离子通过静电和氢键相互作用结合在一起,形成层状结构^[14]。LDHs特殊的结构特点使其具有多种金属离子特性,并且金属阳离子层和层间离子的组成可以灵活变换^[15]。例如,以 Mg^{2+} 和 Al^{3+} 作为金属阳离子的 MgAl-LDHs ,其阳离子还可以被其他的阳离子替代,如 Zn^{2+} 、 Co^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Mn^{2+} 、 Fe^{2+} 作为二价阳离子,以及 Cr^{3+} 、 Co^{3+} 、 Fe^{3+} 、 V^{3+} 、 Y^{3+} 、 Mn^{3+} 、 Ga^{3+} 甚至镧系元素作为三价阳离子^[16]。类似地,层板间也可以插层多种阴离子,包括无机和有机阴离子、配合物、多金属氧酸盐和生物分子。在一些特殊情况下, M^{2+} 位点也可以被 Li^+ 和 Na^+ 取代, M^{3+} 位点可以被 M^{4+} 阳离子取代^[17, 18]。因此,利用LDHs层板元素可调的特点,可以实现具有特定功能的纳米材料的设计。

LDHs的制备方法简单,共沉淀法是目前最常用的制备方法^[19]。通过金属盐如硝酸盐、硫酸盐、氯化物、碳酸盐等的混合溶液与碱如氢氧化钠、氨水、氢氧化钾等溶液发生沉淀反应,然后将沉淀物在一定条件下转化为LDHs晶体。这种方法的优势在于产率高、成本低且利于大规模生产,同时可以调节共沉淀 M^{2+} 和 M^{3+} 的比例,制备不同 $n(M^{2+})/n(M^{3+})$ 比例的一系列LDHs。此外,共沉淀法还能通过选择不同种类的合成原料,使层间穿插不同阴离子,得到阳离子相同而阴离子不同的水滑石。除了共沉淀法,模板法、阴离子交换法以及自上而下剥离法也是LDHs的制备方法,它们都有各自的优缺点。如模板法是以某种有机物的本体或者其聚合物作为模板,用该模板与溶液反应物在液相界面反应,从而形成水滑石模板复合体。模板法可以实现产物尺寸的精准控制,且实验装置简单、合成条件温和。但这种方法制得的产物比表面积大,微观形态比较粗糙。阴离子交换法显著的优点是可以灵活地选择不同离子,从而得到不同结构和功能的离子插层水滑石材料,但该方法对反应条件要求比较严格,易引入杂质离子^[20]。剥离法则是借助超声以及分散剂(如甲醇、水、氯仿等)削弱水滑石层板间作用力,从而得到小尺寸的水滑石。剥离法操作简单、所得产物尺寸均一,但存在耗时长、分散剂有毒且去除较难的问题^[21]。

LDHs因具有上述的层间阴离子可调性,进而也具有

可调的限域效应,可以将层间阴离子限制在LDHs层板中,是一类具有广阔应用前景的载体材料^[22]。它能够实现高载药量并保持药物的生物活性,从而作为有效的药物载体、生物活性催化剂以及多功能生物诊疗试剂^[23-26]。此外,以LDHs纳米材料为主体,通过插层组装的方法可以构建一系列新型插层结构的医学诊疗材料,实现结构调控、性能强化的目的。进而通过改变主体层板金属元素组成和层间客体种类和含量,获得功能可调的新型药物材料^[27]。本文主要总结了LDHs纳米材料在生物医学领域的应用(图1),重点从肿瘤治疗、抗菌、骨修复等几个方面阐述,并指出了其在各领域的优势和不足,最后对LDHs纳米复合材料在生物医学领域的未来发展进行了总结与展望。

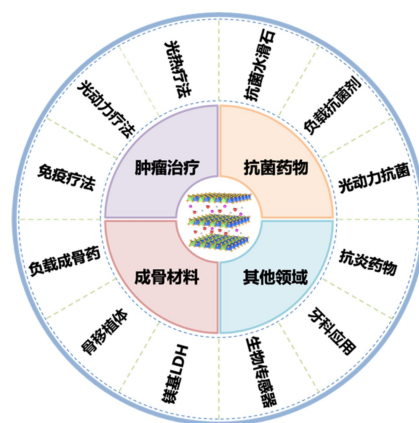


图1 层状双氢氧化物(LDHs)在医学领域中的应用

Fig. 1 Bioapplication of layered double hydroxides (LDHs) in medical field

2 水滑石在肿瘤治疗中的应用

2.1 光热治疗(PTT)

光热治疗(photothermal therapy, PTT)是一种通过光激发发热以达到局部高温消融肿瘤的方法,已被认为是一种无创且副作用小的癌症治疗策略^[28]。在PTT中,光敏剂是其最关键的因素。光敏剂能有效地将光能转化为热能,从而对肿瘤进行热消融^[29]。相关研究表明,材料的缺陷结构对其作为PTT光敏剂的光热转化性能起到重要作用^[30]。LDHs自身具有的缺陷结构以及它的层板金属组成可调、层间阴离子可调、层板尺寸及厚度可调等特性,使之可以用作光敏剂将光能转化为热能,进而实现肿瘤的光热治疗。中国科学院长春应用化学研究所姜秀娥团队^[13]合成了一种 MnFe-LDHs ,由于水滑石自身的氧空位缺陷结构, MnFe-LDHs 具有47.6%的光热转换效率,在 $400 \mu\text{g/mL}$ 的浓度下10 min内材料即可升温至 51.1°C ,从而杀死肿瘤。为了可控地调控缺陷结构,实

现 LDHs 光热性能的可调性,关山月等^[31]制备了一系列材料,并围绕 LDHs 的结构调控,引入阳离子缺陷结构,利用拓扑转变法对 CoFe-LDHs 前驱体进行煅烧,制备了一系列 CoFe- x 样品(x 是样品煅烧的温度:200~800 °C 范围内)。通过改变煅烧温度 x 可以精细地调控 CoFe- x 样品中的 Co 缺陷浓度,进而有效调控样品的光热性能(图 2a)。当煅烧温度为 500 °C 时,样品 CoFe-500 的缺陷浓度最大,光热转化效率达到最高值 51%,约为 FDA 批准的光热试剂吲哚菁绿(ICG)的 3.5 倍。进一步通过密度泛函理论(density functional theory, DFT)计算证实,CoFe-500 中丰富的 Co 缺陷使得样品具有窄的带隙,降低了非辐射跃迁的结合能垒,从而实现了样品光热性能的极大提高。这项工作提出了一种通过调节拓扑转变温度,精细调控水滑石衍生物的缺陷浓度,从而优化光热试剂性能的设计策略。

其次,水滑石因其独特的理化性能,如限域效应、较高的比表面积、良好的水分散性和稳定性等,可以用作载体负载具有良好光热性能的光敏剂,弥补光敏剂自身光学稳定性弱、水溶性差等不足。对此,北京化工大学卫敏课题组^[32]利用 MgAl-LDHs 层间的柠檬酸与尿素进

行缩合反应制备得到超薄氮化碳(CN)与 LDHs 的复合物 CN/LDHs 荧光粉,其在紫外光照射下发出强蓝绿色光,绝对固态量子产率(solid-state quantum yield, SSQY)为 95.9%±2.2%,是目前报道过的碳基荧光粉的最高值。此外,关山月等^[33]进一步将红光碳点(carbon dots, CDs)和 ICG 负载在超薄水滑石纳米片(uLDHs)表面,制备出一种可用于持续光热疗法和三模式生物成像(荧光/光声/双光子)的多功能纳米复合物 CDs/ICG-uLDHs(图 2b)。由于 uLDHs 表面的限域效应,使 ICG 在 LDHs 表面自组织形成具有更高光学稳定性和光热转化效率的 J-聚集体,因此 CDs/ICG-uLDHs 纳米复合物能够稳定光热剂 ICG 并提高其光热效率,同时提升光声成像效果。不仅如此, uLDHs 独特的限域作用还将 CDs 的荧光寿命延长了近一倍,更有利于荧光生物成像。LDHs 不仅可以负载有机小分子,还可以负载无机纳米光敏剂。北京化工大学王卓课题组^[9]构建了金纳米棒和水滑石的核-壳 GNR@LDHs 纳米结构。Au 和 LDHs 之间的相互作用导致 Au 表面产生电子缺陷,并且 LDHs 的包裹限制了金纳米棒(gold nanorods, GNR)的布朗热运动,有利于热量积聚。在 808 nm 激光照射下,GNR@LDHs 的光热转化效率 η 值可高达

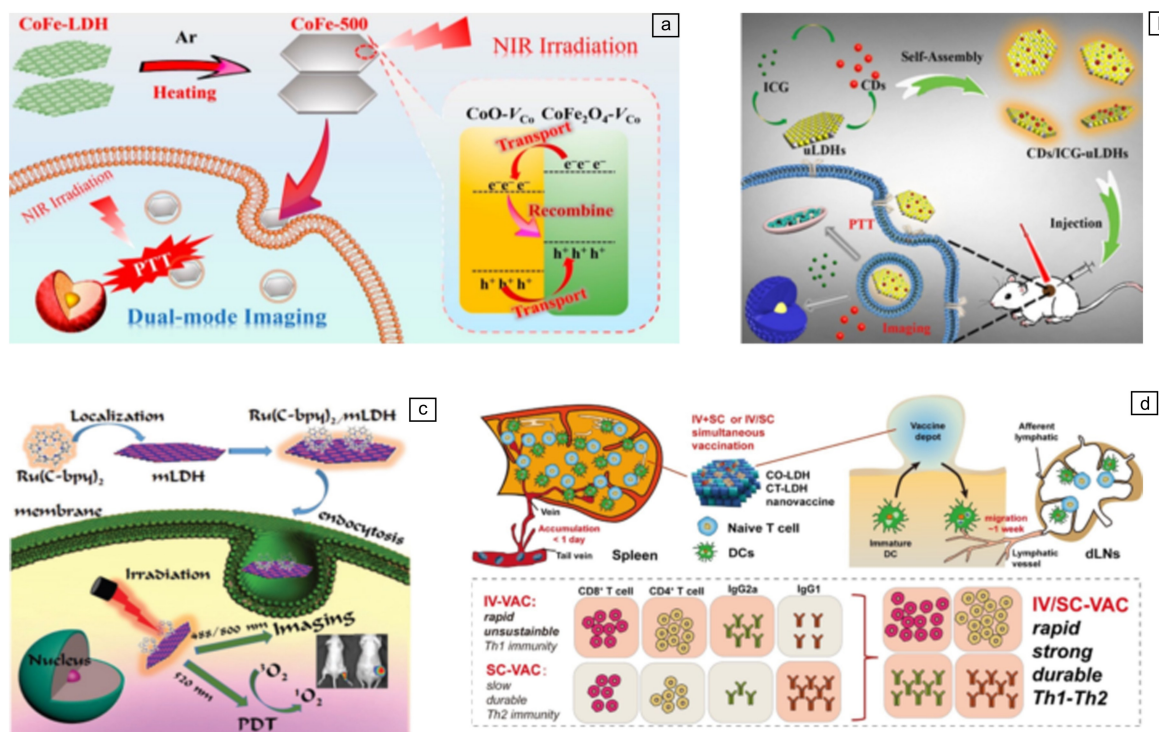


图2 LDHs在肿瘤治疗中的应用:(a) CoFe-LDHs-500在PA/MR/NIR成像引导下的光热治疗^[31];(b) CD/ICG-uLDHs纳米复合材料用于成像和肿瘤治疗^[33];(c) Ru(C-bpy)₂/mLDHs用于肿瘤光动力治疗^[34];(d) LDHs基纳米疫苗用于肿瘤免疫治疗^[35]

Fig. 2 Applications of LDHs in tumor therapy: (a) CoFe-LDHs-500 photothermal therapy guided by PA/MR/NIR imaging^[31]; (b) CD/ICG-uLDHs nanocomposites for imaging and tumor therapy^[33]; (c) Ru(C-bpy)₂/mLDHs for tumor photodynamic therapy^[34]; (d) LDHs-based nanovaccine for tumor immunotherapy^[35]

60%，与报道的基于 GNR 的光热疗法材料相比，转换效率显著提高。以上研究均表明，LDHs 纳米材料无论是自身作为光敏剂，抑或是作为光敏剂的增效载体，均在癌症的光热治疗方面显示出巨大的潜力。然而，尽管光热治疗在一些皮下瘤治疗中表现优异，但仍然存在难以完全热消融肿瘤、缺乏稳定长效的长波长激发的光热剂以及穿透深度有限的问题，且其对正常组织的杀伤往往不可避免，总而言之，增效光热治疗将是研究者们不断追寻的目标。

2.2 光动力治疗 (PDT)

单重态氧由于其强大的氧化性能而在催化和生物学研究中赢得了广泛的关注。然而，现有能产生单重态氧的光敏剂或多或少存在亲水性弱、生物相容性差以及长波长光激发效率低的问题。水滑石因具有较高的比表面积、良好的水分散性和稳定性等优势，可以用作生物载体负载光敏剂，实现在特定波长激发下产生活性氧物种，进而用于肿瘤的光动力治疗 (photodynamic therapy, PDT)。在此方面研究人员已经做了大量的研究，并取得了众多成果。卫敏等^[36]开发了一种近红外激光激活的超分子光敏剂(间苯二甲酸/层状双氢氧化物 IPA/LDHs 纳米复合物)，用于高效的双光子光动力疗法。该纳米复合物的单重态氧量子产率高达 0.74，在同等药物浓度和波长 808 nm 的激光照射下，IPA/LDHs 在 IPA 浓度为 0.153 $\mu\text{g/mL}$ 时即可达到 IC_{50} ，相比间苯二甲酸 (IPA) 具有极强的消融肿瘤能力。关山月等^[34]将荧光分子钌复合物与单片层的水滑石进行复合，合成了一种高效的乏氧响应诊疗一体化探针 $\text{Ru}(\text{C-bpy})_2/\text{mLDHs}$ 。实验研究表明，该水滑石复合材料不仅具有更长的发光寿命，而且在波长 488 或 800 nm 光激发下能显著增强乏氧响应(图 2c)。此外，相比于单独的 $\text{Ru}(\text{C-bpy})_2$ ， $\text{Ru}(\text{C-bpy})_2/\text{mLDHs}$ 在波长 520 nm 的光源照射下能产生更多的单线态氧。因此， $\text{Ru}(\text{C-bpy})_2/\text{mLDHs}$ 还可以作为一种超分子治疗药物，实现肿瘤成像和光动力治疗结合。此外，梁瑞政等^[37]通过将水溶性较差的锌酞菁 (ZnPc) 掺入 LDHs 的片层中，得到具有优异抗癌光动力治疗性能的超分子光敏剂。该复合材料通过主客体之间的相互作用使 ZnPc 单体在 LDHs 的限域区域中高度分散，并具有更高的单线态氧产生效率。与此同时，光动力治疗的主要挑战是开发新型靶向肿瘤的光敏剂，肿瘤靶向性激活被认为是设计这些光敏剂的有效策略。Li 等^[38]利用带负电荷的改性锌酞菁与带正电荷的 LDHs 之间的静电相互作用，通过共沉淀的方法开发了一种新型的 pH 响应超分子光敏剂 LDHs-ZnPcS₈，它在中性条件下不具有光活性，但在微酸性环境 (pH = 6.5) 下被精确有效地激活。结果表明，

LDHs-ZnPcS₈ 具有 95.3% 的肿瘤抑制率，得益于 pH 靶向，LDHs 显著降低了 ZnPcS₈ 的光毒性。由此可见，LDHs 作为 pH 响应性载体，在增效肿瘤治疗的同时，一定程度上还降低了药物副作用。肿瘤细胞膜具有同源靶向的能力，徐志平等^[39]利用肿瘤细胞膜包被负载了 ICG 和白蛋白紫杉醇 (PTX-BSA) 的 LDHs (LIPC NSs)，构筑了能够靶向肿瘤的光动力和化疗一体平台。通过平均荧光强度对比发现，相比于裸露的 LDHs 负载 ICG 和 PTX-BSA (LIP)，肿瘤细胞膜包被使得 LIP 的靶向能力提高了 2 倍。因此，即使负载低剂量的 ICG (1.2 mg/kg) 和 PTX-BSA (0.6 mg/kg)，该纳米平台也能抑制肿瘤生长。与光热治疗存在的局限性类似，光动力治疗也受光照的组织穿透深度的限制，并且一些有机光敏剂，例如 ICG、铁卟啉衍生物往往存在光毒性问题，而无机光敏剂的稳定性差，大颗粒不易通过尿液排出。

2.3 免疫治疗

免疫疗法是一种通过激活生物体自身免疫系统来杀死肿瘤的新型治疗手段，并且已经取得了突破性进展。目前，研究人员主要专注于开发出能够刺激免疫的免疫激动剂(例如能刺激 STING 通路的含锰化合物^[40]、工程菌^[41]、细胞因子^[42]等)，联合免疫疗法以及肿瘤疫苗等。许多功能化的微/纳米疫苗可以增效肿瘤的免疫治疗^[43]。水滑石作为常用的生物载体，可以负载一些生物分子形成纳米疫苗，刺激免疫系统，增效肿瘤的免疫治疗。许志平团队^[35]通过将抗原和激动剂 CpG 负载在 LDHs 纳米颗粒上，构建了一种纳米疫苗(图 2d)。研究表明，“静脉注射+皮下注射”该疫苗的接种组合能够快速诱导强效、持久的抗肿瘤反应，进而抑制早期肿瘤的生长。与对照组相比，实验组的肿瘤体积减少了 75%~90%。基于这些研究结果，他们提出了静脉和皮下联合注射这种新的疫苗的接种策略，该治疗策略可以延缓早期和晚期 B16F10 肿瘤的发展，进而可以延长治疗窗口时间。刘瑞田等^[44]利用 LDHs 纳米颗粒递送酪氨酸酶相关蛋白 2 (Trp2) 和吡咯胺 2,3-双加氧酶 siRNA (siIDO) 到树突状细胞 (DCs)。LDHs 纳米颗粒很容易被 DCs 吸收，并从核内逃逸到细胞质中。与游离 Trp2 肽或 siIDO 相比，通过 LDHs 纳米颗粒递送的 Trp2 和 siIDO 可显著抑制黑色素瘤小鼠模型的肿瘤生长，缓解吡咯胺 2,3-双加氧酶 (IDO) 介导的免疫抑制，刺激 DCs 成熟并活化体内特异性 T 细胞。因此，LDHs 纳米颗粒具有较高的肽或 siRNA 负载能力，能有效保护和传递 Trp2 和 siIDO，克服免疫耐受，增强 T 细胞免疫，是增强癌症免疫治疗的潜在药物。LDHs 在肿瘤免疫治疗中的研究目前仍然较少，仅局限于作为功能性免疫激动剂载体，而 LDHs 自身金属离

子所具有的免疫学效应往往被忽视,这方面的工作有待开展。

3 水滑石在抗菌中的应用

3.1 金属离子抗菌

LDHs 中金属离子的可调性,赋予了 LDHs 可以同时携带一种或多种具有抗菌活性的金属离子的能力,使 LDHs 具备抗菌的功能。Dutta 等^[45]采用共沉淀的方法合成了 $\text{Zn}_2\text{Al}-\text{CO}_3$ LDHs,采用 Bauer Kirby 纸片扩散法测试该 LDHs 对革兰氏阴性杆菌以及革兰氏阳性杆菌的抑制效果。结果发现, $\text{Zn}_2\text{Al}-\text{CO}_3$ LDHs 对上述 2 种菌的生长均具有抑制作用,其中对革兰氏阴性杆菌生长的抑制效果更显著。研究人员进一步向 $\text{ZnAl}-\text{LDHs}$ 中掺入其他离子进行改性,增效其抗菌活性。例如,Geetanjali 等^[46]合成了铜离子掺杂的 $\text{ZnAl}-\text{LDHs}$,铜优异的抑菌性能进一步增强了 $\text{ZnAl}-\text{LDHs}$ 的抗菌能力,再将其煅烧后与不同质量比的硅酸盐黏土在球磨机下混合,即使在 1:20 的比例下依旧可以有效地抑制大肠杆菌生长。除了含锌、铜离子的 LDHs 之外,含有其他离子的 LDHs 也被广泛开发出来并被证明有抗菌活性。李凯等^[47]采用水热法在钛片上负载了 $\text{GaSr}-\text{LDHs}$,在 250 °C 下煅烧制备了 $\text{GaSr}-\text{LDHs}$ 包裹的钛基植入体,在钛表面形成的 LDHs 薄膜诱导了碱性微环境的形成,并且持续释放的 Ga^{3+} 就像“特洛伊木马”一样破坏着细胞的铁代谢,从而对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌具有明显的抑制作用。因此,引入具有抗菌活性的金属离子可以赋予水滑石抗菌能力,同时抗菌水滑石可以便捷地包覆在不同的生物材料上发挥抗菌作用。

3.2 负载抗菌活性物质

基于 LDHs 的载体特性,使用 LDHs 负载抗菌活性物质也引起了广泛的研究。Komarala 等^[48]在超声的作用下,利用阴离子交换的手段合成了负载头孢噻肟钠的 $\text{MgAl}-\text{LDHs}$,并与葫芦巴聚合物复合得到 CLF 复合物(图 3a)。该纳米复合物对头孢噻肟钠的负载能力达到了 72.5 $\mu\text{g}/\text{mg}$ (图 3b),在 $\text{pH} \approx 7.3$ 的情况下持续释放时间长达 72 h。相比单纯的头孢噻肟钠,该复合物具有更好的抗菌活性,并且值得注意的是,其对具有广谱耐药性的大肠杆菌依旧有 98% 的细菌致死率(图 3c)。除了抗生素外,其他抗菌活性物质也能负载在 LDHs 上,赵华章等^[49]首次将溶菌酶负载在 $\text{MgAl}-\text{LDHs}$ 上(图 4a),并探究了不同负载质量比的复合物在不同 pH 值下抗菌活性的差异,发现溶菌酶/LDHs 负载质量比 0.8 且 pH 值为 3~9 时清除细菌的效率更高。其中 LDHs 对细菌有较好的吸附作用,被吸附的细菌在溶菌酶的作用下被清除,且溶菌酶抗菌活性不受 LDHs 的吸附能力限制,具有长效性。王卓等^[50]向 $\text{MgAl}-\text{LDHs}$ 中引入了 Zn^{2+} 进行改性,

合成了具有花朵结构的 $\text{ZnMgAl}-\text{LDHs}$,与 $\text{MgAl}-\text{LDHs}$ 和 $\text{ZnAl}-\text{LDHs}$ 相比,花朵结构的 $\text{ZnMgAl}-\text{LDHs}$ 具有更高的溶菌酶负载量,并且比表面积更大,粗糙的表面能够吸附更多细菌,因此具有更高的抗菌活性。溶菌酶的抗菌活性与其空间结构有关,将溶菌酶吸附在带电表面并不会影响其活性^[51],刘金盾等^[52]认为带电表面的 LDHs 与溶菌酶通过静电、氢键以及分子间弱相互作用结合在一起,极大程度上保留了溶菌酶的结构,并且两者的结合产生多价的相互作用使该材料对细菌具有更强的吸附能力,因而更有利于溶菌酶裂解细菌。总之,LDHs 作为抗菌活性物质载体,往往具有长效的缓释作用,并且能够增强所负载抗菌物质的活性。这可能与 LDHs 延长了抗菌物质的作用时间,以及 LDHs 本身能够吸附细菌,提高了抗菌剂与细菌发生作用的概率有关。然而,如何进一步通过对 LDHs 结构改性来提高抗菌效率,以及开发对耐药菌具有较好抑制效果的 LDHs 复合物,仍然是一个挑战。

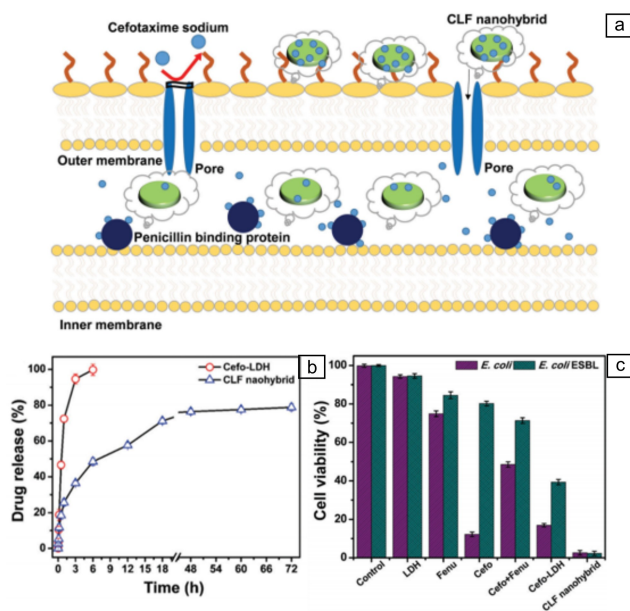


图3 $\text{MgAl}-\text{LDHs}$ 负载头孢噻肟钠抗菌研究^[48]: (a) CLF 纳米复合物对 *E. coli* 949 ESBL 头孢噻肟耐药菌株的抗菌活性示意图, (b) CLF 纳米复合物的药物释放曲线, (c) CLF 纳米复合物的抗菌性能

Fig. 3 Research of $\text{MgAl}-\text{LDHs}$ loaded with cefotaxime sodium for inhibiting bacteria growth^[48]: (a) schematic illustration of the antibacterial activity of CLF nanocomplexes against cefotaxime-resistant strains of *E. coli* 949 ESBL, (b) drug release profiles of CLF nanocomplexes, (c) antibacterial properties of CLF nanocomposites

3.3 光学抗菌

近年来,研究人员陆续研制出了具有抗菌性能的光

敏剂^[53], 开发了具有光动力效果的 LDHs 抗菌复合材料。肖芳楠等^[54]将钌络合物作为光敏剂和抗菌剂掺杂在 LDHs 基质中制备了 Ru/LDHs, 并进一步在其表面修饰了银纳米颗粒作为共抗菌剂, 合成了钌复合物和银纳米颗粒掺杂的 Ag-Ru/LDHs 来联合光催化抗菌(图 4b)。抗菌实验结果显示, 在光照的情况下, 钌复合物能够通过靶向裂解或氧化还原损伤细菌 DNA, 因此 Ru/LDHs 对氯霉素耐药大肠杆菌(革兰氏阴性)和金黄色葡萄球菌(革兰氏阳性)的生长均有强抑制作用, Ag-Ru/LDHs 则能完

全抑制这 2 种菌的生长。值得注意的是, 黑暗条件下 Ru/LDHs 没有杀伤细菌的效果, 说明 LDHs 作为载体材料能够有效防止钌复合物的泄露。北京化工大学王卓课题组^[9]合成了包裹 GNR 的 LDHs 复合物, 呈核壳结构。LDHs 和 GNR 的相互作用增加了金纳米棒表面的电子缺陷, 能诱导更多电子, 从而达到 60% 的高光热转化效率。同时, LDHs 的包裹显著提高了金纳米棒的生物相容性, 该材料在光照下具有很强的细菌杀伤能力(图 4c)。综上所述, LDHs 联合光敏剂可发挥优良的抗菌效果。

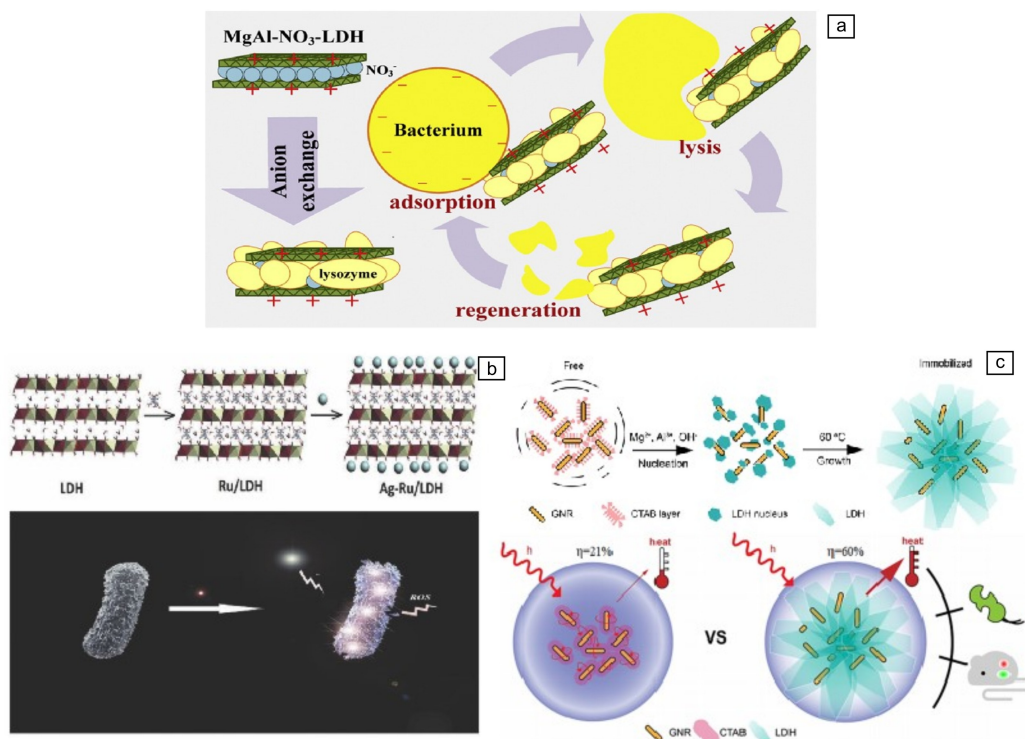


图 4 LDHs 在抗菌方面的应用: (a) MgAl-LDHs 负载溶菌酶用于抗菌^[49]; (b) 钌络合物和银纳米颗粒掺杂的 Ag-Ru/LDHs 用于光动力抗菌^[54]; (c) GNR@LDHs 的合成及其在光热抗菌治疗的应用^[9]

Fig. 4 Application of LDHs in antibacterial: (a) MgAl-LDHs loaded with lysozyme for antibacterial^[49]; (b) Ag-Ru/LDHs contains Ru complex and silver nanoparticles towards photodynamic antibacterial^[54]; (c) synthesis scheme of GNR@LDHs and the application of photothermal antibacterial^[9]

4 水滑石在骨科及其它生物领域中的应用

4.1 在成骨中的应用

除了用于抗菌领域, LDHs 在成骨中的潜在应用也引起了研究者的关注。LDHs 在成骨中的主要作用有: 用作促成骨药物载体、改良骨移植体以及用作成骨药物。首先, 基于 LDHs 的药物载体特性, 上海师范大学郭亚平团队^[55]制备了 MgAl-LDHs 以及壳聚糖负载 pifithrin- α 的复合物, 用于 pifithrin- α 的可持续性释放。结果发现, 人骨髓间充质干细胞在该材料上有较好的细胞相容性和粘附性, 并在 pifithrin- α 的作用下快速增殖并成骨分化。

Choi 等^[56]制备了负载利塞磷酸盐的 ZnAl-LDHs 复合物, 并将其与聚乳酸-羟基乙酸共聚物一同附着在生物可吸收的骨盘上, 希望骨盘在骨固定的同时释放药物促进骨再生。实验结果表明, 在 LDHs 的药物缓释作用下, 附着了该复合物的骨盘相比对照组有更多骨生成, 骨缺陷体积更小, 并且 LDHs 中的金属离子还有利于术后的 X 射线成像。

除了促成骨药物外, 临床也广泛使用骨移植体来治疗骨损伤。其中镁及其合金材料具有良好的弹性模量并且能够在体内降解, 因而有望成为新型的骨移植体材料。然而镁合金的抗菌性能不佳、易腐蚀性以及腐蚀导致的

微环境 pH 改变限制了其应用^[57]。针对以上不足,中国科学院上海硅酸盐研究所刘宣勇团队^[58]通过水热法在等离子体电解氧化后的镁合金表面生成了致密的 MgZnAl-LDHs 膜,赋予了镁合金良好的抗腐蚀性能。同时, Mg^{2+} 的释放可以提高大鼠骨髓干细胞(rBMSCs)中碱性磷酸酶的活性以及骨桥蛋白的表达,从而增强成骨分化; Zn^{2+} 的释放可以发挥良好的抗菌活性。上述结果表明, Mg-ZnAl-LDHs 膜赋予了镁合金良好的耐腐蚀性以及抗菌活性(图 5a 和 5c)。镁基 LDHs 在诱导成骨分化方面的应用不止于此,卫敏团队^[59]合成了 MgAlYb-LDHs 负载阿仑膦酸钠的纳米复合物用于创伤性股骨头坏死的治疗(图 5b)。该 LDHs 对阿仑膦酸钠有着高达 98.6% 的负载效率,并且在两者的共同作用下,术后 8 周的骨再生体积分别是阴性对照组以及自体骨移植的阳性对照组的 2.77 和 1.41 倍;同时,骨密度也相比阳性对照组提高了 1.52 倍。他们基于以上研究分析了镁基 LDHs 材料在成骨应用中的优越性,主要体现在以下 2 个方面:① LDHs 中镁的含量具有可调性,可以控制镁含量在合适的范围内

以发挥最佳效果;② LDHs 可以被成骨细胞摄取,并在细胞内瓦解释放出离子来加快成骨分化。

此外,LDHs 在慢性骨病,例如骨质疏松症的治疗中也具有应用潜力。目前在临床上对骨质疏松症的治疗依赖于破骨细胞对骨损伤的抑制作用,忽略了免疫细胞在骨质疏松症进展过程中的作用,限制了治疗效果。针对此问题,施剑林团队^[60]通过用钙黄绿素功能化钙铝水滑石形成复合物 CALC(图 5d),建立了一种基于酸中和协同免疫微环境调节的骨质疏松症的高效免疫治疗模式。在骨质疏松症的酸性微环境中,弱碱性 CALC 纳米片可以中和酸并释放出 Ca^{2+} ,进而与内源性磷酸盐形成磷酸钙纳米颗粒(CAPs),对骨质疏松症具有出色的治疗效果。综上所述,LDHs 作为药物载体可以联合药物同时发挥成骨作用;还可以原位生成抗腐蚀膜结构,同时增强被包裹材料的性能。但是,如何调控离子含量来发挥更好的成骨能力,以及发展高稳定性的 LDHs 成骨材料还有待探索。

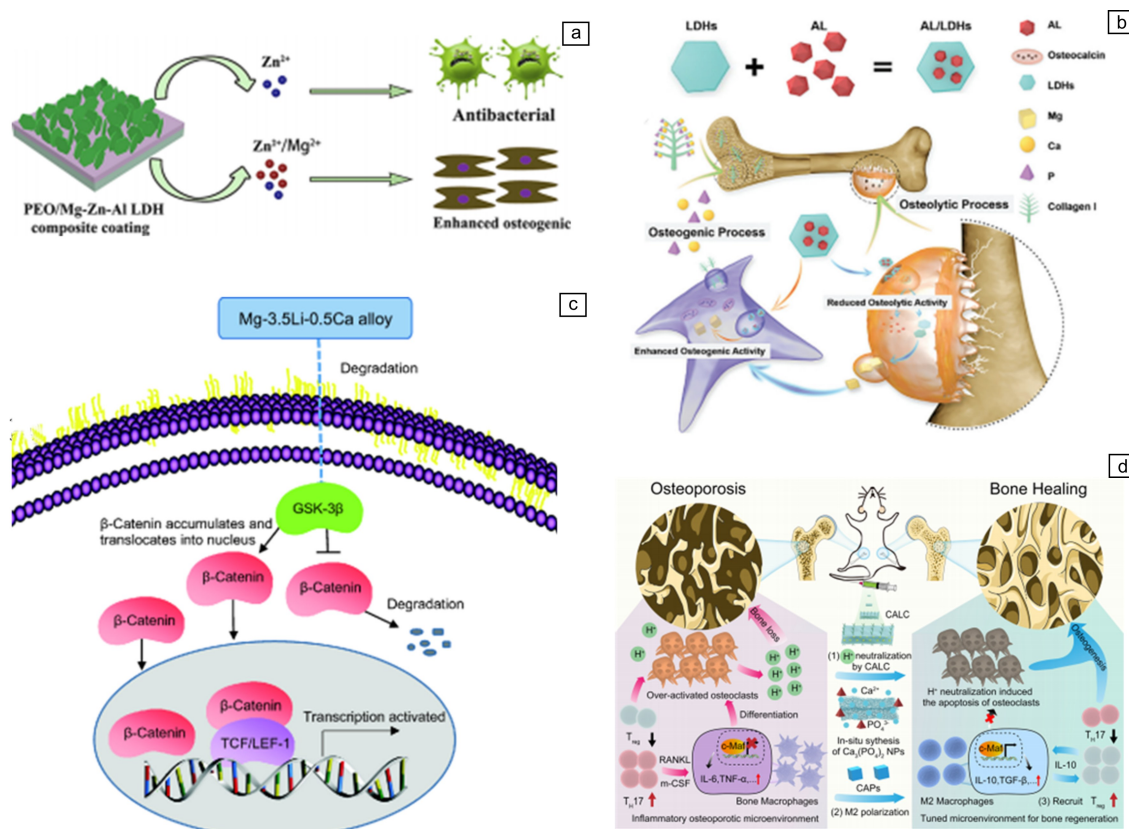


图5 水滑石在成骨及其他生物领域的应用: (a) 镁合金表面包裹 MgZnAl-LDHs 用于成骨^[58]; (b) 负载阿仑膦酸钠的 LDHs 促成骨机制^[59]; (c) 镁基合金促 hBMMSCs 成骨分化的机制^[58]; (d) CALC 用于骨质疏松治疗^[60]

Fig. 5 Application of hydrotalcite in osteogenesis and other biological fields: (a) LDHs wrapped magnesium alloys for osteogenesis^[58]; (b) osteogenic mechanism of LDHs loaded with alendronate^[59]; (c) mechanisms of magnesium-based alloys promoting osteogenic differentiation of hBMMSCs^[58]; (d) CALC for osteoporosis reversal^[60]

4.2 在牙科方面的研究

大量研究表明,通过在口腔内持续释放低水平的氟化物,可以有效预防早期龋齿损害。LDHs 可用作氟化物载体用于龋齿的防护。Agron 等^[61, 62]通过调整 M^{2+} 和 M^{3+} 的元素种类和元素比例合成了一系列不同的 LDHs (MgAl、MgFe、CaAl 和 ZnAl),进一步与氟化物复合以研究其复合物中氟化物的吸收和释放特性。实验表明,氟化物的吸收和释放在至少 2 个“吸收-释放”周期内可以控制。以氟化物的吸收和释放行为而言,水滑石阳离子二价与三价离子最佳比例为 2:1。该研究证明了 LDHs 可以实现氟化物的可充放性,说明其在牙科领域具有预防早期龋齿的潜力。Calarco 等^[63]将含有 LDHs-氟化物的牙科树脂和氟玻璃填充牙科树脂 (fluoride-glass filled dental resins, FGDR) 进行了对比,实验表明,LDHs-氟化物氟离子释放率低于 FGDR。持续低水平的氟离子释放增加了人牙髓干细胞亚群 (stro1+) 的迁移反应,表明 LDHs-氟化物有效促进了完全成牙本质样细胞完全分化。

4.3 水滑石在生物传感器方面的研究

生物传感器是指由固定化的生物敏感材料构成的生物识别元件(酶、抗体、DNA、适配体)、适当的理化换能器及信号放大装置的分析工具或系统^[64, 65]。生物传感器能将生物识别或生物催化转化为可测量信号。由于酶的特殊活性,酶在生物传感器中得到了广泛的应用^[66]。酶/LDHs 复合材料在生物传感器中的应用也受到了广泛的关注。华中师范大学龚静鸣团队^[67]利用 LDHs 作为乙酰胆碱酯酶 (acetylcholin esterase, AchE) 的固定化基质,开发了一种用于检测有机磷农药 (organophosphorus pesticides, OPs) 的高灵敏度流动注射/安培生物传感器。由于 LDHs 的固有性质(规则的结构,良好的机械、化学和热稳定性以及溶胀性能等),LDHs 提供了一个生物相容性良好的微环境以保持 AchE 的生物活性。通过将流动注射分析 (flow injection analysis, FIA) 与安培检测相结合,得到的 AchE-LDHs 电极高效催化了酶促生成的硫代胆碱产物的氧化,并促进了检测自动化,从而提高了检测灵敏度。Touissni 等^[68]描述了一种用于体外测定大肠杆菌 (TKec) 中转酮醇酶活性的新型电流测量生物传感器,该传感器使用的是市场上可获得的转酮醇酶 (TK) 底物,即 D-果糖-6-磷酸;也是利用 LDHs 作为半乳糖氧化酶 (GAOx) 生物传感器的基质,用于检测在 TK 催化反应中释放的 L-赤藓糖。上述研究表明,LDHs 可作为传感器基质应用于生物传感器领域,但如何提高其检测灵敏度和选择性仍具挑战。

5 结 语

LDHs 材料已经在肿瘤治疗、抗菌、骨修复等生物医

学领域显示出巨大的应用价值。事实上,不光是在生物医学领域,基于 LDHs 的杂化材料也在环境、催化和能源等多个领域显示出巨大的潜力。LDHs 结构的组成灵活性和可扩展性、低成本和易于合成等优势为制备具有特定功能的 LDHs 复合材料提供了广泛的可能性。然而,目前 LDHs 材料在一些临床应用方面仍然存在不足,如纳米结构的可重现性、晶粒尺寸、厚度等不均一以及 LDHs 在体内的降解机理不明确等。相信随着对 LDHs 材料进一步的研究以及生物医学领域的发展,LDHs 将在生命健康、疾病诊断、预防及治疗等方面发挥更重要的力量。

参考文献 References

- [1] WAN J, LACEY S D, DAI J, *et al.* Chemical Society Reviews[J], 2016, 45(24): 6742–6765.
- [2] YU J, WANG Q, O'HARE D, *et al.* Chemical Society Reviews[J], 2017, 46(19): 5950–5974.
- [3] MA L, WANG Q, ISLAM S M, *et al.* Journal of the American Chemical Society[J], 2016, 138(8): 2858–2866.
- [4] MA S, HUANG L, MA L, *et al.* Journal of the American Chemical Society[J], 2015, 137(10): 3670–3677.
- [5] GU Z, ATHERTON J J, XU Z P. Chemical Communications[J], 2015, 51(15): 3024–3036.
- [6] MITTER N, WORRALL E A, ROBINSON K E, *et al.* Nature Plants[J], 2017, 3(2): 16207.
- [7] SUN J, LEI Y, DAI Z, *et al.* ACS Applied Materials & Interfaces[J], 2017, 9(9): 7990–7999.
- [8] CHOI G, JEON I R, PIAO H, *et al.* Advanced Functional Materials[J], 2018, 28(27): 1704470.
- [9] MA K, LI Y, WANG Z, *et al.* ACS Applied Materials & Interfaces[J], 2019, 11(33): 29630–29640.
- [10] XU M, WEI M. Advanced Functional Materials[J], 2018, 28(47): 1802943.
- [11] YANG X, WANG L, GUO S, *et al.* Advanced Healthcare Materials[J], 2021, 10(18): e2100539.
- [12] LU J, GUO Z, CHE S, *et al.* Journal of Materials Chemistry B[J], 2020, 8(48): 11082–11089.
- [13] RUAN Y, JIA X, WANG C, *et al.* Chemical Communications[J], 2018, 54(83): 11729–11732.
- [14] WANG Q, O'HARE D. Chemical Reviews[J], 2012, 112(7): 4124–4155.
- [15] LI X S, KE M R, HUANG W, *et al.* Chemistry-A European Journal[J], 2015, 21(8): 3310–3317.
- [16] WANG J, LI Y, CHEN W, *et al.* Chemical Engineering Journal[J], 2017, 309: 445–453.
- [17] TAVIOT-GUÉHO C, PRÉVOT V, FORANO C, *et al.* Advanced Functional Materials[J], 2018, 28(27): 1703868.
- [18] LEE Y, CHOI J H, JEON H J, *et al.* Energy & Environmental Sci-

- ence[J], 2011, 4(3): 1703868.
- [19] MALLAKPOUR S, HATAMI M, HUSSAIN C M. *Advances in Colloid and Interface Science*[J], 2020, 283: 102216.
- [20] PARK D H, HWANG S J, OH J M, *et al.* *Progress in Polymer Science*[J], 2013, 38(10): 1442–1486.
- [21] YI H, LIU S, LAI C, *et al.* *Advanced Energy Materials*[J], 2021, 11(14): 2002863.
- [22] LAIPAN M, YU J, ZHU R, *et al.* *Materials Horizons*[J], 2020, 7(3): 715–745.
- [23] LI B, GU Z, KURNIAWAN N, *et al.* *Advanced Materials*[J], 2017, 29(29): 1700373.
- [24] WANG Z, MA R, YAN L, *et al.* *Chemical Communications* [J], 2015, 51(58): 11587–11590.
- [25] YAN L, WANG Z, CHEN X, *et al.* *Chemical Communications* [J], 2017, 53(15): 2339–2342.
- [26] HU T, HE J, ZHANG S, *et al.* *Chemical Communications*[J], 2018, 54(45): 5760–5763.
- [27] GUAN S, LIANG R, LI C, *et al.* *Journal of Materials Chemistry B* [J], 2016, 4(7): 1331–1336.
- [28] ANIRUDHAN T S, SEKHAR V C. *European Polymer Journal* [J], 2020, 139: 109993.
- [29] WANG Z, FU L, ZHU Y, *et al.* *Journal of Materials Chemistry B*[J], 2021, 9(3): 710–718.
- [30] XU L, ZOU Y Q, XIAO Z H, *et al.* *Journal of Energy Chemistry*[J], 2019, 35 24–29.
- [31] WANG L, XU S M, YANG X, *et al.* *ACS Applied Materials & Interfaces*[J], 2020, 12(49): 54916–54926.
- [32] LIU W, XU S, GUAN S, *et al.* *Advanced Materials*[J], 2018, 30(2): 1704376.
- [33] WENG Y, GUAN S, LU H, *et al.* *Talanta*[J], 2018, 184: 50–57.
- [34] GUAN S, YANG D, WENG Y, *et al.* *Advanced Healthcare Materials* [J], 2018, 7(10): 1701123.
- [35] ZHANG L, SUN X, JIA Y, *et al.* *Nano Today*[J], 2020, 35: 100923.
- [36] GAO R, MEI X, YAN D, *et al.* *Nature Communications*[J], 2018, 9, 2798.
- [37] LIANG R, TIAN R, MA L, *et al.* *Advanced Functional Materials*[J], 2014, 24(21): 3144–3151.
- [38] LI X, ZHENG B Y, KE M R, *et al.* *Theranostics*[J], 2017, 7(10): 2746.
- [39] WANG J, SUN L, LIU J, *et al.* *Journal of Nanobiotechnology* [J], 2021, 19: 351.
- [40] SUN X, ZHANG Y, LI J, *et al.* *Nature Nanotechnology*[J], 2021, 16(11): 1260–1270.
- [41] WANG W, XU H, YE Q, *et al.* *Nature Biomedical Engineering*[J], 2022, 6(1): 44–53.
- [42] AGARWAL Y, MILLING L, CHANG J, *et al.* *Nature Biomedical Engineering*[J], 2022, 6(2): 129–143.
- [43] SHI Y, LAMMERS T. *Accounts of Chemical Research* [J], 2019, 52(6): 1543–1554.
- [44] ZHANG L, LIU D, WANG S, *et al.* *Journal of Materials Chemistry B* [J], 2017, 5(31): 6266–6276.
- [45] DUTTA S, JANA T, HALDER S, *et al.* *Chemistry Select*[J], 2020, 5(20): 6162–6171.
- [46] GEETANJALI M, BARSHA D, SONY P, *et al.* *Applied Clay Science* [J], 2019, 181: 105230.
- [47] LI K, TIAN H, GUO A, *et al.* *Journal of Biomedical Materials Research Part A* [J], 2021, 110(2): 273–286.
- [48] KOMARALA E, DOSHI S, THIYAGARAJAN S, *et al.* *New Journal of Chemistry*[J], 2018, 42(1): 129–136.
- [49] YANG Q, CHANG Y, ZHAO H. *Water Research*[J], 2013, 47(17): 6712–6718.
- [50] WANG Z, YU H, MA K, *et al.* *Bioconjugate Chemistry*[J], 2018, 29(6): 2090–2099.
- [51] KUBIAK-OSSOWSKA K, MULHERAN P A. *Langmuir*[J], 2010, 26(20): 15954–15965.
- [52] WANG Y, LIU C, ZHANG Y, *et al.* *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* [J], 2015, 3(6): 1183–1189.
- [53] VATANSEVER F, MELO W, AVCI P, *et al.* *FEMS Microbiology Reviews*[J], 2013, 37(6): 955–989.
- [54] XIAO F, LIU X, XIAO Y, *et al.* *New Journal of Chemistry*[J], 2017, 41(15): 7260–7266.
- [55] CHEN Y, ZHU R, XU Z, *et al.* *Journal of Materials Chemistry B*[J], 2017, 5(12): 2245–2253.
- [56] KIM M, HUR W, CHOI G, *et al.* *Advanced Healthcare Materials* [J], 2016, 5(21): 2765–2775.
- [57] XIA D, LIU Y, WANG S, *et al.* *Science China Materials*[J], 2018, 62(2): 256–272.
- [58] PENG F, WANG D, ZHANG D, *et al.* *ACS Biomaterials Science & Engineering*[J], 2018, 4(12): 4112–4121.
- [59] WANG Y, MEI X, BIAN Y, *et al.* *Nanoscale*[J], 2020, 12(37): 19075–19082.
- [60] FU H, WANG L, BAO Q, *et al.* *Journal of the American Chemical Society*[J], 2022, 144(20): 8987–8999.
- [61] AGRON H, DAVID G G, ANDY J B, *et al.* *Dentistry Journal*[J], 2019, 7(3): 87.
- [62] AGRON H, NATALIA K, DAVID G, *et al.* *Applied Clay Science* [J], 2021, 200: 105863.
- [63] CALARCO A, DI SALLE A, TAMMARO L, *et al.* *Journal of Dental Research*[J], 2015, 94(8): 1099–1105.
- [64] WELCH E, POWELL J, CLEVINGER T, *et al.* *Advanced Functional Materials*[J], 2021, 31(44): 2104126.
- [65] KIM J, CAMPBELL A, ÁVILA B, *et al.* *Nature Biotechnology*[J], 2019, 37(4): 389–406.
- [66] REYES-DE-CORCUERA J, OLSTAD H, GARCIA-TORRES R. *Annual Review of Food Science and Technology*[J], 2018, 9: 293–322.
- [67] GONG J, GUANZ, SONG D. *Biosens Bioelectron*[J], 2013, 39(1): 320–323.
- [68] TOUISNI N, CHARMANTRAY F, HELAINE V, *et al.* *Biosens Bioelectron*[J], 2014, 62(15): 90–96.