

高性能低维铁基材料研究现状及生物医用前景

毛 宇^{1,3}, 王 鉴², 黄 晓², 顾 宁¹

(1. 江苏省生物材料与器件重点实验室, 东南大学生物科学与医学工程学院, 南京 210096; 2. 江苏省柔性电子重点实验室, 江苏省先进材料协同创新中心, 南京工业大学先进材料研究院, 南京 211816; 3. 南京大学医学院附属鼓楼医院, 南京 210008)

摘 要: 以低维铁基材料为典型代表的磁性纳米材料, 在医学健康领域具有重要且广阔的应用前景, 近年来引起了国内外研究者的广泛关注和大量研究。综述了近几年在高性能铁基纳米颗粒合成、相关形成机制研究以及生物医学应用等方面取得的进展。此外, 也探讨了一系列典型二维铁基纳米材料及其复合结构的可控合成、界面性质调控以及其在生物医学领域的应用前景。

关键词: 低维; 铁基; 合成; 形成机制; 生物医学应用

中图分类号: TB34 文献标志码: A 文章编号: 0454-5648(2023)02-0345-09

网络出版时间: 2022-11-28



High-Performance and Low-Dimensional Iron Based Materials and Their Prospects for Biomedical Applications

MAO Yu^{1,3}, WANG Jian², HUANG Xiao², GU Ning¹

(1. Jiangsu Key Laboratory for Biomaterials and Devices, School of Biological Science and Medical Engineering, Southeast University, Nanjing 210096, China; 2. Key Laboratory of Flexible Electronics & Institute of Advanced Materials, Jiangsu National Synergistic Innovation Center for Advanced Materials, Nanjing Tech University, Nanjing 211816, China; 3. Nanjing Drum Tower Hospital, The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China)

Abstract: Low-dimensional iron-based nanomaterials are representative magnetic nanomaterials used in the field of medicine and healthcare. These nanomaterials have attracted recent attention. This review summarized recent research progress on the synthesis, formation mechanism and biomedical applications of high-performance iron-based nanoparticles, and discussed the controllable synthesis as well as themodulation of interface property. In addition, this review also gave some prospects for biomedical applications of typical two-dimensional iron based nanomaterials and composites.

Keywords: low dimensional; iron-based; synthesis; formation mechanism; biomedical applications

铁是人体内的重要微量元素, 参与人体的多种必要生命活动。低维铁基材料如铁基纳米颗粒、二维铁基纳米材料及复合结构等由于具有独特的光、电、磁等性质以及良好的生物相容性, 在生物医学领域得到了广泛的关注。铁基纳米颗粒包括铁的单质、合金、氧化物、配位化合物等组成的纳米颗粒^[1], 其中, 氧化铁纳米颗粒(IONPs)和普鲁士蓝纳米颗粒

(PBNPs)作为铁基纳米颗粒的典型代表, 已被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于临床。IONPs 由于具有良好的磁性和生物相容性, 被研究作为磁共振成像(MRI)造影剂^[2]、肿瘤热疗剂^[3]、靶向药物载体^[4]等用于相关疾病的诊断与治疗。PBNPs 则由于其优异的光电特性和类酶活性, 在光声成像^[5]、肿瘤光热治疗^[6]、抗炎消炎^[7-8]等方面具有广泛的应用。

收稿日期: 2022-06-24。 修订日期: 2022-07-13。

基金项目: 国家自然科学基金(51832001)。

第一作者: 毛 宇(1990—), 男, 博士。

通信作者: 顾 宁(1964—), 男, 博士, 教授;

黄 晓(1982—), 女, 博士, 教授。

Received date: 2022-06-24. Revised date: 2022-07-13.

First author: MAO Yu (1990—), male, Ph.D.

E-mail: maoyu@njglyy.com

Correspondent authors: GU Ning (1964—), male, Ph.D., Professor;

HUANG Xiao (1982—), female, Ph.D., Professor.

E-mail: guning@seu.edu.cn; iamxhuang@njtech.edu.cn

二维铁基纳米材料及复合材料由于具有巨大的比表面积、独特的光学和电学性能、良好的生物相容性、优异的界面传质与信号转换等特点使其不仅在电子器件应用方面展现出巨大潜力,在生物医学领域也引起了研究者的关注。例如负载 IONPs 的层状双氢氧化物被用于 MRI 造影^[9]和肿瘤的化疗^[10],负载 Pt 和 Fe₃O₄ 纳米颗粒的还原氧化石墨烯材料被用作生物传感器^[11],利用多肽修饰的 BiFeO₃ 材料被用于肿瘤的治疗^[12]等。另外,铁基纳米颗粒与二维材料的有效结合,将有望进一步提高传感器的适用性、灵敏度和选择性,促进磁性光电传感材料的发展,对推动多功能、高通量、体外精准检测技术的发展具有重要意义。

目前,医用铁基纳米材料及其复合结构在制备与应用方面存在许多局限,例如纳米颗粒结晶性和磁学性能不够好、制备工艺稳定性差以及结构性能调控不精准等问题,难以满足临床诊疗应用的迫切需求。对于生物医学领域应用最为普遍的化学沉淀法制备 IONPs,已有大量研究通过化学工艺调整^[13–15]和物理场介入^[16–17]等手段进行过程控制,但仍然无法对产物的粒径和形貌进行有效调控,并且 IONPs 的具体形成机理也有待进一步探索。PBNPs 一般是由 Fe³⁺和[Fe(CN)₆]⁴⁻混合反应制备,PBNPs 较低的溶解常数使得反应过程非常迅速,导致产物成核和结晶过程无法得到很好的控制,从而容易形成粒径较大、分散性较差的团聚物^[18–19]。纳米颗粒与二维材料的复合结构也存在形貌可控性较差且难以形成晶体取向的问题,从而影响其性能的进一步提升。其次,复合材料的形成过程对产物的磁性也会产生难以调控的影响,对此现象的机理尚有待详细研究。为应对各种生物医学需求,铁基纳米颗粒在合成尺寸与形貌调控、结晶与磁性能调控、表面修饰及宏量制备等方面存在很大的发展空间。此外,针对可用于体外检测的二维铁基纳米材料及复合结构,也需要深入研究其组装或复合结构的形成与光电磁等性能的关系,发展新的检测技术。针对以上问题,本文综述了为加强对铁基纳米颗粒、二维铁基纳米材料及其复合物制备过程的控制,提高产物的性能以及阐明相关机理方面的最新研究进展。

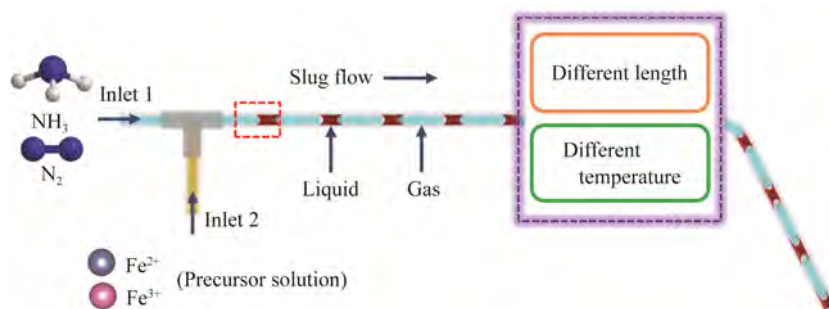
1 零维铁基纳米材料

零维铁基纳米材料是指组成中含有铁元素的纳米颗粒,包括铁单质、铁合金(FeCo、FePt、Fe₃C₂等)、氧化铁(Fe₃O₄、γ-Fe₂O₃、α-Fe₂O₃等)、掺杂铁

氧体(MFe₂O₄, M=Mn、Co、Ni等)、铁的配位化合物(普鲁士蓝、柏林绿、普鲁士白等)等的纳米颗粒。其中 IONPs 是目前唯一被 FDA 批准用于临床的磁性纳米颗粒。虽然铁单质、铁合金、掺杂铁氧体纳米颗粒等通常具有比 IONPs 更好的磁性,在生物医学领域也展现出了广阔的应用前景,但其临床转化往往受到材料稳定性及生物安全性的限制^[1]。此外,PBNPs 虽然磁性微弱,但因其具有离子交换剂的作用而被 FDA 批准用于治疗铯和铊元素中毒。本文将 IONPs 和 PBNPs 作为铁基纳米颗粒的典型代表,重点介绍它们在制备、形成机理探索及生物应用开发方面取得的研究进展。

1.1 IONPs

IONPs 独特的磁性、类酶活性以及良好的生物相容性使其在生物医药领域得到了广泛的关注^[1]。在众多制备 IONPs 的方法中,化学共沉淀法由于制备过程绿色环保、产物水相分散、容易实现批量生产等优点,是目前生物医药领域应用最为广泛的一种合成方法^[20]。然而,由于 IONPs 的共沉淀过程涉及复杂且剧烈的铁离子水解反应,往往难以实现对合成过程的有效控制,导致最终产物的粒径、形貌及组成均一性较差,进而影响其结晶性和磁性^[13]。深入了解纳米颗粒形成机制是实现其合成过程有效控制的关键。近年来,越来越多研究证明 IONPs 的共沉淀形成过程遵循非经典的预成核团簇路线^[21],即铁离子先水解形成预成核团簇-颗粒,然后预成核团簇-颗粒通过积聚融合形成氧化铁纳米晶体^[22]。然而,对于预成核团簇-颗粒的具体相组成及反应过程中的相转变目前还没有研究报道。为了探索这一问题,结合共沉淀反应的特性一种全新的气-液微反应单元流体合成方法被设计提出^[23]。如图 1 所示,该方法采用氨气作为碱源,氮气搭载氨气通过 T 型通道与铁盐前驱体溶液汇合后形成均匀的微液滴。氨气在微液滴内快速溶解、混合达到共沉淀反应所需的碱性环境,通过对流体管道长度、水浴温度的调节调控反应时间及反应温度。采用该合成方法研究了室温共沉淀反应初始阶段形成 IONPs 的相组成^[23]。通过球差电镜和同步辐射 XRD 对不同反应时间产物的晶相组成进行分析,在初始 IONPs 中观察到了包括 Fe(OH)₃、α-FeOOH、Fe₃O₄ 和 γ-FeOOH 的一系列晶相。表明 Fe(OH)₃ 和 α-FeOOH 相是共沉淀反应初始阶段形成的主要相,它们在 Fe²⁺的催化与参与下进一步转变为 Fe₃O₄ 相。针对 IONPs 高分辨透射电子显微镜(HRTEM)照片的

图 1 气-液微反应单元流体方法合成 IONPs 示意图^[23]Fig. 1 Schematic diagram of the synthesis of IONPs via gas-liquid micro-reaction fluidic method^[23]

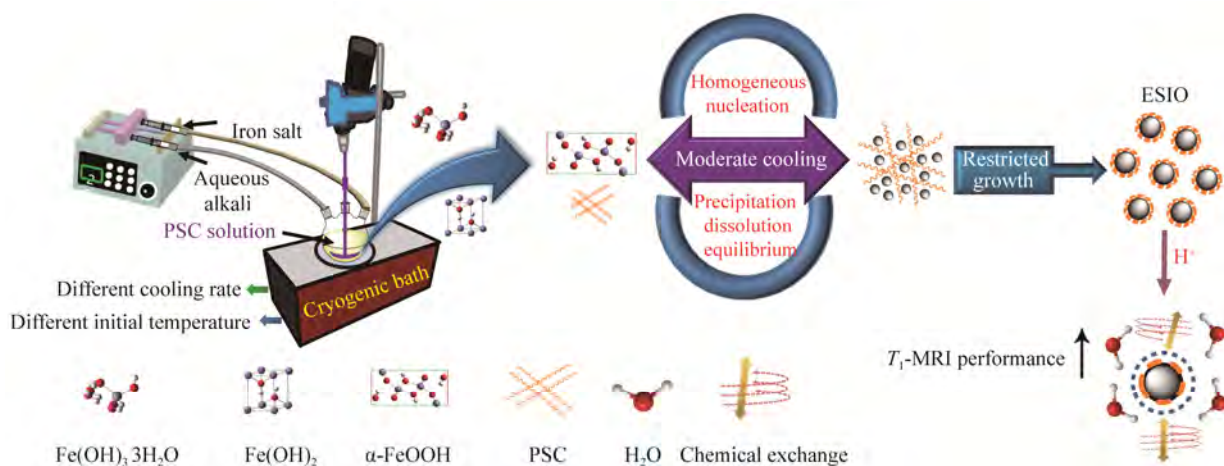
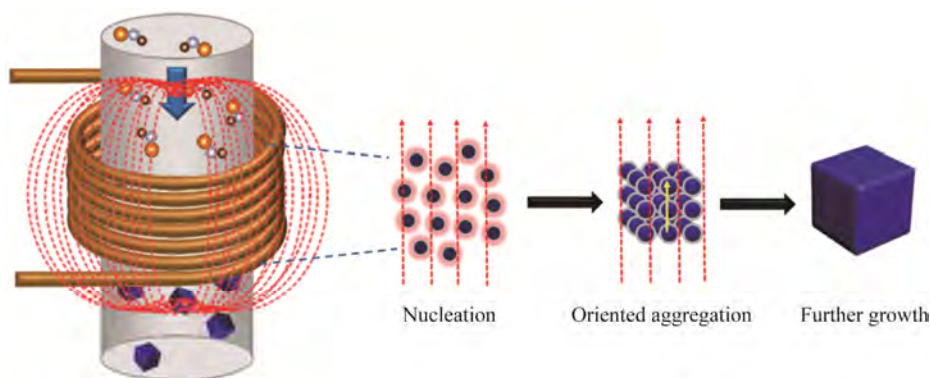
快速精准分析, 开发了基于 U-net 神经网络的算法^[24]。进一步研究了反应时间、反应 pH、前驱体 Fe 离子价态等因素对 IONPs 室温共沉淀生长过程的影响^[25]。研究发现, IONPs 的形成遵循小纳米颗粒聚集融合的生长方式, 反应 pH 及前驱体 Fe 离子价态对 IONPs 产物的组成具有重要影响。传统合成方法在缓慢添加碱溶液的过程中会形成大量结晶良好的中间相^[13], 而气-液微反应单元流体合成方法的快速混合方式有效减少了中间相的形成。基于部分电荷模型与 Coulombic-Buckingham 势拟合的相关力场参数, 从分子尺度模拟并解释了离子聚集、IONPs 形核与生长、IONPs 晶型转变过程中的构相变化^[26]。进一步提出的基于多种群差分进化算法的分子动力学模拟体系, 建立了局部晶体结构识别方法。该方法能够从模拟体系中识别出多种晶体结构, 并将聚集体分割为取向不同的晶体区域, 用于模拟晶体形核过程^[27]。

基于以上研究, 采用气-液微反应单元流体合成方法实现了粒径小于 5 nm 极小尺寸 IONPs (ESIONPs) 的连续可控制备^[28]。所制得约 3.7 nm 粒径的 ESIONPs 具有较高的结晶度、饱和磁化强度以及良好的生物相容性, 并且在水相中保持良好的分散稳定性。在临床 3 T 磁共振设备下 ESIONPs 展现出较强的 T_1 加权磁共振成像(T_1 -MRI)亮信号, 以及较高的 r_1 值[4.11 mmol/(L⁻¹·s⁻¹)]和低的 r_2/r_1 值(7.90)。与高温热解法合成且具有相近粒径(约 3.6 nm)的高性能 IONPs 相比, 此方法制备的 ESIONPs 具有更高的饱和磁化强度以及更好的弛豫性能^[29]。同时, ESIONPs 在细胞及血管环境中均具有良好的 T_1 -MRI 造影效果, 有望发展成为高性能的 T_1 -MRI 造影剂用于细胞的标记与示踪, 以及心肌梗死、动脉粥样硬化斑块、血栓形成等心血管疾病的临床诊断。如图 2 所示, 在共沉淀合成 IONPs 的过程中, 通过程序降温的方法控制沉淀溶解平衡及 IONPs 的

均匀形核、生长, 合成了约 3.4 nm 的 ESIONPs^[30]。该 ESIONPs 也具有较弱的 T_1 -MRI 增强信号, 并且其信号增强表现出一定范围内的 pH 依赖性。标记进入间充质干细胞、定位注射至大鼠脑部及皮下局部后, ESIONPs 仍然呈现出良好的 T_1 -MRI 增强效果, 也有望发展成为临床可用的新型 T_1 -MRI 造影药物与干细胞示踪剂。以上 2 种 ESIONPs 均使用聚葡萄糖山梨醇羧甲基醚作为包覆材料, 其组成与已上市的纳米氧化铁药物 Ferumoxytol 相似, 因此具有良好的生物安全性。针对 IONPs 标记细胞的研究, 基于 Lambert-Beer 定律, 采用数字光学显微镜建立了对单个细胞内铁质量的高精度定量技术, 该方法对铁元素染色生成物质普鲁士蓝的检测精度高达 10⁻² fg/像素, 检测范围跨越 4 个数量级(10⁻²~10² fg/像素), 且操作简单, 有望被推广用于实验和临床研究^[31]。此外, 基于图像分析方法, 设计了一种可定量测量 IONPs 标记活细胞磁矩的测量系统, 具有很大的应用潜力^[32]。

1.2 PBNPs

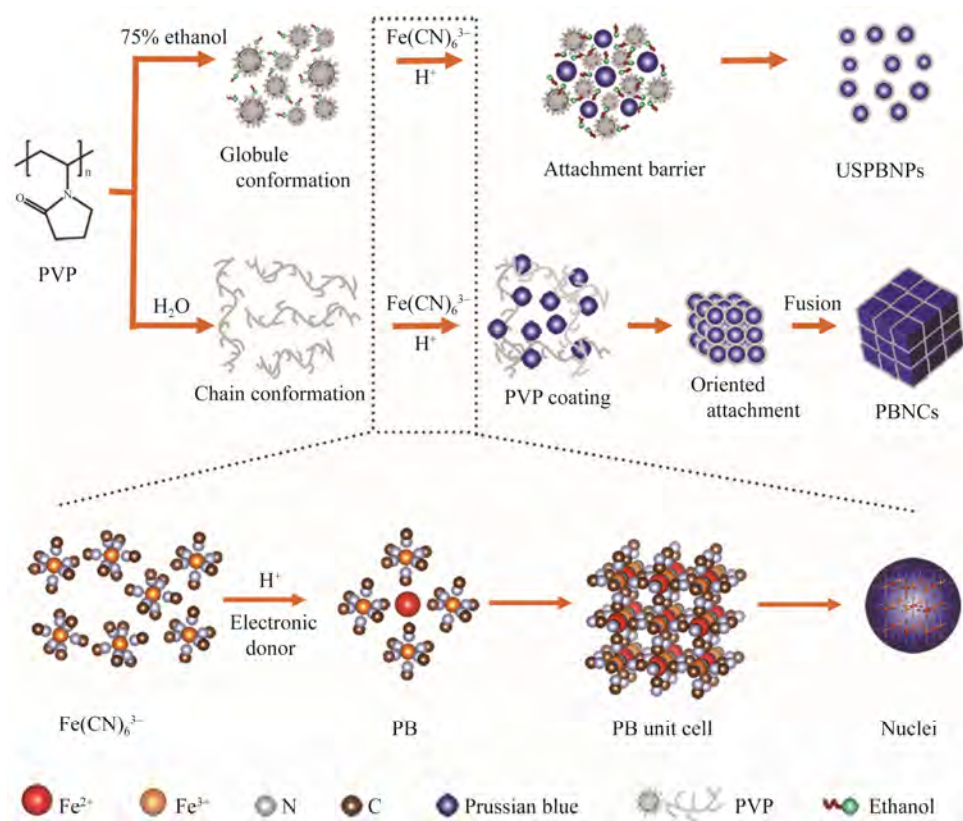
PBNPs 具有良好的生物相容性、磁性和类多酶活性, 在肿瘤光热治疗、MRI 造影、炎症性疾病治疗等方面具有广泛的应用^[33]。然而, 由于目前 PBNPs 的制备存在颗粒单分散性差、合成过程复杂、使用有机试剂等问题, 从而限制了其进一步应用。为了获得高质量、高性能的 PBNPs, 将磁致内热合成技术^[17]用于 PBNPs 的制备。如图 3 所示, 在交变磁场作用下 PBNPs 自身均匀产热并定向聚集生长, 所制得产物相较于传统外源加热方式制备的 PBNPs 具有更好的结晶性和单分散性, 而且其 MRI 造影效果及纳米酶催化活性也得到了改善^[34]。交变磁场在磁致内热法合成 PBNPs 过程中发挥了至关重要的作用。一方面, 在交变磁场中 PBNPs 通过自身 Neel 弛豫产热, 这种由内而外的加热方式使反应体系受热均匀, 从而容易获得均一性较高的 PBNPs;

图2 程序降温法制备 ESIONPs 示意图^[30]Fig. 2 Schematic illustration of the programmed cooling coprecipitation approach for the synthesis of ESIONPs^[30]图3 磁致内热法制备 PBNPs 示意图^[34]Fig. 3 Schematic diagram of the preparation of PBNPs via magnetic internal heating method^[34]

另一方面, 由于颗粒内部的温度较高, 可以形成无数的局部反应, 改善 PBNPs 的结晶性。对不同反应阶段及不同磁场强度所制得 PBNPs 进行结构表征, 发现在较低电流强度下 PBNPs 的形成主要遵循经典的结晶过程; 而在较高的电流强度下则遵循非经典的定向聚集组装结晶过程。

不同粒径的纳米颗粒往往具有不同的物理化学性质及不同的应用场景。目前应用于生物医学领域的 PBNPs 尺寸一般大于 50 nm, 这极大地影响了细胞对其吞噬作用及其在体内的循环和生物分布^[35]。通过调节投料比、 H^+ 浓度、包覆材料种类和用量等方法均难以对 PBNPs 的生长进行有效调控^[36]。Shou 等^[35]通过不同浓度的 Zn 元素掺杂实现了对 PBNPs 粒径的调控, 并成功合成了粒径约 3.8 nm 超小 PBNPs 纳米颗粒(USPBNPs)。为了制备不含掺杂元素的 USPBNPs, 以单前驱体制备方法为基础, 采用

75%乙醇作为反应溶剂, 利用溶剂化效应成功合成了粒径约为 3.4 nm 的 USPBNPs^[37]。如图 4 所示, 乙醇对 PBNPs 形成过程的影响表现在 2 个方面: 1) 乙醇能够改变聚乙烯吡咯烷酮(PVP)分子链的构型, 使其由链状转变为球状, 从而增加 PB 纳米晶核之间的空间位阻, 阻碍其通过定向组装方式进行生长, 最终制得 USPBNPs; 2) 乙醇能够降低 PBNPs 的表面能, 并且能够增加 PVP 与颗粒表面铁离子的相互作用力, 从而获得具有更小稳定尺寸的 USPBNPs。研究发现^[37], USPBNPs 的类过氧化物酶(POD)和类过氧化氢酶(CAT)催化活性相较于粒径约 128.0 nm 的 PBNPs 提高了 1 个数量级, 其清除羟基自由基和超氧自由基的活性也显著增强。同时, USPBNPs 还表现出高效的光热性能, 可以用于肿瘤的光热治疗。进一步的研究中, 采用该 USPBNPs 对中性粒细胞衍生的外泌体(Exo)进行功

图 4 利用溶剂化效应合成 USPBNPs 原理示意图^[37]Fig. 4 Schematic diagram of the preparation of USPBNPs via solvation effect^[37]

能化修饰得到 uPB-Exo, uPB-Exo 不仅承继了中性粒细胞靶向炎症区域的特点, 并且可以通过调节 Th17/Treg 细胞, 激活一系列抗炎通路, 显著改善类风湿性关节炎。同时, 利用 USPBNPs 良好的 T_1 -MRI 造影效果还可以实现对类风湿关节炎的体内诊断, 具有高灵敏性和特异性^[8]。将 PBNPs 作为明场成像探针对细胞进行标记, 采用活细胞成像系统对 PBNPs 在细胞内的命运进行长时程追踪监测, 可阐明 PBNPs 在多个细胞周期内的衰减过程^[38]。

2 二维铁基材料及复合结构

2.1 Au-rGO- α -Fe₂O₃ 复合纳米材料

利用气体传感器进行呼气分析具有无创、便捷等优点, 近年来被广泛用于冠心病、肺结核等疾病的诊断^[39]。 α -Fe₂O₃ 作为一种常见的金属氧化物半导体材料, 具有良好的生物相容性及化学稳定性, 被广泛用于抗菌、蛋白激酶活性抑制、防癌治癌、电化学气体传感器等^[40-41]。然而, α -Fe₂O₃ 传感温度需求较高、导电性较差限制了其作为气体传感材料的进一步应用。将 α -Fe₂O₃ 与石墨烯材料、贵金属纳米颗粒等进行复合能有效解决上述问题^[42]。石墨烯

作为一种新型的二维碳纳米材料, 其较高的载流子浓度能够弥补金属氧化物导电性不佳的缺点。此外, 在 α -Fe₂O₃ 表面修饰贵金属纳米颗粒能进一步增强气体传感器的灵敏度并降低工作温度, 是增强 α -Fe₂O₃ 气敏性能的有效途径^[43]。

为了实现室温下传感低浓度 NO₂ 气体, 采用水热法制备了 rGO- α -Fe₂O₃ 复合材料作为传感层, 并以聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)为基底, 利用微电子打印机制备了柔性气体传感器。该柔性气体传感器在室温下对 NO₂ 气体的传感限低至 200×10^{-9} 。石墨烯材料较好的机械柔韧性以及成膜性, 保证了利用打印银电极制备的柔性传感器拥有较好的气敏响应^[44]。为了进一步提升材料的气敏性能, 通过在 rGO- α -Fe₂O₃ 表面光还原生长金纳米颗粒制备了 Au-rGO- α -Fe₂O₃ 三元复合材料。金纳米颗粒的引入提高了气体吸附位点, 且其与 α -Fe₂O₃ 形成的 Ohmic 接触提高了载流子的输运^[43]。如图 5 所示, 当 NO₂ 与 N₂ 体积比为 200×10^{-9} 时, Au-rGO- α -Fe₂O₃ 材料在室温下对 NO₂ 的气敏响应为 -3.8%, 灵敏度是修饰前材料的 3 倍。另外, 该柔性气体传感器在弯曲条件下仍然具有较好的气敏传感能力, 30°弯曲 300 次

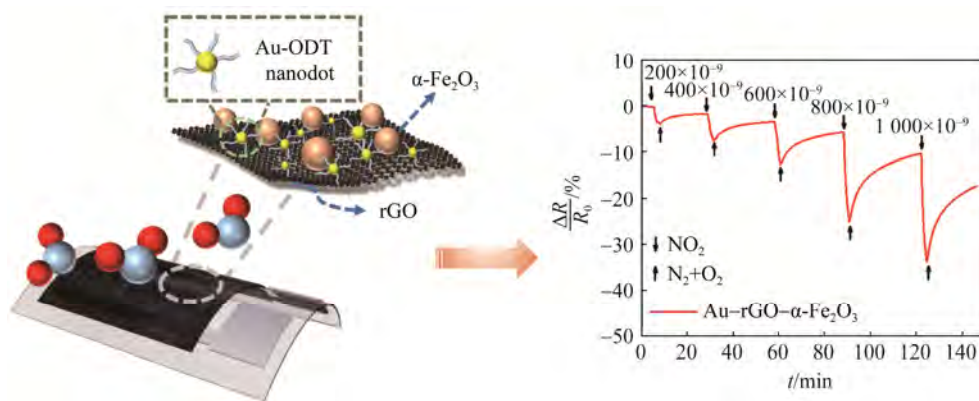


图5 基于 Au-rGO- α -Fe $_2$ O $_3$ 的柔性气体传感器及其对 NO $_2$ 的气敏响应图^[43]

Fig. 5 Flexible gas sensor based on Au-rGO- α -Fe $_2$ O $_3$ and its gas sensitive response to NO $_2$ ^[43]

后 NO $_2$ 气敏响应为 -43% (10×10^{-6}), 是未弯曲时响应值的 90%。

2.2 BiFeO $_3$ 压电晶体

BiFeO $_3$ 是一种具有菱形扭曲结构的钙钛矿氧化物^[45]。二维 BiFeO $_3$ 材料因具有优异的催化活性、较好的铁电性和铁磁性、丰富的氧空位、较好的压电性能等^[46–49], 被广泛应用于疾病的诊断与治疗、气体传感等方面^[50–52]。目前, 溶胶凝胶法、共沉淀法、水热法等已被开发用来制备具有不同性能的纯相 BiFeO $_3$ 。溶胶凝胶法首先是将金属盐前驱体在低温溶液中经水解、聚合等多步反应生成溶胶, 而后溶胶转化成两相或多相的凝胶, 凝胶经干燥、煅烧等热处理后得到最终产物。该方法解决了传统高温固相反应中反应物之间扩散和组成均匀性差的问题^[53]。Kim 等^[54]采用硝酸铋和硝酸铁为原料, 利用溶胶凝胶法制备了高纯多铁性的 BiFeO $_3$ 粉末, 继而在氮气环境下进行 600 °C 退火从而获得菱形 BiFeO $_3$ 和少量 Bi $_2$ O $_3$ 的混合物, 通过硝酸浸泡除去杂质相 Bi $_2$ O $_3$ 后得到均匀分布的高纯 BiFeO $_3$ 相。但该方法所使用的原料价格较高, 且反应周期太长, 通常需要几天甚至几周的反应时间。共沉淀法通过在金属盐的水溶液中加入沉淀剂使金属离子发生沉淀反应, 将沉淀经过分离、干燥或热分解后制得纳米级 BiFeO $_3$ 。相较于溶胶凝胶法, 该制备方法简单、成本低, 且得到的产物粒径分布均匀、活性高。Liu 等^[55]使用硝酸铁和硝酸铋作为原料, NaOH 作为沉淀剂, 通过共沉淀法制备得到了具有高效紫外光催化剂活性的 BiFeO $_3$ 纳米颗粒。但是沉淀过程中沉淀剂与前驱体溶液的混合不均匀, 容易导致沉淀颗粒分布不均匀且杂质相较多。水热合成相较于溶胶凝胶法和共沉淀法对温度要求较低、产品纯度高且产物晶系较为完整。Han 等^[56]利用水

热法制备了多铁 BiFeO $_3$ 粉末。在反应初始阶段生成棒状 Bi $_2$ O $_3$, 继而通过溶解成离子来形成热力学稳定的 BiFeO $_3$ 相。

Cesur 等^[57]通过共沉淀方法合成了 BiFeO $_3$ 纳米颗粒, 然后将磁性 BiFeO $_3$ 纳米颗粒和盐酸多奈氯嗪 (DO) 加载在聚乙烯醇 (PVA) 纳米颗粒中, 形成 PVA-BiFeO $_3$ -DO 复合纳米颗粒, 并研究了通过磁性电学控制颗粒中药物释放用于治疗阿尔兹海默症 (AD), 该研究通过调节 BiFeO $_3$ 电流和电压来影响 DO 的释放, 从而达到治疗 AD 的目的。Li 等^[58]开发了一种协同 TAT 肽修饰的铁电 BiFeO $_3$ 纳米材料和智能手机控制的可穿戴设备, 通过磁靶向可将 TAT-BiFeO $_3$ 富集在肿瘤部位, 进而触发产生活性氧, 通过温度波动有效抑制肿瘤生长和防止肿瘤复发。

2.3 二维过渡金属碳(氮)化物(MXene)铁基复合材料

铁基纳米材料在 MXene 片层上原位生长是实现 MXene 磁功能化的一种高效、可重复的方法。利用由 MAX 剥离制备出的 MXene 表面具有大量含氧官能团的特点, 可以将 Fe $^{2+}$ 、Fe $^{3+}$ 吸附在 MXene 表面, 然后通过水热法实现 MXene 与铁基纳米材料的复合^[59–60]。通过调节混合溶液的 pH 值, 也可以制备具有磁性的 MXene 纳米复合材料^[61–62]。如 Liu 等^[63]利用氢氟酸刻蚀剥离制备的 (Ta $_4$ C $_3$)MXene 表面大量带负电荷的含氧官能团吸附 Fe $^{2+}$, 随后在混合溶液中加入氨水, 在 (Ta $_4$ C $_3$)MXene 表面形成超顺磁性的 IONPs, 制备出具有超顺磁性的 Ta $_4$ C $_3$ /IONPs 复合纳米材料。此外, 将铁基纳米材料与 MXene 分别制备并均匀分散在溶剂中, 将 2 种材料超声混合也可制得 MXene-铁基纳米复合材料^[64]。

Medetalibeyoglu 等^[65]以 4-巯基苯甲酸标记的 MoS $_2$ 纳米花修饰的金纳米颗粒做为癌胚抗原标签, 以 Fe $_3$ O $_4$ @Au 纳米颗粒修饰的片层 Ti $_3$ C $_2$ T $_x$ MXene

作为表面增强拉曼散射(SERS)磁性基底, 制备了一种新型的基于 SERS 的三明治型免疫传感器用于癌胚抗原(CEA)检测。该传感器检测的线性范围是 $0.000\ 1\sim 100\ \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, 具有较高的灵敏度 ($0.033\ \text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)。此外, 该传感器在血浆样品的检测中对 CEA 显示出良好的稳定性和选择性。Duan 等^[66]制备了铁酞菁量子点(FePcQDs)修饰的复合 $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x$ MXene 纳米片($\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x@\text{FePcQDs}$), 并将与 miRNA-155 互补的 cDNA 片段固定在 $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x@\text{FePcQDs}$ 纳米片上, 用以检测 miRNA-155。该传感器对 miRNA 具有超高的灵敏度, 检测范围为 $0.01\ \text{fmol/L}\sim 10\ \text{pmol/L}$, 检测限为 $4.3\ \text{amol/L}$ 。Liu 等^[61]在 $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x$ MXene 表面原位生长了超顺磁性 Fe_3O_4 晶体, 制备了超顺磁性 Fe_3O_4 复合 MXene 纳米材料($\text{Ti}_3\text{C}_2\text{-IONPs MXene}$)用于癌症的治疗。 $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{/IONPs MXene}$ 复合材料表现出很高的光热转换效率(48.6%), 保证了癌细胞的高效光热杀伤和肿瘤组织的消融。汗液分析的可穿戴电化学生物传感器为无创生物标志物监测提供了一种有前景的手段。然而, 基于汗液分析的传感器研究仍然存在一些挑战, 包括酶和生物材料在反复测试中容易降解, 汗液缺氧导致酶基生物传感器检测范围和灵敏度有限, 使用传统电沉积和丝网印刷技术的一体化工作电极的传感器货架寿命较差^[67-68]。Lei 等^[69]开发了一种可拉伸、可穿戴、模块化多功能生物传感器, 采用一种新型 $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x\text{-PBNPs}$ 复合材料, 实现了对汗液中的生物标志物如葡萄糖、乳酸等的持久和敏感检测。

3 总结与展望

近年来针对高性能医用铁基纳米材料的制备新技术及其机理研究开展的相关研究工作取得了系列进展。开发了气-液微反应单元流体合成方法、程序降温法、磁致内热法、溶剂化效应等一系列铁基纳米材料合成方法, 制得了具有良好 $T_1\text{-MRI}$ 造影效果的 ESIONPs, 具有良好磁学性能、MRI 造影效果和纳米酶催化活性的 PBNPs, 以及室温下具有灵敏 NO_2 传感性能的 $\text{Au-rGO-}\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 复合材料等。基于新的合成方法以及分子动力学模拟手段对重要铁基纳米颗粒 IONPs 和 PBNPs 的形成机制进行了研究, 开展了 ESIONPs 用于 $T_1\text{-MRI}$ 造影、USPBNPs 用于类风湿性关节炎的治疗、 $\text{Au-rGO-}\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 材料用于室温下对 NO_2 的气敏响应等应用研究, 开发了用于 HRTEM 图像快速精准分析的 U-net 神经网络

算法、用于单个细胞内铁质量高精度定量的技术、以及定量获取 IONPs 标记活细胞磁矩的测量系统。未来, 利用这些研究成果将继续推动低维铁基材料的制备及相关生物医学应用研究, 并进一步深入探索材料的形成机制与功能化途径, 进而指导高性能低维铁基材料制备技术的持续发展。为低维铁基材料的诊疗应用以及体外多功能检测器件的广泛应用提供高质量的材料保障。

参考文献:

- [1] MAO Y, LI Y, GU N. Review: Progress in the preparation of iron based magnetic nanoparticles for biomedical applications[J]. J Harbin Inst Technol (New series), 2019, 26(2): 201293648.
- [2] JEON M, HALBERT M V, STEPHEN Z R, et al. Iron oxide nanoparticles as T-1 contrast agents for magnetic resonance imaging: Fundamentals, challenges, applications, and prospectives[J]. Adv Mater, 2021, 33(23): 1906539.
- [3] KULIKOV O A, ZHARKOV M N, AGEEV V P, et al. Magnetic hyperthermia nanoarchitectonics via iron oxide nanoparticles stabilised by oleic acid: Anti-tumour efficiency and safety evaluation in animals with transplanted carcinoma[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(8): 4234.
- [4] HOOSHMAND S, HAYAT S M G, GHORBANI A, et al. Preparation and applications of superparamagnetic iron oxide nanoparticles in novel drug delivery systems: An overview[J]. Curr Med Chem, 2021, 28(4): 777-799.
- [5] CAI X J, GAO W, ZHANG L L, et al. Enabling prussian blue with tunable localized surface plasmon resonances: Simultaneously enhanced dual-mode imaging and tumor photothermal therapy[J]. ACS Nano, 2016, 10(12): 11115-11126.
- [6] LI J H, ZHANG F S, HU Z G, et al. Drug "Pent-Up" in hollow magnetic prussian blue nanoparticles for NIR-induced chemo-photothermal tumor therapy with trimodal imaging[J]. Adv Healthc Mater, 2017, 6(14): 1700005.
- [7] ZHANG W, HU S L, YIN J J, et al. Prussian blue nanoparticles as multienzyme mimetics and reactive oxygen species scavengers[J]. J Am Chem Soc, 2016, 138(18): 5860-5865.
- [8] ZHANG L, QIN Z G, SUN H, et al. Nanoenzyme engineered neutrophil-derived exosomes attenuate joint injury in advanced rheumatoid arthritis via regulating inflammatory environment[J]. Bioact Mater, 2022, 18(12): 1-14.
- [9] XIE W S, GUO Z H, CAO Z B, et al. Manganese-based magnetic layered double hydroxide nanoparticle: A pH-sensitive and concurrently enhanced T-1/T-2-weighted dual-mode magnetic resonance imaging contrast agent[J]. ACS Biomater Sci Eng, 2019, 5(5): 2555-2562.
- [10] ZHANG N, WANG Y, ZHANG C C, et al. LDH-stabilized ultrasmall iron oxide nanoparticles as a platform for hyaluronidase-promoted MR imaging and chemotherapy of tumors[J]. Theranostics, 2020, 10(6): 2791-2802.
- [11] ZHAO X L, LI Z H, CHEN C, et al. A novel biomimetic hydrogen peroxide biosensor based on Pt flowers-decorated Fe_3O_4 /graphene nanocomposite[J]. Electroanal, 2017, 29(6): 1518-1523.
- [12] LI R Q, ZHENG D W, HAN Z Y, et al. mHealth: A smartphone-controlled, wearable platform for tumour treatment[J]. Mater Today,

- 2020, 40: 91–100.
- [13] AHN T, KIM J H, YANG H M, et al. Formation pathways of magnetite nanoparticles by coprecipitation method[J]. *J Phys Chem C*, 2012, 116(10): 6069–6076.
- [14] SHEN L Z, QIAO Y S, GUO Y, et al. Facile co-precipitation synthesis of shape-controlled magnetite nanoparticles[J]. *Ceram Int*, 2014, 40(1): 1519–1524.
- [15] ROTH H C, SCHWAMINGER S P, SCHINDLER M, et al. Influencing factors in the CO-precipitation process of superparamagnetic iron oxide nano particles: A model based study[J]. *J Magn Magn Mater*, 2015, 377: 81–89.
- [16] DE FREITAS J C, BRANCO R M, LISBOA I G O, et al. Magnetic nanoparticles obtained by homogeneous coprecipitation sonochemically assisted[J]. *Mater Res-Lbero-Am J*, 2015, 18(SI 2): 220–224.
- [17] CHEN B, LI Y, ZHANG X Q, et al. An efficient synthesis of ferumoxylol induced by alternating-current magnetic field[J]. *Mater Lett*, 2016, 170: 93–96.
- [18] ZAKARIA M B, CHIKYOW T. Recent advances in Prussian blue and Prussian blue analogues: Synthesis and thermal treatments[J]. *Coordin Chem Rev*, 2017, 352: 328–345.
- [19] CATALA L, MALLAH T. Nanoparticles of Prussian blue analogs and related coordination polymers: From information storage to biomedical applications[J]. *Coordin Chem Rev*, 2017, 346: 32–61.
- [20] WU W, WU Z H, YU T, et al. Recent progress on magnetic iron oxide nanoparticles: Synthesis, surface functional strategies and biomedical applications[J]. *Sci Technol Adv Mater*, 2015, 16(2): 023501.
- [21] SCHECK J, WU B H, DRECHSLER M, et al. The molecular mechanism of Iron(III) oxide nucleation[J]. *J Phys Chem Lett*, 2016, 7(16): 3123–3130.
- [22] BAUMGARTNER J, DEY A, BOMANS P H H, et al. Nucleation and growth of magnetite from solution[J]. *Nat Mater*, 2013, 12(4): 310–314.
- [23] MAO Y, ZHANG Z H, ZHAN H F, et al. Revealing the crystal phases of primary particles formed during the coprecipitation of iron oxides[J]. *Chem Commun*, 2022, 58(38): 5749–5752.
- [24] ZHU X Y, ZHANG Z H, MAO Y, et al. Applying deep learning in automatic and rapid measurement of lattice spacings in HRTEM images[J]. *Sci China Mater*, 2020, 63(11): 2365–2370.
- [25] MAO Y, LI Y, GUO Z H, et al. The coprecipitation formation study of iron oxide nanoparticles with the assist of a gas/liquid mixed phase fluidic reactor[J]. *Colloids Surfaces A: Physicochem Eng Aspects*, 2022, 647: 129107.
- [26] ZHANG Z H, HE S Y, MAO Y, et al. A force field for molecular dynamics simulations of iron oxide system[J]. *Mater Sci Eng: B*, 2022, 283: 115803.
- [27] 张作恒, 周蕾蕾, 何思渊, 等. 基于多种群差分进化算法的分子动力学模拟体系中局部晶体结构识别[J]. *东南大学学报(自然科学版)*, 2022, 52(1): 189–195.
- ZHANG Zuoheng, ZHOU Leilei, HE Siyuan, et al. *J Southeast Univ: Nat Sci Ed (in Chinese)*, 2022, 52(1): 189–195.
- [28] MAO Y, LI Y, ZANG F C, et al. Continuous synthesis of extremely small-sized iron oxide nanoparticles used for T-1-weighted magnetic resonance imaging via a fluidic reactor[J]. *Sci China Mater*, 2022, 65(6): 1646–1654.
- [29] ZENG J, JING L, HOU Y, et al. Anchoring group effects of surface ligands on magnetic properties of Fe₃O₄ nanoparticles: towards high performance MRI contrast agents[J]. *Adv Mater*, 2014, 26(17): 2694–2698, 016.
- [30] CHEN B, GUO Z, GUO C, et al. Moderate cooling coprecipitation for extremely small iron oxide as a pH dependent T₁-MRI contrast agent[J]. *Nanoscale*, 2020, 12(9): 5521–5532.
- [31] YE D W, LI M X, XIE Y Y, et al. Optical imaging and high-accuracy quantification of intracellular iron contents[J]. *Small*, 2021, 17(2): 2005474.
- [32] WANG H Y, GE Y Q, SUN J F, et al. Magnetic sensor based on image processing for dynamically tracking magnetic moment of single magnetic mesenchymal stem cell[J]. *Biosens Bioelectron*, 2020, 169: 112593.
- [33] QIN Z G, LI Y, GU N. Progress in applications of Prussian blue nanoparticles in biomedicine[J]. *Adv Healthc Mater*, 2018, 7(20): 1800347.
- [34] QIN Z G, CHEN B, HUANG X, et al. Magnetic internal heating-induced high performance Prussian blue nanoparticle preparation and excellent catalytic activity[J]. *Dalton T*, 2019, 48(46): 17169–17173.
- [35] SHOU P, YU Z, WU Y, et al. Zn(2+) doped ultrasmall Prussian blue nanotheranostic agent for breast cancer photothermal therapy under MR imaging guidance[J]. *Adv Healthc Mater*, 2020, 9(1): e1900948.
- [36] GAUTAM M, POUDEL K, YONG C S, et al. Prussian blue nanoparticles: Synthesis, surface modification, and application in cancer treatment[J]. *Int J Pharm*, 2018, 549(1/2): 31–49.
- [37] QIN Z G, CHEN B, MAO Y, et al. Achieving ultrasmall Prussian blue nanoparticles as high-performance biomedical agents with multifunctions[J]. *Acs Appl Mater Inter*, 2020, 12(51): 57382–57390.
- [38] YE D W, LI M X, FENG K Z, et al. Long-term fate tracking and quantitative analyzing of nanoparticles in stem cells with bright-field microscopy[J]. *Nano Today*, 2022, 44: 101506.
- [39] RISBY T H, SOLGA S F. Current status of clinical breath analysis[J]. *Appl Phys B*, 2006, 85(2): 421–426.
- [40] ZHANG H, YU L, LI Q, et al. Reduced graphene oxide/ α -Fe₂O₃ hybrid nanocomposites for room temperature NO₂ sensing[J]. *Sens Actuators B Chem*, 2017, 241: 109–115.
- [41] SHEN Z, WU A, CHEN X. Iron oxide nanoparticle based contrast agents for magnetic resonance imaging[J]. *Molecular Pharmacetics*, 2017, 14(5): 1352–1364.
- [42] CUONG N D, KHIEU D Q, HOA T T, et al. Facile synthesis of α -Fe₂O₃ nanoparticles for high-performance CO gas sensor[J]. *Mater Res Bull*, 2015, 68: 302–307.
- [43] BAO J, ZENG S, DAI J, et al. Heterostructures between a tin-based intermetallic compound and a layered semiconductor for gas sensing[J]. *Chem Commun*, 2021, 57(45): 5590–5593.
- [44] WANG J, FATIMA-EZZAHRA E, DAI J, et al. Ligand-assisted deposition of ultra-small Au nanodots on Fe₂O₃/reduced graphene oxide for flexible gas sensors[J]. *Nanoscale Adv*, 2022, 4(5): 1345–1350.
- [45] ULAG S, KALKANDELEN C, BEDIR T, et al. Fabrication of three-dimensional PCL/BiFeO₃ scaffolds for biomedical applications[J]. *Mater Sci Eng: B*, 2020, 261: 114660.
- [46] YI J, LIU L, SHU L, et al. Outstanding ferroelectricity in sol-gel-derived polycrystalline BiFeO₃ films within a wide thickness range[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(18): 21696–21704.
- [47] LIU C, WANG Y, SUN H, et al. Positive-to-negative subthreshold swing of a MOSFET tuned by the ferroelectric switching dynamics of BiFeO₃[J]. *NPG Asia Mater*, 2021, 13(1): 1–9.

- [48] QI J, LIU H, FENG M, et al. Enhanced hydrogen evolution reaction in Sr doped BiFeO₃ by achieving the coexistence of ferroelectricity and ferromagnetism at room temperature[J]. *J Energy Chem*, 2021, 53: 93–98.
- [49] ZHANG Y, WU M, ZHU Q, et al. Performance enhancement of flexible piezoelectric nanogenerator via doping and rational 3D structure design for self-powered mechanosensational system[J]. *Adv Funct Mater*, 2019, 29(42): 1904259.
- [50] LI Q, ZHANG W, WANG C, et al. Ag modified bismuth ferrite nanospheres as a chlorine gas sensor[J]. *RSC Adv*, 2018, 8(58): 33156–33163.
- [51] WAGHMARE S D, RAUT S D, GHULE B G, et al. Pristine and palladium-doped perovskite bismuth ferrites and their nitrogen dioxide gas sensor studies[J]. *J King Saud Univ-Sci*, 2020, 32(7): 3125–3130.
- [52] YU Q, ZHANG Y, XU Y. Hierarchical hollow BiFeO₃ microcubes with enhanced acetone gas sensing performance[J]. *Dalton Trans*, 2021, 50(19): 6702–6709.
- [53] LAYEK S, VERMA H C, GARG A. Enhancement in magnetic properties of Ba-doped BiFeO₃ ceramics by mechanical activation[J]. *J Alloys Compd*, 2015, 651: 294–301.
- [54] KIM J K, KIM S S, KIM W J. Sol-gel synthesis and properties of multiferroic BiFeO₃[J]. *Mater Lett*, 2005, 59: 4006–4009.
- [55] LIU Z, QI Y, LU C. High efficient ultraviolet photocatalytic activity of BiFeO₃ nanoparticles synthesized by a chemical coprecipitation process[J]. *J Mater Sci: Mater Electron*, 2009, 21(4): 380–384.
- [56] HAN S H, KIM K S, KIM H G, et al. Synthesis and characterization of multiferroic BiFeO₃ powders fabricated by hydrothermal method[J]. *Ceram Int*, 2010, 36(4): 1365–1372.
- [57] CESUR S, CAM M E, SAYIN F S, et al. Electrically controlled drug release of donepezil and BiFeO₃ magnetic nanoparticle-loaded PVA microbubbles/nanoparticles for the treatment of Alzheimer's disease[J]. *J Drug Delivery Sci Technol*, 2022, 67: 102977.
- [58] LI R Q, ZHENG D W, HAN Z Y, et al. mHealth: A smartphone-controlled, wearable platform for tumour treatment[J]. *Mater Today*, 2020, 40: 91–100.
- [59] LIU P J, YAO Z J, NG V M H, et al. Facile synthesis of ultrasmall Fe₃O₄ nanoparticles on MXenes for high microwave absorption performance[J]. *Compos Part a-Appl S*, 2018, 115: 371–382.
- [60] ZOU S, GAO J, LIU L M, et al. Enhanced gas sensing properties at low working temperature of iron molybdate/MXene composite[J]. *J Alloy Compd*, 2020, 817: 152785.
- [61] LIU Z, ZHAO M L, LIN H, et al. 2D magnetic titanium carbide MXene for cancer theranostics[J]. *J Mater Chem B*, 2018, 6(21): 3541–3548.
- [62] JANG J, SHAHZAD A, WOO S H, et al. Magnetic Ti₃C₂T_x (MXene) for diclofenac degradation via the ultraviolet/chlorine advanced oxidation process[J]. *Environ Res*, 2020, 182: 108990.
- [63] LIU Z, LIN H, ZHAO M L, et al. 2D superparamagnetic tantalum carbide composite MXenes for efficient breast-cancer theranostics[J]. *Theranostics*, 2018, 8(6): 1648–1664.
- [64] ZHANG H L, LI M, CAO J L, et al. 2D α-Fe₂O₃ doped Ti₃C₂ MXene composite with enhanced visible light photocatalytic activity for degradation of Rhodamine B[J]. *Ceram Int*, 2018, 44(16): 19958–19962.
- [65] MEDETALIBEYOGLU H, KOTAN G, ATAR N, et al. A novel sandwich-type SERS immunosensor for selective and sensitive carcinoembryonic antigen (CEA) detection[J]. *Anal Chim Acta*, 2020, 1139: 100–110.
- [66] DUAN F H, GUO C P, HU M Y, et al. Construction of the 0D/2D heterojunction of Ti₃C₂T_x MXene nanosheets and iron phthalocyanine quantum dots for the impedimetric aptasensing of microRNA-155[J]. *Sens Actuators B Chem*, 2020, 310: 127844.
- [67] IMANI S, BANDODKAR A J, MOHAN A M V, et al. A wearable chemical-electrophysiological hybrid biosensing system for real-time health and fitness monitoring[J]. *Nat Commun*, 2016, 7(1): 1–7.
- [68] JIA W Z, BANDODKAR A J, VALDES-RAMIREZ G, et al. Electrochemical tattoo biosensors for real-time noninvasive lactate monitoring in human perspiration[J]. *Anal Chem*, 2013, 85(14): 6553–6560.
- [69] LEI Y J, ZHAO E N, ZHANG Y Z, et al. A MXene-based wearable biosensor system for high-performance *in vitro* perspiration analysis[J]. *Small*, 2019, 15(19): 1901190.