·综述·

计算药剂学在纳米金刚石中的应用研究进展

许　瑞[1,2],朱静怡[2],赵尊亮[2],孙慧欣[2],刘希宁[2],欧阳德方[3,4*],崔亚男[2*]

(1 山东第二医科大学药学院,潍坊 261053;2 济宁医学院药学院,日照 276826;3 澳门大学中华医药研究院,中药质量研究国家重点实验室,澳门 999078;4 澳门大学健康科学学院,澳门 999078)

[摘要] **目的:**系统阐明计算药剂学在揭示纳米金刚石(nanodiamond,ND)结构与功能关系中的关键作用,以应对其实验研究中的微观复杂性挑战。**方法:**聚焦分子动力学模拟(molecular dynamics,MD)、密度泛函理论(density functional theory,DFT)及机器学习等多尺度计算方法,综述其在ND研究中的应用策略与进展。**结果:**计算模拟成功揭示了ND表面修饰对药物控释的pH响应机制、形状与电荷对跨膜行为的影响规律以及空位色心(NV/SiV)的光学稳定性。模拟结果与实验观测高度吻合,并为ND的分散特性、界面相互作用等提供了原子尺度洞察。**结论:**计算药剂学是推动ND理性设计与应用开发的核心驱动力,通过发展高精度机器学习势函数和深度多尺度耦合,将加速ND在精准医疗与生物传感等前沿领域的创新应用。

[关键词] 计算药剂学;纳米金刚石;分子动力学模拟;量子力学模拟;机器学习

[中图分类号] R94　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2026)12-1270-08

Research progress in the application of computational pharmaceutics in nanodiamonds

XU Rui[1,2],ZHU Jing-yi[2],ZHAO Zun-liang[2],SUN Hui-xin[2],LIU Xi-ning[2],OUYANG De-fang[3,4*],CUI Ya-nan[2*]

(1 *School of Pharmacy*, *Shandong Second Medical University*, *Weifang* 261053, *China*; 2 *School of Pharmacy*, *Jining Medical University*, *Rizhao* 276826, *China*; 3 *State Key Laboratory of Quality Research in Chinese Medicine*, *Institute of Chinese Medical Sciences* (*ICMS*), *University of Macau*, *Macao* 999078, *China*; 4 *Faculty of Health Sciences*, *University of Macao*, *Macao* 999078, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To systematically elucidate the pivotal role of computational pharmaceutics in unveiling the structure-function relationships of nanodiamond (ND), addressing the challenges posed by their microscopic complexity in experimental research. **Methods**: This review focused on multi-scale computational approaches, including molecular dynamics (MD) simulation, density functional theory (DFT), and machine learning, summarizing their application strategies and progress in ND research. **Results**: Computational simulations successfully revealed the pH-responsive drug release mechanisms governed by ND surface modifications, the influence of shape and charge on transmembrane behavior, and the optical stability of vacancy centers (e.g., NV/SiV). The simulation results showed strong agreement with experimental observations and provided atomic-scale insights into ND dispersion properties and interfacial interactions. **Conclusion**: Computational pharmaceutics serves as a core driver for the rational design and application development of ND. Advancing high-precision machine learning

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81903553);山东省自然科学基金资助项目(ZR2017QH006);山东省医药卫生科技资助项目(202413020723);济宁医学院国(境)外访问资助项目(2024-2025)

[作者简介] 许瑞,女,硕士研究生,主要从事药物递送及机制研究。E-mail:xuruiiii1024@163.com。

[通讯作者] *欧阳德方,男,博士生导师,主要从事计算药剂学研究。E-mail:defangouyang@um.edu.mo。*崔亚男,女,副教授,硕士生导师,主要从事药物递送及机制研究。联系电话:(0633)2983688,E-mail:guancyn@sina.com。

[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.12.006

potentials and deep multi-scale coupling will accelerate innovative applications of ND in cutting-edge fields such as precision medicine and biosensing.

[**Key words**] computational pharmaceutics; nanodiamond; molecular dynamics simulation; quantum mechanical simulation; machine learning

1 纳米金刚石(nanodiamond,ND)的发展历程与基本特性

20 世纪 60 年代,苏联率先通过爆炸法制备纳米金刚石颗粒(detonation nanodiamond,DND)[1],直至 20 世纪 90 年代末,研究者通过对 DND 进行处理后获得了更具研究价值的 ND,进而显著推动了该领域的研究进展[2]。

ND 是一种具有立方八面体结构的碳纳米材料。与传统碳纳米材料相比,ND 不仅具备粒径小、比表面积高、良好的生物相容性等纳米特性,还保留了金刚石特有的超高硬度与耐磨性。此外,ND 表面因存在 sp^2/sp^3 杂化特征,能形成丰富的官能团与缺陷结构[3-4],易于通过羧基、羟基、氨基等基团进行表面功能化修饰[5]。这种可修饰性使其成为药物递送体系中的关键载体[6-9],彰显出 ND 在生物医学领域重要的应用潜力。

ND 在制备过程中产生的各类结构缺陷部分可形成光学缺陷(色心),即荧光纳米金刚石(fluorescent nanodiamond,FND)[10-11],常见类型包括氮空位(nitrogen-vacancy,NV)、硅空位(silicon-vacancy,SiV)、铕空位(europium-vacancy,EuV)和硼空位(boron-vacancy,BV)等[12-13]。这类具有稳定发光性质的色心在量子传感与生物成像等领域已展现出重要应用价值[14-16]。此外,ND 具备优异的化学惰性与稳定性,为其跨领域应用奠定了重要基础。

2 研究挑战与计算药剂学的兴起

尽管 ND 具备诸多优异物理、化学性质,其复杂微观结构内部的细微变化、高昂且重复的实验成本以及现有表征手段的观测局限,均对其功能机制的深入探索构成挑战。近年来,随着信息技术的迅速发展,计算药剂学作为一门新兴交叉学科应运而生。该学科融合人工智能与多尺度建模技术,为药剂学研究提供从微观到宏观的多尺度视角,系统揭示材料与体系的物理、化学及数据驱动规律,涵盖化学稳定性、多晶型、制剂筛选乃至精准医学等多个方面[17-21]。相较于传统实验方法,计算药剂学凭借多尺度建模与智能算法的技术优势成为研究 ND 不可或缺的关键方法,例如:量子力学(quantum mechanics,QM)提供原子级的电子结构精度,可精准刻画 ND 的电子组态、化学键本质及量子效应;分子动力学(molecular dynamics,MD)能开展大尺度、长时程的动态行为模拟,突破传统模拟在体系与时间尺度上的局限;机器学习算法(machine learning,ML)则可显著提升研究效率,通过智能预测与理性设计,有效减少重复实验并降低研究成本。鉴于此,计算药剂学已成为药物研发中的重要支持工具。欧阳德方[22]系统综述了该领域的关键方法,包括 QM、MD、数学建模、基于生理的药动学建模、过程模拟及人工智能与 ML。

3 计算药剂学在 ND 研究中的应用现状

凭借多尺度建模与强大算法能力,计算药剂学方法已被国际学者广泛应用于 ND 研究中,尤其在 QM、MD、蒙特卡洛法(Monte Carlo,MC)及 ML 等方面取得显著进展[23]。这些方法可高效构建 ND 结构模型,直观呈现其微观结构变化,为深入理解 ND 的功能机制提供了有力工具。

相较之下,国内在 ND 研究中应用计算药剂学方法仍较为有限,可能与国内相关软件技术开发及方法学研究相对滞后有关,主要集中在以下 3 个方面。① 自主核心软件研发不足:多数研究依赖 GROMACS、VASP 等国外软件,例如:陈梦露等[24]采用国外 VASP 软件,基于密度泛函理论(density functional theory,DFT)计算不同晶界碳含量对超纳米金刚石结构及电学性质的影响;② 跨尺度融合方法仍是关键挑战:国内现有相关计算研究多单一采用 DFT 计算 ND 表面电子结构或仅通过简单 MD 分析其吸附行为,尽管 DFT、MD 以及 ML 的跨尺度整合策略已成为前沿方向,但要实现从原子精度到介观、宏观尺度的无缝衔接,从而完整模拟 ND 在体内的复杂转运过程,仍存在巨大的技术瓶颈;③ 机器学习应用的深度与整合有待突破:国内仅少数研究尝试用基础算法预测 ND 载药量,且存在数据集样本量小、特征维度不足的问题,远未实现国际上基于 ML 对 ND-药物结合自由能、体内药动学参数的高效预测与高通量筛选。例如:秦世荣等[25]通过分散和表面羧基化修饰,使 ND 获得了良好的分散性、较高

的药物装载量、pH 响应型药物释放特性及低生物毒性,该研究为 ND 的药学应用提供了扎实的实验基础,但未引入计算药剂学方法,对 ND-药物相互作用机制、表面修饰位点选择性等核心问题缺乏理论预测与优化,导致研究停留在“现象观察”层面,难以实现制剂的理性设计。基于此,本文系统综述近年来国内外计算药剂学在 ND 研究中的应用进展,重点阐述 MD、QM 及其他 ML 在 ND 研究中的具体应用(见表 1),分析当前存在的主要问题,并对该方法的未来发展进行展望。

表 1 不同计算方法在 ND 研究中的典型应用、优势与局限

计算方法	典型应用	优势	局限
MD 模拟	① 药物递送与载体设计;② 材料结构与表面重构;③ 纳米流体摩擦学性能;④ 表面摩擦与黏附行为;⑤ 颗粒聚集与多分散性	① 可模拟大规模原子体系(数千至数百万原子);② 能够研究动态过程与时间演化;③ 适用于复杂环境(如溶液、界面);④ 计算效率相对较高,可进行长时间尺度模拟	① 依赖经验势函数,精度受势函数质量限制;② 无法直接处理电子结构变化;③ 时间尺度通常限于微秒级,难以模拟慢过程;④ 量子效应(如键断裂/形成)须结合其他方法
QM 模拟	① 空位色心稳定性与荧光性质;② 表面功能化与药物载体设计;③ 生物分子相互作用与生物传感;④ 金属/稀有气体掺杂光学性质调控	① 从电子层面精确描述结构与性质;② 可预测光学、电子、热力学性质;③ 适用于缺陷、掺杂等局部电子结构研究;④ 无须经验参数,具有较高第一性原理可靠性	① 计算成本高,体系规模受限(通常 <1 000 原子);② 难以模拟动态过程与有限温度效应;③ 对激发态、强关联体系处理需要高级方法;④ 时间尺度短,通常限于静态或短时动力学
MC	① 荧光 ND 温度探针优化;② 尺寸依赖力学性能;③ 统计抽样与多尺度建模中的辅助应用	① 基于随机抽样,适合统计与优化问题;② 可处理复杂相空间与平衡态性质;③ 与 MD 或实验结合可提高精度与效率;④ 适用于罕见事件或高维积分问题	① 通常不提供动态信息(除非结合动力学 MC);② 抽样效率依赖算法设计,可能收敛慢;③ 对非平衡过程模拟能力有限;④ 需要已知概率分布或能量模型
ML	① 势函数构建;② 多尺度建模与数据驱动预测;③ 性质优化与材料设计;④ 加速计算与实验数据分析融合	① 能从大数据中学习复杂映射关系;② 可大幅加速计算(如 ML 势替代第一性原理);③ 适用于高通量筛选与逆向设计;④ 能处理高维非线性问题,提升预测精度	① 依赖训练数据质量与数量;② 可解释性相对较差(黑箱问题);③ 外推能力有限,可能对未知区域预测不准;④ 需要专业算法设计与调优

4 MD 模拟

随着计算机技术的发展,越来越多的自然学科借助计算机科学打破瓶颈,获得新发展。其中,MD 自 20 世纪 70 年代末发展,是一门结合物理、数学和化学的综合技术。其以牛顿力学为核心,依靠计算机模拟分子、原子体系的运动,是一种多体模拟方法[26]。

目前,MD 在 ND 研究中日益广泛。ND 因结构尺度微型化,许多现象难以直接观察,实验耗资大且不易出成果。然而,利用 MD 从原子相互作用的角度分析 ND 的力学性能、缺陷结构及基团修饰能够很好地克服以上缺陷[27]。

4.1 在药物递送与载体设计中的应用

4.1.1 聚乙二醇(polyethylene glycol,PEG)修饰 ND 的药物递送适用性优化 2025 年,Donadoni 等[28]通过原子 MD 模拟,探究 PEG 修饰的 ND 及二氧化钛纳米颗粒在生理环境中的行为,明确 PEG 接枝密度、链长及核心材料为关键影响因素,发现 PEG 涂层可抑制 ND 聚集,为相关纳米颗粒的纳米医学应用设计提供指导。

4.1.2 ND-雪白根霉脂肪酶(rhizopus niveus lipase,RNL)递药载体应用 2024 年,Putra 等[29]通过 MD 模拟与实验证实,ND 可稳定结合 RNL 疏水区域(羟基功能化 ND 会破坏结合),ND-RNL 催化活性、稳定性显著提升,蔗糖基 NADES 可增强其活性并实现循环使用,且低浓度下细胞毒性极低,表明 ND 是高效的酶固定化载体,为其递药应用奠定基础。

4.1.3 早期有关 ND 的药物递送相关模拟研究 2010 年,Adnan 等[30]通过恒定 pH 的 MD 模拟技术发现阿霉素与 ND 的结合具有 pH 依赖性,低 pH 时不结合、高 pH 时因静电作用易结合;2014 年,Ge 等[31]经全原子 MD 模拟证实,ND 的形状决定膜穿透能力,表面官能化调节膜结合自由能,为其药物递送应用提供了关键理论支撑。

4.2 在材料结构与表面重构研究中的应用

2015 年,Johnson 等[32]通过第一性原理与 MD 比较 ND 和立方氮化硼纳米颗粒(boron nitride nanoparticles,BNNP)的结构特性。几何优化显示,ND 出现石墨化及 ND(111)表面重构形成纳米笼;BNNP

则仅形成小纳米粒或难以形成笼结构。进一步 MD 模拟表明,在高温下 BNNP(110)表面可形成膨胀的笼形结构,而 ND(111)表面形成较大纳米笼,边缘原子呈现五边形结构,表面出现曲率。模拟揭示重构仅限于表面,颗粒芯部结构保持不变。

4.3 在纳米流体系统中的应用

2023 年,Wang 等[33]通过 MD,以[BMIM]BF_4 离子液体为基液,探究了 ND、碳纳米管(carbon nanotube,CNT)、石墨烯(graphene nanosheet,GN)这 3 种碳族纳米流体在最小量润滑(minimum quantity lubrication,MQL)磨削界面的摩擦学性能,结果显示干磨削切向力最大,MQL 工作状况下离子液体形成边界润滑膜,使切向力较干磨削降低 16.9%,而纳米流体最小量润滑技术(nanofluid minimum quantity lubrication,NMQL)工作状况润滑效果更优,其中 ND 通过滚动效应使切向力较 MQL 再降低 8.5%,CNT 通过滚动和滑动效应再降低 12.0%,GN 通过层间剪切效应再降低 14.1%(初期降幅达 21.5%),为优化 NMQL 磨削工艺提供了理论支撑;2016 年,Chaban 等[34]通过 MD 模拟 ND 与 CNT 基纳米流体发现,ND 在离子液体中分散更优,CNT 易快速簇聚;ND 溶剂化自由能低,对溶剂结构影响小,其分子传热方式与基础液体的关键差异在于热量主要经弹性能量传递。

4.4 在表面摩擦与黏附行为研究中的应用

4.4.1 电荷官能化对金表面黏附的影响 2018 年,Su 等[35]通过全原子 MD 模拟研究不同电荷官能化(-NH_3^+与-COO^-)的八面体 ND 与金表面的相互作用。结果显示,2 种电荷修饰的 ND 均黏附于金表面,但正电荷 ND 界面无水层及反离子,而负电荷 ND 界面存在含 Na^+的水层。静电相互作用差异导致正电荷 ND 具有更强的黏附与摩擦性能。

4.4.2 载荷条件下摩擦行为的模拟 2020 年,Su 等[36]进一步研究羧基、氨基及中性表面修饰的 ND 在水环境中的摩擦行为。模拟表明,中性 ND 倾向于表面接触,随载荷增大水层逐渐移除;正电荷 ND 随载荷增大由表面接触转为顶点接触,界面仍存在水层;负电荷 ND 则倾向于顶点接触且无水层。负电荷 ND 变形更显著,表面诱导电荷加剧损伤。摩擦过程中,ND 运动状态随载荷变化,进一步说明表面电荷与官能化显著影响其摩擦学性能。

4.5 在颗粒聚集与多分散性研究中的应用

2023 年,Kuschnerus 等[37]基于细粒度 MD 开展 ND 聚集的中尺度模拟,结合实验观测与统计分析,结果表明,水中 DND 悬浮物形成由绳索和团簇构成的坚固聚集体,其形成机制主要取决于表面静电势分布。这一研究为理解 ND 聚集行为、评估其作为药物载体的多分散性及安全性提供了重要依据。

5 QM 模拟

QM 自 20 世纪初创立后深化了人类对微观世界的认知,早年受计算条件限制未能充分发挥潜力。近年来,算法与计算机性能突破推动其计算模拟实现质的飞跃,可高精度、长时间尺度探索原子结构,重塑了对物质组成、结构及相互作用的理解[38],其计算方法主要包括 Hatree-Fock 自洽场“从头算”、DFT、半经验计算等[39]。其中,DFT 作为多粒子体系近似方法,可高效构建晶体结构模型、优化几何构型、计算体系能量与电荷分布[40-41],实现高度微观模拟,解释相关实验现象,揭示内在作用机制。基于这些优势,DFT 已被广泛应用于 ND 体系,推动对其多面、复杂而独特的物化性质的深入探索。

随着研究的深入,ND 在生物医学领域的应用日益广泛,如医学诊断、荧光成像和细胞标记等[42-43]。这些应用大多与其点缺陷或特定杂质掺杂相关,由此产生的空位色心是关键。然而,ND 的尺寸、杂质掺杂等因素可能影响荧光发光的稳定性,QM 为此提供了深入研究的可能。

5.1 空位色心稳定性与荧光性质研究

5.1.1 钇空位色心稳定性 2023 年,Tan 等[44]通过固相替代法结合 DFT 第一性原理计算,研究 ND 钇空位色心。实验制备出钇掺杂 ND 薄膜,实测荧光波长 701.2 nm(红光区);理论证实钇原子取代碳原子且周围含 2 个空位时最稳定,预测其荧光波长 708.855 nm,与实验值吻合。N、Si、O 杂质共掺杂会导致荧光波长蓝移,实验应严格控制杂质。该研究为其在量子信息、温度传感等领域的应用提供了理论与实验支撑;2013 年,Vlasov 等[45]利用 DFT 计算证实亚 2 nm ND 中 SiV 缺陷稳定性高,且粒径越小其最低电子跃迁能量越高,结合实验验证了其荧光发射稳定性。

5.1.2 N_2V 色心发光与成像 2025 年,Johnson 等[46]通过 DFT 计算与实验结合,构建 N_2V^-缺陷纳米晶模型,预测其 NIR-Ⅱ区零声子线及声子边带(与实验吻合),并揭示电荷态跃迁机制;实验证实 N_2V 色心普遍存在于各类氮掺杂金刚石中,测定 N_2V^-寿命为 0.3 ns,且 DND 的 N_2V^-可实现皮肤细胞内 NIR-

Ⅱ成像,为其发光调控与生物应用提供理论与实验支撑。

5.1.3 表面质子亲和性与尺寸效应 2014 年,Barnard 等[47]研究了平均直径 1.8 ~ 2.7 nm 的 ND(111)、(110)和(100)晶面上的去质子化电位。采用 DFTB + 代码中实现的自洽电荷密度泛函紧束缚方法(SCC-DFTB)进行计算,结果表明,ND 尺寸减小,其去质子化电位和质子亲和性降低,揭示了尺寸对其质子交换等功能的重要影响。

5.2 表面功能化与药物载体设计

2024 年,Ahangar 等[48]通过 DFT 计算,探究了多柔比星(doxorubicin,DOX)、美法仑(melphalan,M)与原始 ND($C_{20}H_{22}$)及铬(Cr)掺杂 ND($C_{19}CrH_{22}$)的相互作用特性。结果显示,2 种 ND 均能与药物放热,自发结合稳定,Cr 掺杂可增强药物负载能力与相互作用强度,且 DOX 与 2 种 ND 的相互作用均强于 M,为抗肿瘤药物递送载体优化提供理论支持。此外,2011 年 Datta 等[49]结合 DFT 计算与分子力学模拟,研究羰基、羧基对 ND 结构的影响,发现羰基优先附着于 ND(100)表面且抑制其重构,羧基则倾向于结合边缘和顶点,该研究为设计药物在 ND 载体上的特异性锚定位点提供了关键理论指导。

5.3 生物分子相互作用与生物传感应用

NV 色心能发射稳定、无光漂白的荧光,在量子信息传递、生物传感及靶向基因治疗与追踪方面展现出巨大潜力。2019 年,Liu 等[50]利用 DFT 研究了小生物分子(如 DNA 核碱基)与带负电荷 NV 中心的缺陷 ND 之间的相互作用。研究结果清晰表明,ND 与核碱基之间的相对取向对于调控所得杂化材料的电子性质至关重要。缺陷能级可以改变 ND 的前沿轨道,并可能与分子结合过程相关。这表明,通过调控材料类型、尺寸、表面原子、生物分子种类、活性位点以及相对取向等多种参数,可以定向设计与合成具有特定功能的定制化生物材料。缺陷的类型与电荷、生物分子的类型和长度等因素均为赋予材料新功能提供了额外途径,对优化生物技术手段具有重要意义。

5.4 稀有气体/金属杂质发光中心的光学性质调控

稀有气体掺杂 ND 空位色心稳定性研究中,2023 年 Beck 等[51]借助 DFT 结合团簇模型,研究 He、Ne、Ar、Kr、Xe 这 5 种稀有气体掺杂 ND 的缺陷构型与光学特性,发现除 Xe 偏好替代型构型外,其余稀有气体均以间隙型构型最稳定,且 Kr、Xe 掺杂可产生可见/近红外光响应,为新型 FND 设计提供理论支撑,其在量子计算、生物成像、高端传感及光电器件领域具有广阔应用前景;除此之外,引入金属杂质也能诱导 ND 产生荧光。2015 年,Kovalenko 等[52]通过 DFT 模拟,阐明金属杂质对 ND 发光中心光学特性的影响机制,研究还指出未来需要调控杂原子相对位置,为优化 ND 发光中心制备工艺提供精准理论指导。

6 其他算法在 ND 中的应用

在 ND 的计算模拟研究中,MD 与 QM 模拟是最常用的核心方法,其在处理电子与离子体系时各有特色:QM 方法(如 DFT)从电子层面出发进行精确描述;而 MD 方法则基于经验势函数,在不考虑电子细节的情况下模拟原子核的运动。对于离子体系,DFT 通常进行单点计算,而 MD 可通过热退火等方法优化几何结构并模拟离子实的动力学过程。两者在研究 ND 时相辅相成,协同使用可显著提高模拟的精度与可靠性。

除 MD 与 QM 外,MC 及 ML 也是 2 类常用的辅助建模工具。MC 是一个涵盖 20 多种具体计算方法的广义概念[53],其核心是利用随机抽样解决复杂问题,在计算化学与材料科学中应用广泛,是多尺度建模体系中的关键组成部分[54];机器学习通过从数据中自动学习规律、模式或映射关系,实现对未知数据的预测、分类或决策,优化并推动实验与计算的深度融合,在势能面构建、多尺度建模、电子结构计算、生物分子模拟、材料设计等方面展现出强大潜力[55]。

6.1 MC 方法的应用

6.1.1 荧光 ND 温度探针的优化 具有空位色心的 FND 因其优异的光稳定性,在生物成像探针领域备受关注。2020 年,Yanagi 等[56]研究了含氮空位中心的荧光 ND 作为细胞内温度纳米探针的可行性。先通过 MC 确定了用于光学检测磁共振(optically detected magnetic resonance,ODMR)温度测量的最佳频率扫描范围,并将此范围应用于实验。模拟与实验结合使得温度测量精度提高了 1.5 倍,优化了基于 FND 的宽视场 ODMR 温度探针的精度,为在细胞尺度研究温度分布与动态变化提供了新工具,推动了量子传感器在细胞生物学中的应用。

6.1.2 ND 的尺寸依赖力学性能 ND 的高硬度使其在耐磨医学材料(如人工关节、牙科材料)中具有应用前景,但其力学性能可能随尺寸变化。2008

年,Remediakis 等[57]采用连续 MC 结合 MD 与实验,研究了小晶粒 ND 的力学状态。随着晶粒尺寸减小,界面原子比例增加,导致 ND 出现“软化”现象。这揭示了 ND 作为应用材料时,其尺寸效应可能对功能产生重要影响,其软化机制与程度值得进一步探索。

6.2 多尺度模拟与 ML 方法的应用

6.2.1 生物分子在 ND 表面的动力学研究 ND 因其低毒、良好的生物相容性及巨大的比表面积,被广泛研究用于药物递送,但其与生物分子相互作用的微观机制尚不明确。2016 年,Dhindsa 等[58]结合准弹性中子散射实验与 MD 模拟,比较了转运 RNA(tRNA)在亲水 ND 表面的动力学行为与自由水合状态下的差异。结果表明,在 ND 表面水合的 tRNA 表现出更快的动力学。这提示,利用 ND 纳米颗粒修饰可能改变 tRNA 等生物大分子的基本物理性质,进而影响其生理功能。这类研究为通过 ND 与生物分子结合以增强材料性能(如抗菌活性、靶向给药、抗病毒治疗)提供了微观理解。

6.2.2 ML 势函数与声子态分析 ML 为深入探索 ND 提供了新的强大工具。2023 年,Popov 等[59]采用一种 ML 原子间势——矩张量势(moment tensor potential,MTP)结合拉曼光谱,研究 2 ~ 5 nm ND 在 1 064 nm 波长下的拉曼散射共振效应,并计算约 0.9 nm ND 的声子态密度。研究发现 ND 中存在力常数高于单晶金刚石的化学键,其高频振动模式可用 Tamm 态解释,展现了 ML 势在揭示 ND 声子与光学表面态方面的能力。

7 结论与展望

本文系统综述了计算药剂学方法在 ND 研究中的应用进展。MD、QM(特别是 DFT)、MC 和 ML 等新兴算法已构成一个强大的多尺度、多物理场计算工具集,这些方法在揭示 ND 的原子级结构与动力学、预测其与生物分子(如药物、膜脂、核酸)的相互作用机制、阐明其独特光学与力学性能的物理根源以及优化其作为药物载体或生物传感平台的功能等方面展现出不可替代的价值。计算模拟不仅能够解释实验现象,更重要的是,其能前瞻性地预测新材料性质、指导实验设计、大幅降低研发过程中的试错成本与时间,加速 ND 从基础研究向实际应用的转化。

尽管计算药剂学在 ND 研究中已取得显著成果,但面向未来,该领域仍面临关键挑战并蕴藏巨大发展机遇,主要体现在以下 3 个层面。

7.1 方法与技术层面的深化与融合

7.1.1 高精度与高效率的平衡 未来的计算模型需要在精度与尺度之间取得更好平衡。开发更精确、更普适的 ML 力场,以逼近 QM 计算的精度,同时保持接近经典 MD 的计算效率是核心方向之一。这有助于在更大时空尺度上研究 ND 的聚集行为、在复杂生物环境中的长期稳定性等实际问题。

7.1.2 多尺度与多物理场的真正耦合 当前研究多停留在单一方法或方法的简单串联。未来的发展方向是实现从电子尺度(QM)到原子尺度(MD/MC)再到微观/介观尺度(粗粒化模型、相场模拟)直至宏观尺度(连续介质模型)的无缝衔接与动态耦合。这将实现对 ND 复合材料、ND 在生物体内跨屏障输运等复杂过程的全景式模拟。

7.1.3 人工智能驱动的模拟范式变革 超越传统的“模拟-分析”模式,人工智能将更深地融入计算流程,这包括利用生成式模型设计新型 ND 表面功能化方案或异质结构、利用强化学习自主优化模拟参数和实验条件、构建预测 ND 性质(如载药量、靶向效率、毒性)的端到端深度学习模型,从而实现反向设计和性能的快速虚拟筛选。

7.2 应用导向的拓展与转化

7.2.1 面向精准医学的个性化预测 计算药剂学在 ND 领域的终极目标之一是实现诊疗一体化平台的个性化设计。未来研究需要结合患者特异性数据(如肿瘤微环境 pH、酶表达谱),构建基于生理的药动学/药效学(PBPK/PD)模型,模拟 ND 载药系统在特定个体内的命运与疗效,为精准给药提供定量依据。

7.2.2 聚焦 ND 特性的前沿应用探索 未来需要紧扣 ND 可功能化表面与稳定荧光色心两大优势,规划具体路径。① 计算设计 ND 基神经电极,降低界面阻抗;② 模拟 FND 色心在胞内环境的性能,为开发高灵敏度生物传感器提供理论先导。

7.3 支撑体系与生态的建设

7.3.1 标准化数据库与计算平台的构建 针对当前存在的“数据荒”问题,亟须建立关于 ND 结构、性质、生物相互作用的标准化、可共享的高质量数据库。同时,发展用户友好的云端一体化计算平台,集成多种模拟工具与 AI 模型,可降低技术门槛,促进跨学科合作。

7.3.2 强化“算法-软件-硬件”协同创新 我国在该领域的发展须打破对国外商业软件的过度依赖。

应加大对国产自主计算化学与材料模拟软件的研发投入,并鼓励其与国产高性能计算硬件进行适配优化,形成从底层算法到上层应用的技术闭环。

7.3.3 交叉学科人才培养与国际合作 计算药剂学本质上是药学、材料科学、物理学、化学信息学与计算机科学的深度交叉,培养兼具深厚理论功底与强大计算能力的复合型人才是关键。同时,应积极参与国际大型合作计划与开源项目,在交流竞争中提升整体研究水平。

综上所述,计算药剂学正从一种辅助工具演变为驱动 ND 乃至整个纳米医药领域创新的核心引擎。通过持续推动方法学创新、聚焦重大应用挑战、夯实数据与人才基础,计算模拟必将揭示 ND 的奥秘,更精准地设计其功能,最终加速其临床转化,为人类健康事业带来突破性进展。

[参 考 文 献]

[1] PAN F, KHAN M, RAGAB AH, *et al*. Recent advances in the structure and biomedical applications of nanodiamonds and their future perspectives[J]. *Mater Des*, 2023, 233: 112179.

[2] 吕威, 吴娜, 任瑛, 等. 纳米金刚石的制备方法及在生物医学领域的应用研究进展[J]. 超硬材料工程, 2025, 37(3): 38 – 44.

[3] 杨龙, 金立, 姜超然, 等. 纳米金刚石及其衍生物在烃类转化中的研究进展[J]. 石油化工, 2023, 52(10): 1435 – 1444.

[4] VEJPRAVOVÁ J. Mixed sp2-sp3 nanocarbon materials: a status quo review[J]. *Nanomaterials*, 2021, 11(10): 2469.

[5] TEGAFAW T, LIU SW, AHMAD MY, *et al*. Production, surface modification, physicochemical properties, biocompatibility, and bioimaging applications of nanodiamonds[J]. *RSC Adv*, 2023, 13(46): 32381 – 32397.

[6] WHITLOW J, PACELLI S, PAUL A. Multifunctional nanodiamonds in regenerative medicine: Recent advances and future directions[J]. *J Control Release*, 2017, 261: 62 – 86.

[7] PEREVEDENTSEVA E, LIN YC, CHENG CL. A review of recent advances in nanodiamond-mediated drug delivery in cancer[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2021, 18(3): 369 – 382.

[8] TURCHENIUK K, MOCHALIN VN. Biomedical applications of nanodiamond (review)[J]. *Nanotechnology*, 2017, 28(25): 252001.

[9] 赵紫薇, 高小武, 曹文鑫, 等. 纳米金刚石表面功能化对其性能影响的研究进展[J]. 人工晶体学报, 2022, 51(5): 852 – 864.

[10] WANG XY, SANG DD, ZOU LR, *et al*. Multiple Bioimaging Applications Based on the Excellent Properties of Nanodiamond: A Review[J]. *Molecules*, 2023, 28(10): 3390.

[11] TORELLI MD, NUNN NA, SHENDEROVA OA. A perspective on fluorescent nanodiamond bioimaging[J]. *Small*, 2019, 15(48): 1902151.

[12] JARIWALA DH, PATEL D, WAIRKAR S. Surface functionalization of nanodiamonds for biomedical applications[J]. *Mater Sci Eng C*, 2020, 113: 110996.

[13] BLABER SP, HILL CJ, WEBSTER RA, *et al*. Effect of labeling with iron oxide particles or nanodiamonds on the functionality of adipose-derived mesenchymal stem cells[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e52997.

[14] SU J, KONG ZH, ZENG LY, *et al*. Fluorescent nanodiamonds for quantum sensing in biology[J]. *WIREs Nanomed Nanobiotechnol*, 2025, 17(3): e70012.

[15] JAIN PG, PATHAN AS, JADHAV YS, *et al*. Nanodiamond: insight from introduction to application[J]. *Curr Nanosci*, 2023, 19(6): 817 – 824.

[16] HUI YY, LE TN, YANG TI, *et al*. Emerging trends in fluorescent nanodiamond quantum sensing[J]. *Nano Futur*, 2024, 8(4): 042001.

[17] WANG W, YE Z, GAO HL, *et al*. Computational pharmaceutics-A new paradigm of drug delivery[J]. *J Control Release*, 2021, 338: 119 – 136.

[18] BHOJWANI RH, RAJNANI PN, HARE A, *et al*. Integrative computational approaches in pharmaceuticals: Driving innovation in discovery and delivery[J]. *Advances in pharmacology*, 2025, 1: 103349 – 103373.

[19] 周宇扬, 王艺霖, 伍世锦, 等. 计算药剂学应用的研究进展[J]. 智慧健康, 2024, 10(29): 15 – 18, 25.

[20] 王嘉新, 栾瀚森, 王浩. 计算药剂学在提高难溶性药物溶解度中的应用[J]. 中国医药工业杂志, 2018, 49(8): 1066 – 1072.

[21] 李代禧, 栾瀚森, 郭柏松,等. 实用计算药剂学——有效的药剂学工具[J]. 中国医药工业杂志, 2017, 48(12): 1673 – 1684.

[22] 欧阳德方. 计算药剂学: 从分子模拟到人工智能大数据[R]. 2017.

[23] HE RH, DANG JS. Machine learning potential-accelerated multiscale dynamical simulations of nanodiamond structural reconstruction[J]. *J Chem Phys*, 2025, 163(16): 164310.

[24] 陈梦露, 易勇, 熊鹰, 等. 晶界处碳含量对超纳米金刚石的结构及电学性质影响的第一性原理计算[J]. 西南科技大学学报, 2016, 31(3): 1 – 4.

[25] 秦世荣, 赵琪, 程振国, 等. 纳米金刚石的分散、修饰及载药应用研究[J]. 物理学报, 2018, 67(16): 313 – 322.

[26] 李杨, 井敏, 武吉伟, 等. 分子动力学模拟及其在微晶玻璃中的应用综述[J]. 山东建筑大学学报, 2021, 36(2): 82 – 87.

[27] 刘欢, 郭永博, 赵鹏越, 等. 基于分子动力学模拟的金属材料纳米加工机理研究进展[J]. 中国有色金属学报, 2019, 29(8): 1640 – 1653.

[28] DONADONI E, SIANI P, GAMBARI S, *et al*. Optimizing polyethylene glycol coating for stealth nanodiamonds[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2025, 17(13): 19304 – 19316.

[29] PUTRA SSS, CHEW CY, HAYYAN A, *et al*. Nanodiamonds and natural deep eutectic solvents as potential carriers for lipase[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 270: 132245.

[30] ADNAN A, LAM R, CHEN HN, *et al*. Atomistic simulation and measurement of pH dependent cancer therapeutic interactions with nanodiamond carrier[J]. *Mol Pharmaceutics*, 2011, 8(2): 368 – 374.

[31] GE ZP, LI Q, WANG Y. Free energy calculation of nanodiamond-membrane association: the effect of shape and surface functionalization[J]. *J Chem Theory Comput*, 2014, 10(7): 2751 – 2758.

[32] JOHNSON DF, MATTSON WD. Theoretical investigations of surface reconstruction on C nanodiamonds and cubic-BN nanoparticles[J]. *Diam Relat Mater*, 2015, 58: 155 – 160.

[33] WANG DX, ZHANG Y, ZHAO QL, *et al*. Tribological mechanism of carbon group nanofluids on grinding interface under minimum quantity lubrication based on molecular dynamic simulation[J]. *Front Mech Eng*, 2023, 18(1): 17.

[34] CHABAN VV, FILETI EE. Atomically precise understanding of nanofluids: nanodiamonds and carbon nanotubes in ionic liquids[J]. *Phys Chem Chem Phys*, 2016, 18(38): 26865 – 26872.

[35] SU LL, KRIM J, BRENNER DW. Interdependent roles of electrostatics and surface functionalization on the adhesion strengths of nanodiamonds to gold in aqueous environments revealed by molecular dynamics simulations[J]. *J Phys Chem Lett*, 2018, 9(15): 4396 – 4400.

[36] SU LL, KRIM J, BRENNER DW. Dynamics of neutral and charged nanodiamonds in aqueous media confined between gold surfaces under normal and shear loading[J]. *ACS Omega*, 2020, 5(18): 10349 – 10358.

[37] KUSCHNERUS IC, WEN HT, RUAN JF, *et al*. Complex dispersion of detonation nanodiamond revealed by machine learning assisted cryo-TEM and coarse-grained molecular dynamics simulations[J]. *ACS Nanosci Au*, 2023, 3(3): 211 – 221.

[38] KEITH JA, VASSILEV-GALINDO V, CHENG BQ, *et al*. Com-

bining machine learning and computational chemistry for predictive insights into chemical systems[J]. *Chem Rev*, 2021, 121(16): 9816 – 9872.
[39] KHOSHBIN Z, HOUSAINDOKHT MR, IZADYAR M, *et al*. Recent advances in computational methods for biosensor design [J]. *Biotech & Bioengineering*, 2021, 118(2): 555 – 578.
[40] KIELY E, ZWANE R, FOX R, *et al*. Density functional theory predictions of the mechanical properties of crystalline materials [J]. *Cryst Eng Comm*, 2021, 23(34): 5697 – 5710.
[41] 王丽莉, 熊鹰, 谢炜宇, 等. 含能晶体密度预测的研究进展[J]. 含能材料, 2020, 28(1): 1 – 12.
[42] XU JR, CHOW EK. Biomedical applications of nanodiamonds: From drug-delivery to diagnostics[J]. *SLAS Technol*, 2023, 28(4): 214 – 222.
[43] ALKAHTANI MH, ALGHANNAM F, JIANG LK, *et al*. Fluorescent nanodiamonds: past, present, and future[J]. *Nanophotonics*, 2018, 7(8): 1423 – 1453.
[44] TAN X, WANG H, LI MJ, *et al*. Theoretical analysis and experimental preparation of nanodiamond yttrium vacancy color center [J]. *Phys Scr*, 2023, 98(3): 035801.
[45] VLASOV II, SHIRYAEV AA, RENDLER T, *et al*. Molecular-sized fluorescent nanodiamonds[J]. *Nature Nanotech*, 2014, 9(1): 54 – 58.
[46] JOHNSON BC, DE VRIES MO, HEALEY AJ, *et al*. The nitrogen-vacancy-nitrogen color center: a ubiquitous visible and near-infrared-II quantum emitter in nitrogen-doped diamond[J]. *ACS Nano*, 2025, 19(20): 19046 – 19056.
[47] BARNARD AS, PER MC. Size and shape dependent deprotonation potential and proton affinity of nanodiamond[J]. *Nanotechnology*, 2014, 25(44): 445702.
[48] AHANGAR RM, FARMANZADEH D. Enhancing the drug delivery efficacy of nanodiamond (C20H22): a DFT-based study of doxorubicin and melphalan interaction on pristine and doped surfaces[J]. *Diam Relat Mater*, 2024, 141: 110665.
[49] DATTA A, KIRCA M, FU Y, *et al*. Surface structure and properties of functionalized nanodiamonds: a first-principles study [J]. *Nanotechnology*, 2011, 22(6): 065706.
[50] LIU D, FYTA M. Hybrids made of defective nanodiamonds interacting with DNA nucleobases[J]. *Nanotechnology*, 2019, 30(6): 065601.
[51] BECK RA, HUANG Y, PETRONE A, *et al*. Electronic structures and spectroscopic signatures of noble-gas-doped nanodiamonds[J]. *ACS Phys Chem Au*, 2023, 3(3): 299 – 310.
[52] KOVALENKO A, ZÁLIŠ S, ASHCHEULOV P, *et al*. Theoretical study of chromium and nickel-related luminescence centers in molecular-sized nanodiamonds[J]. *Diam Relat Mater*, 2015, 58: 122 – 128.
[53] ANDERSEN M, PANOSETTI C, REUTER K. A practical guide to surface kinetic Monte Carlo simulations[J]. *Front Chem*, 2019, 7: 202.
[54] MAVRANTZAS VG. Using Monte Carlo to simulate complex polymer systems: recent progress and outlook[J]. *Front Phys*, 2021, 9: 661367.
[55] JACKSON NE, SAVOIE BM, STATT A, *et al*. Introduction to machine learning for molecular simulation[J]. *J Chem Theory Comput*, 2023, 19(14): 4335 – 4337.
[56] YANAGI T, KAMINAGA K, KADA W, *et al*. Optimization of wide-field ODMR measurements using fluorescent nanodiamonds to improve temperature determination accuracy[J]. *Nanomaterials*, 2020, 10(11): 2282.
[57] REMEDIAKIS IN, KOPIDAKIS G, KELIRES PC. Softening of ultra-nanocrystalline diamond at low grain sizes[J]. *Acta Mater*, 2008, 56(18): 5340 – 5344.
[58] DHINDSA GK, BHOWMIK D, GOSWAMI M, *et al*. Enhanced dynamics of hydrated tRNA on nanodiamond surfaces: a combined neutron scattering and MD simulation study[J]. *J Phys Chem B*, 2016, 120(38): 10059 – 10068.
[59] POPOV M, KHOROBRYKH F, KLIMIN S, *et al*. Surface tamm states of 2 – 5 nm nanodiamond via Raman spectroscopy[J]. *Nanomaterials*, 2023, 13(4): 696.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2026 – 02 – 09