LDHs 生物医学复合材料的制备及其在药物输送和诊疗方面的应用

梅旭安, 彭刘琪, 梁瑞政*, 卫敏*

化工资源有效利用国家重点实验室, 北京化工大学, 北京 100029

*通讯作者, E-mail: liangruizheng2000@163.com; weimin@mail.buct.edu.cn

收稿日期: 2016-12-13; 接受日期: 2017-03-03; 网络版发表日期: 2017-03-30

国家自然科学基金(编号: 21601010)资助项目

摘要 生命科学是关乎人类健康的重要研究领域. 基于无机纳米材料为载体的生物无机材料推动了生命科学的发展. 水滑石(LDHs)作为一种二维无机纳米材料, 具有层板金属离子种类和比例可调控以及层间可插层的特性, 近年来在生物医学领域受到广泛关注. 本文重点介绍了水滑石纳米复合材料的物理化学结构、作为基因/药物载体的应用, 以及在新型诊疗一体化复合材料领域的应用和优势. 此外, 通过细胞和活体实验, 进一步探讨了水滑石纳米复合材料的细胞输运机制、诊断成像以及肿瘤治疗效果, 并展望了水滑石纳米复合材料在生物医学领域的发展前景.

关键词 水滑石(LDHs), 插层组装, 成像治疗, 药物输送, 生物无机纳米材料

1 引言

在材料化学领域中, “插层”代表了一个化学过程. 在此过程中, 客体分子可逆地进入二维无机主体层间, 形成新型复合材料^[1-4]. 客体分子包括原子、离子、分子和金属簇. 主体材料有自然界黏土材料和人工合成材料, 如水滑石(LDHs)、过渡金属氧化物、硫化物和碳材料^[5-9].

1999年Choy课题组^[10]提出插层化学领域“生物无机纳米异质材料”的概念, 这不仅引起插层结构纳米工程和纳米医学领域研究方式的转变, 而且使新的多学科交叉科学以及多功能纳米异质材料体系方面有巨大的进展^[11-16]. 10多年来, 通过插层反应, 许多具有生物功能的客体分子插层进入LDHs层间, 从而在药

物输送、治疗、诊断等领域都有创新性的突破, 这对于二维生物无机纳米异质材料体系的发展具有重要意义^[17-21].

LDHs的化学式通常可以表示为 $[M^{2+}_{1-x}M^{3+}_x(OH)_2]^+(A^{m-})_{x/m} \cdot nH_2O$, 其中 M^{2+} 是二价金属阳离子, M^{3+} 是三价金属阳离子, A^{m-} 是层间阴离子^[22-25]. 因其化学和晶体结构与天然矿物水滑石的化学和晶体结构非常相似, LDHs也被称为阴离子黏土.

在医学应用上, LDHs最早是用于抗酸剂或抗胃蛋白酶剂的药物活性成分^[26-28]. 服用含有LDHs的抗胃酸药物, 能够显著提高胃部的pH来缓解疼痛、消化不良、胃灼热和与过量胃酸相关的症状^[28]. 近年来, 对于LDHs的生物医学研究主要集中在LDHs及其插层结构纳米异质材料在药物输送和治疗等方面的应用.

引用格式: 梅旭安, 彭刘琪, 梁瑞政, 卫敏. LDHs生物医学复合材料的制备及其在药物输送和诊疗方面的应用. 中国科学: 化学, 2017, 47: 431-441
Mei X, Peng L, Liang R, Wei M. The fabrication of layered double hydroxides based bio-materials and their application in theranostic and drug delivery. *Sci Sin Chim*, 2017, 47: 431-441, doi: 10.1360/N032016-00226

LDHs可以实现对于生物活性分子如基因、药物和营养物等活性分子的负载、输送和可控释放^[29-33]。

由于LDHs自身带正电,带负电的生物活性分子(如核苷、ATP、DNA和维生素)或抗癌药物(如甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶和阿霉素)可以通过静电作用插层进入LDHs层间,形成Bio-LDHs纳米复合材料^[34-37]。LDHs作为载体可以保护生物活性分子的化学和生物学完整性,免受温度、光、水分、pH、酶等参数的影响,并进一步减少LDHs中的阴离子型生物分子和带负电荷的细胞膜之间的静电排斥,使阴离子生物分子更容易渗透到细胞内,从而提高细胞转染效率^[38]。由于LDHs在中性和碱性环境中可以很好地保持其结构,但在酸性条件下可溶,因此,可以通过将LDHs溶解在弱酸性细胞质中来释放层间的药物或生物分子,实现治疗的目的^[39-41]。在这方面,最具开创性的工作是通过LDHs载体将DNA输送到癌细胞中^[42]。由于肿瘤细胞细胞质pH小于5,当DNA-LDHs纳米复合物渗透到肿瘤细胞后,原本稳定在LDHs中的DNA分子,由于LDHs纳米颗粒的溶解而缓慢释放。该工作第一次将LDHs应用于基因疗法,引起了人们的广泛兴趣。因此,LDHs可以作为新型非病毒载体,高效地保存和输运治疗基因或药物到人体中的特定靶向部位,特别是肿瘤细胞中,达到治疗的目的。

除了治疗应用之外,Bio-LDHs纳米复合材料也应用于造影剂领域,以实现成像和诊断功能的强化,如荧

光成像、光学成像、磁共振成像(MRI)和X射线计算机断层扫描成像(CT)^[43-45]。通过对LDHs金属组成及层间客体的调控,实现成像诊断功能,主要可以分为3类:(1)基于被动靶向以及渗透性和保留效应增强(EPR)的成像;(2)基于受体介导的主动靶向药物输运和成像;(3)调控LDHs层板中的金属离子,使其具有光学成像或磁共振成像,并且进一步在层间插入药物或基因分子形成药物/基因-LDHs,从而实现诊疗一体化。

本综述重点阐述了多功能Bio-LDHs纳米复合材料的合成方法、结构特征、化学键合性质和表面修饰特性(图1)^[41,46-48]。通过细胞及活体实验,探讨了具有被动靶向和主动靶向功能的Bio-LDHs体系,同时对Bio-LDHs复合材料的成像性能、药物输送治疗、药代动力学以及生物分布进行了综述和讨论,并指出Bio-LDHs复合材料的优势与不足,展望其发展趋势。

2 Bio-LDHs的设计

2.1 插层法制备Bio-LDHs

近年来,由于LDHs独特的二维层状结构及层间和表面特性,基于其的插层复合材料受到广泛关注。利用插层组装的方法,赋予了复合材料新的性能或者使其性能得到极大提升,为发展LDHs的新型生物无机纳米复合材料提供了广阔的前景。由于LDHs自身具有很高的离子交换特性,不同种类带负电的生物分子都

图1 (a) LDHs在生物医药领域的不同研究方向以及其在二维材料中所占比例示意图^[46]; (b) LDHs生物医学复合材料的材料设计及应用领域^[41,47,48] (网络版彩图)

能够固定在LDHs层间. 目前, 制备LDHs新型生物无机纳米复合材料的常见方法包括共沉淀法、离子交换法、煅烧复原法和剥层重组法(图2)^[49]. 利用共沉淀法制备Bio-LDHs插层复合材料经济可行, 通常方法是将碱溶液和含有生物分子的金属盐前驱体溶液搅拌共混并进一步重结晶, 即可制备得到Bio-LDHs插层复合材料. 离子交换法是制备Bio-LDHs插层复合材料的另外一种方法, 其中生物分子能否进入到LDHs层间的决定因素有生物分子的电荷密度、分子大小、层板金属种类和电荷密度等. 此外, 基于LDHs的结构记忆效应, 通过在400~500℃下煅烧LDHs形成混合金属氧化物(MMO), 再进一步水合复原, 也能够将一些生物分子插层到LDHs层间. 而剥层重组法适用于将大尺寸生物分子插层到LDHs层间, 通过剥层, 将LDHs剥层成为单层纳米片, 然后将带正电的LDHs纳米片与带负电的生物分子共同搅拌, 即可进一步将生物分子插层到LDHs层间.

2.2 Bio-LDHs的结构设计及调控

科研工作者还尝试将Bio-LDHs纳米复合材料制备成不同的结构和形貌, 如核壳结构、中空结构和介孔结构. 这些结构特性赋予了Bio-LDHs更加优异的功能. Choy课题组^[42,50]通过两种反应路径制备DNA-LDHs生

物复合材料并得到不同的结构. 一种方法是离子交换法(图3(a, b)), 通过离子交换法, DNA能够进入到LDHs的层间, X射线粉末衍射(XRD)显示LDHs的层间距从0.8 nm扩展到2.4 nm, 扣除LDHs层板厚度0.4 nm, 则与DNA的高度(~2 nm)相符. 同时实验也发现, 螺旋DNA分子在插层到LDHs层间的过程中会发生一定的扭曲以适应LDHs层间排布, 动力学模拟也进一步验证了这种实验现象. 另一种方法是剥层重组法(图3(c)). 通过将LDHs剥层之后, 再将DNA和LDHs纳米片自组装, 得到核壳结构的DNA-LDHs复合材料. XRD显示, 核壳结构的DNA-LDHs具有一个明显的宽峰, 说明它是无定形的结构. 形貌表征也显示复合材料具有球状核壳结构, 其中核的粒径在100 nm, 壳层厚度为10 nm. 球状结构的形成归结于LDHs纳米片围绕DNA分子的多层自组装. 这样的结构也赋予了DNA分子良好的物理化学和生物稳定性, 在药物输送、生物医学诊断和生物信息学等领域具有潜在的应用前景. 本课题组^[51]前期通过在Fe₃O₄小球上生长NiAl-LDHs, 形成Fe₃O₄@SiO₂@NiAl-LDHs花状微球, 该材料具有大的比表面积和磁学性能. 此外, 由于Ni²⁺对组氨酸具有选择性识别和吸附性能, Fe₃O₄@SiO₂@NiAl-LDHs复合材料对于组氨酸标定的绿色荧光蛋白具有吸附分离性能. 这对于蛋白的纯化和重组具有潜在的运用.

图2 (a) 离子交换法; (b) 共沉淀法; (c) 煅烧复原法; (d) 剥层重组法^[49] (网络版彩图)

3 多功能Bio-LDHs的分子工程学

3.1 具有靶向的Bio-LDHs纳米复合材料

在肿瘤治疗领域中, 靶向治疗是提高治疗效果、降低毒副作用的有效途径, 根据不同原理, 靶向治疗可以分为被动靶向和主动靶向. 被动靶向是指药物在输送过程中, 实体瘤周围的血管对纳米复合药物具有高通透性和显著滞留效应. 此外, 当药物通过口服或注射的方式进入体内后, 血液环境和渗透压决定了药物在组织器官的分布. 因此, 对于无机纳米载体, 其粒径、表面电荷等理化性质对其被动靶向的实现有着重要的作用. 据文献报道(图4(A)), 当水滑石形成均一稳定的胶体溶液, 并且粒径分布在80~200 nm时, 它将更易在肿瘤部位富集^[52]. Choy课题组^[21]成功制备了粒径均一的甲氨蝶呤(MTX)插层LDHs (MTX-LDHs), 其粒径为100 nm, 层间距为2.1 nm, 并具有良好的LDHs晶体结构. 在细胞实验中, MTX-LDHs表现出优异的肿

图3 (a, b) 离子交换法制备DNA-LDHs复合物及模型构建^[42]; (c) 核壳结构的DNA-LDHs复合材料^[50] (网络版彩图)

图4 (A) LDHs粒径及分散性控制示意图; (B) FA及MTX插层LDHs模型^[21]; (C) LMWH插层LDHs原理示意图(a)及其荧光效果图(b)^[18] (网络版彩图)

瘤治疗效果, 其 IC_{50} 相较单一MTX有明显降低. 他们还通过小鼠实验进一步研究发现MTX-LDHs具有较低的毒副作用. 在生物环境下, LDHs的胶体稳定性主要通过表面包覆亲水性基团来实现. 聚乙二醇(PEG)是常用的包覆剂之一, Yan课题组^[53]报道了聚乙二醇磷

脂包覆的LDHs (PEG-PLDHs), 并且负载药物MTX, 其粒径在130 nm左右. 该研究表明, 聚乙二醇磷脂以脂质体的形式包裹LDHs后, 显著改善了其在血液中的循环时间, 提高了被动靶向输运能力. 小鼠药代动力学实验进一步揭示了PEG-PLDHs-MTX的优异靶向性

能,为实际应用提供了依据.

主动靶向是依靠配体和受体的相互识别来实现的.为了使水滑石纳米复合物具有主动靶向性能,基本策略是选取合适配体与LDHs结合,利用配体对肿瘤细胞上受体的识别作用,这些配体通常包括核酸适配体、多肽和单克隆抗体等.目前最常用手段是利用硅烷偶联反应,改善水滑石表面物理化学性质. Park课题组^[54]首次使用氨丙基三乙氧基硅烷(APS)包覆ZnCr-LDHs,具体方法是先制备十二烷基硫酸钠插层的LDHs,然后加入溴化十六烷基三甲铵(CTAB),最终在有机极性溶剂中引入硅烷. Oh课题组^[55]成功制备了烷基修饰的LDHs,并负载药物MTX与靶向分子叶酸(FA).在对具有叶酸受体的KB细胞实验中,由于FA的主动靶向作用,MTX-LDHs/FA纳米复合物表现出优异的肿瘤抑制性能(图4(B)). Thomas课题组^[18]首先将低分子肝素(LMWH)与单克隆抗体(H93.7C.1D2/48; 1D2)结合,然后通过静电相互作用将其吸附于LDHs表面或层间.该复合物能够有效地输运到血栓部位,并且具有一定的缓释效果,在抗血栓及动脉粥样硬化方面有一定的应用价值(图4(C)).

3.2 具有成像功能的Bio-LDHs纳米复合材料

相较传统材料,纳米材料在荧光、光学、磁学等领域具有其独特的性质,因此被广泛应用于分子成像领域,并表现出显影增强、信号放大等优势. LDHs因其层板阳离子及层间阴离子可调等特性,在疾病诊断和肿瘤成像方面具有潜在的应用前景.目前文献报道的基于LDHs的成像剂主要由以下4种方法制备: (1)将有机染料或稀土配合物与LDHs结合; (2)用放射性元素或稀土金属元素替换LDHs层板金属阳离子; (3)利用自组装的方法,使金属或金属氧化物与LDHs结合; (4)将光功能客体材料与水滑石进行结合.

Choy课题组^[35,47]选取有机染料异硫氰酸荧光素(FITC)以及异硫氰酸罗丹明B (RITC)与MgAl-LDHs结合,应用于细胞成像,并揭示了笼形蛋白介导内吞作用对无机纳米材料在细胞成像方面的促进作用.他们还利用两种不同尺寸的LDHs,进一步研究了其在细胞内的输运途径,并总结了尺寸效应在LDHs作为药物载体时的关键作用. Rocha课题组^[56]将Eu³⁺和Nd³⁺共同掺杂到LDHs中,提升了LDHs对可见光、近红外光的吸收能力,其展现出优异的近红外发光性能,结合其优异的组织穿透能力,有望进一步应用于生物

成像体系. Chen课题组^[57]利用原位生长技术,将5-氟尿嘧啶插层的LDHs与Y₂O₃:Er³⁺,Yb³⁺进行结合,形成Y₂O₃:Er³⁺,Yb³⁺@SiO₂@LDHs-5FU复合物.该复合物具有近红外上转换发光性能,在980 nm的激光激发下,有很强的红色荧光,细胞实验也验证了其优异的抗肿瘤性能.此类LDHs复合物在诊疗一体化领域展现出潜在的应用价值.本课题组^[58]将金纳米簇锚定到剥离水滑石上,获得了具备高亮度和稳定性的Au NCs/ELDHs纳米复合物(图5(A, B)).利用MgAl-ELDHs的限域效应,金纳米簇的电子转移被抑制,空穴电子对的复合得到增强,实现了金纳米簇量子产率的显著提高.通过细胞实验还发现,该复合物在细胞微环境中仍然保持良好的稳定性,并展现出优异的细胞成像性能(图5(C, D)).

4 诊疗一体化的Bio-LDHs纳米复合材料

4.1 Gene-LDHs的应用

LDHs纳米片作为纳米载体,适用于基因药物的输运. Choy课题组^[59]制备了As-myc-LDHs复合物并实现基因的输运.通过将反义寡核苷酸As-myc插层到LDHs中,有效地将其输运到HL-60肿瘤细胞中,实现对肿瘤细胞增殖的有效抑制(图6(A)). Giannelis课题组^[60]报道了将绿色荧光蛋白GFP插层到LDHs中,并且实现在不同肿瘤细胞中的输运和表达,其对基因的转染效率都在90%以上. Lu课题组^[61]将异硫氰酸荧光素负载到超小粒径(20 nm)的LDHs上.细胞摄取实验表明,其具有潜在的基因输送能力,且随着FITC-LDHs浓度的增加,细胞核和细胞质的摄取量线性增加,显示出FITC-LDHs在细胞核内良好的输送能力.透射电镜和共聚焦显微镜表征显示,小粒径的LDHs能够进入到细胞质并大量富集在细胞核中,而大于20 nm的LDHs只能富集在细胞质,不能进入细胞核中(图6(B)).因此将此LDHs纳米片进一步负载质粒DNA (pEGFP-N1),可成功实现对NSC 34细胞转染及对绿色荧光蛋白的表达. Xu课题组^[62]也报道了小且规则的LDHs纳米片能够有效地将干扰核糖核酸分子(siRNA)输运到肿瘤细胞细胞质中,实现对信使RNA的降解.此外,他们也报道了siRNA和抗肿瘤药物5-氟尿嘧啶(5-FU)共同负载到LDHs上,可以实现对肿瘤的协同治疗^[63].通过网格蛋白介导的内吞作用,复合材料能够很好地进入到细

图5 AuNCs/ELDHDs的(A)制备示意图、(B) HRTEM照片、(C)量子产率及荧光照片、(D)细胞成像(a, c)及时间稳定性(b, d)^[58] (网络版彩图)

胞质中, 并且显示出比单一治疗更优异的抗肿瘤性能(图6(C)). 此外, 将药物分子和成像分子共同负载到LDHs上, 实现成像和治疗的协同, 对于实现高效的诊疗性能具有显著的促进作用. Choy课题组^[48]开发了一种siRNA-LDHs诊疗复合材料, 可实现靶向肿瘤治疗和成像. 主要方法是通过将siRNA、FITC和叶酸(FA), 共同负载在LDHs上, 赋予该纳米材料选择性的肿瘤靶向能力. 实验表明, 其细胞摄取量相较于没有叶酸的LDHs/FITC复合材料提高了1.5倍(图6(D)). 活体实验表明, 腹腔注射siRNA-LDHs/FA后, 通过干预肿瘤细胞mRNA的表达, 肿瘤的增殖受到明显抑制, 其性能也明显强于siRNA-LDHs.

4.2 Drug-LDHs的应用

除了对于基因的输送外, 各类活性药物, 包括抗肿瘤药物、消炎药物以及心血管药物通过负载到LDHs上, 也能够实现良好的药物缓释, 延长药物的半衰期, 增加药物富集以及增强药效. Zhu课题组^[64]报道了一类新型的顺铂负载LDHs的抗肿瘤药物, 其具有优异的抗肿瘤性能. 将顺铂药物插层到LDHs层间能够降低顺铂对正常细胞的细胞毒性. 同时, 复合物能够被肿

瘤细胞高效摄取, 通过与DNA结合抑制细胞增殖, 实现肿瘤治疗. Li课题组^[65]制备了一种具有多种功能的LDHs核壳结构, 通过在磁性纳米微球表面生长LDHs, 并且负载抗肿瘤药物DOX和荧光成像剂FITC, 成功实现成像和治疗一体化. 他们发现, 肿瘤细胞酸性的细胞质是增加药物释放的关键因素. 在酸性细胞质中, DOX-LDHs的酰胺键能够被有效破坏, 因此能够实现DOX的快速释放. 这个现象只发现在肿瘤细胞中, 而在正常细胞中没有, 说明复合材料具有选择性释放的能力, 这对于增加药物药效, 同时降低药物毒性非常关键. Shi课题组^[41]同样制备了一类磁共振和CT双模成像的诊疗药物. 通过在LDHs层板掺杂Gd元素, 进一步负载金纳米颗粒和抗肿瘤药物DOX, 成功实现成像和治疗. DOX负载到LDHs后通过内吞进入到肿瘤细胞, 在酸性细胞质中, 其释放效果得到显著增强, 因此其抗肿瘤性能相较于DOX本身也有了显著增强. 此外, 复合物相较于商用的磁成像剂及CT成像剂, 其成像性能也得到了显著增强.

此外, LDHs还能够用于对各类光热试剂的负载. 光学治疗是一种引入光活性物质与肿瘤细胞相结合, 通过外加光照激发, 实现肿瘤细胞坏死凋亡的治疗方

图6 (A) As-myc-LDHs复合物制备原理图^[59]; (B) 超小粒径FITC-LDHs电镜及共聚焦图^[61]; (C) siRNA和抗肿瘤药物5-FU共同负载LDHs制备原理(a)及荧光成像图(b)^[63]; (D) siRNA-LDHs/FA诊疗复合材料在不同器官的累积量^[48] (网络版彩图)

法. 其具有副作用小、可协同治疗、可控治疗的优势. 光敏剂和光热试剂是决定光动力治疗和光热治疗的关键因素. 单一光敏剂在应用过程中由于苯环的 π - π 堆积会导致二聚体及多聚体的产生, 聚集体的存在使得光敏剂从激发态过渡到三线态的能力降低, 因此生成单态氧的能力大大降低. 本课题组^[66]通过将酞菁锌插层到水滑石层间实现了抑制酞菁锌的聚集. 酞菁锌/LDHs复合光敏剂生成单态氧的能力比起酞菁锌自身得到极大的提高. 细胞实验表明, 在极低的药物使用量上(10 $\mu\text{g/mL}$)能够实现对85.7%的肿瘤细胞的抑制效果. 小鼠的体内实验也证明, 酞菁锌/LDHs复合光敏剂在极低的药物用量(0.3 mg/kg)及较低的光通量(54 J/cm²)照射下对于活体肿瘤有良好的抑制作用(图7). 同时, 酞菁锌/LDHs复合光敏剂相较于酞菁锌具有更好的光稳定性和生物相容性. 本课题组^[67]进一步采用共沉淀方法将有机光热试剂吡咯菁绿(ICG)和靶向分子叶酸(FA)共插层进LDHs层间构建复合光热试剂

ICG-FA/LDHs. 由于主体-客体和客体-客体的相互作用, ICG在LDHs层间以单分子态存在, 从而导致复合材料的光热转换效率与未插层ICG相比提升了11.4%. 细胞实验表明, 具有叶酸受体的癌细胞(KB细胞)对复合材料吸收较好, 表现出近红外成像性能. 在光热治疗效果测试中, 较低浓度的复合材料(ICG当量浓度8 $\mu\text{g/mL}$)在较低能量的近红外光照条件下(1.1 W/cm², 12 min), 对KB细胞达到87.4%的细胞杀伤力. 此外, 复合光热试剂还表现出良好的生物相容性和存储稳定性, 具有潜在的应用前景.

5 结论

本文详细介绍了Bio-LDHs复合材料的材料设计、制备方法、结构控制及在诊疗和药物输送方面的应用. 同时也介绍了Bio-LDHs复合材料在主动和被动靶向诊疗方面的最新进展. 通过对LDHs进行靶向设计和修饰, 药物分子和成像剂都能很好地与病变组织结

图7 酞菁锌/LDHs复合光敏剂的(A)结构模拟图、(B)小鼠活体成像、(C)小鼠肿瘤体积在不同时间点的变化曲线、(D) 14 d后小鼠肿瘤的照片和(E)小鼠肿瘤部位切片^[66] (网络版彩图)

合,达到诊断和治疗的目的,这在临床医学上具有潜在的应用前景。但是,实现Bio-LDHs纳米复合材料在临床医学领域的应用,还需要克服诸多困难,主要包括以下5个方面:(1)如何普遍增强Bio-LDHs纳米复合材料的稳定性。单一LDHs具有良好的稳定性,但是当LDHs与生物活性分子相结合时会显著降低其胶体稳定性,这不利于Bio-LDHs纳米复合材料在体内的输送和摄取,还会造成血管堵塞、代谢困难和药效低下等副作用。(2)如何显著降低生物活性分子特别是药物分子的副作用。化疗药物普遍具有较大的毒性,将其插层到LDHs层间后,通过被动靶向及选择性释放可以部分降低其细胞毒性,但是效果并不显著。(3)LDHs作为药物载体,自身并不具备其他功效,因此功能相对单一,相较于其他无机纳米载体,不能体现明显优势。此外,药物负载到LDHs上,其药效和毒性并未表现出显著的优势。(4)如何降低正常组织和器官对Bio-LDHs纳米复合材料的排斥性。由于Bio-LDHs纳米复合材料属于外源性材料,进入到组织和器官后很容易引起排斥性和副反应,这也会显著影响患者的各项生理指标。

(5)目前针对Bio-LDHs纳米复合材料,只是从细胞和动物活体层次进行考察,还未在临床上进行验证,其在人体内的输送、药效、毒理性质、药物沉积和代谢等都缺乏进一步的探索。这对于Bio-LDHs纳米复合材料的发展提出了很大挑战。

针对以上问题,相应的解决途径主要表现在以下5个方向:(1)针对Bio-LDHs稳定性的问题,可以选择生物相容性好的材料对Bio-LDHs纳米复合材料进行二次修饰。例如,通过进一步硅烷化或采用聚合物包覆增强其稳定性。(2)针对Bio-LDHs如何降低药物分子副作用的问题,一个方面可以通过跟抗体等具有专一性、特异性靶向材料结合,增强其对病变组织的靶向输送和摄取;另一个方面,通过结构设计引入具有刺激响应释放的功能来实现选择性的药物释放,如pH、温度、光照、超声、酶等刺激性响应释放。(3)针对LDHs自身功能相对单一的问题,可以通过层板金属组成调控、结构调控、层间客体插层,表面进一步修改等手段,赋予LDHs自身的多功能化,目前被选用作为药物载体的LDHs都是最常见的LDHs,如MgAl-LDHs

和 ZnAl-LDHs 等. 通过进一步研究其他金属类型的 LDHs 作为药物载体的性能, 不仅能够增加药物载体的 LDHs 种类, 而且还可以赋予 LDHs 载体自身的其他功能. (4) 针对正常组织和器官对 Bio-LDHs 纳米复合材料的排斥性和生物相容性的问题, 可以引入一些内源性物质进行进一步修饰, 降低组织和器官对 Bio-LDHs 纳米复合材料的排斥性. 例如, 在复合物表面进一步修饰上一些生物相容性好的磷脂等内源性材料, 增强生物相容性和摄取能力. (5) 针对 Bio-LDHs 纳米复合

材料从基础研究过渡到临床研究的问题, 可以分两个方向来发展, 一是加强与医疗机构的合作, 将目前比较成熟的成果推广到临床研究; 另一个是加强基础研究, 以运用为导向, 切实解决实际运用过程当中的一些关键科学问题, 并实现其关键性能的显著提升. 总而言之, 随着科学的不断发展, 基于 LDHs 的生物医学复合材料也将得到快速发展. 我们有理由相信, 随着研究的不断深入, LDHs 的生物医学复合材料会真正进入到临床医学得到实际应用.

参考文献

- Whittingham MS. *Science*, 1976, 192: 1126–1127
- Sutter P, Sadowski JT, Sutter EA. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 8175–8179
- Benavente E, Santa Ana MA, Mendizabal F, Gonzalez G. *Coodin Chem Rev*, 2002, 224: 87–109
- Wu X, Cao Y, Ai X, Qian J, Yang H. *Electrochem Commun*, 2013, 31: 145–148
- Sun Y, Cheng H, Gao S, Liu Q, Sun Z, Xiao C, Wu C, Wei S, Xie Y. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 20294–20297
- Wang Z, Zhu W, Qiu Y, Yi X, von dem Bussche A, Kane A, Gao H, Koski K, Hurt R. *Chem Soc Rev*, 2016, 45: 1750–1780
- Liang R, Wei M, Evans DG, Duan X. *Chem Commun*, 2014, 50: 14071–14081
- Tan C, Liu Z, Huang W, Zhang H. *Chem Soc Rev*, 2015, 44: 2615–2628
- Wang K, Wang J, Fan J, Lotya M, O'Neill A, Fox D, Feng Y, Zhang X, Jiang B, Zhao Q, Zhang H, Coleman JN, Zhang L, Blau WJ. *ACS Nano*, 2013, 7: 9260–9267
- Choy JH, Kwak SY, Park JS, Jeong YJ, Portier J. *J Am Chem Soc*, 1999, 121: 1399–1400
- Liu Z, Robinson JT, Sun X, Dai H. *J Am Chem Soc*, 2008, 130: 10876–10877
- Chen Y, Ye D, Wu M, Chen H, Zhang L, Shi J, Wang L. *Adv Mater*, 2014, 26: 7019–7026
- Liu T, Wang C, Gu X, Gong H, Cheng L, Shi X, Feng L, Sun B, Liu Z. *Adv Mater*, 2014, 26: 3433–3440
- Feng L, Wu L, Qu X. *Adv Mater*, 2013, 25: 168–186
- Cheng L, Liu J, Gu X, Gong H, Shi X, Liu T, Wang C, Wang X, Liu G, Xing H, Bu W, Sun B, Liu Z. *Adv Mater*, 2014, 26: 1886–1893
- Wang H, Yang X, Shao W, Chen S, Xie J, Zhang X, Wang J, Xie Y. *J Am Chem Soc*, 2015, 137: 11376–11382
- Thakur A, Jaiswal MK, Peak CW, Carrow JK, Gentry J, Dolatshahi-Pirouz A, Gaharwar AK. *Nanoscale*, 2016, 8: 12362–12372
- Gu Z, Rolfe BE, Xu ZP, Campbell JH, Lu GQM, Thomas AC. *Adv Healthcare Mater*, 2012, 1: 669–673
- Li X, Zhu J, Wei B. *Chem Soc Rev*, 2016, 45: 3145–3187
- Jun H, Zhiliang Z, Hongtao L, Yanling Q. *RSC Adv*, 2014, 4: 5156–5164
- Oh JM, Park M, Kim ST, Jung JY, Kang YG, Choy JH. *J Phys Chem Solids*, 2006, 67: 1024–1027
- Song F, Hu X. *Nat Commun*, 2014, 5: 4477–4485
- Yan Y, Liu Q, Wang J, Wei J, Gao Z, Mann T, Li Z, He Y, Zhang M, Liu L. *J Colloid Interface Sci*, 2012, 371: 15–19
- Wang Q, Tay HH, Zhong Z, Luo J, Borgna A. *Energy Environ Sci*, 2012, 5: 7526
- Wang Q, Tang Vi SY, Lester E, O'Hare D. *Nanoscale*, 2013, 5: 114–117
- Evans DG, Duan X. *Chem Commun*, 2006, 11: 485–496
- Williams GR, Fogg AM, Sloan J, Taviot-Guého C, O'Hare D. *Dalton Trans*, 2007, 29: 3499
- Funnell NP, Wang Q, Connor L, Tucker MG, O'Hare D, Goodwin AL. *Nanoscale*, 2014, 6: 8032–8036
- Li L, Gu W, Liu J, Yan S, Xu ZP. *Nano Res*, 2015, 8: 682–694
- Gu Z, Atherton JJ, Xu ZP. *Chem Commun*, 2015, 51: 3024–3036
- Kuthati Y, Kankala RK, Lee CH. *Appl Clay Sci*, 2015, 112–113: 100–116
- Gu Z, Zuo H, Li L, Wu A, Xu ZP. *J Mater Chem B*, 2015, 3: 3331–3339
- Barahuie F, Hussein MZ, Gani SA, Fakurazi S, Zainal Z. *J Solid State Chem*, 2015, 221: 21–31
- Choi SJ, Choi GE, Oh JM, Oh YJ, Park MC, Choy JH. *J Mater Chem*, 2010, 20: 9463–9469

- 35 Chung HE, Park DH, Choy JH, Choi SJ. *Appl Clay Sci*, 2012, 65-66: 24-30
- 36 Guan S, Liang R, Li C, Yan D, Wei M, Evans DG, Duan X. *J Mater Chem B*, 2016, 4: 1331-1336
- 37 Oh JM, Choi SJ, Lee GE, Han SH, Choy JH. *Adv Funct Mater*, 2009, 19: 1617-1624
- 38 Choi G, Kim SY, Oh JM, Choy JH. *J Am Ceram*, 2012, 95: 2758-2765
- 39 Choi SJ, Oh JM, Choy JH. *J Mater Chem*, 2008, 18: 615-620
- 40 Choi SJ, Choy JH. *J Mater Chem*, 2011, 21: 5547-5554
- 41 Wang L, Xing H, Zhang S, Ren Q, Pan L, Zhang K, Bu W, Zheng X, Zhou L, Peng W, Hua Y, Shi J. *Biomaterials*, 2013, 34: 3390-3401
- 42 Thyveetil MA, Coveney PV, Greenwell HC, Suter JL. *J Am Chem Soc*, 2008, 130: 12485-12495
- 43 Breakthrough Technologies. MIT Technology Review (2006). <http://www2.technologyreview.com/tr10/?year=2006>
- 44 Wagner V, Dullaart A, Bock AK, Zweck A. *Nat Biotechnol*, 2006, 24: 1211-1217
- 45 Kelkar SS, Reineke TM. *Bioconjugate Chem*, 2011, 22: 1879-1903
- 46 Chimene D, Alge DL, Gaharwar AK. *Adv Mater*, 2015, 27: 7261-7284
- 47 Oh JM, Choi SJ, Lee GE, Kim JE, Choy JH. *Chem Asian J*, 2009, 4: 67-73
- 48 Park DH, Cho J, Kwon OJ, Yun CO, Choy JH. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 4582-4586
- 49 Park DH, Hwang SJ, Oh JM, Yang JH, Choy JH. *Prog Polymer Sci*, 2013, 38: 1442-1486
- 50 Park DH, Kim JE, Oh JM, Shul YG, Choy JH. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 16735-16736
- 51 Shao M, Ning F, Zhao J, Wei M, Evans DG, Duan X. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 1071-1077
- 52 Xu ZP, Stevenson GS, Lu CQ, Lu GQM, Bartlett PF, Gray PP. *J Am Chem Soc*, 2006, 128: 36-37
- 53 Yan M, Zhang Z, Cui S, Lei M, Zeng K, Liao Y, Chu W, Deng Y, Zhao C. *Int J Nanomed*, 2014, 9: 4867-4878
- 54 Park AY, Kwon H, Woo AJ, Kim SJ. *Adv Mater*, 2005, 17: 106-109
- 55 Choy JH, Jung JS, Oh JM, Park M, Jeong J, Kang YK, Han OJ. *Biomaterials*, 2004, 25: 3059-3064
- 56 Domínguez M, Pérez-Bernal ME, Ruano-Casero RJ, Barriga C, Rives V, Ferreira RAS, Carlos LD, Rocha J. *Chem Mater*, 2011, 23: 1993-2004
- 57 Chen H, Zhang WG. *J Am Ceram Soc*, 2010, 93: 2305-2310
- 58 Tian R, Yan D, Li C, Xu S, Liang R, Guo L, Wei M, Evans DG, Duan X. *Nanoscale*, 2016, 8: 9815-9821
- 59 Choy JH, Kwak SY, Jeong YJ, Park JS. *Angew Chem Int Ed*, 2000, 39: 4041-4045
- 60 Tyner KM, Roberson MS, Berghorn KA, Li L, Gilmour Jr. RF, Batt CA, Giannelis EP. *J Control Release*, 2004, 100: 399-409
- 61 Li S, Li J, Wang CJ, Wang Q, Cader MZ, Lu J, Evans DG, Duan X, O'Hare D. *J Mater Chem B*, 2013, 1: 61-68
- 62 Dong H, Chen M, Rahman S, Parekh HS, Cooper HM, Xu ZP. *Appl Clay Sci*, 2014, 100: 66-75
- 63 Li L, Gu W, Chen J, Chen W, Xu ZP. *Biomaterials*, 2014, 35: 3331-3339
- 64 Ma R, Wang Z, Yan L, Chen X, Zhu G. *J Mater Chem B*, 2014, 2: 4868-4875
- 65 Li D, Zhang YT, Yu M, Guo J, Chaudhary D, Wang CC. *Biomaterials*, 2013, 34: 7913-7922
- 66 Liang R, Tian R, Ma L, Zhang L, Hu Y, Wang J, Wei M, Yan D, Evans DG, Duan X. *Adv Funct Mater*, 2014, 24: 3144-3151
- 67 Li C, Liang R, Tian R, Guan S, Yan D, Luo J, Wei M, Evans DG, Duan X. *RSC Adv*, 2016, 6: 16608-16614

The fabrication of layered double hydroxides based bio-materials and their application in theranostic and drug delivery

Xu'an Mei, Liuqi Peng, Ruizheng Liang^{*}, Min Wei^{*}

State Key Laboratory of Chemical Resource Engineering, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China

^{*}Corresponding authors (email: liangruizheng2000@163.com; weimin@mail.buct.edu.cn)

Abstract: With the fast development of bio-related science, theranostic composite materials have recently attracted considerable attention due to their advantages in the combination of diagnosis and treatment. Layered double hydroxides (LDHs) have been widely applied as various multi-functional materials and exhibited great potential in the construction of bio-materials. This review introduces the construction of new hybrid materials based on LDHs host and bio-materials through intercalation assembly. Aiming at fabrication of hybrid materials with superior performances in diagnosis and treatment, we expatiate upon the intercalation structure, the arrangement of guests and host-guest interaction to achieve the synergistic effect of LDHs host and intercalated biomaterials. Moreover, the growing trend and promising new strategies are discussed from the point of view of specific clinical challenges.

Keywords: LDHs, intercalation, theranostic, drug delivery, bio-inorganic nanomaterials

doi: [10.1360/N032016-00226](https://doi.org/10.1360/N032016-00226)