评述

自驱动微马达专题

微纳米马达的运动控制及其在精准医疗中的应用

刘聪慧, 黄金荣, 宋永超, 许太林*, 张学记*

北京科技大学生物工程与传感技术研究中心, 北京 100083

*通讯作者, E-mail: xutailin@hotmail.com; zhangxueji@ustb.edu.cn

收稿日期: 2016-08-02; 接受日期: 2016-09-06; 网络版发表日期: 2016-11-14

国家自然科学基金(编号: 21475009, 21475008)资助项目

摘要 人工微纳米马达是模仿自然界中的生物马达制备而成的微纳尺度动力装置, 具有稳定性高、制备简单、可批量生产等优点, 在生物医学领域有广阔的应用前景. 本文详细阐述了磁能、电能、声能、光能及热能等多种微纳米马达的运动控制方式, 总结了其在核酸、蛋白质、细胞以及细菌等的装载、运输、释放和检测方面的研究进展, 并讨论了其在精准医疗领域面临的挑战和未来的发展方向.

关键词 微纳米马达, 运动控制, 精准医疗

1 引言

自然界中存在多种高效的生物马达, 通过化学能转换完成细胞分裂、DNA 转录、蛋白质合成以及细胞迁移等复杂的生命活动^[1]. 受自然界启发制备而成的人工微纳米马达通过将能量(过氧化氢等)转化为动能, 完成指定的机械运动. 人工微纳米马达具有稳定性高、制备工艺简单和可大批量生产等优点, 在生物传感、环境治理、药物靶向运输和疾病诊断等领域有重要应用^[2-5]. 2002 年, 哈佛大学 Whitesides 等^[6]报道了一个通过铂催化过氧化氢分解驱动的圆盘, 但是这种肉眼可见的运动无法满足精细化操作的需求. 2004 年, Sen 等^[7]报道了不对称分解过氧化氢驱动的 Au/Pt 纳米马达(直径为 370 nm, 长度为 2 μm), 引领了微纳米马达的研究热潮. 在此后的十几年, 对该领域的研究呈指数型增长, 多种形貌的微纳米马达如棒/线状、管状、球状和螺旋状被成功合成, 并实现

了对核酸、蛋白质、细胞以及细菌等的装载、运输以及释放等操作^[8-11].

自 2015 年美国总统奥巴马提出准备启动“精准医疗”的计划以来, 精准医疗这一概念受到世界的广泛关注. 精准医疗是在了解患者个体遗传信息和做出分子级准确诊断的基础上进行正确治疗和用药, 从而实现最佳治疗效果, 涉及遗传物质分离与检测、疾病标志物分离与检测以及药物治疗等方面^[12,13]. 人造微纳米马达作为核酸、蛋白质和药物等运输与分离的有力工具也在精准医疗领域展现出广阔的应用前景. 为了更好地实现在精准医疗领域的应用, 人造微纳米马达不仅需要良好的生物相容性和生物降解性, 同时还需要精确的方向和速度控制以完成对靶向目标的装载、运输和释放. 然而, 受黏性力和布朗运动的影响, 精确控制微纳米马达的运动成为纳米技术上的挑战之一. 随着微纳米马达的发展, 磁能、电能、声能、光能等^[14,15]被应用到微纳米马达运动的

引用格式: 刘聪慧, 黄金荣, 宋永超, 许太林, 张学记. 微纳米马达的运动控制及其在精准医疗中的应用. 中国科学: 化学, 2017, 47: 29–39
Liu C, Huang J, Song Y, Xu T, Zhang X. Controlling the micro/nanomotors motion and their application in precision medicine. *Sci Sin Chim*, 2017, 47: 29–39, doi: 10.1360/N032016-00158

研究中,为微纳米马达的控制提供了新的方法.未来对微纳米马达方向和速度的精准控制有望在纳米技术、药物、传感和环境治理等方面广泛应用.本文着眼于微纳米马达的控制,详细介绍了控制微纳米马达运动的不同方法,并总结了其在精准医疗方面的应用.

2 微纳米马达的控制

对微纳米马达运动的精确控制是其未来精准医疗的基础.无外界刺激时,微纳米马达在溶液中随时间不断变化呈现无规则运动,通过磁场、超声、光、电等方法能够实现对微纳米马达方向的精确导航和速度的可逆微调以获得实际应用^[9,14,16].

2.1 磁场控制微纳米马达

外部磁场控制广泛应用于微纳米马达的定向控制.研究者们通过电沉积或物理气相沉积将铁磁性(镍、铁或钴)材料引入微纳米马达中,通过控制外部磁场的方向实现对多种微纳米马达,如棒状、Janus球和管状微纳米马达的精确控制^[15,17].

2005年,Kline等^[18]通过电沉积Ni引入磁性材料的方式,制备了自驱动的Pt/Ni/Au/Ni/Au棒状马达.施加y轴方向的恒定磁场后,马达被横向磁化,马达由无规则运动转变为沿水平方向运动.Burdick等^[19]制备了Au/Ni/Au/Pt-CNT棒状纳米马达,并通过磁导向实现了在聚二甲硅氧烷(polydimethylsiloxane, PDMS)

微流体通道中的定向运动.Ahmed等^[20]在声学驱动的Au/Ru棒状纳米马达上电化学沉积Ni片段,在弱磁场条件下实现了对多个马达的协调运动和单个超声纳米马达的远程控制,成功将纳米马达导向细胞,在精准药物运输方面有潜在应用价值.Lee等^[21]通过气相沉积磁响应的Ni粒子制备出磁性Janus纳米马达(图1(a)),功能化修饰可与T细胞受体复合的抗CD3抗体后,在磁场控制下,操纵Janus粒子方向和控制细胞接触的时间以完成T细胞的活化.Fe或Ni层被沉积到多金属薄膜柔性衬底上,用于控制卷曲管状纳米马达(图1(b))^[22-24].Mei等^[23]制备的Pt/Au/Fe/Ti卷曲微米管马达受到外加磁场后沿磁场方向运动,通过改变外加磁场的方向实现了对卷曲微米管的磁控制.铁磁性物质也被成功应用于电沉积获得的管状纳米马达中,以实现对其的控制,例如,Pumera等^[25]报道了Au/Ni/Pt管状纳米马达,磁化后的管状纳米马达类似小磁体,在外磁场下确定运动方向后,驱动自身沿固定方向运动(图1(c)).Gao等^[26]在聚碳酸酯微米管状模板中依次沉积聚苯胺(polyaniline, PANI)、Ni和Pt,得到3层PANI/Ni/Pt微米管马达,并在外加磁场控制下作定向运动.Wu等^[27]通过细胞内吞方式将氧化铁纳米颗粒引入到功能化红细胞马达中,氧化铁在红细胞内的不对称分布实现红细胞马达的超声驱动与磁性控制.如图1(d)所示,在超声场与“on/off”状态切换的磁场共同作用下,该红细胞马达的运动轨迹呈“Z”形.此外,在不同的生物

图1 磁场控制微纳米马达. (a) 逆时针旋转的外加磁场控制单个的Janus纳米马达^[21]; (b) 磁场控制卷曲纳米管马达^[22]; (c) Au/Ni/Pt气泡驱动管状马达在外磁场控制下运动^[25]; (d) 磁场控制超声驱动的仿红细胞马达^[27] (网络版彩图)

环境中(如磷酸盐缓冲溶液(PBS)、细胞培养液、血清及未稀释的血液),红细胞马达均可磁性控制.在未稀释的血液中培养 24 h 后,该红细胞马达的运动速度与之前相比无显著变化,证明了其稳定性.

2.2 超声控制微纳米马达

超声控制是微纳米马达理想的控制方法之一.与磁场控制相比,超声控制的操作过程更简单,且无需在马达中引入磁性材料.这些优势极大地拓展了超声控制的使用范围^[28].Xu 等^[29]利用超声气泡聚集效应来快速可逆控制气泡驱动的管状纳米马达(图 2(a)).超声能量与马达的运动速度呈现一定的关系.当电压从 0 增加到 10 V 的过程中,马达的速度逐渐变慢,在电压增至 10 V 时管状马达的速度大约降至 0.相比于其他的控制方法,管状纳米马达响应时间极短(<0.1 s),而当关闭超声时,纳米马达速度又恢复到原来的运行状态,证明了该控制方法的可逆性.该组也报道了用超声控制纳米马达的可逆性组装^[30,31].当无外加超声场时,Pt/Au 纳米马达在过氧化氢的驱动下呈现出无序的运动状态.当外加超声场形成超声场梯度时,纳米马达向超声节点聚集.切换超声的“on/off”状态,Pt/Au 纳米线马达快速响应切换“聚集/分散”状态(图 2(b)),此过程可反复进行直至 H₂O₂ 燃料耗尽.实验中通过调节电压进而改变超声功率,观察到纳米线马达的平均聚集速度的增大与电压的增大呈线性关系.此方法在纳米药物的靶向聚集和货物运输等实际应用方面有潜在的可能性.

Mallouk 等^[32]制备的双金属 Au/Ru 棒状过氧化氢自驱动马达在超声场中也表现出相似的性质,并通过“on/off”切换超声,以实现马达在聚集和无规则运动之间的转换.

2.3 电控制微纳米马达

Yoshizumi 等^[33]将 Pt 和 Au 依次沉积到聚苯乙烯(polystyrene, PS)球上,制备了 PS/Pt/Au Janus 球马达.当在电极上选择性施加交流电压时,Janus 球马达在交流电渗力作用下迅速移动至最近的电极,实现了在 z 轴方向上对 Janus 微米马达的运动控制(图 2(c)).相比于其他方法,该方法使用了相对简单的电极阵列实现了对马达微米级运动的精确控制,并可实现多个 Janus 球微马达的同时控制.该微米马达经化学修饰后有望应用于体外细胞操作或药物运输.电场也被应用于控制棒状微纳米马达.Wang 等^[34]通过在金电极上施加电压,正负极分别产生和消耗氧气改变了局部氧气浓度,从而实现棒状纳米马达的电控制(图 2(d)).当电压由 -0.4 V 逐渐增加到 1.0 V 时,微纳米马达的速度从 20 $\mu\text{m/s}$ 平稳地减小到 4 $\mu\text{m/s}$,且此过程可逆,这种电压控制的可逆运动为灵活调节人造纳米马达的速度提供了新方法.

2.4 光控制微纳米马达

光控制是一种通用的微纳米马达控制方法.Solovev 等^[35]通过控制光源照射实现了气泡驱动的 Ti/Cr/Pt 管状马达的可逆运动(图 3(a)).光照射下 Pt

图 2 超声与电控制微纳米马达. (a) 超声控制气泡驱动的 PEDOT/Ni/Pt 管状马达运动^[29]; (b) 过氧化氢驱动的 Au/Pt 棒状纳米马达在超声作用下的可逆聚集^[30]; (c) 自驱动 Janus 微马达在电极阵列控制下的二维运动的示意图(左)和电控制下 20 s 微马达的运动轨迹(右)^[33]; (d) Au/Pt 纳米马达的速度-电压关系^[34] (网络版彩图)

图3 光控制微纳米马达. (a) 光控制自驱动 Ti/Cr/Pt 管状马达运动示意图(上)与实验图(下)^[35]; (b) H₂O₂ 溶液中 Janus 马达在近红外光照射下的运动^[39]; (c) 紫外光的“stop/on”循环切换控制 TiO₂/Au Janus 球马达运动(上)和 Au/Ni/TiO₂ Janus 球马达在外磁场控制下运动(下)^[40] (网络版彩图)

基底表面的 H₂O₂ 加速分解导致局部浓度降低, 当管状马达运动至光照区时, 气泡的产生量逐渐减少, 马达的速度急剧降低; 当光强度降低时, 马达的速度逐渐恢复, 此过程可逆. 该研究在远程控制微纳米马达的运动方面有潜在的实际应用价值. Wu 等^[36]在多层聚合物微米管的内外表面分别沉积 Pt 和 Au, 得到具有催化作用的 Au 包覆聚合物微米管马达. 在近红外光照射下该微米管马达表面的 Au 层产生光热效应, 导致该微米管马达周围的温度急剧升高, 促进了溶液中 H₂O₂ 的加速分解和气泡产生, 从而快速触发了该微米管状马达在超低浓度的 H₂O₂ 溶液(0.1%, v/v)中的运动. 并且, 表面功能化修饰靶向配体后该微米管在近红外光照射下可应用于肿瘤的靶向光热治疗. 该课题组还报道了通过控制近红外光的“on/off”, 实现了内部修饰有 Au 壳的多层聚合物微米管马达在不含 H₂O₂ 的不同溶液(水、细胞培养基)中的“go/stop”可逆运动^[37]. Guan 等^[38]利用 TiO₂ 在紫外光照下催化分解 H₂O₂ 这一性能, 通过调节紫外光的强度, 实现了可逆、无线、远程地控制 TiO₂ 微管在 H₂O₂ 溶液中的运动状态和速度, 且响应速度快(小于 0.2 s). He 等^[39]利用近红外光可逆调控气泡驱动的 Janus 球纳米马达实现在超低浓度的 H₂O₂ 溶液(体积比为 0.02%~0.1%)中的运动(图 3(b)). 该 Janus 球纳米马达通过模板辅助的层层自组装法制备. 在近红外光照射下外层 Pt 壳将吸收的光能转化为热能形成了温度梯度, 加速化学催化过程并提高纳米马达的运动速率. 当停止光源以后, Janus 球纳米马达也停止运动, 实现了马达的可控“走/停”切换. Ren 等^[40]利用 TiO₂ 光解水产氢的性能制备了 TiO₂/Au Janus 球马达. 当

紫外光的“off/on”循环切换时, TiO₂/Au Janus 球马达响应切换“stop/go”状态(图 3(c)). 增强光照或加入低浓度的 H₂O₂ 均能使马达速度增大, 磁场控制马达的方向则是通过在 TiO₂ 与 Au 层间沉积 Ni 得到 Au/Ni/TiO₂ Janus 球马达来实现(图 3(c)).

2.5 其他控制方式

化学自驱动的微纳米马达通过调节燃料浓度和化学刺激来控制其运动. 在有浓度梯度的燃料溶液中, 具有催化作用的纳米线、微米管和 Janus 粒子表现出沿着浓度梯度向燃料浓度更高的区域运动的化学趋向性. 因此, 溶液中燃料的浓度和分布可以用来指导和调节化学驱动的微纳米马达的运动^[41~44]. 例如, 在 H₂O₂ 溶液中添加胍, Au/Pt-CNT 纳米线马达的速度从 50 μm/s 增加到 94 μm/s^[45]; 添加银离子后, Au/Pt 纳米线马达的速度从 3.5 μm/s 增加到 22.6 μm/s^[46]. 银离子的加入改变了纳米线的表面和催化性质, 从而使棒状纳米马达加速. 另外, 表面活性剂可以促进气泡的产生, 因而对气泡驱动的微纳米马达的运动也有一定的影响^[47].

温度被用于微纳米马达的速度控制. Balasubramanian 等^[48]报道了自驱动的 Pt/Au 棒状纳米马达在温度控制下的运动. 温度导致的加速运动主要源于反应对温度敏感以及高温下溶液黏度的降低. 当温度升高到 65℃时, 受 H₂O₂ 的氧化还原分解加速以及溶液黏度降低的影响, Pt/Au 棒状纳米马达的速度随着温度升高明显加快并达到 45 μm/s, 当温度回到室温 25℃时, Pt/Au 棒状纳米马达速度减慢到 14 μm/s. 温度也被应用于控制气泡驱动的微米管的

运动, 温度的升高补偿了燃料量的降低对速度的影响^[49]. 将温度控制与磁性控制结合在一起时更好地实现了对微纳米马达速度和方向的控制, 促进了靶向的货物装载和释放.

3 控制微纳米马达在精准医疗方面的应用

微纳米马达已广泛应用于各个领域. 研究者通过功能化修饰微纳米马达并使其与不同大小的目标物(从分子到细胞水平)作用, 实现了微纳米马达对药物、细菌、细胞等多种物质的装载、运输与释放^[11,15,50]. 本文详细介绍了精准控制功能化的微纳米马达在精准医疗方面的应用, 包括货物运输, 药物靶向运输, 细菌、细胞的运输与检测, 蛋白质、核酸的分离与检测.

3.1 货物运输

货物运输是微纳米马达重要的应用之一. 研究者通过不同的功能化修饰以达到运载不同货物的目的^[13]. 当运输磁性货物时, 货物通过磁吸引力吸附到带磁性的马达上^[51,52]. 例如, 图 4(a)中磁性的聚苯乙烯微球通过与马达上的 Ni 的弱相互作用负载到 Au/Ni/Au/Pt-CNT 棒状纳米马达上, 并在外磁场控制下, 实现了在 PDMS 微流体管道中沿着预定的路线运输磁性微球到指定位置^[19]. Baraban 等^[51]利用类似的方式通过磁珠与沉积有 Co 层的磁性 Janus 球马达之间的相互作用, 将磁珠负载到 Janus 球马达上, 并在外磁场控制下在微流控芯片上实现了磁珠的装载、运输(图 4(b))和释放. 货物与微纳米马达之间的静电相互作用也被应用于装载货物^[53,54]. 例如, Sen 等^[54]用电聚合法在 Pt/Ni/Au/Ni/Au 棒状纳米马达中插入带负电的聚吡咯(PPy)材料, 在静电相互作用下, 带正电的聚苯乙烯-脘微球吸附到 Pt/Ni/Au/Ni/Au/PPy 纳米线马达上, 并在外加磁场控制下实现货物定向运输. 货物装载的另一个方法是通过化学修饰微纳米马达^[54-56]. Kuralay 等^[56]通过聚合物外层修饰硼酸的聚(3-氨基苯酸)/Ni/Pt 管状微米马达选择性识别单糖, 实现了在外磁场控制下捕获和运输细胞壁上有糖残基的酵母细胞. 当在体系中加入果糖后, 果糖与已捕获的酵母细胞竞争性结合硼酸位点, 酵母细胞释放(图 4(c)).

图 4 控制微纳米马达用于货物运输. (a) 磁控 Au/Ni/Au/Pt-CNT 纳米马达用于货物装载、运输和释放^[19]; (b) 磁控制下在微流控管道中催化纳米马达用于货物运输^[51]; (c) 控制 PAPBA/Ni/Pt 管状微马达用于捕获-运输-释放酵母细胞^[56] (网络版彩图)

3.2 药物靶向运输

药物的靶向运输能选择性地将药物递送到目标组织和细胞, 解决了传统药物运输方法的不足, 改善了药物的组织渗透性, 实现了高疗效、低副作用的治疗效果, 是精准医疗的重要部分^[57]. 脂质体、聚合物纳米粒子、树枝状高分子、聚合物囊泡和纳米乳剂等纳米体系已经成功应用于药物传递^[58]. 然而, 载有药物且表面修饰有目标配体的纳米颗粒在静脉注射后易在正常组织内积累, 对人体产生副作用. 并且, 普通的药物传递方式缺少足够的动力穿透组织和细胞等障碍^[5]. 为了解决上述问题, 实现药物有效荷载和主动靶向到体内预定位置, 纳米马达有望成为药物运输的有力工具. 在医疗人员的精确控制下, 微纳米马达通过血管将药物直接运送到体内病变组织, 改善了治疗效果并降低了高毒药物的系统性副作用.

研究者通过磁性控制和不同的外界刺激实现对微纳米马达药物靶向运输的方向与速度的控制^[14]. Kagan 等^[59]验证了催化微纳米马达作为普通药物的装载、运输和释放的载体. 这一开创性的工作展示了含 Ni 的微纳米马达(Ni/(Au₅₀/Ag₅₀)/Ni/Pt)依靠弱磁吸引力捕获载药的磁性聚乳酸-羟基乙酸共聚物(poly D,L-lactic-co-glycolic acid, PLGA)粒子, 并按照预

定路线将其运输到目标位置以完成药物传递. 通过快速逆转纳米马达的方向克服 PLGA 粒子与马达间的弱磁吸引力, 载药的 PLGA 粒子释放. Wu 等^[60]制备出自驱动的 Janus 聚电解质多层空心马达. Pt 纳米颗粒被组装到 Janus 球表面用于催化分解 H_2O_2 驱动纳米马达. 这种空心的纳米马达具有大容量的特点并可以应用于细胞组织中对药物的可控封装和释放. Guan 等^[61]利用 $\text{Mg-H}_2\text{O}$ 反应产生的氢气泡驱动的 Mg/Pt /聚异丙基丙烯酸酯 Janus 球马达实现了对药物分子的装载、运输和温控释放. 该过程中, 药物分子在 4°C 时被吸入 Janus 球马达表面包覆的聚异丙基丙烯酸酯温敏水凝胶层中, Janus 球马达通过自主运动运输药物到达指定位置后将温度升至 37°C , 在水凝胶的收缩作用下释放药物. 该体系在重金属离子、毒素和蛋白质等的分离与检测方面有重要应用价值. Gao 等^[62]完成了磁性纳米马达在磁场控制下对生物介质中的癌细胞的靶向药物运输. 通过精确的磁性控制实现了 Ag/Ni 纳米线马达对 Fe_2O_3 /阿霉素(DOX)的 PLGA 纳米粒子的装载, 如图 5(a)所示, 在磁驱动和磁导向下, 纳米马达在微流体通道中运输到达培养有癌细胞的区域, 并与癌细胞非特异性结合完成 PLGA 里药物的局部释放. Nelson 等^[63]制备脂质体功能化修饰的螺旋状微纳米马达, 实现单细胞药物输送(图 5(b)). 在外部旋转磁场中, 可实现马达在三维空间微米级精度的螺旋运动, 并完成单细胞的药物输送和热刺激药物释放. 为了提高载药量, Garcia-Gradilla 等^[64]采用模板沉积法制备了超声驱动的纳米多孔金的棒状马达, 具有超高的比表面积. 利用阿霉素(doxorubicin, DOX)与棒状马达的阴离子聚合包覆层之间的静电相互作用将 DOX 装载到纳米孔

内, 磁场控制下药物运输到癌细胞周围后, 利用纳米多孔金的光热效应, 药物在近红外光照射下控制释放, 如图 5(c)所示. 与普通的金纳米线相比, 纳米多孔金片段的引入将活性比表面积提高了近 20 倍, 得到了高达 $13.4 \mu\text{g}/\text{mg}$ 的 DOX 载药量.

3.3 细菌、细胞的运输与分离

微生物感染对人类健康构成了巨大威胁. 传统的微生物检测方法, 如显微镜观察、酶联免疫吸附测定法、生化检测法及聚合酶连锁反应法等, 无法实时检测^[65,66], 因此急需发展高效的微生物检测和分离手段, 应用于食品安全、医学诊断、水质检测和反恐恐怖行动等领域^[67]. 功能化修饰生物受体的微纳米马达与其主动运输的生物靶向特异性识别, 能从含有临床、环境和食物样本的 H_2O_2 燃料中快速、灵敏、简单、可靠地检测和分离细菌, 成为新一代检测分离手段. 在超声驱动的 Au/Ni/Au 纳米线马达的 Au 表面功能化修饰特异性生物受体, 结合外磁场对运动方向的控制, 在不同的溶液(如唾液、血清、海水等)对两种细菌分别选择性捕获和运输(图 6(a))^[68]. Campuzano 等^[69]利用模板-电沉积法制备的 Au/Ni/PANI/Pt 微米管实现了从临床样本中快速、实时分离大肠杆菌. 图 6(b)中, 在磁控制下修饰有外源凝集素的微米管与细菌细胞壁表面的糖类特异性识别后与细菌结合, 从而识别并分离细菌. 当加入低 pH 的甘氨酸溶液时, 外源凝集素-细菌复合体的结构被破坏, 捕获的细菌得到释放. 循环肿瘤细胞是癌症增殖转移的重要标志. 检测循环肿瘤细胞对临床诊断和癌症预测具有重要的意义. Balasubramanian 等^[70]在管状微纳米马达上修饰靶向配体, 在复杂样品中特异

图 5 控制微纳米马达用于药物靶向运输. (a) Ni/Ag 纳米线马达在磁导向下向 HeLa 细胞递送药物的过程示意图^[62]; (b) 磁控螺旋状纳米马达时序图和药物传输^[63]; (c) 超声驱动磁控制多孔棒状马达用于癌细胞的靶向药物运输^[64] (网络版彩图)

性识别循环肿瘤细胞,并在磁控制下完成了循环肿瘤细胞的运输(图 6(c)). 这种基于微纳米马达的检测方法不需要复杂的样品预处理步骤,直接从生物体液中提取并检测循环肿瘤细胞,在癌症的早期诊断和复发检测中具有广阔的应用前景. Sanchez 等^[71]制备的 Ti/Fe/Pt 卷曲管状微米马达实现了在外磁场控制下在流体中选择性装载和运输神经元细胞至特定的位置.

3.4 核酸的分离与检测

核酸的检测在生物医学和临床诊断中有重要意义. 传统的 DNA 杂交生物传感器检测核酸的原理是利用光学^[72,73]、电化学^[74,75]或力学^[76]等传感器,将 DNA 的杂交识别过程转换为光学、电学或力学等有用的分析信号. 然而,传统检测方法的设备体积大、样品消耗量大,要实现大规模的核酸检测亟需发展简便、高效、成本低廉的微型化设备^[77,78]. 功能化的生物马达已经在人工环境中展现了沿微管运输 DNA 链的能力^[79,80],却难以在复杂的生物环境中进行生物分子的分离和检测. 人工微纳米马达的出现为复杂生物体液中的核酸检测提供了契机. Wu 等^[3]利用 Au/Pt 纳米线马达的运动速度与待测样品中的 Ag^+ 浓度成线性关系,提供了一种灵敏、快速、简便的核酸

检测方法(图 7(a)). 待测样品中的核酸片段先与 Au/Pt 纳米线马达上修饰的互补的捕获探针形成二聚体,再与加入的银纳米颗粒标记的检测探针结合. 当体系中加入 H_2O_2 燃料时, Ag 纳米颗粒迅速溶解为 Ag^+ ,从而使 Au/Pt 纳米线马达的运动速度增大^[46],该方法可定量检测小于 40 amol 的核酸样品,且不需要复杂的分离和纯化步骤. Kagan 等^[81]利用功能化修饰核酸探针的 Ti/Ni/Au/Pt 自驱动管状马达,实现了直接从生物样本中选择性地捕获和分离目标核酸. 该工作中,外层上修饰有特异性单链 DNA 捕获探针的微纳米马达,在含有 H_2O_2 燃料的生物样本中自由移动,并与荧光标记的目标核酸相互作用,实现对目标核酸的一步分离(图 7(b)).

3.5 蛋白质的分离与检测

对不同的蛋白质和多肽进行分离和纯化,在疾病的诊断与治疗中有重要意义,然而复杂成分的生物样本给蛋白质的分离和检测带来了极大挑战^[82,83]. 人工微纳米马达相比于其他分离方法具有耗时短、兼容性好、不需要复杂的前处理以消除悬浮物和污染物等诸多优点,有望实现蛋白质的快速识别、分离和检测. Orozco 等^[84]报道了一种从复杂生物样本中选择性分离目标蛋白质的新方法. 在 Ti/Ni/Au/Pt 管状纳

图 6 控制微纳米马达对细菌、细胞的分离和检测. (a) 磁控超声驱动功能化纳米马达用于细菌的捕获和运输^[68]; (b) 管状微米马达用于分离细菌的示意图^[69]; (c) 抗体修饰的管状微米马达用于癌细胞的捕获和分离^[70] (网络版彩图)

图 7 控制微纳米马达对核酸的分离和检测. (a) 基于测量催化纳米马达速度的改变的核酸检测^[3]; (b) 功能化的微马达在 PDMS 管道中分离和运输目标核酸^[81] (网络版彩图)

米马达表面修饰凝血酶-ATP 适配体后, 该功能化马达在磁控下移动至指定位置并特异性识别目标凝血酶蛋白质(图 8(a)). 加入 ATP 之后, ATP 取代凝血酶-ATP 适配体的位置, 凝血酶被成功释放. 在复杂的生物样品如人类血清和血浆中, 该马达仍具有识别、装载和卸载凝血酶的能力. 之后, 分子印迹聚合物也被应用于捕获和运输目标蛋白质的分离技术^[85]. 该工作中, PEDOT/Pt/Ni/Pt 管状纳米马达的聚合物层表面, 在以荧光标记的蛋白质为模板分子进行的电聚合过程中, 引入了该蛋白质的识别位点. 无需额外功能化修饰, 通过估算的马达表面荧光覆盖率来半定量检测蛋白质, 整个过程在 14 min 内快速完成. 该马达特异性强、制备简单、稳定性好, 可应用至其他目标分子的检测和分离技术中. Wang 等^[86]在微芯片通道中利用抗原修饰的自驱动 polymer/Ni/Pt 微管成功捕获并运输目标蛋白质. 该管状马达的外层大量暴露的羧基与氨基反应固定抗体受体. 外磁场作用于管状马达中的 Ni 以控制马达在微芯片通道中运动. 管

图 8 控制微纳米马达对蛋白质的分离和检测. (a) 适配体修饰的管状微马达用于蛋白质的选择性装载、运输和释放^[84]; (b) 磁控制管状微纳米马达在微芯片中用于蛋白质的捕获和运输^[86] (网络版彩图)

状马达上的抗体受体与标记有抗体的聚合物微球特异性结合后, 马达穿过微芯片通道将其运输至指定位置(图 8(b)). 并且, 在聚合物微球示踪下整个结合过程显微镜下可见, 10 min 内全部完成. 此外, 该功能化修饰的微管在大量非目标细胞存在的情况下也成功应用于选择性捕获、运输和无标记光学检测葡萄球菌.

4 总结与展望

人工微纳米马达作为效仿生物马达合成的微纳米尺度的动力装置, 具有稳定性高、制备工艺简单、可实现批量生产等优点, 在传感、环境治理、临床诊断和生物医药等领域取得了广泛的应用. 本文总结了对微纳米马达的运动方向和速度的精确控制的磁、声、光、电、热及化学能等方法, 并介绍了微纳米马达在包括货物运输, 药物靶向运输, 细菌、细胞的分离与检测及蛋白质、核酸的分离与检测在内的精准医疗方面的实际应用.

尽管微纳米马达的控制精准医疗方面已经取得了重要应用, 但仍需要从以下 4 个方面加以考虑和改进: (1) 多种微纳米马达的同时控制, 实现微纳米马达协作以完成复杂任务. 精确实时调控微纳米马

达聚集体在不同生物环境中的运动方向、速度和位置, 对于制备新型纳米机器并实现在精准医疗等方面的实际应用具有重要的意义. (2) 实现单个微纳米马达的精确控制. 常规的控制方法(如磁场)会影响整个环境, 导致所有微纳米马达的运动被统一控制, 因此亟需发展能区分、靶向并远程控制单个微纳米马达的新方法. 这对未来实现微纳米马达在无外界控制的情况下, 彼此间通过无线交流避免碰撞且自主完成聚集、运输或触发其他协调运动至关重要. (3) 通过新的功能化策略延长微纳米马达在体内的作用时间, 并实现完全的生物相容和生物降解, 能够促进微纳米马达在生物领域的应用. (4) 智能化微纳米马达.

目前需要借助人工精确操作以完成对微纳米马达的控制, 使得在复杂环境中及时调整微纳米马达的运动状态成为难题. 因此, 将感应、判断和响应等多种功能集于一体的智能化微纳米马达成为新的发展趋势, 并有利于进一步拓展微纳米马达的应用领域.

综上所述, 实现多种微纳米马达的同时控制与单个微纳米马达的精确控制, 发展可完全生物相容、生物降解与智能化的微纳米马达是未来这一领域的目标. 正如同机器制造改变宏观世界, 随着研究者们对微纳米马达这一前沿领域的日益关注和微纳米马达控制方面的突破性技术不断涌现, 微纳米马达将会对各相关领域产生深远的影响.

参考文献

- Ozin GA, Manners I, Fournier-Bidoz S, Arsenault A. *Adv Mater*, 2005, 17: 3011–3018
- Mou F, Pan D, Chen C, Gao Y, Xu L, Guan J. *Adv Funct Mater*, 2015, 25: 6173–6181
- Wu J, Balasubramanian S, Kagan D, Manesh KM, Campuzano S, Wang J. *Nat Commun*, 2010, 1: 36
- 于晓平, 吴洁, 鞠熷先. 化学进展, 2014, 26: 1712–1719
- Gao W, Wang J. *Nanoscale*, 2014, 6: 10486–10494
- Ismagilov RF, Schwartz A, Bowden N, Whitesides GM. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41: 652–654
- Paxton WF, Kistler KC, Olmeda CC, Sen A, St. Angelo SK, Cao Y, Mallouk TE, Lammert PE, Crespi VH. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 13424–13431
- Guix M, Mayorga-Martinez CC, Merkoci A. *Chem Rev*, 2014, 114: 6285–6322
- Sanchez S, Soler L, Katuri J. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 1414–1444
- Mei Y, Solovev AA, Sanchez S, Schmidt OG. *Chem Soc Rev*, 2011, 40: 2109–2119
- Wang W, Duan W, Ahmed S, Mallouk TE, Sen A. *Nano Today*, 2013, 8: 531–554
- 夏锋, 韦邦福. 医学与哲学: 临床决策论坛版, 2010, 11: 1–3
- 彭亦良, 周雄. 中国医药生物技术, 2016, 1: 88–90
- Wang J, Manesh KM. *Small*, 2010, 6: 338–345
- Wang H, Pumera M. *Chem Rev*, 2015, 115: 8704–8735
- Huang G, Wang J, Mei Y. *J Mater Chem*, 2012, 22: 6519–6525
- Wu Z, Li T, Gao W, Xu T, Jurado-Sanchez B, Li J, Gao W, He Q, Zhang L, Wang J. *Adv Funct Mater*, 2015, 25: 3881–3887
- Kline TR, Paxton WF, Mallouk TE, Sen A. *Angew Chem*, 2005, 117: 754–756
- Burdick J, Laocharoensuk R, Wheat PM, Posner JD, Wang J. *J Am Chem Soc*, 2008, 130: 8164–8165
- Ahmed S, Wang W, Mair LO, Fraleigh RD, Li S, Castro LA, Hoyos M, Huang TJ, Mallouk TE. *Langmuir*, 2013, 29: 16113–16118
- Lee K, Yi Y, Yu Y. *Angew Chem*, 2016, 128: 7510–7513
- Zhao G, Sanchez S, Schmidt OG, Pumera M. *Chem Commun*, 2012, 48: 10090–10092
- Solovev AA, Mei Y, Bermúdez Ureña E, Huang G, Schmidt OG. *Small*, 2009, 5: 1688–1692
- Solovev AA, Sanchez S, Pumera M, Mei YF, Schmidt OG. *Adv Funct Mater*, 2010, 20: 2430–2435
- Zhao G, Pumera M. *Langmuir*, 2013, 29: 7411–7415
- Gao W, Sattayasamitsathit S, Orozco J, Wang J. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 11862–11864
- Wu Z, Li T, Li J, Gao W, Xu T, Christianson C, Gao W, Galarnyk M, He Q, Zhang L, Wang J. *ACS Nano*, 2014, 8: 12041–12048
- Rao KJ, Li F, Meng L, Zheng H, Cai F, Wang W. *Small*, 2015, 11: 2836–2846
- Xu T, Soto F, Gao W, Garcia-Gradilla V, Li J, Zhang X, Wang J. *J Am Chem Soc*, 2014, 136: 8552–8555
- Xu T, Soto F, Gao W, Dong R, Garcia-Gradilla V, Magana E, Zhang X, Wang J. *J Am Chem Soc*, 2015, 137: 2163–2166
- Li J, Li T, Xu T, Kiristi M, Liu W, Wu Z, Wang J. *Nano Lett*, 2015, 15: 4814–4821

- 32 Wang W, Duan W, Zhang Z, Sun M, Sen A, Mallouk TE. *Chem Commun*, 2015, 51: 1020–1023
- 33 Yoshizumi Y, Honegger T, Berton K, Suzuki H, Peyrade D. *Small*, 2015, 11: 5630–5635
- 34 Calvo-Marzal P, Manesh KM, Kagan D, Balasubramanian S, Cardona M, Flechsig G-U, Posner J, Wang J. *Chem Commun*, 2009: 4509–4511
- 35 Solovev AA, Smith EJ, Bof Bufon CC, Sanchez S, Schmidt OG. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50: 10875–10878
- 36 Wu Z, Lin X, Wu Y, Si T, Sun J, He Q. *ACS Nano*, 2014, 8: 6097–6105
- 37 Wu Z, Si T, Gao W, Lin X, Wang J, He Q. *Small*, 2016, 12: 577–582
- 38 Mou F, Li Y, Chen C, Li W, Yin Y, Ma H, Guan J. *Small*, 2015, 11: 2564–2570
- 39 Wu Y, Si T, Lin X, He Q. *Chem Commun*, 2015, 51: 511–514
- 40 Dong R, Zhang Q, Gao W, Pei A, Ren B. *ACS Nano*, 2015, 10: 839–844
- 41 Hong Y, Blackman NM, Kopp ND, Sen A, Velegol D. *Phys Rev Lett*, 2007, 99: 178103
- 42 Baraban L, Harazim SM, Sanchez S, Schmidt OG. *Angew Chem*, 2013, 125: 5662–5666
- 43 Solovev AA, Sanchez S, Schmidt OG. *Nanoscale*, 2013, 5: 1284–1293
- 44 Dong R, Li J, Rozen I, Ezhilan B, Xu T, Christianson C, Gao W, Saintillan D, Ren B, Wang J. *Sci Rep*, 2015, 5: 13226
- 45 Laocharoensuk R, Burdick J, Wang J. *ACS Nano*, 2008, 2: 1069–1075
- 46 Kagan D, Calvo-Marzal P, Balasubramanian S, Sattayasamitsathit S, Manesh KM, Flechsig G-U, Wang J. *J Am Chem Soc*, 2009, 131: 12082–12083
- 47 Wang H, Zhao G, Pumera M. *J Phys Chem C*, 2014, 118: 5268–5274
- 48 Balasubramanian S, Kagan D, Manesh KM, Calvo-Marzal P, Flechsig GU, Wang J. *Small*, 2009, 5: 1569–1574
- 49 Sanchez S, Ananth AN, Fomin VM, Viehriig M, Schmidt OG. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 14860–14863
- 50 Li J, Rozen I, Wang J. *ACS Nano*, 2016, 10: 5619–5634
- 51 Baraban L, Makarov D, Streubel R, Mönch I, Grimm D, Sanchez S, Schmidt OG. *ACS Nano*, 2012, 6: 3383–3389
- 52 Zhao G, Wang H, Sanchez S, Schmidt OG, Pumera M. *Chem Commun*, 2013, 49: 5147–5149
- 53 Sundararajan S, Sengupta S, Ibele ME, Sen A. *Small*, 2010, 6: 1479–1482
- 54 Sundararajan S, Lammert PE, Zudans AW, Crespi VH, Sen A. *Nano Lett*, 2008, 8: 1271–1276
- 55 Manesh KM, Campuzano S, Gao W, Lobo-Castañón MJ, Shitanda I, Kiantaj K, Wang J. *Nanoscale*, 2013, 5: 1310–1314
- 56 Kuralay F, Sattayasamitsathit S, Gao W, Uygun A, Katzenberg A, Wang J. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 15217–15220
- 57 Park K. *ACS Nano*, 2013, 7: 7442–7447
- 58 Wang AZ, Langer R, Farokhzad OC. *Annu Rev Med*, 2012, 63: 185–198
- 59 Kagan D, Laocharoensuk R, Zimmerman M, Clawson C, Balasubramanian S, Kang D, Bishop D, Sattayasamitsathit S, Zhang L, Wang J. *Small*, 2010, 6: 2741–2747
- 60 Wu Y, Wu Z, Lin X, He Q, Li J. *ACS Nano*, 2012, 6: 10910–10916
- 61 Mou F, Chen C, Zhong Q, Yin Y, Ma H, Guan J. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2014, 6: 9897–9903
- 62 Gao W, Kagan D, Pak OS, Clawson C, Campuzano S, Chuluun-Erdene E, Shipton E, Fullerton EE, Zhang L, Lauga E. *Small*, 2012, 8: 460–467
- 63 Mhanna R, Qiu F, Zhang L, Ding Y, Sugihara K, Zenobi-Wong M, Nelson BJ. *Small*, 2014, 10: 1953–1957
- 64 Garcia-Gradilla V, Sattayasamitsathit S, Soto F, Kuralay F, Yardımcı C, Wiitala D, Galarnyk M, Wang J. *Small*, 2014, 10: 4154–4159
- 65 Wang R, Ruan C, Kanayeva D, Lassiter K, Li Y. *Nano Lett*, 2008, 8: 2625–2631
- 66 Arya SK, Singh A, Naidoo R, Wu P, McDermott MT, Evoy S. *Analyst*, 2011, 136: 486–492
- 67 Guven B, Basaran-Akgul N, Temur E, Tamer U, Boyaci IH. *Analyst*, 2011, 136: 740–748
- 68 Garcia-Gradilla V, Orozco J, Sattayasamitsathit S, Soto F, Kuralay F, Pourazary A, Katzenberg A, Gao W, Shen Y, Wang J. *ACS Nano*, 2013, 7: 9232–9240
- 69 Campuzano S, Orozco J, Kagan D, Guix M, Gao W, Sattayasamitsathit S, Claussen JC, Merkoci A, Wang J. *Nano Lett*, 2012, 12: 396–401
- 70 Balasubramanian S, Kagan D, Jack Hu CM, Campuzano S, Lobo-Castañón MJ, Lim N, Kang DY, Zimmerman M, Zhang L, Wang J. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50: 4161–4164
- 71 Sanchez S, Solovev AA, Schulze S, Schmidt OG. *Chem Commun*, 2011, 47: 698–700
- 72 Piunno PA, Krull UJ, Hudson RH, Damha MJ, Cohen H. *Anal Chem*, 1995, 67: 2635–2643
- 73 Ferguson JA, Boles TC, Adams CP, Walt DR. *Nat Biotechnol*, 1996, 14: 1681–1684
- 74 From D. *Nucleic Acids Res*, 2000, 28: 3011–3016

- 75 Gooding JJ. *Electroanalysis*, 2002, 14: 1149–1156
- 76 Okahata Y, Matsunobu Y, Ijiri K, Mukae M, Murakami A, Makino K. *J Am Chem Soc*, 1992, 114: 8299–8300
- 77 Duarte GR, Price CW, Littlewood JL, Haverstick DM, Ferrance JP, Carrilho E, Landers JP. *Analyst*, 2010, 135: 531–537
- 78 Boom R, Sol CJ, Salimans MM, Jansen CL, Wertheim-van Dillen PM, Van der Noordaa J. *J Clin Microbiol*, 1990, 28: 495–503
- 79 Taira S, Du YZ, Hiratsuka Y, Konishi K, Kubo T, Uyeda TQ, Yumoto N, Kodaka M. *Biotechnol Bioeng*, 2006, 95: 533–538
- 80 Hiyama S, Inoue T, Shima T, Moritani Y, Suda T, Sutoh K. *Small*, 2008, 4: 410–415
- 81 Kagan D, Campuzano S, Balasubramanian S, Kuralay F, Flechsig G-U, Wang J. *Nano Lett*, 2011, 11: 2083–2087
- 82 Başar N, Uzun L, Güner A, Denizli A. *Int J Biol Macromol*, 2007, 41: 234–242
- 83 Felfoul O, Martel S. *Biomed Microdevices*, 2013, 15: 1015–1024
- 84 Orozco J, Campuzano S, Kagan D, Zhou M, Gao W, Wang J. *Anal Chem*, 2011, 83: 7962–7969
- 85 Orozco J, Cortes A, Cheng G, Sattayasamitsathit S, Gao W, Feng X, Shen Y, Wang J. *J Am Chem Soc*, 2013, 135: 5336–5339
- 86 Garcia M, Orozco J, Guix M, Gao W, Sattayasamitsathit S, Escarpa A, Merkoci A, Wang J. *Nanoscale*, 2013, 5: 1325–1331

Controlling the micro/nanomotors motion and their application in precision medicine

Conghui Liu, Jinrong Huang, Yongchao Song, Tailin Xu*, Xueji Zhang*

Research Center for Bioengineering and Sensing Technology, University of Science and Technology Beijing, Beijing 100083, China

*Corresponding authors (email: xutailin@hotmail.com; zhangxueji@ustb.edu.cn)

Abstract: Synthetic micro/nanomotors are small devices at the micro/nanoscale fabricated by imitating the biological motors. Due to the distinguish advantages including good stability, simple preparation and mass production, micro/nanomotors have been a promising tool in precision medicine. In this review, we focus on utilizing the manipulation methods such as magnetic, electrochemical, acoustic, light to precisely control the direction and speed of micro/nanomotors, and detail the application of controlled micro/nanomotors in precision medicine including cargo transportations, targeted drug/proteins/nucleic delivery, cell and bacteria manipulation. The practical application potentials of precisely controlling micro/nanomotors are also discussed.

Keywords: micro/nanomotors, motion control, precision medicine

doi: 10.1360/N032016-00158