可控分子组装的自驱动胶体马达及其生物医学应用

林显坤, 吴志光, 司铁岩, 贺强*

哈尔滨工业大学微系统与微结构制造教育部重点实验室, 微纳米技术研究中心, 哈尔滨 150080

*通讯作者, E-mail: qianghe@hit.edu.cn

收稿日期: 2016-07-29; 接受日期: 2016-09-23; 网络版发表日期: 2016-12-20

国家自然科学基金(编号: 21573053, 21674029, 21603047)资助项目

摘要 人造胶体马达是能够将不同形式的能量转化为流体中机械运动的微纳米机器. 自2012年以来, 将自下而上的可控分子组装与自上而下的方法有效结合已成为可控构筑胶体马达的重要策略之一. 基于可控分子组装(如层层组装)的胶体马达具有易于实现规模化制备、能够对外界刺激作出响应、便于实现多功能化等优点. 本文综述了通过将各种功能性构筑基元集成到组装结构中进而实现胶体马达的可控构筑、运动控制以及生物医学应用等方面的研究进展. 主要介绍了基于不同层层组装结构的气泡驱动马达的可控构筑, 基于聚电解质多层膜微胶囊及纳米管的近红外光驱动马达的构筑, 生物界面化马达的制备, 实现对胶体马达运动速度、方向及状态有效控制的主要方法, 以及马达在药物靶向递送、光热治疗和生物毒素清除等生物医学领域中的应用.

关键词 胶体马达, 可控分子组装, 层层组装, 自驱动, 生物医学

1 引言

胶体马达是指能够将化学能、光能、声能或其他形式的能量转化为机械运动并完成复杂任务的微纳米系统^[1-8], 通常也被称为微纳米机器人. 近年来, 胶体马达(即人造微纳米马达)已逐渐成为微纳米技术等相关领域中的研究热点和难点之一. 这是由于递送、分离以及传感等多种应用领域迫切需要微纳米粒子具有在微纳米乃至宏观尺寸进行高速运动的能力. 胶体马达的研究将有望给药物靶向递送^[9-12]、细胞的捕获与分离^[13]、分析检测^[14]、环境净化^[15]以及纳米印

刷术^[16]等领域带来具有革命性的解决方案.

胶体马达的常见形态包括阴阳型(Janus)球形粒子、纳米管、纳米线以及纳米棒等结构(图1)^[7]. 通常, 可将胶体马达按驱动能量的来源分为化学驱动和非化学驱动两类. 化学驱动主要依赖于原位的化学反应, 并且往往需要催化剂和化学燃料(如 H_2O_2)的参与, 而非化学驱动主要借助外界的电场、超声场以及光照等来提供能量, 需要外界设备的参与. 针对不同的情况, 研究者已经提出了气泡驱动、界面张力梯度驱动、自电泳、自扩散泳、渗透压驱动、超声驱动、自热泳以及聚合反应驱动等多种驱动机理^[17].

引用格式: 林显坤, 吴志光, 司铁岩, 贺强. 可控分子组装的自驱动胶体马达及其生物医学应用. 中国科学: 化学, 2017, 47: 3-13
Lin X, Wu Z, Si T, He Q. Controlled molecular assembly of self-propelled colloid motors and their biomedical applications. *Sci Sin Chim*, 2017, 47: 3-13, doi: [10.1360/N032016-00156](https://doi.org/10.1360/N032016-00156)

图1 几类典型的胶体马达及其主要的运动机理示意图^[7](网络版彩图)

美国哈佛大学Whitesides等^[18]于2002年制备了厘米尺度的化学催化马达。该马达是由半圆柱形的聚二甲硅氧烷(polydimethylsiloxane, PDMS)薄片构成,在薄片上固定着Pt覆盖的多孔玻璃。金属Pt可以催化 H_2O_2 的分解,从而释放出氧气泡并推动马达在溶液中进行运动。尽管该马达具有厘米级的尺寸,但在胶体马达发展历史上仍具有里程碑意义。随后,Sen等^[19]和Ozin等^[20]成功地将自驱动马达的尺寸降到了微纳米量级,从而证明了利用化学反应驱动微纳米尺寸粒子在流体中运动的可行性^[7]。

近年来,运用自上而下与自下而上方法有效结合来构筑基于可控组装结构的胶体马达已成为一种重要的马达构筑策略。2012年,本课题组^[21]和Wilson等^[22]分别率先运用可控组装方法制备了自驱动胶体马达。本课题组^[21]利用层层组装(layer-by-layer assembly, LbL)结合微接触印刷技术制备了气泡驱动的阴阳型聚电解质多层微胶囊马达,实现了集自驱动运动能力和装载能力于一身。Wilson等^[22]构筑了基于嵌段共聚物自组装体的纳米马达。通过控制实验条件,他们使两亲嵌段共聚物自组装所形成的囊泡转变为类裂口红细胞结构,并进一步实现了Pt纳米粒子的包裹,从而制备了化学催化的自组装纳米马达。自此,自下而

上方法(如层层组装、大分子自组装等)与自上而下方法(如微接触印刷、金属真空溅射等)相结合的构筑策略在胶体马达的可控制备、运动控制以及应用等方面已取得了长足的进步^[23,24]。可控组装^[25]在胶体马达构筑方面具有诸多优势。首先,可控组装为未来实现具有精确结构的胶体马达的宏量制备提供了可能。其次,基于组装结构的马达可以对外界刺激具有良好的响应性。最后,可控组装结构提供了一个易于集成多种功能性组分从而实现多功能化的平台。胶体马达自驱动运动往往要求其结构具有不对称性等特征,因而目前仍需通过结合自上而下的方法来集成纳米构筑基元,从而实现智能胶体马达的可控制备。

在各种组装方法中,LbL^[26-28]是一种可控制备不同结构胶体马达的重要方法。通过分别带正、负电荷的聚电解质在不同模板上的交替沉积可以很容易地制备聚电解质多层膜(polyelectrolyte multilayers, PEM)。所采用的模板将决定所制备PEM的结构,以分散的胶体颗粒为模板可制得空心胶囊^[29],在多孔模板的通道内进行交替沉积可获得PEM纳米管^[30],在固体基底表面沉积可获得多层薄膜。LbL技术可以赋予所制备组装体以良好的结构和组成可控性,并且通过非共价相互作用可以将不同种类的功能性基元^[31]集成到组装结构的内部或表面,从而使基于LbL组装结构的胶体马达具有良好的多功能性和刺激响应性。

本文主要介绍本课题组通过可控组装(尤其是LbL)方法以及多功能性纳米构筑基元可控集成,进而实现智能胶体马达可控构筑的研究进展。涉及气泡驱动、光驱动以及超声驱动胶体马达的可控制备,马达运动速度、方向以及状态控制,马达在生物医学等领域中的应用等内容。

2 胶体马达的可控制备

2.1 气泡驱动胶体马达

框架结构的制备以及实现催化剂在组装结构中的不对称分布是构筑基于可控组装结构的气泡驱动胶体马达的重要步骤。框架结构决定了马达的形状和尺寸,并提供了集成纳米尺度构筑基元的平台。对于以 H_2O_2 为燃料通过气泡驱动的马达,Pt纳米粒子或过氧化氢酶(catalase, CAT)是常用的催化剂。Pt纳米粒子或CAT能够催化 H_2O_2 分解为 O_2 和 H_2O ,而释放的氧气

泡能够推动胶体马达进行高速运动。

本课题组^[21]率先报道了基于LbL技术的阴阳型微胶囊马达。该胶囊是由5个聚苯乙烯磺酸盐(poly(styrene sulfonate), PSS)/聚烯丙胺盐酸盐(poly(allylamine hydrochloride), PAH)双层膜构成的, 其直径约为8 μm (图2)。该研究中采用了树枝状Pt纳米粒子, 因其具有更大的比表面积以及催化活性, 有利于实现马达的高速运动。可通过微接触印刷技术将树枝状Pt纳米颗粒覆盖在已制备的胶囊表面, 制备出了具有不对称结构的阴阳型微胶囊。简要地, 将一个蘸有Pt纳米粒子“墨水”的PDMS图章放置于覆盖有PEM的模板微球所形成的自组装单层表面, 而后将修饰后的微球分散于水中, 并用HF移除二氧化硅粒子模版, 即可获得Pt纳米粒子不对称修饰的空心微胶囊。所得微胶囊马达可在15%的 H_2O_2 溶液中高速运动, 并主要呈现出两种典型的运动轨迹, 即圆形运动和螺旋形运动, 其运动速度可分别达140和110 $\mu\text{m s}^{-1}$ 。此外, 该马达在30%的 H_2O_2 溶液中可达到1 mm s^{-1} (相当于每秒125倍身长)的超快运动速度。除了微接触印刷技术, 也可以利用真空溅射技术将Pt覆盖在微胶囊的上半部分来制备具有阴阳型结构的微胶囊马达(图2)^[32]。在这种方法中, 为使催化剂金属层与PEM牢固地结合在一起, 通常需要在两者之间填充Ti或Cr金属层做黏合剂层。与微接触印刷技术相比, 真空溅射方法的优点在于可以通过控制金属溅射时间等参数构建厚度可调的多层结构, 而且直接使用金属原子, 不需要催化剂Pt纳米粒子的合成。Bonchio等^[33]进一步将Pt纳米粒子替换为可催化降解 H_2O_2 燃料的多金属氧簇, 并将其组装于PEM微胶囊中, 从而获得了微胶囊马达, 其运动速度可达25 $\mu\text{m s}^{-1}$ 。由于在该马达中, 催化剂多金属氧簇是被夹在聚电解质多层内部的, 即形成了三明治结构, 因而易发生由氧气泡快速释放造成的微胶囊不可逆性破坏。

同时可以用生物酶来代替作为催化剂的Pt制备基于PEM微胶囊的生物催化胶体马达^[34]。首先, 在二氧化硅微球模板表面构筑(PSS/PAH)₅多层膜, 而后将所得粒子滴加到硅基底表面形成自组装单层, 通过真空溅射依次在粒子的上半部覆盖Ni和Au, 最后将粒子从硅基底表面释放下来并用HF刻蚀溶解二氧化硅模板, 即可获得Au金属层不对称修饰的空心微胶囊。进一步, 在Au层表面修饰3-巯基丙酸, 利用化学反应便可实现CAT的固定化。该生物催化胶体马达可在生理

温度下在1% H_2O_2 溶液中进行自驱动运动。如此低浓度的 H_2O_2 溶液对细胞具有较小的毒性。因此, CAT可以作为Pt纳米粒子催化剂的替代物, 从而提高微胶囊马达的生物相容性。

类似地, 我们还制备了气泡驱动的PEM壳状马达^[35]。该马达具有与微胶囊马达类似的结构, 不同之处在于其催化剂层位于囊壁内侧且胶囊不是全封闭的(图3)。首先, 使直径约为20 μm 的二氧化硅粒子在玻璃基底上形成自组装单层, 而后将该自组装单层转移到Parafilm薄膜上。通过轻微的按压以及在80 $^{\circ}\text{C}$ 下加热20 min, 使得冷却至室温后二氧化硅粒子部分嵌入到Parafilm薄膜中。接下来, 通过真空溅射技术在粒子表面覆盖一层金属Pt, 并通过LbL进一步覆盖(PSS/PAH)₁₀多层膜。最后利用四氢呋喃溶解Parafilm薄膜, 并利用HF溶解二氧化硅粒子模板, 即可获得PEM壳状马达。该马达的运动速度可达260 $\mu\text{m s}^{-1}$, 在水中带电有机物的快速分离与检测方面具有潜在的应用。

由多孔模板辅助LbL技术制备的PEM纳米管也可以转变为管状胶体马达。这种气泡驱动的管状胶体马达可被形象地称为“纳米火箭”^[36]。本课题组^[37]率先报道了自驱动的PEM纳米火箭(图4)。在该研究中, 选取

图2 LbL结合微接触印刷^[21]或金属真空溅射^[32]构筑阴阳型PEM微胶囊马达的制备过程示意图(网络版彩图)

图3 PEM壳状马达^[35]合成过程示意图(网络版彩图)

图4 通过多孔模板辅助LbL技术可控构筑纳米火箭^[37]的制备过程示意图(网络版彩图)

了两种可生物降解的天然高分子作为马达框架结构材料, 即带正电荷的壳聚糖(chitosan, CHI)和带负电荷的海藻酸钠(sodium alginate, ALG), 并选取了多孔的聚碳酸酯薄膜(polycarbonate, PC)为模板, 以Pt纳米粒子为分解 H_2O_2 燃料的催化剂。首先, 将CHI和ALG交替地沉积在PC模板孔道内, 进一步将Pt纳米粒子沉积在多层膜的内表面, 最后经过打磨处理并用有机溶剂去除模板, 即可获得分散的纳米火箭。所采用的PC模板孔道具有不对称性, 并使得所得纳米管具有锥形结构, 即纳米管具有直径不同的两个开口端。这将促使氧气气泡倾向于从较大的开口端被释放, 进而推动纳米火箭的高速运动。该纳米火箭的运动速度可达 $74 \mu\text{m s}^{-1}$ (相当于每秒运动10倍体长)。

以具有良好生物相容性的牛血清白蛋白(bovine serum albumin, BSA)和聚赖氨酸(poly(L-lysine), PLL)为壁材可构筑生物可降解的纳米火箭^[38]。该研究还利用生物相容的明胶(gelatin)所具有的溶胶-凝胶相转变能力实现了对CAT、Au纳米粒子以及模型药物阿霉素(doxorubicin, DOX)的装载。在 40°C 将上述材料的混合水溶液填充进入已组装了PEM的多孔模板孔道内, 待温度降低至 4°C 时明胶将发生从溶液到凝胶的转变, 从而实现各种功能基元的装载。该纳米火箭在生理温度下在 $0.5\% \text{H}_2\text{O}_2$ 溶液中可达 $4 \mu\text{m s}^{-1}$ 的运动速度。利用与 α 胰凝乳蛋白酶(α -chymotrypsin)共培养可测试纳米火箭的生物可降解性。研究发现, 共培养24 h后, 该纳米火箭可降解为薄片状结构。

通过LbL方法与微接触印刷技术的有效结合还可以制备二维盘状的PEM胶体马达(图5)^[39-42]。首先, 直接在PDMS印章上组装PEM, 而后利用微接触印刷技术将PEM转移到聚乙烯醇(polyvinylalcohol, PVA)薄膜上并形成PEM二维盘状结构阵列。进一步, 利用真空溅射技术在盘状结构表面覆盖Pt金属层, 并利用热水溶解PVA薄膜, 即可获得二维盘状的PEM胶体马达。该

图5 二维盘状的PEM胶体马达^[39]的制备过程示意图(网络版彩图)

胶体马达可因氧气气泡成核位置的区别而呈现出不同的运动行为。

2.2 光驱动胶体马达

因为近红外光(near-infrared light, NIR)在人体组织中具有良好的透过性, 由NIR来驱动胶体马达的运动对于其在生物医学等领域中的应用具有重要的意义。以光能作为马达运动的能量源可以有效避免有毒化学燃料(如 H_2O_2)的使用, 并可实现马达运动的远程供能与控制。将Au纳米棒或Au纳米壳层不对称地修饰在微胶囊或PEM纳米管上, 并利用其在NIR照射下光热效应所产生的温度梯度已成为一种实现NIR驱动马达运动的重要途径。

本课题组^[43]制备了由CHI和ALG多层膜构成的NIR驱动的阴阳型微胶囊马达。CHI/ALG微胶囊马达是通过常规的模板辅助LbL技术结合微接触印刷技术制备的(图6)。在这里, 采用含有Au纳米棒的CHI/ALG多层膜作为微接触印刷的“墨水”, 从而使得Au纳米棒仅富集于微胶囊马达的一侧。所使用的Au纳米棒在近红外区(850 nm)具有等离子共振吸收。在NIR激光照射下所产生的热梯度推动了马达的运动, 从而避免了有毒化学燃料的使用。该马达在 9.6 J cm^{-2} 激光照射下的运动速率可达 $23.27 \mu\text{m s}^{-1}$ 。

本课题组^[44]进一步报道了超快的NIR驱动的PEM纳米火箭。该纳米火箭的框架结构是通过PSS和PAH在PC模板的孔道内进行LbL沉积而获得的。随后, 利用静电相互作用将直径约为20 nm的Au纳米粒子组装在所制备的 $(\text{PSS}/\text{PAH})_{20}$ 纳米管内部。进一步, 通过种

图6 光驱动的阴阳型微胶囊马达^[43]的制备过程示意图(网络版彩图)

子生长过程可将Au纳米粒子转变为Au纳米壳层,最后使用二氯甲烷溶解PC模板后,即可获得NIR驱动的PEM纳米火箭.这种NIR驱动的火箭可以在水中进行沿火箭轴向的前进运动,其速度可高达 $160\ \mu\text{m s}^{-1}$ (相当于每秒13倍体长).理论模拟研究表明,这种具有不对称结构的纳米火箭在NIR照射下,内部的Au纳米壳将光能转化为热能从而在火箭的附近区域产生了不对称的热梯度.这种热梯度所带来的热泳作用是该纳米火箭运动的主要驱动力.此外,这种NIR驱动的PEM纳米火箭可以在细胞培养基中进行有效运动并且NIR在驱动马达运动过程中不会对细胞造成影响.

2.3 生物界面化胶体马达

细胞膜可以被看作是自然界创造的一类特殊组装结构.通过将细胞膜或仿生膜与胶体马达进行有机结合可以获得生物界面化的胶体马达.各种细胞膜已被融合到介孔硅纳米胶囊、Au纳米壳层结构、阴阳型微胶囊等结构表面用以改善这些微纳米结构在药物递送、光热治疗等应用中的生物相容性等^[45-53].同样,通过生物界面化可以有效地提高胶体马达的生物相容性,使其在生物介质中仍然可以进行高速的运动,并避免生物体组织的排异与吞噬,进而可以实现马达在生物体内的长时间循环.此外,通过生物界面化还可以提高马达的靶向识别能力.这些改进都有利于促进胶体马达在生物医学等领域中的应用.

本课题组^[54]率先实现了直径仅75 nm的自驱动阴阳型纳米马达的制备,并利用自行研制的高分辨光学显微镜对纳米马达的运动行为进行了系统研究.这是

国际上较早开展100 nm尺寸以下的胶体马达研究的代表性工作之一.尽管这种纳米尺寸的胶体马达给其运动的观察带来了困难,但其在生物医学应用中,尤其是药物递送等领域,却具有重要的意义,因为理想的药物载体应能够穿过人体内的屏障.该纳米马达由直径约为65 nm的介孔二氧化硅纳米粒子制备而成.利用真空溅射在这种纳米粒子的部分表面覆盖了Pt金属帽,使得马达可在过氧化氢降解所释放的氧气泡推动下进行自驱动运动,并达到 $20.2\ \mu\text{m s}^{-1}$ (相当于每秒267倍身长)的运动速度.因其所具有的孔道结构,这种纳米马达还可用于药物的装载及在细胞内的释放.为此,需在该纳米马达表面组装混有叶酸的卵磷脂双层.这种仿生膜有利于促进马达与癌细胞的识别,并保持模型药物在该马达孔道内的装载.最近的研究表明,如果将Pt金属层替换为Au金属层,还可以构筑NIR驱动的介孔硅纳米马达.该马达可以实现每秒950倍身长的超高速运动^[55].

本课题组还与张良方课题组^[56]合作,通过利用一种低渗溶血的方法将 Fe_3O_4 纳米粒子组装到红细胞内构筑了以天然红细胞(red blood cells, RBC)为基础的微马达.这种微马达可在外源超声场下实现自驱动运动,并且可通过外源磁场控制其运动方向.在超声场下,红细胞马达的不对称结构以及磁性纳米粒子在红细胞马达内部的不均匀分布造成了压力梯度差,这种压力差是红细胞马达运动的主要驱动力.这种红细胞马达保留了天然红细胞的结构和生物特征,具有良好的生物相容性,可以免于巨噬细胞的吞噬.进一步,还可以在红细胞内同时引入量子点、DOX和磁性纳米粒子等多种组分,从而在良好的生物相容性基础上实现多通道荧光成像、外加磁场导航的超声驱动以及药物递送等多种功能(图7)^[57].

除了将纳米粒子装入细胞内而将细胞转变为胶体马达,将由细胞膜制备得到的囊泡融合到纳米结构的表面也是一种构筑生物界面化胶体马达的有效方法.通过将由新鲜红细胞制备得到的囊泡融合到Au纳米线的表面可以构筑具有良好生物相容性的超声驱动马达^[58].这种Au纳米线是通过模板辅助的电化学沉积技术制备的,具有独特的内凹形末端,可在超声场存在下进行自驱动运动.以超声场作为自驱动运动的能量来源,可有效避免有毒燃料的使用,是一种生物友好的驱动方式.此外,采用与制备PEM壳状马达类

图7 通过同时引入量子点、DOX和磁性纳米粒子等多种功能基元将红细胞转变为仿生的胶体马达^[57](网络版彩图)

似的方法,将Mg微粒部分嵌入Parafilm薄膜,并在裸露的表面依次沉积Au纳米粒子、ALG以及红细胞膜,而后溶解除去Parafilm薄膜,可以制备以水为燃料气泡驱动的生物界面化阴阳型胶体马达^[59]。该马达可在生物介质中运动,而不会被污损,可用于细胞毒素的清除。

3 胶体马达的运动控制

3.1 运动速度控制

对于气泡驱动的胶体马达,在一定燃料浓度范围内,通常随着燃料浓度的增加,马达的速度也将增加。我们发现当 H_2O_2 浓度从1%增加至15%时,纳米火箭的运动速度可增加14倍^[37]。这种运动速度的增加是与氧气泡释放频率的增加紧密相关的。研究发现,在同样的 H_2O_2 浓度范围内,氧气泡的释放频率由2 Hz增加到了30 Hz。该研究同时也发现增加溶液温度可以急剧加速马达的运动。这是由于温度的增加加速了催化反应速率,并提高了传质速率。

对于光驱动的胶体马达,调控NIR激光的辐照强度是控制其运动速度的有效途径。NIR驱动微胶囊马达的平均运动速度可随着辐照激光强度的增加而从 $1.3 \mu\text{m s}^{-1}$ 增加至 $23.27 \mu\text{m s}^{-1}$ (图8(a))^[43]。而对于超声驱动的胶体马达,可以通过调控超声换能器的电压来方便地控制超声场的强度,进而控制胶体马达的运动速度。红细胞膜修饰的Au纳米线马达的平均运动速度可随超声换能器电压从1 V增至6 V而从 $5 \mu\text{m s}^{-1}$ 增加至 $43 \mu\text{m s}^{-1}$ (图8(b))^[58]。该研究也表明红细胞膜修饰对超声驱动纳米线马达的运动速度影响很小。

3.2 运动方向控制

胶体马达运动轨迹与方向的控制对于其在靶向运

图8 (a) NIR驱动微胶囊马达的运动速度与激光辐照能量之间的依赖关系^[43]; (b) 红细胞膜修饰的(虚线)及未修饰(实线)的超声驱动Au纳米线马达的运动速度与超声换能器电压之间的依赖关系^[58]

输或分离等方面的应用是至关重要的。引入磁性组分(如磁性纳米粒子)是一条实现对胶体马达运动方向控制的简便途径。

本课题组^[37]通过LbL技术将 Fe_3O_4 纳米粒子集成到了聚合物纳米火箭中,并实现了在外加磁场远程控制下纳米火箭向HeLa癌细胞的靶向运动。扫描电子显微镜结果表明,该纳米火箭可进一步贴附在细胞表面,甚至刺入细胞内部。在利用微接触印刷制备微胶囊胶体马达的过程中可以将柠檬酸稳定的 Fe_3O_4 纳米粒子组装进入PEM中,从而实现了在外加磁场下对微胶囊马达运动方向的控制^[21]。需要指出的是,对磁场强度可以进行一定的控制,使其仅可以改变马达的运动方向,而基本不会对马达自身的运动速度产生影响。除了引入磁性纳米粒子外,也可以利用真空溅射的方法在微胶囊马达表面部分覆盖具有磁性的Ni金属层来实现对胶体马达运动方向的控制^[34]。研究还发现,当外加磁场强度处于一定范围内时可以导致微胶囊马达阴阳型结构取向的变化,而不会改变其位置,也即可实现马达可控的旋转。由于引入了不对称分布的磁性 Fe_3O_4 纳米粒子,基于红细胞的超声驱动胶体马达在外加磁场条件下可产生净磁场,进而通过外加磁场的开关可以实现对马达运动方向的周期性控制(图9)^[56]。而在外加磁场开关的条件下,天然红细胞的运动方向几乎不受影响(图9(c))。

3.3 运动状态控制

对胶体马达运动的启停状态进行有效的远程控制对于马达在药物递送与释放等生物医学领域中的应用具有重要意义。应用NIR可对气泡驱动PEM纳米火箭的运动状态进行远程控制^[60]。首先,将Pt纳米粒子组

图9 基于红细胞的超声驱动胶体马达^[56]在外加磁场条件下的运动方向控制。(a)示意图;(b,c)相应的运动视频截图(网络版彩图)

装在(PSS/PAH)₂₀纳米管的内壁作为催化剂层,将带有负电荷的Au纳米粒子通过静电相互作用组装在纳米管的外壁,随后通过向纳米管悬浮液中加入NH₂OH和HAuCl₄使Au纳米粒子转化为Au纳米壳层,从而获得在近红外区有特征吸收的纳米火箭。在1% H₂O₂溶液中,该纳米火箭是不动的,而在780 nm激光照射下,被照射的纳米火箭可立即从静止状态而启动,其最大速率可达62 $\mu\text{m s}^{-1}$ 。理论模拟研究表明,光热效应导致的局部温度升高加速了H₂O₂分解速率以及传质速率,并促进了氧气泡的释放。利用NIR激光照射也可以实现对Pt金属层修饰的阴阳型微胶囊马达运动状态的控制。这里,Pt金属层不仅作为气泡驱动的催化剂层,还会在NIR激光照射下产生光热效应。在0.1% H₂O₂溶液中,当使用808 nm激光辐照某个微胶囊时,该胶囊马达可在0.3 s内启动,并可达到220 $\mu\text{m s}^{-1}$ 的最大运动速度(图10)^[32]。

对于NIR驱动的胶体马达,由于其运动的能量是由光源的辐照直接提供的,因而通过控制NIR辐照的开关可以直接实现对该类马达运动的启停控制。NIR驱动的PEM纳米火箭^[44]在20 mW μm^{-2} NIR激光照射下可在0.2 s内加速至153 $\mu\text{m s}^{-1}$,而当光源关闭后可在

图10 NIR调控的微胶囊马达运动的启停控制^[32]。(a)光学显微镜观察视频的截图;(b)相应的运动速度与运动轨迹的对应关系(网络版彩图)

3.5 s内减速至完全停止。该纳米火箭在停止NIR辐照后仍然可以运动一段距离。这主要是由于残余热量的散失需要一定的时间以及机械运动所具有的惯性。扫描电子显微镜表征说明该纳米火箭在实验所使用的NIR辐照能量范围内具有较好的结构稳定性,因而其运动启停控制可以循环30次而几乎没有运动速度的明显损失。此外,这种纳米火箭在NIR照射下的运动轨迹是以直线为主的。

4 胶体马达的生物学应用

4.1 在药物靶向递送中的应用

基于LbL技术的PEM微胶囊和纳米管自身都具有空腔结构,而且构成这些空腔结构的多层膜壁都具有良好的渗透性。当把这些微胶囊或纳米管转变为胶体马达时,又赋予了其可控的自驱动运动性能。这些优点使得基于LbL的胶体马达成为了理想的智能载体,可用于药物的可控装载、运输与释放。

在本文2.1节, 我们已经介绍了CAT固定化的阴阳型微胶囊马达^[34]. 这种微胶囊马达保持了微胶囊自身所具有的囊壁渗透性的响应性变化能力. 当向微胶囊水溶液中加入乙醇时, 微胶囊的囊壁可以从一种“关闭”的状态转变为一种具有良好渗透性的状态, 从而允许模型药物DOX进入囊泡的内腔而被包载. 由于其具有磁性的Ni金属层, 该微胶囊马达可在外加磁场引导下靶向运动至目标HeLa细胞附近. 进一步, 由于其具有Au纳米壳层, 在较强的NIR激光照射下, Au纳米壳层的光热效应可诱导局部温度的陡然升高, 进而导致微胶囊的破损, 使所包载的DOX能够以可控的方式释放到目标HeLa细胞附近并实现对癌细胞的杀伤(图11). 对于纳米火箭, 本课题组^[38]提出了一种利用明胶相转变实现药物包载与释放的方法. 通过调控温度, 利用这种相转变可以将CAT、Au纳米粒子、DOX以及明胶同时装载到纳米火箭的内腔中. 当施加NIR激光辐照时, Au纳米粒子的光热效应将导致明胶从凝胶态转化为溶胶态, 并把所包载的药物DOX从纳米火箭中释放出来, 实现了药物的远程可控释放.

除了空腔内部, 也可以通过静电相互作用将药物包载在微胶囊或纳米管的PEM壁内部. 在本文2.1节介绍的气泡驱动的纳米火箭中, 可以把 Fe_3O_4 纳米粒子和DOX同时组装在PEM壁内部来实现药物的可控装载、运输与释放^[37]. 该纳米火箭可以贴附在HeLa细胞的表面, 甚至刺入细胞内. 当施加频率为59 kHz、功率为40 W的超声几秒后, 可在荧光显微镜下观察到纳米火箭的外壁由于 Fe_3O_4 对超声的敏感性而发生了破损, 并导致多层膜内的DOX被释放出来, 进而致使纳米火箭附近的癌细胞发生了凋亡.

4.2 在光热治疗中的应用

Au纳米层在NIR激光照射下具有良好的光热效应. 因而, 修饰了Au纳米层的胶体马达因其所具有的自驱动运动可以用于靶向光热治疗.

在本文3.3节, 我们介绍了通过在纳米火箭表面集成Au纳米壳层可以实现NIR调控的马达运动“开/关”控制^[60]. 除此之外, 这种Au纳米壳层还可以用于靶向分子的固定化修饰以及在较强激光照射下作为一种光热转化剂. 在Au纳米壳层表面通过形成Au-S键可以很容易地修饰含有靶向分子的混合自组装单层, 使得纳米火箭可以特异性识别并贴附在HeLa细胞表面, 而不会被正常的人体细胞所捕获. 在纳米火箭靠近HeLa

图11 NIR激光触发目标HeLa细胞附近的微胶囊马达释放出所装载的DOX实验结果^[34]. (a, c, e) 光照前; (b, d, f) 光照后. ((a, b)为微分干涉差显微镜照片(differential interference contrast, DIC), (c, d)为荧光显微镜照片, (e, f)为扫描电子显微镜照片)(网络版彩图)

细胞后, 选用 $13 \text{ mW } \mu\text{m}^{-2}$ 的NIR激光进行辐照, Au纳米壳层较强的光热效应将使纳米火箭及其附近的温度急剧升高, 并导致所测试的癌细胞发生凋亡, 实现光热治疗.

NIR驱动的纳米火箭在 $4 \text{ mW } \mu\text{m}^{-2}$ NIR照射下可在细胞培养介质中以 $11 \mu\text{m s}^{-1}$ 的速度进行运动^[44]. 尽管由于细胞培养介质黏度较高等原因使得纳米火箭的这一运动速度小于在相同NIR辐照强度条件下在纯水中的运动速度($21 \mu\text{m s}^{-1}$), 但已经足以使纳米火箭可以在短时间内运动到HeLa细胞周围, 并贴附在其表面(图12). 通过加入荧光染料碘化丙啶(propidium iodide, PI)可以观察HeLa细胞的凋亡情况. 研究发现 $4 \text{ mW } \mu\text{m}^{-2}$ NIR照射所诱导的光热效应不足以直接引起细胞的凋亡. 但换用 $30 \text{ mW } \mu\text{m}^{-2}$ NIR进行照射时, Au纳米壳层光热效应所引起的局域温度骤然增加已经能够导致纳米火箭附近的HeLa细胞发生凋亡, 并呈现

图 12 NIR驱动纳米火箭^[44]在细胞培养介质中的运动及光热治疗应用. (a~c) 光学显微镜照片; (d) 相应的荧光显微镜照片 (网络版彩图)

出红色的荧光. 需要指出的是, 周围的其他细胞并没有显现红色荧光, 表明纳米火箭附近细胞的凋亡并不是强激光照射直接造成的, 而是纳米火箭光热效应的结果.

4.3 在生物毒素清除方面的应用

基于红细胞膜的超声驱动胶体马达可用于细胞膜损伤毒素的清除, 从而减缓和避免毒素对正常红细胞的损伤. 胶体马达的自驱动运动可以显著提高胶体马达与毒素的相互作用, 实现毒素清除过程的加速.

研究表明, 基于红细胞膜的超声驱动胶体马达对蜂毒肽(melittin)具有较好的中和和清除能力^[58]. 蜂毒肽是一种来自于蜂毒的细胞膜损伤毒素. 实验研究对比了磷酸缓冲液(phosphate buffer saline, PBS)、未覆盖细胞膜的Au纳米线马达、红细胞膜伪装纳米马达以及加入红细胞膜伪装纳米马达同时施加超声场等4种样品的毒素清除能力(图13). 与PBS以及Au纳米线马达相比, 红细胞膜修饰的马达可以很好地减缓蜂毒肽对红细胞的溶血作用, 而在超声驱动下的运动则可进一步降低相对溶血率. 这表明马达的运动可以提高对细胞毒素的清除能力. 此外, 以水为燃料而气泡驱动的阴阳型胶体马达因其表面修饰了红细胞膜对细胞膜损伤毒素 α -toxin以及神经毒素模拟物甲基对氧磷

图 13 基于红细胞膜的超声驱动胶体马达^[58]对蜂毒肽的清除. (a) 示意图; (b) 样品处理后离心得到的红细胞悬浮液数码照片; (c) 相对溶血率与时间的关系曲线; (d) 共培养10 min后的相对溶血率(网络版彩图)

(methyl paraoxon)也具有较好的清除效果^[59].

5 总结与展望

以人工或者天然的组装基元为基础, 将自下而上与自上而下方法进行有效的结合已成为可控构筑具有多功能性的自驱动胶体马达的重要策略. 本文重点介绍了通过在可控分子组装结构上集成多功能性构筑基元或者通过天然的组装结构与人工合成马达的有效结合进而实现具有不同形貌的气泡驱动、光驱动、超声驱动的胶体马达的可控制备以及对马达运动速度、方向和运动状态的有效控制等方面的研究工作. 这些研究工作的主要出发点在于实现可控的自驱动运动、改进生物相容性和可降解性以及实现运动的可控性和靶向性等. 这些基于可控组装结构的胶体马达在药物靶向递送、光热治疗及生物毒素清除等生物医学领域展现了良好的应用前景.

尽管基于可控组装结构的自驱动胶体马达已经成为一个新颖的研究方向, 在马达可控构筑、运动控制以及应用等领域取得了较丰硕的研究成果, 然而还有很多方面值得进一步探索, 如具有精确结构的胶体马达的宏量制备技术、马达生物相容性和可降解性的进一步改进、胶体马达的群聚行为和化学趋向性行为研究等.

参考文献

- 1 Wang J. *Nanomachines: Fundamentals and Applications*. Weinheim: Wiley-VCH, 2013
- 2 Ozin GA, Manners I, Fournier-Bidoz S, Arsenault A. *Adv Mater*, 2005, 17: 3011–3018
- 3 Mallouk TE, Sen A. *Sci Am*, 2009, 300: 72–77
- 4 Sánchez S, Pumera M. *Chem Asian J*, 2009, 4: 1402–1410
- 5 Ebbens SJ, Howse JR. *Soft Matter*, 2010, 6: 726–738
- 6 Sengupta S, Ibele ME, Sen A. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 8434–8445
- 7 Sánchez S, Soler L, Katuri J. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 1414–1444
- 8 Wong F, Dey KK, Sen A. *Annu Rev Mater Res*, 2016, 46: 407–432
- 9 Wang J, Gao W. *ACS Nano*, 2012, 6: 5745–5751
- 10 Patra D, Sengupta S, Duan W, Zhang H, Pavlick R, Sen A. *Nanoscale*, 2013, 5: 1273–1283
- 11 Abdelmohsen LKEA, Peng F, Tu Y, Wilson DA. *J Mater Chem B*, 2014, 2: 2395–2408
- 12 Guix M, Mayorga-Martinez CC, Merkoçi A. *Chem Rev*, 2014, 114: 6285–6322
- 13 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
- 14 Maria-Hormigos R, Jurado-Sánchez B, Escarpa A. *Lab Chip*, 2016, 16: 2397–2407
- 15 Gao W, Wang J. *ACS Nano*, 2014, 8: 3170–3180
- 16 Li J, Gao W, Dong R, Pei A, Sattayasamitsathit S, Wang J. *Nat Commun*, 2014, 5: 5026
- 17 Wang W, Duan W, Ahmed S, Mallouk TE, Sen A. *Nano Today*, 2013, 8: 531–554
- 18 Ismagilov RF, Schwartz A, Bowden N, Whitesides GM. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41: 652–654
- 19 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
- 20 Fournier-Bidoz S, Arsenault AC, Manners I, Ozin GA. *Chem Commun*, 2005, 441–443
- 21 Wu Y, Wu Z, Lin X, He Q, Li J. *ACS Nano*, 2012, 6: 10910–10916
- 22 Wilson DA, Nolte RJM, van Hest JCM. *Nat Chem*, 2012, 4: 268–274
- 23 Lin X, Wu Z, Wu Y, Xuan M, He Q. *Adv Mater*, 2016, 28: 1060–1072
- 24 Wu Z, Lin X, Si T, He Q. *Small*, 2016, 12: 3080–3093
- 25 Whitesides GM, Grzybowski B. *Science*, 2002, 295: 2418–2421
- 26 Decher G, Schlenoff JB. *Multilayer Thin Films: Sequential Assembly of Nanocomposite Materials*. Weinheim: Wiley-VCH, 2012
- 27 Decher G. *Science*, 1997, 277: 1232–1237
- 28 Richardson JJ, Björnholm M, Caruso F. *Science*, 2015, 348: aaa2491
- 29 Donath E, Sukhorukov GB, Caruso F, Davis SA, Möhwald H. *Angew Chem Int Ed*, 1998, 37: 2201–2205
- 30 Ai S, Lu G, He Q, Li J. *J Am Chem Soc*, 2003, 125: 11140–11141
- 31 Zhang X, Chen H, Zhang H. *Chem Commun*, 2007, 1395–1405
- 32 Wu Y, Si T, Lin X, He Q. *Chem Commun*, 2015, 51: 511–514
- 33 del Mercato LL, Carraro M, Zizzari A, Bianco M, Miglietta R, Arima V, Viola I, Nobile C, Sorarù A, Vilona D, Gigli G, Bonchio M, Rinaldi R. *Chem Eur J*, 2014, 20: 10910–10914
- 34 Wu Y, Lin X, Wu Z, Möhwald H, He Q. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2014, 6: 10476–10481
- 35 Lin Z, Wu Z, Lin X, He Q. *Chem Eur J*, 2016, 22: 1587–1591
- 36 Li J, Rozen I, Wang J. *ACS Nano*, 2016, 10: 5619–5634
- 37 Wu Z, Wu Y, He W, Lin X, Sun J, He Q. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52: 7000–7003
- 38 Wu Z, Lin X, Zou X, Sun J, He Q. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7: 250–255
- 39 Gai M, Frueh J, Hu N, Si T, Sukhorukov GB, He Q. *Phys Chem Chem Phys*, 2016, 18: 3397–3401
- 40 Gai M, Frueh J, Sukhorukov GB, Girard-Egrot A, Rebaud S, Doumeche B, He Q. *Colloids Surf A*, 2015, 483: 271–278
- 41 Gai M, Frueh J, Girard-Egrot A, Rebaud S, Doumeche B, He Q. *RSC Adv*, 2015, 5: 51891–51899
- 42 Gai M, Frueh J, Si T, Hu N, Sukhorukov GB, He Q. *Colloids Surf A*, 2016, 510: 113–121
- 43 Xuan M, Shao J, Lin X, Dai L, He Q. *Colloids Surf A*, 2015, 482: 92–97
- 44 Wu Z, Si T, Gao W, Lin X, Wang J, He Q. *Small*, 2016, 12: 577–582
- 45 Shao J, Xuan M, He Q, Dai L. *Curr Drug Targets*, 2016, 17: doi: 10.2174/1389450117666160602202850

- 46 Shao J, Xuan M, Dai L, Si T, Li J, He Q. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 12782–12787
- 47 Shao J, Xuan M, Si T, Dai L, He Q. *Nanoscale*, 2015, 7: 19092–19098
- 48 Gao C, Lin Z, Jurado-Sánchez B, Lin X, Wu Z, He Q. *Small*, 2016, 12: 4056–4062
- 49 Gao C, Wu Z, Lin Z, Lin X, He Q. *Nanoscale*, 2016, 8: 3548–3554
- 50 Xuan M, Shao J, Dai L, He Q, Li J. *Adv Healthcare Mater*, 2015, 4: 1645–1652
- 51 Xuan M, Shao J, Dai L, Li J, He Q. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8: 9610–9618
- 52 He W, Frueh J, Wu Z, He Q. *Langmuir*, 2016, 32: 3637–3644
- 53 He W, Frueh J, Wu Z, He Q. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8: 4407–4415
- 54 Xuan M, Shao J, Lin X, Dai L, He Q. *ChemPhysChem*, 2014, 15: 2255–2260
- 55 Xuan M, Wu Z, Shao J, Dai L, Si T, He Q. *J Am Chem Soc*, 2016, 138: 6492–6497
- 56 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
- 57 Wu Z, Esteban-Fernández de Ávila B, Martín A, Christianson C, Gao W, Thamphiwatana SK, Escarpa A, He Q, Zhang L, Wang J. *Nanoscale*, 2015, 7: 13680–13686
- 58 Wu Z, Li T, Gao W, Xu T, Jurado-Sánchez B, Li J, Gao W, He Q, Zhang L, Wang J. *Adv Funct Mater*, 2015, 25: 3881–3887
- 59 Wu Z, Li J, de Ávila BEF, Li T, Gao W, He Q, Zhang L, Wang J. *Adv Funct Mater*, 2015, 25: 7497–7501
- 60 Wu Z, Lin X, Wu Y, Si T, Sun J, He Q. *ACS Nano*, 2014, 8: 6097–6105

Controlled molecular assembly of self-propelled colloid motors and their biomedical applications

Xiankun Lin, Zhiguang Wu, Tieyan Si, Qiang He*

Key Laboratory of Microsystems and Microstructures Manufacturing, Ministry of Education, Micro/Nanotechnology Research Centre, Harbin Institute of Technology, Harbin 150080, China

*Corresponding author (email: qianghe@hit.edu.cn)

Abstract: Synthetic colloid motors are the micro-/nanomachines which can harvest different types of energies into mechanical motion in the fluids. Since 2012, it has been one of important strategies for controlled fabrication of colloidal motors to combine effectively controlled molecular assembly (“bottom up”) with top-down approaches. Colloid motors based on controllable molecular assembly possess the advantages of: (1) mass production, (2) response to the external stimuli, and (3) access to multifunctionality. This review will summarize the progress on the controlled preparation, motion control, and biomedical applications of colloid motors through integrating multifunctional building blocks into assemblies. This review will also introduce the controlled preparation of bubble-propelled colloid motors based on layer-by-layer assembled microcapsules, nanotubes, shells, and two-dimensional plates, the fabrication of near-infrared-light-driven colloidal motors based on polyelectrolytic multilayer microcapsules and nanotubes, the controlled fabrication of biointerfacing colloidal motors, the effective control over the movement speeds, directions, and states of motors through integrating functional components, and the applications of motors in biomedical fields including drug targeted delivery, photothermal therapy, and biodegradation.

Keywords: colloid motor, controlled molecular assembly, layer-by-layer assembly, self-propulsion, biomedical application

doi: [10.1360/N032016-00156](https://doi.org/10.1360/N032016-00156)