

微/纳米马达在生物传感中的应用*

于晓平 吴洁** 鞠焯先

(南京大学生命分析化学国家重点实验室 南京 210093)

摘要 微/纳米马达是近年来发展的一种可自主运动的新型微/纳米材料,它制备简单、形态多样、可批量化生产,已逐渐应用于生物样品分析及药物运输等领域。由于生物样品成分复杂,传统检测常常需要多步清洗和分离,操作繁琐、耗时较长。微/纳米马达具有自主运动的特性,通过表面生物功能化,可制备成动态的微型生物传感器,实现多种生物分子如核酸、蛋白质、糖蛋白等的实时、快速和灵敏检测。本文总结了近几年微/纳米马达的发展及其在生物传感中的应用,并展望了其在生物分析中的应用前景。

关键词 微/纳米马达 微型传感器 生物传感 自主运动 快速分析 实时检测

中图分类号: O652. 7; TP212. 3 文献标识码: A 文章编号: 1005-281X(2014)10-1712-08

The Application of Micro/Nanomotor in Biosensing*

Yu Xiaoping Wu Jie** Ju Huangxian

(State Key Laboratory of Analytical Chemistry for Life Science, School of Chemistry and Chemical Engineering, Nanjing University, Nanjing 210093, China)

Abstract Micro/nanomotors are newly developed micro/nanoscale autonomous materials, and have been gradually applied in many fields such as bioanalysis and drug delivery owing to the advantages of simple preparation and mass production. By template-based electrodeposition and mechanical etching, micro/nanomotors in different shapes and compositions have been prepared. The most developed micro/nanomotors are asymmetric nanowire and microsphere and conical tube based motors. The motor based micro/nano biosensors can be prepared easily by functionalizing the motors with specific bioreceptors. Due to the complexity of the biological sample composition, traditional detection methods are often time-consuming and complicated because of multi cleaning and separation steps. However, benefiting from the unique property of autonomic movement, the motor based micro/nano biosensors can recognize, isolate and enrich target biomolecules from untreated sample solutions autonomously, hence realize the rapid, sensitive and in situ detection of target biomolecules such as DNA, protein, cell and so on. Generally, the micro/nanomotors can be propelled by chemical and field energies, for example, chemical reactions, magnetic field and ultrasound. In this review, we briefly introduce the motion mechanism of different micro/nanomotors, summarize the recent advances of micro/nanomotor-based biosensing applications in protein, DNA and cell detection and drug delivery, and prospect the future development of artificial micro/nanomotors.

Key words micro/nanomotors; microsensors; biosensing; autonomous movement; fast analysis; in situ testing

收稿: 2014年5月, 收修改稿: 2014年7月, 网络出版: 2014年9月25日

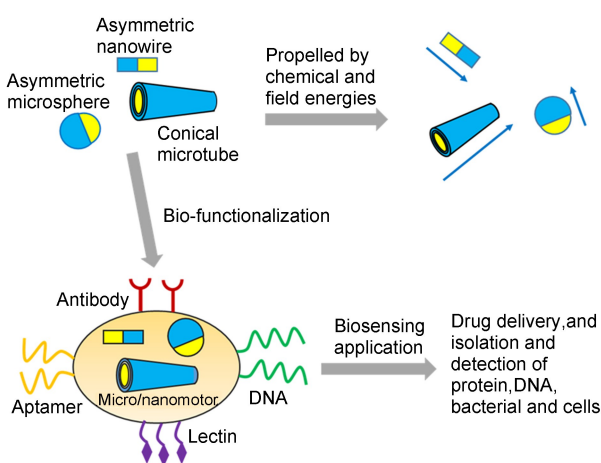
* 国家重点基础研究发展计划(973)项目(No. 2010CB732405)、国家自然科学基金项目(No. 21105046)、教育部博士点基金项目(No. 20110091120012)和江苏省自然科学基金项目(No. BK2011552)资助

This work was supported by the National Basic Research Program of China (No. 2010CB732405), the National Natural Science Foundation of China (No. 21105046), the Ph. D. Programs Foundation of Ministry of Education of China (No. 20110091120012), and the Natural Science Foundation of Jiangsu Province (No. BK2011552)

** Corresponding author e-mail: wujie@nju.edu.cn

Contents

- 1 Introduction
- 2 The mechanism of micro/nanomotors
 - 2.1 Chemically powered micro/nanomotors
 - 2.2 Magnetically and ultrasound propelled micro/nanomotors
- 3 The application of micro/nanomotor in biosensing
 - 3.1 Micro/nanomotors for isolation and detection of protein
 - 3.2 Micro/nanomotors for isolation and detection of DNA
 - 3.3 Micro/nanomotors for isolation and enrichment of bacterial and cancer cells
 - 3.4 Micro/nanomotors for immunoassay
 - 3.5 Micro/nanomotors for drug delivery
- 4 Conclusions and outlook



Micro/nanomotors in different shapes and compositions can be propelled by chemical and field energies, for example, chemical reactions, magnetic field and ultrasound. By functionalizing with specific bioreceptors, such as antibody, aptamer, DNA and lectin, the motors can recognize, isolate and enrich target biomolecules from untreated sample solutions autonomously, hence realize the rapid, sensitive and in situ detection of DNA, protein, cell and so on.

1 引言

纳米科技的飞速发展及纳米结构表征与操控手段的不断进步,极大地促进了纳米级装置的研制与应用。得益于其高的比表面积和优异的催化性能,多种纳米材料已用于生物传感器的构建,发展了一系列高特异、高通量、高灵敏的生物传感体系。然而在这些传感体系中,纳米材料主要用于构建纳米示

化学进展, 2014, 26(10): 1712 ~ 1719

踪探针和传感界面,其自身很少独立的作为纳米传感器件。另外,绝大多数纳米材料没有自主运动性能,这大大的限制了智能型纳米生物传感器的发展。

微/纳米马达 (micro/nanomotor) 是一类效仿生物分子马达^[1~3]而人工合成的微/纳米尺度的动力机器,它通过化学、物理或生物反应中的能量转换和机械功的输出获得驱动力,实现其在微/纳米空间内的自主运动。相比于生物分子马达,微/纳米马达具有很好的稳定性,其运动特性受外部条件如温度、pH 值及溶剂条件的影响小,可用于不同环境中目标分子的检测;同时其运动模式可控、制备简单、可批量生产,在发展动态、微型生物传感器以及纳米生物机器人的制备等领域具有重要的应用价值。

近年来,多种形状如棒/线状^[4~6]、球状^[7~11]、管状^[12~15]和螺旋状^[16~18]的微/纳米马达相继涌现。微/纳米马达主要通过模板法和刻蚀-沉积法制备。在模板法制备中,比较典型的是双金属纳米线马达^[19]和双层空心管马达^[12]。该方法主要利用多孔 Al_2O_3 膜和聚碳酸酯膜为模板,结合电化学沉积方法,通过两种或两种以上贵金属和导电聚合物的定向交替电化学沉积,制备微/纳米马达。刻蚀-沉积法主要通过微刻蚀及金属沉积制备卷曲管状马达^[15]和不对称微米球马达^[9]。另外,利用自组装技术,近期 Li 等^[20]在末端带有巯基的纳米聚合物基底上自组装 Au、Pt 和 Fe_3O_4 纳米粒子制备了新型的多功能纳米马达。

结合生物修饰,这些微/纳米马达引起了广泛的兴趣,并逐步用于生物样品的检测及药物运输等领域。例如,结合静电吸附和生物亲和识别,Sen 课题组^[21]在 2008 年首次利用 Au/Pt 纳米线马达实现了聚苯乙烯小球的运输。随后,Wang 课题组^[22]基于 Au/Pt 纳米线马达设计了核酸检测方法,通过马达的运动特性实现了 DNA 浓度的定量分析,开创了微/纳米马达在生物传感领域的应用。然而,由于双金属纳米线马达对环境的要求较高,以氧气气泡为推动力的微米管马达应运而生。该微米管马达具有强的推动力及好的环境适应能力,在生物体系得到了广泛的应用,例如,其已成功用于生物分子的识别、分离和检测及药物的运输^[23~29]。随着研究的推进,近来外场如超声驱动的马达因其良好的组织穿透能力和生物相容性,受到了人们的关注^[30,31],已用于构建细菌的识别装置^[32]。

由于微/纳米马达具有微/纳米级的尺寸和自主的运动性能,以其运动速度、距离等为传感信号,每

个微/纳米马达可制备成独立的马达式微型传感器,实现对目标分子的在位识别、富集和检测;另外,由于形式多样的可控运动模式,微/纳米马达为发展智能型纳米生物传感器提供了可能,在疾病的无创诊断和治疗等方面具有重要的意义。

本文简要介绍了微/纳米马达的运动机理,总结了近年来微/纳米马达在生物传感领域的研究进展,并对其在生物分析中的应用前景进行了展望。

2 微/纳米马达的运动机理

微/纳米马达的运动主要基于化学能^[33~38]和外场能^[39~44]驱动。化学能驱动运动的机理主要是基于微/纳米马达表面的催化层对燃料分子的分解,产生气体,推动马达运动;而外场能驱动主要是通过磁场或超声波等外场来驱动微/纳米马达的运动。

2.1 化学能驱动

在化学能驱动中最常用的燃料分子为 H_2O_2 ,其驱动原理是微/纳米马达表面的催化层,如金属 Pt、过氧化氢酶等,催化 H_2O_2 分子分解而推动马达的运动。在 2004 年,Sen 课题组^[45]发现 Au-Pt 双金属纳米线在 2% ~ 3% H_2O_2 的溶液中可进行自主运动,其运动速度可达 $10 \mu\text{m/s}$,马达的轴向驱动力可达 10^{-14} N 。对这种现象,有很多种理论解释,其中最主流的理论是纳米线通过本身的自主电泳效应进行运动:在 H_2O_2 溶液里,纳米线的 Au 端可以同时产生过氧化氢的两电子还原和氧气的四电子还原反应,而其 Pt 端可以进行过氧化氢到氧气的氧化反应,由于还原和氧化反应在一根纳米线上同时进行,导致电子在纳米线间从 Pt 端向 Au 端迁移而产生电场,此电场可使纳米线产生自主式电泳效应,进而导致其移动。然而,在这种机理下运动的双金属纳米线马达对环境的要求较高,很难进行实际应用,以氧气气泡为推动力的微米管马达应运而生。例如,Gao 等结合电化学沉积和模板生成法制备了外聚合物内金属的双层空心管马达^[12,38]。此类空心管马达的内层一般为 Pt,在 H_2O_2 的存在下,通过 Pt 对 H_2O_2 的催化分解,产生氧气气泡,驱动马达的运动,其中所制备的聚苯胺/Pt (PANI/Pt) 马达的运动速度最高可达 $2800 \mu\text{m/s}$,同时该马达可在低浓度的 H_2O_2 (0.2%) 溶液中进行自主运动。另外,利用 Pt 纳米粒子对 H_2O_2 的催化分解作用,Dong 等^[20]通过自组装技术制备了多纳米粒子集合的多功能纳米马达。

虽然基于 H_2O_2 燃料的微/纳米马达具有很好

的运动性能,然而其很难应用于生物体内样品的分析。因此,发展基于生物相容性好的燃料分子的新型化学能驱动机理成为新的研究趋势。基于活泼金属锌可以在酸溶液中产生氢气的反应,Gao 等^[46]制备了 PANI/Zn 双层空心管马达,马达的运动速度随着酸浓度的减小而逐渐降低。该 PANI/Zn 马达在人体胃酸环境中仍保持好的运动特性。此外,利用其他气体生成反应,如金属铱 (Ir) 催化肼 (N_2H_4) 分解产生氮气、氢气和氨的反应,Gao 等^[47]制备了不对称 Ir/SiO₂ 微球马达。该马达在含 0.0000001% N_2H_4 的溶液中也运动。

进一步,Gao 和 Mou 等先后制备了以 H_2O 为驱动力的微米马达。例如利用活泼金属 Al 与水反应产生氢气的反应,Gao 等^[48]制备了表面被部分覆盖的 Al-Ga 合金不对称微球形马达,该微球马达在 pH = 4 ~ 10 的溶液中均能高效运动,其运动速度可高达 3 mm/s ,驱动力可达 500 pN 。Mou 等^[49]利用活泼金属 Mg 与水反应产生氢气的反应制备了 Mg/Pt 不对称微球马达,为了保证该微球马达的持续运动,在反应溶液中需加入 NaHCO_3 来除去生成的 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 钝化层。

2.2 外场能驱动

微/纳米马达许多潜在的应用尤其是在生物医药领域的应用要求马达能在没有燃料分子的情况下进行可控运动。现今,多种外场能如磁场和超声波被用来驱动微/纳米马达的运动。Gao 等^[5]通过对 Au/Ag/Ni 纳米线中的 Ag 进行可控溶解,制备了中间为银桥的类双节棍 Au/Ag/Ni 纳米马达,在外磁场作用下,Ni 端开始旋转并促进 Au 端不同幅度的旋转,由此打破体系的平衡从而促使马达的运动。通过调节 Au 和 Ni 段的长度可以实现马达向前 (Au 在前) 或向后 (Ni 在前) 的运动。该 Au/Ag/Ni 纳米马达通过磁场驱动运动,无需燃料,同时受溶液盐度、pH 等影响较小,为其在实际样品中的应用提供了可能。

近期,Wang 等^[31]设计制备了对超声波敏感的金属纳米棒,通过超声波的驱动作用,发展了新型的外场能驱动马达。超声波驱动可使长 $2 \mu\text{m}$ 、直径为 330 nm 的金属纳米棒马达的轴向运动速度达 $200 \mu\text{m/s}$ 。基于超声波驱动的马达的运动不受溶液高盐浓度的影响。另外,通过调节超声波的驻波方向,可以控制金属纳米棒马达的位置、运动及排列方式。

3 微/纳米马达在生物传感中的应用

通过在微/纳米马达的表面修饰不同的生物识别分子(如抗体、适配体等),制备马达式生物传感器。利用生物分子间的特异性反应,该马达式生物传感器可进行目标分子的特异性识别、运输、分离和富集,同时结合外磁场的作用实现靶向运输及治疗^[50~52]。相较于其他生物传感器如电化学、质量型、光学生物传感器,马达式生物传感器由于其特有的自主运动性能,可对未经处理的样品进行在位检测,无需繁琐的清洗和分离步骤,已逐步应用于生物分子的检测。微/纳米马达的引入可实现生物分子的快速、简单、灵敏、可视化检测,对生物传感领域有着积极的意义。

3.1 微/纳米马达在生物小蛋白分析中的应用

蛋白质的分离、检测方法在医疗诊断、食品安全、法医分析、环境监测和生物防卫等方面有广泛的应用。传统的蛋白质分析检测方法(如ELISA等)需冗长的分析时间和繁琐的操作步骤,并且存在非目标蛋白的干扰,因此,发展新的快速、简便的蛋白质分离、检测方法成为趋势,微/纳米马达的兴起为此提供了契机。Orozco等^[53]通过在Ti/Ni/Au/Pt微米空心管最外层表面不对称地喷涂Au,利用Au-巯基的键合作用和DNA互补配对方式,制备了凝血酶马达式生物传感器(图1a)。由于马达的自主运动,该马达式传感器通过其表面的凝血酶适配体段可以快速识别及富集样品中的凝血酶。当向溶液中加入三磷酸腺苷(ATP),由于ATP适配体段与ATP的特异作用使混合适配体从传感器表面脱落,从而达到分离目标蛋白的目的。该马达式传感器在生物溶液如人体血清和血浆中仍具有良好的识别、运输及卸载凝血酶分子的性能。

随后,Orozco等^[50]结合分子印迹技术,在PEDOT/Pt/Ni/Pt空心管的最外层聚合物表面以亲和素为模板分子制备了检测亲和素分子的马达式生物传感器(图1b)。该传感器具有较大的比表面积,在运动过程中亲和素能够快速富集到传感器的表面。通过引入荧光标记的亲和素,利用传感器的荧光覆盖率可以方便地实现对亲和素的半定量检测,整个检测过程可以在14 min内完成。该马达式生物传感器制备简单、特异性强,在生物溶液如血清和唾液中仍能保持较好的检测性能。

3.2 微/纳米马达在核酸分析中的应用

核酸的提取与分析对生物医药的应用和临床诊断化学进展, 2014, 26(10): 1712~1719

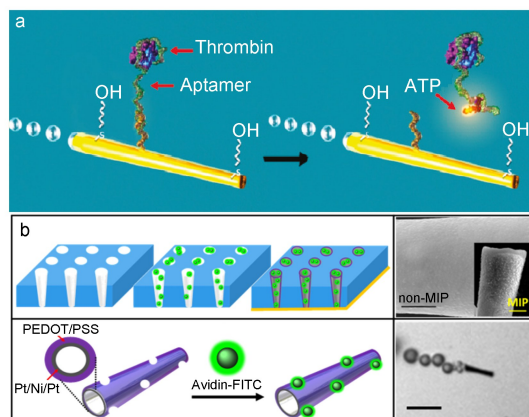


图1 微/纳米马达用于凝血酶的分离与释放(a)^[53]及生物素的检测(b)^[50]

Fig. 1 Micro/nanomotors used for the isolation and release of thrombin (a)^[53] and the detection of avidin (b)^[50]

断非常重要。目前已经发展了多种核酸检测传感器,其检测机理通常是将DNA杂交识别过程转换成光学^[54,55]、电化学^[56,57]、力学^[58]等信号来分析待测核酸分子的含量。这些传统的核酸传感器一般体积较大、消耗样品体积多,所以需要发展新的操作简单、高效率、低样品消耗量和低成本的核酸分析方法^[59]。分子马达的出现为核酸传感器的微型化提供了契机,功能化的驱动蛋白(即分子马达)可以在体外环境中沿着微管移动,从而达到运送核酸分子的目的^[60]。然而,这些纳米级的分子马达难以在复杂的生物环境中分离及检测核酸分子。

微/纳米马达的出现成功地解决了生物分子马达环境适应能力差、有效时间短的问题,开创了其在核酸分析中的应用。Kagan等^[61]利用Au与巯基的作用力(Au-S键),在喷涂过Au的Ti/Ni/Au/Pt微米空心管的表面自组装一层巯基化的核酸捕获探针,并用6-巯基-1-己醇(MCH)封闭,制得微型马达式核酸传感器(图2a)。该马达式传感器在运动过程中引发液体对流,从而能够快速特异地结合、分离待测DNA链。该传感器也可在未经处理的生物样品(如血清、尿液、大肠杆菌裂解液和唾液等)中仍保持良好的选择性并实现核酸分子的“一步法”分离。

Wu等基于银离子(Ag^+)加快Au-Pt纳米线在过氧化氢溶液中的运动,利用Au-Pt纳米线的运动速度与银离子浓度间的线性关系,发展马达式核酸检测新方法,实现了DNA和细菌核糖体RNA的简单、快速、灵敏检测。在该工作中,捕获探针首先被固定于金表面,利用夹心检测模式识别目标核酸分

子,同时引入银纳米粒子 (AgNPs) 标记的检测探针。当向金表面加入 H_2O_2 后,其氧化 AgNPs 生成 Ag^+ 并加快 Au-Pt 纳米棒马达的运动^[62],通过纳米马达的运动速度,实现了对核酸分子在 40 aM ~ 0.4 pM 浓度范围内的定量分析^[22] (图 2b)。此外,该 DNA 定量方法用于检测大肠杆菌内的 16S rRNA,仍表现出良好的特异性和定量分析的能力。

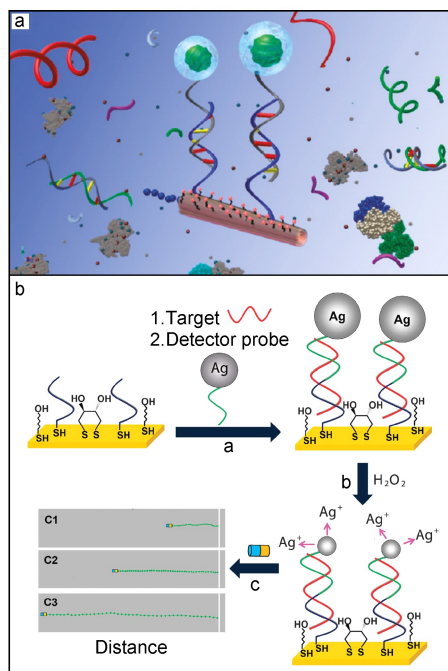


图 2 微/纳米马达用于核酸样品的分离 (a)^[61] 和检测 (b)^[22]

Fig. 2 Micro/nanomotors used for isolation (a)^[62] and detection (b)^[22] of DNA

3.3 微/纳米马达在细胞分析中的应用

细菌感染对于食品安全、临床诊断、水质监测和药物研发等领域都有重要的影响,因此亟需发展高效的微生物分离和检测手段^[63,64]。传统的病原细菌检测手段,如酶联免疫法、聚合酶链反应、化学发光等,耗时较长、步骤繁琐且不能实时检测细菌。微/纳米马达的出现为细菌的快速、灵敏、简单、可信地识别和检测细菌提供了新的平台。Campuzano 等^[51]用模板-电沉积的方法制备出 PANI/Pt 空心微米管,随后在其表面用电子束沉积 Ni 和 Au 得到 Au/Ni/PANI/Pt 微米管马达,利用金-硫键修饰上凝集素 ConA 特异性地识别革兰氏阴性菌表面的单糖或低聚糖 (图 3a),成功地构建了识别及分离细菌的马达式传感器。同时,将该马达式传感器用于人尿液样本中大肠杆菌的识别和分离,表现出良好的选择性和重复性。此外,通过在溶液中加入含甘氨酸

的低 pH 溶液,可以使凝集素 ConA 的结构变化,从而释放大肠杆菌。而在该马达式传感器上同时负载大肠杆菌和药物载体,可实现细菌分离和药物治疗的一体化。但是, H_2O_2 的存在限制了该传感器在生物体系中的应用。随后,利用 Au-S 键的作用力在纳米线表面修饰上凝集素, Garcia-Gradilla 基于对超声波敏感的 Au-Ni-Au 纳米线,制备了超声波驱动的细菌传感器^[32] (图 3b)。在超声波驱动下,结合外磁场的方向控制,实现了对细菌的识别、富集和分离,并将其应用到实际生物样品 (如血清、唾液等) 中。另外,在马达式传感器的末端引入带负电荷的聚吡咯-聚磺苯乙烯段,利用静电吸附结合对 pH 敏感的药物分子,将其运送到特定部位后调节溶液 pH 可实现药物分子的可控释放。

循环肿瘤细胞 (CTCs) 在肿瘤转移中扮演着重要角色,CTCs 的实时监测可以为临床诊断和预测病情提供有用的数据。Balasubramanian 等^[65]在喷涂过 Au 的 Ti/Fe/Au/Pt 微米空心管表面通过 Au-S 键修饰上抗体制备了识别 CTCs 的马达式传感器。该传感器利用抗原-抗体的特异性反应识别癌细胞表面的抗原决定簇,有效区分癌细胞和正常细胞 (图 3c),从而在未经处理的生物样品中富集 CTCs,在癌症的早期诊断中具有良好的应用前景。

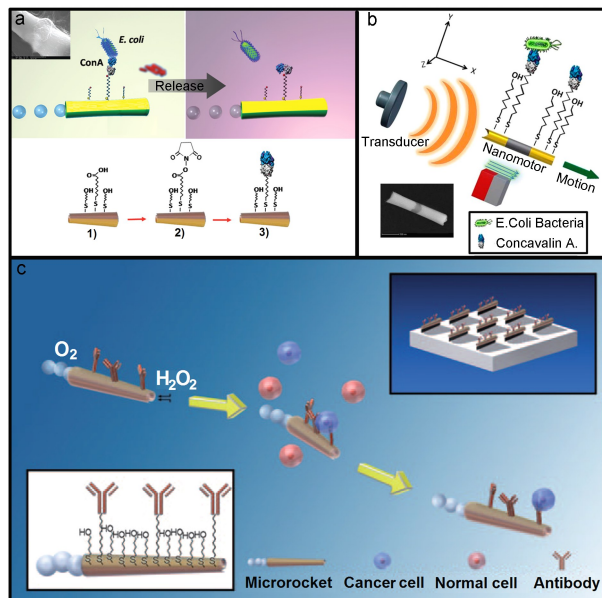


图 3 微/纳米马达用于细菌 (a, b)^[51,32] 和癌细胞 (c)^[65] 的分离与富集

Fig. 3 Micro/nanomotors used for the isolation and enrichment of bacterial (a, b)^[51,32] and cancer cell (c)^[65]

3.4 微/纳米马达在免疫分析中的应用

免疫分析是一种利用抗体(或抗原)作为选择性试剂来测定抗原(或抗体)及半抗原的一种高选择性、高灵敏性的分析方法。近年来各种免疫分析及传感方法在环境监测、临床诊断、食品安全、药物分析与微生物检验等领域得到了广泛的研究和应用。与传统免疫分析方法相比,免疫传感器可以大大简化免疫分析的检测步骤,降低其检测成本,促进检测仪器的微型化和自动化^[66~68]。然而,免疫传感器的微型化仍然面临着仪器精密度高、操作复杂等问题,微/纳米马达的兴起为微型免疫传感器提供了新的平台。

2013年,Wang课题组^[69]用噻吩(EDOT)与含有羧基末端的噻吩(EDOT-COOH)单体以1:1的比例共聚制备了表面含有羧基的polymer/Pt微米管马达,利用羧基与氨基的化学反应结合捕获抗体构建了马达式的免疫传感器(图4a)并首次将该马达传感器应用到微芯片通道中。传感器在外磁场控制下可以穿过微芯片通道,特异地结合抗原-二抗(Ab2)复合物,由于Ab2是修饰在微米球上的,因

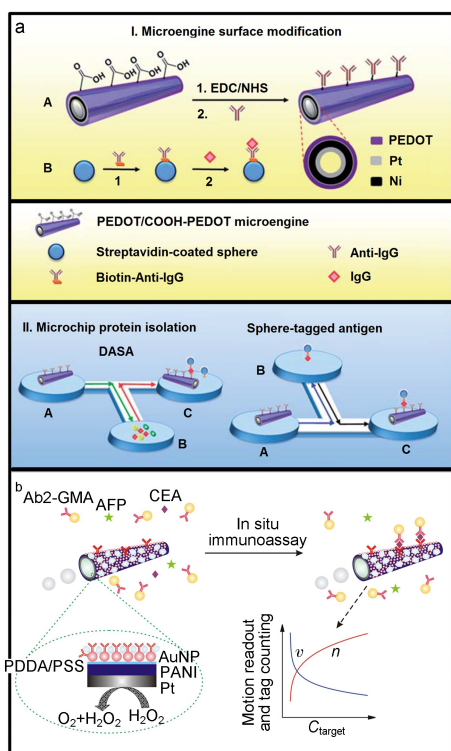


图4 微/纳米马达用于免疫分析(a)^[69]和肿瘤标志物的检测(b)^[70]

Fig. 4 Micro/nanomotors used for immunoassay in microchannel (a)^[69] and the detection of cancer biomarkers (b)^[70]

此可以在显微镜下方便地观察到免疫结合的过程,整个免疫分析过程可以在10 min内完成。同时,该免疫传感器可用于葡萄球菌的识别和分离,也能够表现出良好的选择性。

目前而言,微/纳米马达在生物样品分析中的应用大多限于定性的检测,定量分析仍然面临着修饰位点不足、批次间差异等问题。Yu等^[70]以PANI/Pt双层微米管马达为基础通过静电吸附金胶纳米粒子(AuNPs)结合捕获抗体制备了微型免疫传感器(图4b)。AuNPs均匀地覆盖在马达的外表面,为抗体的结合提供充足的位点,奠定了定量免疫分析的基础。该马达式免疫传感器在含有燃料的样品溶液中可以快速地结合抗原并进一步结合抗体功能化的微球,整个检测过程可以在5 min内完成。微球的结合使得马达的负重和运动阻力增加,从而降低马达的运动速率。传感器以运动速率及其表面结合微球的数目作为信号输出,实现了目标蛋白在1~1000 ng/mL浓度范围内的半定量检测。此外,将该免疫传感器用于实际样品(如人的血清溶液)中肿瘤标志物的检测仍保持良好的特异性和检测性能,在临床诊断等领域有广阔的应用前景。

3.5 微/纳米马达在药物运输中的应用

微/纳米马达的药物运输能力一直是人们的研究热点。乳酸-羟基乙酸共聚微球(PLGA)和脂质体常被用作药物分子载体来验证马达的药物运输能力。目前,化学能驱动的微米管马达^[71]以及纳米线马达^[21]已表现出良好的药物运输能力。例如,Wu等^[72]以多孔聚碳酸酯膜为模板,通过带正电荷的壳聚糖和带负电荷的海藻酸钠的静电作用力层层组装得到掺杂了阿霉素分子的微米空心管,并在空心管最内层吸附铂纳米粒子制备了气泡驱动的微米管马达(图5a)。该微米管马达可以在外磁场的控制下追踪到海拉细胞,并引入超声波破坏马达的结构,释放药物分子,通过观察荧光标记的药物分子的分布确定阿霉素释放成功,对癌症的治疗具有指导意义。此外,Gao等^[73]利用模板-电沉积的方法制备了Ag-

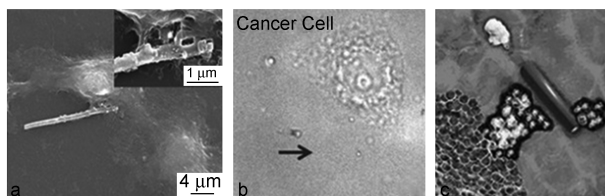


图5 微/纳米马达用于药物运输^[72~74]

Fig. 5 Micro/nanomotors used for drug delivery^[72~74]

Ni 纳米线马达,在外磁场的驱动下,Ag-Ni 纳米线可以负载 PLGA 药物载体并将其运送到海拉细胞区域,通过调节磁场方向控制 PLGA 粒子的释放(图 5b)。随着研究的推进,近来发展的超声驱动的纳米马达因其较强的组织穿透能力、良好的生物相容性、突出的运动速度越来越多的应用于药物运输领域。例如, Kagan 等^[74]将相转换材料全氟化碳(PFC)修饰在子弹头形状的微型装置内部,利用超声波诱导 PFC 由液体相转变成气体相并释放能量,从而驱动马达的运动(图 5c),马达的运动速度可高达 6.3 m/s,约为 158 000 倍身长/秒。同时,马达应用于羊羔的肾脏组织,结果表明该超声驱动的马达可以深入穿透到组织内部,为药物分子的运输与疾病的治疗提供了广阔前景。

4 总结与展望

微/纳米马达具有微/纳米级尺寸、自主运动、制备简单、可批量化生产等优点,近年来逐渐应用于生物样品分析及药物运输等领域。通过表面生物功能化,微/纳米马达可制备成动态的微型生物传感器,实现多种生物分子如核酸、蛋白质、糖蛋白等的实时、快速和灵敏检测。

随着研究的不断深入,目前用的燃料分子如 H_2O_2 严重限制了微/纳米马达在生物样品尤其是生物体内样品的分析应用,因此发展新驱动原理的微/纳米马达,如发展生物相容性好的燃料分子,甚至发展不需要引入燃料分子的马达成为新的趋势。此外,磁场、电场、超声波、光能等新型驱动方式的引入,也可为微/纳米马达的发展提供新的思路。

利用微/纳米马达构建生物传感器最关键的步骤是对微/纳米马达进行生物修饰,如何引入特异性的生物识别分子对生物传感器的制备至关重要。目前最常用的修饰方法是先在马达的外表面不对称喷涂金,利用 Au-S 键合作用组装生物识别分子,制备生物传感器。这种方法具有普适性,但操作精密、Au 层不能覆盖马达的全部表面并且会大幅度降低马达的运动速度,从而降低生物传感的准确度。因此,发展新的生物功能化手段也是微/纳米马达式生物传感器的研究热点。

参考文献

[1] 周继平(Zhou J P). 医学信息手术学分册(Medical Information Operations Sciences Fascicule),2006,19(2): 60.
[2] 吴魏霞(Wu W X). 北京印刷学院学报(Journal of Beijing

Institute of Graphic Communication), 2012,20(2): 64.
[3] 王志松(Wang Z S). 自然杂志(Chinese Journal of Nature), 2006,28(3): 160.
[4] Paxton W F, Baker P T, Kline T R, Wang Y, Mallouk T E, Sen A. J. Am. Chem. Soc., 2006, 128: 14881.
[5] Gao W, Sattayasamitsathit S, Manesh K M, Weihs D, Wang J. J. Am. Chem. Soc., 2010, 132: 14403.
[6] Demirok U K, Laocharoensuk R, Manesh K M, Wang J. Angew. Chem. Int. Ed., 2008, 47: 9349.
[7] Pavlick R A, Sengupta S, McFadden T, Zhang H, Sen A. Angew. Chem. Int. Ed., 2011, 123: 9546.
[8] Wilson D A, Nolte R J M, van Hest J C M. Nat. Chem., 2012, 4: 268.
[9] Gao W, Pei A, Feng X M, Hennessy C, Wang J. J. Am. Chem. Soc., 2013, 135: 998.
[10] Huang C X, Shen X T. Chem. Commun., 2014, 50: 2646.
[11] Simmchen J, Baeza A, Ruiz D, Esplandiu M J, Vallet-Regí M. Small, 2012, 8: 2053.
[12] Gao W, Sattayasamitsathit S, Uygun A, Pei A, Ponedal A, Wang J. Nanoscale, 2012, 4: 2447.
[13] Kuralay F, Sattayasamitsathit S, Gao W, Uygun A, Katzenberg A, Wang J. J. Am. Chem. Soc., 2012, 134: 15217.
[14] Guix M, Orozco J, Garcia M, Gao W, Sattayasamitsathit S, Merkoci A, Escarpa A, Wang J. ACS Nano, 2012, 6: 4445.
[15] Mei Y F, Solovov A A, Sanchez S, Schmidt O G. Chem. Soc. Rev., 2011, 40: 2109.
[16] Tottori S, Zhang L, Qiu F M, Krawczyk K K, Franco-Obregón A, Nelson B J. Adv. Mater., 2012, 24: 811.
[17] Zhang L, Abbott J J, Dong L, Peyer K E, Kratochvil B E, Zhang H, Bergeles C, Nelson B J. Nano Lett., 2009, 9: 3663.
[18] Ghosh A, Fischer P. Nano Lett., 2009, 9: 2243.
[19] Mirkovic T, Foo M L, Arsenaault A C, Fournier-Bidoz S, Zacharia N S, Ozin G A. Nat. Nanotech., 2007: 565.
[20] Dong B, Zhou T, Zhang H, Li C Y. ACS Nano, 2013, 7: 5192.
[21] Sundararajan S, Lammert P E, Zudans A W, Crespi V H, Sen A. Nano Lett., 2008, 8: 1271.
[22] Wu J, Balasubramanian S, Kagan D, Manesh K M, Campuzano S, Wang J. Nat. Commun., 2010, 1: 36.
[23] Wang J, Gao W. ACS Nano, 2012, 6: 5745.
[24] Patra D, Sengupta S, Duan W, Zhang H, Pavlick R, Sen A. Nanoscale, 2013, 5: 1273.
[25] Baraban L, Harazim S M, Sanchez S, Schmidt O G. Angew. Chem. Int. Ed., 2013, 52: 5552.
[26] Kagan D, Calvo-Marzal P, Balasubramanian S, Sattayasamitsathit S, Manesh K M, Flechsig G U, Wang J. J. Am. Chem. Soc., 2009, 131: 12082.
[27] Burdick J, Laocharoensuk R, Wheat P M, Posner J D, Wang J. J. Am. Chem. Soc., 2008, 130: 8164.
[28] Zhang L, Petit T, Lu Y, Kratochvil B E, Peyer K E, Pei R, Lou J, Nelson B J. ACS Nano, 2010, 4: 6228.
[29] Zhao G J, Seah T H, Pumera M. Chem. Eur. J., 2011, 17: Progress in Chemistry, 2014, 26(10): 1712 ~ 1719

- 12020.
- [30] Cobbold R S C. New York: Oxford University Press, 2007.
- [31] Wang W, Castro L A, Hoyos M, Mallouk T E. *ACS Nano*, 2012, 6: 6122.
- [32] Garcia - Gradilla X, Orozco J, Sattayasamitsathit S, Soto F, Kuralay F, Pourazary A, Katzenberg A, Gao W, Shen Y F, Wang J. *ACS Nano*, 2013, 7: 9232.
- [33] Gibbs J G, Zhao Y P. *Appl. Phys. Lett.*, 2009, 94: 163104.
- [34] Mei Y F, Huang G S, Solovev A A, Urena E B, Monch I, Ding F, Reindl T, Fu R K Y, Chu P K, Schmidt O G. *Adv. Mater.*, 2008, 20: 4085.
- [35] Solovev A A, Mei Y F, Urena E B, Huang G S, Schmidt O G. *Small*, 2009, 5: 1688.
- [36] Manesh K M, Yuan R, Clark M, Kagan D, Balasubramanian S, Wang J. *ACS Nano*, 2010, 4: 1799.
- [37] Liu R, Sen A. *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, 133: 20064.
- [38] Gao W, Sattayasamitsathit S, Orozco J, Wang J. *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, 133: 11862.
- [39] Hong Y Y, Diaz M, Cordova-Figueroa U M, Sen A. *Adv. Funct. Mater.*, 2010, 20: 1568.
- [40] Ibele M, Mallouk T E, Sen A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, 48: 3308.
- [41] McDermott J J, Kar A, Daher M, Klara S, Wang G, Sen A, Velegol D. *Langmuir*, 2012, 28: 15491.
- [42] Jones P H, Palmisano F, Bonaccorso F, Gucciardi P G, Calogero G, Ferrari A C, Marago O M. *ACS Nano*, 2009, 3: 3077.
- [43] Ghosh A, Fischer P. *Nano Lett.*, 2009, 9: 2243.
- [44] Pak O S, Gao W, Wang J, Lauga E. *Soft Matter*, 2011, 7: 8169.
- [45] Paxton W F, Kistler K C, Olmeda C C, Sen A, St Angelo S K, Cao Y Y, Mallouk T E, Lammert P E, Crespi V H. *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126: 13424.
- [46] Gao W, Uygun A, Wang J. *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, 134: 897.
- [47] Gao W, Pei A, Dong R F, Wang J. *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, 136: 2276.
- [48] Gao W, Pei A, Wang J. *ACS Nano*, 2012, 6: 8432.
- [49] Mou F Z, Chen C R, Ma H R, Yin Y X, Wu Q Z, Guan J G. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, 52: 1.
- [50] Orozco J, Cortés A, Cheng G Z, Sattayasamitsathit S, Gao W, Feng X M, Shen Y F, Wang J. *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, 135: 5336.
- [51] Campuzano S, Orozco J, Kagan D, Guix M, Gao W, Sattayasamitsathit S, Claussen J C, Merkoci A, Wang J. *Nano Lett.*, 2012, 12: 396.
- [52] Wang Y, Fei S, Byun Y M, Lammert P E, Crespi V H, Sen A. *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, 131: 9926.
- [53] Orozco J, Campuzano S, Kagan D, Zhou M, Gao W, Wang J. *Anal. Chem.*, 2011, 83: 7962.
- [54] Piuino P A E, Krull U J, Hudson R H E, Damha M J, Cohen H. *Anal. Chem.*, 1995, 67: 2635.
- [55] Ferguson J A, Boles T C, Adams C P, Walt D R. *Nat. Biotechnol.*, 1996, 14: 1681.
- [56] Wang J. *Nucl. Acids. Res.*, 2000, 28: 3011.
- [57] Gooding J J. *Electroanalysis*, 2002, 14: 1149.
- [58] Okahata Y. *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, 114: 8299.
- [59] Duarte G R M, Price C W, Littlewood J L, Haverstick D M, Ferrance J P, Carrilho E, Landers J P. *Analyst*, 2010, 135: 531.
- [60] Hiyama S, Inoue T, Shima T, Moritani Y, Suda T, Sutoh K. *Small*, 2008, 4: 410.
- [61] Kagan D, Campuzano S, Balasubramanian S, Kuralay F, Flechsig G U, Wang J. *Nano Lett.*, 2011, 11: 2083.
- [62] Kagan D, Calvo-Marzal P, Balasubramanian S, Sattayasamitsathit S, Manesh K M, Flechsig G U, Wang J. *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, 131: 12082.
- [63] Laurino P, Kikkeri R. *Nano Lett.*, 2011, 11: 73.
- [64] Guven B, Basaran-Akgul N, Temur E, Tamer U, Boyaci I H. *Analyst*, 2011, 136: 740.
- [65] Balasubramanian S, Kagan D, Hu C M J, Campuzano S, Lobo-Castanon M J, Lim N, Kang D Y, Zimmerman M, Zhang L F, Wang J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, 50: 4161.
- [66] Wang J. *Biosens. Bioelectron.*, 2006, 21: 1887.
- [67] Wu J, Fu Z F, Yan F, Ju H X. *TrAC-Trend. Anal. Chem.*, 2007, 26: 679.
- [68] Sergey M B, Wolfbeis O S. *Chem. Rev.*, 2008, 108: 423.
- [69] García M, Orozco J, Guix M, Gao W, Sattayasamitsathit S, Escarpa A, Merkoci A, Wang J. *Nanoscale*, 2013, 5: 1325.
- [70] Yu X P, Li Y N, Wu J, Ju H X. *Anal. Chem.*, 2014, 86: 4501.
- [71] Solovev A A, Xi W, Gracias D H, Harazim S M, Deneke C, Sanchez S, Schmidt O G. *ACS Nano*, 2012, 6: 1751.
- [72] Wu Z G, Wu Y J, He W P, Lin X K, Sun J M, He Q. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, 52: 7000.
- [73] Gao W, Kagan D, Pak O S, Clawson C, Campuzano S, Chuluun-Erdene E, Erik Shipton, Fullerton E E, Zhang L F, Lauga E, Wang J. *Small*, 2012, 8: 460.
- [74] Kagan D, Benchimol M J, Claussen J C, Chuluun-Erdene E, Esener S, Wang J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, 51: 7519.