

VA 族单元素二维纳米材料在生物医用领域的研究进展

雷伟岩¹, 王岳², 武世然², 石东新², 沈毅^{1,2}, 李锋锋²

(华北理工大学 1. 矿业工程学院; 2. 材料科学与工程学院, 河北省无机非金属材料重点实验室, 唐山 063210)

摘要: 纳米材料在不同技术领域均有广泛应用, 且在解决基础科学新发现上拥有巨大潜力。其中单元素构成的纳米材料因合成容易、制备简单而倍受关注, 尤其 VA 族二维单元素纳米材料(包括黑磷、砷烯等)的物理、化学、电子和光学特性优异, 在生物成像、药物递送和诊断治疗等生物医学领域应用前景广阔。本文总结了 VA 族二维单元素纳米材料的一般特性、合成和修饰方法, 重点介绍了其面向各种生物医学应用的纳米平台的研究进展, 最后, 讨论了其在生物医学领域所面临的挑战并展望了未来的发展方向。

关键词: VA 族元素; 纳米材料; 二维材料; 生物应用; 综述

中图分类号: TB34 文献标志码: A

2D Nanomaterials from Group VA Single-element: Research Progress in Biomedical Fields

LEI Weiyan¹, WANG Yue², WU Shiran², SHI Dongxin², SHEN Yi^{1,2}, LI Fengfeng²

(1. School of Mining Engineering, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, China; 2. Hebei Provincial Key Laboratory of Inorganic Nonmetallic Materials, School of Materials Science and Engineering, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, China)

Abstract: With the continuous deepening of research on nanomaterials, it has been applied in a wide range of technical fields, and has great potential to support new discoveries in basic sciences. Among them, nanomaterials composed of single elements are of particular interest because they are tractable and readily available in synthesis. Two-dimensional (2D) nanomaterials from Group VA single-element (including black phosphorus, arsenene) have broad application prospects in biological applications such as bioimaging, drug delivery, and diagnostic therapy due to their excellent physical, chemical, electronic, and optical properties. This review summarizes the general properties, synthesis, and modification methods of group VA single-element 2D nanomaterials, and then focuses on their various biomedical applications. Finally, challenges and future prospects of these nanomaterials in the field of biomedicine are discussed.

Key words: VA group elements; nanomaterials; two-dimensional materials; biomedical applications; review

近十年来, 二维生物材料作为一种独特的具有平面拓扑结构的纳米平台, 以其独特的形态、理化性质和生物学效应, 在诸多领域引起了广泛关注^[1]。其

中石墨烯成为了研究热点, 大量具有类似结构的纳米材料相继被探索和开发, 并应用于能源、环境、催化、物理和生物医学等领域。过渡金属二硫属化物^[2]、

收稿日期: 2022-02-23; 收到修改稿日期: 2022-03-17; 网络出版日期: 2022-05-09

基金项目: 国家自然科学基金(51772099)

National Natural Science Foundation of China (51772099)

作者简介: 雷伟岩(1992-), 男, 博士研究生。E-mail: leiphd@163.com

LEI Weiyan (1992-), male, PhD candidate. E-mail: leiphd@163.com

通信作者: 沈毅, 教授。E-mail: shenyilzt@163.com

SHEN Yi, professor. E-mail: shenyilzt@163.com

BN^[3]和 C₃N₄^[4]等材料,因剥离后可产生超薄二维结构,而使表面积显著增大,极大地提高了它们的化学和物理性能,可以产生与非二维材料不同的光子、催化、磁性和电子等特性。在生物医学领域内,二维材料因其超薄的二维结构而具有极高的负载能力,同时具有对外部刺激(如近红外光谱(Near Infrared, NIR)、激光和低 pH)的快速响应能力,有助于药物分子的装载触发或控制释放,因此吸引人们对类石墨烯二维纳米材料在生物成像、药物递送和诊断治疗等方面作了广泛且深入的探索。

目前生物医用二维纳米材料中,新兴的二维单元素材料,如硼烯、硒烯、黑磷和砷烯等,有可能突破其他二维材料在实际应用中的诸多限制。随着人们对黑磷材料的不断研究^[2,5-6],以 VA 族元素为主要组成的单元素纳米材料逐渐被广泛认知。在 VA 族元素中,研究人员制备了二维形式的单元素磷、砷、锑和铋纳米材料,即黑磷纳米片/磷烯、砷烯、锑烯等。以黑磷为代表的 VA 族单元素纳米材料具有其他二维材料不可比拟的优势。近几十年来,石墨烯对二维材料的研究产生了巨大影响,但零带隙限制了其在光电子领域的应用,而黑磷目前已被证明具有可调的层相关带隙^[7],可在紫外到近红外的波长范围内以层相关的方式操纵黑磷材料与电磁波之间的强相互作用,VA 族的单元素纳米材料可以此途径获得出色的光氧化还原能力,使其成为生物传感、生物成像和光学治疗等^[6,8-10]应用中的卓越材料。此外,由于单元素纳米材料具有简单元素组成,因而更易于化学合成和处理,且在生物系统中更容易代谢和降解。

本文回顾总结了近年来 VA 族单元素纳米材料在各种生物医学应用中的研究进展。首先,介绍了 VA 族单元素纳米材料的主要类型及其一般特性,然后分类介绍了其面向不同应用方向而开发的各种复合系统。最后,讨论了这些系统在未来生物医学应用中的挑战和展望。

1 VA 族单元素纳米材料的一般特性

近年来,人们发现各种新兴单元素二维材料具有物理、化学、电子和光学等方面的优异特性。这些特性取决于材料自身的性质,而由于其结构的相似性又使其具有共同性。对 VA 族单元素纳米材料特性的研究有助于加深对其潜在应用的认识。

1.1 物理特性

VA 族二维单元素纳米材料的结构特性是最独特的物理特性之一。超高比表面积使其与功能分子之间可产生广泛的表面相互作用,导致其负载能力

极强,与传统的基于纳米颗粒的药物递送平台相比,优势巨大^[10]。此外,得益于超薄的二维结构,二维单元素纳米材料可以对外部刺激,如 NIR 激光照射和 pH 变化等,表现出快速响应。这一优势可不依赖多响应疗法,但在所需部位或病灶处按时空控制释放的方式缓释所负载的分子^[10],进一步表明该类材料更适合药物输送方面的应用。

1.2 化学特性

部分 VA 族二维单元素纳米材料在空气或水中的稳定性较差,虽难以应用于电子器件,但在生物医学领域应用具有一定优势,有望在体内得以降解和代谢,亦可通过共价或非共价功能化修饰调节其在体内的稳定性。

1.3 电子特性

选用特定元素、改变合成方法或改变二维材料的厚度可以得到所需的金属、绝缘体或半导体特性。在某些刺激(如光激发)下,类半导体二维材料能够产生活跃的电子和空位,进一步与周围环境发生反应并施加氧化应激。该特性是催化或活性氧生成的基本过程,有利于其应用在生物催化和光治疗中。

1.4 VA 主族优势

VA 族的主族特性使本族二维单元素纳米材料在性能上具有其他族二维材料不可比拟的优势。以石墨烯为代表的 IVA 族二维单元素纳米材料因零带隙、开关比低而导致检测灵敏度大大降低,严重限制了其在生物传感中的应用;以硒和碲为代表的 VIA 族元素只能通过原子环或一维螺旋链形成单体后以范德华力结合成二维结构,导致单层结构的稳定性较差;而 IIIA 族元素的缺电子特性导致其合成难度相对较高。VA 族二维纳米材料具有可调节的层相关带隙、较易合成、稳定性相对较好等优势,比其他族单元素二维材料更适合应用于生物体内,尤其是可以将其与特定材料结合,按需获得适用于不同生物应用的高性能复合材料^[11]。

2 VA 族单元素二维纳米材料的生物学效应

2.1 生物安全性和生物相容性

生物安全性和生物相容性对 VA 族单元素二维纳米材料在生物医用领域的应用及进一步临床转化至关重要,是评价材料毒性的重要指标,是其能否最终获得临床应用的最根本要求。

人们对于黑磷生物安全性和生物相容性的研究起步较早, 也较全面。与其他二维材料相比, 黑磷可以在体内进行自然生物降解; 在体内一旦接触 H_2O 和 O_2 , 黑磷很容易被降解生成无毒的磷酸盐^[12-13], 这使其可以较为安全地应用于体内, 而不会引起明显毒副作用。相比之下, 大多数其他纳米材料不易降解, 容易在体内积聚造成系统毒性。然而, 黑磷的快速降解给其实际应用又带来了问题^[14-16]。由于黑磷具有较高活性, 一旦暴露在大气中接触到 H_2O 和 O_2 就会变得不稳定, 导致其在体液循环过程中快速分解, 光热转换效率急速下降, 从而难以达到热疗要求。与黑磷类似, 二维砷烯等材料也具有上述不稳定特征。

Lattif 等^[13]通过将不同浓度的黑磷与 A549 细胞共孵育研究黑磷的细胞毒性作用。他们发现, 黑磷对 A549 细胞表现出剂量依赖性反应, 毒性介于氧化石墨烯和过渡金属二硫化物之间。后续研究中, 他们还考察了砷、锑和铋纳米片对 A549 细胞的毒性^[17], 发现砷纳米片具有较强的细胞毒性, 锑纳米片具有中度毒性, 而铋纳米片毒性较低; 与对应元素的三价盐类相比, 单元素纳米片毒性相对较小; 锑和铋纳米片的毒性低于氧化石墨烯、还原氧化石墨烯和黑磷, 意味着这二者可能具有更佳生物相容性。Zhou 等^[18]从选择性化疗的角度研究了黑磷纳米材料的生物活性, 其对癌细胞具有很强的抗增殖作用, 同时在正常细胞中保持高度生物相容性, 具有较理想的选择性, 优于传统的化疗药物阿霉素 (Doxorubicin, DOX)。黑磷可以选择性诱导癌细胞抗增殖作用, 该作用诱导细胞出现 G_2/M 期阻滞, 导致癌细胞出现由凋亡和自噬介导的死亡(图 1)。

2.2 与生物体系的相互作用和生物学效应

在纳米尺度的生物界面, 二维材料与生物分

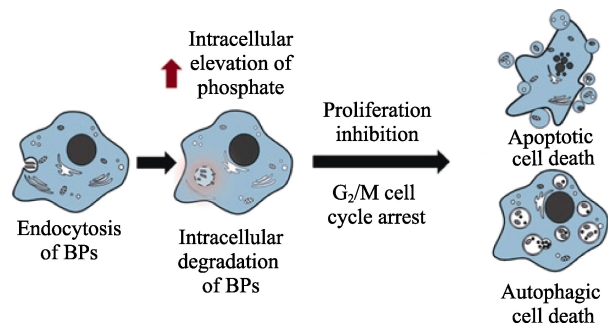


图 1 黑磷杀伤肿瘤细胞的机制^[18]

Fig. 1 Mechanism of black phosphorus killing tumor cells^[18]

The color figure can be obtained from online edition

子、生物流体、生物膜和生物组织结构等存在相互作用, 由此产生的生物学效应影响二维材料在体内的行为和应用。因此, 深入了解纳米材料与生物体系之间的相互作用对于评估纳米材料的毒性及其相关的性质亦至关重要。

由于 VA 族单元素二维纳米材料具有独特的褶皱结构, 比表面积大, 它们可以与氨基酸、脂质等不同类型的小分子相互作用。带正电荷的酶类可以与带负电荷的黑磷产生静电相互作用, 这种作用会改变蛋白质构象以及黑磷性质, 从而导致酶结构损坏, 活性丧失^[19]。由于氢键、静电和疏水作用, 黑磷可与脂质分子的疏水部分自组装, 从而与脂质体双分子层相结合。锑烯中存在较多的离域 $5s/5p$ 轨道, 可以有效地与特定 mRNA 结合, 从而实现对 mRNA 的检测^[20]。

纳米材料进入体内后会不可避免地会与不同类型细胞发生相互作用。一般而言, 黑磷、砷烯等可以通过内吞、胞饮等途径被细胞摄取, 从而产生生物积累。黑磷被细胞摄取后定位于溶酶体和自噬体, 从而导致细胞一系列指标的变化。目前 Zhou 等^[18]已观察到, 黑磷可加速细胞内生物降解, 随之癌细胞内磷酸根阴离子急剧升高, 他们认为这与黑磷固有的细胞毒性和选择性化疗有关。此外, 癌细胞中黑磷快速降解会导致超氧化物歧化酶 (Superoxide Dismutase, SOD) 活性降低, 活性氧 (Reactive Oxygen Species, ROS) 水平升高。由于 ROS 过度产生, 人们可检测到与癌细胞中的细胞骨架改变、DNA 损伤、细胞周期停滞和凋亡相关的显著变化。

不过, 作为新兴的纳米材料, 人们对于 VA 族单元素二维纳米材料与生物体系的相互作用和生物学效应的认识依然处于较为初级的阶段。对于上述材料的慢性毒性研究还不够, 对于其与免疫系统之间的相互作用的理解仍不足。另外, 相比于黑磷, 人们对于砷、锑、铋二维纳米片的生物学效应认识仍然有限。这些都需要进一步探索与认知。

3 黑磷纳米材料

作为二维纳米材料家族的新成员, 具有可调带隙和高电荷载流子迁移率的黑磷在微电器件、光电器件、能源和催化剂等诸多领域中具有广阔的应用前景。黑磷由于毒性较低, 表面积较大, 物理、化学和生物活性优异^[21-22], 在生物医学方面的应用亦成为研究热点, 包括生物传感^[23-25]、光热疗法 (Photothermal Therapy, PTT)/光动力学疗法 (Photo-

dynamic Therapy, PDT)^[6,8-10]、药物控制释放^[26]和抗菌用途^[27-29]等。

3.1 黑磷的结构和性质

黑磷具有正交结构, 每个单元有八个磷原子, a_1 、 a_2 和 a_3 分别为 0.34、0.45 和 1.12 nm^[30]。黑磷的多层结构类似石墨, 由层层褶皱构成, 在每层中, 每个磷原子与三个相邻的磷原子形成共价键, 组成蜂窝状排列(图 2)。这些强共价键在锯齿形 x - y 方向上形成非平面双层结构, 每个磷原子以 sp^3 杂化形式存在^[31]。

黑磷独特的结构排列使其具有典型的面内各向异性特性, 包括光学特性^[30]、电导率^[32]、机械性能^[33-34]、热电特性^[35-36]和拓扑特征^[37]。相邻层的层间相互作用由于孤对电子的存在, 可以近似看作弱范德华力^[38-40]。其夹层之间的弱范德华力导致黑磷易于剥离。随着剥离程度不同, 人们可以改变黑磷层数, 从而调控其电子特性^[41-43]。

3.2 黑磷纳米材料的制备方法

黑磷纳米材料的广泛应用取决于制造方法的开发和优化。大规模、高质量和均匀合成黑磷纳米材料对其实际应用至关重要。其中, 以机械剥离和液相剥离为代表的自上而下(Top-down)的合成手段是合成黑磷纳米材料最常见的方法^[45-46]。

机械剥离的工作原理基于黑磷层间的弱范德华力^[47]。在此基础上可将剥离后的少层黑磷通过等离子刻蚀手段处理黑磷, 通过调整蚀刻时间来控制少

层黑磷的厚度, 最薄可减至单层。然而, 由于机械剥离效率低, 该方法难以大规模合成黑磷纳米材料^[48]。

液相剥离是另一种广泛用于制备超薄黑磷的方法。最初人们通过在有机溶剂如 N -甲基-2-吡咯烷酮(N -methyl-2-pyrrolidone, NMP)中剥离出黑磷纳米片^[49]; Guo 等^[45]使用超声辅助液相剥离法制备得到了平均尺寸为 670 nm, 厚度为 5~12 层的黑磷纳米片; Zhang 等^[47]使用类似手段制备黑磷量子点, 尺寸约为 4.9 nm, 厚度约为 1.9 nm。然而, 液相剥离法制备的黑磷悬浮液中黑磷含量仍然较低, 在剥离过程中通常使用对环境不友好的有机溶剂。同时, 黑磷的液相剥离通常需要长时间(10~20 h)超声处理过程, 易产生结构缺陷并导致黑磷尺寸变小^[50]。

除了自上而下的方法, 自下而上(Bottom-up)的策略(包括分子束外延、化学气相沉积、物理气相沉积和等离子体辅助热解生长等)也开始应用于黑磷纳米片、砷烯等 VA 族二维材料的制备。二维材料的形成源于晶体各向异性生长, 通常需要早期成核、岛状膨胀和完整成膜三个阶段。该类方法基于上述原理, 在原子尺度通过实现前驱体键断裂、吸附、迁移、中间体边缘附着和产物解吸附等一系列步骤, 从而合成大片少层黑磷。目前通过原位化学气相沉积法可在硅衬底上合成平均面积约 3 μm^2 、厚约 4 层的二维黑磷^[19]。除了硅之外, 单晶金属(如 Cu、Au 等)亦可被用作气相沉积衬底。通过此类方法得到的黑磷晶体结构较完整, 几乎无缺陷, 相比于自上而下方法得到的产物稳定性较好, 较适用于电化学传感器等需要大片少层黑磷的应用场景。但由于该类方法所用仪器设备成本较高、合成条件苛刻, 尚不能实现大规模、高质量合成。

3.3 黑磷纳米材料的表面改性

长期以来, 不稳定性一直是黑磷纳米材料实际应用的主要挑战。黑磷材料的不稳定性主要表现在降解和聚集上。目前, 人们已开发了多种方法来功能化黑磷表面, 包括使用溶剂壳、有机配体、聚合物和其他纳米材料。该功能化不仅可控制黑磷在周围环境、生物体液中的稳定性, 而且是控制其表面疏水性、电荷和缺陷的基础, 还可以有效提升黑磷纳米材料的生物相容性。

使用有机溶剂作为钝化层封装黑磷表面是最常见的物理保护途径, 是将黑磷与周围环境隔离的最简单手段。据报道^[51]黑磷在环己基-2-吡咯烷酮中非常稳定。尽管目前仍然缺乏溶剂化外壳对黑磷的生物效应影响的系统研究, 但这种封装非常有益于黑磷更进一步走向临床应用。

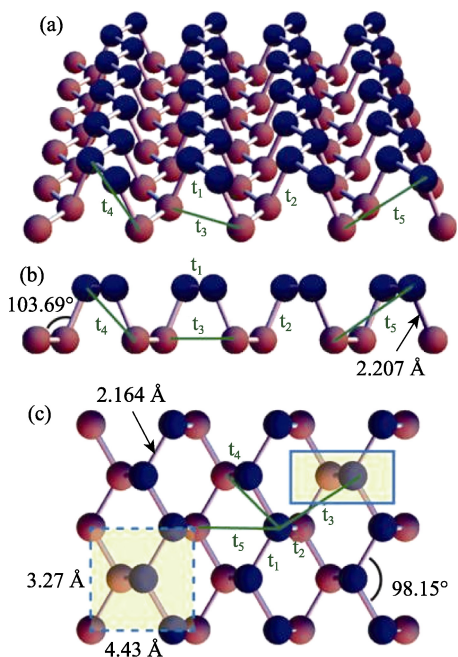


图 2 黑磷的结构^[44]

Fig. 2 Structure of black phosphorus^[44]

1 Å=0.1 nm; The color figures can be obtained from online edition

在使用黑磷量子点作为光热剂的早期研究中, 有机聚合物也已用于黑磷功能化。聚乙二醇(Polyethylene Glycol, PEG)和聚乳酸-羟基乙酸共聚物(Poly (lactic-co-glycolic Acid), PLGA)修饰均可显著增强黑磷量子点在生理条件下的稳定性和分散性, 而不会影响其优异的光热性能^[52-53]。此外, 聚合物修饰的黑磷量子点在各种细胞系中均表现出良好的生物相容性。研究指出, 黑磷与有机聚合物通过库仑相互作用的非共价修饰显著提高了样品在磷酸缓冲液和血清中的稳定性, 而未修饰的对应物通常在数小时后就出现降解^[54]。

使用其他二维材料覆盖黑磷薄片组成杂化体结构也可用作提高黑磷稳定性手段。各种二维材料层(包括 MoSe₂/WSe₂、六方氮化硼、石墨烯、MoS₂、SiO₂ 和 HfO₂)都已成功用于构建该类黑磷杂化体^[5,55-61]。

3.4 黑磷纳米材料的生物医学应用

与其他二维材料相比, 黑磷由于其独特的结构和卓越的性能, 更适合应用于生物领域^[18,52]。黑磷独特的结构使黑磷晶体能够在外力作用下轻松剥离至超薄纳米片。此外, 其独特的层相关带隙范围从 0.3 eV (体层)到 1.5 eV(单层), 使其光子吸收范围异常宽泛, 覆盖了紫外至近红外(NIR)区域^[11,18]。与其他二维材料(如 MoS₂ 和石墨烯)相比, 黑磷具有褶皱结构, 具有更大的表面积-体积比, 使其成为具有极高载药率的药物载体^[11]。最重要的是, 黑磷是一种低成本的元素单质材料, 可以很容易地与其他活性物质进行功能化或集成, 从而产生新颖、迷人的物理化学和生物特性。得益于上述优异特性, 黑磷已广泛应用于生物传感器、生物成像和光疗。

场效应晶体管(Field Effect Transistor, FET)生物传感器具有高度的小型化和集成化优势, 在生命科学领域引起极大关注。黑磷纳米片具有宽带隙范围和高载流子迁移率的优势, 是实现高性能 FET 传感的理想平台。Chen 等^[62]通过使用标记有金纳米颗粒-抗体偶联物的少层黑磷纳米片合成了基于黑磷的 FET 生物传感器。他们将黑磷纳米片机械剥离并用作 FET 中的传感/导电通道, 使用 Al₂O₃ 薄膜作为表面钝化的介电层, 用于保护黑磷通道免受水溶液中溶解氧的氧化降解, 同时固定金纳米颗粒标记的 IgG 抗体。由于抗体和抗原的特异性相互作用, IgG 抗原附着在黑磷 FET 生物传感器上明显产生负栅极电位, 相应地引起漏源电流的增加。该传感器可检测浓度在 10~500 ng·mL⁻¹ 范围内的 IgG 抗原(图 3), 证明黑磷作为 FET 生物传感器材料可高灵敏和选择性地检测生物标志物, 应用潜力巨大。

Wang 等^[11]通过改进机械剥离方法将黑磷制成黑磷纳米片, 然后用带正电荷的氨基化聚乙二醇(PEG-NH₂)通过静电吸附与黑磷纳米片结合, 提高其生物相容性和生理稳定性(图 4)。PEG 化的黑磷纳米片可以高效加载诊疗剂, 例如化疗药物 DOX 和 NIR 光敏剂花青素 Cy7。由于具有优异的生物相容性, 负载 DOX 的 PEG 化黑磷纳米片在体外和体内都具有更优的抗肿瘤作用, 同时生物安全性较好。利用 PEG 化黑磷纳米片可以实现光热、化疗和生物反应诱导的多重联合治疗。

Shao 等^[52]将负载有黑磷量子点(Black Phosphorus Quantum Dots, BPQDs)的 PLGA 分散液通过乳液溶剂蒸发法进行处理, 合成出粒径约 100 nm 的 BPQDs/PLGA 纳米球。疏水性的 PLGA 不仅隔离内部 BPQDs 与氧气和水以增强光热稳定性, 而且还可以控制 BPQDs 在生理环境中的降解速率, 从而显著提高其在生理环境中的光热性能。BPQDs/PLGA 没有明显的细胞毒性, 且具有良好的生物相容性, 完成其治疗功能后, PLGA 可以降解, 纳米球被破坏释放出 BPQDs, BPQDs 在体内环境缓慢降解生成无毒的磷酸盐(图 5)。此外, 该过程可有效避免体内磷元素局部失衡。

4 二维单元素砷、锑、铋纳米材料

4.1 砷烯的结构、性质、合成及生物医学应用

砷有多种同素异形体, 灰砷和黑砷是较为最常见的稳定结构^[63]。灰砷的晶体结构与石墨相似, 呈蜂窝状结构, 单层由六个砷原子形成的弯曲六角环组成^[64], 每一层灰砷最终以 ABC 堆积方式堆积成晶体(图 6(a))。灰砷具有明显的半金属性。黑砷的晶体结构与黑磷相似, 是一种平行排列的褶皱原

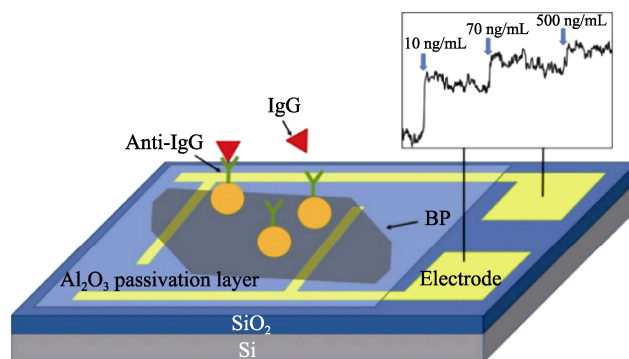


图 3 用于 IgG 检测的黑磷 FET 生物传感器示意图^[62]

Fig. 3 Schematic illustration of black phosphorus (BP) field effect transistor (FET) biosensor for IgG detection^[62]

The color figure can be obtained from online edition

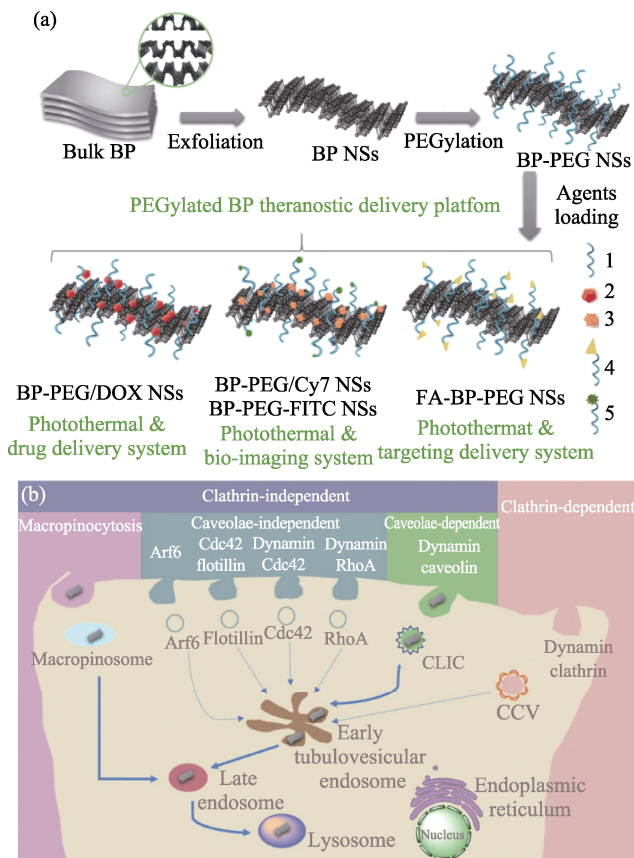


图 4 PEG 化黑磷纳米片的合成方法及作用机理^[11]
 Fig. 4 Synthesis method and mechanism of PEGylated black phosphorus nanosheets (BP NSs)^[11]
 The color figure can be obtained from online edition

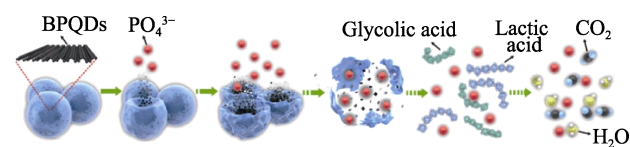


图 5 BPQDs/PLGA 纳米球在生理环境中的降解过程示意图^[52]
 Fig. 5 Schematic illustration of the degradation process of the PLGAlated black phosphorus quantum dots (BPQDs/PLGA) nanospheres in the physiological environment^[52]
 The color figure can be obtained from online edition

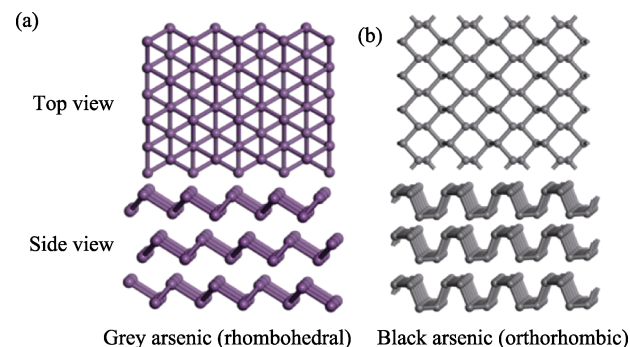


图 6 灰砷(a)和黑砷(b)原子结构的俯视图和侧视图^[64]
 Fig. 6 Top and side views of the atomic structures of grey arsenic (a) and black arsenic (b)^[64]

子层通过范德华力相互作用形成的分层正交结构(图 6(b))。黑砷具有极端的面内电子和热特性各向异性^[63]。灰砷和黑砷都具有层状结构,因此可以通过剥离或外延生长法制备超薄二维薄片。

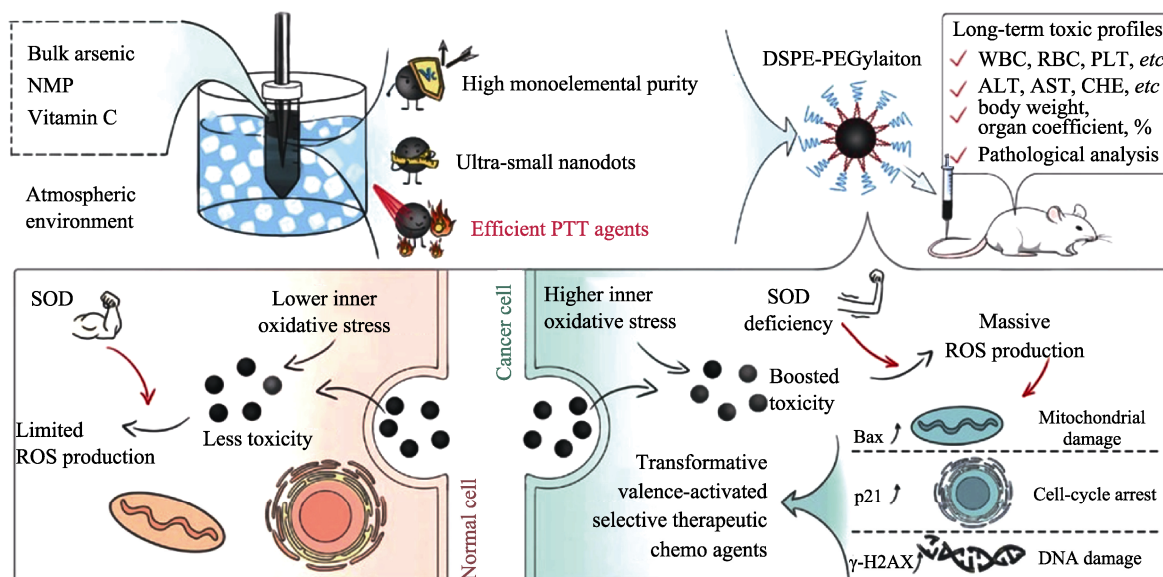
和黑磷纳米片类似,砷纳米片暴露在空气中其晶体结构会被严重破坏,化学成分亦会改变,极大地阻碍其保存和表征。因此人们利用若干方法来钝化和保护砷纳米片免受空气中 H_2O 和 O_2 的影响。研究表明,部分功能性聚合物可以有效抑制环境空气中灰砷纳米片的降解^[65]。聚合物钝化法极大地提高了在大气环境中保存和转移灰砷纳米片的便利性,促进了器件制造和样品表征。除此之外,非水液相剥离法制备的砷纳米片储存于有机溶剂中时具有相对较高的稳定性,在二甲基亚砜中超声处理制备的灰砷纳米片在原溶剂中储存 10 d 后仍可保持原有的光学性质^[65]。

目前制备二维砷烯的方法包括外延生长、机械剥离和液相剥离^[66]。机械剥离制备的二维砷烯具有工艺成本低、合成方便、污染较小等优点。目前可以用机械剥离合成出厚度约为 5.6 nm、直径最小可达 220 nm 的砷烯^[17]。但其良品率相对较低,控制层厚、形状和横向尺寸的能力有限。因此,不适用于大批量生产厚度和横向尺寸可控的二维砷烯。相比之下,液相剥离可用于大量制备产物,但由于溶剂分子吸附、高能过程和离子相互作用,通过液相剥离获得的二维砷烯的性能通常不如机械剥离或外延生长获得的砷烯。

Liu 等^[67]使用液相剥离法辅以维生素 C 作为抗氧化剂合成高纯度的砷烯纳米点(Arsenic Nanodots, AsNDs),并使用 PEG 对量子点进行修饰,得到了具有高单元素砷纯度的生物相容性 PEG 化砷纳米点(AsNDs@PEG),可选择性地有效治疗实体瘤,其对癌细胞和正常细胞具有明显不同的作用效果。其固有的选择性杀伤作用与肿瘤细胞中的高氧化应激密切相关,这导致砷的价态从毒性较小的 0 价转变为毒性较强的高价态,从而使肿瘤细胞内产生大量 ROS,清除 ROS 的 SOD 活性降低,进而导致线粒体损伤、细胞周期停滞和 DNA 损伤(图 7)。此外,AsNDs@PEG 与抗癌药物 β -榄香烯联合用药时,可实现协同抗肿瘤效果,有助于消融肿瘤,不易复发。

4.2 锑、铋二维单元素纳米材料

锑有三种常见的同素异形体(灰锑、黑锑和无定形锑)。其中灰锑具有类似灰砷的菱面体结构,在上述同素异形体中最稳定,具有典型的半金属性。目

图 7 AsNDs@PEG 的制备以及应用于正常细胞和癌细胞的示意图^[67]Fig. 7 Schematic illustration of the preparation of PEGylated arsenic nanodots (AsNDs@PEG) and their application to normal and cancer cells^[67]

The color figure can be obtained from online edition

前在理论计算指导下, 可通过机械裂解、物理气相沉积和液相剥离等方法将灰锑剥离成锑烯^[63], 其中通过机械裂解得到的锑烯纳米片可薄至约 5.6 nm、直径约 340 nm^[17]。

Tao 等^[68]使用超声液相剥离的手段制备了锑烯量子点(图 8), 并用 PEG 对锑烯量子点进行表面改性, 从而显著提高了其在生理介质中的生物相容性和稳定性。实验表明, 制备的 PEG 修饰的锑烯量子点在没有明显毒性的同时, 具有优异的 NIR 光热性能, 光热转换效率高于其他纳米光热试剂(如石墨烯、Au、MoS₂ 和黑磷等)。为小鼠注入 PEG 修饰的锑烯量子点并经过 NIR 照射治疗后, 肿瘤组织出现明显消融, 生长可忽略不计(图 8)。

铋只有一种稳定的存在形式, 具有类似灰锑的菱面体结构, 与其他同族元素相比金属性更明显。目前与铋元素相关的生物方面的应用大多基于铋纳米颗粒^[69], 而对于二维铋烯的研究目前仍然较少。据报道, 实验制备二维铋烯的方法是机械裂解、物理气相沉积和液相剥离^[66]。

Wang 等^[70]受液氮低温剥离策略启发, 通过水分子介导的冻融过程和硼氢化钠还原来对铋晶体进行插层和剥离, 从而高效率合成少层二维铋烯(图 9)。该方法可将铋晶体剥离成直径约 200 nm, 平均厚度约为 14 nm 的薄片。在此基础上, 作者用牛血清白蛋白(Bovine Serum Albumin, BSA)修饰二维铋烯, 构建了由光声成像和计算机断层扫描成像引导的协

同光治疗的诊疗纳米平台。该诊疗平台在近红外生物窗口中具有良好的光学性能, 并且可以通过红光激发以产生 ROS, 从而能够应用于多种光疗环境(包括 PTT 疗法和 PDT 疗法)。同时, 利用铋固有的理想光吸收和强 X 射线衰减的优势, 可以在光声(Photoacoustic Imaging, PAI)/计算机断层扫描(Computed Tomography, CT)引导的多模态成像的指导下进行双光子成像及治疗。

5 挑战与展望

本文从分类、一般特性和生物医学应用等方面总结了 VA 族单元素纳米材料的最新进展。VA 族单元素纳米材料在生物医学领域拥有巨大应用潜力, 但它们的形态和尺寸仍难以调控, 导致其应用受限。除此之外, 人们对其性能研究仍然不足, 应用开发还远未成熟。VA 族单元素纳米材料在后续研究中可能面临以下挑战。

1)制备厚度均匀和层数可控的 VA 族单元素纳米材料仍然是一大挑战。目前人们对于黑磷纳米材料的合成仅实现部分调控, 对于砷烯、锑烯和铋烯的可控合成依然处于初级阶段。除此之外, 目前常用的二维材料制备过程通常涉及有机溶剂, 产生有毒气体; 液相剥离虽然较为方便, 但产物的厚度和尺寸不可控, 需要进一步优化实验条件。因此, 开发环境友好、低成本的实验方法用于生产大规模、高产、

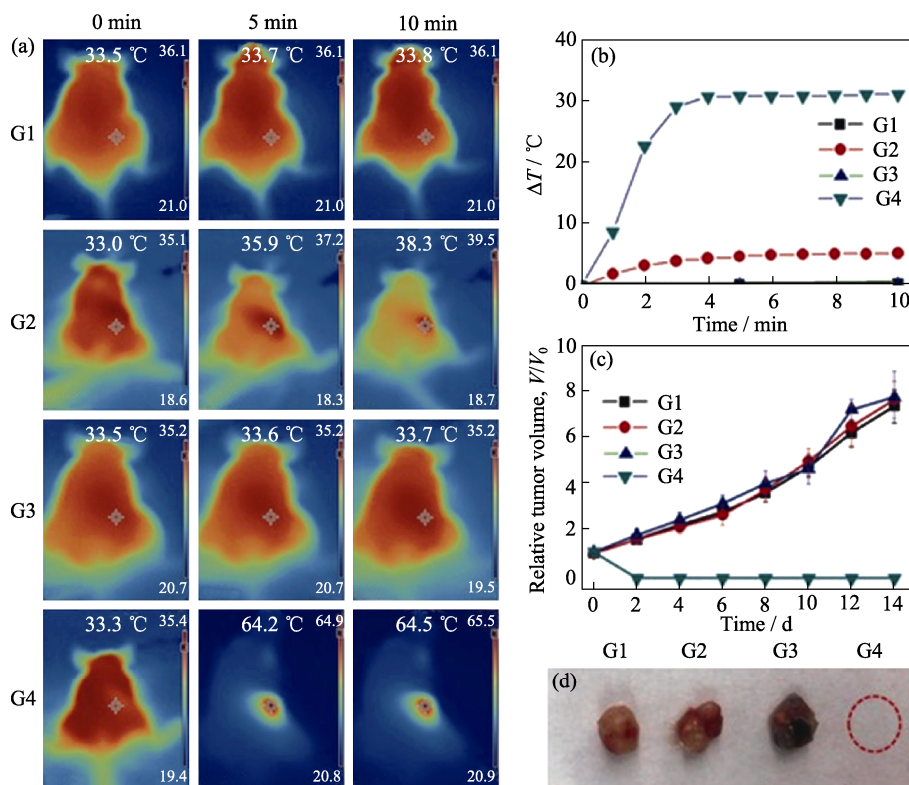


图 8 PEG 修饰的铋烯量子点的光热治疗效果

Fig. 8 Photothermal effects of PEG-modified antimonene quantum dots

(a) Infrared images of tumor-bearing mice under different treatments. (G1: saline; G2: NIR only; G3: PEG-modified antimonene quantum dots; G4: PEG-modified antimonene quantum dots + NIR (808 nm , $1\text{ W}\cdot\text{cm}^{-2}$)); (b) Temperature changes at the tumor site; (c) Relative tumor volume; (d) Representative images of tumors harvested at 14 d^[68]

The color figure can be obtained from online edition

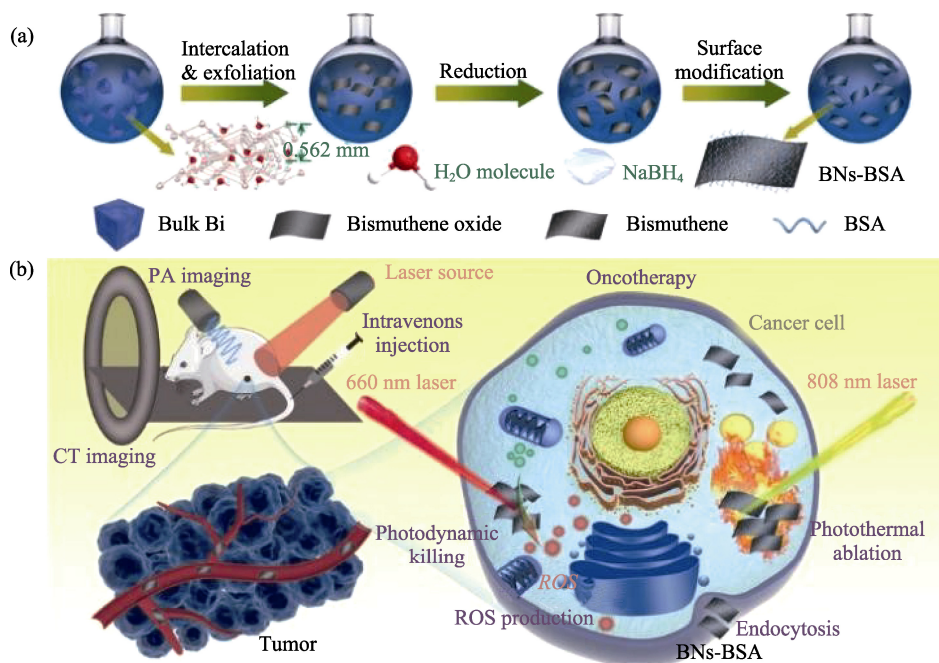
图 9 二维多功能铋纳米片的合成、BSA 表面修饰以及多模式 PA/CT 成像引导的光子癌症治疗(协同 PTT 和 PDT)示意图^[70]

Fig. 9 Schematic illustration of synthetic procedure of 2D multifunctional bismuthene and followed surface modification with bovine serum albumin (BSA), and underlying biomedical applications in multimodal photoacoustic imaging (PAI)/computed tomography (CT) imaging guided photonic cancer treatment (synergistic Photothermal Therapy (PTT) and Photodynamic Therapy (PDT))^[70]

The color figure can be obtained from online edition

可控制备二维单元素材料, 将有助于其更广泛的应用。

2) 单元素二维材料的环境不稳定性仍需提高。易聚集、降解快、稳定性不足限制了单元素二维材料在生物体内的应用, 需进一步加以解决。二维材料的环境不稳定性是一把双刃剑: 正因其具有可降解性, 单元素二维纳米材料在生物医学领域中的应用具有优势; 而降解过快又会限制现有纳米系统的治疗效果。因此, 制备降解速率可调的功能化单元素二维材料以实现最佳治疗效果和最低全身毒性极为重要。

3) VA 族单元素二维纳米材料临床转化和商业化目前仍然面临较为复杂的问题和挑战。虽然这类材料具有优异的生物降解性和生物相容性, 但目前尚未进行临床试验, 无法确认其在人体中的生物安全性。建立完善的生物安全评价机制和实现材料的大规模可控制备是 VA 族单元素二维纳米材料真正应用于临床和商业化的重中之重。

4) 具体到特定的应用场景, VA 族单元素二维纳米材料目前仍有大量问题需要解决。之前报道的基于 VA 族单元素二维纳米材料的生物医学应用大部分局限于癌症相关疾病。与其他二维纳米材料相比, VA 族单元素二维纳米材料的生物传感探索仍处于起步阶段, 以此为基础开发的相关 FET 生物传感器尚未被广泛用于生物样品的实时检测, 目前仅限于体外样品的检测。除此之外, 对于 VA 族单元素二维纳米材料, 目前尚不清楚它们的生理和药理机制(如慢性毒性研究等), 需科研工作者的持续努力。

尽管存在上述挑战, 对 VA 族单元素纳米材料的探索却在不断取得重大进展。可以肯定的是, 深入研究其将给纳米医学、化学生物学等诸多领域带来持续突破, 有望很快造福人类。

参考文献:

- [1] HUANG H, FENG W, CHEN Y. Two-dimensional biomaterials: material science, biological effect and biomedical engineering applications. *Chemical Society Reviews*, 2021, **50(20)**: 11381–11485.
- [2] WANG C, ZHAN Y, WANG Z. TiO₂, MoS₂, and TiO₂/MoS₂ heterostructures for use in organic dyes degradation. *Chemistry-Select*, 2018, **3(6)**: 1713–1718.
- [3] LIANG B, ZHANG W. BN nanosheet modified SnO materials for enhancing photocatalytic properties. *International Journal of Materials Research*, 2020, **111(2)**: 177–182.
- [4] DUAN S F, TAO C L, GENG Y Y, *et al.* Phosphorus-doped isotype g-C₃N₄/g-C₃N₄: an efficient charge transfer system for photoelectrochemical water oxidation. *ChemCatChem*, 2019, **11(2)**: 729–736.
- [5] LI W, LIU D, YANG N, *et al.* Molybdenum diselenide-black phosphorus heterostructures for electrocatalytic hydrogen evolution. *Applied Surface Science*, 2019, **467**: 328–334.
- [6] WU Q, CHEN G, GONG K, *et al.* MnO₂-laden black phosphorus for MRI-guided synergistic PDT, PTT, and chemotherapy. *Matter*, 2019, **1(2)**: 496–512.
- [7] HUANG H, XIAO Q, WANG J, *et al.* Black phosphorus: a two-dimensional reductant for *in situ* nanofabrication. *npj 2D Materials and Applications*, 2017, **1**: 20–8.
- [8] JANA D, JIA S R, BINDRA A K, *et al.* Clearable black phosphorus nanoconjugate for targeted cancer phototheranostics. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2020, **12(16)**: 18342–18351.
- [9] QI F, JI P, CHEN Z, *et al.* Photosynthetic cyanobacteria-hybridized black phosphorus nanosheets for enhanced tumor photodynamic therapy. *Small*, 2021, **17(42)**: 2102113–9.
- [10] LIU J, YI K, ZHANG Q, *et al.* Strong penetration-induced effective photothermal therapy by exosome-mediated black phosphorus quantum dots. *Small*, 2021, **17(49)**: 2104585–9.
- [11] OUYANG J, FENG C, ZHANG X, *et al.* Black phosphorus in biological applications: evolutionary journey from monoelemental materials to composite materials. *Accounts of Materials Research*, 2021, **2(7)**: 489–500.
- [12] LATIFF N M, MAYORGA-MARTINEZ C C, SOFER Z, *et al.* Cytotoxicity of phosphorus allotropes (black, violet, red). *Applied Materials Today*, 2018, **13**: 310–319.
- [13] LATIFF N M, TEO W Z, SOFER Z, *et al.* The cytotoxicity of layered black phosphorus. *Chemistry-a European Journal*, 2015, **21(40)**: 13991–13995.
- [14] LI Q, HUANG H, CHEN Z, *et al.* Thickness-dependent structural stability and anisotropy of black phosphorus. *Advanced Electronic Materials*, 2019, **5(3)**: 1800712–5.
- [15] ZHAO Y, WANG H, HUANG H, *et al.* Surface coordination of black phosphorus for robust air and water stability. *Angewandte Chemie International Edition*, 2016, **55(16)**: 5003–5007.
- [16] KIM J, BAEK S K, KIM K S, *et al.* Long-term stability study of graphene-passivated black phosphorus under air exposure. *Current Applied Physics*, 2016, **16(2)**: 165–169.
- [17] CHIA H L, LATIFF N M, GUSMAO R, *et al.* Cytotoxicity of shear exfoliated pnictogen (As, Sb, Bi) nanosheets. *Chemistry-a European Journal*, 2019, **25(9)**: 2242–2249.
- [18] ZHOU W, PAN T, CUI H, *et al.* Black phosphorus: bioactive nanomaterials with inherent and selective chemotherapeutic effects. *Angewandte Chemie-International Edition*, 2019, **58(3)**: 769–774.
- [19] QU G, XIA T, ZHOU W, *et al.* Property-activity relationship of black phosphorus at the nano-bio interface: from molecules to organisms. *Chemical Reviews*, 2020, **120(4)**: 2288–2346.
- [20] XUE T, LIANG W, LI Y, *et al.* Ultrasensitive detection of miRNA with an antimonene-based surface plasmon resonance sensor. *Nature Communications*, 2019, **10**: 28–9.
- [21] DENG N, TIAN H, ZHANG J, *et al.* Black phosphorus junctions and their electrical and optoelectronic applications. *Journal of Semiconductors*, 2021, **42(8)**: 081001–13.

- [22] HAN R, FENG S, SUN D, *et al.* Properties and photodetector applications of two-dimensional black arsenic phosphorus and black phosphorus. *Science China-Information Sciences*, 2021, **64(4)**: 140402–14.
- [23] ZHOU L, LIU C, SUN Z, *et al.* Black phosphorus based fiber optic biosensor for ultrasensitive cancer diagnosis. *Biosensors & Bioelectronics*, 2019, **137**: 140–147.
- [24] SRIVASTAVA A, VERMA A, DAS R, *et al.* A theoretical approach to improve the performance of SPR biosensor using MXene and black phosphorus. *Optik*, 2020, **203**: 163430.
- [25] SU M, CHEN X, TANG L, *et al.* Black phosphorus (BP)-graphene guided-wave surface plasmon resonance (GWSPR) biosensor. *Nanophotonics*, 2020, **9(14)**: 4265–4272.
- [26] PENG F, ZHAO F, SHAN L, *et al.* Black phosphorus nanosheets-based platform for targeted chemo-photothermal synergistic cancer therapy. *Colloids and Surfaces B-Biointerfaces*, 2021, **198**: 111467–13.
- [27] AKSOY I, KUCUKKECECI H, SEVGI F, *et al.* Photothermal antibacterial and antibiofilm activity of black phosphorus/gold nanocomposites against pathogenic bacteria. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2020, **12(24)**: 26822–26831.
- [28] ZHANG D, LIU H M, SHU X, *et al.* Nanocopper-loaded black phosphorus nanocomposites for efficient synergistic antibacterial application. *Journal of Hazardous Materials*, 2020, **393**: 122317–9.
- [29] LIU W, ZHU Y, LIU Q, *et al.* 2D black phosphorus-based cytomembrane mimics with stimuli-responsive antibacterial action inspired by endotoxin-associated toxic behavior. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2021, **13(36)**: 43820–43829.
- [30] JING Y, TANG Q, HE P, *et al.* Small molecules make big differences: molecular doping effects on electronic and optical properties of phosphorene. *Nanotechnology*, 2015, **26(9)**: 095201–9.
- [31] XIA F, WANG H, JIA Y. Rediscovering black phosphorus as an anisotropic layered material for optoelectronics and electronics. *Nature Communications*, 2014, **5**: 4458–6.
- [32] QIAO J, KONG X, HU Z, *et al.* High-mobility transport anisotropy and linear dichroism in few-layer black phosphorus. *Nature Communications*, 2014, **5**: 4475–7.
- [33] WEI Q, PENG X. Superior mechanical flexibility of phosphorene and few-layer black phosphorus. *Applied Physics Letters*, 2014, **104(25)**: 251915–5.
- [34] XU F, MA H, LEI S, *et al.* *In situ* TEM visualization of superior nanomechanical flexibility of shear-exfoliated phosphorene. *Nanoscale*, 2016, **8(28)**: 13603–13610.
- [35] LV H Y, LU W J, SHAO D F, *et al.* Enhanced thermoelectric performance of phosphorene by strain-induced band convergence. *Physical Review B*, 2014, **90(8)**: 085433–8.
- [36] FEI R, FAGHANINIA A, SOKLASKI R, *et al.* Enhanced thermoelectric efficiency via orthogonal electrical and thermal conductances in phosphorene. *Nano Letters*, 2014, **14(11)**: 6393–6399.
- [37] EZAWA M. Topological origin of quasi-flat edge band in phosphorene. *New Journal of Physics*, 2014, **16**: 115004–13.
- [38] SANSONE G, MASCHIO L, USVYAT D, *et al.* Toward an accurate estimate of the exfoliation energy of black phosphorus: a periodic quantum chemical approach. *Journal of Physical Chemistry Letters*, 2016, **7(1)**: 131–136.
- [39] SHULENBURGER L, BACZEWSKI A D, ZHU Z, *et al.* The nature of the inter layer interaction in bulk and few-layer phosphorus. *Nano Letters*, 2015, **15(12)**: 8170–8175.
- [40] APPALAKONDAIAH S, VAITHEESWARAN G, LEBEGUE S, *et al.* Effect of van der Waals interactions on the structural and elastic properties of black phosphorus. *Physical Review B*, 2012, **86(3)**: 035105–9.
- [41] KANG J, WELLS S A, WOOD J D, *et al.* Stable aqueous dispersions of optically and electronically active phosphorene. *Proceeding of The National Academy of Sciences of The United States of America*, 2016, **113(42)**: 11688–11693.
- [42] TAN Z, YIN Y, GUO X, *et al.* Natural organic matter inhibits aggregation of few-layered black phosphorus in mono- and divalent-electrolyte solutions. *Environmental Science-Nano*, 2019, **6(2)**: 599–609.
- [43] CASTELLANOS-GOMEZ A, VICARELLI L, PRADA E, *et al.* Isolation and characterization of few-layer black phosphorus. *2D Materials*, 2014, **1(2)**: 025001.
- [44] LIU H, NEAL A T, ZHU Z, *et al.* Phosphorene: an unexplored 2D semiconductor with a high hole mobility. *ACS Nano*, 2014, **8(4)**: 4033–4041.
- [45] GUO Z, ZHANG H, LU S, *et al.* From black phosphorus to phosphorene: basic solvent exfoliation, evolution of Raman scattering, and applications to ultrafast photonics. *Advanced Functional Materials*, 2015, **25(45)**: 6996–7002.
- [46] YAN K, LEE H W, GAO T, *et al.* Ultrathin two-dimensional atomic crystals as stable interfacial layer for improvement of lithium metal anode. *Nano Letters*, 2014, **14(10)**: 6016–1022.
- [47] ZHANG X, XIE H, LIU Z, *et al.* Black phosphorus quantum dots. *Angewandte Chemie International Edition*, 2015, **54(12)**: 3653–3657.
- [48] WOOD J D, WELLS S A, JARIWALA D, *et al.* Effective passivation of exfoliated black phosphorus transistors against ambient degradation. *Nano Letters*, 2014, **14(12)**: 6964–6970.
- [49] KANG J, WOOD J D, WELLS S A, *et al.* Solvent exfoliation of electronic-grade, two-dimensional black phosphorus. *ACS Nano*, 2015, **9(4)**: 3596–3604.
- [50] BATMUNKH M, BAT-ERDENE M, SHAPTER J G. Phosphorene and phosphorene-based materials-prospects for future applications. *Advanced Materials*, 2016, **28(39)**: 8586–8617.
- [51] HANLON D, BACKES C, DOHERTY E, *et al.* Liquid exfoliation of solvent-stabilized few-layer black phosphorus for applications beyond electronics. *Nature Communications*, 2015, **6**: 8563–11.
- [52] SHAO J, XIE H, HUANG H, *et al.* Biodegradable black phosphorus-based nanospheres for *in vivo* photothermal cancer therapy. *Nature Communications*, 2016, **7**: 12967–13.
- [53] WANG M, LIANG Y, LIU Y, *et al.* Ultrasmall black phosphorus quantum dots: synthesis, characterization, and application in cancer treatment. *Analyst*, 2018, **143(23)**: 5822–5833.
- [54] KUMAR V, BRENT J R, SHORIE M, *et al.* Nanostructured aptamer-functionalized black phosphorus sensing platform for

- label-free detection of myoglobin, a cardiovascular disease biomarker. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2016, **8(35)**: 22860–22868.
- [55] WAN B, YANG B, WANG Y, *et al.* Enhanced stability of black phosphorus field-effect transistors with SiO₂ passivation. *Nanotechnology*, 2015, **26(43)**: 435702–6.
- [56] ZHANG L, OUYANG G. Size-dependent interface thermal conductance in black phosphorus/SiO₂ heterojunctions. *Journal of Physics D-Applied Physics*, 2019, **52(2)**: 025302–19.
- [57] ABDERRAHMANE A, WOO C, KO P J. Black phosphorus/molybdenum diselenide heterojunction-based photodetector. *Journal of Electronic Materials*, 2021, **50(10)**: 5713–5720.
- [58] RUBIO-BOLLINGER G, GUERRERO R, DE LARA D P, *et al.* Enhanced visibility of MoS₂, MoSe₂, WSe₂ and black-phosphorus: making optical identification of 2D semiconductors easier. *Electronics*, 2015, **4(4)**: 847–856.
- [59] JIANG X, ZHANG M, LIU L, *et al.* Multifunctional black phosphorus/MoS₂ van der Waals heterojunction. *Nanophotonics*, 2020, **9(8)**: 2487–2493.
- [60] ZHU J, ZHANG J, XU S, *et al.* Unintentional doping effects in black phosphorus by native vacancies in h-BN supporting layer. *Applied Surface Science*, 2017, **402**: 175–181.
- [61] AVSAR A, TAN J Y, LUO X, *et al.* van der Waals bonded Co/h-BN contacts to ultrathin black phosphorus devices. *Nano Letters*, 2017, **17(9)**: 5361–5367.
- [62] CHEN Y, REN R, PU H, *et al.* Field-effect transistor biosensors with two-dimensional black phosphorus nanosheets. *Biosensors & Bioelectronics*, 2017, **89**: 505–510.
- [63] ZHANG S, GUO S, CHEN Z, *et al.* Recent progress in 2D group-VA semiconductors: from theory to experiment. *Chemical Society Reviews*, 2018, **47(3)**: 982–1021.
- [64] HU Y, LIANG J, XIA Y, *et al.* 2D arsenene and arsenic materials: fundamental properties, preparation, and applications. *Small*, 2022, **18**: 2104556–25.
- [65] TAO W, KONG N, JI X, *et al.* Emerging two-dimensional monoelemental materials (Xenes) for biomedical applications. *Chemical Society Reviews*, 2019, **48(11)**: 2891–2912.
- [66] ARES P, PALACIOS J J, ABELLAN G, *et al.* Recent progress on antimonene: a new bidimensional material. *Advanced Materials*, 2018, **30(2)**: 1703771–27.
- [67] LIU C, SUN S, FENG Q, *et al.* Arsenene nanodots with selective killing effects and their low-dose combination with ss-elenene for cancer therapy. *Advanced Materials*, 2021, **33(37)**: 2102054–14.
- [68] TAO W, JI X, XU X, *et al.* Antimonene quantum dots: synthesis and application as near-infrared photothermal agents for effective cancer therapy. *Angewandte Chemie International Edition*, 2017, **56(39)**: 11896–11900.
- [69] LIU C, SHIN J, SON S, *et al.* Pnictogens in medicinal chemistry: evolution from erstwhile drugs to emerging layered photonic nanomedicine. *Chemical Society Reviews*, 2021, **50(4)**: 2260–2279.
- [70] WANG Y, FENG W, CHANG M, *et al.* Engineering 2D multifunctional ultrathin bismuthene for multiple photonic nanomedicine. *Advanced Functional Materials*, 2021, **31(6)**: 2005093–12.