

低维材料与器件丛书

成会明 总主编

NANOMEDICINE WITH LOW DIMENSIONAL  
INORGANIC NANOMATERIALS

# 低维无机材料与 纳米生物医学

刘庄程亮 著



科学出版社



## 刘庄

苏州大学教授。2004年在北京大学获学士学位，2008年在美国斯坦福大学获博士学位，2009年加入苏州大学功能纳米与软物质研究院。近年来在纳米生物材料与肿瘤纳米技术领域从事研究，获教育部“长江学者”特聘教授（2018）、国家杰出青年科学基金（2015）、国家“万人计划”领军人才（2017）等。发表学术论文250余篇，总引用超过34000次，*H*因子92。2015年起连续入选美国科睿唯安公布的“全球高被引科学家名单”（化学、材料科学）。担任生物材料领域国际著名期刊 *Biomaterials* 副主编。曾获得江苏省科学技术奖一等奖（第一完成人）、2017年度 *Biomaterials Science Lectureship*、英国皇家化学会会士等荣誉。



## 程亮

苏州大学研究员。从事功能纳米材料的设计及其在生物医学成像和癌症联合治疗等方面的应用研究。共发表学术论文120余篇，论文总引用9600余次，*H*因子52。研究成果先后受到 *C&EN*, *Materials Views*, *Materials Views China* 和 *X-MOL* 等众多媒体和网站的亮点报道，多次应邀参加国际学术会议并做邀请报告。获得国家自然科学基金面上项目、江苏省自然科学基金优秀青年基金、苏州大学东吴学者等资助。2017年入选美国科睿唯安公布的材料科学领域“全球高被引科学家名单”。



科学出版社互联网入口



本书彩图及更多资源请扫码

科学出版社

电话：(010) 64019769

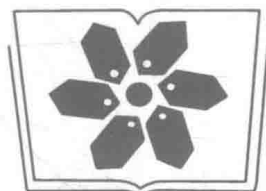
E-mail: wengjingyi@mail.sciencep.com

销售分类建议：新材料/纳米生物医学

www.sciencep.com



定价：128.00 元



中国科学院科学出版基金资助出版

低维材料与器件丛书

成会明 总主编

# 低维无机材料与纳米生物医学

刘 庄 程 亮 著

科学出版社

北 京

## 内 容 简 介

本书为“低维材料与器件丛书”之一。全书主要介绍多种低维无机纳米材料在生物医学中的应用,涉及的材料体系包括无机半导体量子点、贵金属纳米结构、磁性纳米材料、介孔纳米载体、稀土上转换发光纳米材料、生物矿化无机纳米材料、低维碳基纳米材料和过渡金属硫族化合物纳米材料。简要介绍了常见低维无机纳米材料的制备方法、表面修饰策略,同时详细介绍了低维无机纳米材料在生物检测、生物成像、肿瘤治疗及生物安全性等方面的应用和最新研究成果。内容涵盖了典型低维无机纳米材料的合成、表面修饰、生物应用及发展趋势。

本书适合纳米生物材料、纳米医学以及其他相关领域的研发人员、管理和生产技术人员、生物医学工作者、材料应用者等阅读,也适合作研究生、大专院校学生的专业教材。

### 图书在版编目(CIP)数据

低维无机材料与纳米生物医学/刘庄,程亮著. —北京:科学出版社, 2018.7

(低维材料与器件丛书/成会明总主编)

ISBN 978-7-03-058174-7

I. ①低… II. ①刘… ②程… III. ①无机材料-纳米材料-应用-生物医学工程-研究 IV. ①TB383

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2018)第 140843 号

责任编辑:翁靖一/责任校对:樊雅琼

责任印制:肖兴/封面设计:耕者设计工作室

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

中国科学院印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2018年7月第一版 开本:720×1000 1/16

2018年7月第一次印刷 印张:20 1/2

字数:394 000

定价:128.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

中国科学院院长白春礼院士题

论低能并筑器件  
致广大而尽精微

白春礼

戊戌暮月

# 低维材料与器件丛书

## 编委会

总主编：成会明

常务副总主编：俞书宏

副总主编：李玉良 谢毅 康飞宇 谢素原 张跃

编委(按姓氏汉语拼音排序)：

胡文平	康振辉	李勇军	廖庆亮	刘碧录	刘畅
刘岗	刘天西	刘庄	马仁敏	潘安练	彭海琳
任文才	沈洋	孙东明	汤代明	王荣明	伍晖
杨柏	杨全红	杨上峰	杨震	张锦	张立
张强	张莹莹	张跃钢	张忠	朱嘉琦	邹小龙

## 总 序

人类社会的发展水平，多以材料作为主要标志。在我国近年来颁发的《国家创新驱动发展战略纲要》、《国家中长期科学和技术发展规划纲要（2006—2020年）》、《“十三五”国家科技创新规划》和《中国制造2025》中，材料都是重点发展的领域之一。

随着科学技术的不断进步和发展，人们对信息、显示和传感等各类器件的要求越来越高，包括高性能化、小型化、多功能、智能化、节能环保，甚至自驱动、柔性可穿戴、健康全时监/检测等。这些要求对材料和器件提出了巨大的挑战，各种新材料、新器件应运而生。特别是自20世纪80年代以来，科学家们发现和制备出一系列低维材料（如零维的量子点、一维的纳米管和纳米线、二维的石墨烯和石墨炔等新材料），它们具有独特的结构和优异的性质，有望满足未来社会对材料和器件多功能化的要求，因而相关基础研究和应用技术的发展受到了全世界各国政府、学术界、工业界的高度重视。其中富勒烯和石墨烯这两种低维碳材料还分别获得了1996年诺贝尔化学奖和2010年诺贝尔物理学奖。由此可见，在新材料中，低维材料占据了非常重要的地位，是当前材料科学的研究前沿，也是材料科学、软物质科学、物理、化学、工程等领域的重要交叉，其覆盖面广，包含了很多基础科学问题和关键技术问题，尤其在结构上的多样性、加工上的多尺度性、应用上的广泛性等使该领域具有很强的生命力，其研究和应用前景极为广阔。

我国是富勒烯、量子点、碳纳米管、石墨烯、纳米线、二维原子晶体等低维材料研究、生产和应用开发的大国，科研工作者众多，每年在这些领域发表的学术论文和授权专利的数量已经位居世界第一，相关器件应用的研究与开发也方兴未艾。在这种大背景和环境，及时总结并编撰出版一套高水平、全面、系统地反映低维材料与器件这一国际学科前沿领域的基础科学原理、最新研究进展及未来发展和应用趋势的系列学术著作，对于形成新的完整知识体系，推动我国低维材料与器件的发展，实现优秀科技成果的传承与传播，推动其在新能源、信息、光电、生命健康、环保、航空航天等战略新兴领域的应用开发具有划时代的意义。

为此，我接受科学出版社的邀请，组织活跃在科研第一线的三十多位优秀科学家积极撰写“低维材料与器件丛书”，内容涵盖了量子点、纳米管、纳米线、石墨烯、石墨炔、二维原子晶体、拓扑绝缘体等低维材料的结构、物性及其制备方法，并全面探讨了低维材料在信息、光电、传感、生物医用、健康、新能源、环

境保护等领域的应用，具有学术水平高、系统性强、涵盖面广、时效性高和引领性强等特点。本套丛书的特点鲜明，不仅全面、系统地总结和归纳了国内外在低维材料与器件领域的优秀科研成果，展示了该领域研究的主流和发展趋势，而且反映了编著者在各自研究领域多年形成的大量原始创新研究成果，将有利于提升我国在这一前沿领域的学术水平和国际地位、创造战略新兴产业，并为我国产业升级、提升国家核心竞争力提供学科基础。同时，这套丛书的成功出版将使更多的年轻研究人员和研究生获取更为系统、更前沿的知识，有利于低维材料与器件领域青年人才的培养。

历经一年半的时间，这套“低维材料与器件丛书”即将问世。在此，我衷心感谢李玉良院士、谢毅院士、俞书宏教授、谢素原教授、张跃教授、康飞宇教授、张锦教授等诸位专家学者积极热心的参与，正是在大家认真负责、无私奉献、齐心协力下才顺利完成了丛书各分册的撰写工作。最后，也要感谢科学出版社各级领导和编辑，特别是翁靖一编辑，为这套丛书的策划和出版所做出的一切努力。

材料科学创造了众多奇迹，并仍然在创造奇迹。相比于常见的基础材料，低维材料是高新技术产业和先进制造业的基础。我衷心地希望更多的科学家、工程师、企业家、研究生投身于低维材料与器件的研究、开发及应用行列，共同推动人类科技文明的进步！



成会明

中国科学院院士，发展中国家科学院院士  
清华大学，清华-伯克利深圳学院，低维材料与器件实验室主任  
中国科学院金属研究所，沈阳材料科学国家研究中心先进炭材料研究部主任

*Energy Storage Materials* 主编

*SCIENCE CHINA Materials* 副主编



# 前 言

纳米材料尤其是低维无机纳米材料由于其特殊的物理和化学性质,近 20 年来在生物医学方面的应用得到了人们广泛的关注。纳米生物技术和纳米医学的发展为肿瘤的诊断与治疗带来新的机遇,许多具有特殊功能的低维无机纳米材料被人们用于肿瘤的影像和治疗中。一方面,许多低维无机功能纳米材料具有光学、磁学、声学等物理性质,可以用于发展多种新型体外生物检测平台或作为探针应用于医学成像技术,以期实现针对肿瘤等重大疾病的早期检测和精准预后;另一方面,低维无机纳米材料也可被用于纳米药物载体以实现药物分子在肿瘤区域的被动和主动靶向,提高药物在肿瘤病灶部位的局部浓度,从而增强化疗的药效和减少毒副作用;此外,低维无机纳米材料由于一些特殊的物理化学性能也能用于发展一些新型作用机制的癌症治疗方法,如基于纳米材料的光热疗法、光动力疗法、磁热疗法、声动力疗法、增敏放射疗法等,近年来也得到了人们十分广泛的关注。

本书主要论述多种低维无机纳米材料在纳米生物医学中的应用现状和未来发展方向,重点介绍低维无机材料的合成方法、表面修饰策略、生物安全性研究,及其在生物检测、生物成像、肿瘤治疗等方面的应用探索。详细内容安排如下:第 1 章介绍低维无机纳米材料在纳米生物医学中的发展现状和应用;第 2 章介绍无机半导体量子点在生物医学中的应用;第 3 章介绍贵金属纳米结构在生物医学中的应用;第 4 章介绍磁性纳米材料在生物医学中的应用;第 5 章介绍介孔纳米药物载体在生物医学中的应用;第 6 章介绍稀土上转换发光纳米材料在生物医学中的应用;第 7 章介绍生物矿化无机纳米材料在生物医学中的应用;第 8 章介绍低维碳基纳米材料在生物医学中的应用;第 9 章介绍过渡金属硫族化合物与其他二维无机纳米材料在生物医学中的应用;第 10 章讨论无机纳米材料在生物医学应用中的挑战与展望。

本书在对本领域低维无机纳米材料在生物医学应用的前沿进展进行系统介绍的同时,主要总结了著者研究团队该领域多年来的科研工作成果。其中,参与本书资料的搜集和整理工作的团队成员包括杨凯、冯良珠、宋国胜、杨光保、刘腾、朱文文、董自亮、沈斯达、陈昱延等,在此对他们付出的努力和所做的贡献一并表示感谢。

在本书的编著过程中,得到了国内外众多同行的关心、支持和帮助,尤其是成会明院士及“低维材料与器件丛书”编委会专家为本书提出的诸多宝贵的修改

建议，在此深表谢意！

本书适合纳米生物材料、纳米医学以及其他相关领域的研发人员、管理和生产技术人员、生物医学工作者、材料应用者等阅读，也适合用作研究生、大学生的专业教材。

最后，诚挚感谢国家杰出青年科学基金项目(功能纳米材料在新型肿瘤治疗方法中的应用探索，编号：51525203)、国家自然科学基金面上项目(多功能超小二维硫化钨纳米结构的制备及其在肿瘤诊疗中的应用，编号：51572180)和江苏省自然科学基金优秀青年基金(无机功能纳米材料在肿瘤诊疗中的应用探索，编号：BK20170063)对本书出版的支持！

需要特别指出的是，纳米生物材料与纳米医学领域涉及的材料体系非常广泛，其中生物医用有机高分子材料领域不论是前沿研究还是临床转化方面都得到了领域内极大的关注。而本书由于篇幅所限，仅选择低维无机纳米材料中一些常见的体系进行了总结和讨论。此外，鉴于作者的时间和水平有限，书中难免有疏漏或不尽人意之处，敬请广大读者和同行批评指正。

著者

2018年3月于苏州大学

# 目 录

总序

前言

第 1 章 低维无机材料在纳米生物学中的应用	1
1.1 纳米生物学发展现状	1
1.2 纳米生物学中的低维无机材料	2
1.3 纳米生物分析与检测	2
1.4 纳米探针与生物学影像	2
1.5 无机纳米药物载体与肿瘤治疗	5
1.6 无机纳米药物载体与诊疗一体化	6
参考文献	7
第 2 章 无机半导体量子点在生物学中的应用	10
2.1 无机半导体量子点概述	10
2.2 无机半导体量子点的制备方法	11
2.2.1 有机相体系	11
2.2.2 水相体系	13
2.3 无机半导体量子点表面修饰	15
2.3.1 表面配体交换法	15
2.3.2 表面硅烷化法	16
2.3.3 高分子聚合物包埋法	16
2.4 生物学中的无机半导体量子点	17
2.4.1 生物标记与成像	17
2.4.2 生物检测	20
2.4.3 药物装载与癌症治疗	26
2.5 无机半导体量子点的毒性研究	32
2.5.1 细胞水平	32
2.5.2 活体水平	33
2.6 结论与展望	35

参考文献	35
<b>第3章 贵金属纳米结构在生物医学中的应用</b>	<b>42</b>
3.1 贵金属纳米颗粒在生物医学检测中的应用	43
3.1.1 免疫胶体金技术在生物医学检测中的应用	43
3.1.2 贵金属荧光纳米簇在生物医学检测中的应用	44
3.1.3 基于表面等离子共振性质的生物医学检测	46
3.1.4 基于表面增强拉曼散射的生物医学检测	48
3.1.5 基于光致发光猝灭的生物医学检测	50
3.2 贵金属纳米颗粒在生物成像中的应用	51
3.2.1 基于贵金属纳米颗粒的荧光成像	52
3.2.2 基于贵金属纳米颗粒的暗场生物成像	53
3.2.3 基于贵金属纳米颗粒的光声成像	54
3.2.4 基于贵金属纳米颗粒的放射性成像	56
3.3 贵金属纳米颗粒在药物与基因输送中的应用	58
3.3.1 基于贵金属纳米颗粒的药物载体设计	58
3.3.2 基于贵金属纳米颗粒的光热可控药物释放	59
3.4 贵金属纳米颗粒在肿瘤治疗中的应用	61
3.4.1 贵金属纳米颗粒在肿瘤光热治疗中的应用	61
3.4.2 贵金属纳米颗粒在肿瘤光动力治疗中的应用	63
3.4.3 贵金属纳米颗粒在放疗增敏中的应用	63
3.4.4 贵金属纳米颗粒在协同治疗中的应用	64
3.5 贵金属纳米颗粒在抗菌中的应用	65
3.6 结论与展望	67
参考文献	67
<b>第4章 磁性纳米材料在生物医学中的应用</b>	<b>72</b>
4.1 磁性纳米颗粒概述	72
4.2 磁性纳米颗粒合成	73
4.2.1 共沉淀法	73
4.2.2 高温热分解法	74
4.2.3 微乳液法	77
4.2.4 水热溶剂热法	78
4.2.5 其他合成方法	79
4.3 磁性纳米颗粒表面修饰	80
4.3.1 Au 修饰法	80

4.3.2	SiO <sub>2</sub> 修饰法	81
4.3.3	有机小分子修饰	82
4.3.4	高分子修饰	83
4.4	磁性纳米颗粒的生物医学应用	84
4.4.1	磁共振成像	84
4.4.2	磁分离	86
4.4.3	磁靶向	87
4.4.4	磁热疗	88
4.4.5	磁转染	90
4.4.6	磁性纳米材料在其他方面的应用	91
4.5	磁性纳米材料的毒性及生物安全性	92
4.6	结论与展望	93
	参考文献	94
<b>第 5 章</b>	<b>介孔纳米药物载体在生物医学中的应用</b>	<b>99</b>
5.1	介孔纳米药物载体概述	99
5.2	介孔纳米药物载体合成	99
5.2.1	介孔硅	99
5.2.2	介孔碳基材料	116
5.2.3	其他介孔材料	119
5.3	介孔材料用于药物载体的智能响应	124
5.3.1	pH 响应	126
5.3.2	氧化还原响应	128
5.3.3	温度响应	129
5.3.4	磁响应	130
5.3.5	光响应	131
5.3.6	生物响应	133
5.4	介孔材料的生物安全性研究及可降解的探索	136
5.5	结论与展望	137
	参考文献	137
<b>第 6 章</b>	<b>稀土上转换发光纳米材料在生物医学中的应用</b>	<b>144</b>
6.1	稀土上转换纳米材料概述	144
6.1.1	稀土上转换纳米材料发光机制	144
6.1.2	稀土上转换纳米材料的构成	146
6.2	稀土上转换纳米材料的合成	147

6.2.1	水热(溶剂热)法	147
6.2.2	共沉淀法	148
6.2.3	高温热分解法	149
6.2.4	溶胶-凝胶法	149
6.2.5	微乳液法	149
6.3	稀土上转换纳米材料的表面修饰	150
6.3.1	表面配体交换法	151
6.3.2	表面配体氧化法	151
6.3.3	阳离子辅助配体组装法	152
6.3.4	疏水作用力法	152
6.3.5	层层包裹法	153
6.3.6	无机壳层修饰法	153
6.4	稀土上转换纳米材料在生物检测领域的应用	155
6.4.1	检测模型	155
6.4.2	在核酸检测方面的应用	157
6.4.3	在疾病标志物检测方面的应用	158
6.4.4	在离子检测方面的应用	162
6.4.5	在 pH 和温度检测方面的应用	164
6.5	稀土上转换纳米材料在生物成像领域的应用	165
6.5.1	稀土上转换纳米材料用于体外细胞成像	166
6.5.2	稀土上转换纳米材料用于小动物活体成像	167
6.6	稀土上转换纳米材料在活体肿瘤治疗领域的应用	172
6.6.1	稀土上转换纳米材料用于药物载体	172
6.6.2	稀土上转换纳米材料用于光动力治疗	175
6.6.3	稀土上转换纳米材料用于放疗	178
6.7	稀土上转换纳米材料的生物安全性评价	180
6.7.1	排泄	182
6.7.2	毒性	182
6.8	结论与展望	183
	参考文献	184
<b>第 7 章</b>	<b>生物矿化无机纳米材料在生物学中的应用</b>	<b>190</b>
7.1	生物矿化材料概述	190
7.1.1	生物矿化机理	191
7.1.2	生物矿化的仿生合成	191

7.1.3	仿生与矿化纳米材料	191
7.2	钙基无机矿化纳米材料	192
7.2.1	纳米碳酸钙	193
7.2.2	纳米碳酸钙合成方法	194
7.2.3	无定形纳米碳酸钙的生物应用	196
7.3	纳米磷酸钙	198
7.3.1	纳米磷酸钙合成方法	199
7.3.2	纳米磷酸钙的生物应用	202
7.4	其他无机矿化纳米材料	204
7.4.1	含铁矿化纳米材料	205
7.4.2	二氧化硅矿化纳米材料	208
7.4.3	新型仿生矿化纳米材料	210
7.5	结论与展望	212
	参考文献	213
<b>第 8 章</b>	<b>低维碳基纳米材料在生物学中的应用</b>	<b>217</b>
8.1	低维碳材料概述	217
8.2	碳点	218
8.2.1	碳点合成	219
8.2.2	碳点在生物学领域的应用	221
8.2.3	基于碳点的生物成像	222
8.2.4	基于碳点的肿瘤治疗	222
8.3	碳纳米管	225
8.3.1	碳纳米管的表面修饰	227
8.3.2	碳纳米管在生物成像上的应用	229
8.3.3	碳纳米管在药物和基因输送方面的应用	237
8.3.4	碳纳米管在肿瘤治疗方面的应用	239
8.4	纳米石墨烯	241
8.4.1	纳米石墨烯的制备	242
8.4.2	纳米石墨烯的表面修饰	243
8.4.3	纳米石墨烯在药物和基因输送方面的应用	245
8.4.4	纳米石墨烯在组织工程中的应用	247
8.4.5	纳米石墨烯在肿瘤治疗方面的应用	248
8.4.6	基于纳米石墨烯及其复合物的生物成像和成像指导的肿瘤 治疗	251

8.5 碳基纳米材料的毒性及生物安全性	255
8.5.1 碳基纳米材料对细胞的毒性	255
8.5.2 碳基纳米材料的体内毒性	257
8.6 结论与展望	261
参考文献	262
<b>第9章 过渡金属硫族化合物与其他二维无机纳米材料在生物学中的应用</b>	<b>273</b>
9.1 二维过渡金属硫族化合物简介	273
9.2 二维 TMDC 纳米材料的制备方法	274
9.2.1 自上而下法	274
9.2.2 自下而上法	276
9.3 二维 TMDC 纳米材料的表面修饰	277
9.4 生物检测	280
9.5 生物成像	282
9.5.1 光声成像	283
9.5.2 X 射线计算机断层扫描成像	283
9.5.3 磁共振成像	284
9.5.4 荧光成像	285
9.5.5 多模态成像	286
9.6 肿瘤治疗	288
9.6.1 光热治疗	288
9.6.2 放射治疗	289
9.6.3 药物装载与联合治疗	290
9.6.4 基于 TMDC 的复合材料在联合治疗中的应用	293
9.7 抗菌应用	295
9.8 二维 TMDC 纳米材料的毒性初步研究	295
9.9 结论与展望	298
参考文献	299
<b>第10章 无机纳米材料在生物学应用中的挑战与展望</b>	<b>305</b>
参考文献	307
关键词索引	309





### 1.1 纳米生物学发展现状

纳米医学是纳米技术与现代医学结合的产物，为基础医学研究、临床疾病的诊断和治疗等带来许多新的机遇。随着对生命活动和生命本质的研究不断深入，灵敏、快速和准确的生物分子分析技术对认识生物分子的功能、阐述生命活动的机制以及对疾病的早期诊断具有重要的意义。许多具有光、电、磁功能的纳米材料能够响应生物分子的相互识别过程，为生物分析带来新的发展机遇。随着人们对医学影像要求的提高，现有成像技术逐渐不能满足对疾病超前诊断的需求。分子影像诊断技术是从分子水平对疾病的异常结构进行显像，能为疾病的诊治提供更为精确的信息<sup>[1]</sup>。分子影像学的发展除了需要先进的成像设备外，还需要发展高效的成像探针。目前常规的造影剂或分子探针存在信噪比较低、靶向性较差等问题<sup>[2]</sup>。近年来，已经发展出了多种多样的纳米影像探针，对于疾病及肿瘤，它们显示出较好的特异性造影效果<sup>[3]</sup>。另外，肿瘤是当今社会人类健康的头号杀手。临床上针对肿瘤的治疗方法主要有手术切除、放射疗法和化学疗法<sup>[4]</sup>，但各自存在一定的局限，如手术风险高、放化疗的不良反应大、缺乏特异性的化疗药物、易耐药等问题<sup>[5]</sup>。纳米技术在生物医学领域的深入发展，为肿瘤的诊断和治疗开辟了新的道路。纳米药物载体是纳米医学的前沿和热点之一。纳米药物载体在实现药物缓释、靶向性给药以及癌症靶向治疗等方面表现出良好的应用前景<sup>[6]</sup>。此外，纳米材料具有独特的声、电、光、磁和热等特性，这些性质为肿瘤的诊断和治疗提供了新的方法。近年来，纳米材料被广泛用于肿瘤光热治疗、光动力治疗、放疗增敏、免疫治疗以及协同联合治疗的研究<sup>[7,8]</sup>。多功能纳米平台能够集成像、靶向给药和癌症治疗等功能于一体，在实现肿瘤诊疗一体化上具有广阔的应用前景。随着纳米技术与生物医学的不断交叉，纳米生物学正在迅速形成一个崭新的研究领域，该领域的进步与发展将为生物医学的研究提供全新的视角和技术。