

· 述 评 ·

介孔氧化硅微纳材料的卫生检验应用研究进展

邵雪梅^{1,2}, 陈 进^{1,3*}

¹南京医科大学公共卫生学院, 全球健康中心, 现代毒理学重点实验室, 江苏 南京 211166; ²江苏省农业科学院农产品质量安全与营养研究所, 江苏 南京 210014; ³南京医科大学国家卫健委抗体技术重点实验室, 江苏 南京 211166

[摘 要] 近年来, 介孔氧化硅微纳材料由于具有良好的生物相容性及易于修饰的孔道结构, 在卫生分析和抗菌等生物医学领域得到广泛应用。本文结合国内外这一领域的最新研究现状, 对介孔氧化硅微纳材料在卫生分析和抗菌应用的研究进展作一评述。

[关键词] 介孔氧化硅; 卫生检验; 生物传感器; 抗菌; 多重耐药

[中图分类号] R115

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)09-1241-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20200901

Research and progress of mesoporous silica nanomaterials in hygienic applications

SHAO Xuemei^{1,2}, CHEN Jin^{1,3*}

¹Center for Global Health, the Key Laboratory of Modern Toxicology, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166; ²Institute of Food Safety and Nutrition, Jiangsu Academy of Agricultural Sciences, Nanjing 210014; ³Key Laboratory of Antibody Techniques of National Health Commission, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China

[Abstract] Recently, due to the superior biocompatibility and adaptable pore structure, mesoporous silica materials are widely used in biomedical applications such as hygiene analysis and bactericide. Based on the latest research status in this field at home and abroad, this paper reviews the hygienic analysis and antibacterial application of mesoporous silica-based nanomaterials.

[Key words] mesoporous silica; hygiene analysis; biosensor; antibacteria; multi-drug resistance

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(09): 1241-1244]

介孔氧化硅微纳材料是一类具有规则孔道结构的无机氧化硅纳米材料, 尺寸一般在几十纳米到几百纳米之间。自1992年美国Mobil公司首次成功合成介孔氧化硅材料以来, 由于其有许多优点, 如有规则和可调的孔道结构, 易于化学修饰, 低免疫原性和良好的生物相容性及热稳定性, 介孔氧化硅微纳材料在生物医学领域得到广泛应用(图1)。当前, 恶性肿瘤、病原微生物所致疾病等严重威胁着

公众健康, 公共卫生和疾病防控态势日益严峻。本文主要总结展望介孔氧化硅微纳材料在卫生分析和抗菌应用两方面的研究进展及其应用前景。

1 卫生分析应用

发展多种病原体或生物标志物的灵敏检测方法对包括肿瘤等疾病的早期检测和疾病防控具有重要意义。生物/化学传感器可以在分子层次上对多种生物或化学分子进行定量侦测和信号放大转换, 检测过程具有快速、灵敏、成本低廉和便携等优点, 因而在疾病诊断、食品安全监督 and 环境污染检测方面发挥着日益重要的作用。基于介孔氧化硅微纳材料的侦测界面构建, 已经成为研究的热点^[1]。

[基金项目] 国家自然科学基金(U1703118); 江苏省自然科学基金(BK20181364); 江苏省高等学校自然科学研究重大项目(19KJA310003)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: jchen@njmu.edu.cn

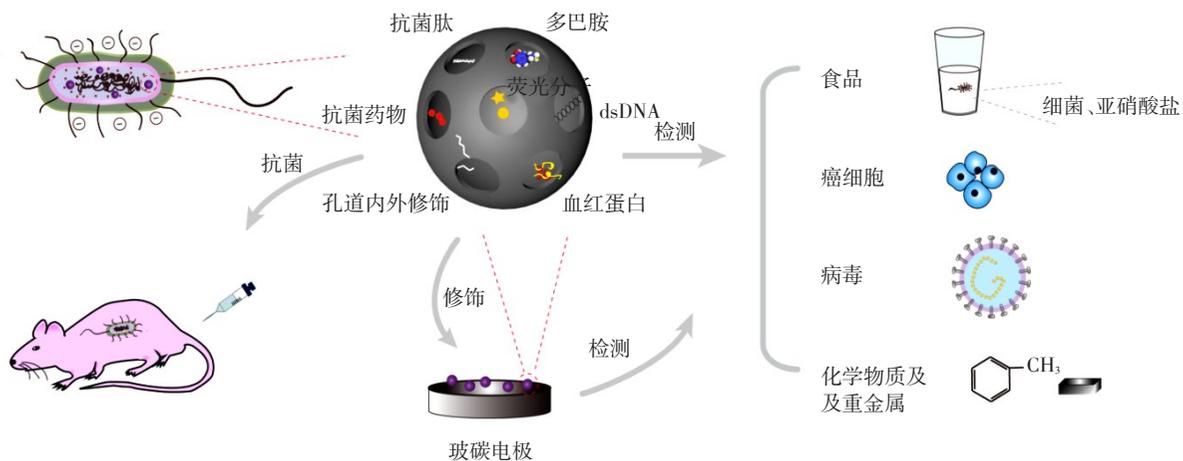


图1 基于介孔氧化硅微纳复合材料的抗菌和生物传感应用示意图

Figure 1 Schematic illustration of antimicrobial and biosensor applications based on mesoporous silica composite materials

乳腺癌是常见的恶性肿瘤,在临床诊断和治疗中,早期检测乳腺癌细胞可有效提高乳腺癌的治疗效果。Li等^[2]利用介孔氧化硅球(mesoporous silica nanoparticle, MSN)负载金纳米簇,进一步修饰人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)抗体,构建了一种新型的模拟酶体系,实现对检测信号的放大,可有效检测HER-2阳性的乳腺癌细胞。该检测体系中,MSN具有很好的生物亲和性、规则的孔道结构和较大的比表面积,可有效负载作为过氧化物酶模拟物的金纳米簇,因而所建立的固相检测平台具有很高的灵敏度。此外,HER-2抗体在金纳米簇表面的定向修饰可以大大提高对乳腺癌细胞的选择性,因而具有较好的临床检测应用前景。Wang等^[3]报道了一种新型的基于pH响应型中空介孔氧化硅/去铁蛋白复合体系的禽流感病毒免疫传感器。基于六方介孔硅(hexagonal mesoporous silicon, HMS)均匀的孔道结构,采取氨基化修饰,通过调节pH值进行结构重排,在介孔硅孔道内外可有效结合去铁蛋白,从而显著提高了免疫传感器对禽流感病毒J亚群(Avian influenza virus J subgroup, ALV-J)的电化学检测灵敏度,在 $10^{2.02}$ ~ $10^{4.50}$ TCID₅₀/mL范围内(TCID₅₀: 50% tissue culture infective dose, 半数组织培养感染量),相应信号与ALV-J浓度对数值呈现良好的线性关系,检出限为102 TCID₅₀/mL。

卡那霉素虽具有很好的抗菌作用,但如果其血清浓度控制不当,会引起严重的不良反应。Dehghani等^[4]用适配体/互补链(dsDNA)修饰MSN表面并包覆荧光探针罗丹明B,设计了一种简便、快速的荧光适配子传感器用于检测卡那霉素。存在卡那

霉素时,适体序列从互补链(complementary strand, CS)上分离出来并导致荧光探针罗丹明B的泄漏,检测体系中荧光信号增强,所构建的传感器可用于血清卡那霉素的检测并具有很好的选择性,从而为卡那霉素的检测提供了一种快速、灵敏且价廉的方法,线性范围为24.75~137.15 nmol/L,检出限为7.5 nmol/L。

食品安全是卫生分析领域的研究热点,基于介孔氧化硅微纳材料的生物传感器为食品安全提供了一种快速、灵敏和低成本检测手段。Wang等^[5]将二抗(Ab2)和碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)固定在MSN上,制备了ALP-MSNs-Ab2复合物作为信号标签,构建了夹心型电化学免疫生物传感器,与基于金盘电极的免疫生物传感器相比,对金黄色葡萄球菌的检测灵敏度提高了9倍,并可应用于牛奶样品中金黄色葡萄球菌的检测。Zong等^[6]在MSN表面修饰生物亲和性聚多巴胺高分子膜,用于检测食品中的甲醛分子。所构建的聚多巴胺/介孔氧化硅微球三维复合材料对甲醛分子有弱化学吸附作用,检测甲醛分子具有良好的特异性和可靠性,可有效用于香菇、大白菜、虾和西兰花样品中甲醛含量的检测,检测时间可缩短至30 s,甲醛的最低检出限为100 ppb。Eguliuz等^[7]制备碳纳米管和MSN以及血红蛋白(hemoglobin, Hb)复合材料,利用Hb优异的生物催化活性和血红素基团的高效直接电荷转移,构建了一种新型的第3代生物传感器,可用于亚硝酸盐和三氯乙酸的高灵敏定量检测。

随着我国工业化推进,环境污染态势复杂严峻,对公众健康造成了严重威胁,MSN材料良好的吸附性能和理化性质,在有害气体和重金属等环境污染物的检测方面引起了广泛关注。Liu等^[8]在介

孔氧化硅孔道内负载碳纳米材料,提高复合体系的疏水性和对环境湿度的抗干扰能力,成功地应用于苯、甲苯、乙苯、甲醇、丙酮、甲醛、二甲甲烷和四氢呋喃等挥发性有机物的检测。Song等^[9]在介孔氧化硅(KIT-6, Korea Advance Institute of Science and technology-6)上负载氯氧铋(BiOCl),通过优化BiOCl和KIT-6比例,构建了一种新型的具有较好电催化性能的复合微纳材料,可用于重金属铅和镉的灵敏检测,且具有较低的检出限,同时基于铋基材料天然的抗菌性能,所构建的复合微纳材料可用于广谱杀菌。Tomer等^[10]以介孔氧化硅(SBA-15, Santa Barbara Amorphous-15)为硬模板,在均匀的孔道中负载三氧化钨/氧化锡 WO_3/SnO_2 ,传感界面上独特的 WO_3/SnO_2 结构以及介孔氧化硅的高表面积,可有效促进三乙胺分子在传感器表面的传播和吸附/解吸速度,建立了一种三乙胺的快速灵敏和高选择性的检测方法,且传感器还可用于检测三乙胺、乙二胺等有毒气体。

2 抗菌应用

随着抗生素的不当使用 and 环境污染导致多重耐药微生物增多,病原微生物感染已经成为威胁人类健康的重大公共卫生问题,亟待开发安全有效的抗菌制剂。介孔氧化硅孔道表面丰富的硅羟基有利于进行化学修饰,材料免疫原性低、生物相容好,孔道内外可采取不同的表面修饰方法负载多种药物分子,因而在构建新型抗菌制剂和医用器件方面得到了广泛应用。

Wang等^[11]在MSN中结合银和左氧氟沙星(levofloxacin, LEVO),并对Ag/MSNs/LEVO复合材料进行了体外抗菌以及小鼠急性腹腔炎实验,结果表明复合材料具有较好的抗菌活性且对小鼠无明显不良反应。Zhang等^[12]在中空介孔氧化硅纳米球(hollow mesoporous silica nanospheres, HMZS)上负载了锌以及盐酸环丙沙星并将其掺入电纺纤维中,制备了一种新型的伤口愈合敷料。该敷料通过释放硅离子可促进血管和皮肤组织修复,同时在较低浓度锌离子下和环丙沙星协同发挥抗菌作用。Zhou等^[13]用MSN负载万古霉素(vancomycin, Van),进一步用明胶(Gelatin)为基质制备了一种用于促进骨愈合的复合支架Van@MSNs/Gelatin,在体外抗菌实验中,该复合支架可有效抑制金黄色葡萄球菌的生长,且对骨髓间充质干细胞的增殖和分化没有不良影响,显示出优越的生物相容性。体内实验结果表

明,在促进骨愈合的同时,复合支架可以明显减少细菌污染。Martinez-Carmona等^[14]将刀豆蛋白A的凝集素修饰于负载左氧氟沙星的MSN上,显著提高了抗菌效果,为纳米药物治疗慢性感染提供了新思路。

为了减少抗生素的使用,基于介孔氧化硅微纳材料的新型抗菌剂的设计和应用也受到国内外研究者的广泛关注。Song等^[15]利用仿生高分子聚合物聚多巴胺在棒状介孔氧化硅(SBA-15)上原位还原生成纳米银复合微纳材料(SBA-15/PDA/Ag),复合材料对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和真菌烟曲霉有明显的长效抗菌能力。Flynn等^[16]采用不同孔径和化学组成的介孔氧化硅作为抗菌肽乳链菌肽(Nisin A)的载体,系统研究了Nisin A在不同介孔氧化硅上的吸附及抗菌性能。结果表明,介孔氧化硅微纳材料显著提高了Nisin A的负载量并能防止其被胃蛋白酶降解,从而提高制剂的抗菌性能。

3 总结与展望

介孔氧化硅优越的生物相容性、天然的多孔结构和易于化学修饰等特点,为疾病诊断、环境污染物检测、抗菌制剂研发等生物医学应用开辟了新途径。介孔氧化硅微纳材料的分子设计和性能迭代已经成为相关交叉学科的研究热点,各种新型介孔氧化硅微纳复合材料的构建和测试也为转化医学应用研究提供了新方法和新思路。但目前介孔氧化硅微纳复合材料的设计和合成尚处于实验室研究阶段,如何优化材料的分子设计提高性能,阐明其体内作用机制以及规模化制备将是今后介孔氧化硅微纳材料的研究重点。

[参考文献]

- [1] ZHANG X, JIA H, WANG X, et al. Biosensors based on acetylcholinesterase immobilized on mesoporous silica thin films [J]. Science Bulletin, 2009, 54 (17) : 3023-3028
- [2] LI M, LAO Y H, MINTZER L, et al. A multifunctional mesoporous silica-gold nanocluster hybrid platform for selective breast cancer cell detection using a catalytic amplification-based colorimetric assay [J]. Nanoscale, 2019, 11 (6):2631-2636
- [3] WANG X, DONG J, LIU X, et al. A novel pH-controlled immunosensor using hollow mesoporous silica and apo-ferritin combined system for target virus assay [J]. Biosens Bioelectron, 2014, 54: 85-90
- [4] DEHGHANI S, DANESH N M, RAMEZANI M, et al. A label-free fluorescent aptasensor for detection of kanamy-

- cin based on dsdna-capped mesoporous silica nanoparticles and rhodamine b[J]. *Anal Chim Acta*, 2018, 1030: 142-147
- [5] WANG H, ZHAO X, YANG H, et al. Three-dimensional macroporous gold electrodes superior to conventional gold disk electrodes in the construction of an electrochemical immunobiosensor for staphylococcus aureus detection[J]. *Analyst*, 2020, 145(8): 2988-2994
- [6] ZONG J, ZHANG Y S, ZHU Y, et al. Rapid and highly selective detection of formaldehyde in food using quartz crystal microbalance sensors based on biomimetic polydopamine functionalized hollow mesoporous silica spheres [J]. *Sensors and Actuators B (Chemical)*, 2018, 271: 311-320
- [7] EGUILAZ M, VILLALONGA R, RIVAS G. Electrochemical biointerfaces based on carbon nanotubes-mesoporous silica hybrid material: bioelectrocatalysis of hemoglobin and biosensing applications [J]. *Biosens Bioelectron*, 2018, 111: 144-151
- [8] LIU Y, CHEN J, LI W, et al. Carbon functionalized mesoporous silica-based gas sensors for indoor volatile organic compounds[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2016, 477: 54-63
- [9] SONG Y, JIANG H, BI H, et al. Multifunctional bismuth oxychloride/mesoporous silica composites for photocatalysis, antibacterial test, and simultaneous stripping analysis of heavy metals[J]. *ACS Omega*, 2018, 3(1): 973-981
- [10] TOMER V K, DEVI S, MALIK R, et al. Highly sensitive and selective volatile organic amine (VOA) sensors using mesoporous $W_3 - SnO_2$ nano hybrids [J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2016, 229: 321-330
- [11] WANG Y, DING X, CHEN Y, et al. Antibiotic-loaded, silver core-embedded mesoporous silica nanovehicles as a synergistic antibacterial agent for the treatment of drug-resistant infections[J]. *Biomaterials*, 2016, 101: 207-216
- [12] ZHANG Y, CHANG M, BAO F, et al. Multifunctional Zn doped hollow mesoporous silica/polycaprolactone electrospun membranes with enhanced hair follicle regeneration and antibacterial activity for wound healing[J]. *Nanoscale*, 2019, 11(13): 6315-6333
- [13] ZHOU X, WENG W, CHEN B, et al. Mesoporous silica nanoparticles/gelatin porous composite scaffolds with localized and sustained release of vancomycin for treatment of infected bone defects[J]. *J Mater Chem B*, 2018, 6(5): 740-752
- [14] MARTINEZ-CARMONA M, IZQUIERDO-BARBA I, COLLILLA M, et al. Concanavalin a-targeted mesoporous silica nanoparticles for infection treatment [J]. *Acta Biomater*, 2019, 96: 547-556
- [15] SONG Y, JIANG H, WANG B, et al. Silver-incorporated mussel-inspired polydopamine coatings on mesoporous silica as an efficient nanocatalyst and antimicrobial agent [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(2): 1792-1801
- [16] FLYNN J, MALLIN S, DURACK E, et al. Mesoporous matrices for the delivery of the broad spectrum bacteriocin, nisin A[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2019, 537: 396-406

[收稿日期] 2020-05-13



欢迎投稿 欢迎订阅