



· 综述 ·

二维MXenes材料在肿瘤诊疗中的最新进展及展望

胡飞翔 综述，童彤，彭卫军 审校

复旦大学附属肿瘤医院放射诊断科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032

[摘要] 二维MXenes材料是当前材料科学与生物医学领域的研究重点之一，其具有多种独特的材料特性：如出色的光学性能、高比表面积、优异的亲水性、易表面功能化修饰以及良好的电化学特性等。这些特性使得二维MXenes材料在诸多领域中具有广泛的应用潜力，尤其在生物医学领域中备受关注，其中在肿瘤的诊断与治疗领域中的新进展受到研究者的瞩目。近年来，MXenes研究的新进展主要集中在成像技术和治疗手段的更新，MXenes展现出一系列独特的物理化学性质，包括出色的荧光淬灭能力、卓越的X射线衰减性能以及优异的光热转换效率。这些特性使其在无创生物成像领域具有巨大的应用潜力。迄今为止，MXenes已在荧光成像、光声成像、计算机断层扫描以及磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI）等多个领域取得了显著的研究成果，通过设计复合型MXenes材料，亦可实现多模态成像，可拓宽单模态诊断技术的限制，为肿瘤成像提供新的思路。MXenes是理想的联合治疗材料，其在肿瘤治疗中主要体现在靶向载药和光学治疗特性，通过靶向载药精准化投递药物实现个体化治疗策略，从而避免全身化疗的不良反应。而如何通过合理的设计与修饰，制备出兼具诊断和治疗特性的MXenes探针是目前肿瘤研究领域中的热点与难点。本文旨在综述二维MXenes材料及其衍生物在肿瘤诊疗领域的最新发展、存在的机遇和挑战。同时，本综述还对材料的合成、表面修饰以及肿瘤成像等相关研究，以及当前环境下利用MXenes所面临的挑战和局限性进行探讨，对其性质、生物效应以及在肿瘤学领域的应用价值进行深入剖析，以期为患者带来更加有效和安全的治疗方式。

[关键词] MXenes材料；光学治疗；靶向载药；肿瘤成像

中图分类号：R730 文献标志码：A DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2024.06.008

The latest progress and prospects of 2D MXenes materials in the application of tumor diagnosis and treatment HU Feixiang, TONG Tong, PENG Weijun (Department of Diagnostic Radiology, Fudan University Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: PENG Weijun E-mail: cjr.pengweijun@vip.163.com

[Abstract] The current focus of materials science and biomedical science research lies in two-dimensional (2D) MXenes materials, which possess an array of distinctive material attributes. These include superior optical characteristics, a high specific surface area, remarkable hydrophilicity, facile surface functionalization modification and impressive electrochemical properties. These features endow MXenes with vast application potential across multiple domains, particularly in the biomedical realm where advancements in tumor diagnosis and therapy have garnered significant research interest. These advancements primarily center on the enhancement of imaging technology and treatment methodologies. Notably, MXenes exhibit an array of unique physical and chemical properties, including remarkable fluorescence quenching capabilities, superior X-ray attenuation performance and highly efficient photothermal conversion. In the realm of diagnostic technologies, MXenes materials have emerged as a promising candidate for multimodal imaging, encompassing fluorescence imaging, photoacoustic imaging, computed tomography and magnetic resonance imaging (MRI). These materials, through their composite design, offer the potential to transcend the limitations of single-mode diagnostic techniques, thereby fostering innovative approaches in tumor imaging. Furthermore, MXenes exhibit exceptional characteristics as combination therapy materials, particularly in targeted drug delivery and optical therapy for tumor treatment. By

第一作者：胡飞翔（ORCID: 0000-0001-9967-8919），主治医师。

通信作者：彭卫军（ORCID: 0000-0002-7620-0522），主任医师，教授，博士研究生导师，E-mail: cjr.pengweijun@vip.163.com。

harnessing the diverse physical and chemical properties of MXenes, personalized treatment strategies can be realized through precise drug delivery, thereby mitigating the toxic side effects associated with systemic chemotherapy. Currently, a pressing challenge in cancer research lies in the rational design and modification of MXenes probes that possess both diagnostic and therapeutic capabilities. This article aimed to provide a comprehensive review of the latest advancements, opportunities and challenges associated with two-dimensional MXenes materials and their derivatives in the context of tumor diagnosis and treatment. Additionally, it delved into the material synthesis, surface modification and tumor imaging research conducted in this field. Furthermore, it examined the obstacles and limitations encountered in the utilization of MXenes in the present context. The research and development of MXenes materials were integral to nanotherapy, and their novel properties, biological effects and oncological application value were thoroughly analyzed, in order to offer more effective and safer therapeutic options for cancer patients.

[Keyword] MXenes materials; Phototherapy; Targeted drug delivery; Tumor imaging

近年来,二维纳米材料因其出色的物理和化学特性,以及几乎无限的应用前景,在科学界引起了广泛的关注和研究。自石墨烯被首次合成以来^[1],二维纳米材料的家族已显著扩展,新成员包括氮化硼、金属双硫属化合物、卤化物和氧化物等^[2-5]。MXenes通常由过渡金属碳化物、氮化物和碳氮化物构成^[6-7],这与其他的二维纳米材料有所区别。这些材料通常可以用公式 $M_{n+1}X_n$ (n 为1~3)简洁地表示,其中M代表早期过渡金属,如Ti、Zr、Cr、V、Hf、Nb、Sc、Ta、Mo等,而X则代表碳或氮元素^[8]。截至目前,理论预测已涵盖70余种构成各异的MXenes材料,但实际通过实验验证并成功制备的MXenes材料仅20种^[9]。由此可见,实验制备MXenes材料的进程仍有待加速。研究者也期待通过不断地探索和实验创新,能够制备出更多种类的MXenes基材料,从而进一步拓展二维纳米材料的应用。

本文对MXenes材料在肿瘤诊疗领域的应用及其发展趋势进行探讨,包括MXenes的合成方法及其表面改性技术的发展、MXenes在肿瘤成像技术中的应用以及MXenes在肿瘤治疗领域的最新研究进展,特别是其在靶向载药和光学治疗等方面的应用,为研究者提供参考。

1 MXenes材料的制备与表面改性

1.1 MXenes材料的合成工艺

MXenes的潜力与用途深受其质量影响,而其质量的好坏则直接取决于其合成路线、程序和条件。鉴于MXenes需满足多样化的应用需求,因此,我们可以通过调整合成设置与环境来灵活

地调控其预期特性和特征。例如,在药物递送方面,MXenes可能需要具备吸附表面以负载药物,这就要求我们使用具有较大直径和活性表面末端的薄片。而在水分解和催化等应用中,为了增加频繁接触的表面积,我们需要使用更小的薄片^[10-11]。合成过程对MXenes的质量和特性具有直接的影响,因此,强调MXenes合成的重要性是至关重要的。MXenes的合成主要分为“自顶向下”和“自底向上”两种方法^[12-13]。

自顶向下合成法,指的是在机械压力辅助的条件下,通过直接剥离大块材料以合成MXenes的过程。目前,MXenes的主要生产方式集中在液相剥离法,这种方法既简单又高效,已在生产MXenes纳米片方面取得了显著成效。大块MAX相向二维MXenes纳米片的转变过程包含两个关键步骤:首先,通过使用氢氟酸进行蚀刻处理以实现分层,从而得到多层堆叠的MXenes^[14];其次,借助有机碱插入或探针超声等方法,将多层MXenes分解为单层或多层MXenes^[15]。相比之下,自底向上法则是一种创新的策略,用于生成那些无法从大型块体上剥离的纳米晶体。该方法通常从有机或无机物的微小分子或原子出发,逐步构建晶体,并最终实现有序的二维层叠结构。其中,化学气相沉积(chemical vapor deposition, CVD)是自底向上合成中广泛采用的一种技术^[16]。

1.2 MXenes材料的表面改性

当前,多数制备技术已能够使MXenes材料表面覆盖丰富的亲水性末端基团,如羟基、氟基、氧基等,进而赋予其卓越的亲水性能。为

了进一步提升MXenes在生物医学领域的应用性能,如增强其生物相容性、循环能力、靶向性以及药物负载等,可通过适当的表面修饰或功能化处理来实现。目前,改性分子主要通过物理吸附或静电引力的方式附着在MXenes表面。一些生物相容性聚合物,特别是具有高比表面积和生物降解性的天然分子,在MXenes表面修饰领域表现出显著的优势。其中,大豆磷脂(soybean phospholipid, SP)被证实是一种经济高效的修饰分子^[17],显著提升了MXenes的循环稳定性,并赋予其优越的渗透性和滞留性(enhanced permeability and retention, EPR)。同时,聚乙烯吡咯烷酮聚合物(polyvinylpyrrolidone, PVP)也在MXenes表面上呈现出稳定的性能^[18]。壳聚糖因具有优异的修饰性、生物降解性、抗菌性能、无毒性及生物相容性等特点,成为设计杂化MXenes复合材料的理想选择^[19]。此外,利用静电吸引原理,带正电的分子能够轻易附着在带负电荷的MXenes表面,这一策略已成功应用于装载带正电荷药物如多柔比星(doxorubicin, DOX)^[20]。同时,其他带负电荷的聚合物也通过逐层覆盖的方式进一步增强MXenes表面的保护效果,从而确保药物在体内循环过程中得到更好的保护。

2 MXenes材料在肿瘤成像中的应用进展

MXenes展现出一系列独特的物理化学特性,如卓越的荧光猝灭性能、出色的X射线衰减能力和优秀的光热转换能力,这些特性使其在无创生物成像领域具有巨大的应用潜力。截至目前, MXenes已在荧光成像、光声成像、计算机断层扫描以及磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等多个生物成像领域取得了广泛而深入的研究成果。

2.1 荧光成像

基于其独特的结构以及功能基团,新型MXenes材料展现出了明显的荧光特性,特别是在其荧光的激发条件方面表现出显著的依赖性^[21]。胃癌腹膜转移患者的腹水中含有大量MUC1阳性的外泌体,而在没有腹膜转移的患者腹水中,外泌体的含量则较少或无法检测。针对

这一现象, Nie等^[22]研究者创新性地设计了一种基于 $Ti_3C_2T_x-Bi_2S_{3-x}$ 异质结构与设计脂质层的纳米结构,通过电化学发光技术,实现了对胃癌外泌体的精准检测。在此过程中,外泌体的磷脂膜被巧妙地整合进脂质双层中,确保了检测的精确性。为了进一步验证MUC1蛋白在融合体上的存在,研究团队引入了用荧光团FAM修饰的MUC1适配体。当FAM标记的MUC1适配体与融合体结合时,会发出绿色荧光信号,这不仅表明外泌体被成功捕获,同时也证实了融合体上确实保留了特异性的MUC1蛋白。这一发现具有重要的临床意义,因为MUC1阳性外泌体的存在与胃癌的病变程度密切相关,对于胃癌的分级诊断具有重要的参考价值。同样, Ti_3C_2 的应用也被用于前列腺癌基因3的长非编码RNA(long non-coding RNA of prostate cancer antigen 3, lncRNA PCA3)成像,在功能化后与TAT肽共价连接, Ti_3C_2 -TAT复合物被装载入熵驱动的RNA探针(entropy-driven RNA explorer, EDRE)中^[23]。研究人员已经成功将MXenes出色的光吸收和荧光猝灭性能应用于细胞成像领域。通过深入研究和独特设计, MXenes展现了作为荧光探针进行快速检测、高精度和高特异性分析的能力。MXenes纳米探针能够提供生物标志物的多层次信息和特征,实现不同空间分布的实时检测,从而证明了其在细胞成像方面的巨大潜力。

2.2 光声成像

光声成像(photoacoustic imaging, PAI)技术独具匠心地将光学生物医学成像的高对比度和超声成像的深层组织穿透能力。当组织内部的光能被特定的吸收介质吸收时,会引发热弹性膨胀,进而产生超声压力波。这些压力波由超声换能器进行捕捉,并通过处理获得光声图像^[24-25]。为了进一步提升这项技术的敏感性和分辨率,探讨和开发PAI对比剂(contrast agent, CA)的应用显得尤为重要。在已报道的实例中,一种具有壳/核结构的材料 $Nb_2C-MSNs-SNO$ 被制备出来,其中 Nb_2C 内核被涂覆了一层介孔硅层,同时将NO供体S-亚硝基硫醇(S-nitrosothiols, SNO)嵌入到介孔之中^[26]。

值得一提的是,对于不同时间间隔的 Nb_2C -MSNs-SNO,其光声信号强度的变化呈现出一定的规律性,特别是在注射后的8 h,该体系在近红外二区激光照射下光声信号强度达到最大值。因此,对于肿瘤的监测应用, Nb_2C -MSNs-SNO是一种理想的PAI对比剂。基于其独特的光学特性和生物性能,MXenes引发了研究者对其在光声成像对比剂方面的潜在应用进行深入研究,新型MXenes的研发为提高光声成像效率提供了可能。尽管MXenes在光声成像中的应用尚处于初步阶段,但其优异的表现已克服了传统对比剂的局限性,从而推动了MXenes在光声成像领域的发展势头。

2.3 计算机断层扫描成像

MXenes (Ta_4C_3 、 Ti_3C_2 、 Mo_2C)已展现出显著的X射线衰减特性,因此这些材料可被用作CT成像的对比剂,为了提高其生理稳定性和生物相容性,Lin等^[17]制备了 Ta_4C_3 -SP,并通过原位生长的方式在 Ta_4C_3 纳米片上制备氧化铁纳米颗粒(Ta_4C_3 -IONP-SP),用于乳腺癌的精准诊断^[27],随着静脉给药时间的延长,肿瘤的CT图像和HU值在横切面、冠状面以及三维渲染轴向图像上均得到显著增强。在满足对比增强CT成像需求的背景下,生物相容性元素的存在在当前视角中被视为一个显著优势,高原子数金属元素与优良生物相容性的相互加持,使得MXenes呈现出卓越的X射线CT对比能力。此外,MXenes复合物实现了MXenes与改性材料优势的结合,为相应的对比增强CT成像提供了坚实的支持。

2.4 MRI

Liu等^[28]报道了一种简单而高效的逐步表面功能化策略,该策略充分利用了2D MXenes表面的氧化还原状态/化学性质,通过在超薄2D碳化铌(Nb_2C)MXenes纳米片($\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{MnO}_x$ - Nb_2C)的大表面上逐步生长超顺磁性 Fe_3O_4 和顺磁性 MnO_x 纳米组分来实现。这种表面纳米颗粒工程策略赋予了 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{MnO}_x$ - Nb_2C 复合纳米片一系列独特的性能。首先,它在NIR-II生物窗口(1 064 nm)中展现出高光热转换效率,为有效的光热肿瘤根除提供了有力保障,避免了病情

复发的风险。其次,该策略还使得 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{MnO}_x$ - Nb_2C 复合纳米片能够实现肿瘤微环境响应性T1和T2加权MRI,为癌症的高效诊断提供了有力支持。此外,该材料还具备高生物相容性,为进一步临床转化奠定了坚实的基础。在不同pH值和GSH浓度的环境下,这些纳米复合物的弛豫率 r_1 以及T1加权MRI信号比在缓冲溶液中的表现更高、更亮。这是由于Mn-O键的断裂产生了 Mn^{2+} ,从而增加了Mn与水分子顺磁性相互作用的概率,进而在微环境呈弱酸性及高GSH浓度下提高了T1加权MRI的表现,在肿瘤模型小鼠的实验中也观察到了信号增强和T1加权MRI表现改善的现象。T2加权成像技术通过缩短 T_2 弛豫时间以提高T2的对比效果,进而产生较暗的MRI影像。此外, Ti_3C_2 和 Ta_4C_3 -SP与超顺磁性 Fe_3O_4 纳米粒子结合后,可用于T2加权成像,而制备得到的MXene-IONPs@PEG-GOD(MIG)和 Ta_4C_3 -IONP-SPs展现出较好的T2阴性对比增强效果^[27, 29]。MXenes材料具有高度的生物安全性、生物相容性以及优秀的成像效果,因此在MRI中被广泛应用,并已经证明了其在T1加权成像和T2加权成像中的高效成像性能。

生物成像技术的出现,不仅简化了诸多疾病的检测、诊断及治疗过程,同时还在药物分析、器官分布、生物利用度、动力学、吸收和排泄等方面发挥关键作用。对于pH敏感性、荧光特性、溶解度、光漂白稳定性、光散射性、生物降解性、生物相容性、深度穿透能力、温度稳定性、发光特性以及低毒性等诸多必要因素,生物成像技术所呈现出的差异推动了该领域的研究与发展。

3 MXenes材料在肿瘤治疗中的应用进展

近红外I区(near-infrared I, NIR-I)的高质量成像面临光子散射和噪声的干扰,导致其深度和组织穿透能力有限;相比之下,近红外II区(NIR-II)的低噪声提高了成像效果和穿透深度^[30]。然而,能够吸收NIR-II(1 000~1 500 nm)光的材料数量有限,制约了生物成像及光热研究的发展。MXenes的半金属和局域表面等离子体共振(localized surface

plasmon resonance, LSPR) 特性, 可在较大的光波长范围内表现出较高的吸收和转换效率, 这些特性可轻易地转化为各种成像方法的造影剂以及推动光化学、光动力治疗领域的发展。通过 MnO_x 、 Ta_4C_3 和SP制备出多种成像指导下的光热肿瘤清除新型纳米复合材料^[26, 28], 其中钽部分作为优异的对对比剂, 有增强CT成像的效果; 而整合的 MnO_x 部分则被改造为肿瘤微环境响应的对比剂, 用于T1加权MRI。这些具有对比增强光声、X线、MRI潜力和光热转换效应的MXenes复合材料可抑制肿瘤的生长, 可为肿瘤治疗提供新的思路^[31]。

3.1 靶向载药

MXenes在药物靶向递送方面的优势主要表现在其亲水性提高了药物对器官和组织的生物利用度, 同时保持了高度的机械强度和包封性, 且具有较强的载药能力。相较于大尺寸颗粒, MXenes在体内更易于输送, 且所需的药物负荷更少。MXenes可以与药物结合或封装在聚合物基质中来实现特定的靶向效果, MXenes的靶向药物递送方法有望为肿瘤治疗带来有效的补充^[13, 32]。

Guo等^[33]提出了一种利用DOX对 Ti_3C_2 表面进行层层修饰的方法, 从而构建了一个高效的选择性化疗/光热肿瘤治疗平台。Xing等^[34]首次合成了纤维素和 Ti_3C_2 复合水凝胶, 可负载抗癌药物并将其精准递送至恶性细胞, 此纳米平台展现了联合化疗/光热肿瘤治疗的能力。这种材料的显著特性, 如大孔隙和高含水量(98%), 使其具有出色的载药能力(84%)。水凝胶的生物相容性良好, 且其三维网络结构有利于药物的缓慢释放, 从而降低药物对机体的毒性。此外, 该复合水凝胶具备良好的红外吸收性能, 尤其在808 nm波长下表现卓越。在水中, 该材料对光照的响应表现为一个连续动态过程, 而孔隙的扩张则进一步促进了药物的释放。当水凝胶中MXenes的浓度为235.2 ppm时, 只需照射5 min, 即可实现肿瘤细胞的100%非复发性死亡, 并在两周内实现细胞生物降解。

Ti_3C_2 及其复合材料具有较高的药物负载

能力^[35-36], 这一特性已由Han等^[35]在研究中证实, 他们发现, Ti_3C_2 的药物负载能力高达211.8%, 同时呈现出pH响应和近红外激光触发的按需药物释放特性, 这种特性在体内和体外实验中都被证实可以有效地通过光热消融和化疗根除肿瘤。为了提高 Ti_3C_2 纳米片的稳定性和生物相容性, 他们采用大豆磷脂对之进行修饰, 使得其具有良好的分散性, 方便在血管内输送。由于这些纳米片具有较大的表面积, 可将药物负载至其表面。在pH值为7时, 其药物释放率约为14%。然而, 当pH值降至4.5时, 酸性环境显著加快了纳米药物平台的DOX释放。此外, H^+ 可影响药物与 Ti_3C_2 -SP间的静电相互作用, 这有助于加快药物释放。另一方面, 在808 nm激光的照射下, 肿瘤部位的温度显著升高, 最高可达68.5 °C, 此温度足以破坏肿瘤组织。 Ti_3C_2 材料在4T1荷瘤小鼠体内具有良好的生物相容性, 易于从体内排出, 因此具有较高的安全性。为了实现抗癌药物(DOX)的靶向递送, 通过层层技术构建了一种pH/NIR多响应微胶囊, 该微胶囊主要由空心羟基磷灰石、壳聚糖、透明质酸、金(Au)纳米棒和 Ti_3C_2 等成分组成。MXenes和Au纳米棒的应用显著提高了微胶囊的光热转化效率, 使其具有出色的pH/NIR响应给药特性和高载药效率。此外, 该微胶囊还具有良好的生物相容性和控释行为^[37], MXenes材料的靶向给药能够在不损害其他组织的前提下, 将药物精准投递至目标部位。在此过程中, 生物利用度是一个关键要素, 药物的亲水性是提高生物利用度的因素之一。这些特性使其在未来的抗肿瘤药物递送领域中具有广阔的应用前景。

3.2 光学疗法

MXenes材料的卓越光热转换、光化学和光动力能力已被广泛证实能有效地消除肿瘤细胞, 制定有针对性的治疗策略以最大程度地减少对正常组织的损伤并提高对肿瘤组织的打击力度, 是当前肿瘤研究领域追求的目标之一。MXenes材料为研制此类药物提供了优质的基础条件, 其可以作为新型高效的选择性药物, 应用于光学肿瘤治疗领域^[32]。

经过聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 表面修饰的 Ti_3C_2 MXenes在体外实验中所展现的光热转换效果极为优越, 触发肿瘤细胞消融的同时, 对非恶性细胞也保持了良好的选择性。这种观察到的效应似乎源自MXenes引发的光热效应所产生的活性氧中间体, 相较其他基于MXenes的光热剂, 该研究中 Ti_3C_2 -PEG的应用剂量相对较低^[38]。在Lin等^[39]的研究中, SP和聚乳酸-羟基乙酸 (poly-lactic-co-glycolic acid, PLGA) 对 $Ti_3C_2T_x$ MXenes进行了修饰, 从而揭示出这一复合材料作为新型光热剂在肿瘤治疗中的巨大潜力。经过体外实验和体内研究的验证, 该改性 Ti_3C_2 MXenes作为一种具有高潜力的新型光热剂, 在静脉注射20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的 Ti_3C_2 -SP和局部肿瘤内植入2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的PLGA- Ti_3C_2 的情况下, 均实现了肿瘤无复发的消融效果。特别是PLGA- Ti_3C_2 -SP的相变特点除了能够有效地根除肿瘤外, 还确保了植入剂不会逃逸到血液中, 从而保障研究中使用的材料在体内应用时的安全性。在骨肿瘤治疗领域, 将二维的 Ti_3C_2 MXenes材料融入3D打印的生物活性玻璃结构中制成的3D支架具有极高的应用潜力^[40], 这种支架在光热治疗 (photothermal therapy, PTT) 中能够诱导肿瘤消融, 同时促进骨组织再生。Liu等^[41]制备出一种用于高效癌症诊疗的超顺磁性 Ti_3C_2 MXenes材料。通过设计MXenes表面化学的方法, 在MXenes纳米层上成功制备了超顺磁性 Fe_3O_4 纳米晶体。获得的磁性 Ti_3C_2 -IONPs MXenes复合材料在肿瘤影像对比增强MRI方面表现出显著的效果。此外, Liu等^[41]还成功实现了48.6%的光热转换效率, 这主要得益于超顺磁性MXenes复合材料的有效光热抑制作用。这些超顺磁性MXenes材料能有效地抑制肿瘤组织的光热作用, 从而可能实现肿瘤组织的消融, 为癌症治疗提供了新的思路。

MXenes或有潜力成为针对癌症治疗的重要手段, 尤其对于对传统化疗反应较差的肿瘤, 如肝细胞癌 (hepatic cellular cancer, HCC)。Li等^[42]报道了一种新型二维MXenes复合纳米平台, 该平台在HCC的高效协同化疗和光热治疗中展现出巨大潜力。为实现对MXenes的表面功能

化, 研究者还设计了一种表面纳米孔工程策略, 成功地在二维 Ti_3C_2 MXenes表面均匀覆盖了一层薄介孔二氧化硅层 ($Ti_3C_2@m\text{MSNs}$)。该策略在体外和体内实验中均表现出卓越的活性及靶向能力, 同时实现协同化疗 (由介孔外壳提供) 和光热治疗 (由 Ti_3C_2 MXenes核心提供) 的双重功效, 从而实现了肿瘤的完全根除且无明显复发。肿瘤细胞对铁有很高的需求, 这一特性在细胞增殖、肿瘤增长及转移过程中扮演着重要的角色。因此, 铁元素代谢系统成为了具有潜力治疗肿瘤的靶点。然而, 现存的以铁元素为基础的治疗策略往往效果不佳, 且存在一定的不良反应。一种新型药物结合了铁螯合剂ExJade[®]和拓扑异构酶2抑制剂DOX, 形成一种名为DOXjade的化合物。该药物被加载到超薄二维 Ti_3C_2 MXenes纳米片上, 与PVP结合, 形成 Ti_3C_2 -PVP@DOXjade。这种药物能够在肿瘤部位被光激活, 从而释放出铁螯合和化疗的效用。同时, 这一药物还能增强光热效应, 其光热转换效率高达40%。 Ti_3C_2 -PVP@DOXjade能促进细胞凋亡, 并下调由铁元素消耗所诱导的转铁蛋白受体表达。根据相关的抗肿瘤机制研究^[43]报道, 这种铁螯合/光热/化疗联合疗法对肿瘤的pH值具有一定的响应性。

光动力学疗法 (photodynamics therapy, PDT) 是一种通过激发细胞毒性活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生而引发细胞凋亡的光疗法。尽管PDT仍处在发展初期, 但它已作为临床上有据可依的治疗各种恶性疾病的方法, 得到了广泛的应用和认可^[44]。Gao等^[45]成功制备了MXenes与碳纳米管 (carbon nanotube, CNT) 形成具有抗聚集性能的三维 (three dimensional, 3D) 蜂窝结构。这种结构在肿瘤、细菌和病毒等多种疾病的PDT、PTT以及多模式协同治疗中具有潜在应用价值。该研究采用模板法和喷雾干燥法成功制备了3D CNT/MXenes微球。这种微球在近红外激光照射下展示出独特的光热效果和优秀光热稳定性; 此外, 该微球能够实现高达85.6%的药物 (DOX) 负载能力, 在650和808 nm的光照下, 3D CNT/MXenes微球因CNT对 TiO_2 光敏剂在MXenes表面成功负载, 能够产生高效率的单

线态氧。体外实验结果表明, 3D CNT/MXene-DOX能够有效抑制HeLa细胞的增殖。这项研究为未来基于MXenes的PTT/光化学/PDT联合癌症治疗提供了具有应用前景的平台。PDT以安全的方式对癌细胞进行破坏, 具有良好的靶向特异性。作为一种光敏剂, MXenes复合材料对癌细胞具有显著的抑制效果。MXenes纳米片在无氧环境下产生的自由基与光热效应相结合, 为协同热力学肿瘤治疗提供了一种策略。

4 当前的挑战和新的机遇

MXenes具有广泛的应用潜力, 然而实现其最大效能还面临着一系列挑战。尽管理论预测了几种MXenes的可行性, 但近年来实验成功合成的MXenes数量有限, 且在广泛应用中尚未得到充分验证。MXenes的合成过程往往涉及高毒性原料, 对实验环境易产生较大影响。因此, 需要探索新的合成策略, 以消除有毒前体对环境可能造成的负面影响。此外, 生产具有良好微观结构且表面不氧化(导致表面团聚)的MXenes结构极具挑战。为推动MXenes的大规模生产, 应努力探索更加环保和安全的合成方法。

有研究^[46-47]报道, 大多数MXenes都以-O、-OH和-F等官能团终止, 因此合成不含任何官能团的MXenes将是非常有意义的研究方向, 特别是在电化学方面的应用。Wang等^[46]开发了一种基于电化学生物传感器的竞争性cDNA-Fc/MXenes探针, 用于检测MUC1 (Mucin1) 作为乳腺癌标志物的特异性。MUC1是一种跨膜糖蛋白, 因其在人类患者肿瘤组织中的异常表达而备受关注^[47]。MXenes被用作cDNA-Fc的纳米载体, 以增强诊断信号, 并为cDNA-Fc的结合提供广泛的连接位置。针对MXenes的构造及其对性能的影响, 可以发现, 合成具有均匀表面终止分布能力的MXenes具备显著的优势, 其能够有效提升MXenes的应用率和性能。因此, 现阶段迫切的研究需求是探索高效的方法, 特别是自底向上的策略, 以便更精准地调控MXenes的形态、横向尺寸以及表面终止分布。

虽然MXenes在生物和纳米医学领域备受关注, 但是其在肿瘤治疗中的应用仍面临诸多挑

战, 如生物相容性、毒性和特异性等问题。这些问题可能会阻碍MXenes在医疗领域中的应用。为了解决这些问题, 纤维素和壳聚糖等天然聚合物已被用于设计具有更好的生物学潜力和多功能性的MXenes基复合材料, 同时降低其毒性。在优化合成条件的同时, 还需要考虑生理稳定性、规模化生产、表面化学表征、纳米生态毒理学研究、长期生物相容性评估以及临床前分析等因素。此外, 通过调整层间距、表面官能团末端与合成反应条件(如pH或温度), 可以进一步改变MXenes的光学、机械、电子和热性能。综上所述, MXenes在肿瘤治疗应用中仍面临许多挑战, 需要进一步研究。

尽管光子肿瘤热疗的研究颇多, 但当前的光热转化纳米剂仍存在诸多问题, 阻碍其进一步的临床转化, 低生物降解性是其主要问题之一。Feng等^[48]报道了新型2D碳化钼(Mo₂C) MXenes在光热肿瘤热疗中的运用, 通过聚乙烯醇(polyvinyl alcohol, PVA)表面处理, Mo₂C-PVA纳米片显示出了高生物相容性和快速降解性。值得注意的是, Mo₂C-PVA MXenes具有强烈的NIR吸收, 覆盖近红外区域(NIR-I和NIR-II), 并且具有理想的光热转换效率(NIR-I为24.5%, NIR-II为43.3%)。

MXenes是理想的联合治疗材料, 因其易与其他材料耦合, 可以实现最佳的药物负载, MXenes具有高度的亲水性, 而且其尺寸可以经过调整来适应体内的需求, 从而实现更安全、有效的诊断和治疗。然而, 需要注意的是, 在已发现和检测的MXenes中, 研究者仅对少数MXenes的长期遗传毒性、生殖毒性、生物相容性和稳定性进行了评估。因此, 对长期使用MXenes的生物系统的风险评估至关重要。尽管在MXenes的自底向上制备方法方面仍存在一些挑战, 但通过选择性地设计表面修饰基团, 如PEG、贵金属和目标肽等, 实现MXenes的多功能化已成为业界的共识。目前, 自顶而下的制备方法已成为制备MXenes的主要手段, 然而, 如何实现全面的表面修饰、在体内稳定释放以及良好地进行生物降解, 仍需进一步研究。

对氮化物MXenes的进一步探索是有必要的。在光医学领域, MXenes在实现光学响应纳米复合材料方面具有独特的优势, 从而推动了光诱导成像引导诊断和协同治疗领域的发展, 对MXenes的光学性质仍需进一步探索, 以便设计出具有高稳定性、可生物降解性、多功能性和高效性的智能生物兼容纳米系统, 进而应用于个性化的癌症免疫治疗和其他治疗领域。此外, 工业和商业生产具有临床和生物学潜力的MXenes也是研究人员需要应对的挑战, 特别是在提高产量、稳定生产、降低成本以及延长产品保质期等方面。

5 总结与展望

MXenes的诸多优点使其在生物医学领域具有巨大的应用潜力, 同时为其在更多领域的应用开启了无限的可能。MXenes在肿瘤成像及诊断中的优势以及在保护周围组织和器官的过程中发挥重要功能。通过适当的修饰程序, MXenes与其他材料的组合将会催生各种生物医学应用领域中卓越且具有深度的新型复合材料。我们期待, 通过对MXenes进行更深入的探索, 将增进对其在临床和转化应用中的理解并揭示其更大的潜力, 从而使患者获益。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 胡飞翔负责文章撰写, 文献检索; 童彤、彭卫军, 审核文章。

[参 考 文 献]

- [1] NOVOSELOV K S, GEIM A K, MOROZOV S V, et al. Electric field effect in atomically thin carbon films [J]. *Science*, 2004, 306(5696): 666–669.
- [2] RAN H S, YIN J, LI H P. Editorial for the special issue on “boron nitride-based nanomaterials” [J]. *Nanomaterials*, 2023, 13(3): 584.
- [3] YANG R J, FAN Y Y, ZHANG Y F, et al. 2D transition metal dichalcogenides for photocatalysis [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2023, 62(13): e202218016.
- [4] BORZOOEE MOGHADAM N, AVATEFI M, KARIMI M, et al. Graphene family in cancer therapy: recent progress in cancer gene/drug delivery applications [J]. *J Mater Chem B*, 2023, 11(12): 2568–2613.
- [5] KHARLAMOVA M V, KRAMBERGER C. Metal and metal halogenide-filled single-walled carbon nanotubes: kinetics, electronic properties, engineering the Fermi level [J]. *Nanomaterials*, 2022, 13(1): 180.
- [6] POGORIELOV M, SMYRNOVA K, KYRYLENKO S, et al. MXenes—a new class of two-dimensional materials: structure, properties and potential applications [J]. *Nanomaterials*, 2021, 11(12): 3412.
- [7] GOEL N, KUSHWAHA A, KUMAR M. Two-dimensional MXenes: recent emerging applications [J]. *RSC Adv*, 2022, 12(39): 25172–25193.
- [8] LI H, FAN R R, ZOU B W, et al. Roles of MXenes in biomedical applications: recent developments and prospects [J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 73.
- [9] HUANG H Y, JIANG R M, FENG Y L, et al. Recent development and prospects of surface modification and biomedical applications of MXenes [J]. *Nanoscale*, 2020, 12(3): 1325–1338.
- [10] SUN Z J, LI R, XI Q, et al. Single atom supported on MXenes for the alkaline hydrogen evolution reaction: species, coordination environment, and action mechanism [J]. *Phys Chem Chem Phys*, 2023, 25(19): 13728–13740.
- [11] WU H, LU S Y, YANG B. Carbon-dot-enhanced electrocatalytic hydrogen evolution [J]. *Acc Mater Res*, 2022, 3(3): 319–330.
- [12] LIN X P, LI Z J, QIU J M, et al. Fascinating MXene nanomaterials: emerging opportunities in the biomedical field [J]. *Biomater Sci*, 2021, 9(16): 5437–5471.
- [13] IRAVANI S, VARMA R S. MXenes for cancer therapy and diagnosis: recent advances and current challenges [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2021, 7(6): 1900–1913.
- [14] FADAHUNSI A A, LI C P, KHAN M I, et al. MXenes: state-of-the-art synthesis, composites and bioapplications [J]. *J Mater Chem B*, 2022, 10(23): 4331–4345.
- [15] LEE I C, LI Y E, THOMAS J L, et al. Recent advances using MXenes in biomedical applications [J]. *Mater Horiz*, 2024, 11(4): 876–902.
- [16] WANG D, ZHOU C K, FILATOV A S, et al. Direct synthesis and chemical vapor deposition of 2D carbide and nitride MXenes [J]. *Science*, 2023, 379(6638): 1242–1247.
- [17] LIN H, WANG Y W, GAO S S, et al. Theranostic 2D tantalum carbide (MXene) [J]. *Adv Mater*, 2020, 32(42): e2003085.
- [18] ZHANG J B, TANG S, DING N, et al. Surface-modified Ti₃C₂ MXene nanosheets for mesenchymal stem cell osteogenic differentiation via photothermal conversion [J]. *Nanoscale Adv*, 2023, 5(11): 2921–2932.
- [19] IRAVANI P, IRAVANI S, VARMA R S. MXene-chitosan composites and their biomedical potentials [J]. *Micromachines*, 2022, 13(9): 1383.
- [20] ZHANG W J, LI S W, YAN Y Z, et al. Dual (pH- and ROS-) responsive antibacterial MXene-based nanocarrier for drug delivery [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23): 14925.
- [21] LUO W, LIU H X, LIU X, et al. Biocompatibility nanoprobe of

- MXene N-Ti₃C₂ quantum dot/Fe³⁺ for detection and fluorescence imaging of glutathione in living cells [J] . *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2021, 201: 111631.
- [22] NIE Y X, WANG P L, WANG S, et al. Accurate capture and identification of exosomes: nanoarchitecture of the MXene heterostructure/engineered lipid layer [J] . *ACS Sens*, 2023, 8(4): 1850–1857.
- [23] WANG S, SONG W L, WEI S H, et al. Functional titanium carbide MXenes-loaded entropy-driven RNA explorer for long noncoding RNA PCA3 imaging in live cells [J] . *Anal Chem*, 2019, 91(13): 8622–8629.
- [24] JIANG S S, LIN J, HUANG P. Nanomaterials for NIR- II photoacoustic imaging [J] . *Adv Healthc Mater*, 2023, 12(16): e2202208.
- [25] CHOI W, PARK B, CHOI S, et al. Recent advances in contrast-enhanced photoacoustic imaging: overcoming the physical and practical challenges [J] . *Chem Rev*, 2023, 123(11): 7379–7419.
- [26] YIN H H, GUAN X, LIN H, et al. Nanomedicine-enabled photonic thermogaseous cancer therapy [J] . *Adv Sci*, 2020, 7(2): 1901954.
- [27] LIU Z, LIN H, ZHAO M L, et al. 2D superparamagnetic tantalum carbide composite MXenes for efficient breast-cancer theranostics [J] . *Theranostics*, 2018, 8(6): 1648–1664.
- [28] LIU Z, ZHAO M L, YU L D, et al. Redox chemistry-enabled stepwise surface dual nanoparticle engineering of 2D MXenes for tumor-sensitive T1 and T2 MRI-guided photonic breast-cancer hyperthermia in the NIR- II biowindow [J] . *Biomater Sci*, 2022, 10(6): 1562–1574.
- [29] GAO L P, YU J, LIU Y, et al. Tumor-penetrating peptide conjugated and doxorubicin loaded T1-T2 dual mode MRI contrast agents nanoparticles for tumor theranostics [J] . *Theranostics*, 2018, 8(1): 92–108.
- [30] CAO J, ZHU B L, ZHENG K F, et al. Recent progress in NIR- II contrast agent for biological imaging [J] . *Front Bioeng Biotechnol*, 2019, 7: 487.
- [31] VASYUKOVA I A, ZAKHAROVA O V, KUZNETSOV D V, et al. Synthesis, toxicity assessment, environmental and biomedical applications of MXenes: a review [J] . *Nanomaterials*, 2022, 12(11): 1797.
- [32] SZUPLEWSKA A, KULPIŃSKA D, JAKUBCZAK M, et al. The 10th anniversary of MXenes: challenges and prospects for their surface modification toward future biotechnological applications [J] . *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, 182: 114099.
- [33] GUO Y P, WANG H S, FENG X, et al. 3D MXene microspheres with honeycomb architecture for tumor photothermal/photodynamic/chemo combination therapy [J] . *Nanotechnology*, 2021, 32(19): 195701.
- [34] XING C Y, CHEN S Y, LIANG X, et al. Two-dimensional MXene (Ti₃C₂)-integrated cellulose hydrogels: toward smart three-dimensional network nanoplatfoms exhibiting light-induced swelling and bimodal photothermal/chemotherapy anticancer activity [J] . *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(33): 27631–27643.
- [35] HAN X X, HUANG J, LIN H, et al. 2D ultrathin MXene-based drug-delivery nanoplatfom for synergistic photothermal ablation and chemotherapy of cancer [J] . *Adv Healthc Mater*, 2018, 7(9): e1701394.
- [36] RABIEE N, BAGHERZADEH M, JOUYANDEH M, et al. Natural polymers decorated MOF-MXene nanocarriers for co-delivery of doxorubicin/pCRISPR [J] . *ACS Appl Bio Mater*, 2021, 4(6): 5106–5121.
- [37] WU Z, SHI J, SONG P G, et al. Chitosan/hyaluronic acid based hollow microcapsules equipped with MXene/gold nanorods for synergistically enhanced near infrared responsive drug delivery [J] . *Int J Biol Macromol*, 2021, 183: 870–879.
- [38] SZUPLEWSKA A, KULPIŃSKA D, DYBKO A, et al. 2D Ti₂C (MXene) as a novel highly efficient and selective agent for photothermal therapy [J] . *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 98: 874–886.
- [39] LIN H, WANG X G, YU L D, et al. Two-dimensional ultrathin MXene ceramic nanosheets for photothermal conversion [J] . *Nano Lett*, 2017, 17(1): 384–391.
- [40] PAN S S, YIN J H, YU L D, et al. 2D MXene-integrated 3D-printing scaffolds for augmented osteosarcoma phototherapy and accelerated tissue reconstruction [J] . *Adv Sci*, 2020, 7(2): 1901511.
- [41] LIU Z, ZHAO M L, LIN H, et al. 2D magnetic titanium carbide MXene for cancer theranostics [J] . *J Mater Chem B*, 2018, 6(21): 3541–3548.
- [42] LI Z L, ZHANG H, HAN J, et al. Surface nanopore engineering of 2D MXenes for targeted and synergistic multitherapies of hepatocellular carcinoma [J] . *Adv Mater*, 2019, 31(27): e1902282.
- [43] XU Y J, WANG Y W, AN J, et al. 2D-ultrathin MXene/DOXjade platform for iron chelation chemo-photothermal therapy [J] . *Bioact Mater*, 2022, 14: 76–85.
- [44] GAZZI A, FUSCO L, KHAN A, et al. Photodynamic therapy based on graphene and MXene in cancer theranostics [J] . *Front Bioeng Biotechnol*, 2019, 7: 295.
- [45] GAO W, ZHANG W H, YU H P, et al. 3D CNT/MXene microspheres for combined photothermal/photodynamic/chemo for cancer treatment [J] . *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 996177.
- [46] WANG H Y, SUN J J, LU L, et al. Competitive electrochemical aptasensor based on a cDNA-ferrocene/MXene probe for detection of breast cancer marker Mucin1 [J] . *Anal Chim Acta*, 2020, 1094: 18–25.
- [47] LI C, ZHANG M M, ZHANG Z, et al. Microcantilever aptasensor for detecting epithelial tumor marker Mucin 1 and diagnosing human breast carcinoma MCF-7 cells [J] . *Sens Actuat B Chem*, 2019, 297: 126759.

(收稿日期: 2023-10-10 修回日期: 2024-04-24)