



中国科技核心期刊
RCCSE中国核心学术期刊
美国《化学文摘》(CA)收录期刊
WJCI世界影响力指数报告来源期刊

全国石油和化工期刊百强
《中国科技期刊数据库》来源期刊
《中国学术期刊(光盘版)》收录期刊
《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊

ISSN 0258-3283
CN 11-2135/TQ

化学试剂

CHEMICAL REAGENTS

2024年7月 第46卷第7期



国药集团化学试剂有限公司
Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd.

庆祝《化学试剂》
创刊45周年专辑I



绿色科研 守护家园

广告

ISSN 0258-3283



9 770258 328249

中国石油和化学工业联合会 主管

中国分析测试协会
国药集团化学试剂有限公司 主办
北京国化精试咨询有限公司



化学试剂

主要栏目

综述与专论
生化与药用试剂
功能材料
分离提取技术
电化学和新能源
化学品与环境
分析与测试
标准物质与标准品
合成与工艺技术



中国科技核心期刊

RCCSE中国核心学术期刊

美国《化学文摘》(CA)收录期刊

WJCI世界影响力指数报告来源期刊

全国石油和化工期刊百强

《中国科技期刊数据库》来源期刊

《中国学术期刊(光盘版)》收录期刊

《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊

地址: 北京市西城区太平街8号院6号楼107室
投稿网址: <https://hxsj.cbpt.cnki.net>

电话: (010) 58321793, (010) 58321153
E-mail: webmaster@chinareagent.com.cn

广告



《化学试剂》名誉主编、编委会主任
王夔院士

为化学试剂的研究和生产
的高质量多样化贡献力量

化学试剂创刊四十五周年寄语

王夔

二〇二四年六月



《化学试剂》编委会副主任
柴之芳院士

祝化学试剂
迈向新世纪

柴之芳題
甲辰夏



引 言

《化学试剂》历经四十五载风雨洗礼，始终坚守在化学试剂及相关领域科研前沿，积极报道最新科研成果与行业动态，极大地推动了我国试剂行业的发展。在长期的办刊历程中，《化学试剂》始终秉持严谨的学术态度，追求卓越的学术品质，对每一篇稿件进行严格的学术审查和质量把控，确保期刊内容的前沿性、科学性和权威性。

《化学试剂》期刊已成为我国化学试剂领域具有影响力的专业性学术期刊之一，为我国试剂领域的研究人员提供了展示研究成果、传播科学知识、相互借鉴学习的舞台，达到了充分反映我国化学学科水平、促进化学试剂研究发展的目的。

值此创刊45周年之际，《化学试剂》特别策划推出45周年专辑，集中展示我国化学试剂领域的最新科研成果和发展趋势。45周年专辑收录了20余篇综述文章，分7期、9期两期发表，其中7期收录了13篇文章，内容涉及生化与药用试剂、功能材料、电化学和新能源、化学品与环境、分析与测试、标准物质与标准品等多个领域，并涵盖了目前的研究前沿与社会热点，全面反映了我国化学试剂行业的创新能力和发展潜力。

雄关漫道真如铁，而今迈步从头越。站在新的历史起点上，《化学试剂》将继续以严谨的办刊风格，为推动试剂行业创新发展战略贡献力量。在此，我们衷心感谢长期以来关心支持《化学试剂》发展的各位编委、专家学者、行业代表和广大读者，以及老一辈科学家对我们的大力支持和奉献。特别感谢王夔院士和柴之芳院士为《化学试剂》创刊45周年题词祝贺，他们的厚爱与支持赋予了我们不断前行的动力。同时，我们也诚挚欢迎更多优秀的专家学者加入《化学试剂》编委行列，共同推动期刊向更高水平迈进。

《化学试剂》编辑部

2024年7月

1979 年 4 月创刊·月刊

第 46 卷 第 7 期

总第 390 期

2024 年 7 月 15 日出版

主管单位 中国石油和化学工业联合会

主办单位 中国分析测试协会

国药集团化学试剂有限公司

北京国化精试咨询有限公司

出版单位 《化学试剂》编辑部

地址 北京市西城区太平街 8 号院

6 号楼 2 层 107 室

邮政编码 100050

联系电话 010-58321793 010-58321723

广告及发行 010-58321153

投稿网址 <https://hxsj.cbpt.cnki.net>

E-mail webmaster@chinareagent.com.cn

名誉主编 王 夔

主 编 何 晖

印 刷 北京科信印刷有限公司

国内总发行 北京市报刊发行局

邮发代号 2-444

国内订阅处 全国各地邮电局

海外总发行 中国国际图书贸易集团

有限公司

国外代号 M591

连续出版物号 ISSN 0258-3283

CN 11-2135/TQ

广告发布登记 京西工商广登字

20170008 号

国内定价 40.00 元/本 480.00 元/年

化学试剂

HUAXUE SHIJI

目 次

分子印迹聚合物在真菌毒素检测中的研究进展

..... 杨祥龙,毛劲*,程玲,喻理,张良晓,张奇,李培武*(1)

青蒿素及其衍生物纳米药物递送系统和抗肿瘤机制研究

..... 胡晓娟,赵雨,王赞,徐晓,韩超*(11)

超临界流体色谱-质谱联用技术及其应用研究进展

..... 葛运程,尚宇瀚,尹磊*,马强*(20)

电化学分析测定常见食品非法添加剂研究进展

..... 冯吕楠,应依彤,柴雅婷,史丹,王正军*(29)

3D 打印壳聚糖水凝胶的设计制备及其在生物学中的

应用 雷秀雪,吕永乐,王磊*(38)

纳米材料在治理复合污染土壤中的应用与展望

..... 刘煜莹,魏晓贺,何建荣,苗欣宇*,欧阳少虎*(50)

藜蘆花椒的化学成分及药理作用研究进展

... 区楚茵,王丽娜,张笑,肖雪*,李莎莎,严诗楷,金慧子*(59)

锂离子电池稳定金属锂粉预锂化策略研究进展

..... 静若盈,侯果林,杨井玉,荣峻峰*(66)

聚合物胶束体内命运分析技术的研究进展

..... 于璐瑶,刘美辰,郭莹霞,尤建嵩,史美云*,尹磊*(75)

以数字化转型加快发展化学试剂行业新质生产力

..... 王刚,王凤成,顾奇,李诗怡,顾璇*(85)

基于动态配气技术的气体标准物质研制进展

..... 韩中杰,刘沂玲,郝静坤,谢聪慧,李秀丽,王德发*(91)

废旧聚烯烃塑料解聚直接制化学品技术研究进展

..... 黄礼智,段百超,曹忠,王路辉*(100)

硬脂酸改性纳米递送系统递送药物的研究进展

..... 皮雨廷,徐山根,栾庆爽,张启鸿,于天飞*,赵凯*(108)

* 通讯联系人

《化学试剂》介绍(前插页)·

45周年专辑 引言(前插页)·

《化学试剂》期刊2023年度“优秀论文”“优秀作者”评选结果(后插页)·

2025年《化学试剂》期刊征订单(后插页)·

《化学试剂》第五届编委会

顾 问 何鸣元 林国强 赵玉芬
傅若农 李建华

主 任 王 夔

副主任 柴之芳 王 刚

副主编 (按拼音为序)

方岩雄 姜雪峰 李培武 余远斌
许家喜 张庆合 赵丽娇 赵黎明
郑岳青 朱永法

编 委 (按拼音为序)

褚小立 董庆利 付海燕 顾小焱
何 晖 洪朝辉 胡高飞 胡跃飞
黄跟平 黄年玉 黄 挺 纪红兵
蒋少华 金慧子 李春艳 李金花
刘 昉 马 强 牛 佳 庞 欢
彭 羽 邵学广 宋金链 孙继红
孙志鹏 汤 磊 王保金 王德发
王 旭 王昊阳 王晓晨 王玉成
王志刚 肖 雪 徐久振 应志耀
喻小琦 臧慕文 张 磊 张 庆
张国新 张立兵 朱志伟

(本期编辑:刘文燕 彭展南 孟翠苗)

中国科技核心期刊

RCCSE 中国核心学术期刊

美国《化学文摘》(CA)收录期刊

WJCI 世界影响力指数报告来源期刊

全国石油和化工期刊百强

《中国科技期刊数据库》来源期刊

《中国学术期刊(光盘版)》收录期刊

《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊



《化学试剂》官方微信公众号

CONTENTS

Recent Advances of Molecularly Imprinted Polymers in Mycotoxin Detection	
..... YANG Xiang-long, MAO Jin [*] , CHENG Ling, YU Li, ZHANG Liang-xiao, ZHANG Qi, LI Pei-wu [*] (1)	
Study on the Nano-drug Delivery System and Anti-tumor Mechanism of Artemisinin and Its Derivatives	
..... HU Xiao-xian, ZHAO Yu, WANG Yun, XU Xiao, HAN Chao [*] (11)	
Research Progress on Supercritical Fluid Chromatography-Mass Spectrometry and Its Applications	
..... GE Yun-cheng, SHANG Yu-han, YIN Lei [*] , MA Qiang [*] (20)	
Recent Progress in the Determination of Common Illegal Food Additives by Electrochemical Analysis	
..... FENG Lv-nan, YING Yi-tong, CHAI Ya-ting, SHI Dan, WANG Zheng-jun [*] (29)	
Design and Preparation of 3D Printed Chitosan Hydrogels and Its Application in Biomedicine	
..... LEI Xiu-xue, LV Yong-le, WANG Lei [*] (38)	
Application and Prospects of Nanomaterials in the Treatment of Compound Contaminated Soil	
..... LIU Yu-ying, WEI Xiao-he, HE Jian-rong, MIAO Xin-yu [*] , OUYANG Shao-hu [*] (50)	
Research Progress on Chemical Components and Pharmacological Activities of <i>Zanthoxylum avicennae</i> (Lam.) DC.	
..... OU Chu-yin, WANG Li-na, ZHANG Xiao, XIAO Xue [*] , LI Sha-sha, YAN Shi-kai, JIN Hui-zi [*] (59)	
Research Progress on Prelithiation Strategies for Stable Metal Lithium Powder in Lithium-ion Batteries	
..... JING Ruo-ying, HOU Guo-lin, YANG Jing-yu, RONG Jun-feng [*] (66)	
Advances of Analytical Technologies for Studying in Vivo Fate of Polymeric Micelles	
..... YU Lu-yao, LIU Mei-chen, GUO Ying-xia, YOU Jian-song, SHI Mei-yun [*] , YIN Lei [*] (75)	
Accelerating the Development of New Quality Productivity in the Chemical Reagent Industry through Digital Transformation	
..... WANG Gang, WANG Feng-cheng, GU Qi, LI Shi-yi, GU Xuan [*] (85)	
Progress in Development of Gas Reference Materials Based on Dynamic Gas Mixing Technology	
..... HAN Zhong-jie, LIU Yi-ling, HAO Jing-kun, XIE Cong-hui, LI Xiu-li, WANG De-fa [*] (91)	
Research Progress on Direct Chemical Conversion Technology of Waste Polyolefin Plastics Depolymerization	
..... HUANG Li-zhi, DUAN Bai-chao, CAO Zhong, WANG Lu-hui [*] (100)	
Research Progress on Stearic Acid-Modified Nano-Delivery Systems for Drug Delivery	
..... PI Yu-ting, XU Shan-gen, LUAN Qing-shuang, ZHANG Qi-hong, YU Tian-fei [*] , ZHAO Kai [*] (108)	

Sponsor: China Association for Instrumental Analysis
Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd.
Beijing Guohua Jingshi Consulting Co., Ltd.
Editor and Publisher: Chemical Reagents Editorial Board
(F2, Building No.6, Yard 8, Taiping Street,
Xicheng District, Beijing, China 100050)
Overseas Distributor: China International Books Trading Corporation
P.O.Box 399, Beijing, China(Code No.M591)

Honorary Editor-in-Chief: WANG Kui
Editor-in-Chief: HE Hui
Phone: (010) 58321793
Website: <https://hxsj.cbpt.cnki.net>
Subscription: Local Post Offices
Costal Distribution Code: 2-444

分子印迹聚合物在真菌毒素检测中的研究进展

杨祥龙¹, 毛劲^{*1,2}, 程玲¹, 喻理¹, 张良晓^{1,2}, 张奇^{1,2}, 李培武^{*1,2}

(1. 中国农业科学院油料作物研究所 a. 农业农村部油料产品质量安全风险评估实验室,

b. 农业农村部生物毒素检测重点实验室, c. 国家农业检测基准实验室(生物毒素), 湖北 武汉 430062;

2. 湖北洪山实验室, 湖北 武汉 430070)

摘要: 真菌毒素污染严重威胁食品安全和生命健康, 建立灵敏、快速的真菌毒素检测方法至关重要。分子印迹聚合物(MIPs)具有构效预定性、特异识别性和广泛适用性的优点; 作为亲缘分离介质, 既可用于样品前处理, 亦可充当识别元件用于传感分析, 在真菌毒素检测领域极具应用潜力。首先介绍了 MIPs 的基本原理和合成方法, 然后结合近年来食品和农产品中真菌毒素检测实例综述了 MIPs 在样品前处理、光学传感、电化学传感、压电传感等领域的应用研究进展, 最后总结该领域存在的挑战并展望潜在发展方向, 以期 MIPs 在真菌毒素检测领域的研究提供参考。

关键词: 真菌毒素; 分子印迹聚合物; 前处理; 光学传感; 电化学传感; 压电传感

中图分类号: O657.1 文献标识码: A 文章编号: 0258-3283(2024)07-0001-10

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2024.0192

Recent Advances of Molecularly Imprinted Polymers in Mycotoxin Detection YANG Xiang-long¹, MAO Jin^{*1,2}, CHENG Ling¹, YU Li¹, ZHANG Liang-xiao^{1,2}, ZHANG Qi^{1,2}, LI Pei-wu^{*1,2} (1. a. Laboratory of Risk Assessment for Oilseeds Products (Wuhan), Ministry of Agriculture and Rural Affairs, b. Key Laboratory of Detection for Mycotoxins, Ministry of Agriculture and Rural Affairs, c. National Standard Laboratory for Agricultural Testing, Oil Crops Research Institute of the Chinese Academy of Agricultural Sciences, Wuhan 430062, China; 2. Hubei Hongshan Laboratory, Wuhan 430070, China)

Abstract: Mycotoxin contaminations bring serious threats to food safety and human health, hence it is important to establish the sensitive and rapid methods for mycotoxin detection. Molecularly imprinted polymers (MIPs) possess the advantages of pre-determined structure, specific recognition, and applicability, which endow it with great potential in mycotoxin detection. As the selective separation medium, MIPs can be used for sample pretreatment and sensing analysis. This review outlined the basic principle and synthetic methods of MIPs, followed by the discussion on recent advances in the application of MIPs toward sample pretreatment, optical sensing, electrochemical sensing, and piezoelectric sensing. Moreover, the challenges and future directions in the application of MIPs in mycotoxin detection are also discussed, providing insights for further research and development in this area.

Key words: mycotoxin; molecularly imprinted polymers; pretreatment; optical sensing; electrochemical sensing; piezoelectric sensing

真菌毒素是曲霉、青霉、镰刀菌等产毒真菌的次级代谢产物。目前, 已知的真菌毒素达 400 余种, 包括黄曲霉毒素(AFT)、玉米赤霉烯酮(ZEN)、赈曲霉毒素(OTA)、展青霉毒素(PAT)等。这些毒素具有不同程度的致癌、致畸、致突变、抑制免疫系统效应, 一旦经食物链进入人体会干扰正常新陈代谢、造成氧化应激诱导细胞癌变, 损害人民生命健康^[1]。因此, 亟需研究建立食品中灵敏、快速的真菌毒素检测方法。常见的真菌毒素检测方法有仪器分析法和快速筛检法。其中, 仪器分析法包括液/气相色谱法、液/气相色谱-质谱联用法等, 方法灵敏度高、重现性好, 但仪器设备昂贵、样品前处理复杂。快速筛检法则主要建立在抗原

抗体特异性识别的基础之上, 包括酶联免疫法、免疫层析法、生物传感法等, 具有低成本、高效率的优点, 但依赖于环境敏感的高亲和抗体^[2,3]。分子印迹技术(MIT)为真菌毒素的提取和检测提供

收稿日期: 2024-03-22; 网络首发日期: 2024-04-18

基金项目: 国家自然科学基金项目(32202207, 32272447); 湖北省自然科学基金项目(2022CFB868)。

作者简介: 杨祥龙(1993-), 男, 湖北孝感人, 博士, 助理研究员, 主要研究方向为食品质量与安全。

通讯作者: 毛劲, E-mail: maojin106@whu.edu.cn; 李培武, E-mail: peiwuli@oilcrops.cn。

引用本文: 杨祥龙, 毛劲, 程玲, 等. 分子印迹聚合物在真菌毒素检测中的研究进展[J]. 化学试剂, 2024, 46(7): 1-10。

了新的契机。通过 MIT 制备与真菌毒素特异性结合的 MIPs,不仅成本低、耐高温酸碱,而且可重复利用,已被广泛应用于真菌毒素的固相萃取、生物传感等领域^[4]。

本文主要概述了近年来 MIPs 在真菌毒素检测领域的研究进展,首先介绍真菌毒素 MIPs 的基本原理和合成方法,然后结合食品中真菌毒素检测实例介绍 MIPs 在样品前处理、光学传感、电化学传感、压电传感等领域的应用研究进展,最后总结该领域存在的挑战并展望潜在发展方向,以期为 MIPs 在真菌毒素检测领域的研究提供参考。

1 分子印迹技术

1.1 MIT 概述

MIT 的原理类似于锁钥模型,是一种以目标分子或其结构类似物为模板分子,通过聚合反应构建模板分子的特异性识别位点,随后洗脱模板,制备出大小、形状和功能基团与模板互补的 MIPs 的技术^[5]。MIPs 是高度交联的三维网状聚合物;与抗体、适配体等生物来源的识别体系相比,MIPs 具有构效预定性、特异识别性和广泛适用性的优点。自 1993 年瑞典的 Vlatakis 等^[6]在《Nature》上发表茶碱 MIPs 的研究报道后,MIT 得到了蓬勃发展,在分离纯化、化学/生物传感、药物递送、人工抗体、催化降解等领域展现出良好的应用前景^[7]。

1.2 MIPs 制备方法

MIPs 的制备原理如图 1 所示:功能单体与模板分子首先通过金属离子配位、共价或非共价键预组装形成预聚合物,继而在交联剂、引发剂作用下聚合形成 MIPs,最后使用强极性有机溶剂洗脱模板,得到与模板分子结构互补的空腔,对目标分子具有特异性识别作用。由此可知,模板分子、功能单体、交联剂、聚合引发剂和溶剂是影响 MIPs 制备的五要素。其中,模板分子通常是目标分子或其结构类似物,包括有机小分子、生物大分子、无机离子、细胞和病毒等。功能单体是构建聚合物骨架的基本单元,同时与模板分子和交联剂发生反应;常用的功能单体有丙烯酸、丙烯酰胺等。交联剂通过反应交联模板分子和功能单体,同时固化功能单体,使印迹位点与模板分子完全互补;有机相和水相聚合反应常用的交联剂分别是乙二醇双甲基丙烯酸酯和 N,N'-亚甲基双丙烯酰胺。

MIPs 制备前,需要根据模板分子的结构特性选择合适的功能单体、交联剂、引发剂等。

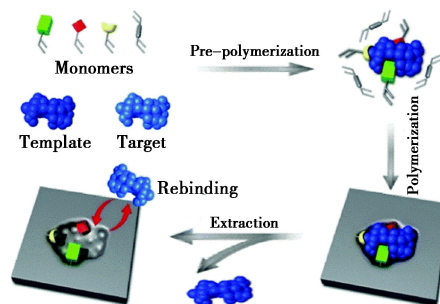


图 1 MIPs 的制备原理^[5]

Fig.1 Synthetic principle of MIPs^[5]

传统用于制备 MIPs 的方法主要有本体聚合、悬浮聚合、乳液聚合、沉淀聚合等。近年来,随着多学科交叉融合,表面印迹、纳米印迹、点击化学聚合等新型 MIT 不断涌现^[8]。此外,研究者还开发了多模板印迹、虚拟印迹、片段印迹等技术。表 1 概述了多种 MIPs 的制备方法特点。MIPs 制备方法多样,如何选择取决于模板分子的结构特性和 MIPs 的应用场景。以真菌毒素 MIPs 为例,用于样品前处理分析的 MIPs 要求识别效率高,可批量制备,故多采用本体聚合法。例如, Bayram 等^[9]以 4 种黄曲霉毒素(B_1 、 B_2 、 G_1 、 G_2)为模板,采用本体聚合法制备了多模板 MIPs,并将其用作固相萃取柱填料用于农产品中黄曲霉毒素分离富集。而用于传感检测的 MIPs 需要目标分子接近传感器表面的印迹位点,则多采用表面印迹法,如 Jiang 等^[10]在金电极和金纳米颗粒表面修饰对巯基苯胺,以黄曲霉毒素 B_1 为模板分子,通过电聚合对巯基苯胺制备了 AFB₁ 的 MIPs 薄膜,并将其用于 AFB₁ 的线性扫描伏安法检测。

表 1 不同 MIPs 制备方法的特点

Tab.1 Characteristics of different synthetic methods of MIPs

制备方法	方法特点
本体聚合	方法快速简便;但模板难洗脱,MIPs 形状不规则
悬浮聚合	一步法,MIPs 为球形粒子;粒径较大,识别能力弱
乳液聚合	MIPs 为均匀颗粒,水溶性好;存在表面活性剂残留
沉淀聚合	方法简便,无需表面活性剂,MIPs 为均匀微球;但反应稀释因子高,需要大量模板分子
表面印迹	印迹位点位于载体表面,模板易移除,应用范围广
纳米印迹	制备过程可控,模板易移除,MIPs 活性表面积大
点击化学印迹	可引入不同功能链对 MIPs 进行改性;但方法繁琐,会影响 MIPs 印迹位点,导致非特异性结合

2 MIPs 在真菌毒素检测中的应用研究

MIPs 具有构效预定性、特异识别性和广泛适用性的优点,在食品分析、环境监测、药物筛选、临床诊断等领域广泛应用。具体到真菌毒素检测, MIPs 既可作为亲缘分离介质用于样品前处理,亦可充当识别元件用于传感器的构建(图 2),为农产品和食品中真菌毒素的风险评估与检测监测提供关键物质基础。

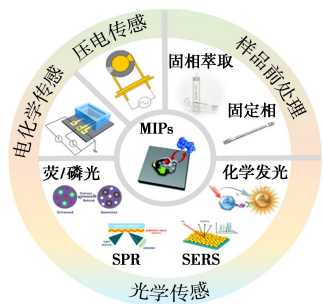


图 2 MIPs 在真菌毒素检测中的应用

Fig.2 Applications of MIPs in mycotoxin detection

在样品前处理方面,研究者针对真菌毒素污染样品的基质效应建立了分子印迹固相萃取、分子印迹微固相萃取、磁性分子印迹固相萃取和分子印迹搅拌棒吸附萃取等多种技术,不仅可以特异性分离、富集目标毒素,而且降低了前处理成本和操作条件要求,有望取代传统的免疫亲和柱^[11]。此外, MIPs 还可充当色谱柱填料或整体柱,用于高效液相色谱、毛细管液相色谱分析。

在真菌毒素传感检测方面,通常采用物理吸附、原位聚合等方法向传感器表面包覆均匀的 MIPs 薄膜,形成能特异性识别目标毒素的敏感层。当待检溶液存在目标毒素时, MIPs 作为识别元件与其特异性结合,同时作为转导元件产生输出信号用于检测。根据信号转导机制,可将 MIPs 传感器分为荧/磷光、电化学发光、表面等离子体共振 (SPR)、表面增强拉曼散射 (SERS) 等光学传感器,电/光电化学传感器和压电传感器等三大类^[12]。

2.1 基于 MIPs 的样品前处理技术

实际样品中真菌毒素含量较低,且样品基质复杂,因此在仪器确证分析前需对毒素进行富集、分离、净化。固相萃取 (SPE) 是一种基于液-固相色谱理论的样品前处理技术,采用固体吸附剂吸附、溶剂洗脱的方式富集净化目标物;具有富集倍数和回收率高、试剂用量少、操作简便等优点^[13]。然而传统吸附材料如硅烷键合硅胶、石墨化碳黑

等缺乏选择性,在面对复杂基质样品时常发生共萃。鉴于此,1994 年 Sellergren 等^[14]将 MIPs 用于尿样中戊脒的固相萃取,开启了分子印迹固相萃取技术研究的序幕。该技术弥补了 SPE 选择性低的短板,可有效富集目标物,已被广泛应用于真菌毒素、农药残留等食品风险因子检测领域。

Bayram 等^[9]以 4 种黄曲霉毒素 (B_1 、 B_2 、 G_1 、 G_2) 为模板, N-甲基丙烯酰色氨酸甲酯为功能单体,采用本体聚合法制备了多模板 MIPs,并将其用于榛子、花生、无花果、辣椒等农产品中 4 种 AFT 的分子印迹固相萃取。结果表明,多模板 MIPs 对样品中 AFB_1 、 AFB_2 、 AFG_1 、 AFG_2 的加标回收率分别为 96.75% ~ 99.64%、91.91% ~ 99.63%、96.00% ~ 99.79%、96.41% ~ 99.73%;重复使用 MIPs 固相萃取柱 10 次,回收率 RSD 值为 4.1% ~ 5.6%,稳定性良好。然而,真菌毒素作为模板分子存在模板泄漏、成本高昂、假阳性等问题,通常以目标毒素的结构类似物作为虚拟模板合成真菌毒素 MIPs。Liang 等^[15]以槲皮素为 AFT 的虚拟模板,通过偶氮二异丁腈引发的表面印迹法将 MIPs 负载到铝基金属有机框架 UiO-66- NH_2 的表面,制得 UiO-66- NH_2 @MIPs 复合材料。得益于 MIPs 的特异性识别和 UiO-66- NH_2 的多孔、易修饰特性,UiO-66- NH_2 @MIPs 能高效富集净化谷物中 4 种 AFT 用于 HPLC 定量分析。该方法在 0.20 ~ 45 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 范围内线性关系良好;灵敏度高,LOD 值为 90 ~ 130 ng/kg ;特异性强,在结构类似物香豆素和伊索克酸的干扰下依旧能与 AFT 特异性结合。与之类似, Giovannoli 等^[16]以 N-(4-氯-1-羟基-2-萘甲酰氨基)-L-苯丙氨酸为虚拟模板制备了 OTA-MIPs,并将其用于意大利不同产地红酒中 OTA 的分子印迹固相萃取。HPLC 分析结果表明,方法的 LOD 值为 0.075 ng/mL , LOQ 值为 0.225 ng/mL ,加标回收率为 88% ~ 102%;与免疫亲和柱前处理法的检测结果基本一致 ($R^2 = 0.9817$)。近年来,为了进一步提高样品前处理效率、减少有机试剂使用,研究者还利用 Fe_3O_4 等磁性材料建立了磁性分子印迹固相萃取技术。例如, Huang 等^[17]以 Fe_3O_4 为磁芯,埃洛石为载体,华法林钠为 ZEN 虚拟模板,甲基丙烯酸和甲基丙烯酸缩水甘油酯为混合单体,采用偶氮二异丁腈引发的沉淀聚合法制备了新型磁性 MIPs。在外加磁场作用下,可于 100 s 内快速分离 MIPs,显著缩短了前处理时间。HPLC 分析表明,磁性 MIPs

对 ZEN 吸附量高达 7 mg/g, 印迹因子为 2.97, 选择性良好; 方法的 LOD 值为 2.5 ng/mL, 加标回收率为 74.95%~88.41%。

此外, MIPs 因具有与目标物特异性结合的优点, 也被当作固定相用于液相色谱、毛细管色谱、毛细管电色谱等色谱分析中。例如, Szumski 等^[18]以甲基丙烯酸为功能单体, 二甲基丙烯酸乙酯为交联剂, 5,7-二甲氧基香豆素为 AFB₁ 虚拟模板, 利用偶氮二异丁腈引发原位聚合, 制备了毛细管分子印迹整体柱, 并将其用于在线色谱检测。结果表明, 分子印迹整体柱渗透性良好, 对 AFB₁ 的印迹因子高达 2.21, 可有效分离水溶液中 AFB₁、AFB₂、AFG₁、AFG₂ 和 5,7-二甲氧基香豆素。

2.2 基于 MIPs 的光学传感

2.2.1 荧光传感

荧光传感器以荧光作为响应信号, 主要由荧光基团、识别基团和连接体 3 部分构成; 具有选择性好、灵敏度高、抗干扰能力强等优点。根据荧光响应模式, 可将荧光传感分为荧光增强、荧光猝灭、比率型荧光检测等类型。具体到真菌毒素的分子印迹荧光传感, 研究者通常向检测体系中引入有机染料、量子点、上转换荧光材料等强荧光物质, 利用目标毒素对荧光物质的荧光增强或猝灭效应建立浓度与荧光强度的关系曲线, 进而实现毒素的传感检测^[19]。如图 3a 所示, Xu 等^[20]首先制备了蓝色荧光碳点; 然后以 1,8-二羟基蒽醌为模板分子, 丙烯酰胺为功能单体, 采用溶胶-凝胶法在碳点表面包覆了 MIPs, 构建了杂色曲霉毒素分子印迹荧光传感器。该传感器的线性范围为 0.05~2.0 mg/L, 检出限为 0.019 mg/L, 在玉米样品中的加标回收率为 92.0%~102.5%。与之类似, Shao 等^[21]构建了基于碳点的 ZEN 分子印迹荧光化学传感器, Chmangui 等^[22]构建了基于 Mn 掺杂 ZnS 量子点的 AFB₁ 分子印迹荧光化学传感器。

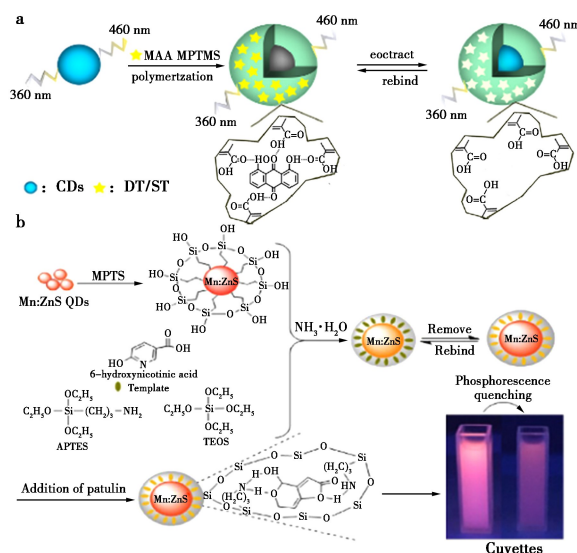
不同于量子点、染料等传统荧光材料, 上转换荧光材料可通过多光子机制将长波辐射转换成短波辐射, 具有不易发生光漂白的优势^[23]。Liu 等^[24]首先采用热解法合成粒径 50 nm 的上转换荧光材料 β -NaYF₄:Yb³⁺, Er³⁺, 并通过 Stöber 法进行表面包硅改性; 然后以 1,8-二羟基蒽醌为模板分子, 采用溶胶-凝胶法制备了荧光 MIPs, 建立了杂色曲霉毒素分子印迹荧光传感检测方法。方法

线性范围为 0.05~1.0 mg/L, 检出限为 0.013 mg/L, 在大米、玉米、大豆样品中的加标回收率分别为 83.8%~88.8%、82.1%~87.5%、80.6%~89.2%。采用相同的方法, Yan 等^[25]构建了基于 β -NaYF₄:Yb³⁺, Er³⁺ 材料的 OTA 分子印迹荧光化学传感器。

2.2.2 磷光传感

磷光是一种长寿命的光, 平均寿命达 10⁻⁴ s 到数秒; 是分子中电子激发三线态 T₁ 回到基态 S₀ 而产生的辐射。磷光光谱的斯托克斯位移较大, 在检测中能避免体系自荧光和散射光的干扰, 具有高的灵敏度和准确度^[26]。磷光体是磷光传感的基础, 主要包括稀土基发光材料、贵金属配合物和有机化合物等。对磷光体进行表面修饰进而提高灵敏度和选择性是磷光传感研究的热点。

MIPs 可以选择结合目标分子使得磷光体发光猝灭或增强, 将其与磷光体结合可构建高灵敏的磷光传感器。如图 3b 所示, Zhang 等^[27]以 6-羟基烟酸为 PAT 的虚拟模板、3-氨基丙基三乙氧基硅烷为功能单体、硅酸四乙酯为交联剂, 通过溶胶-凝胶法在 3-巯基丙基三乙氧基硅烷修饰的 Mn 掺杂 ZnS 量子点 (Mn:ZnS) 表面包覆 MIPs 薄膜, 制备了粒径约 24 nm 的分子印迹磷光传感器 MIP-Mn:ZnS。PAT 与 MIP-Mn:ZnS 表面及印迹位点中的一 (CH₂)₃NH₂ 相互作用后通过光诱导电



a. 杂色曲霉的 MIPs 荧光传感器^[20];

b. PAT 的 MIPs 磷光传感器^[27]

图 3 基于 MIPs 的荧/磷光传感

Fig.3 Fluorescence/phosphorescence sensing based on MIPs

子转移机制猝灭磷光,进而产生光学响应信号。PAT 对 MIP-Mn:ZnS 的磷光猝灭符合 Stern-Volmer 方程,猝灭常数达 $48\,400\text{ mol/L}$ 。该传感器对 PAT 的特异性高,印迹因子达 2.02,能避免结构类似物 2-羟基烟酸、6-羟基烟酸、阔马酸、5-羟甲基糠醛等的干扰;方法的线性范围为 $0.43\sim 6.50\text{ }\mu\text{mol/L}$,检出限为 $0.32\text{ }\mu\text{mol/L}$;在苹果汁中 PAT 的加标回收率为 $102.9\%\sim 127.2\%$ 。

Jayasinghe 等^[28]首先利用聚乙二醇对 Mn:ZnS 进行表面功能化,引入亲水位点;然后以甲基丙烯酸为功能单体、二乙烯基苯为交联剂、5,7-二甲氧基香豆素为虚拟模板,采用偶氮二异丁腈引发的乳液聚合法包覆 MIPs 薄膜,成功构建分子印迹 Mn:ZnS 磷光传感器用于鱼饲料中黄曲霉毒素的检测。AFT 对磷光的猝灭在 $2\sim 20\text{ }\mu\text{g/L}$ 浓度范围内线性关系良好,方法的检出限为 3.56 mg/kg ,低于欧盟对饲料中 AFT 的限量标准;检测结果与 HPLC 一致, t 检验值为 2.57。

2.2.3 电化学发光传感

电化学发光是一种因电化学反应使发光基团吸收能量形成激发态,再从激发态回到基态而产生发光的现象;发光机理主要包括湮灭型、共反应剂型和氧化物阴极电化学发光 3 种类型。基于三联吡啶钌、鲁米诺和量子点等发光体的电化学发光传感具有灵敏度高、线性范围宽、可视化等优点,可用于环境监测、药物分析、免疫分析等领域^[29]。

为了增强电化学发光传感对真菌毒素的识别能力,张修华教授团队将 MIPs 的高选择性与电化学发光传感的高灵敏度有效结合,先后建立了 OTA、伏马毒素(FB_1)的高灵敏定量检测方法。如图 4a 所示,Wang 等^[30]利用壳聚糖将钌硅纳米颗粒固定于玻碳电极表面,然后以甲基丙烯酸为功能单体,OTA 为模板分子,通过表面印迹法包覆 MIPs 薄膜,制得 MIP/RuSi/CS/GCE 电化学发光传感器。检测结果表明,当 OTA 被传感器上 MIPs 印迹位点捕获时,RuSi 的电化学发光信号急剧减弱,信号差值与 OTA 浓度在 $0.1\text{ pg/mL}\sim 14.76\text{ ng/mL}$ 范围内呈良好的线性关系;检出限为 0.027 pg/mL ,在玉米样品中的加标回收率为 $95.3\%\sim 99.3\%$ 。随后,为了进一步提高 MIP/RuSi/CS/GCE 灵敏度,Wang 等^[31]利用 CdTe 量子点与 RuSi 之间的能量转移进行信号放大,在 CdTe 量子点的 PBS 缓冲液中进行电化学发光检

测。在最佳实验条件下,方法的线性范围为 $1.00\times 10^{-5}\sim 11.13\text{ ng/mL}$,检出限降低至 3.0 fg/mL ,在玉米和血清中的加标回收率为 $85.1\%\sim 107.9\%$ 。

Zhang 等^[32]预先在玻碳电极表面负载了 Au NPs,利用 Au NPs 的 SPR 效应和电催化作用增强 RuSi 的发光信号,采用表面印迹反应构建了 FB_1 的分子印迹电化学发光传感器(图 4b)。 FB_1 上带有氨基,能作为 RuSi 电化学发光的共反应剂;当其被 MIPs 印迹位点捕获时,电化学发光信号增强。检测结果表明,该传感器的线性范围为 $0.001\sim 100\text{ ng/mL}$,检出限为 0.35 pg/mL ,加标回收率为 $87.66\%\sim 108.2\%$,可用于玉米样品中 FB_1 的检测。

2.2.4 SPR 传感

表面等离子共振(SPR)传感是一种基于 SPR 效应的高灵敏光学检测技术;其工作原理是:目标分子识别过程中,SPR 传感器表面金属(Au 或 Ag)薄膜的折射率会发生改变,进而引起 SPR 角度变化并被检测器记录。SPR 传感技术具有灵敏度高、样品用量少、检测速度快等优点。1998 年,Lai 等^[33]以甲基丙烯酸为功能单体、乙二醇二甲基丙烯酸酯为交联剂,首次制备 MIPs-SPR 传感器用于茶碱、咖啡因、黄嘌呤的吸附测定;奠定了 MIPs-SPR 传感技术在食品分析检测领域发展的基础。

如图 4b 所示,Choi 等^[34]以吡咯为功能单体,通过电聚合法在金薄膜表面负载了厚度为 $4\sim 6\text{ nm}$ 的 ZEN 分子印迹膜,构建了 MIPs-SPR 传感器用于玉米中 ZEN 的检测。该传感器灵敏度高、稳定性好,最低检出限为 0.3 ng/g ,加标回收率为 89% ,线性范围为 $0.3\sim 3\,000\text{ ng/mL}$;对 ZEN 及其 4 种结构类似物的选择效率分别为 1.0 和 $0.15\sim 0.27$ 。随后,他们还通过相同方法建立了呕吐毒素(DON)的 MIPs-SPR 传感检测方法^[35]。与之类似,Akgönüllü 等^[36]首先将模板分子 AFB_1 与功能单体 N-甲基丙烯酰-L-苯丙氨酸进行预聚合,然后利用紫外光聚合反应向纳米金表面包覆 MIPs 薄膜,最后将其涂覆在 SPR 金薄膜表面构建可特异性检测 AFB_1 的 MIPs-SPR 传感器。传感器的印迹指数为 5.91,LOD 值为 1.04 pg/mL ,线性范围为 $1\times 10^{-4}\sim 10.0\text{ pg/mL}$,在花生、玉米中的加标回收率为 $96.63\%\sim 105.94\%$ 。他们还通过相同方法制备了 OTA 的 MIPs-SPR 传感器用于无花果

检测。Radi 等^[44]通过电聚合反应向丝网印刷金电极表面负载了 DON 的 MIPs 层,制备了分子印迹电化学传感器。当 DON 被印迹位点捕获时,会阻碍电极表面 $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-/4-}$ 的氧化还原反应,增大电荷传递阻抗。最佳检测条件下,阻抗差值与 DON 浓度在 5~500 ng/mL 范围内呈良好的线性关系;方法检出限为 0.3 ng/mL,在商品化玉米片样品中的加标回收率为 90.8%~98.5%。为了进一步克服 MIPs 电催化活性和电导率低的问题,研究者利用贵金属纳米颗粒、石墨烯、碳纳米管等电化学活性面积大、电导率高的纳米材料修饰电极,加快电化学反应速率,提高分子印迹电化学传感器的灵敏度。如图 5a 所示, Li 等^[45]以 DON 为模板分子,利用 Gauss View 5.0 软件理论计算筛选出 L-精氨酸作为功能单体;然后采用电聚合法在羧基化碳纳米管修饰的玻碳电极表面负载 MIPs 薄膜,制备了分子印迹工作电极;最后以铁氰化钾为信号探针,建立了 DON 的分子印迹电化学传感检测方法。方法的线性范围为 0.1~70 $\mu\text{mol/L}$, LOD 值为 0.07 $\mu\text{mol/L}$,在小麦粉中的加标回收率为 85.14%~86.80%。与之类似, Huang 等^[46]以硫堇为功能单体和信号分子,以 PAT 为模板分子,采用电聚合法在硫堇-铂纳米颗粒-氮掺杂石墨烯复合纳米材料修饰的玻碳电极表面包覆了 MIPs 薄膜,制备 PAT 的分子印迹电化学传感器。得益于铂纳米颗粒和氮掺杂石墨烯良好的导电性和大的比表面积,该传感器伏安法检测 PAT 的 LOD 值为 0.001 ng/mL,线性范围为 0.002~2 ng/mL。

除了贵金属纳米颗粒和碳基材料外,金属有机框架(MOFs)材料凭借其比表面积大、孔隙率高、骨架结构多样以及孔径尺寸可调等优点,近来也被应用于电化学传感领域。例如 Hatamluyi 等^[47]利用金纳米颗粒负载的 Cu-MOF 与氮掺杂石墨烯量子点修饰玻碳电极,然后通过电聚合反应引入 PAT 的 MIPs 层。差分脉冲伏安法测试结果表明分子印迹电化学传感器具有良好的选择性、灵敏度和重现性;线性范围为 0.001~70.0 ng/mL, LOD 值为 0.000 7 ng/mL,在苹果汁中的加标回收率为 97.6%~99.4%。

2.3.2 光电化学传感

光电化学传感是在电化学基础上,基于光活性物质的光电转换性能及化学、生物识别过程构建的分析技术。光电化学传感一方面继承了电化

学响应快、成本低和微型化等优势;另一方面以光为激发源,电为输出信号,这两种不同的能量形式使其具有背景干扰小、灵敏度高等优点^[48]。

分子印迹光电化学传感器由光电转换单元和传感识别单元 MIPs 组成。如图 5b 所示, Mao 等^[49]以硫化镉/氧化石墨烯异质结(CdS/GO)为光电转换单元,以电聚合制备的 MIPs 为识别单元,制备了 FB₁ 的分子印迹光电化学传感器。CdS 与 GO 的能带位置匹配,促进了光生载流子的分离传输,提高了光电转换效率。当 FB₁ 被 MIPs 印迹位点捕获时,光电流降低;最佳条件下,传感器光电流降低差值与 FB₁ 浓度在 0.01~1 000 ng/mL 范围内呈良好的线性关系,检出限为 4.7 pg/mL,在玉米和牛奶样品中的加标回收率为 94.03%~106.41%。采用相同的方法,他们还先后以 CuO-g-C₃N₄、碳点/酞菁铜异质结为光电转换单元,构建了 AFB₁ 和 OTA 的分子印迹光电化学传感器^[50]。

近来,钙钛矿量子点由于高的电荷迁移率、合适的能带位置成为光电传感领域的热点功能材料之一。Mao 等^[51]通过溶剂辅助法驱动还原氧化石墨烯(rGO)发生自卷曲行为,将溴化铯铅(CsPbBr₃)量子点卷入其内部,形成 CsPbBr₃/rGO 纳米卷轴。其中, rGO 的多层非极性蜂窝状结构显著提升了 CsPbBr₃ 量子点的稳定性; CsPbBr₃ 与 rGO 能带位置匹配,促进了光生载流子的分离传输,增强了光电响应能力。进一步结合 MIPs 作为识别单元,构建的分子印迹光电化学传感器对 AFB₁ 和 OTA 的检出限分别为 0.72 和 0.67 pg/mL;在花生样品中的加标回收率为 92.0%~109.4%。

2.4 基于 MIPs 的压电传感

压电传感器是一类基于压电效应的自发电式和机电转换式传感器。由石英晶片和金属电极组成的石英晶体微天平(QCM)是压电传感器家族的重要成员,具备灵敏度高、免标记、可在线监测等优点,广泛应用于蛋白、细胞等的生物传感分析。

为了增强 QCM 对真菌毒素的选择性识别能力,王硕教授团队将金纳米颗粒(Au NPs)的高比表面积, MIPs 的高选择性 with QCM 的高灵敏度有效结合,先后建立了桔霉素、OTA 和 AFB₁ 的压电传感检测方法。如图 5c 所示, Fang 等^[52]通过电聚合反应向 Au NPs 掺杂的介孔碳(CMK-3)表面

引入桔霉素 MIP 层,制备了新型 3D 分子印迹 QCM 用于检测谷物中痕量的桔霉素。该传感器灵敏度高、稳定性好,最低检出限为 1.8×10^{-9} mol/L,加标回收率为 85.8% ~ 94.5%,在 $6.0 \times 10^{-9} \sim 2.0 \times 10^{-7}$ mol/L 的浓度范围内线性关系良好。针对农产品中 AFB₁ 污染,Gu 等^[53] 先将 Au NPs 沉积的共价有机框架 (COFs) 复合材料固定在 QCM 的 Au 电极上,然后在其表面以电聚合法引入 MIP 层,成功制备分子印迹 QCM 用于水稻、小麦、开心果和花生等实际样品中的 AFB₁ 超灵敏检测。得益于 COF-Au NPs 复合材料的高比表面积,该传感器表面 AFB₁ 有效识别位点丰富,线性范围宽 (0.05 ~ 75 ng/mL);检测灵敏度高,LOD 值为 2.8 pg/mL;稳定性好,在储存 15 d 后,信号值仍有最初的 90%。

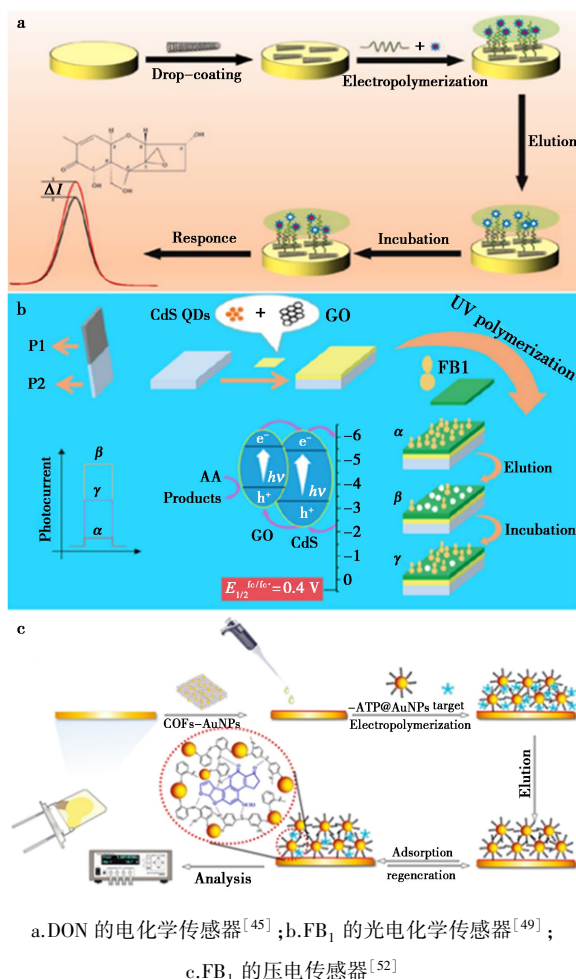


图 5 基于 MIPs 的电化学、光电化学、压电传感

Fig.5 Electrochemical, photoelectrochemical, and piezoelectric sensing based on MIPs

3 结论与展望

综上所述, MIPs 具有构效预定性、特异识别

性和广泛适用性的优点;作为亲缘分离介质,既可用于样品前处理,亦可充当识别元件用于光学传感、电化学传感、压电传感等,在真菌毒素检测领域应用前景广阔。然而,该技术目前仍面临诸多问题和挑战。在 MIPs 设计合成方面,目前功能单体种类有限,印迹方法单一。需要进一步探索真菌毒素 MIPs 的制备方法,如利用计算机模拟辅助合成,快速合理地筛选功能单体,减少实验设计的盲目性;发展活性/可控自由基聚合、点击化学聚合、微流控在线聚合等新型印迹方法。在样品前处理方面,用于固相萃取的 MIPs 功能单一、前处理效率和自动化程度有待提高。可设计合成多模板 MIPs,开发在线型分子印迹固相萃取、磁分子印迹固相萃取等高效样品前处理方法。在传感检测方面,方法智能化、便携化程度还有很大空间。可利用表面化学及纳米技术,将传感器与微流控芯片、纳米阵列集成实现高通量和自动化检测;将传感器与智能手机、万用表等手持信号设备联用,研制便携式传感设备,用于现场快速实时检测。

参考文献:

- [1] ESKOLA M, KOS G, ELLIOTT C T, et al. Worldwide contamination of food-crops with mycotoxins: Validity of the widely cited 'FAO estimate' of 25% [J]. *Crit. Rev. Food Sci.*, 2020, **60**(16): 2 773-2 789.
- [2] CHAUHAN R, SINGH J, SACHDEV T, et al. Recent advances in mycotoxins detection [J]. *Biosens. Bioelectron.*, 2016, **81**: 532-545.
- [3] 陈瑞鹏, 高志贤, 梁俊. 农产品中真菌毒素检测方法研究进展 [J]. *食品安全质量检测学报*, 2021, **12**(6): 2 283-2 291.
- [4] HUA Y, AHMADI Y, SONNE C, et al. Progress and challenges in sensing of mycotoxins using molecularly imprinted polymers [J]. *Environ. Pollut.*, 2020, **305**: 119 218.
- [5] PAN J, CHEN W, MA Y, et al. Molecularly imprinted polymers as receptor mimics for selective cell recognition [J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2018, **47**(15): 5 574-5 587.
- [6] VLATAKIS G, ANDERSSON L I, MÜLLER R, et al. Drug assay using antibody mimics made by molecular imprinting [J]. *Nature*, 1993, **361**(6 413): 645-647.
- [7] BELBRUNO J J. Molecularly imprinted polymers [J]. *Chem. Rev.*, 2019, **119**(1): 94-119.
- [8] 孙大妮, 温宇浩, 侯铭洋, 等. 分子印迹材料在新污染物筛查与识别中的应用 [J]. *化学试剂*, 2023, **45**(6): 1-

- 10.
- [9] BAYRAM E, YILMAZ E, UZUN L, et al. Multiclonal plastic antibodies for selective aflatoxin extraction from food samples[J]. *Food Chem.*, 2017, **221**: 829-837.
- [10] JIANG M, BRAIEK M, FLOREA A, et al. Aflatoxin B1 detection using a highly-sensitive molecularly imprinted electrochemical sensor based on an electropolymerized metal organic framework[J]. *Toxins*, 2015, **7**(9): 3 540-3 553.
- [11] 柴银皎, 李响敏, 熊勇华, 等. 分子印迹聚合物在真菌毒素检测中的应用[J]. *食品与发酵工业*, 2018, **44**(1): 269-279.
- [12] MUKUNZI D, HABIMANA J D, LI Z, et al. Mycotoxins detection: View in the lens of molecularly imprinted polymer and nanoparticles[J]. *Crit. Rev. Food Sci.*, 2023, **63**(23): 6 034-6 068.
- [13] ARABI M, OSTOVAN A, BAGHERI A R, et al. Strategies of molecular imprinting-based solid-phase extraction prior to chromatographic analysis[J]. *Trac-Trend Anal. Chem.*, 2020, **128**: 115 923.
- [14] SELLERGRENN B. Direct drug determination by selective sample enrichment on an imprinted polymer[J]. *Anal. Chem.*, 1994, **66**(9): 1 578-1 582.
- [15] LIANG Y, HE J, HUANG Z, et al. An amino-functionalized zirconium-based metal-organic framework of type UiO-66-NH₂ covered with a molecularly imprinted polymer as a sorbent for the extraction of aflatoxins AFB1, AFB2, AFG1 and AFG2 from grain[J]. *Microchim. Acta*, 2020, **187**(1): 32.
- [16] GIOVANNOLI C, PASSINI C, DI N F, et al. Determination of ochratoxin A in Italian red wines by molecularly imprinted solid phase extraction and HPLC analysis[J]. *J. Agric. Food Chem.*, 2014, **62**(22): 5 220-5 225.
- [17] HUANG Z, HE J, LI H, et al. Synthesis and application of magnetic-surfaced pseudo molecularly imprinted polymers for zearalenone pretreatment in cereal samples[J]. *Food Chem.*, 2020, **308**: 125 696.
- [18] SZUMSKI M, GRZYWIŃSKI D, PRUS W, et al. Monolithic molecularly imprinted polymeric capillary columns for isolation of aflatoxins[J]. *J. Chromatogr. A*, 2014, **1 364**: 163-170.
- [19] LIU M, CHEN B, LI C, et al. Carbon dots: Synthesis, formation mechanism, fluorescence origin and sensing applications[J]. *Green Chem.*, 2019, **21**(3): 449-471.
- [20] XU L, FANG G, PAN M, et al. One-pot synthesis of carbon dots-embedded molecularly imprinted polymer for specific recognition of sterigmatocystin in grains[J]. *Bio-sens. Bioelectron.*, 2016, **77**: 950-956.
- [21] SHAO M, YAO M, SAEGER S D, et al. Carbon quantum dots encapsulated molecularly imprinted fluorescence quenching particles for sensitive detection of zearalenone in corn sample[J]. *Toxins*, 2018, **10**(11): 438.
- [22] CHMANGUI A, DRISS M R, TOUIL S, et al. Aflatoxins screening in non-dairy beverages by Mn-doped ZnS quantum dots-Molecularly imprinted polymer fluorescent probe[J]. *Talanta*, 2019, **199**: 65-71.
- [23] TSANG M, BAI G, HAO J, et al. Stimuli responsive up-conversion luminescence nanomaterials and films for various applications[J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2015, **44**(6): 1 585-1 607.
- [24] LIU J, CAO F, FANG G, et al. Upconversion nanophosphor-involved molecularly imprinted fluorescent polymers for sensitive and specific recognition of sterigmatocystin[J]. *Polymers*, 2017, **9**(7): 299.
- [25] YAN Z, FANG G. Molecularly imprinted polymer based on upconversion nanoparticles for highly selective and sensitive determination of Ochratoxin A[J]. *J. Cent. South. Univ.*, 2019, **26**(3): 515-523.
- [26] LI Y, GECEVICIUS M, QIU J. Long persistent phosphors-from fundamentals to applications[J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2016, **45**(8): 2 090-2 136.
- [27] ZHANG W, HAN Y, CHEN X, et al. Surface molecularly imprinted polymer capped Mn-doped ZnS quantum dots as a phosphorescent nanosensor for detecting patulin in apple juice[J]. *Food Chem.*, 2017, **232**: 145-154.
- [28] JAYASINGHE G D T M, DOMÍNGUEZ-GONZÁLEZ R, BERMEJO-BARRERA P, et al. Room temperature phosphorescent determination of aflatoxins in fish feed based on molecularly imprinted polymer-Mn-doped ZnS quantum dots[J]. *Anal. Chim. Acta*, 2020, **1 103**: 183-191.
- [29] 王庆玲. 赭曲霉毒素 A 电化学发光传感器的制备及其分析应用[D]. 武汉: 湖北大学, 2016.
- [30] WANG Q, CHEN M, ZHANG H, et al. Solid-state electrochemiluminescence sensor based on RuSi nanoparticles combined with molecularly imprinted polymer for the determination of ochratoxin A[J]. *Sensor. Actuat. B-Chem.*, 2016, **222**: 264-269.
- [31] WANG Q, CHEN M, ZHANG H, et al. Enhanced electrochemiluminescence of RuSi nanoparticles for ultrasensitive detection of ochratoxin A by energy transfer with CdTe quantum dots[J]. *Biosens. Bioelectron.*, 2016, **79**: 561-567.
- [32] ZHANG W, XIONG H, CHEN M, et al. Surface-enhanced molecularly imprinted electrochemiluminescence

- science sensor based on Ru@ SiO₂ for ultrasensitive detection of fumonisin B1 [J]. *Biosens. Bioelectron.*, 2017, **96**:55-61.
- [33] LAI E P C, FAFARA A, VANDERNOOT V A, et al. Surface plasmon resonance sensors using molecularly imprinted polymers for sorbent assay of theophylline, caffeine, and xanthine [J]. *Can. J. Chem.*, 1998, **76**(3): 265-273.
- [34] CHOI S W, CHANG H J, LEE N, et al. Detection of mycoestrogen zearalenone by a molecularly imprinted polypyrrole-based surface plasmon resonance (SPR) sensor [J]. *J. Agric. Food Chem.*, 2009, **57**(4): 1 113-1 118.
- [35] CHOI S W, CHANG H J, LEE N, et al. A surface plasmon resonance sensor for the detection of deoxynivalenol using a molecularly imprinted polymer [J]. *Sensors*, 2011, **11**(9): 8 654-8 664.
- [36] AKGÖNÜLLÜ S, YAVUZ H, DENIZLI A. SPR nano-sensor based on molecularly imprinted polymer film with gold nanoparticles for sensitive detection of aflatoxin B1 [J]. *Talanta*, 2020, **219**: 121 219.
- [37] AKGÖNÜLLÜ S, ARMUTCU C, DENIZLI A. Molecularly imprinted polymer film based plasmonic sensors for detection of ochratoxin A in dried fig [J]. *Polym. Bull.*, 2022, **79**(6): 4 049-4 067.
- [38] ALTINTAS Z, ABDIN M J, TOTHILL A M, et al. Ultra-sensitive detection of endotoxins using computationally designed nanoMIPs [J]. *Anal. Chim. Acta*, 2016, **935**: 239-248.
- [39] DING S, YI J, LI J, et al. Nanostructure-based plasmon-enhanced Raman spectroscopy for surface analysis of materials [J]. *Nat. Rev. Mater.*, 2016, **1**(6): 16 021.
- [40] KOSTREWA S, EMGENBROICH M, KLOCKOW D, et al. Surface-enhanced Raman scattering on molecularly imprinted polymers in water [J]. *Macromol. Chem. Phys.*, 2003, **204**(3): 481-487.
- [41] WU L, YAN H, LI G, et al. Surface-imprinted gold nanoparticle-based surface-enhanced Raman scattering for sensitive and specific detection of patulin in food samples [J]. *Food Anal. Method*, 2019, **12**(7): 1 648-1 657.
- [42] ZHU Y, WU L, YAN H, et al. Enzyme induced molecularly imprinted polymer on SERS substrate for ultrasensitive detection of patulin [J]. *Anal. Chim. Acta*, 2020, **1 101**: 111-119.
- [43] ZHU C, YANG G, LI H, et al. Electrochemical sensors and biosensors based on nanomaterials and nanostructures [J]. *Anal. Chem.*, 2015, **87**(1): 230-249.
- [44] RADI A E, EISSA A, WAHDAN T. Impedimetric sensor for deoxynivalenol based on electropolymerised molecularly imprinted polymer on the surface of screen-printed gold electrode [J]. *Int. J. Environ. An. Ch.*, 2019, **101**(15): 2 586-2 597.
- [45] LI W, DIAO K, QIU D, et al. A highly-sensitive and selective antibody-like sensor based on molecularly imprinted poly(L-arginine) on COOH-MWCNTs for electrochemical recognition and detection of deoxynivalenol [J]. *Anal. Chem.*, 2019, **91**(6): 4 116-4 123.
- [46] HUANG Q, ZHAO Z, NIE D, et al. Molecularly imprinted poly(thionine)-based electrochemical sensing platform for fast and selective ultratrace determination of patulin [J]. *Food Chem.*, 2021, **350**: 129 229.
- [47] HATAMLUYI B, REZAYI M, BEHESHTI H R, et al. Ultra-sensitive molecularly imprinted electrochemical sensor for patulin detection based on a novel assembling strategy using Au@ Cu-MOF/N-GQDs [J]. *Sensor. Actuat. B-Chem.*, 2020, **318**: 128 219.
- [48] 毛乐宝. 异质结光电化学传感器的构建及其在霉菌毒素检测中的应用研究 [D]. 武汉: 湖北大学, 2022.
- [49] MAO L, JI K, YAO L, et al. Molecularly imprinted photoelectrochemical sensor for fumonisin B1 based on GO-CdS heterojunction [J]. *Biosens. Bioelectron.*, 2019, **127**: 57-63.
- [50] MAO L, XUE X, XU X, et al. Heterostructured CuO-g-C₃N₄ nanocomposites as a highly efficient photocathode for photoelectrochemical aflatoxin B1 sensing [J]. *Sensor. Actuat. B-Chem.*, 2021, **329**: 129 146.
- [51] MAO L, XIAO Y, LIU H, et al. Water-stable CsPbBr₃/reduced graphene oxide nanoscrolls for high-performance photoelectrochemical sensing [J]. *Adv. Funct. Mater.*, 2019, **33**(20): 2 213 814.
- [52] FANG G, LIU G, YANG Y, et al. Quartz crystal microbalance sensor based on molecularly imprinted polymer membrane and three-dimensional Au nanoparticles@ mesoporous carbon CMK-3 functional composite for ultrasensitive and specific determination of citrinin [J]. *Sensor. Actuat. B-Chem.*, 2016, **230**: 272-280.
- [53] GU Y, WANG Y, WU X, et al. Quartz crystal microbalance sensor based on covalent organic framework composite and molecularly imprinted polymer of poly(o-aminothiophenol) with gold nanoparticles for the determination of aflatoxin B1 [J]. *Sensor. Actuat. B Chem.*, 2019, **291**: 293-297.

青蒿素及其衍生物纳米药物递送系统和抗肿瘤机制研究

胡晓娴, 赵雨, 王赞, 徐晓, 韩超*

(中国药科大学 中药学院, 江苏 南京 210000)

摘要:青蒿素是从菊科蒿属植物黄花蒿中分离得到的倍半萜内酯, 具有显著的截疟、消炎、抗肿瘤等生物活性。但其具有溶解度低、生物利用度差、结构不稳定等缺点, 因此青蒿素衍生物蒿甲醚、青蒿琥酯、双氢青蒿素等应运而生, 得以改善以上缺点。目前, 青蒿素及其衍生物的抗肿瘤活性受到了广泛关注, 并针对其作用机制展开深入研究, 科学地解释了其抗癌的特异性和高效性。此外, 为了提高青蒿素及其衍生物的生物利用度, 还设计了一系列纳米药物递送系统, 将其精准地靶向到肿瘤部位, 提高其药效。总结和展望了青蒿素及其衍生物的抗肿瘤机制以及新型纳米制剂, 以期对青蒿素的研究和新药研发提供帮助。

关键词:青蒿素; 青蒿素衍生物; 恶性肿瘤; 抗肿瘤机制; 纳米药物递送系统

中图分类号:R9 **文献标识码:**A **文章编号:**0258-3283(2024)07-0011-09

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2023.0850

Study on the Nano-drug Delivery System and Anti-tumor Mechanism of Artemisinin and Its Derivatives HU Xiao-xian, ZHAO Yu, WANG Yun, XU Xiao, HAN Chao* (School of Traditional Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210000, China)

Abstract: Artemisinin is a sesquiterpene lactone isolated from *Artemisia annua* L., family Asteraceae, with remarkable biological activities such as malaria interception, anti-inflammatory and anti-tumor. However, it has the disadvantages such as low solubility, poor bioavailability, and unstable structure. Thus, artemisinin derivatives such as artemether, artesunate, and dihydroartemisinin have been developed to overcome the above shortcomings. At present, the anti-tumor activity of artemisinin and its derivatives has received widespread attention, and in-depth studies have been carried out on their mechanism of action, scientifically explaining their anticancer specificity and efficiency. In addition, to improve the bioavailability of artemisinin and its derivatives, a series of nano-drug delivery systems have been designed to precisely target the tumor sites and enhance their therapeutic efficacy. In this regard, the anti-tumor mechanisms of artemisinin and its derivatives as well as novel nanoformulations were summarized, aiming to provide support for further research and new drug development based on artemisinin.

Key words: artemisinin; artemisinin derivatives; malignant tumors; anti-tumor mechanism; nano-drug delivery system

癌症也称恶性肿瘤, 是由于机体细胞失去正常调控, 过度增殖而引起的疾病。国际癌症研究机构的统计数据显示, 2020 年, 全球约有 1 930 万癌症新发病例和近 1 000 万癌症死亡病例, 证实癌症已经成为世界范围内死亡的主要原因, 是阻碍人类预期寿命增加的主要障碍之一^[1]。目前临床上常采用手术、放疗和化疗 3 种常规方法治疗癌症。但这些治疗方法往往会产生恶心、呕吐、脱发等强烈副作用, 并且人体低耐受性和肿瘤选择性限制了包括美登素在内的许多强效抗癌药物的广泛临床应用^[2]。因此, 探索高效且安全的抗癌药物是当前临床治疗的重要任务。目前, 美国食品和药物管理局批准的抗癌市售药物中, 60% 以上来源于天然化合物或以天然成分为骨架合成的衍生物^[3], 其中青蒿素 (Artemisinin, ART) 及衍生物的抗癌活性受到广泛关注并逐步应用于

临床^[4,5]。

二十世纪七十年代, 屠呦呦教授受传统中医药古籍《肘后备急方》的启发, 从黄花蒿中分离出 ART。ART 是一种倍半萜内酯类成分 (图 1), 分子式为 $C_{15}H_{22}O_5$, 含有一个特殊的过氧桥结构, 其生物活性也多与该结构有关^[6,7]。ART 本身难溶于水, 经结构改造后得到双氢青蒿素 (Dihydroar-

收稿日期: 2023-12-29; 网络首发日期: 2024-02-22

基金项目: 中央高校基本科研业务费专项资金资助项目 (2632021ZD24)。

作者简介: 胡晓娴 (2000-), 女, 安徽六安人, 硕士生, 主要研究方向为纳米药物。

通讯作者: 韩超, E-mail: hanchao13123@126.com。

引用本文: 胡晓娴, 赵雨, 王赞, 等. 青蒿素及其衍生物纳米药物递送系统和抗肿瘤机制研究 [J]. 化学试剂, 2024, 46(7): 11-19。

temisinin, DHA)、青蒿琥酯 (Artesunate, ARS) 和蒿甲醚 (Artemether, ARM) 等衍生物,有效改善了 ART 的溶解性和成药性^[8]。ART 是典型的抗疟药物,其组合疗法属于世界范围内既定的疟疾标准治疗方法^[9]。除抗疟生物活性外,ART 及其衍生物可抑制多种癌细胞的增殖和诱导凋亡^[10,11]。但是在 ART 及其衍生物应用于抗癌的过程中暴露出一些致命的缺点,如溶解度低、生物利用度低、体内代谢快、血浆峰值浓度高以及在体内不稳定、易分解等问题^[12,13]。

目前,普遍有两种方法解决这一问题,其一为设计具有增强治疗效果以及稳定性的新型 ART 衍生物,其二是构建多功能纳米药物递送系统荷载 ART 及其衍生物,然后将其精准地递送到癌症病灶并释放^[14]。纳米药物载体是一种新型载体,通常由天然或合成高分子材料制成。目前已上市或处于临床研究阶段的纳米制剂主要包括脂质体、纳米晶体、胶束和纳米粒等^[15]。与常规药物制剂相比,纳米制剂具有许多难以比拟的优势,例如改善药物递送、改善药物稳定性、延长体内循环时间、增加药物安全性等,因而常被用于递送难溶性药物、抗肿瘤药物、基因药物以及需要突破血脑屏障的药物等^[16,17]。目前已经有许多关于 ART 纳米递送系统的研究,取得了比较理想的成果^[18]。

1 青蒿素及其衍生物抗肿瘤活性机制

自 2015 年诺贝尔生理学或医学奖授予中国科学家屠呦呦教授以来,ART 引起了全世界的关注^[19]。除了具有公认的抗疟疾作用之外,ART 及其衍生物还具有潜在的抗癌作用(图 1),其抗癌活性在肺癌^[20]、肝癌^[21]、结肠直肠癌^[22]、乳腺

癌^[23]、宫颈癌^[24]和前列腺癌^[25]等多种癌细胞中得到证实。

1.1 肺癌

随着医疗水平的提高,目前可手术治疗的肺癌患者比例明显增加,但肺癌仍是全球致死率最高的癌症^[26,27]。其中约 85% 的肺癌属于非小细胞肺癌,因此对于 ART 及其衍生物抗肺癌活性的研究也多集中于非小细胞肺癌^[28]。

Zhang 等^[29]实验研究证明,ARS 和 DHA 可以下调 A549 肺癌细胞中铁死亡的核心负调节器胱氨酸/谷氨酸转运体,并上调转铁蛋白受体 mRNA 水平,从而使细胞表面过表达转铁蛋白受体,转铁蛋白与受体结合后,通过受体介导的摄取作用提高细胞内铁含量^[30,31]。ART 衍生物的过氧化桥结构与亚铁离子反应后断裂,产生以碳为核心的自由基或活性氧 (Reactive oxygen species, ROS)^[32,33]。过量的 ROS 触发线粒体膜通透性转换孔的开放导致细胞凋亡,并推动脂质过氧化诱导铁死亡^[34,35]。ART 及其衍生物抑制肺癌发展的另一重要机制是影响肺癌细胞的信号通路,如 MAPK 通路^[36], ERK/c-Myc 通路^[37], Wnt/ β -catenin 通路^[38]以及 STAT3 通路^[39]等。并且,ART 及其衍生物可以通过阻滞细胞周期^[40]和抑制肿瘤血管生成^[20]发挥抗肺癌作用。此外,ART 及其衍生物还可以与其他抗癌药物联合使用,促进 ROS 的产生和累积,诱导 A549 肺癌细胞 caspase-3 程序性细胞凋亡或损伤其 DNA^[41,42]。

1.2 肝癌

肝癌是最常见的原发性恶性肿瘤,约占据原发性恶性肿瘤总比例的 80%,是全球恶性肿瘤致死的主要类型之一。当代社会肥胖症的流行使非酒精性脂肪肝成为肝癌发展的主要危险因素^[43]。由于肝癌患者诊断时多处于晚期,所以临床治疗非常具有挑战性,目前常采用化疗和免疫疗法^[44]。

众所周知,血管内皮生长因子受体 2 (Vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2) 是血管生成和癌症进展的关键效应因子,新型 ART 衍生物 FO8643 可抑制 HUH-7 肝癌细胞中 VEGFR2 激酶活性并调控其下游的 MAPK 和 PI3K/Akt 信号通路,抑制肝癌进一步发展^[45]。除干扰此信号通路之外,ARS 还可通过结合 STAT3 的 SH2 结构域来干扰 STAT3 二聚化的能力,促进肿瘤细胞凋亡^[21,46]。ART 则通过调节 N-cadherin/Snail/E-cadherin 轴抑制肝癌细胞迁移和侵袭,在给予抗

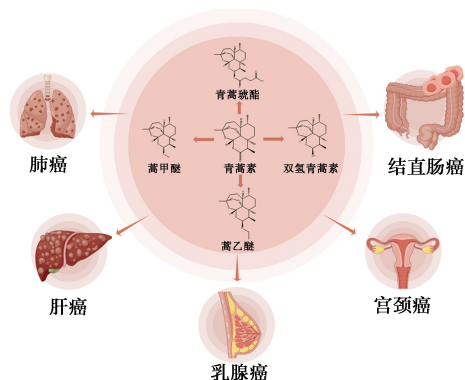


图 1 青蒿素及其衍生物结构与抗肿瘤活性
Fig.1 Structure and anti-tumor activity of artemisinin and its derivatives

逆转录病毒治疗后,肝癌细胞中的 Hippo-YAP 信号转导也明显失活,其作用机制如图 2 所示^[47]。铁稳态异常是肝癌的典型特征,干扰铁代谢是治疗肝癌的有效策略。Jiang 等^[48]证实 ARS 通过酸化溶酶体促进储存铁蛋白的溶酶体降解,从而增加癌细胞内的不稳定铁,不稳定铁在内质网中累积导致内质网被严重破坏并产生过量 ROS,进而促进癌细胞死亡。此外,全转铁蛋白也可以显著增强 ART 的抗癌活性^[49]。

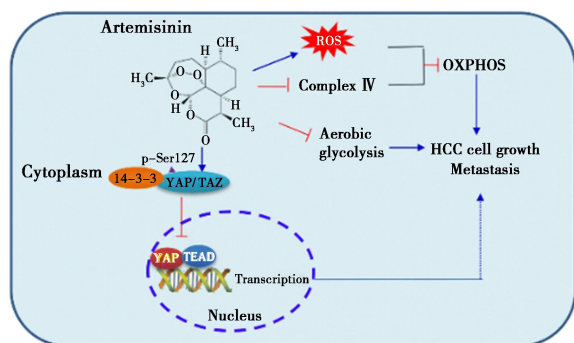


图 2 青蒿素抑制肝癌细胞迁移和侵袭作用机制^[47]

Fig.2 Mechanism of artemisinin inhibiting the migration and invasion of liver cancer cells^[47]

1.3 结直肠癌

结直肠癌每年导致近七十七万人死亡,使其成为世界第四大致命癌症^[50]。虽然新药的研发使晚期结直肠癌患者的平均生存时间延长一倍,但患者仍多数在 3 年内死亡^[51]。

Lu 等^[52]研究表明,DHA 可以通过抑制肌浆/内质网钙 ATP 酶活性释放细胞内质网 Ca^{2+} ,引起内质网应激,并通过上调 CHOP 表达激活线粒体凋亡通路,诱导结直肠癌细胞凋亡。随着合成技术的日渐成熟,多种新型 ART 衍生物应运而生。其中含有哌嗪和氟基团的新型 ART 衍生物被证实主要通过线粒体介导的途径诱导细胞凋亡^[53]。另一种新型衍生物 10-苯基三唑基 ART 则主要通过降低癌细胞通透性糖蛋白(permeabilityglycoprotein, P-gp)的表达量,抑制 P-gp 转运紫杉醇。通过控制获得性耐药途径恢复紫杉醇的抗癌作用,这有助于开发针对多药耐药性癌症的抗癌药物^[22]。

1.4 乳腺癌

乳腺癌是女性中发病率最高的恶性肿瘤,是一种由于乳腺上皮细胞发生癌变而形成的肿瘤。大量证据表明生活方式(高脂肪饮食、饮酒、缺乏体育锻炼)和环境因素影响乳腺癌的发生发展,消除这些因素可能有助于降低发病率和死亡率^[54,55]。

药理研究表明,ART 及其衍生物主要作用于乳腺癌细胞的线粒体。ART 可以通过影响 VEGF 的旁分泌作用来抑制线粒体生成、血管生成以及癌细胞在内皮细胞之间的迁移^[23]。DHA 和多柔比星联合使用,显著降低线粒体膜电位,激活了 caspase 级联反应,促进癌细胞凋亡^[56]。此外,ART、ARS 和 DHA 还能阻滞癌细胞周期或 TGF- β 信号通路,从而抑制乳腺癌的进程^[57,58]。

1.5 宫颈癌

宫颈癌是全球女性癌症相关的主要死亡原因之一。早期患者积极配合治疗可使 5 年生存率达到 90%,但癌细胞发生转移后患者的预后会非常差^[59,60]。

Zhang 等^[61]证明,ARS 通过抑制 HOTAIR 的表达,调控 COX-2 的表达量以及催化活性,发挥抗宫颈癌转移作用。Zhang 等^[24]利用荧光探针标记 ARS,确定 ARS 可以与线粒体蛋白结合并引起线粒体裂变,进而通过 PINK1 途径诱导细胞保护性线粒体自噬。因此可以通过抑制线粒体自噬增强 ARS 的抗癌活性,为开发 ARS 成为治疗宫颈癌新药提供新思路。

1.6 前列腺癌

前列腺癌是男性患者最常被确诊的非皮肤恶性肿瘤,是一种雄激素敏感的癌症^[62]。前列腺癌患者通常病史悠久,个体临床进展多样且不确定,为治疗带来重重困难^[63]。

雄激素受体(Androgen receptor, AR)是一种类固醇受体转录因子,控制前列腺发育和生理功能所需基因的表达,因此被认为是治疗前列腺癌的潜在靶点^[64]。DNA 甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)介导的基因甲基化修饰在癌症病理过程中普遍存在^[65]。Wang 等^[25]则通过实验证明,ARS 可以通过抑制 AR 和 DNMT3b 的表达来抑制前列腺癌细胞的生长。DHA 及 ART 衍生的碳二聚体同样具有抗前列腺癌活性,其中 DHA 主要通过 caspase 依赖的内在信号级联反应诱导癌细胞凋亡^[25],而 ART 衍生的碳二聚体则能刺激癌细胞产生大量 ROS 促进其凋亡^[66]。

2 青蒿素及衍生物纳米药物递送系统

尖端的纳米技术为发明新疗法和提高当前医学治疗的有效性提供了前所未有的机会。纳米药物递送系统可以将生物活性分子靶向到病灶部位,维持药物释放并能显著提高药物的治疗效

果^[67]。目前 ART 及其衍生物也被设计成多种纳米制剂(表 1),主要包括脂质体、金属有机框架纳米粒、碳基纳米粒、纳米囊、胶束等。

表 1 青蒿素及其衍生物纳米制剂与抗肿瘤类型

Tab.1 Artemisinin and its derivatives nano preparations and anti-tumor types

名称	纳米制剂类型	抗肿瘤类型
青蒿素	脂质体 ^[68,69] ,金属有机框架纳米粒 ^[70] ,纳米囊 ^[71] ,胶束 ^[72,73]	乳腺癌 ^[68,72,74,75] ,肠腺癌 ^[69] ,宫颈癌 ^[70] ,黑色素瘤 ^[71]
双氢青蒿素	脂质体 ^[76-78] ,金属有机框架纳米粒 ^[79] ,碳基纳米粒子 ^[80] ,胶束 ^[81]	乳腺癌 ^[76,79,80] ,肝癌 ^[77] ,结直肠癌 ^[78] ,人口腔表皮癌 ^[81]
青蒿琥酯	脂质体 ^[82] ,碳基纳米粒子 ^[83] ,纳米囊 ^[84,85]	肝癌 ^[82] ,乳腺癌 ^[83-85]
蒿甲醚	脂质体 ^[86]	脑癌 ^[86]

2.1 脂质体

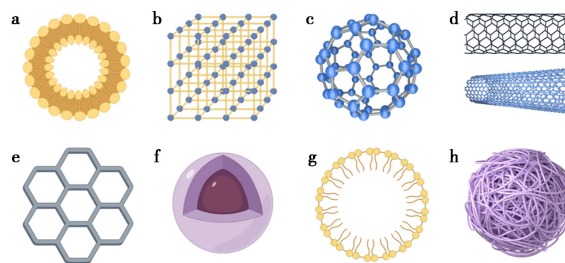
脂质体是由磷脂双分子层组成的球形囊泡(图 3a)。脂质体既无毒又可被生物降解,是多种药物首选的递送材料。它们通过稳定化合物结构、克服细胞和组织摄取的障碍、增加药物在体内靶点的生物分布以及最大限度减少全身毒性,来提高药物的治疗效果^[87]。

脂质体最常采用的是具有亲水性和生物相容性的聚乙二醇(Polyethylene glycol, PEG)修饰,该修饰可以防止脂质体被血清蛋白吸收,显著延长其血液循环时间^[88]。ART PEG 脂质体药物包封率高达 92%,可以明显增强 ART 的细胞毒性^[68]。长循环 DHA PEG 脂质体稳定性好,有望在减少给药剂量和给药频率的同时保持良好的抗肿瘤活性^[76]。pH 响应脂质体是近年来研究的热点。转铁蛋白修饰的脂质体纳米颗粒能荷载 DHA、1-丁硫氨酸-亚砷胺和荧光探针, RGD 肽修饰的 pH/ROS 双敏感纳米脂质体能荷载 DHA 和磷酸氯喹,均能将药物靶向递送到肿瘤部位并将药物靶向释放,进而上调癌细胞内 ROS 水平,发挥抗肿瘤功效^[78,79]。此外,ART 还可以改善现有抗癌药物的疗效。如将 ARM 与紫杉醇联用,加以甘露糖-维生素 E 偶联物和脱氧喹啉-脂质衍生物偶联物两种新型功能材料修饰,帮助药物透过血脑屏障^[89]。这为治疗侵袭性脑胶质瘤提供新的策略。

2.2 金属有机框架纳米粒

金属有机框架(Metal organic framework, MOFs)纳米粒是一种多功能多孔结构纳米晶体材料,具有金属离子与多齿有机基团配位的结构(图

3b)^[90]。一方面, MOFs 的高比表面积和大孔径能提高药物的载药量^[91]。另一方面, MOFs 表面可被化学基团修饰,进而能控制药物释放及靶向病灶^[92]。



a. 脂质体; b. 金属有机框架纳米粒; c. 富勒烯; d. 碳纳米管; e. 石墨烯; f. 纳米囊; g. 胶束; h. 纳米纤维

图 3 青蒿素及其衍生物纳米制剂类型

Fig.3 Types of artemisinin and its derivatives nanoformulations

Wang 等^[70]制备了新型核壳 PB@ MIL-100 (Fe) 双金属有机框架纳米颗粒,并研究其体内联合治疗效果。该纳米粒子在靶向到肿瘤部位后, MIL-100(Fe) 发生低 pH 响应性降解,释放出荷载的 ART。纳米粒子的内核 PB MOF 在近红外区具有强吸收,可以用于光热治疗。采用该纳米药物的光热治疗和化疗,在动物肿瘤模型中实现有效的肿瘤消融。Wan 等^[79]设计了一种能实现 DHA 程序性释放的纳米粒 Fe-TCPP。采用 CaCO_3 涂层包被该纳米粒,可有效防止 DHA 在血液运输过程中泄漏。当纳米粒到达肿瘤部位时,弱酸性肿瘤微环境和高浓度谷胱甘肽触发 DHA 的释放和 TCPP 的激活,从而实现 Fe^{2+} -DHA 介导的化学动力学治疗、 Ca^{2+} -DHA 介导的肿瘤治疗和 TCPP 介导的光动力治疗的协同抗肿瘤作用。该纳米药物的制备及释放流程示意图如图 4 所示。

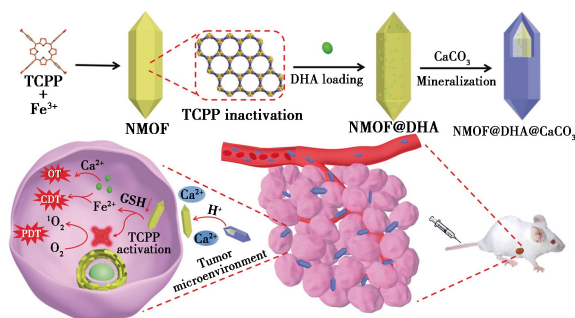


图 4 NMOF@DHA@CaCO₃ 制备和程序化药物释放示意图^[79]

Fig.4 Schematic diagram of NMOF@DHA@CaCO₃ preparation and programmed drug release^[79]

2.3 碳基纳米粒

石墨烯、碳纳米管和富勒烯等碳基材料已被用于制备纳米药物递送系统(图 3c~3e)。该材料具有比表面积大、可修饰等优点,选择合适的修饰方法可以显著提高其生物相容性和生物降解性^[93]。

ART 及其衍生物内的过氧桥结构容易与 Fe^{2+} 反应生成 ROS, 诱导癌细胞凋亡, 因此 ART 碳基纳米制剂常加以转铁蛋白修饰。Zhang 等^[83] 将透明质酸枝接到富勒烯上, 得到具有良好生物相容性的水溶性材料, 负载 ARS, 再与转铁蛋白结合, 得到具有显著肿瘤靶向作用和光动力治疗能力的多功能纳米药物递送系统。此外, 靶向线粒体介导的凋亡也是一种非常有前途的治疗策略。Han 等^[80] 设计了一种基于氧化石墨烯的纳米传感器, 该纳米传感器携带线粒体靶向香豆素衍生物 Cou-DHA 以产生抗肿瘤疗效, 携带 Cy5 标记的 DNA 适配体用于细胞凋亡实时成像, 成功实现可视化抗肿瘤药物的高选择性靶向递送。

2.4 纳米囊

纳米胶囊是由内部液核(水性/油性)组成的囊泡系统, 周围环绕着聚合物壁, 具有作为药物载体的巨大潜力(图 3f)^[94]。

Tran 等^[85] 采用热均质法制备带负电荷的脂质纳米乳, 然后通过静电相互作用包被带正电荷的壳聚糖, 最终得到壳聚糖脂质纳米胶囊, ARS 位于纳米囊的内部液核中。Meng 等^[84] 以聚乙二醇单甲醚和 ARS 为原料, 通过酯化反应合成了聚乙二醇化 ARS 前药。该产物具有两亲性, 在水介质中形成纳米胶囊。通过 MTT 等药理实验证明, 以上两种纳米制剂的肿瘤抑制作用均强于游离药物, 有望应用于临床化疗。

2.5 胶束

胶束是一种聚合药物递送系统, 由两亲性嵌段共聚物组成, 形成用于包封亲脂性药物的疏水核(图 3g)。聚合物胶束的大小在 10~200 nm 之间, 其结构可以延长药物血液循环时间, 有助于药物持续释放^[95]。

Lu 等^[81] 采用溶剂蒸发法制备了负载 DHA 的甲氧基聚乙二醇/聚乳酸两亲嵌段共聚胶束, 其平均粒径小于 130 nm, 具有低 pH 响应药物释放效应, 并且细胞毒性明显高于游离 DHA。Manjili 等^[72] 首先合成了聚己内酯-聚乙二醇-聚己内酯三

嵌段共聚物, 然后采用纳米沉淀法将 ART 包埋在胶束内。该制剂可以显著增加 ART 在肿瘤部位的蓄积。与相同剂量的游离 ART 相比, 静脉给药负载 ART 的胶束显著增加 ART 在体内的药物暴露时间。以上研究结果均证实了胶束是辅助 ART 及其衍生物达到最佳抗癌效果的理想材料。

3 总结与展望

ART 及其衍生物的过氧桥断裂是其产生抗肿瘤疗效的主要触发因素, 其主要是通过 Fe^{2+} 催化的 Fenton 反应生成烷基自由基和 ROS, 后者在诱导癌细胞周期停滞、抑制癌细胞增殖、抗肿瘤血管生成、诱导癌细胞铁死亡、凋亡以及自噬中起着核心作用。此外, ART 及其衍生物还可以与多柔比星、吉西他滨、紫杉醇和顺铂等著名化疗药物联合使用, 通过化学增敏的机制发挥协同抗肿瘤的作用, 是解决肿瘤化耐药性这一难题的潜在方案。但是, 目前在文献中只能找到少数 ART 及其衍生物抗肿瘤的病例报告和临床试验, 大部分抗肿瘤实验是在细胞水平以及动物肿瘤模型中验证。目前相关的病例报告和临床试验中大多数使用水溶性的 ARS, 病人均表现出良好的耐受性, 且没有严重的副作用, 这证实了 ARS 的临床抗肿瘤潜力。总之, 目前还需要开展广泛的临床研究, 来探究 ART 及其衍生物的抗肿瘤功效。

虽然排除了 ART 及其衍生物对非癌细胞的毒性及人体副作用, 但目前的研究表明, 长期服用是预防肿瘤复发所必须的, 而药物体内滞留时间是发挥疗效的重要参数。针对提高生物利用度和延长体内循环时间的问题, 目前开发了纳米疗法。将 ART 及其衍生物包载于各种纳米药物递送系统中, 加以修饰, 实现靶向递送以及增强疗效等目的。除了常见的纳米药物递送系统外, 近年来新兴的纳米载体如牛血清白蛋白纳米颗粒以及可注射水凝胶也同样具有开发潜力, 有望进一步提高 ART 及其衍生物的疗效。此外, 合成新型 ART 衍生物对解决以上问题也具有一定帮助。多年来, 青蒿素一直被用作治疗癌症的先导化合物, 许多衍生物保留了过氧桥的主干结构, 在 10 位碳上对 ART 进行修饰, 合成更高效的衍生物。目前, 合成 ART 二聚体已被证实具有良好的抗癌生物活性, 开发更多 ART 衍生物指日可待。

参考文献:

- [1] FERLAY J, COLOMBET M, SOERJOMATARAM I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview [J]. *Int. J. Cancer*, 2021, **149**(4): 778-789.
- [2] ZHONG P, ZHANG J, DENG C, et al. Glutathione-sensitive hyaluronic acid-SS-mertansine prodrug with a high drug content: Facile synthesis and targeted breast tumor therapy [J]. *Biomacromolecules*, 2016, **17**(11): 3 602-3 608.
- [3] DALL'ACQUA S. Natural products as antimetabolic agents [J]. *Curr. Top. Med. Chem.*, 2014, **14**(20): 2 272-2 285.
- [4] BHAW-LUXIMON A, JHURRY D. Artemisinin and its derivatives in cancer therapy: Status of progress, mechanism of action, and future perspectives [J]. *Cancer Chemother. Pharm.*, 2017, **79**(3): 451-466.
- [5] DAI X, ZHANG X, CHEN W, et al. Dihydroartemisinin: A potential natural anticancer drug [J]. *Int. J. Biol. Sci.*, 2021, **17**(2): 603-622.
- [6] YANG J, HE Y, LI Y, et al. Advances in the research on the targets of anti-malaria actions of artemisinin [J]. *Pharmacol. Ther.*, 2020, **216**: 107 697.
- [7] JEFFORD C W, VICENTE M G H, JACQUIER Y, et al. The deoxygenation and isomerization of artemisinin and artemether and their relevance to antimalarial action [J]. *Helv. Chim. Acta*, 1996, **79**(5): 1 475-1 487.
- [8] RAJIKHOWA S, HUSSAIN I, HAZARIKA K K, et al. Quantitative structure-activity relationships of the antimalarial agent artemisinin and some of its derivatives—A DFT approach [J]. *Comb. Chem. High Throughput Screen.*, 2013, **16**(8): 590-602.
- [9] MANCUSO R I, FOGLIO M A, OLALLA S S T. Artemisinin-type drugs for the treatment of hematological malignancies [J]. *Cancer Chemother. Pharm.*, 2021, **87**(1): 1-22.
- [10] CHEN G Q, BENTHANI F A, WU J, et al. Artemisinin compounds sensitize cancer cells to ferroptosis by regulating iron homeostasis [J]. *Cell Death Differ.*, 2020, **27**(1): 242-254.
- [11] LAI H C, SINGH N P, SASAKI T. Development of artemisinin compounds for cancer treatment [J]. *Invest. New Drug.*, 2013, **31**(1): 230-246.
- [12] DE-VRIS P J, DIEN T K. Clinical pharmacology and therapeutic potential of artemisinin and its derivatives in the treatment of malaria [J]. *Drugs*, 1996, **52**(6): 818-836.
- [13] MEDHI B, PATYAR S, RAO R S, et al. Pharmacokinetic and toxicological profile of artemisinin compounds: An update [J]. *Pharmacology*, 2009, **84**(6): 323-332.
- [14] WU Y, ZENG Q, QI Z, et al. Recent progresses in cancer nanotherapeutics design using artemisinins as free radical precursors [J]. *Front. Chem.*, 2020, **8**: 472.
- [15] ALQOSAIBI A I. Nanocarriers for anticancer drugs: Challenges and perspectives [J]. *Saudi. J. Biol. Sci.*, 2022, **29**(6): 103 298.
- [16] ZHANG Y, RAUF K A, FU M, et al. Advances in curcumin-loaded nanopreparations: Improving bioavailability and overcoming inherent drawbacks [J]. *J. Drug Target.*, 2019, **27**(9): 917-931.
- [17] PATEL N R, PATTNI B S, ABOUZEID A H, et al. Nanopreparations to overcome multidrug resistance in cancer [J]. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2013, **65**(13/14): 1 748-1 762.
- [18] CHARLIE-SILVA I, FRACETO L F, DE-MELO N F S. Progress in nano-drug delivery of artemisinin and its derivatives: Towards to use in immunomodulatory approaches [J]. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.*, 2018, **46**(sup3): 1-10.
- [19] EFFERTH T, ZACCHINO S, GEORGIEV M I, et al. Nobel prize for artemisinin brings phytotherapy into the spotlight [J]. *Phytomedicine*, 2015, **22**(13): A1-A3.
- [20] ZHANG J L, WANG Z, HU W, et al. DHA regulates angiogenesis and improves the efficiency of CDDP for the treatment of lung carcinoma [J]. *Microvasc. Res.*, 2013, **87**: 14-24.
- [21] ILAMATHI M, PRABU P C, AYYAPPA K A, et al. Artesunate obliterates experimental hepatocellular carcinoma in rats through suppression of IL-6-JAK-STAT signalling [J]. *Biomed. Pharmacother.*, 2016, **82**: 72-79.
- [22] LEE D H, HASANUZZAMAN M, KWON D, et al. 10-Phenyltriazoyl artemisinin is a novel p-glycoprotein inhibitor that suppresses the overexpression and function of P-glycoprotein [J]. *Curr. Pharm. Des.*, 2018, **24**(46): 5 590-5 597.
- [23] TSUI K H, WU M Y, LIN L T, et al. Disruption of mitochondrial homeostasis with artemisinin unravels anti-angiogenesis effects via auto-paracrine mechanisms [J]. *Theranostics*, 2019, **9**(22): 6 631-6 645.
- [24] ZHANG J, SUN X, WANG L, et al. Artesunate-induced mitophagy alters cellular redox status [J]. *Redox. Biol.*, 2018, **19**: 263-273.
- [25] WANG Z, WANG C, WU Z, et al. Artesunate suppresses the growth of prostatic cancer cells through inhibiting androgen receptor [J]. *Biol. Pharm. Bull.*, 2017, **40**(4): 479-485.
- [26] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J].

- CA *Cancer J. Clin.*, 2021, **71**(3):209-249.
- [27] SCHABATH M B, COTE M L. Cancer progress and priorities: Lung cancer [J]. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2019, **28**(10):1 563-1 579.
- [28] GRIDELLI C, ROSSI A, CARBONE D P, et al. Non-small-cell lung cancer [J]. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 2015, **1**:15 009.
- [29] ZHANG Q, YI H, YAO H, et al. Artemisinin derivatives inhibit non-small cell lung cancer cells through induction of ROS-dependent apoptosis/ferroptosis [J]. *J. Cancer*, 2021, **12**(13):4 075-4 085.
- [30] GAMMELLA E, BURATTI P, CAIRO G, et al. The transferrin receptor: The cellular iron gate [J]. *Metallomics*, 2017, **9**(10):1 367-1 375.
- [31] TORTORELLA S, KARAGIANNIS T C. Transferrin receptor-mediated endocytosis: A useful target for cancer therapy [J]. *J. Membr. Biol.*, 2014, **247**(4):291-307.
- [32] EFFERTH T, SAUERBREY A, OLBRICH A, et al. Molecular modes of action of artesunate in tumor cell lines [J]. *Mol. Pharmacol.*, 2003, **64**(2):382-394.
- [33] EFFERTH T, BENAKIS A, ROMERO M R, et al. Enhancement of cytotoxicity of artemisinins toward cancer cells by ferrous iron [J]. *Free Radic. Biol. Med.*, 2004, **37**(7):998-1 009.
- [34] JIANG M, QIAO M, ZHAO C, et al. Targeting ferroptosis for cancer therapy: Exploring novel strategies from its mechanisms and role in cancers [J]. *Transl. Lung Cancer Res.*, 2020, **9**(4):1 569-1 584.
- [35] KALUDERCIC N, GIORGIO V. The dual function of reactive Oxygen/Nitrogen species in bioenergetics and cell death: The role of ATP synthase [J]. *Oxid. Med. Cell Longev.*, 2016, **2** 016:3 869 610.
- [36] LI W, MA G, DENG Y, et al. Artesunate exhibits synergistic anti-cancer effects with cisplatin on lung cancer A549 cells by inhibiting MAPK pathway [J]. *Gene*, 2021, **766**:145 134.
- [37] ZHANG Y, WANG Y, LI Y, et al. Dihydroartemisinin and artesunate inhibit aerobic glycolysis via suppressing c-Myc signaling in non-small cell lung cancer [J]. *Biochem. Pharmacol.*, 2022, **198**:114 941.
- [38] TONG Y, LIU Y, ZHENG H, et al. Artemisinin and its derivatives can significantly inhibit lung tumorigenesis and tumor metastasis through Wnt/ β -catenin signaling [J]. *Oncotarget*, 2016, **7**(21):31 413-31 428.
- [39] YAN X, LI P, ZHAN Y, et al. Dihydroartemisinin suppresses STAT3 signaling and Mcl-1 and Survivin expression to potentiate ABT-263-induced apoptosis in Non-small cell lung cancer cells harboring EGFR or RAS mutation [J]. *Biochem. Pharmacol.*, 2018, **150**:72-85.
- [40] RASSIAS D J, WEATHERS P J. Dried leaf *Artemisia annua* efficacy against non-small cell lung cancer [J]. *Phytomedicine*, 2019, **52**:247-253.
- [41] BERDELLE N, NIKOLOVA T, QUIROS S, et al. Artesunate induces oxidative DNA damage, sustained DNA double-strand breaks, and the ATM/ATR damage response in cancer cells [J]. *Mol. Cancer Ther.*, 2011, **10**(12):2 224-2 233.
- [42] GANGULI A, CHOUDHURY D, DATTA S, et al. Inhibition of autophagy by chloroquine potentiates synergistically anti-cancer property of artemisinin by promoting ROS dependent apoptosis [J]. *Biochimie*, 2014, **107**:338-349.
- [43] BROWN Z J, TSILIMIGRAS D I, RUFF S M, et al. Management of hepatocellular carcinoma: A review [J]. *JAMA Surg.*, 2023, **158**(4):410-420.
- [44] ANWANWAN D, SINGH S K, SINGH S, et al. Challenges in liver cancer and possible treatment approaches [J]. *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer*, 2020, **1 873**(1):188 314.
- [45] LU X, BLATT S, DAWOOD M, et al. Novel artemisinin derivative FO8643 with anti-angiogenic activity inhibits growth and migration of cancer cells via VEGFR2 signaling [J]. *Eur. J. Pharmacol.*, 2022, **930**:175 158.
- [46] ZOU J, MA Q, SUN R, et al. Dihydroartemisinin inhibits HepG2.2.15 proliferation by inducing cellular senescence and autophagy [J]. *BMB Rep.*, 2019, **52**(8):520-524.
- [47] LI Y, LU J, CHEN Q, et al. Artemisinin suppresses hepatocellular carcinoma cell growth, migration and invasion by targeting cellular bioenergetics and Hippo-YAP signaling [J]. *Arch. Toxicol.*, 2019, **93**(11):3 367-3 383.
- [48] JIANG Z, WANG Z, CHEN L, et al. Artesunate induces ER-derived-ROS-mediated cell death by disrupting labile iron pool and iron redistribution in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Am. J. Cancer Res.*, 2021, **11**(3):691-711.
- [49] DENG X R, LIU Z X, LIU F, et al. Holotransferrin enhances selective anticancer activity of artemisinin against human hepatocellular carcinoma cells [J]. *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.*, 2013, **33**(6):862-865.
- [50] BRODY H. Colorectal cancer [J]. *Nature*, 2015, **521**(7 551):S1.
- [51] SCUDELLARI M. Drug development: Mix and match [J]. *Nature*, 2015, **521**(7 551):S12-S14.
- [52] LU M, SUN L, ZHOU J, et al. Dihydroartemisinin-in-

- duced apoptosis is associated with inhibition of sarco/endoplasmic reticulum calcium ATPase activity in colorectal cancer [J]. *Cell Biochem. Biophys.*, 2015, **73**(1): 137-145.
- [53] LIN L, LU W, DAI T, et al. Novel artemisinin derivatives with potent anticancer activities and the anti-colorectal cancer effect by the mitochondria-mediated pathway [J]. *Bioorg. Chem.*, 2021, **106**: 104 496.
- [54] KOLAK A, KAMIŃSKA M, SYGIT K, et al. Primary and secondary prevention of breast cancer [J]. *Ann. Agric. Environ. Med.*, 2017, **24**(4): 549-553.
- [55] BARZAMAN K, KARAMI J, ZAREI Z, et al. Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments [J]. *Int. Immunopharmacol.*, 2020, **84**: 106 535.
- [56] WU G S, LU J J, GUO J J, et al. Synergistic anti-cancer activity of the combination of dihydroartemisinin and doxorubicin in breast cancer cells [J]. *Pharmacol. Rep.*, 2013, **65**(2): 453-459.
- [57] YAO Y, GUO Q, CAO Y, et al. Artemisinin derivatives inactivate cancer-associated fibroblasts through suppressing TGF- β signaling in breast cancer [J]. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 2018, **37**(1): 282.
- [58] GREENSHIELDS A L, FERNANDO W, HOSKIN D W. The anti-malarial drug artesunate causes cell cycle arrest and apoptosis of triple-negative MDA-MB-468 and HER2-enriched SK-BR-3 breast cancer cells [J]. *Exp. Mol. Pathol.*, 2019, **107**: 10-22.
- [59] BUSKWOFFIE A, DAVID-WEST G, CLARE C A. A review of cervical cancer: Incidence and disparities [J]. *J. Natl. Med. Assoc.*, 2020, **112**(2): 229-232.
- [60] SHARMA S, DEEP A, SHARMA A K. Current treatment for cervical cancer: An update [J]. *Anticancer. Agents Med. Chem.*, 2020, **20**(15): 1 768-1 779.
- [61] ZHANG L, QIAN H, SHA M, et al. Downregulation of HOTAIR expression mediated anti-metastatic effect of artesunate on cervical cancer by inhibiting COX-2 expression [J]. *PLoS One*, 2016, **11**(10): e0 164 838.
- [62] RIZZO A, SANTONI M, MOLLICA V, et al. Microbiota and prostate cancer [J]. *Semin. Cancer. Biol.*, 2022, **86**: 1 058-1 065.
- [63] WASIM S, LEE S Y, KIM J. Complexities of prostate cancer [J]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, **23**(22): 14 257.
- [64] DAVEY R A, GROSSMANN M. Androgen receptor structure, function and biology: From bench to bedside [J]. *Clin. Biochem. Rev.*, 2016, **37**(1): 3-15.
- [65] HAMIDI T, SINGH A K, CHEN T. Genetic alterations of DNA methylation machinery in human diseases [J]. *Epigenomics*, 2015, **7**(2): 247-265.
- [66] KALEN A L, WAGNER B A, SARSOUR E H, et al. Hydrogen peroxide mediates artemisinin-derived C-16 carbadiene-induced toxicity of human cancer cells [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, **9**(2): 108.
- [67] WANG W, LU K J, YU C H, et al. Nano-drug delivery systems in wound treatment and skin regeneration [J]. *J. Nanobiotechnology*, 2019, **17**(1): 82.
- [68] DADGAR N, ALAVI S E, ESFAHANI M K, et al. Study of toxicity effect of pegylated nanoliposomal artemisinin on breast cancer cell line [J]. *Indian J. Clin. Biochem.*, 2013, **28**(4): 410-412.
- [69] CADDEO C, GABRIELE M, NÁCHER A, et al. Resveratrol and artemisinin eudragit-coated liposomes: A strategy to tackle intestinal tumors [J]. *Int. J. Pharm.*, 2021, **592**: 120 083.
- [70] WANG D, ZHOU J, CHEN R, et al. Controllable synthesis of dual-MOFs nanostructures for pH-responsive artemisinin delivery, magnetic resonance and optical dual-modal imaging-guided chemo/photothermal combination cancer therapy [J]. *Biomaterials*, 2016, **100**: 27-40.
- [71] DWIVEDI A, MAZUMDER A, DU P L, et al. In vitro anti-cancer effects of artemisone nano-vesicular formulations on melanoma cells [J]. *Nanomedicine*, 2015, **11**(8): 2 041-2 050.
- [72] MANJILI H K, MALVANDI H, MOUSAVI M S, et al. In vitro and in vivo delivery of artemisinin loaded PCL-PEG-PCL micelles and its pharmacokinetic study [J]. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.*, 2018, **46**(5): 926-936.
- [73] NOSRATI H, BARZEGARI P, DANAFAR H, et al. Biotin-functionalized copolymeric PEG-PCL micelles for in vivo tumour-targeted delivery of artemisinin [J]. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.*, 2019, **47**(1): 104-114.
- [74] DADGAR N, KOOHI M E M, TORABI S, et al. Effects of nanoliposomal and pegylated nanoliposomal artemisinin in treatment of breast cancer [J]. *Indian J. Clin. Biochem.*, 2014, **29**(4): 501-504.
- [75] ZHANG H, JI Y, CHEN Q, et al. Enhancement of cytotoxicity of artemisinin toward cancer cells by transferrin-mediated carbon nanotubes nanoparticles [J]. *J. Drug. Target.*, 2015, **23**(6): 552-567.
- [76] RIGHESCHI C, CORONNELLO M, MASTRANTONI A, et al. Strategy to provide a useful solution to effective delivery of dihydroartemisinin: Development, characterization and in vitro studies of liposomal formulations [J]. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, 2014, **116**: 121-127.
- [77] YU X A, LU M, LUO Y, et al. A cancer-specific activatable theranostic nanodrug for enhanced therapeutic efficacy via amplification of oxidative stress [J]. *Theranostics*

- tics*, 2020, **10**(1): 371-383.
- [78] PENG J, WANG Q, ZHOU J, et al. Targeted lipid nanoparticles encapsulating dihydroartemisinin and chloroquine phosphate for suppressing the proliferation and liver metastasis of colorectal cancer [J]. *Front. Pharmacol.*, 2021, **12**: 720-777.
- [79] WAN X, ZHONG H, PAN W, et al. Programmed release of dihydroartemisinin for synergistic cancer therapy using a CaCO_3 mineralized metal-organic framework [J]. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.*, 2019, **58**(40): 14 134-14 139.
- [80] HAN C, XU X, ZHANG C, et al. Cytochrome c light-up graphene oxide nanosensor for the targeted self-monitoring of mitochondria-mediated tumor cell death [J]. *Biosens. Bioelectron.*, 2020, **173**: 112-791.
- [81] LU W F, CHEN S F, WEN Z Y, et al. In vitro evaluation of efficacy of dihydroartemisinin-loaded methoxy poly (ethylene glycol)/poly (l-lactic acid) amphiphilic block copolymeric micelles [J]. *J. Appl. Polym. Sci.*, 2013, **128**(5): 3 084-3 092.
- [82] JIN M, SHEN X, ZHAO C, et al. In vivo study of effects of artesunate nanoliposomes on human hepatocellular carcinoma xenografts in nude mice [J]. *Drug Deliv.*, 2013, **20**(3/4): 127-133.
- [83] ZHANG H, HOU L, JIAO X, et al. Transferrin-mediated fullerenes nanoparticles as Fe^{2+} -dependent drug vehicles for synergistic anti-tumor efficacy [J]. *Biomaterials*, 2015, **37**: 353-366.
- [84] MENG H, XU K, XU Y, et al. Nanocapsules based on mPEGylated artesunate prodrug and its cytotoxicity [J]. *Colloids. Surf. B Biointerfaces*, 2014, **115**: 164-169.
- [85] TRAN T H, NGUYEN T D, POUDEL B K, et al. Development and evaluation of artesunate-loaded chitosan-coated lipid nanocapsule as a potential drug delivery system against breast cancer [J]. *AAPS PharmSciTech.*, 2015, **16**(6): 1 307-1 316.
- [86] LI X Y, ZHAO Y, SUN M G, et al. Multifunctional liposomes loaded with paclitaxel and artemether for treatment of invasive brain glioma [J]. *Biomaterials*, 2014, **35**(21): 5 591-5 604.
- [87] GUIMARÃES D, CAVACO-PAULO A, NOGUEIRA E. Design of liposomes as drug delivery system for therapeutic applications [J]. *Int. J. Pharm.*, 2021, **601**: 120-571.
- [88] SHEN Z, YE H, KRÖGER M, et al. Aggregation of polyethylene glycol polymers suppresses receptor-mediated endocytosis of PEGylated liposomes [J]. *Nanoscale*, 2018, **10**(9): 4 545-4 560.
- [89] ZHANG Y J, GALLIS B, TAYA M, et al. pH-responsive artemisinin derivatives and lipid nanoparticle formulations inhibit growth of breast cancer cells in vitro and induce down-regulation of HER family members [J]. *PLoS One*, 2013, **8**(3): e59 086.
- [90] GILIOPOULOS D, ZAMBOULIS A, GIANNAKOUDAKIS D, et al. Polymer/metal organic framework (MOF) nanocomposites for biomedical applications [J]. *Molecules*, 2020, **25**(1): 185.
- [91] SIMON-YARZA T, MIELCAREK A, COUVREUR P, et al. Nanoparticles of metal-organic frameworks: On the road to in vivo efficacy in biomedicine [J]. *Adv. Mater.*, 2018, **30**(37): e1 707 365.
- [92] AN J, GEIB S J, ROSI N L. Cation-triggered drug release from a porous zinc-adeninate metal-organic framework [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**(24): 8 376-8 377.
- [93] CHA C, SHIN S R, ANNABI N, et al. Carbon-based nanomaterials: Multifunctional materials for biomedical engineering [J]. *ACS Nano*, 2013, **7**(4): 2 891-2 897.
- [94] ERDOĞAR N, AKKIN S, BILENSOY E. Nanocapsules for drug delivery: An updated review of the last decade [J]. *Recent. Pat. Drug Deliv. Formul.*, 2018, **12**(4): 252-266.
- [95] PATRAVALE V B, UPADHAYA P G, JAIN R D. Preparation and characterization of micelles [J]. *Methods Mol. Biol.*, 2019, **2 000**: 19-29.

超临界流体色谱-质谱联用技术及其应用研究进展

葛运程^{1,2}, 尚宇瀚¹, 尹磊^{*2}, 马强^{*1}

(1. 中国检验检疫科学研究院, 北京 100176; 2. 大连理工大学 化工海洋与生命学院, 辽宁 盘锦 124221)

摘要:超临界流体色谱技术因其快速高效的分离方法和绿色环保的分析方法而闻名。由于现代仪器的发展,人们对超临界流体色谱的兴趣显著提升。通过超临界流体色谱分离与质谱检测相结合,使其短时间内实现高选择性、高灵敏度地分析复杂样品中的痕量化合物。超临界流体色谱-质谱联用技术应用报道数量不断增加,并且其应用领域正在迅速扩大。重点关注了近十年来超临界流体色谱-质谱联用技术在食品科学、环境、药学以及医学领域的相关研究,并分析其未来发展潜力。

关键词:超临界流体色谱-质谱; 技术原理; 系统结构; 应用进展; 分析

中图分类号: O657.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283 (2024) 07-0020-09

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2023.0654

Research Progress on Supercritical Fluid Chromatography-Mass Spectrometry and Its Applications GE Yun-cheng^{1,2}, SHANG Yu-han¹, YIN Lei^{*2}, MA Qiang^{*1} (1. Chinese Academy of Inspection and Quarantine, Beijing 100176, China; 2. School of Chemical Engineering, Ocean and Life Sciences, Dalian University of Technology, Panjin 124221, China)

Abstract: Supercritical fluid chromatography (SFC) is renowned for its high-speed and efficient separations, as well as its environmentally-friendly analytical methods. The advancement of modern instrumentation has reignited interest in SFC. The combination of separation by supercritical fluid chromatography and detection by mass spectrometry enables the analysis of trace compounds in complex samples with high selectivity and sensitivity in a short period of time. The applications of supercritical fluid chromatography-mass spectrometry (SFC-MS) are on the rise and its employment across various fields is rapidly expanding. The article delved into SFC-MS research over the past decade, with a particular focus on fields such as food science, environmental studies, pharmacology, and medicine, and analyzed its potential for future development.

Key words: supercritical fluid chromatography-mass spectrometry; technical principles; system structure; research progress; analysis

超临界流体色谱 (Supercritical Fluid Chromatography, SFC) 是一种使用以超临界流体作为低粘度流动相的色谱技术^[1]。超临界或亚临界状态 CO₂ 是 SFC 技术中最常用的超临界流体,而有机溶剂则通常作为改性剂或共溶剂与超临界 CO₂ 混合,以增加分析物的溶解度并改变流动相的洗脱强度。通过调节超临界流体与改性剂 (通常是甲醇) 的混合比例,可确保化合物从低极性到高极性的完全洗脱。因为具有环境友好、运行成本低以及适用场景广泛等特性, SFC 受欢迎程度日益增加。

由于超临界/亚临界流体的独特性质, SFC 较之气相色谱 (Gas Chromatography, GC) 和液相色谱 (Liquid Chromatography, LC) 具有独特优势。与 LC 相比, SFC 的流动相具有更低的粘度和更高的扩散系数, 因此具有更高的色谱动力学性能^[2]; 检测过程中有机溶剂用量较少, 且在制备中去除有机溶剂较为容易。此外, SFC 在手性分离方面也有突出表现。与 GC 相比, SFC 可以选择更广

泛的操作条件并有效分离热不稳定化合物^[3]。

通过色谱分离, 检测物进入检测器进行分析。目前 SFC 较为常用的检测器为二极管阵列检测器 (Diode Array Detector, DAD)、蒸发光散射检测器 (Evaporative Light-scattering Detector, ELSD) 和质谱 (Mass Spectrometry, MS)。其中, MS 是一种高度通用的分析技术, 由于其高灵敏度和特异性, 在分析复杂混合物和生物样品时比光学检测具有

收稿日期: 2023-10-14; 网络首发日期: 2024-01-16

基金项目: 国家市场监督管理总局科技计划项目 (2021MK163)。

作者简介: 葛运程 (1999-), 男, 山东烟台人, 硕士生, 主要研究方向为高分子聚合物及药物辅料的精准分析及药代动力学研究。

通讯作者: 尹磊, E-mail: leiying@dlut.edu.cn; 马强, E-mail: maqiang@caiq.org.cn。

引用本文: 葛运程, 尚宇瀚, 尹磊, 等. 超临界流体色谱-质谱联用技术及其应用研究进展 [J]. 化学试剂, 2024, 46(7): 20-28。

显著的优势^[4,5]。通过离子源采用不同的电离方法使质谱能够分析具有不同理化性质的多种分子类别。MS 仪器具有多样性(单四极杆和三重四极杆、飞行时间质谱、轨道离子阱等),可以进行极高灵敏度的定性定量分析。近年来,随着 SFC 仪器相关方面的进一步发展,对 MS 接口设计的不断优化使得 SFC-MS 的应用范围更加广泛^[6]。

在此,本文对现行的 SFC-MS 联用技术进行了详细描述。关注了近十年 SFC 和 MS 联用的相关进展,涵盖食品科学、环境、药学以及医学领域。

1 SFC-MS 联用技术

SFC 的分离原理与 LC 非常类似,超临界流体液相色谱仪在各方面也类似于常规液相色谱系统(图 1)。区别在于,SFC 在检测过程中需要使流动相保持在超临界或亚临界状态。为此,SFC 系统在 LC 的基础上增加了背压调节器(Back Pressure Regulator, BPR),用于将系统压力维持在设定值以上。通过替换兼容可压缩溶剂的组件,SFC 得以充分利用超临界流体流动相的独特溶解性能,同时兼具现代超高效液相色谱的分离能力优势。

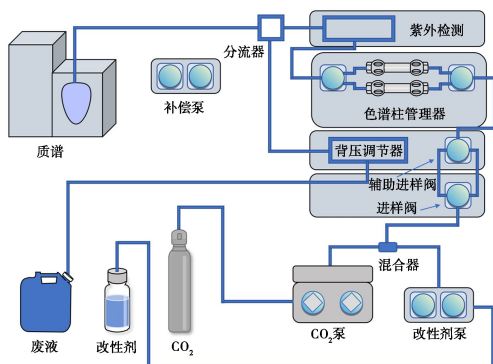


图 1 超临界流体液相色谱串联质谱系统组件和流路

Fig.1 System components and flow path of supercritical fluid chromatography-tandem mass spectrometry

通常情况下,SFC 被视为一种适合于分析疏水性或低极性化合物的正相色谱。然而,通过加入极性有机改性剂和添加剂,可以增加流动相极性,使 SFC 也可以用于洗脱极性化合物。极性的大小影响物质在色谱柱上的保留时间,通过固定相与流动相极性的改变,可以将检测物从复杂基质中有效分离出来(图 2)。

由于 SFC 流动相中的大部分超临界流体在 BPR 出口处挥发,只有少量作为改性剂的有机溶剂进入 MS。因此,SFC-MS 的脱溶剂与离子化效率理论上比 LC-MS 更好。然而,在实际分析过

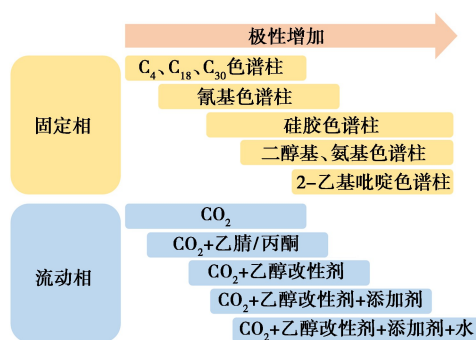
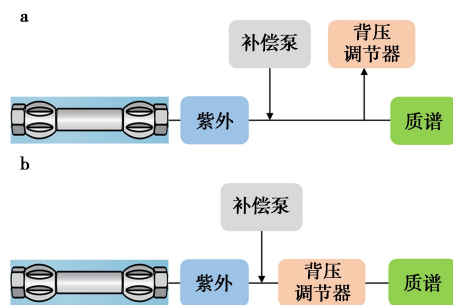


图 2 部分溶质与其匹配的特定流动相与固定相情况

Fig.2 An overview of the specific mobile and stationary phases matched to some solutes

程中,由于超临界流体挥发改变了流动相组成,可能会导致分析物沉淀析出和峰形变宽,从而降低了色谱分离性能。为了解决这一问题,需要专门设计串联 SFC 与 MS 的接口,一方面在色谱柱或 UV 检测器与 BPR 之间引入补偿液,另一方面对来自 SFC 系统的流量进行分流。目前,主流的接口设计方案有以下两类:(1)使用带鞘泵的 BPR 前分流器;(2)使用无分流器的 BPR 和鞘泵。在方案(1)中,引入补偿液后,在 MS 之前对总流量进行分流,其中大部分进入 BPR,小部分进入 MS(图 3a)。通过主动调节 BPR 压力,可以优化进入电喷雾电离源(Electrospray Ionization, ESI)的流动相流速和组成,从而获得出色的灵敏度。在方案(2)中,引入补偿液后的总流量不经过分流全部进入 MS 中(图 3b)。这种方案目前很少见于实际应用,因此其优缺点尚未得到充分论证。



a.带鞘泵的 BPR 前分流器;b.无分流器的 BPR 和鞘泵

图 3 常用的 SFC-MS 接口示意图

Fig.3 Schematics of the commonly used SFC-MS interfaces

在大多数情况下,经过 SFC 分离的物质通过软电离技术转化为气相带电粒子供质谱仪检测,这些技术包括 ESI、大气压化学电离(Atmospheric Pressure Chemical Ionization, APCI)、大气压光电离(Atmospheric Pressure Photoionization Ionization,

APPI)等。一般来说,SFC-MS 分析电离源的选择取决于所需分析物的电离性质,以及分析方法对检测限和灵敏度的要求,而 SFC 仪器本身对选择的限制很小或没有限制。Parr 等^[7]通过内源性类固醇的分析,对 ESI、APPI 和 APCI 模式进行了评估和比较。考虑到定量和灵敏度的限制,ESI 被证明是分析大范围分析物的最佳选择,但 APPI 和 APCI 提供了比 ESI 更好的线性动态范围。在另一项研究中,Wolrab 等^[8]比较了氨基酸分别使用 ESI 和 APCI 在正负两种电离模式下的电离效率。结果表明,ESI 对含有疏水残基的氨基酸具有更好的敏感性,而 APCI 更适合于具有酸性官能团或杂原子的极性氨基酸。

SFC-MS 最常用的质量分析器是三重四极杆(QqQ)和四极杆-飞行时间(Q-TOF)。其中,QqQ 的普适性最好,广泛应用于复杂基质中的痕量分析,具有灵敏度高、重复性好等特点。Q-TOF 具有较宽的质量分辨率范围,其在低分辨模式下可以替代 QqQ 用于常规检测工作;而在高分辨模式下可以通过精确质量数实现对分析物的定性以及对

m/z 近似离子的区分。此外,由于 TOF 的质量轴几乎不存在上限,能够很好的检测 ESI 产生大分子离子或多电荷离子。

2 SFC-MS 应用

2.1 食品科学领域

食品对人们的健康起着重要的作用。因此,无论是从科学还是从社会的角度来看,食品分析都是一个非常重要的领域^[9]。食品分析是一项具有挑战性的任务,其样品基质种类繁多,待测化合物在物化性质和浓度水平上可能不尽相同。此外,干扰化合物经常存在,有时目标化合物存在于低浓度水平,这使得高灵敏度和选择性的分析方法成为食品分析领域的刚性需求^[10]。SFC-MS 可以提高在分析复杂样品中痕量化合物时的高选择性、灵敏度,并缩短分析时间,这有助于其在食品分析领域的更多应用^[11]。此外,SFC-MS 还应用于检测其他食品污染物,如激素、芳香胺等。表 1 总结了 SFC-MS 在食品相关领域中的部分应用。

橙皮、石榴籽是生物活性化合物的潜在来源。

表 1 SFC-MS 在食品科学中的应用^注

Tab.1 SFC-MS applications in food science

分析物	数量/ 个	色谱柱	改性剂	洗脱时 间/min	LOQ	参考 文献
脂肪酸等	59	Torus DEA(3.0 mm×150 mm,1.7 μm)	甲醇/甲酸(100:0.2)	17	—	[12]
类胡萝卜素	42	Ascentis Express C ₃₀ (4.6 mm×150 mm,2.7 μm)	甲醇	16	—	[13]
游离脂肪酸	8	UPC ² HSS C ₁₈ SB(3.0 mm×100 mm,1.8 μm)	甲醇/乙腈/甲酸(50:50:0.1)	3	0.3~0.5 μg/mL	[14]
农药残留	162	Shimpack UC-X RP(2.1 mm×250 mm,3.0 μm)	甲醇+0.001 mol/L 甲酸铵	18	50~200 μg/kg	[15]
农药残留	164	Shimpack UC-X RP(2.0 mm×150 mm,3.0 μm)	甲醇+0.001 mol/L 甲酸铵	7	5~20 μg/kg	[16]
农药残留	17	Inertsil ODS-EP(4.6 mm×250 mm,5.0 μm)	甲醇/甲酸铵(100:0.1)	11	0.003~15.518 μg/L	[17]
杂环芳香胺	14	Torus DEA(3.0 mm×100 mm,1.7 μm)	甲醇/甲酸/水(100:0.1:2.5)+ 3 mmol/L 甲酸铵	8.1	0.03~0.17 μg/kg	[18]
糖皮质激素	31	Torus 2-picolylamine(3.0 mm×100 mm,1.7 μm)	甲醇/甲酸(100:0.1)	18	0.3~1.5 μg/kg	[19]
游离氨基酸	16	CHIRALPAK® ZWIX(+/-)(3.0 mm×150 mm, 3.0 μm)	甲醇/水(100:7)+0.07 mol/L 甲酸铵	25	—	[20]

注:改性剂各组份比例如无特殊说明均为体积比;“—”代表相关文献未提供定量结果。

Li 等^[12]通过超高效超临界流体色谱-电喷雾电离-四极杆飞行时间质谱分析(UHPSFC-ESI-QT-OF-MS),结合 UNIFI 化学信息学平台,在 17 min 内初步鉴定出石榴籽粉末中 59 个化合物。Murador 等^[13]采用超临界流体萃取(SFE)富集非皂化橙皮中类胡萝卜素类化合物,并使用超临界流体色谱-大气压化学电离-三重四极杆质谱(SFC-APCI-QqQ/MS)进行分析,于 16 min 内鉴定了 19 个类胡萝卜素、8 个阿朴酯、9 个游离类胡萝卜素和 6 个类胡萝卜素酯。Qu 等^[14]则使用 SFC-

MS,在 3 min 内分离了 8 个游离脂肪酸,并结合主成分分析(Principal Component Analysis,PCA),实现了对不同类型食用油的分类,在油品质量评价与真伪鉴别方面展现出应用潜力。

农药的使用提高了农产品的生产率,保证了食品供应的稳定性,但会导致潜在的食品污染,可能对人类健康造成不利影响。农药残留分析涉及多种极性、分子结构或物理特性各不相同的化合物。Cutillas 等^[15,16]通过改进 QuEChERS(Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged, Safe)方法,对辣椒、

黑胡椒、番茄和橙子等产品中 160 种以上目标农药的残留进行检测分析。Ishibashi 等^[17]将 Inertsil ODS-EP 色谱柱与超临界 CO₂ 流动相结合,在 11 min 内定量分析了 17 种极性差异较大(log*P* = -4.6~7.05)且分子量分布较宽(112.1~888.6 Da)的农药残留物。此外,Zhang 等^[18]和 Yang 等^[19]分别使用 SFC-MS 对肉制品中的杂环芳香胺与健康食品中糖皮质激素进行精准分析以及风险评估。而 Raimbault 等^[20]则使用 Chiralpak ZWIX 手性固定相实现了对 16 种天然氨基酸的分离和对映体拆分。

2.2 环境科学领域

当前,出现在环境中的大量药物引起了人们

极大的关注,包括一些药品和个人护理产品、非法药物、杀虫剂等。这些有机化合物的残留物、微生物降解产生的代谢物和非生物过程产生的其他副产品容易在水环境和其他环境(如土壤、空气)中持续存在,不及时监管则会导致饮用水、植物和食物链污染,进而危害人体健康^[21]。SFC 是一种通用的替代分析方法,允许分离无法用 GC 分析的不耐热、不挥发的化合物,而 LC 中使用的大多数固定相也可以应用于 SFC。SFC-MS 技术在环境检测中的应用日益增多。SFC-MS 还应用于从环境基质进行手性监测、生物降解研究以及法医取证等。表 2 总结了 SFC-MS 在环境相关领域中的部分应用。

表 2 SFC-MS 在环境科学中的应用^注

Tab.2 SFC-MS applications in environmental science

分析物	数量/ 个	色谱柱	改性剂	洗脱时 间/min	LOQ	参考 文献
苯霜灵对映体	2	Trefoil CEL1(3.0 mm×150 mm,2.5 μm)	乙醇	5	1.25~2.15 μg/kg	[22]
丁氟螨酯对映体	2	Trefoil AMY 1(2.1 mm×150 mm,2.5 μm)	异丙醇	5	9.45~15.79 μg/kg	[23]
多环芳烃	16	COSMOSIL Cholester(4.6 mm×250 mm, 5.0 μm)	乙腈	32	5~15 ng/g	[24]
火箭燃料污染物	3	BEH 2-EP(3.0 mm×150 mm,1.7 μm)	甲醇	1.5	1~10 μg/L	[25]
有机污染物	50	Torus Diol(3.0 mm×100 mm,1.7 μm)	甲醇+0.005 mol/L 甲酸铵	28	—	[26]
消毒副产物	15	BEH(3.0 mm×100 mm,1.7 μm)	甲醇/水(95:5)+ 0.01 mol/L 甲酸铵	15	20~40 ng/L	[27]
全氟和多氟烷基物质	19	Torus Diol(3.0 mm×150 mm,1.7 μm)	甲醇/氨水(100:0.1)	8	0.2~0.5 ng/mL	[28]
三聚氰胺等	11	BEH(3.0 mm×100 mm,1.7 μm)	甲醇/氨水/水(95:0.2:5)	15.5	1~80 ng/L	[29]
持久/高迁移性有机 化合物	17	BEH(3.0 mm×100 mm,1.7 μm) Torus Diol(3.0 mm×100 mm,1.7 μm)	甲醇/氨水/水(100:0.1:3)	10	0.05~5 ng/mL	[30]
卤代芳香物质	8	Torus 1-AA(3.0 mm×100 mm,1.7 μm)	甲醇	20	—	[31]

注:改性剂各组分比例如无特殊说明均为体积比;“—”代表相关文献未提供定量结果。

实践表明,关于药物污染及其代谢物和包括生物群在内的环境基质中的降解产物的信息,对于确定环境质量和评估人类和动物健康风险具有非常重要的意义。Yang 等^[22]采用传统 QuEChERS 技术结合超临界流体色谱-串联质谱(SFC-MS/MS)在 5 min 内鉴定出烟草和土壤中的苯霜灵对映体。Liu 等^[23]对丁氟螨酯立体异构体在土壤中的药代动力学消散进行研究,测定丁氟螨酯异构体的半衰期为 12.2~13.6 d。Wicker 等^[24]建立了在线超临界流体萃取(Supercritical Fluid Extraction,SFE)结合 SFC-MS/MS 测定土壤中多环芳烃的方法,通过将在线样品提取与层析和检测相结合,实现了对不同类型土壤中 16 种多环芳烃定量分析。Ovchinnikov 等^[25]通过乙基吡啶固定相成功在 1.5 min 内快速检测出被污染的泥炭

和沙质土壤中火箭燃料偏二甲肼及其氧化产物含量水平。Lübeck 等^[26]定量分析了丹麦哥本哈根 17 个淡水沉积物样品中的有机污染物,具有对固体基质中有机污染物进行目标和非目标筛选分析的潜力。

水环境中的药物监测在环境分析中尤为重要。Nihemaiti 等^[27]对消毒饮用水和游泳池中的消毒副产物(DBPs)定性定量分析,结果显示,泳池水中部分 DBPs 含量远高于消毒饮用水。Yeung 等^[28]通过 Torus Diol 色谱柱同时测定雨水和河水中超短链 C₂ 和 C₃ 等 19 种全氟烷基和多氟烷基化合物(图 4)。Tisler 等^[29]使用 SFC 与高分辨质谱结合对来自 8 个污水处理厂的 25 个废水样本水中的微污染物进行了靶向和非靶向筛查。与传统 LC-MS 方法相比,超临界流体的应用

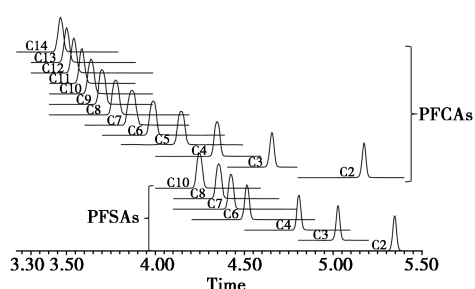


图 4 使用 Torus DIOL 色谱柱优化 $C_2 \sim C_{14}$ 全氟和多氟烷基物质的色谱分离^[28]

Fig.4 Optimized chromatographic separations of $C_2 \sim C_{14}$ PFASs using Torus DIOL column^[28]

使低分子量微污染物 ($m/z < 300$ Da) 的电离效率提高了 2~87 倍,从而显著改善了识别强极性化合物的质谱图。Schulze 等^[30]建立了一种快速、通用的持久、高迁移性有机化合物分析方法,可以实现水样中 17 种目标化合物的同时测定,适合于

表 3 SFC-MS 在药学领域中的应用^注

Tab.3 SFC-MS applications in pharmaceutical science

分析物	数量/ 个	色谱柱	改性剂	洗脱时间/min	LOQ	参考文献
二苯庚烷类蒴类等	47	Torus Diol (3.0 mm×100 mm, 1.7 μm)	甲醇/异丙醇/甲酸 (75:25:0.1)	7	—	[32]
芹菜素等	6	BEH 2-EP (3.0 mm×150 mm, 1.7 μm)	甲醇/异丙醇 (1:1)	15	—	[33]
大麻素类化合物	30	BEH 2-EP (150 mm×3.0 mm, 1.7 μm)	异丙醇/乙腈/水 (80:20:1)	10	5~10 μg/mL	[34]
合成大麻素	17	Torus 1-AA (3.0 mm×100 mm, 1.7 μm)	甲醇/水 (98:2)	9.4	127.9 ng/mL	[35]
异烟肼降解杂质	2	Inertsil ODS C_{18} (4.6 mm×150 mm, 5 μm)	二氯甲烷/甲醇/乙酸乙酯/甲酸 (70:30:0.5:0.1)	6	1~100 μg/mL	[36]
PEG 衍生物	3	Torus Diol (3.0 mm×100 mm, 1.7 μm)	甲醇+0.05 mol/L 氢氧化铵	30	—	[37]
苯丙胺和甲基苯丙胺异构体	31	Torus Diol (3.0 mm×100 mm, 1.7 μm) Torus 1-AA (3.0 mm×100 mm, 1.7 μm)	甲醇/氨水 (100:0.28)	6	1~60 pg/mL*	[38]
麻黄碱及其立体异构体	4	CHIRALPAK IC-3/SFC (3.0 mm×150 mm, 3.0 μm)	甲醇	11	1~3 pg/mL*	[39]
手性美沙芬	2	Trefoil AMY1 (2.1 mm×150 mm, 2.5 μm)	甲醇/环己胺 (100:0.3)	3	10 ng/mL	[40]
卡西酮异构体	24	CHIRALPAK® ZWIX (+/-) (3.0 mm×250 mm, 4.0 μm)	甲醇+0.05 mol/L 氢氧化氨	30	—	[41]

注:改性剂各组分比例如无特殊说明均为体积比;“—”代表相关文献未提供定量结果;“*”代表相关文献仅提供 LOD 结果。

韦明思等^[32]使用 Torus Diol 色谱柱对中药广西莪术根茎提取物中的 8 组同分异构体在 7 min 内实现基线分离,无需复杂的样品前处理过程。Jones 等^[33]对罗马和德国洋甘菊提取物进行分离,采用 PCA 和偏最小二乘判别分析等多元统计分析方法对数据集进行关联,实现了对甘菊样品的直观区分。Wang 等^[34]建立了一种利用 UHPSFC-PDA-MS 分析 30 种大麻植物提取物和制剂的新方法。与 LC 相比,UHPSFC 对大麻素类化合物的层析分离提供了不同的洗脱顺序和不同

环境水中高极性污染物的筛查和监测。Riddell 等^[31]对各种卤代污染物相关的电离机制进行充分研究,优化的电离条件具有适用性。

2.3 药学领域

天然药物已被广泛用于疾病治疗和保健。药食同源类物质(人参、菊花、八角等)本身可以作为实用性的中药材,同时也兼具药食的功能并作用于医疗保健领域。目前,紫杉醇、黄连素、麻黄碱、青蒿素等天然有效成分已被开发成现代药物。而对于大多数药材来说是以多组分形式使用的,如银杏叶提取物、洋甘菊提取物和人参制剂等。因此,对药材中多种化学成分的分析不仅为新药开发提供了机会,也是药材质量控制的关键。SFC-MS 在小分子药物的活性药物成分、合成中间体、杂质或降解产物、手性拆分方面应用广泛。表 3 总结了 SFC-MS 在药学领域中的部分应用。

化合物的相对保留,结合这两种正交方法将大大提高复杂基质中大麻素分析的分辨能力。Jambo 等^[35]以 17 种合成大麻素作为模型化合物,对可能掺有合成大麻素的大麻植物进行精准质量控制。Prajapati 等^[36]采用 SFC-MS/MS 方法对异烟肼及其降解产物进行分离。Poulton 等^[37]将 SFC-ELSD 与 SFC-MS 方法相结合,对 3 种不同的功能化聚乙二醇(药物制剂赋形剂)进行分离。根据报道,该方法可实现不同聚合度聚乙二醇的基线分离,进而实现对其分子量分布的

简单计算。

SFC 在手性药物分析中极具竞争力。Segawa 等^[38]对苯丙胺和甲基苯丙胺的 10 种环取代区域异构体进行了手性分离,表明 SFC 可用于法医药物分析,以快速、可靠地鉴定结构相似的滥用药物。麻黄素是合成甲基苯丙胺的常用起始化合物,具有 4 种麻黄碱异构体。Segawa 等^[39]通过 SFC 手性分离麻黄碱及其立体异构体,可在 11 min 内实现 4 种异构体的快速分离。Li 等^[40]采用 HPLC-MS 和 SFC-MS 法直接测定美沙芬对映体。在选定的离子模式下,两种体系的检出限

均为 10 ng/mL。Kolderová 等^[41]则研究了梯度 SFC-MS 法在合成卡西酮类化合物的手性分离中的应用,并在 30 min 实现了对内卡西酮 24 种异构体的手性分离。

2.4 医学领域

代谢物应用于疾病的临床前模型和临床应用,作为潜在的疾病生物标记物,包括脂类、类固醇激素、胆汁酸、极性代谢物、多肽和蛋白质等^[42,43]。SFC-MS 在体内代谢物的定性、定量分析中应用广泛。表 4 总结了 SFC-MS 在医学领域中的部分应用。

表 4 SFC-MS 在医学领域中的应用^注
Tab.4 SFC-MS applications in medical science

分析物	数量/ 个	色谱柱	改性剂	洗脱时 间/min	LOQ	参考 文献
疾病生物标志物	21	GL Inertsil Diol(150 mm×3.0 mm,2.1 μm)	甲醇/甲酸(100:0.1)	15	1.11~4.62 pg/μL	[44]
维生素和类胡萝卜素	14	Viridis HSS C ₁₈ SB(100 mm×3.0 mm,1.8 μm)	甲醇/水(100:2)+0.02 mol/L 甲酸铵	8	0.02~16 000 ng/mL	[45]
抗癫痫药物	4	BEH 2-EP(100 mm×3.0 mm,1.7 μm)	甲醇	2.5	1 μg/mL	[46]
紫杉烷类药物	4	BEH 2-EP(100 mm×2.1 mm,1.7 μm)	甲醇	3	10 ng/mL	[47]
类固醇激素	19	Viridis CSH Fluoro-Phenyl UPC ² (100 mm×2.1 mm,1.7 μm)	甲醇/异丙醇/甲酸(50:50:0.1)	5	0.03~1.67 ng/mL	[48]
奥卡西平及其手性代谢物	3	Trefoil CEL2(150 mm×3.0 mm,2.5 μm)	甲醇	3	0.5~5 ng/mL	[49]
胆汁酸	24	BEH Amide(100 mm×3.0 mm,1.7 μm)	甲醇/甲酸/甲酸铵(100:0.1:0.2)	13	127.9~383.7 ng/mL	[50]

注:改性剂各组分比例如无特殊说明均为体积比。

Suzuki 等^[44]使用 SFE-SFC-MS/MS 方法重点研究了血清斑点中的口腔癌、结直肠癌和胰腺癌的候选生物标志物,可在 15 min 内同时检测到 4 种亲水性代谢物和 17 种疏水性代谢物。Petruzziello 等^[45]开发了一种高通量和稳定的定量方法来分析人血浆中的微量营养素,优化并实现了自动固相支撑液液萃取,在 1 h 内同时处理 48 个样品,8 min 内测定 14 种脂溶维生素和类胡萝卜素。Wang 等^[46]通过 SFC-MS/MS 对人血浆中托吡酯、卡马西平、奥卡西平和单羟卡马西平 4 种抗癫痫药精准定量分析,对抗癫痫药物的临床血药浓度监测和药代动力学研究具有指导意义。Jin 等^[47]在 3 min 内对紫杉醇、卡巴他赛、多西紫杉醇和格列本脲完成快速分离,定量下限为 10 ng/mL。分析方法可作为支持和改进紫杉烷类抗癌药物的临床前或临床药代动力学研究的有力工具。此外,Sait 等^[48]首次报道了采用混合固相萃取结合 SFC-MS/MS 对灰海豹血浆中类固醇激素进行定量分析的方法。Yang 等^[49]使用卡马西平作为内

标物测定比格犬血浆中的奥卡西平及其手性代谢物利卡巴嗪,建立的分析方法已成功应用于犬类口服奥卡西平片剂的药代动力学研究。Taguchi 等^[50]则首次对大鼠血清中胆汁酸代谢进行研究,在 13 min 内实现了对包括甘氨酸和牛磺酸结合物在内的 24 种胆汁酸的同时定量分析,且无需任何复杂的样品制备过程。

3 总结与展望

SFC 与 MS 的串联技术在过去十年中得到了长足发展,这项技术被越来越多地应用于复杂基质化合物的分析中,从唾液到血浆、植物提取物、土壤水样等。SFC 相较于 GC 和 LC 具有显著优势。SFC 受基质效应的影响与 LC 完全不同,强大的分离技术与高灵敏的 MS 检测相结合使 SFC 在某些领域成为 LC 的补充。通过有机改性剂或低比例水的添加来改变流动相极性,SFC 可分析的化合物范围得以扩大,从非极性(脂质)到强极性(生物碱或水溶性维生素),甚至可以同时分离

大量不同极性的化合物。

SFC-MS 为食品科学、环境科学、药学以及医学领域的分析提供了非常好的性能。未来更成熟的耦合接口的开发以及分离技术的深入研究会使 SFC-MS 应用范围更加广阔。随着技术的不断发展和优化, SFC 和 MS 的结合将更加紧密, 进一步提高分析的效率和精度。例如, 通过优化接口技术, 可以降低样品在传输过程中的损失和污染; 通过提高检测器的灵敏度和分辨率, 可以检测到更低浓度的样品。在多维数据利用方面, 与质谱串联产生的数据不仅包括色谱图和质谱图, 还包括 MS/MS 等更复杂的数据。这些数据可以提供更多的信息, 有助于样品的分类、鉴定和来源分析。未来, 可以利用人工智能和机器学习等技术, 对多维数据进行深度挖掘和分析, 自动化和智能化鉴定未知样品。

SFC-MS 具有广泛的应用前景和发展潜力。随着技术的不断进步和应用领域的扩展, 有望在未来分析化学中发挥越来越重要的作用。

参考文献:

- [1] LI G, LV Y, CHEN M, et al. Post-chromatographic dicationic ionic liquid-based charge complexation for highly sensitive analysis of anionic compounds by ultra-high-performance supercritical fluid chromatography coupled with electrospray ionization mass spectrometry [J]. *Anal. Chem.*, 2020, **93**: 1 771-1 778.
- [2] MA Q, ZHANG Y, ZHAI J, et al. Characterization and analysis of non-ionic surfactants by supercritical fluid chromatography combined with ion mobility spectrometry-mass spectrometry [J]. *Anal. Bioanal. Chem.*, 2019, **411**: 2 759-2 765.
- [3] CHEN L, DEAN B, LIANG X. A technical overview of supercritical fluid chromatography-mass spectrometry (SFC-MS) and its recent applications in pharmaceutical research and development [J]. *Drug Discov. Today*, 2021, **40**: 69-75.
- [4] 黄文静, 叶楚璇, 徐浩然, 等. 敞开式离子化质谱技术在中药材及中药饮片质量评价中的应用进展 [J]. *化学试剂*, 2022, **44**(8): 1 079-1 087.
- [5] 阎娜, 于晓燕, 陈武炼. 高效液相色谱-串联质谱法测定人血清中 5 种抗真菌药物及相关代谢产物的测量方法 [J]. *化学试剂*, 2023, **45**(3): 126-131.
- [6] LOSACCO G L, VEUTHEY J L, GUILLARME D. Supercritical fluid chromatography-Mass spectrometry: Recent evolution and current trends [J]. *TrAC Trends Anal. Chem.*, 2019, **118**: 731-738.
- [7] PARR M K, WÜST B, TEUBEL J, et al. Splitless hyphenation of SFC with MS by APCI, APPI, and ESI exemplified by steroids as model compounds [J]. *J. Chromatogr. B*, 2018, **1 091**: 67-78.
- [8] WOLRAB D, FRÜHAUF P, GERNER C. Direct coupling of supercritical fluid chromatography with tandem mass spectrometry for the analysis of amino acids and related compounds: Comparing electrospray ionization and atmospheric pressure chemical ionization [J]. *Anal. Chim. Acta*, 2017, **981**: 106-115.
- [9] TORIBIO L, BERNAL J, MARTÍN M T, et al. Supercritical fluid chromatography coupled to mass spectrometry: A valuable tool in food analysis [J]. *TrAC Trends Anal. Chem.*, 2021, **143**: 116 350.
- [10] LEI F, LI C, ZHOU S, et al. Hyphenation of supercritical fluid chromatography with tandem mass spectrometry for fast determination of four aflatoxins in edible oil [J]. *Rapid Commun. Mass Sp.*, 2016, **30**(S1): 122-127.
- [11] BERNAL J L, MARTÍN M T, TORIBIO L. Supercritical fluid chromatography in food analysis [J]. *J. Chromatogr. A*, 2013, **1 313**: 24-36.
- [12] LI G, CHEN J, YANG Q, et al. Identification of chemical constituents in pomegranate seeds based on ultra-high-performance supercritical fluid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. *Rapid Commun. Mass Sp.*, 2023, **9 999**: e9 482.
- [13] MURADOR D C, SALAFIA F, ZOCCALI M, et al. Green extraction approaches for carotenoids and esters: Characterization of native composition from orange peel [J]. *Antioxidants*, 2019, **8**: 613.
- [14] QU S, DU Z, ZHANG Y. Direct detection of free fatty acids in edible oils using supercritical fluid chromatography coupled with mass spectrometry [J]. *Food Chem.*, 2015, **170**: 463-469.
- [15] CUTILLAS V, MURCIA-MORALES M, GÓMEZ-RAMOS M, et al. Supercritical fluid chromatography coupled to tandem mass spectrometry for the analysis of pesticide residues in dried spices. Benefits and drawbacks [J]. *Anal. Chim. Acta*, 2019, **1 059**: 124-135.
- [16] CUTILLAS V, GALERA M M, RAJSKI Ł, et al. Evaluation of supercritical fluid chromatography coupled to tandem mass spectrometry for pesticide residues in food [J]. *J. Chromatogr. A*, 2018, **1 545**: 67-74.
- [17] ISHIBASHI M, ANDO T, SAKAI M, et al. High-throughput simultaneous analysis of pesticides by supercritical fluid chromatography/tandem mass spectrometry [J]. *J. Chromatogr. A*, 2012, **1 266**: 143-148.

- [18] ZHANG Y, WU W J, ZHOU W E, et al. Determination of 14 heterocyclic aromatic amines in meat products using solid-phase extraction and supercritical fluid chromatography coupled to triple quadrupole mass spectrometry [J]. *J. Sep. Sci.*, 2020, **43**: 1 372-1 381.
- [19] YANG G, GUO J, YUAN H, et al. Determination of selected glucocorticoids in healthy foods by ultra-performance convergence chromatography-triple quadrupole mass spectrometry [J]. *J. Chromatogr. A*, 2023, **1 694**: 463 924.
- [20] RAIMBAULT A, DOREBSKA M, WEST C. A chiral unified chromatography-mass spectrometry method to analyze free amino acids [J]. *Anal. Bioanal. Chem.*, 2019, **411**: 4 909-4 917.
- [21] RIBEIRO A R L, MAIA A S, RIBEIRO C, et al. Analysis of chiral drugs in environmental matrices: Current knowledge and trends in environmental, biodegradation and forensic fields [J]. *TrAC Trends Anal. Chem.*, 2020, **124**: 115 783.
- [22] YANG F, TANG G, LI Z, et al. An environmentally friendly method for the enantioseparation and determination of benalaxyl in tobacco and soil by ultra-performance convergence chromatography with tandem mass spectrometry [J]. *J. Sep. Sci.*, 2018, **41**: 4 233-4 240.
- [23] LIU N, DONG F, XU J, et al. Enantioselective separation and pharmacokinetic dissipation of cyflumetofen in field soil by ultra-performance convergence chromatography with tandem mass spectrometry [J]. *J. Sep. Sci.*, 2016, **39**: 1 363-1 370.
- [24] WICKER A P, CARLTON D D, TANAKA K, et al. On-line supercritical fluid extraction-supercritical fluid chromatography-mass spectrometry of polycyclic aromatic hydrocarbons in soil [J]. *J. Chromatogr. B*, 2018, **1 086**: 82-88.
- [25] OVCHINNIKOV D V, VAKHRAMEEV S A, FALEV D I, et al. Rapid simultaneous quantification of 1-formyl-2,2-dimethylhydrazine and dimethylurea isomers in environmental samples by supercritical fluid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Molecules*, 2022, **27**: 5 025.
- [26] LÜBECK J S, CHRISTENSEN J H, TOMASI G. Ultra-high-performance supercritical fluid chromatography-mass spectrometry for the analysis of organic contaminants in sediments [J]. *J. Sep. Sci.*, 2022, **46**: 2 200 668.
- [27] NIHEMAITI M, ICKER M, SEIWERT B, et al. Revisiting disinfection byproducts with supercritical fluid chromatography-high resolution-mass spectrometry: Identification of novel halogenated sulfonic acids in disinfected drinking water [J]. *Environ. Sci. Technol.*, 2023, **57**: 3 527-3 537.
- [28] YEUNG L W Y, STADEY C, MABURY S A. Simultaneous analysis of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances including ultrashort-chain C2 and C3 compounds in rain and river water samples by ultra performance convergence chromatography [J]. *J. Chromatogr. A*, 2017, **1 522**: 78-85.
- [29] TISLER S, SAVVIDOU P, JØRGENSEN M B, et al. Supercritical fluid chromatography coupled to high-resolution mass spectrometry reveals persistent mobile organic compounds with unknown toxicity in wastewater effluents [J]. *Environ. Sci. Technol.*, 2023, **57**: 9 287-9 297.
- [30] SCHULZE S, PASCHKE H, MEIER T, et al. A rapid method for quantification of persistent and mobile organic substances in water using supercritical fluid chromatography coupled to high-resolution mass spectrometry [J]. *Anal. Bioanal. Chem.*, 2020, **412**: 4 941-4 952.
- [31] RIDDELL N, VAN B B, ERICSON J I, et al. Coupling supercritical fluid chromatography to positive ion atmospheric pressure ionization mass spectrometry: Ionization optimization of halogenated environmental contaminants [J]. *Int. J. Mass Spectrom.*, 2017, **421**: 156-163.
- [32] 韦明思, 谷筱玉, 袁铭, 等. 超高效合相色谱-四极杆飞行时间质谱联用技术快速分析广西莪术化学成分 [J]. *分析化学*, 2019, **47** (7): 1 114-1 120.
- [33] JONES M D, AVULA B, WANG Y H, et al. Investigating sub-2 μm particle stationary phase supercritical fluid chromatography coupled to mass spectrometry for chemical profiling of chamomile extracts [J]. *Anal. Chim. Acta*, 2014, **847**: 61-72.
- [34] WANG M, WANG Y H, AVULA B, et al. Quantitative determination of cannabinoids in cannabis and cannabis products using ultra-high-performance supercritical fluid chromatography and diode array/mass spectrometric detection [J]. *J. Forensic. Sci.*, 2017, **62** (3): 602-611.
- [35] JAMBO H, DISPAS A, AVOHOU H T, et al. Implementation of a generic SFC-MS method for the quality control of potentially counterfeited medicinal cannabis with synthetic cannabinoids [J]. *J. Chromatogr. B*, 2018, **1 092**: 332-342.
- [36] PRAJAPATI P, AGRAWAL Y K. Development of a green method for separation and identification of the degradation impurity of isoniazid by SFC-MS/MS [J]. *Anal. Methods*, 2015, **7**: 7 776-7 783.
- [37] POULTON A M, POULTEN R C, BALDACCINI A, et al. Towards improved characterisation of complex polyethylene glycol excipients using supercritical fluid chro-

- matography-evaporative light scattering detection-mass spectrometry and comparison with size exclusion chromatography-triple detection array [J]. *J. Chromatogr. A*, 2021, **1** 638;461-839.
- [38] SEGAWA H, TIWATA Y, YAMAMURO T, et al. Differentiation of ring-substituted regioisomers of amphetamine and methamphetamine by supercritical fluid chromatography [J]. *Drug Test Anal.*, 2016, **9**:389-398.
- [39] SEGAWA H, OKADA Y, YAMAMURO T, et al. Stereoselective analysis of ephedrine and its stereoisomers as impurities and/or by-products in seized methamphetamine by supercritical fluid chromatography/tandem mass spectrometry [J]. *Forensic. Sci. Int.*, 2021, **318**: 110-591.
- [40] LI L. Direct enantiomer determination of methorphan by HPLC-MS and SFC-MS [J]. *Forensic. Chem.*, 2016, **2**: 82-85.
- [41] KOLDEROVÁ N, JURÁSEK B, KUCHARŮ M, et al. Gradient supercritical fluid chromatography coupled to mass spectrometry with a gradient flow of make-up solvent for enantioseparation of cathinones [J]. *J. Chromatogr. A*, 2020, **1** 625;461-286.
- [42] GORDILLO R. Supercritical fluid chromatography hyphenated to mass spectrometry for metabolomics applications [J]. *J. Sep. Sci.*, 2020, **44**:448-463.
- [43] TAGUCHI K, FUKUSAKI E, BAMBA T. Supercritical fluid chromatography/mass spectrometry in metabolite analysis [J]. *Bioanalysis*, 2014, **6**:1 679-1 689.
- [44] SUZUKI M, NISHIUMI S, KOBAYASHI T, et al. Use of on-line supercritical fluid extraction-supercritical fluid chromatography/tandem mass spectrometry to analyze disease biomarkers in dried serum spots compared with serum analysis using liquid chromatography/tandem mass spectrometry [J]. *Rapid Commun. Mass Sp.*, 2017, **31**:886-894.
- [45] PETRUZZIELLO F, GRAND G P A, THORIMBERT A, et al. Quantitative profiling of endogenous fat-soluble vitamins and carotenoids in human plasma using an improved UHPSFC-ESI-MS interface [J]. *Anal. Chem.*, 2017, **89**:7 615-7 622.
- [46] WANG L, WANG J, ZHANG J, et al. Simultaneous determination of topiramate, carbamazepine, oxcarbazepine and its major metabolite in human plasma by SFC-ESI-MS/MS with polarity switching: Application to therapeutic drug monitoring [J]. *Arab. J. Chem.*, 2019, **12**:4 775-4 783.
- [47] JIN C, GUAN J, ZHANG D, et al. Supercritical fluid chromatography coupled with tandem mass spectrometry: A high-efficiency detection technique to quantify Taxane drugs in whole-blood samples [J]. *J. Sep. Sci.*, 2017, **40**:3 914-3 921.
- [48] SAIT S T L, SURVILIENĖ V, JÜSSI M, et al. Determination of steroid hormones in grey seal (*Halichoerus grypus*) blood plasma using convergence chromatography tandem mass spectrometry [J]. *Talanta*, 2023, **254**: 124-109.
- [49] YANG Z, XU X, SUN L, et al. Development and validation of an enantioselective SFC-MS/MS method for simultaneous separation and quantification of oxcarbazepine and its chiral metabolites in beagle dog plasma [J]. *J. Chromatogr. B*, 2016, **1** 020:36-42.
- [50] TAGUCHI K, FUKUSAKI E, BAMBA T. Simultaneous and rapid analysis of bile acids including conjugates by supercritical fluid chromatography coupled to tandem mass spectrometry [J]. *J. Chromatogr. A*, 2013, **1** 299: 103-109.

电化学分析测定常见食品非法添加剂研究进展

冯吕楠¹, 应依彤¹, 柴雅婷¹, 史丹², 王正军^{*1,3}

(1.温州大学 化学与材料工程学院, 浙江 温州 325035; 2.温州市质量技术检测科学研究院, 浙江 温州 325052;

3.湖南大学 化学化工学院 化学生物传感与计量学国家重点实验室, 湖南 长沙 410082)

摘要:随着经济社会的不断发展,我国居民生活水平持续提高,对食物的要求不只局限于满足温饱,人们越来越重视食品安全问题,这对食品安全检测工作提出了新的需求,尤其是对食品非法添加剂的检测。随着科技的发展,电化学分析方法被广泛应用于食品中非法添加剂的检测与分析。总结了多种电化学分析方法检测常见食品非法添加剂的研究进展,主要包括循环伏安法、极谱法、电位分析法、电化学纳米传感器等,这些技术在提高非法添加剂检测的灵敏度和选择性方面具有巨大潜力。此外,还探讨了电化学分析方法在食品安全监测中的应用前景和挑战,提出了未来研究的方向,有助于促进我国食品行业的进一步发展。

关键词:食品非法添加剂;电化学分析;循环伏安法;极谱法;电位分析法;电化学纳米传感器

中图分类号: O657.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283(2024)07-0029-09

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2024.0046

Recent Progress in the Determination of Common Illegal Food Additives by Electrochemical Analysis FENG Lv-nan¹, YING Yi-tong¹, CHAI Ya-ting¹, SHI Dan², WANG Zheng-jun^{*1,3} (1.College of Chemistry and Materials Engineering, Wenzhou University, Wenzhou 325035, China; 2. Wenzhou Quality and Technical Testing Science Research Institute, Wenzhou 325052, China; 3.State Key Laboratory of Chemo/Biosensing and Chemometrics, College of Chemistry and Chemical Engineering, Hunan University, Changsha 410082, China)

Abstract: With the continuous development of the economy and society, the living standard of Chinese residents continues to improve, people's requirements for food are not limited to the basic food security, but also pay more and more attention to food safety. This has led to new requirements for food safety testing, especially for the detection of illegal additives in food. With the development of science and technology, electrochemical analysis methods are widely used in the detection and analysis of illegal additives in food. This paper summarized the research progress of various electrochemical analytical methods for the detection of common food illegal additives, mainly including cyclic voltammetry, polarography, potentiometric analysis, electrochemical nanosensors, etc. These techniques have great potential to improve the sensitivity and selectivity of illegal additives detection. In addition, the article also discussed the prospects and challenges of the application of electrochemical analytical methods in food safety monitoring, and proposed directions for future research, aiming to promote the further development of China's food industry.

Key words: food additives; electrochemical analysis; cyclic voltammetry; polarographic method; potential analysis method; electrochemical nanosensors

食品添加剂在我们的日常生活中随处可见,它是指以用来改善食品品质和色、香、味,以及为防腐、保鲜和加工工艺的需要而加入食品中的人工合成或者天然物质。在我国,食品添加剂分为22类,有防腐剂、漂白剂、抗氧化剂、着色剂等^[1,2],而一些添加剂食用后会对人体产生毒害作用,这些在国家食品安全标准规定添加范围之外而添加到食品中的物质,被定义为非法添加剂,如非食用物质,包括苏丹红、碱性橙、塑化剂、三聚氰胺、吊白块、硼砂、罂粟壳等^[3]。现实生活中仍有屡禁不绝的食品生产者利欲熏心,为了追求食品的外观而无视法律规定,滥用食品非法添加剂。近年

来,我国居民生活水平持续提高,对食品安全问题越来越重视,同时对食品安全检测工作也提出了

收稿日期: 2024-01-17; **网络首发日期:** 2024-02-28

基金项目: 松山湖材料实验室开放课题基金项目(2023SLABFN09);化学生物传感与计量学国家重点实验室开放项目(20230767);温州大学引进人才科研启动经费项目(QD2023076)。

作者简介: 冯吕楠(2002-),女,浙江宁波人,本科生,主要研究方向为电化学分析测试及能源存储。

通讯作者: 王正军, E-mail: zj0608wang@163.com。

引用本文: 冯吕楠, 应依彤, 柴雅婷, 等. 电化学分析测定常见食品非法添加剂研究进展[J]. 化学试剂, 2024, 46(7): 29-37。

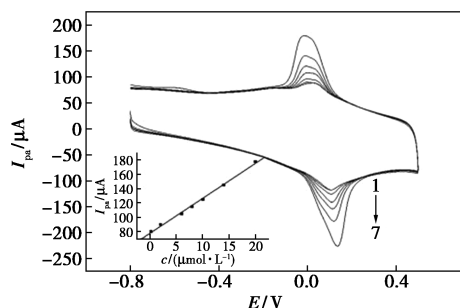
更高需求。酶联免疫吸附分析法^[4]、液相色谱法^[5-9]、液相色谱-质谱/质谱(LCMS/MS)^[10,11]、毛细管电泳-质谱^[12]、气相色谱-质谱/质谱(GC-MS/MS)^[13-17]、荧光法^[18,19]、化学发光法^[20,21]、分光光度法^[22,23]、比色分析法^[24,25]及电分析化学检测方法^[26-28]等是目前主要的检测技术。在众多已开发的检测方法中,电分析化学方法由于仪器设备简单、测试方便、高效等优势,引起了广泛关注,本文总结了电化学分析方法测定常见食品非法添加剂的研究进展,主要包括循环伏安法、极谱法、电位分析法、电化学纳米传感器等方法。

1 循环伏安法

1.1 循环伏安法测定苏丹红

苏丹红属于人工合成的着色剂,其化学成分中含有萘和偶氮结构,使其具有致癌性,对人体的肝肾器官具有明显的毒副作用,已被国际癌症研究机构列为第二类或第三类致癌物质^[29]。目前,一些不法商家将苏丹红应用于辣椒粉、咸鸭蛋等中用于增加色泽,获取更大盈利。

由于苏丹红含有羟基和偶氮双键,具有电化学活性,因此其可以在化学修饰的玻碳电极上发生氧化还原反应。根据这个原理,吕惠萍等^[30]将三电极体系置于苏丹红 I 中,对含有苏丹红 I 的电解液,采用循环伏安法在室温下即可进行检测。该实验方法可以测定食品中的苏丹红含量。实验中苏丹红 I 的氧化峰电流(i_{pa})会随着浓度的增加而增大,随着苏丹红 I 浓度的降低而减小。从图 1 可以看出该方法检测苏丹红 I 的范围很广,能够覆盖 $8.0 \times 10^{-8} \sim 6.0 \times 10^{-6}$ mol/L 之间。而且



1~7 对应的浓度分别为 2.0×10^{-7} 、 2.0×10^{-6} 、 6.0×10^{-6} 、 8.0×10^{-6} 、 1.0×10^{-5} 、 1.4×10^{-5} 、 2.0×10^{-5} mol/L

图 1 PCit/GCE 电极测试苏丹红 I 的 CV 和相应的电流-浓度曲线

Fig.1 Cyclic voltammetry curves and current-concentration curve of PCit/GCE for detecting Sudan I

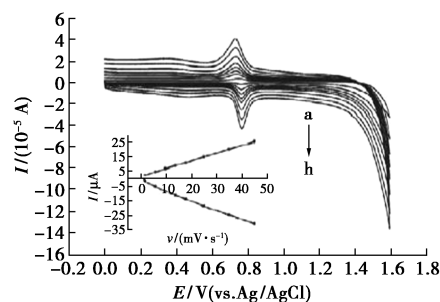
响应非常灵敏,检出限能够达到 2.0×10^{-8} mol/L。此外,有研究表明 MWCNTs/AuNPs/GCE 三电极体系所具有的高灵敏度,宽线性范围和低检测极限,也可以确定苏丹 I。

另外,高愿军等^[31]通过电化学聚合法制备 3-噻吩丙二酸修饰玻碳电极,利用循环伏安法测定苏丹红 I 含量。实验结果显示,在 $2.0 \times 10^{-5} \sim 1.3 \times 10^{-3}$ mol/L 浓度范围内苏丹红 I 响应电流与其浓度对数之间存在线性关系且相关系数高达 $R^2 = 0.996$ 。这种方法测定苏丹红 I 易操作,且具有较高稳定性和重现性,操作快速高效、灵敏度高等优点。

1.2 循环伏安法测定三聚氰胺

2008 年三鹿奶粉的奶制品污染事件让三聚氰胺这一含氮三嗪类杂环化合物为大众所知,它是一种易与尿酸形成肾结石对人体造成伤害的有害物质^[32-34]。由于同等质量下的三聚氰胺和蛋白质相比之下,三聚氰胺的含氮量比蛋白质要高得多,因此会有一些不法商家将其添加在食品中来形成蛋白质含量较高的假象以牟取暴利。

金根娣等^[35]在 1.0 mol/L 硫酸溶液中加入三聚氰胺使其含量为 126 mg/kg,以玻碳电极为工作电极、Ag-AgCl 电极为参比电极、铂电极为对电极进行循环伏安法研究。电极清洗后,再在空白硫酸溶液中进行循环伏安测试。实验发现在 0.7 V 左右会出现一对可逆的氧化还原峰(图 2),利用这一对氧化还原峰的峰值和三聚氰胺浓度之间的关系进行定性和定量检测。这种检测方法不需要复杂昂贵的仪器,且对样品的预处理简单,检测快速,成本低,有较好的应用前景。



a~h 扫描速率分别为 20、60、100、140、180、250、350、450 mV/s;
角图为峰电流与扫描速率的关系曲线图

图 2 玻碳电极测试三聚氰胺的 CV 和相应的电流-浓度曲线

Fig.2 Cyclic voltammetry curves and corresponding current-concentration curves for melamine testing at glassy carbon electrodes

1.3 循环伏安法测定孔雀石绿

孔雀石绿是一种三苯基甲烷类工业染料,主要是由人工合成的,会有不良商家将其用于食品染色。孔雀石绿一旦进入人体内,具有高残留及高毒性,可产生致癌、致畸、致突变等副作用^[36]。尚晶晶等^[37]采用三电极系统(玻碳电极或修饰电极为工作电极,Ag/AgCl 为参比电极,铂丝为对电极)和快速循环伏安法测定富集在 0.2 mol/L LiCl 中的孔雀石绿浓度,孔雀石绿在全氟磺酸树脂/羧基化多壁碳纳米管电极(Nafion/MCNTs-COOH/GCE)上测试的循环伏安结果表明,在 0.57 V 电位处有明显的氧化峰,未出现还原峰,说明其电化学反应是不可逆氧化还原过程。孔雀石绿的氧化峰电流与其浓度在 $3 \times 10^{-7} \sim 9 \times 10^{-6}$ mol/L 之间具有良好的线性关系。使用该方法测定孔雀石绿含量,具有速度快、灵敏度高、稳定性好和可重复的优点。

2 极谱法

2.1 极谱法测定酸性橙

酸性橙,又名酸性金黄、金橙或酸性艳橙,俗称金黄粉。酸性橙是一种人工合成的偶氮类酸性染料,由于其在合成过程中会产生大量的亚硝酸盐,因此酸性橙具有致癌性。目前在卤肉制品、辣椒粉、红花等食品中均检测出含有酸性橙,一些不法商贩将它作为色素用于食品生产与加工,主要是利用了其廉价,着色稳定,色泽艳丽的特点。殊不知,这一做法将严重危害消费者身体健康^[38]。

为检测酸性橙含量,陈大义等^[39]建立了酸性橙 II 的纸层析定性示波极谱法。测试过程中,样品由碳酸钠-碳酸氢钠缓冲溶液浸提,经过配制体积比为 6:2:3 的正丁醇-无水乙醇-1% 氨水展开定性,再通过极谱分析仪进行三电极系统阴极化二阶导数扫描,起始电位 -0.4 V,比对标准液的极谱图定量分析。酸性橙 II 在 -0.8 V 处出现了一处尖锐谱峰。实验结果显示,极谱峰电流与酸性橙 II 含量在 0~12.5 $\mu\text{g/mL}$ 内呈良好的线性关系。这种方法相比前面提到的循环伏安法,具有更低的检测限和更高的灵敏度,值得进一步挖掘开发。

2.2 极谱法测定苏丹红

线性扫描极谱法也能够用来测定辣椒粉中的苏丹红,任乃林等^[40]同样选用三电极体系,工作电极为滴汞电极,参比电极为饱和甘汞电极,辅助

电极为 213 型铂电极。其在 -0.935 V 处有一个灵敏的极谱还原波(图 3a),峰电流与苏丹红浓度在 $4.00 \times 10^{-7} \sim 8.50 \times 10^{-6}$ mol/L 范围内呈现良好的线性关系(图 3b),其中 $R^2 = 0.9984$,检出限为 2.44×10^{-7} mol/L。实验发现,随着苏丹红 IV 溶液浓度的增加,极谱波电位不改变,而波高呈线性地增高。除了考虑到汞的使用,这种单扫描极谱法残留少、快速、准确性高,也是一种不错的检测方法。

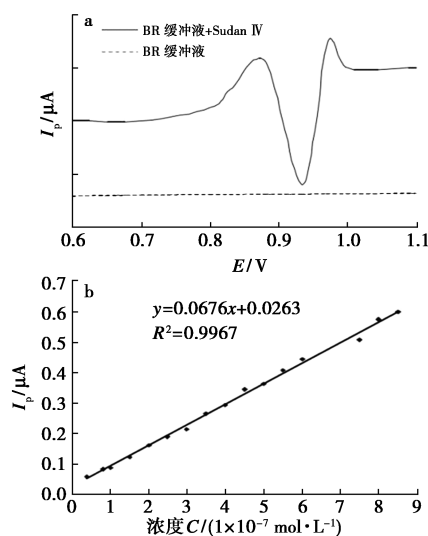


图 3 测定苏丹红 IV 的极谱波曲线(a)和相应的电流-浓度曲线(b)

Fig.3 Polarographic curves (a) and current-concentration curve (b) for detecting Sudan IV

2.3 极谱法测定甲醛

甲醛是一种致癌物,吸入甲醛后会刺激眼睛、鼻子和喉咙,引发头痛、皮肤损伤、胸闷、神经紊乱等症状^[41],已被国家明文规定为非法添加剂,但在不少水发食品中检出了甲醛的存在,因为它可使水发食品表面色泽光亮,可以增加韧性和脆感,改善口感,还可以防腐^[42]。基于此,对于食品中甲醛的快速、准确检测非常重要。

极谱波是指电流-电压曲线,示波极谱测定法便是以此来进行分析和测定的。在实验中,张文德等^[43]发现,在盐酸苯肼-氯化钠底液中,甲醛会出现一个灵敏的极谱波。在此范围内,波峰高与甲醛浓度呈现良好的线性关系。这种方法除了对环境有一定的污染,其选择性较好且操作简单、快速灵敏。

2.4 极谱法测定吊白块

吊白块,又名次硫酸氢钠甲醛,在 60 $^{\circ}\text{C}$ 以上或 120 $^{\circ}\text{C}$ 以下可分解为硫化氢、甲醛、二氧化硫等

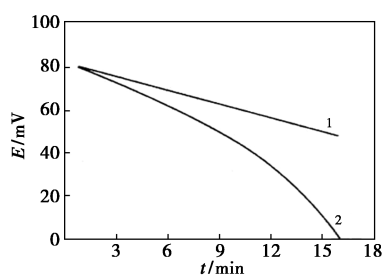
有毒气体。因为吊白块具有漂白、增色、改善食品口感及防腐的作用,所以近几年来,违法生产商宁可无视法律法规和消费者人身安全,也要非法添加吊白块。以此改善了食品外观,改良了食品的口感,并使食品的保质期得以延长,降低了成本,提高了其在市场中的竞争力。若是消费者食用了掺有吊白块的食品,会对肺、肝、肾等造成损害,严重的甚至有可能引发癌症和畸形病变。

根据实验结果可以发现,痕量甲醛在稀硫酸作为介质时,能够对溴酸钾氧化甲基红的反应有很强的催化作用。甲基红及其氧化产物,在滴汞电极 -0.57 V 及 -0.49 V (vs.SCE) 峰电位上产生灵敏的极谱吸附波^[44]。该方法具有检测速度快、分析准确度高、灵敏度高及重现性好等优点,有很好的应用前景。

3 电位分析法

3.1 离子选择电极法测定甲醛含量

离子选择电极 (ISE) 是指带有敏感膜的电极,且能对离子或分子态物质产生选择性响应,这属于电化学分析中电位分析法的一种。因为在硫酸介质中甲醛对溴酸钾氧化碘化钾有促进作用,如图 4 所示在溶液中加入甲醛,电位发生了明显的变化,利用该特性使用碘 ISE 跟踪碘离子,以此来测定微量的甲醛。这个方法的线性范围和检出限分别是 $0\sim 5\text{ mg/L}$ 和 0.05 mg/L ^[45]。该法属于初期研究阶段,检出限还不够低,需要进一步加大研究提升测试性能。



1. 无甲醛; 2. 有甲醛

图 4 碘离子选择电极测定甲醛获得的电位-时间曲线

Fig.4 Potential-time curves obtained for the determination of formaldehyde at an iodide-selective electrode

3.2 电位法测定硫酸铜

目前,仍存在许多不良商家把硫酸铜作为护色剂、保鲜剂超范围添加在蔬菜干制品中,使其外表看起来脆绿新鲜^[46]。有些商家还会用硫酸铜等含铜类化学物质作为漂白剂,使食品看起来发

白发亮。人们对铜的摄入过量会在肝、肾、脑中沉积对健康有害,甚至会中毒。硫酸铜对眼和皮肤也有刺激性^[47]。电位滴定法是一直能够成本低、操作简便、灵敏度高的电化学分析法。在检测过程中通过样品的超声、稀释、过滤后,在酸性和碘化钾共存的媒介中,使用硫代硫酸钠作为滴定剂,选取合适的指示电极即可快速准确得到检测结果 (图 5),获得浓度与电位线性曲线,最后根据化学计量比计算出硫酸铜含量^[48]。该方法成本较低、操作简便,易于推广,能够为食品安全增添一份保障。

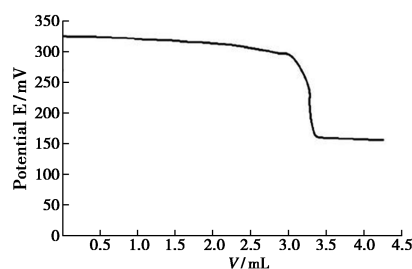


图 5 智能复合铂环电极测定铜离子的电位滴定曲线

Fig.5 Potentiometric titration curves for the determination of copper ions at intelligent composite platinum ring electrodes

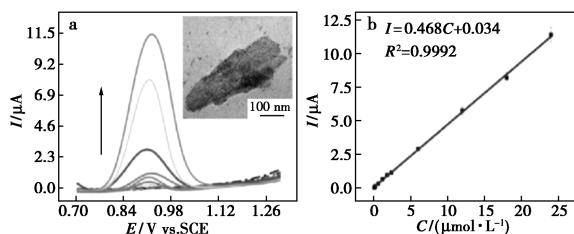
4 电化学纳米传感器

4.1 电化学纳米传感器测定瘦肉精

当今社会,许多利益熏心的不法商家通过对猪、牛、羊等牲畜类产品使用瘦肉精 (克仑特罗) 以此来提高肌肉转化效率,促进瘦肉生成。但瘦肉精是我国现今明令禁止的一种食品添加剂,因为瘦肉精一旦被人食用,将会对人体造成极大的危害。瘦肉精在人体内会导致代谢紊乱、中枢神经系统受损、心脏功能障碍、四肢运动受阻,常见症状有眩晕、乏力、腹泻、干呕、肌肉颤抖、心悸、高血压等^[49-53]。

电化学纳米传感器具有高效灵敏的特点,它将新型纳米材料作为载体,在修饰电极的表面涂上一层制备好的纳米复合材料。相较于传统材料,纳米材料在光、热、电、磁等方面具有更优越的性能得益于其在结构上存在的一些较为特殊的性质,这也使其传感器的检测性能得到了大大的提高。例如,戈钰^[54]开发了一种电化学纳米传感器对克仑特罗的痕量检测及其机理研究,将二维纳米材料磷烯 (BP) 经异丙醇和 Nafion 处理制备纳米复合材料修饰 GCE,表示为 BP-Nf (IP)/GCE

(图 6a 插图, 纳米片层形貌)。该电极对克仑特罗有优异电催化响应和电化学稳定性, 峰电位是 0.94 V (vs. SCE, 图 6a), 灵敏度达到 $0.14 \mu\text{A}/(\mu\text{mol}\cdot\text{cm}^2)$ (图 6b)。随着研究的深入和不断地改革创新, 电化学纳米传感器将会变得更加便携和自动化^[55]。



a 图浓度从下到上依次为 0.06、0.12、0.18、0.24、0.6、1.2、1.8、2.4、6、12、18、24 $\mu\text{mol/L}$

图 6 BP-Nf(IP)/GCE 电极 (a) 随着克仑特罗浓度变化的差分脉冲伏安曲线, 插图为其材料的透射电镜图和 (b) 相应的电流-浓度曲线

Fig.6 Differential pulse voltammetry curves of the BP-Nf(IP)/GCE electrode (a) varying with clenbuterol concentration, inset is a transmission electron micrograph of its material and (b) the corresponding current-concentration curve

4.2 碳纳米复合材料传感器测定奶粉中的三聚氰胺

三聚氰胺是一种三嗪类含氮杂环有机化合物, 其易与尿酸形成肾结石, 从而对人体造成伤害。本实验中, 在最佳实验条件下, 将 GR-CuFeS₂ 复合材料作为催化剂, 构建了测定三聚氰胺的灵敏比色传感器。根据 Li 等^[56] 研究方法处理好奶粉后, 再用奶粉进行试验, 获得的实验结果见表 1。

表 1 加标奶粉样品中三聚氰胺的回收率结果

Tab.1 Recovery results of melamine in spiked milk powder samples (n=3)

样品	加入量/ ($\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	平均检出量/ ($\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	回收率/ %	RSD/ %
奶粉	250.0	240.0	96.0	3.5
奶粉	500.0	495.0	99.0	4.0
奶粉	1 000.0	1 030.0	103.0	3.8

4.3 碳纳米管电化学传感器检测食品中的罂粟

精神药物、调味剂和兴奋剂等非法添加剂是影响食品安全的突出因素。长期或过度摄入这些添加剂可能会导致精神疾病或对器官造成严重损害。兴奋剂是一种能够引起精神兴奋或者性欲旺盛的药物, 如果过多使用, 就会导致神经兴奋性增

高, 体内的激素水平也会发生紊乱, 容易导致内分泌失调。内分泌失调主要表现为月经紊乱、脾气暴躁、肥胖等。此外, 部分兴奋剂中含有麻黄碱, 当人体过多服用后, 容易导致神经过敏, 出现心慌、心悸、手抖等症状。长期使用兴奋剂还容易导致身体疲惫、思维能力下降等。吗啡是阿片中的主要生物碱, 含量高达 10%, 具有强烈的精神依赖、躯体依赖及耐药性, 在临床中被用作镇静剂。但吗啡容易产生依赖性, 过度使用易成瘾。

吸毒是全世界严重的社会问题。目前, 误导无辜年轻人吸毒的一种方法是娱乐场所的毒品供应商非法将毒品添加到食物或饮料中。在这个对毒品深恶痛绝的时代, 仍然有非法餐馆经常使用含有阿片类药物的罂粟壳作为调味品, 以提高火锅等各种食物的可口性。因此, 开发适合现场快速检测吗啡的分析技术很重要。

以一次性单壁碳纳米管 (SWCNTs) 的防污电化学传感器为基础的简单过滤方法, 是用闪光泡沫冲压辅助聚二甲基硅氧烷 (PDMS) 的模式, 在过滤过程中控制聚氯乙烯 (PVDF) 膜上的 SWCNTs 的区域选择性沉积, 从而能够制造出具有高导电性、良好重现性和优异灵活性的 SWCNTs 三电极基传感器^[57]。用这个方法制造出的 SWCNTs 传感器可以表现出对吗啡的敏感响应, 校准范围为 0.2~100 $\mu\text{g/mL}$, 检测限值为 0.06 $\mu\text{g/mL}$ (S/N=3)^[58]。此外, 与被广泛使用的玻璃碳电极 (GCE) 相比, 由于此传感器所具有的独特的纳米多孔结构, 这种 SWCNTs 传感器具有独特的防污能力, 并且可以直接检测牛奶、咖啡等未加工的复杂食品中的吗啡, 因此, CNT 被广泛应用于电化学检测。

4.4 DNA 修饰金纳米材料快速检测食品中的重金属离子与有害毒素

近年来, 金属纳米材料 (MNPs) 由于其具有金属和纳米材料的特性, 因此被广泛应用于许多领域。在食品安全检测领域, MNPs 表现出合成简便、可修饰化程度高、生物相容性好以及良好的选择性和优异的灵敏度等优点, 已经成生物传感器的信号转导元件最有潜力的一类材料, 是目前研究的热点之一^[59]。常见的有 Pd、Au、Ag、Cu、Se 以及 Pd-Au、Pd-Cu、Au-Ag 等合金及金属氧化物等都属于可调控材料^[60]。其中金纳米颗粒 (Gold nanoparticles, Au NPs) 由于独特的细胞生物学特性, 广泛应用于修饰 DNA 制备具有特殊功能的纳

米材料^[61]。尤其是其具有优异的选择性和超高的灵敏度在对痕量样品进行实时原位分析中表现出优异的性能^[62]。目前,在传感器分析检测领域涌现很多优秀的研究成果^[63]。

重金属由于生物毒性、不可降解性和持久性能进入食物链的特点而发生生物富集行为,最终传递进入人体。通过不断积累,一旦超过人体的生理负荷,就会引起生理结构病变,并导致急、慢性或长期的危害。因此,开发有效的检测技术以确定各种介质中重金属污染的水平至关重要。Wang 等^[64]基于电解质栅控石墨烯场效应晶体管 (SGGT) 电化学检测平台,以 DNA 作为识别探针,对栅电极进行修饰,并辅以牛血清蛋白 BSA 作为电极封闭。当 As(Ⅲ) 离子与金电极发生特异性相互作用时会使 DNA 探针的折叠状态发生变化,由此引发的栅电极表面电荷分布变化会造成显著的沟道电流响应。基于这一新颖传感机制构建的 DNA-SGGT 传感器不仅提升了对 As(Ⅲ) 的灵敏度,更为重要的是有效屏蔽了干扰离子的电流响应,最终实现了大米实际样品中的 As(Ⅲ) 的高灵敏快速检测,为复杂食品基质中更多危害物的快速检测提供了重要技术支撑。

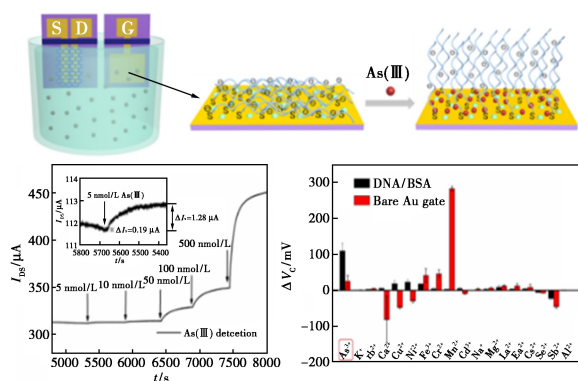


图 7 利用 DNA 栅控石墨烯晶体管 (DNA-SGGT) 检测大米样品中 As(Ⅲ) 离子的方法示意图

Fig.7 Method for detecting As(Ⅲ) ions in rice samples using DNA gate controlled graphene transistor sensor (DNA-SGGT)

4.5 广谱应用分子筛选检测牛奶中的四环素类抗生素残留物

四环素类抗生素 (TCs) 主要是指包括四环素、金霉素、强力霉素、土霉素等由放线菌产生的一类广谱抗生素。目前,TCs 广泛应用于治疗奶牛的泌乳期疾病。但是奶牛过度使用 TCs 会导致牛奶中的兽药残留,并在人体中累计造成不利影

响。建立同时检测牛奶中 4 种 TCs 残留物的快速方法是保障乳制品安全和人体健康的重要途径。

广谱适配体法属于电化学方法,其操作简单、灵敏度高、特异性好、合成简单、易于修饰、生产成本低,具有极好的准确性和稳定性。核酸适配体利用指数富集的配体系统进化 (SELEX) 技术,从人工构建的随机寡核苷酸库中筛选和扩增得到单链短 RNA 或 DNA 序列。适配体通过链内的某些互补碱基配对和静电相互作用,进行自身的适应性折叠,形成为靶标提供核心结合区域的复杂结构。从高通量测序 (Hts) 结果中,选择 5 个候选序列来分析它们的次级结构和序列同源性,并用荧光法进一步证实它们的亲和力。并进行分子对接模拟,以预测结合点,并对序列进行优化,以获得具有较高特异性和亲和性的应用分子。在此基础上利用 GO-SELEX 方法,选出能够识别具有相同核心结构的 TCs 的广谱适配体 (Apt-T1)。然后通过分子对接模拟对 Apt-T1 进行截短,得到具有更高特异性和亲和力的适配体 (Apt-T1-2),实验测得解离常数为 4.27~7.20 nmol/L。在此基础上,构建了基于 Apt-T1-2 的电化学适配体传感器,实现了 TCs 的灵敏检测,并将该传感器用于检测牛奶中的 TCs 残留物^[65]。

5 结论与展望

电化学分析方法是一种有效的手段,可用于测定常见食品非法添加剂。在研究中,循环伏安法和极谱法被广泛应用于各种非法添加剂的检测。这些方法具有高灵敏度、高选择性和简单操作的优点,可以准确检测并确定非法添加剂的存在及其含量。

然而,目前的研究还存在一些挑战和不足之处。首先,针对不同的非法添加剂,需要开发更多种类的电化学分析方法来满足不同的需求。其次,影响分析结果准确性的干扰物和矩阵效应需要得到更好的处理和消除。此外,样品处理和样品前处理方法的选择也对分析结果产生重要影响,需要进一步优化和改进。

未来的研究可以重点关注以下几个方面。首先,可以通过引入新的电化学技术,如电化学纳米传感器等,进一步提高检测的灵敏度和选择性。其次,可以探索组合不同的电化学分析方法来增强对复杂样品中非法添加剂的检测能力。此外,可以进一步优化和标准化样品处理和前处

理方法,以降低分析的复杂性和提高结果的一致性。

综上所述,电化学分析方法在常见食品非法添加剂的检测研究中显示出了巨大潜力。随着理论体系的不断完善和科技的不断发展,电化学分析方法必定能够在食品安全检测领域进一步发挥它的重要作用。

参考文献:

- [1] 关黎晓.浅谈食品添加剂种类及其使用[J].新疆有色金属,2016,39(5):109-110.
- [2] 金远航,唐艺卓,于明洋.食品添加剂的分类探究[J].化工管理,2019,(15):17-18.
- [3] 吴定芳.食品添加剂和非法添加物检测前处理技术研究进展[J].现代食品,2017,(17):28-30.
- [4] 吕丽兰,张娅,陆覃昱,等.DPPs 类有机磷农药宽谱酶联免疫吸附分析方法的建立[J].西南农业学报,2022,35(11):2 659-2 666.
- [5] CHAO Y Y, LEE C T, WEI Y T, et al. Using an on-line microdialysis/HPLC system for the simultaneous determination of melamine and cyanuric acid in non-dairy creamer[J]. *Anal. Chim. Acta*, 2011, 702(1): 56-61.
- [6] 刘慧,袁兴启,宋芳,等.液相色谱-串联质谱法测定火锅食品中罂粟碱等非法添加剂含量的不确定度评定[J].食品安全导刊,2017,(21):70-72.
- [7] 王艳春,李博,刘晓峰.超高效液相色谱法同时测定调味品中非法添加 20 种工业染料[J].中国食品卫生杂志,2014,26(5):451-455.
- [8] FILAZI A, SIRELI U T, EKICI H, et al. Determination of melamine in milk and dairy products by high performance liquid chromatography [J]. *J. Dairy Sci.*, 2012, 95(2): 602-608.
- [9] VENKATASAMI G, SOWA J R. A rapid, acetonitrile-free, HPLC method for determination of melamine in infant formula [J]. *Anal. Chim. Acta*, 2010, 665(2): 227-230.
- [10] FU Y Q, ZHAO C X, LU X, et al. Nontargeted screening of chemical contaminants and illegal additives in food based on liquid chromatography-high resolution mass spectrometry [J]. *Trac-Trends Anal. Chem.*, 2017, 96: 89-98.
- [11] 付岩,王全胜,张亮,等.超高效液相色谱-串联质谱法测定氧氟喹及其代谢物在铁皮石斛中的残留[J].广东化工,2023,50(22):148-150.
- [12] 张文,朱仁愿,陈婷,等.强极性农药残留检测方法的研究进展[J].食品工业科技,2021,42(11):356-364.
- [13] LI M, ZHANG L Y, MENG Z H, et al. Molecularly-imprinted microspheres for selective extraction and determination of melamine in milk and feed using gas chromatography-mass spectrometry [J]. *J. Chromatogr. B*, 2010, 878(25): 2 333-2 338.
- [14] SQUADRONE S, FERRO G L, MARCHIS D, et al. Determination of melamine in feed: Validation of a gas chromatography-mass spectrometry method according to 2004/882/CE regulation [J]. *Food Control*, 2010, 21(5): 714-718.
- [15] TZING S H, DING W H. Determination of melamine and cyanuric acid in powdered milk using injection-port derivatization and gas chromatography-tandem mass spectrometry with furan chemical ionization [J]. *J. Chromatogr. A*, 2010, 1 217(40): 6 267-6 273.
- [16] LI J, QI H Y, SHI Y P. Determination of melamine residues in milk products by zirconia hollow fiber sorptive microextraction and gas chromatography-mass spectrometry [J]. *J. Chromatogr. A*, 2009, 1 216(29): 5 467-5 471.
- [17] XU X M, REN Y P, ZHU Y, et al. Direct determination of melamine in dairy products by gas chromatography/mass spectrometry with coupled column separation [J]. *Anal. Chim. Acta*, 2009, 650(1): 39-43.
- [18] FENG W, LV C, YANG L, et al. Determination of melamine concentrations in dairy samples [J]. *LWT-Food Sci. Technol.*, 2012, 47(1): 147-153.
- [19] ATTIA M S, BAKIR E, ABDEL-AZIZ A A, et al. Determination of melamine in different milk batches using a novel chemosensor based on the luminescence quenching of Ru(II) carbonyl complex [J]. *Talanta*, 2011, 84(1): 27-33.
- [20] ZHANG J J, WU M, CHEN D H, et al. Ultrasensitive determination of melamine in milk products and biological fluids by luminol-hydrogen peroxide chemiluminescence [J]. *J. Food Compos. Anal.*, 2011, 24(7): 1 038-1 042.
- [21] 王娜娜,王婷婷.化学发光法与酶联免疫吸附试验在乙型肝炎病毒血清学检验中的应用[J].实用检验医师杂志,2022,14(1):13-16.
- [22] LIU Y T, DENG J, AN L, et al. Spectrophotometric determination of melamine in milk by rank annihilation factor analysis based on pH gradual change-UV spectral data [J]. *Food Chem.*, 2011, 126(2): 745-750.
- [23] 郑凯,刘保山,宋歌,等.比较荧光分光光度法和紫外-可见分光光度法检测刺葡萄叶片总黄酮含量[J].湖北民族大学学报(自然科学版),2023,41(1):14-18; 32.
- [24] SU H C, FAN H, AI S Y, et al. Selective determination of

- melamine in milk samples using 3-mercapto-1-propane-sulfonate-modified gold nanoparticles as colorimetric probe[J]. *Talanta*, 2011, **85**(3): 1 338-1 343.
- [25] HAN C P, LI H B. Visual detection of melamine in infant formula at 0.1 ppm level based on silver nanoparticles [J]. *Analyst*, 2010, **135**(3): 583.
- [26] CAO Q, ZHAO H, ZENG L X, et al. Electrochemical determination of melamine using oligonucleotides modified gold electrodes[J]. *Talanta*, 2009, **80**(2): 484-488.
- [27] LIU Y T, DENG J, XIAO X L, et al. Electrochemical sensor based on a poly (para-aminobenzoic acid) film modified glassy carbon electrode for the determination of melamine in milk [J]. *Electrochim. Acta*, 2011, **56**(12): 4 595-4 602.
- [28] GUO Z Y, GAI P P, HAO T T, et al. Determination of melamine in dairy products by an electrochemiluminescent method combined with solid-phase extraction [J]. *Talanta*, 2011, **83**(5): 1 736-1 741.
- [29] 王继臣, 杨继远. 苏丹红的毒性及检测[J]. 商丘职业技术学院学报, 2008, (2): 97-99.
- [30] 吕惠萍, 盖文龙, 陈美凤, 等. 苏丹红 I 在聚瓜氨酸修饰电极上的电化学行为及测定[J]. 现代化工, 2023, **43**(1): 259-262.
- [31] 高愿军, 张永峰, 许光日. 利用 3-噻吩丙二酸修饰玻碳电极快速检测苏丹红 [J]. 食品科学, 2010, **31**(16): 233-236.
- [32] GU C M, LAN T, SHI H C, et al. Portable detection of melamine in milk using a personal glucose meter based on an in vitro selected structure-switching aptamer [J]. *Anal. Chem.*, 2015, **87**(15): 7 676-7 682.
- [33] SU R F, ZHENG H R, DONG S Y, et al. Facile detection of melamine by a FAM-aptamer-G-quadruplex construct [J]. *Anal. Bioanal. Chem.*, 2019, **411**(12): 2 521-2 530.
- [34] LIN M. A review of traditional and novel detection techniques for melamine and its analogues in foods and animal feed [J]. *Front. Chem. Eng. China*, 2009, **3**(4): 427-435.
- [35] 金根娣, 杜诗, 胡效亚. 电化学方法快速测定牛奶中的三聚氰胺[J]. 食品科学, 2011, **32**(18): 291-295.
- [36] CULP S J, MELICK P W, TROTTER R W, et al. Carcinogenicity of malachite green chloride and leucomalachite green in B₆C₃F₁ mice and F344 rats [J]. *Food Chem. Toxicol.*, 2006, **44**(8): 1 204-1 212.
- [37] 尚晶晶, 郝雅茹, 李书国, 等. Nafion/MWCNTs/GC 纳米电化学传感器法快速检测水产养殖中的孔雀石绿 [J]. 水产学杂志, 2020, **33**(1): 60-66.
- [38] 郑月明, 国伟, 聂雪梅, 等. 食品中违禁添加的非食用色素检测技术综述[J]. 中国农学通报, 2012, **28**(9): 222-228.
- [39] 陈大义, 苟家蓉, 余蓉. 纸层析定性示波极谱法测定非食用色素酸性橙 [J]. 中国卫生检验杂志, 2001, (2): 170-171.
- [40] 任乃林, 李红. 线性扫描极谱法测定辣椒粉中的苏丹红 IV [J]. 食品与机械, 2010, **26**(1): 70-73.
- [41] 甘思文. 环境中甲醛检测方法研究进展 [J]. 安徽农学通报, 2015, **21**(14): 119; 160.
- [42] 孙佳民. 食品中的甲醛及其预防措施 [J]. 农业工程, 2013, **3**(6): 102-105; 109.
- [43] 张文德, 王绍杰, 李信荣. 食品包装材料与容器涂料中甲醛的示波极谱测定方法的研究 [J]. 分析科学学报, 2000, (2): 149-152.
- [44] 冯婧媛. 食品中添加吊白块的危害及检测方法 [J]. 保鲜与加工, 2011, **11**(4): 43-47.
- [45] ZHANG W L. Research progress in analysis methods for formaldehyde [J]. *China Med. Pharm.*, 2012, **2**(13): 45-46.
- [46] 孟凡信. 绿色脱水蔬菜铜限量的探讨 [J]. 食品研究与开发, 2014, **35**(3): 69-71.
- [47] 刘少伟, 阮赞林. 黑木耳“增肥”术——硫酸铜、硫酸镁的危害 [J]. 质量与标准化, 2015, (9): 37.
- [48] 余阳, 陈桐, 李平, 等. 全自动电位滴定法检测蔬菜干制品中硫酸铜的含量 [J]. 生物技术世界, 2014, (12): 7-8.
- [49] TANG Y W, GAO J W, LIU X Y, et al. Ultrasensitive detection of clenbuterol by a covalent imprinted polymer as a biomimetic antibody [J]. *Food Chem.*, 2017, **228**: 62-69.
- [50] HIEGER M A, EMSWILER M P, MASKELL K F, et al. A case series of clenbuterol toxicity caused by adulterated heroin [J]. *J. Emerg. Med.*, 2016, **51**(3): 259-261.
- [51] FENG F, ZHENG J W, QIN P, et al. A novel quartz crystal microbalance sensor array based on molecular imprinted polymers for simultaneous detection of clenbuterol and its metabolites [J]. *Talanta*, 2017, **167**: 94-102.
- [52] ZHANG Q L, NI Y N, KOKOT S. Molecular spectroscopic studies on the interaction between ractopamine and bovine serum albumin [J]. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2010, **52**(2): 280-288.
- [53] BOLER D D, SHRECK A L, FAULKNER D B, et al. Effect of ractopamine hydrochloride (Optaflexx) dose on live animal performance, carcass characteristics and tenderness in early weaned beef steers [J]. *Meat. Sci.*, 2012, **92**(4): 458-463.

- [54] 戈钰. 电化学纳米传感器对畜禽产品中 β -激动剂检测研究[D]. 南昌: 江西农业大学, 2021.
- [55] 赵杰, 梁刚, 李安, 等. 功能纳米材料的“瘦肉精”传感检测技术研究进展[J]. 农业工程学报, 2019, **35**(18): 255-266.
- [56] LI J R, ZHANG G N, WANG L H, et al. Simultaneous enzymatic and SERS properties of bifunctional chitosan-modified popcorn-like Au-Ag nanoparticles for high sensitive detection of melamine in milk powder[J]. *Talanta*, 2015, **140**: 204-211.
- [57] 旷文祝, 杨洋, 罗红霞, 等. 碳纳米管原生手性电化学传感器应用研究进展[J]. 化学试剂, 2023, **45**(6): 69-77.
- [58] YANG J, HE D T, ZHANG N, et al. Disposable carbon nanotube-based antifouling electrochemical sensors for detection of morphine in unprocessed coffee and milk[J]. *J. Electroanal. Chem.*, 2022, **905**: 115 997.
- [59] GAO C B, LYU F L, YIN Y D. Encapsulated metal nanoparticles for catalysis[J]. *Chem. Rev.*, 2021, **121**(2): 834-881.
- [60] FU J T, ZHANG Z M, LI G K. Progress on the development of DNA-mediated metal nanomaterials for environmental and biological analysis[J]. *Chinese Chem. Lett.*, 2019, **30**(2): 285-291.
- [61] CHOI D Y, KIM S, OH J W, et al. Conjugation strategies of DNA to gold nanoparticles[J]. *Bull. Korean Chem. Soc.*, 2022, **43**(12): 1 298-1 306.
- [62] 陈丽萍, 蔡子涵, 欧阳天昭, 等. 金纳米粒子的合成、特性及其在生物医学检测中的应用研究进展[J]. 化学通报, 2023, **86**(5): 559-567.
- [63] 李慧敏, 辛嘉英, 路雪纯, 等. 金纳米簇在食品安全检测中的研究进展和应用[J]. 食品安全质量检测学报, 2022, **13**(8): 2 482-2 489.
- [64] WANG Y H, BI Y L, WANG R R, et al. DNA-Gated graphene field-effect transistors for specific detection of Arsenic(Ⅲ) in rice[J]. *J. Agric. Food Chem.*, 2021, **69**(4): 1 398-1 404.
- [65] BAI M Y, YUE F L, ZHAI S, et al. Screening of broad-spectrum aptamers to construct an electrochemical aptasensor for the sensitive detection of tetracycline antibiotic residues in milk[J]. *Sensor. Actuat. B-Chem.*, 2024, **398**: 134 765.

3D 打印壳聚糖水凝胶的设计制备及其在生物医学中的应用

雷秀雪, 吕永乐, 王磊*

(北京科技大学 材料科学与工程学院, 北京 100083)

摘要:壳聚糖水凝胶具有良好的生物相容性和生物降解性能,被广泛应用于生物医学领域。壳聚糖水凝胶通常是壳聚糖溶液通过凝胶化过程形成交联结构。具有复杂结构的壳聚糖水凝胶不能通过传统方式制备,进而限制了它在生物医学中的应用。3D 打印技术是一种先进的制造技术,可以通过设计模型和调整打印参数制备具有个性化的水凝胶支架和具有高度复杂几何结构的水凝胶,这种水凝胶可以负载细胞和药物,以加速组织再生。壳聚糖水凝胶与 3D 打印结合在生物医学领域具有广阔的前景。综述了 3D 打印壳聚糖水凝胶的最新研究进展,根据交联策略的不同,从物理交联壳聚糖水凝胶和化学交联壳聚糖水凝胶两个方向分析了壳聚糖水凝胶的形成机理,讨论了常用的 3D 打印技术原理,包括喷墨式 3D 打印、挤出式 3D 打印以及光固化 3D 打印(立体光固化成型和投影式光固化成型),介绍了 3D 打印壳聚糖水凝胶在皮肤伤口愈合、骨组织工程、神经组织工程和药物递送系统中的应用,并对 3D 打印壳聚糖水凝胶在生物医学中的应用进行展望。

关键词:3D 打印技术;壳聚糖水凝胶;物理交联;化学交联;组织工程;药物递送系统

中图分类号:R318.08 **文献标识码:**A **文章编号:**0258-3283(2024)07-0038-12

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2024.0068

Design and Preparation of 3D Printed Chitosan Hydrogels and Its Application in Biomedicine LEI Xiu-xue, LV Yong-le, WANG Lei* (School of Materials Science and Engineering, University of Science and Technology Beijing, Beijing 100083, China)

Abstract: Chitosan hydrogels have been widely used in biomedical applications because of their good biocompatibility and biodegradability properties. Chitosan hydrogels are usually prepared from chitosan solutions, which form a solid structure through a gelation process. Chitosan hydrogels with complex structure cannot be prepared by traditional methods, which limits its application in biomedicine field. 3D printing is an advanced manufacturing technology that allows for the preparation of hydrogels with personalized scaffolds and highly complex geometries by adjusting the printing parameters. These hydrogels can be loaded with cells and drugs to accelerate tissue regeneration. These hydrogels can be loaded with cells and drugs to accelerate tissue regeneration. The combination of chitosan hydrogels and 3D printing has a broad prospect in the biomedical field. This paper reviewed recent research progress on 3D printed chitosan hydrogels, discussed different crosslinking strategies such as physical and chemical crosslinking, explored common 3D printing technologies including inkjet, extrusion, and light-curing, and examines applications of 3D printed chitosan hydrogels in skin wound healing, bone tissue engineering, neural tissue engineering, and drug delivery systems. Future prospects for the use of 3D printed chitosan hydrogels in biomedicine were also outlined.

Key words: 3D printing technology; chitosan hydrogels; physical crosslinking; chemically crosslinking; tissue engineering; drug delivery systems

目前,修复组织损伤和治疗功能障碍仍然是全球医疗保健系统的巨大挑战。组织工程是将细胞生物学与材料科学结合起来,进行体外或体内构建组织或器官的新兴学科,它已被作为再生和替代人体组织和器官的方法。组织工程的目的是通过仿生支架再生受损组织。在这个过程中,制备出理想的功能性结构十分重要,它可以促进细胞的粘附、增殖与分化,以替代受损组织^[1]。

水凝胶是一类亲水的三维网络结构凝胶,它在水中迅速溶胀而不溶解。根据合成材料的不同,水凝胶可以分为人工合成高分子水凝胶和天

然高分子水凝胶。人工合成高分子材料主要有聚

收稿日期:2024-01-30;网络首发日期:2024-04-28

基金项目:国家自然科学基金项目(52003028);国家重点研究发展计划项目(2021YFB3800800)。

作者简介:雷秀雪(1999-),女,蒙古族,河北承德人,硕士生,主要研究方向为生物医用水凝胶。

共同第一作者:吕永乐(1999-),男,河南濮阳人,硕士生,主要研究方向为导电水凝胶。

通讯作者:王磊, E-mail: lei_wang@ustb.edu.cn。

引用本文:雷秀雪,吕永乐,王磊.3D 打印壳聚糖水凝胶的设计制备及其在生物医学中的应用[J].化学试剂,2024,46(7):38-49。

丙烯酸、聚甲基丙烯酸和聚丙烯酰胺等,天然高分子材料主要有壳聚糖、透明质酸、海藻酸、明胶等。壳聚糖水凝胶由于具有较好的生物相容性、生物降解性、抗菌性、低细胞毒性和与天然细胞外基质的特征相似性等优点,被广泛的用于组织工程、药物筛选和药物递送^[2]。

3D 打印是一种先进的制造技术,使用计算机辅助设计生成 3D 模型。最常用的 3D 打印技术有喷墨式、挤压式和光固化打印^[3]。3D 打印可以制造具有特异性结构的水凝胶,特异性的结构可以促进细胞的粘附、增殖和分化。3D 打印技术为组织工程和再生医学开辟了新的快速发展机会。本文主要总结了利用 3D 打印技术制备壳聚糖水凝胶以及在组织工程和药物递送中的应用。

1 壳聚糖水凝胶

1.1 壳聚糖

甲壳素是自然界中第二大生物资源,它在自然界的储存量仅次于纤维素。螃蟹、虾的外壳,鱿鱼、乌贼的软骨和表皮,蘑菇和木耳等真菌类的细胞壁是甲壳素的主要来源^[4]。甲壳素是由 N-乙酰-2-氨基-2-脱氧-D 葡萄糖通过 β -1,4 糖苷键形成多糖,即 N-乙酰-D-葡萄糖胺的聚糖。甲壳素中的大分子之间存在氢键,导致甲壳素一般不溶于水 and 有机溶剂,化学性质非常稳定,这限制它在生物医学中的应用。因此,研究者通过对其进行脱乙酰化、羧甲基化和硫酸化来增强甲壳素在水和有机溶剂中的溶解度^[5]。壳聚糖是甲壳素上的乙酰基脱乙酰化的产物^[6]。在脱乙酰化的过程中,乙酰基被去除并产生一个氨基。壳聚糖的脱乙酰度、分子量以及乙酰基的分布是决定壳聚糖特性和应用的主要因素,例如:脱乙酰度越大,拉伸强度和弹性模量越大;脱乙酰度越小,延伸率越好^[7]。

壳聚糖是一种亲水的、生物相容的、抗菌的多糖,它的化学结构如图 1 所示。壳聚糖有 3 种活性官能团:氨基(C-2, 2 号位置的碳)、一级羟基(C-3)和二级羟基(C-6)。壳聚糖是一种带有正电荷的多糖类聚合物。壳聚糖的正电荷可以与细菌细胞膜上的负电荷相互作用,使细胞内物质运输受阻,渗透压增加且细胞裂解,最终导致细菌的死亡。壳聚糖还可以作为止血剂与带有负电荷的血细胞表面相互作用,促进血栓的形成。除此之外,壳聚糖还可以与细胞因子和生长因子相互作

用,从而调节细胞增殖过程。壳聚糖可以应用于组织工程、药物递送、涂层、伤口愈合与敷料等多领域。

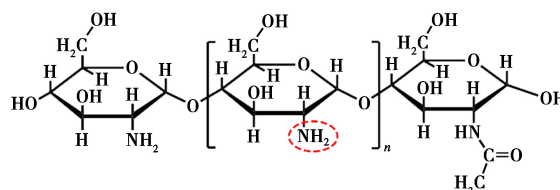


图 1 壳聚糖的化学结构

Fig.1 Chemical structure of chitosan

1.2 壳聚糖水凝胶

基于天然聚合物的水凝胶一般具有亲水性、良好的生物相容性和生物降解性^[8]。壳聚糖水凝胶属于多糖类水凝胶,相比于蛋白质类水凝胶,它的交联速度相对快些,这使得它具有一定的可打印能力。壳聚糖及其复合水凝胶可以利用 3D 打印技术制备内部具有特殊结构的水凝胶并应用于生物医学领域。

1.3 3D 打印壳聚糖墨水的设计

用于制备生物医用材料的聚合物主要分为天然聚合物与人工合成聚合物,可用于 3D 打印的常见人工合成聚合物主要包括聚己内酯、聚乳酸和聚乳酸-乙醇酸,它们具有良好的可打印性和机械性能,但是这些聚合物在制备生物墨水时需要添加一些有机溶剂。这些有机溶剂可能会降低材料的生物相容性,进而限制了人工合成聚合物在 3D 打印生物医学领域的应用^[9]。常用于 3D 打印的天然聚合物主要有壳聚糖、海藻酸盐、明胶以及透明质酸,相比于人工合成聚合物,天然聚合物具有更加优异的生物相容性,但是它们在机械强度和耐用性方面存在不足,所以开发出一种既可以满足生物学要求又可以满足机械性能和可打印性的生物墨水是一项具有挑战性的工作^[1]。

壳聚糖是一种天然多糖,它具有优异的生物相容性和生物降解性能。它可以用于制备多种生物材料,例如:伤口敷料、组织工程支架、药物递送载体等。根据患者的特定需求,壳聚糖可以利用 3D 打印技术制备具有复杂结构的水凝胶。不同的打印技术对生物墨水的要求不同,尤其是挤出式 3D 打印与光固化 3D 打印。挤出式墨水的关键特征主要是粘度与剪切变稀行为^[10],而光固化墨水的关键特征主要是可光固化与流动性^[11]。一种合适的生物墨水应具有优异的生物相容性、机械性能、可打印性、可生物降解以及可促进细胞

的粘附、增殖、迁移等性能。优异的可打印性可以提高模型的精度与结构的稳定性,但是具有优异的可打印性生物墨水通常会降低生物相容性。因此,开发具有优异的可打印性、高可用性和经济效益的新型墨水将迅速推动 3D 打印的进步。壳聚糖生物墨水的设计如图 2 所示^[12]。

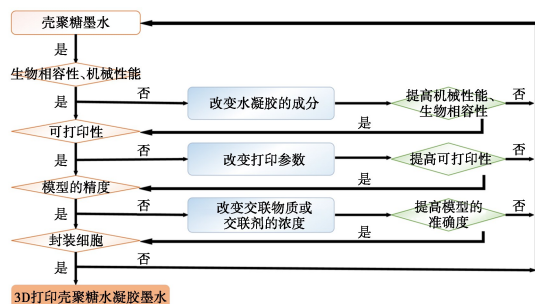


图 2 壳聚糖墨水的研制流程^[12]

Fig.2 Flowchart of developing a chitosan-based ink^[12]

2 3D 打印壳聚糖墨水交联策略

2.1 3D 打印壳聚糖墨水的物理交联

一般物理交联壳聚糖生物墨水的凝胶方式主要通过碱性或中性环境触发离子凝胶过程,以及通过氢键、疏水作用以及范德华力引发交联^[12]。不同物理相互作用产生的壳聚糖水凝胶网络示意图,如图 3 所示。

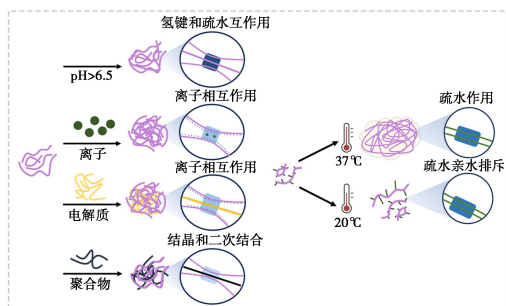


图 3 不同物理相互作用产生的壳聚糖水凝胶网络示意图

Fig.3 Schematic representation of chitosan hydrogel networks resulting from different physical interactions

壳聚糖的溶解度是由氨基之间的排斥力、分子链之间的氢键和疏水相互作用决定的^[3,13]。在酸性环境中,壳聚糖表面的氨基质子化,从而溶于酸性溶液。离子交联的壳聚糖水凝胶主要通过调节壳聚糖溶液 pH 形成。壳聚糖溶液 pH > 6.5 时会促进壳聚糖分子链上的伯胺基团去质子化,氢键以及疏水相互作用,导致水凝胶的快速形成^[14]。离子交联的壳聚糖水凝胶也可以通过与

带有负电荷的小分子或离子交联形成,例如有负电荷的小分子或离子(三聚磷酸钠和三聚磷酸盐)^[15]。当三聚磷酸盐溶液与壳聚糖溶液混合时,三聚磷酸根和氢氧根都会与质子化的氨基反应,从而降低三聚磷酸根与壳聚糖的交联度^[16]。当壳聚糖溶液 pH < 6.5 时,壳聚糖溶液中的质子化氨基与三聚磷酸根形成静电相互作用,生成水凝胶的三维网络^[17]。

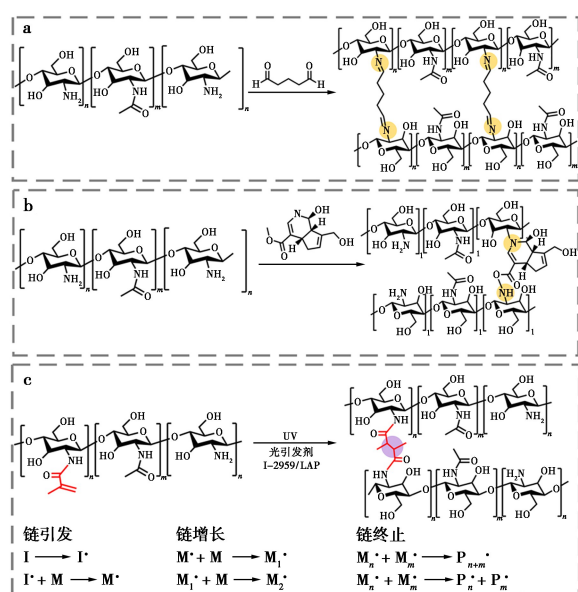
壳聚糖是一种阳离子聚合物,在酸性环境中表面的氨基质子化后与阴离子聚合物反应形成聚电解质配合物^[18]。壳聚糖与其他水溶性非离子型聚合物以结晶或二次结合的方式连接在一起,链与链之间的相互作用作为壳聚糖水凝胶的交联点^[19]。

物理交联壳聚糖水凝胶除了通过以上的方法制备,还可以通过改变周围环境的温度形成。温度敏感型水凝胶是随着周围环境温度的变化而产生刺激响应性的智能材料^[20]。温度敏感型壳聚糖水凝胶结构中含有许多疏水和亲水基团,温度的变化可以影响这些基团的疏水作用和分子链间的氢键,从而改变水凝胶的三维网络结构。温度低于临界转变温度时,水凝胶材料会经历亲水-疏水的转变以及分子间氢键的形成,促进水凝胶三维网络的形成^[21]。基于这一特点,温度敏感型水凝胶在药物递送领域成为一种具有潜力的功能性材料^[22]。

2.2 3D 打印壳聚糖墨水的化学交联

化学交联壳聚糖水凝胶相比于物理交联具有可调节共价交联网络的优势。共价交联网络密度主要受交联剂的类型、交联剂的浓度、交联点的数量和活性以及交联方式影响^[23,24]。壳聚糖墨水的化学交联主要是通过壳聚糖上的氨基或羟基与交联剂或改性后的壳聚糖与引发剂之间共价相互作用形成的。应用于 3D 打印的化学交联方式主要有非光交联和光交联两种方式。常见的交联剂交联机理如图 4 所示。

非光交联壳聚糖水凝胶主要是通过添加交联剂形成。壳聚糖分子链中含有大量的氨基和羟基,壳聚糖可以通过希夫碱反应、酰化反应与交联剂连接在一起,形成三维网络结构,常见的交联剂主要是戊二醛和京尼平^[25]。戊二醛两端的醛基和壳聚糖的氨基反应生成碳氮双键将壳聚糖分子连接起来,形成壳聚糖水凝胶^[26],交联机理如图 4a 所示。京尼平除了具有抗炎、抗菌的作用,也



a. 戊二醛相互作用机理; b. 席尼平相互作用机理;
c. 光交联相互作用机理

图 4 不同化学相互作用产生的壳聚糖水凝胶

Fig.4 Chitosan hydrogels resulting from different chemical interactions

常用于壳聚糖水凝胶形成^[25,27,28], 交联机理如图 4b 所示, 壳聚糖分子链上的氨基与二氢吡喃环上的氧进行亲核反应, 将其接到壳聚糖分子链上, 另一端上的酯基与聚糖分子链的氨基进行反应, 将两条壳聚糖分子链连接在一起形成三维网络^[29]。

非光交联壳聚糖水凝胶的强度低, 在打印过程中模型会发生形变, 而光交联可以增加壳聚糖水凝胶的强度使得在打印过程中模型不会发生形变。光交联壳聚糖水凝胶主要通过带有特定官能团(如碳碳双键)的壳聚糖溶液中加入光引发剂, 通过可见光或紫外光的照射诱导自由基聚合形成水凝胶。常用的引发剂主要有光引发剂 2959^[30] 和 LAP(苯基(2,4,6-三甲基苯甲酰基)磷酸锂盐)^[11], LAP 是一种水溶性光引发剂, 其生物相容性优于光引发剂 2959。交联机理如图 4c 所示, 自由基聚合通常包括引发、增长和终止 3 个阶段。首先, 光引发剂在光辐照下裂解形成自由基。生成的自由基攻击壳聚糖链上的不饱和碳碳双键, 形成聚合物自由基。在增长阶段, 这些聚合物自由基会继续与烯基壳聚糖链反应, 导致自由基链的增长。最终, 自由基通过偶联、歧化或链转移消失, 增长过程终止, 最终形成光固化的壳聚糖水凝胶。

3 壳聚糖墨水的 3D 打印技术

3D 打印是一种先进的制造技术, 使用计算机

辅助设计(CAD、SOLIDWORKS、3D MAX 等三维建模软件)生成 3D 模型, 然后将其转化为 STL 格式的文件。STL 格式的文件导入切片软件, 将三维立体模型数据转化二维片层数据, 然后使用 3D 打印机将墨水逐层沉积在基板上。生物 3D 打印技术主要有喷墨式、挤出式和光固化打印^[31]。

3.1 喷墨式 3D 打印

喷墨式 3D 打印主要分为热喷墨式和压电式 3D 打印, 如图 5a 所示^[32]。热感应式喷墨 3D 打印技术是利用一个薄膜电阻器, 在墨水喷出区中将 <0.5% 的墨水加热, 形成一个气泡, 如图 5a₁ 所示。该气泡快速扩展, 将墨滴从喷嘴中喷出。气泡继续扩展几微秒后在电阻器上消失后喷嘴中的墨水便缩回去。然后表面张力会产生吸力, 将新的墨水补充到墨水喷出区。机器重复以上过程, 直到模型打印完成。热感应式喷墨 3D 打印技术具有打印速度快的优势。

微压电喷墨 3D 打印技术是将许多微小的压电陶瓷放置在喷嘴附近, 压电陶瓷在两端电压变化作用下会发生弯曲变形。计算机将图像信息电压加到压电陶瓷上时, 压电陶瓷的形状将随着图像信息电压的变化而变化, 使喷嘴能够均匀且准确的喷出墨水, 如图 5a₂ 所示。压电式喷墨 3D 打印技术难以将多个喷嘴集中到一个打印头上从而降低打印速度, 并且当喷头堵塞时需要浪费大量的墨水清洗墨头^[31]。

3.2 挤出式 3D 打印

挤出式 3D 打印根据使用材料可以分为两类: 熔融沉积成型和墨水直写两类。墨水直写式挤压 3D 打印技术根据沉积机制分为气动和机械(活塞和螺旋杆)。挤出式 3D 打印是计算机根据三维模型的截面信息控制喷头沿 X 和 Y 轴运动, 将丝材或者墨水连续的沉积在打印平台上, 直至三维模型打印完成^[33]。

熔融沉积成型技术(FDM)是一种将各种热熔性的丝状材料送进喷嘴, 在喷嘴内被加热至熔融状态, 喷嘴根据三维模型的截面信息做平面运动, 由喷嘴挤出的材料均匀地平铺一层后, 这层材料可以在短时间内进行冷却, 并且和上一层固化的材料粘结在一起, 层层堆积, 直至三维模型打印完成。熔融沉积成型技术具有低成本、运行稳定、适用材料范围广等特点, 但是它只适用于中小型模型的制作, 并且有在制备时成型速度慢、效率低、成型精度低等缺点。熔融沉积成型技术在制

备模型时需要使用热塑性丝状材料,在熔化材料时温度很高,不能容纳包裹细胞和生物活性物质的材料,这阻碍了熔融沉积成型技术在生物医学领域的应用。

墨水直写式挤压 3D 打印技术根据沉积机制分为气动和机械(活塞和螺旋杆)。沉积机制为气动的挤出式 3D 打印技术是使用气体压力将墨水从喷嘴种挤压出来^[34],如图 5b 所示。机械挤出式 3D 打印技术是使用线性移动(图 5c)^[35]和旋转螺旋(图 5d)^[36]的活塞将墨水从喷嘴中挤压出来。与沉积机制为气动的 3D 打印技术相比,基于机械的 3D 打印技术可以更加精确的控制沉积质量^[37],这是因为通过压缩气体体积来增加压强时会出现延迟。基于旋转螺旋杆的 3D 打印在挤出墨水时,驱动力较大,在打印过程中可能会破坏生物墨水中的细胞。挤出式墨水材料一般要满足以下 3 个特点:具有良好的稳定性^[37];各组分之间不会发生化学反应;具有一定的黏弹性和剪切变稀特性^[38]。

3.3 光固化 3D 打印技术

光固化 3D 打印技术是利用紫外光或可见光启动光敏材料进行交联反应的打印技术,将其逐层固化形成由三维建模软件设计的三维模型^[39]。

光固化 3D 打印技术相比于喷墨式 3D 打印技术和挤出式 3D 打印技术具有精度高和打印速度快等优势^[24]。光固化 3D 打印技术广泛的应用于医学、工业、建筑业以及设计领域。光固化 3D 打印主要分为立体光固化成型技术和投影式光固化成型技术^[40]。

3.3.1 立体光固化成型

立体光固化成型技术(SLA)最早是由美国加州大学的 Charles W. Hull 发明的。随着科学技术的进步,SLA 技术逐渐成熟,并且越来越多行业也开始应用这项技术,从而进一步的促进 SLA 技术的发展。SLA 技术的工作原理是将液态的光敏性高分子材料通过逐层堆积的方式加工成三维模型^[41]。SLA 技术具有制备速度快和精度高的特点,可以制造出具有复杂结构、高精度的零部件与模型。SLA 技术的工作原理如图 5e 所示。

SLA 技术在制造完整的三维模型时,主要经过以下几个步骤:模型的设计、选择合适的光敏性高分子材料并且倒入液槽中、模型进行切片处理、开始打印、取出模型、后处理。首先使用计算机设计需要制备的三维模型并选择合适的水墨。其次,将模型数据导入切片软件中,使其转换成许多二维片层数据。将数据导入 SLA 打印机中,在数

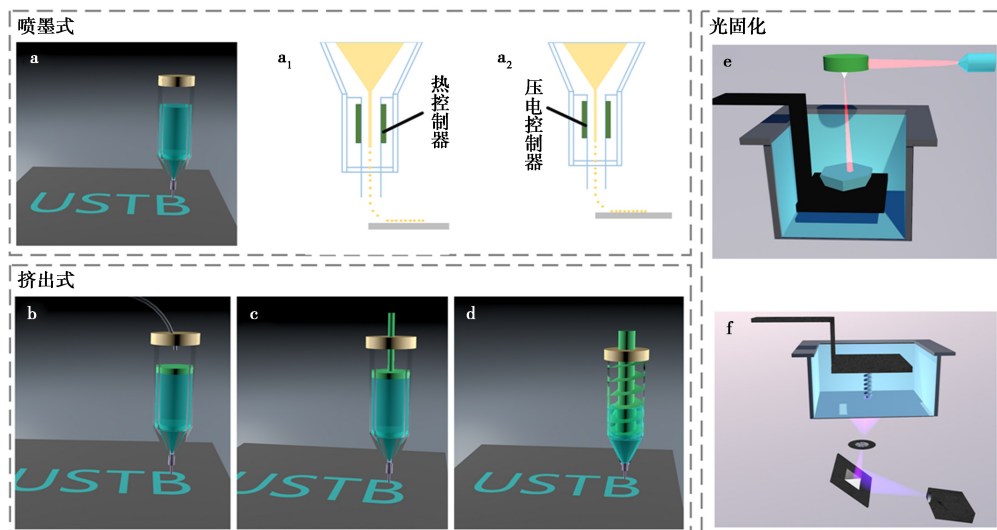


图 5 a.喷墨式 3D 打印技术的示意图(a₁:热感应式喷墨;a₂:压电式喷墨);b.气动挤出式 3D 打印技术机理示意图;c.活塞挤出式 3D 打印技术机理示意图;d.螺旋挤出式 3D 打印技术机理示意图^[36];e.立体光固化成型技术的示意图;f.数字光处理成型技术的示意图

Fig.5 a.Schematic diagram of inkjet 3D printing technology (a₁: thermal inkjet; a₂: piezoelectric inkjet); b.Schematic diagram of the mechanism of pneumatic extrusion 3D printing technology; c.Schematic diagram of the mechanism of piston extrusion 3D printing technology; d.Schematic diagram of the mechanism of spiral extrusion 3D printing technology^[36]; e.Schematic diagram of stereolithography technology; f.Schematic diagram of digital light processing and forming technology

字信号的控制下,激光束按照模型的片层和轮廓信息聚焦到光敏性高分子材料表面的每个点上进行照射,使其逐层固化,固化一层后,打印平台沿 Z 轴往下降一定高度,然后刮刀将树脂刮平、保证每层打印的厚度相同,逐层重复这个过程,直到整个模型制造完成。三维模型制造完成后、将模型从液态的光敏性高分子材料中取出并放在合适的清洗剂中进行清洗,使其将表面或内部复杂结构上残留的光敏性高分子材料清洗干净,否则,残留的光敏性高分子材料可能会对零部件造成破坏。清洗完成后,对其进行去除支撑结构、烘干、添加颜色等操作。

立体光固化打印技术是使用紫外光的单光子聚合过程,它的精度受光学衍射极限的限制,难以满足高精度微观结构的制备。相比于传统的 SLA 打印技术,双光子聚合技术(TPP)采用近红外飞秒脉冲激光作为光源,它可以打破光学衍射极限的限制,制备纳米尺寸的三维模型^[42]。

TPP 在制备三维模型时,以飞秒激光作为激发光源并在光路中安装快门和衰减器用来调整曝光时间和光强。光束经过扩束镜后由物镜聚焦到待加工的光敏性高分子材料,利用三维移动系统控制激光在光敏性高分子材料中按照片层以及轮廓信息进行扫描^[42]。制备完成后,将模型放在合适溶液(无水乙醇)中洗去残留的光敏性高分子材料。

3.3.2 投影式光固化成型技术

数字光处理成型技术(DLP)是通过投影仪发射紫外线或可见光来逐层固化光敏性高分子材料,从而快速的制备出三维模型的一种快速成型技术^[11]。近几年,DLP 成型技术快速发展,并已广泛的应用于生物医学领域^[11]。到目前为止,已经设计出各种适合生物医学的可光固化高分子墨水并用于 DLP,DLP 工作原理如图 5f 所示。

DLP 技术主要由投影部分、液槽成型部分、Z 轴移动部分以及其它框架构成。其中投影部分最为重要,它由光源、数字投影仪、液晶屏和反射镜组成^[40]。DLP 技术在打印模型时,首先三维模型在计算机的辅助下获取片层信息,然后将模型的片层信息导入 DLP 打印机中,投影仪将片层数字信息转换为光信号,通过 DMD 芯片还原片层的原始图像^[1]。投影仪发射出来特定波长的紫外光照射到液槽底部,通过光强度和图形的控制,固化具有一定厚度和形状的薄层。随后,模型成型

台在升降系统的控制下沿 Z 轴向上移动一层,投影仪继续将下一层的图像信息投影到液槽底部并且固化,如此循环,直到三维模型打印结束。三维模型制备完成后进行后处理,将表面与内部结构残余的光敏性高分子材料清洗干净,并对其进行去除支撑结构、烘干、喷漆等操作。

DLP 技术采用逐层固化的方式进行打印,打印过程中是一个不连续的过程,不断重复复位、打印、分离和等待 4 个步骤,直至模型打印完成^[43]。打印一层需要几秒或几十秒的时间,此外 DLP 在打印三维模型中存在明显的阶梯效应,片层厚度越厚,阶梯效应越大,同时力学性能越差且各向异性越明显。DLP 打印技术的打印速度与打印质量成反比关系,无法实现快速高质量打印^[44]。相比于传统的 DLP 技术,连续液面成型 3D 打印技术(CLIP)在打印速度和打印质量上都得到了大幅度的提升,在一定程度上突破了传统 DLP 技术在打印速度和打印质量上相互制约的限制。CLIP 3D 打印技术只有复位与打印两个步骤,只需复位一次就可以连续打印^[45]。CLIP 技术是将氧气对自由基光敏性高分子材料在光固化过程中的阻聚作用(氧阻聚效应)应用到 3D 打印工艺中^[46]。在固化截面上安装一层透氧膜,这层透氧膜可以同时允许光线和氧气的通过,氧气可以起到抑制某些区域高分子材料固化的作用,光线会固化没有暴露在氧气里的高分子材料区域。由于氧气的进入并覆在材料表面,形成一层因氧气溶解度达到阻聚阈值而始终保持液态的“盲区”层。“盲区”层中存在部分已固化的高分子材料,已固化的部分在液槽中拉出时会产生负压,负压使周围的树脂不断补充进来,保证了打印过程的连续性。尽管 CLIP 3D 打印技术很大程度上提高了光固化成型速度,但是由于该成型技术利用了氧阻聚效应,它只能使用丙烯酸酯类的光敏性高分子材料,而不能使用环氧类光敏性高分子材料。同时对打印材料的流动性有更高的要求,保证材料能及时的填充固化反应区域,所以该技术还需要进一步的优化。

3D 打印技术是一种先进的制备技术,它可以制备具有复杂结构的三维模型。3D 打印技术能够根据不同患者的需要,可以快速精确制备适合不同患者的个性化医疗设备,并能同时对医疗设备的微观结构进行精确控制。因此,这种生物 3D 打印制备技术在生物医学应用,尤其是在组织工

程应用中具有独特的优势。应用于生物医学领域的 3D 打印技术主要有喷墨式、挤出式以及光固

化打印技术。各种 3D 打印技术都有各自的优缺点,如表 1 所示。

表 1 用于壳聚糖墨水的 3D 打印技术的比较

Tab.1 Comparison of 3D printing technologies for chitosan ink

方法	墨水粘度/ (mPa·s)	精度	优势	局限性
挤出	$6 \sim 30 \times 10^7$	$50 \sim 1000 \mu\text{m}$	材料来源广泛;易操作;成本低;可多材料制备	打印速度慢;喷嘴堵塞
喷墨	$2 \sim 10$	$10 \sim 500 \mu\text{m}$	高精度;高速度;多材料制备;多尺寸制造	纵向质量差;喷嘴堵塞
立体光固化	无特别要求	$30 \sim 500 \mu\text{m}$	高精度;无堵塞问题	可打印材料少;浪费墨水
双光子聚合	无特别要求	$65 \text{ nm} \sim 1 \text{ cm}$	高精度;无堵塞问题;耗时短	可打印材料少
数字光处理	无特别要求	$1 \sim 100 \mu\text{m}$	高精度;打印速度快;无堵塞问题	可打印材料少;浪费墨水;不可连续打印
连续液面成型	无特别要求	$30, 75 \sim 162 \mu\text{m}$	高精度;打印速度快;无断层	可打印材料少

4 3D 打印壳聚糖水凝胶在组织工程和药物递送中的应用

水凝胶具有优异的亲水性和三维网络结构使其不仅与组织有良好的亲和性,还能为组织工程提供微环境,为药物等小分子提供载体。壳聚糖水凝胶具有优异的生物相容性和生物降解性。3D 打印是一种先进的制造技术,它可以制备负载细胞或药物且具有高度复杂几何形状的特异性壳聚糖水凝胶支架,从而促进组织的修复与再生或药物的递送。

4.1 3D 打印壳聚糖水凝胶在组织工程中的应用

组织工程旨在通过植入细胞和生长因子的支架来支持和促进受损或病变组织的再生。壳聚糖 (Chitosan, CS) 的结构类似于糖胺聚糖 (ECM 的重要组成部分),这使得 3D 打印 CS 水凝胶成为组织工程中理想的支架材料,如皮肤、骨和神经等,可以提供复杂几何形状的结构以及适当的物理化学和力学性能,以增强细胞的粘附、增殖和分化,最终实现新组织的再生。

4.1.1 皮肤伤口愈合

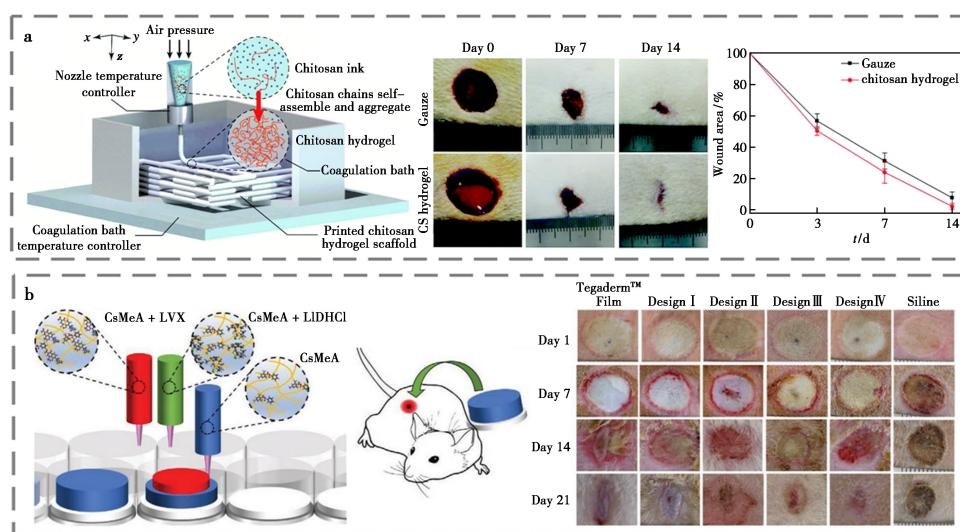
在一些意外事故和自然灾害中,皮肤会受到不同程度的损伤,伤口不能及时的处理往往会发生感染造成不必要的伤亡^[47]。皮肤缺损处具有形状不规则特征,生物 3D 打印技术可以制备含有成纤维细胞或角化细胞的不规则形状壳聚糖水凝胶,这种水凝胶可以促进皮肤组织的再生。

3D 打印壳聚糖水凝胶不仅可以为皮肤缺损处提供支撑和微环境,起到保护伤口、防止感染和刺激的作用,还可以提供适当的机械支撑和透气性,促进受损组织的再生和修复。Zhou 等^[48]设计了一种不需要有机溶剂的壳聚糖墨水,该墨水

具有温度响应特性,通过浸没式高温凝固方法进行打印,如图 6a 所示。该墨水制备的壳聚糖水凝胶具有优异的力学性能,并支持人脐静脉内皮细胞 (HUVECs) 在打印的壳聚糖水凝胶支架中生长和增殖。在小鼠皮肤缺损处验证负载 HUVECs 的壳聚糖水凝胶支架,表明该水凝胶可以促进皮肤再生,并在 14 d 伤口面积接近于 0。Teoh 等^[49]基于光交联设计了一种甲基丙烯酸酯壳聚糖墨水,该墨水制备的水凝胶可以负载药物并促进 NIH/3T3 细胞的生长与增殖,如图 6b 所示,负载特定药物的水凝胶组在小鼠伤口缺损第 21 d 伤口闭合率最高,伤口闭合率在 90% 以上。Alizadehgiashi 等^[50]基于纤维素纳米晶体和甲基丙烯酸酯壳聚糖设计了一种用于挤出式 3D 打印技术的墨水。该墨水可以与特定药物相组合,通过小鼠伤口缺损模型验证了由该墨水制备的壳聚糖水凝胶可以促进皮肤缺损处肉芽组合和血管形成,进而促进皮肤组织的修复与再生。Shahriar 等^[47]在疏水电纺层上打印羧甲基壳聚糖和接枝儿茶酚的氧化海藻酸盐水凝胶支架。该复合材料的功能层通过物理化学交联制造,可以模仿皮肤的真皮层,背层是含镓的静电纺丝层以模仿皮肤的表皮,为皮肤缺损处提供保护作用。通过小鼠的体内感染伤口模型验证该材料可以抗菌并且促进血管的形成和角质形成细胞的增殖与迁移,进而促进伤口的愈合。

4.1.2 骨组织工程

骨组织损伤是骨组织的结构完整性被破坏,主要由突发性事故、感染、肿瘤手术以及各种先天性疾病导致^[51]。由于骨组织损伤的程度和面积形状不同,这给骨组织修复带来了巨大挑战。3D 打印技术可以制备具有复杂结构不规则形状的多



a. 利用浸没式高温凝固方法进行打印^[48]; b. 光交联打印技术制备可负载药物的个性化支架^[49]

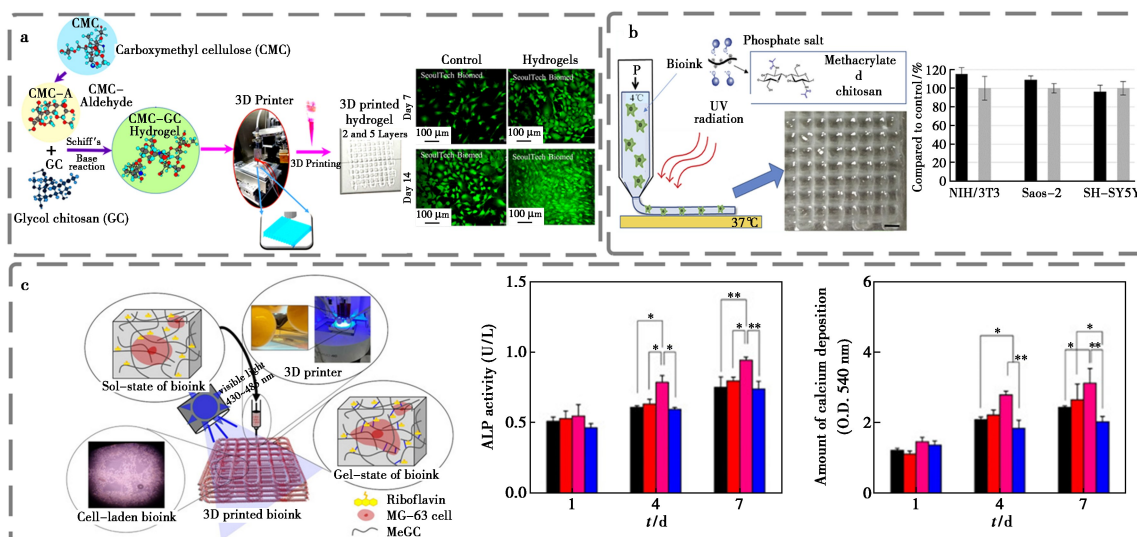
图 6 3D 打印壳聚糖水凝胶在皮肤组织工程中的应用

Fig.6 Application of 3D printed chitosan hydrogel in tissue engineering

孔水凝胶支架,并负载成骨细胞或骨髓间充质干细胞的水凝胶支架填充至骨缺损处,从而促进骨缺损处的修复。Gopinathan 等^[52]利用希夫碱反应和离子相互作用将乙二醇壳聚糖和羧甲基纤维素混合得到一种可用于骨组织工程的生物墨水,通过挤出式打印技术制备具有多孔的支架,如图 7a 所示。乙二醇壳聚糖-羧甲基纤维素水凝胶的三维网络具有较高稳定性。负载乳铁蛋白的复合水凝胶在 PBS 溶液中缓释长达 21 d,并显示出更

高的生物相容性(>80%)。Tonda 等^[53]开发了一种可光响应和热响应的双交联生物墨水,如图 7b 所示,不仅可以实现高分辨率结构的制备它还可以与细胞混合,在温度升高和紫外线照射下形成水凝胶。该水凝胶对成纤维细胞、成骨细胞和神经元细胞无细胞毒性作用。

Chang 等^[54]设计了一种光固化乙二醇壳聚糖(MeGC)生物墨水,如图 7c 所示。MeGC-70 由 3% 预聚体溶液光固化 70 s 形成,MG-63 细胞在



a. 混合墨水制备用于骨组织缺损的多孔支架^[52]; b. 可光响应和热响应的双交联生物墨水制备个性化支架^[53];

c. 可光响应生物墨水制备可促进骨组织再生的个性化支架^[54], * < 0.5, ** < 0.01

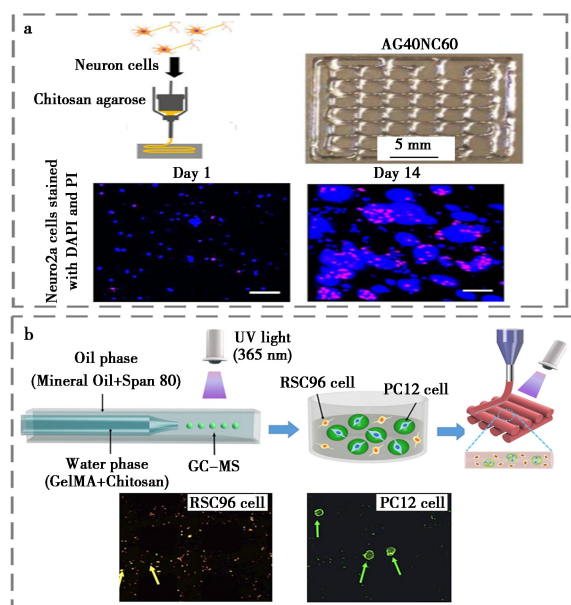
图 7 用于骨组织工程的 3D 打印壳聚糖支架

Fig.7 3D printed chitosan scaffolds for bone tissue engineering

MeGC 水凝胶支架中的 ALP 活性升高。其中, MeGC-70 中的细胞 ALP 活性最高。在整个培养过程中, MeGC 水凝胶支架中的钙沉积量也逐渐增加。MeGC-70 产生了显著的钙沉积。3D 打印壳聚糖水凝胶在骨组织应用中具有很多潜在优势, 但其仍处于研究和开发阶段, 需要进一步的临床验证和安全性评估。

4.1.3 神经组织工程

由于缺乏细胞外基质的支撑, 移植干细胞在脊髓等中枢神经损伤部位很难专一地神经元分化。3D 打印技术可以构建具有脊髓等中枢神经损伤部位仿生结构的水凝胶作为神经干细胞的载体, 从而提高移植神经干细胞在中枢神经损伤处的治疗效果。Butler 等^[55]将不同成分的 N, O-羧甲基壳聚糖和琼脂糖混合制备成用于挤出式 3D 打印的生物墨水, 如图 8a 所示, 40% 琼脂糖和 60% N, O-羧甲基壳聚糖的墨水在生物相容性和印刷性方面是最合适的生物墨水, 可促进神经细胞增殖。Huang 等^[56]利用微流控技术将壳聚糖微球和甲基丙烯酸酯化明胶为载体制备神经组织复合支架, 如图 8b 所示。该支架可以模仿神经网络, 呈现三维分层结构, 不仅可以为细胞提供三维微环境, 还可以为雪旺细胞增殖和神经细胞组织再生提供微环境。



a. N, O-羧甲基壳聚糖和琼脂糖混合墨水制备个性化支架^[55];

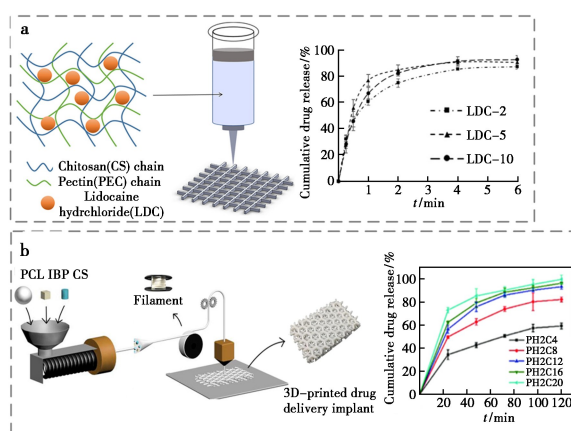
b. 壳聚糖微球和甲基丙烯酸酯化明胶制备神经组织复合支架^[56]

图 8 3D 打印壳聚糖水凝胶在神经组织工程中的应用

Fig.8 Application of 3D printed chitosan hydrogel in neural tissue engineering

4.2 3D 打印壳聚糖水凝胶在药物递送系统中的应用

传统的药物递送系统主要是通过静脉注射和口服药物控制药物释放的方式与剂量, 在稳定性和降解方面存在不足。3D 打印技术可以根据要求制备具有复杂结构和特定尺寸的孔隙壳聚糖水凝胶^[36], 可以通过设计孔径尺寸, 实现灵活和精准的药物释放, 可以缓解疼痛并逐渐降解为体内可吸收的物质。例如, Long 等^[57]基于壳聚糖和果胶的物理交联设计出一种用于挤出式打印的墨水用于负载盐酸利多卡因药物, 如图 9a 所示。体外药物释放实验表明负载各种剂量药物的水凝胶均在 1 h 内迅速释放, 并在后面的 4 h 持续释放, 盐酸利多卡因药物组负载 100 mg/mL 的释放率最终达到了 94%。Yang 等^[58]基于聚乙内酯和水溶性壳聚糖设计出一种可用于熔融沉积成型技术的载药系统, 如图 9b 所示。以布洛芬作为模型药物, 可通过控制壳聚糖的含量影响药物的释放剂量。随着壳聚糖含量从 4% 的增加到 20%, 药物释放从 55% 增加到 100% 并可持续释放 120%。



a. 壳聚糖和果胶的混合墨水制备载药支架^[57];

b. 聚乙内酯和水溶性壳聚糖制备载药支架^[58]

图 9 3D 打印壳聚糖水凝胶在药物递送中的应用

Fig.9 Application of 3D printed chitosan hydrogels in drug delivery

以上壳聚糖进行药物递送主要依靠壳聚糖的降解, 这种方法并不能很好的控制药物释放的开始, 剂量与速度, Bozuyuk 等^[59]基于壳聚糖设计了一种具有光触发药物释放能力的磁性驱动的双螺旋微型游泳器。该游泳器由甲基丙烯酸酯化壳聚糖和超顺磁性氧化铁纳米颗粒使用双光子 3D 打印技术制备。叠氮化物修饰的阿霉素是一种化疗药物, 被用作光触发药物释放的模型治疗药物。作

为可光裂解的连接分子,同时具有 N-羧基琥珀酰亚胺酯(NHS)和炔烃的邻硝基苄基衍生物。NHS 末端与微型游泳器中壳聚糖的游离氨基相连,而炔烃末端附着在药物上。以阿霉素药物为模型,该游泳器在波长 365 nm 的紫外光的照射下,5 min 内释放 60% 的阿霉素。

5 总结与展望

本文总结了关于 3D 打印壳聚糖墨水的设计、交联策略和 3D 打印技术,其中喷墨式 3D 打印、挤出式 3D 打印、立体光固化成型以及投影式光固化成型在制备个性化支架方面展现出了巨大潜力。3D 打印壳聚糖水凝胶在打印后可保持其结构完整性,以创建仿生微环境,并提供活性氨基和羟基,以支持细胞粘附和生长,此外可通过水凝胶固有的转运特性携带药物并控制其释放。因此,3D 打印壳聚糖水凝胶已被广泛应用于皮肤伤口愈合、骨组织工程、神经组织工程和药物递送等生物医学领域。

随着 3D 打印技术的发展,可以根据需求设计出具有不同结构的水凝胶,从而满足不同应用环境的需求,但仍存在许多不足,挤出式和喷墨式的 3D 打印技术在精度和打印速度还需要进一步的优化,未来可通过引入点击化学反应提高交联速度。其次,基于光交联的打印技术制备的多层结构可能会导致细胞活力降低,长波长光源引发光交联避免紫外光的细胞毒性,以及引入生物活性序列可促进细胞生长,实现药物和生长因子的控制释放。此外,为满足不同打印技术和其他生物医学领域对材料的要求,迫切需要开发一种新型的多功能 3D 打印壳聚糖体系,例如 4D 打印壳聚糖水凝胶可使水凝胶对外部刺激敏感,3D 打印导电壳聚糖水凝胶应用于神经系统,以及通过加入促进壳聚糖降解的溶菌酶等提高水凝胶的降解速度等。

参考文献:

- [1] ZHANG Q, BEI H P, ZHAO M, et al. Shedding light on 3D printing: Printing photo-crosslinkable constructs for tissue engineering[J]. *Biomaterials*, 2022, **286**: 121-156.
- [2] EIVAZZADEH K R, NORUZI E B, MEHRBAN S F, et al. Review: The latest advances in biomedical applications of chitosan hydrogel as a powerful natural structure with eye-catching biological properties[J]. *J. Mat. Sci.*, 2022, **57**(6): 3 855-3 891.
- [3] WU Q H, MAIRE M, LEROUGE S, et al. 3D printing of microstructured and stretchable chitosan hydrogel for guided cell growth[J]. *Adv. Biosyst.*, 2017, **1**(6): 1 700-1 708.
- [4] 吴燕, 寇先勇, 王峭姿, 等. 天花粉粗多糖壳聚糖复合水凝胶促进小鼠皮肤伤口愈合[J]. *化学试剂*, 2023, **45**(12): 26-32.
- [5] 黄欣瑜, 何李浩, 姜佳妙, 等. 星点设计-效应面法优化羧甲基壳聚糖包覆纳米粒处方工艺[J]. *化学试剂*, 2022, **44**(2): 239-244.
- [6] ANITHA A, SOWMYA S, SUDHEESH-KUMAR P T, et al. Chitin and chitosan in selected biomedical applications[J]. *Prog. Polym. Sci.*, 2014, **39**(9): 1 644-1 667.
- [7] LIU R R, SHI Q Q, MENG Y F, et al. Biomimetic chitin hydrogel via chemical transformation[J]. *Nano. Res.*, 2023, **17**: 771-777.
- [8] 丁梓译, 金浩天, 马晓帆, 等. 纳米纤维素基水凝胶的制备及其在传感器中的应用进展[J]. *化学试剂*, 2023, **45**(6): 61-68.
- [9] ALIZADEH-OSGOUEI M, LI Y, WEN C, et al. A comprehensive review of biodegradable synthetic polymer-ceramic composites and their manufacture for biomedical applications[J]. *Bioact. Mater.*, 2019, **4**: 22-36.
- [10] RAMEZANI H, MOHAMMAD M S, HE Y. Simulations of extrusion 3D printing of chitosan hydrogels[J]. *Appl. Sci.*, 2022, **12**(15): 7 530.
- [11] SHEN Y, TANG H, HUANG X, et al. DLP printing photocurable chitosan to build bio-constructs for tissue engineering[J]. *Carbohydr. Polym.*, 2020, **235**: 115-120.
- [12] RAJABI M, MCCONNELL M, CABRAL J, et al. Chitosan hydrogels in 3D printing for biomedical applications[J]. *Carbohydr. Polym.*, 2021, **260**: 117-128.
- [13] LIN H Y, HUANG H Y, SHIUE S J, et al. Osteogenic effects of inductive coupling magnetism from magnetic 3D printed hydrogel scaffold[J]. *J. Magn. Magn. Mater.*, 2020, **504**(15): 166-170.
- [14] MAIZ F S, PEREZ A L, SILVAN U, et al. pH-Induced 3D printable chitosan hydrogels for soft actuation[J]. *Polymers-basel.*, 2022, **14**(3): 650.
- [15] MENG W, SUN H, MU T, et al. Chitosan-based pickering emulsion: A comprehensive review on their stabilizers, bioavailability, applications and regulations[J]. *Carbohydr. Polym.*, 2023, **304**: 120-130.
- [16] POUREGHBAL Y, RAHIMI M, AKBARI M. Ionic gelation of chitosan with sodium tripolyphosphate using a novel combined nebulizer and falling film system[J]. *Can. J. Chem. Eng.*, 2021, **100**(7): 1 547-1 557.
- [17] TAMO A K, TRAN T A, DOENCH I, et al. 3D printing of cellulase-Laden cellulose nanofiber/chitosan hydrogel

- composites: Towards tissue engineering functional biomaterials with enzyme-mediated biodegradation [J]. *Materials*, 2022, **15**(17): 6 039.
- [18] ZOLFAGHARIAN A, KAYNAK A, KHOO S Y, et al. Polyelectrolyte soft actuators: 3D printed chitosan and cast gelatin [J]. *3D Print. Add. Manuf.*, 2018, **5**(2): 138-150.
- [19] JANARTHANAN G, TRAN H N, CHA E, et al. 3D printable and injectable lactoferrin-loaded carboxymethyl cellulose-glycol chitosan hydrogels for tissue engineering applications [J]. *Mat. Sci. Eng. C-Mater.*, 2020, **113**: 111 008.
- [20] CHE Q T, CHAROENSRI K, SEO J W, et al. Triple-conjugated photo-temperature-pH-sensitive chitosan with an intelligent response for bioengineering applications [J]. *Carbohydr. Polym.*, 2022, **298**(15): 120 066.
- [21] SUO H, ZHANG J, XU M, et al. Low-temperature 3D printing of collagen and chitosan composite for tissue engineering [J]. *Mat. Sci. Eng. C-Mater.*, 2021, **123**: 111 963.
- [22] MU M, LI X, TONG A, et al. Multi-functional chitosan-based smart hydrogels mediated biomedical application [J]. *Expert. Opin. Drug. Del.*, 2019, **16**(3): 239-250.
- [23] WISDOM K M, INDANA D, CHOU P E, et al. Covalent cross-linking of basement membrane-like matrices physically restricts invasive protrusions in breast cancer cells [J]. *Matrix. Biol.*, 2020, **85/86**: 94-111.
- [24] LIM K S, GALARRAGA J H, CUI X, et al. Fundamentals and applications of photo-cross-linking in bioprinting [J]. *Chem. Rev.*, 2020, **120**(19): 10 662-10 694.
- [25] MAINARDI J C, REZWAN K, MAAS M. Genipin-crosslinked chitosan/alginate/alumina nanocomposite gels for 3D bioprinting [J]. *Bioproc. Biosyst. Eng.*, 2022, **45**(1): 171-185.
- [26] MOHANDESNEZHAD S, MONFARED M H, SAMANI S, et al. 3D-printed bioactive chitosan/alginate/hardystonite scaffold for bone tissue engineering: Synthesis and characterization [J]. *J. Non.-Crys. Solids*, 2023, **609**(1): 122 261.
- [27] HAFEZI F, SCOUTARIS N, DOUROUMIS D, et al. 3D printed chitosan dressing crosslinked with genipin for potential healing of chronic wounds [J]. *Int. J. Pharmaceut.*, 2019, **560**(5): 406-415.
- [28] FISCHETTI T, CELIKKIN N, CONTESSI N N, et al. Triphosphate-crosslinked chitosan/gelatin biocomposite ink for 3D printing of uniaxial scaffolds [J]. *Front. Bioeng. Biotech.*, 2020, **8**: 400.
- [29] VORON'KO N G, DERKACH S R, KUCHINA Y A, et al. The chitosan-gelatin (bio) polyelectrolyte complexes formation in an acidic medium [J]. *Carbohydr. Polym.*, 2016, **138**: 265-272.
- [30] ZHANG M, WAN T, FAN P, et al. Photopolymerizable chitosan hydrogels with improved strength and 3D printability [J]. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2021, **193**(PA): 109-116.
- [31] DERAKHSHANFAR S, MBELECK R, XU K, et al. 3D bioprinting for biomedical devices and tissue engineering: A review of recent trends and advances [J]. *Bioact. Mater.*, 2018, **3**(2): 144-156.
- [32] SAYGILI E, DOGAN G A A, YESIL C O, et al. 3D bioprinting: A powerful tool to leverage tissue engineering and microbial systems [J]. *Bioprinting*, 2020, **18**: e00 071.
- [33] MATURAVONGSADIT P, NARAYANAN L K, CHANSORIA P, et al. Cell-laden nanocellulose/chitosan-based bioinks for 3D bioprinting and enhanced osteogenic cell differentiation [J]. *ACS Appl. Bio. Mater.*, 2021, **4**(3): 2 342-2 353.
- [34] ZANON M, CHIAPPONE A, GARINO N, et al. Microwave-assisted methacrylation of chitosan for 3D printable hydrogels in tissue engineering [J]. *Mater. Adv.*, 2022, **3**(1): 514-525.
- [35] ABDOLLAHIYAN P, BARADARAN B, GUARDIA M D L, et al. Cutting-edge progress and challenges in stimuli responsive hydrogel microenvironment for success in tissue engineering today [J]. *J. Control. Release*, 2020, **328**: 514-531.
- [36] AGARWAL T, CHIESA I, COSTANTINI M, et al. Chitosan and its derivatives in 3D/4D (bio) printing for tissue engineering and drug delivery applications [J]. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2023, **246**: 125 669.
- [37] LIU Y, WONG W, CHANG S W, et al. An injectable, self-healing phenol-functionalized chitosan hydrogel with fast gelling property and visible light-crosslinking capability for 3D printing [J]. *Acta. Biomater.*, 2021, **122**: 211-219.
- [38] HAO F, MAIMAITIYIMING X. Fast 3D printing with chitosan/polyvinyl alcohol/graphene oxide multifunctional hydrogel ink that has ultrastretch property [J]. *ChemistrySelect.*, 2022, **7**(10): e202 200 201.
- [39] QUAN H, ZHANG T, XU H, et al. Photo-curing 3D printing technique and its challenges [J]. *Bioact. Mater.*, 2020, **5**(1): 110-115.
- [40] YU C, SCHIMELMAN J, WANG P, et al. Photopolymerizable biomaterials and light-based 3D printing strategies for biomedical applications [J]. *Chem. Rev.*, 2020,

- 120(19)** : 10 695-10 743.
- [41] ZHANG X N, ZHANG Q, WU Z L. Recent advances in 3D printing of tough hydrogels: A review [J]. *Compos. Part.B-Eng.*, 2022, **238**: 109 895.
- [42] XING J F, ZHENG M L, DUAN X M. Two-photon polymerization microfabrication of hydrogels: An advanced 3D printing technology for tissue engineering and drug delivery [J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2015, **44(15)** : 5 031-5 039.
- [43] LEE B J, HSIAO K, LIPKOWITZ G, et al. Characterization of a 30 microm pixel size CLIP-based 3D printer and its enhancement through dynamic printing optimization [J]. *Addit. Manuf.*, 2022, **55**: 102 800.
- [44] BITTNER S M, GUO J L, MELCHIORRI A, et al. Three-dimensional printing of multilayered tissue engineering scaffolds [J]. *Mater. Today*, 2018, **21(8)** : 861-874.
- [45] HUANG B, HU R, XUE Z, et al. Continuous liquid interface production of alginate/polyacrylamide hydrogels with supramolecular shape memory properties [J]. *Carbohydr. Polym.*, 2020, **231**: 115 736.
- [46] KUNWAR P, XIONG Z, ZHU Y, et al. Hybrid laser printing of 3D, multiscale, multimaterial hydrogel structures [J]. *Adv. Opt. Mater.*, 2019, **7(21)** : 1 900 656.
- [47] SHAHRIAR K M, SATTAR M, CAO R, et al. Angiogenesis, hemocompatibility and bactericidal effect of bioactive natural polymer-based bilayer adhesive skin substitute for infected burned wound healing [J]. *Bioact. Mater.*, 2023, **29**: 177-195.
- [48] ZHOU L, RAMEZANI H, SUN M, et al. 3D printing of high-strength chitosan hydrogel scaffolds without any organic solvents [J]. *Biomater. Sci.*, 2020, **8(18)** : 5 020-5 028.
- [49] TEOH J H, MOZHI A, SUNIL V, et al. 3D printing personalized, photocrosslinkable hydrogel wound dressings for the treatment of thermal burns [J]. *Adv. Funct. Mater.*, 2021, **31(48)** : 2 105 932.
- [50] ALIZADEHGIASHI M, NEMR C R, CHEKINI M, et al. Multifunctional 3D-printed wound dressings [J]. *ACS Nano*, 2021, **15(7)** : 12 375-12 387.
- [51] LAVANYA K, CHANDRAN S V, BALAGANGADHARAN K, et al. Temperature- and pH-responsive chitosan-based injectable hydrogels for bone tissue engineering [J]. *Mater. Sci. Eng. C*, 2020, **111**: 110 862.
- [52] GOPINATHAN J, HAO T N, CHA E, et al. 3D printable and injectable lactoferrin-loaded carboxymethyl cellulose-glycol chitosan hydrogels for tissue engineering applications [J]. *Mater. Sci. Eng. C*, 2020, **113**: 111 008.
- [53] TONDA T C, CARMAGNOLA I, CHIAPPONE A, et al. Photocurable chitosan as bioink for cellularized therapies towards personalized scaffold architecture [J]. *Bio-printing*, 2020, **18**: e00 082.
- [54] CHANG H K, YANG D H, HA M Y, et al. 3D printing of cell-laden visible light curable glycol chitosan bioink for bone tissue engineering [J]. *Carbohydr. Polym.*, 2022, **287**: 119 328.
- [55] BUTLER H M, NASERI E, MACDONALD D S, et al. Investigation of rheology, printability, and biocompatibility of N,O-carboxymethyl chitosan and agarose bioinks for 3D bioprinting of neuron cells [J]. *Materialia*, 2021, **18**: 101 169.
- [56] CHEN J, HUANG D, WANG L, et al. 3D bioprinted multiscale composite scaffolds based on gelatin methacryloyl (GelMA)/chitosan microspheres as a modular bioink for enhancing 3D neurite outgrowth and elongation [J]. *J. Colloid Interface Sci.*, 2020, **574**: 162-173.
- [57] LONG J, ETXEBERRIA A E, NAND A V, et al. A 3D printed chitosan-pectin hydrogel wound dressing for lidocaine hydrochloride delivery [J]. *Mater. Sci. Eng. C*, 2019, **104**: 109 873.
- [58] YANG Y, WU H, FU Q, et al. 3D-printed polycaprolactone-chitosan based drug delivery implants for personalized administration [J]. *Mater. Design*, 2022, **214**: 110 394.
- [59] BOZUYUK U, YASA O, YASA I C, et al. Light-triggered drug release from 3D-printed magnetic chitosan microswimmers [J]. *ACS Nano*, 2018, **12(9)** : 9 617-9 625.

纳米材料在治理复合污染土壤中的应用与展望

刘煜莹¹, 魏晓贺¹, 何建荣¹, 苗欣宇^{*1}, 欧阳少虎^{*2}

(1.天津理工大学 环境科学与安全工程学院,天津 300384;2.南开大学 a.环境科学与工程学院,
b.环境污染过程与基准教育部重点实验室,c.天津市城市生态环境修复与污染防治重点实验室,天津 300071)

摘要:近年来,由于人类活动而造成的土壤污染越发严重,尤其是土壤的复合污染问题亟待解决。复合污染主要分为重金属复合污染、有机物复合污染还有重金属-有机物复合污染。目前,针对复合污染土壤的处理主要有物理方法、化学方法以及生物方法 3 种,但都有一定的局限性。纳米材料因其具有大比表面积、强还原和吸附能力以及小粒径尺寸等优点为土壤修复提供了新的视角,并在实践中有很大的应用价值。对此综述了纳米材料在治理复合污染土壤中的应用、纳米材料应用于复合污染土壤的修复机理以及纳米材料修复复合污染土壤的影响因素,对纳米材料在复合污染土壤中的应用前景进行展望,以期纳米材料在复合污染土壤中的安全有效应用提供科学参考。

关键词:复合污染;纳米材料;土壤污染;土壤修复;环境保护

中图分类号:X53 **文献标识码:**A **文章编号:**0258-3283(2024)07-0050-09

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2023.0776

Application and Prospects of Nanomaterials in the Treatment of Compound Contaminated Soil LIU Yu-ying¹, WEI Xiao-he¹, HE Jian-rong¹, MIAO Xin-yu^{*1}, OUYANG Shao-hu^{*2} (1.School of Environmental Science and Safety Engineering, Tianjin University of Technology, Tianjin 300384, China; 2. a. School of Environmental Science and Engineering, b. Key Laboratory of Pollution Process and Environmental Criteria (Ministry of Education), c. Tianjin Key Laboratory of Environmental Remediation and Pollution Control, Nankai University, Tianjin 300071, China)

Abstract: In recent years, soil pollution caused by human activities has become increasingly severe, especially the compound soil pollution emerging as an urgent issue to address. Compound pollution is mainly divided into heavy metal compound pollution, organic compound pollution and heavy metal-organic compound pollution. At present, the treatment of composite contaminated soil mainly includes physical, chemical and biological methods, but they all have certain limitations. Nanomaterials provide a new perspective for soil remediation due to their large specific surface area, strong reduction and adsorption capacity, and small particle size, and possess substantial application value. This review discussed the application of nanomaterials in the managing compound contaminated soils, the remediation mechanism of nanomaterials applied to composite contaminated soil as well as the factors influencing the remediation through nanomaterials. It also explored the prospects of applying the nanomaterials in compound contaminated soils, aiming to provide scientific references for the safe and effective application of nanomaterials such contexts.

Key words: combined pollution; nanomaterials; soil contamination; soil remediation; environmental protection

近年来,随着经济的飞速发展,不合理开发利用矿山、大量使用农药以及化肥等人类活动,导致土壤污染问题不断恶化。土壤污染的种类主要以重金属污染、有机物污染为主,但在实际土壤环境中多以复合污染的形式存在^[1]。目前,针对复合污染土壤的主要处理方法有物理、化学以及生物 3 种方法^[2]。物理方法主要有淋洗法、客土法和热处理法;化学方法主要包括萃取法、钝化法、还原法以及施加改良剂等;生物方法主要包括动物、植物以及微生物修复方法。

纳米材料因其具有较高的成本效益和良好的修复效果为土壤修复提供了新的视角^[3]。与常规的土壤污染治理技术相比,纳米材料有着超大

的比表面积、较强的还原和吸附能力以及极小的粒径尺寸等优点^[4]。因此,利用纳米技术修复受

收稿日期:2023-12-16; **网络首发日期:**2024-04-17

基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(42107306); 博士后面项目(2020M680867); 2021 年度天津市重点研发项目(21YFNSN00030); 2021 年度河北省矿产资源与生态环境监测重点实验室开放基金项目(HBMREEM202104)。

作者简介:刘煜莹(1999-),女,河北涿州人,硕士生,主要研究方向为天然纳米胶体的环境行为与生态效应。

通讯作者:苗欣宇, E-mail: miaoxy312@126.com; 欧阳少虎, E-mail: ouyangshaohu@nankai.edu.cn。

引用本文:刘煜莹,魏晓贺,何建荣,等.纳米材料在治理复合污染土壤中的应用与展望[J].化学试剂,2024,46(7): 50-58。

污染的土壤已经引起了世界范围内的广泛重视,并在实践中有很大的应用价值。本文对纳米材料在复合污染土壤修复中的应用、修复机理以及影响因素等进行了探讨,为今后纳米材料在复合污染土壤中的原位修复应用提供理论依据,进一步完善土壤修复技术体系。

1 纳米材料和纳米技术在环境中的应用

纳米粒子为尺寸在 1~100 nm 之间的粒子;而在三维空间内至少有一维尺寸在 1~100 nm 之间或者以纳米粒子为基本单位组成的材料称为纳米材料^[5]。纳米材料的尺寸小、比表面积大,表面效应显著,对污染物有明显的吸附效果,可以有效减少污染物在土壤中的迁移转化。而纳米技术指的是在纳米尺度上对材料的性能和应用进行研究的技术,通过对纳米材料的制备、复合、加工、组装、测试以及表征,以实现在原子和分子水平上可控地制备纳米材料。当前,纳米技术的发展较为快速,可以应用于土壤修复、催化反应、水净化、空气质量控制、高级氧化技术以及污水处理等各方面,较大地影响着人类的生产以及生活(图 1)。

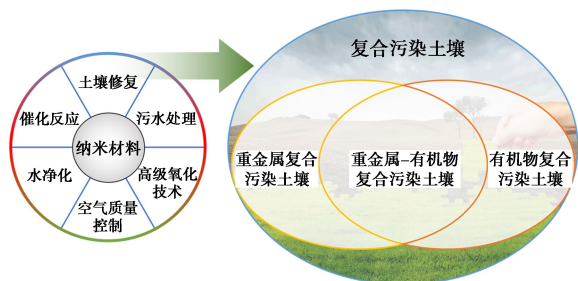


图 1 纳米材料在环境中的应用

Fig.1 Application of nanomaterials in the environment

纳米材料本身特点所带来的优异性能,在一定程度上解决了以往环境修复技术的缺陷^[6]。通过各类研究证明,使用纳米材料处理不同种类的环境污染物是可行的^[7,8]。因此,采用纳米技术修复被污染的水体以及土壤,是目前环境学界的一个热点问题。将纳米材料应用于污水处理,可以在极短的时间内将残留在水体中的污染物去除,并且将毒性较强的离子迅速转化,减少它的毒性,从而达到高效解决水体污染的目的。现在,纳米技术已广泛应用于水污染的治理,其主要包含的技术有纳米吸附以及纳米过滤等^[9]。Gao 等^[10]研究了碳纳米管(CNTs)对阳离子表面活性剂的去除效率,结果表明,外径为 8 nm 的原始多

壁碳纳米管去除十六烷基三甲基溴化铵(CTAB)的最大效率为 $(50.36 \pm 0.56)\%$ 。除了应用于污水治理领域,纳米技术也可以应用在土壤污染修复领域。Boente 等^[11]利用纳米零价铁(nZVI)对土壤进行预处理,修复被砷、铜、汞、铅和锑污染的土壤。

目前,纳米材料技术主要应用于水污染处理,而应用于土壤污染修复方面相对较少。这主要是由于污染物在土壤中容易被有机物质吸附,而且很难在水平、垂直方向上移动,因此采用纳米技术修复受污染的土壤要比修复受污染的水体更加困难。基于此,如何实现纳米技术在土壤修复中的有效性已经成为研究热点。近几年来我国的土壤污染状况越来越严峻,污染种类也越来越多,污染源呈现出多样化的特点,对我国的生态环境造成了不良影响。利用纳米材料种类丰富等特点,针对不同污染土壤进行高效修复具有良好的研究前景。

2 纳米材料在治理复合污染土壤中的应用

由于纳米材料的微界面和微孔结构,能够增强不同的界面反应,使其拥有极强的吸附力、催化以及螯合能力^[12],这些特性对抑制复合污染土壤中重金属以及有机物等污染物的迁移转化有很大意义。目前,将纳米材料应用于污染土壤的修复已经逐渐成为环境领域的一个热门课题。

2.1 纳米材料在重金属复合污染土壤中的应用

随着广泛的工业化和城市化,大量的重金属离子随着电镀、采矿、化学制造以及农药和化肥的应用等被排放到环境中,对生态环境(特别是土壤生态环境)造成了严重破坏^[13,14]。重金属进入土壤后严重影响了土壤理化性质、土壤生物特性和微生物群落结构,同时抑制了作物生长,造成农产品的产量下降,所以修复被重金属污染的土壤就变得十分必要。近数十年来,国内外已发展出多种重金属污染治理方法,包括物理方法,例如吸附、凝结、蒸发以及过滤;化学方法,例如化学沉淀、氧化、离子交换以及电化学过程;生物方法,例如微生物降解以及植物修复^[15-17]。但大多数的治理方法都有成本高、耗时长、易造成二次污染等问题^[18,19]。而由于纳米粒子本身对重金属离子具有很好的吸附能力,可以在重金属污染土壤中形成沉淀-共沉淀,从而减少重金属在土壤中的迁移转化,对重金属复合污染的土壤具有很好的修

复效率。

纳米技术可以单独运用来修复重金属复合污染土壤。几项研究报告表明, nZVI 在去除受污染土壤中的重金属离子方面表现出优异的性能。例如 Cao 等^[20]研究发现, 采用 nZVI (0.4 g/L) 提高了柠檬酸 (CA) 对农田土壤中重金属的去除率, 去除镉、铅和锌的最高效率分别为 46.66%、48.88% 和 47.01%。Gil-Díaz 等^[21]发现, 施用 10% (质量比) 的 nZVI 后, 砷、铬和铅的有效性降低了 82%, 而锌的有效性降低了 31%~75%, 镉的有效性降低了 13%~42%。另外, 由于 CNTs 非凡的特性, 例如独特的形态和高反应性, 被认为是去除各种污染物的优良纳米材料^[22]。Song 等^[23]采用单壁碳纳米管来修复被污染土壤, 镉 (II) 的释放量明显下降。除了 CNTs 外, n-TiO₂ 等纳米金属氧化物也是用于修复污染土壤的理想材料。Peikam 等^[24]研究表明, 添加 3 种纳米材料 (Al₂O₃、SiO₂ 和 TiO₂) 在非钙质土壤中使锌、镉和镍的可交换组分含量分别降低 28.4%、17.8% 和 16.3%, 在钙质土壤中平均使锌、镉和镍的可交换组分含量降低 45.6%、11.6% 和 43.1%。

纳米材料也可以与植物修复技术结合来修复重金属复合污染土壤。Singh 等^[25]发现 n-TiO₂ 颗粒的施用显著提高了植物对镉的吸收, 随着 n-TiO₂ 浓度从 100 mg/kg 增加到 300 mg/kg, 大豆对镉的吸收量也从 128.5 μg 每株增加到 507.6 μg 每株。纳米材料与植物相结合来修复污染土壤是一种新技术, 它具有良好的修复效果, 但目前应用并不广泛。

2.2 纳米材料在有机物复合污染土壤中的应用

有机污染物广泛存在于土壤中, 主要来源于人为排放。氯代烃、有机氯农药、多环芳烃、酚类及其衍生物、多氯联苯是土壤中常见的有机污染物^[26]。土壤中的有机污染物大部分水溶性很差、难以降解且毒性强, 甚至可以改变土壤的正常结构以及功能, 使土壤生产能力降低; 同时可以通过生物的富集作用和食物链传递, 从而对人类造成危害, 因此对有机物污染土壤的治理刻不容缓^[27]。但相比传统的效率比较低下、成本较高且容易二次污染的修复方式, 纳米粒子具备相当好的吸附和降解有机物的能力^[28], 因此纳米技术的开发以及应用在未来或将解决土壤有机污染问题。

纳米修复是一种可持续去除有机污染物的创

新方法, 例如杀虫剂、多氯联苯、氯化溶剂、溴化化学品以及其他有害化合物等都可以利用纳米修复去除^[29,30]。利用纳米材料光催化降解是一种绿色、安全、高效的新型光催化技术^[31]。光催化技术由于其低成本和环境相容性成为从环境中去除污染物的最具有前景的方法之一^[32,33]。目前已知的 n-TiO₂ 可以作为一种优良的光催化材料。Li 等^[34]对 100 mL (1 mg/L) 菲溶液的光催化降解性能研究表明, 在模拟阳光照射 55 和 40 min 后, TiO₂ 和负载镍的 TiO₂ 的去除率均为 100%。Zeng 等^[35]研究结果表明, 加入 n-TiO₂ 催化剂 (0.4 g/L) 后, 克百威的降解率为 62.61%, 比自然降解提高 15%。

另外, nZVI 作为一种新型的纳米材料, 它的比表面积远远超出传统铁粉, 并且拥有良好的扩散性能和较强的反应活性, 可以对被污染的土壤中的各类有机污染物进行降解^[36]。Lu 等^[37]合成了生物炭负载的 nZVI (BC/nZVI) 颗粒, 并将其用于去除土壤系统中的十溴联苯乙烷 (DBDPE), 结果表明, 当生物炭与 nZVI 的质量比为 2:1 时, 24 h 时 BC/nZVI 的去除率最高, 达到 86.91%。此外, 由于碳基纳米材料极好的吸附性, 将其作为载体, 对土壤中的有机物进行吸附、降解, 也是当前国际上研究的一个热点。Zhang 等^[38]研究发现, 与土壤相比, CNTs 的加入增强了芘的吸附, K_d 值在 $10^{3.08} \sim 10^{3.87}$ 之间。

2.3 纳米材料在重金属-有机物复合污染土壤中的应用

重金属-有机物复合污染的主要类型包括重金属-苯复合污染、重金属-有机农药复合污染以及重金属-多环芳烃复合污染等^[39]。目前, 国内外有关单一的重金属或者有机物污染土壤修复的研究已经相对成熟, 但是对于修复这两类污染物复合污染土壤的相关研究却很少, 因此, 研究利用纳米技术处理重金属-有机物污染土壤就具有必要性以及重要的参考价值。

Qie 等^[40]合成碱改性生物炭 (BC_{NaOH}) / 石墨氮化碳 (g-C₃N₄) 光响应土壤修复剂, 在可见光照射下, BC_{NaOH} / g-C₃N₄ 同时降解阿特拉嗪 (ATZ) 和吸附铅的效率分别达到 94.70% 和 47.75%, 提供了一种具有良好农药与重金属复合治理性能的高性价比治理手段。此外, 纳米材料技术可以和其他修复方法 (如植物修复、微生物降解) 结合来强化重金属-有机物复合污染土壤的修复效果。

Cheng 等^[41]通过实验发现,植物-微生物联合修复后,石油-镉复合污染土壤的石油降解率提高了 50%,石油-镍复合污染土壤的石油降解率提高了 65%,而使用改性炭黑纳米粒子可以显著降低镉、镍的有效性。李琚等^[42]实验发现,以生物炭为载体,把菌株固定在上面,利用它修复被石油烃、镉污染的土壤 60 d 后,其对石油烃的降解率可达 51.25%。

3 纳米材料应用于复合污染土壤的修复机理

目前,随着越来越多的人将纳米材料应用于修复各种复合污染土壤中,有关于纳米材料修复被污染土壤时的作用机理研究也在增多。无机污染物如重金属和类金属通常通过纳米颗粒吸附去除,而有机污染物则通过催化剂的还原反应和降解去除。应用纳米材料来对被污染土壤进行修复时,其中的作用机理分别是吸附作用、氧化还原以及催化降解等,如图 2 所示。

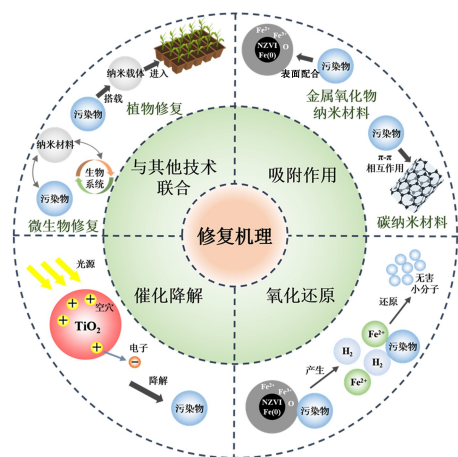


图 2 纳米材料应用于复合污染土壤的修复机理

Fig.2 Remediation mechanism of nanomaterials applied to composite contaminated soil

3.1 吸附作用

由于纳米材料的特性,其具有吸附和固定污染物的作用,这是利用纳米材料修复污染土壤的主要机制^[43]。吸附过程主要包括范德华力、化学吸附和静电吸引等^[44,45]。在土壤修复时所选择的纳米添加剂包括碳纳米材料和金属氧化物纳米材料。对于碳纳米材料,污染物通过范德华力和 π - π 之间的相互作用等被吸收(图 3)。许多碳纳米材料,如石墨烯、CNTs 以及富勒烯等,有着大比表面积、疏水性、高孔隙率、 π 电子共轭体系等特征,增强了其去除土壤中污染物的潜力^[46]。石墨

烯是一类拥有极大比表面积的纳米材料,它和有机污染物间能够形成 π - π 键,从而使其吸附污染物的能力增强^[47]。CNTs 是一种可以对有机污染物进行良好吸附的纳米材料^[48]。CNTs 在各种条件下的应用已经被广泛研究^[49]。例如,土壤中 CNTs 的存在会阻碍多环芳烃的移动,降低土壤环境中多环芳烃对作物和微生物的生物可利用性^[50]。不仅如此,CNTs 具有低势垒表面和带电电荷的氢键^[51]。此外,CNTs 通过 π - π 和阳离子- π 之间的相互作用,对农药等可电离有机化合物具有特异性吸附。富勒烯能充当具有疏水性的有机污染物的载体,可以增加土壤中有机污染物的迁移效率。

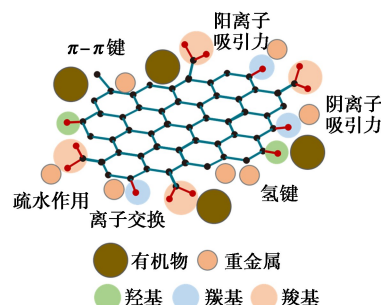


图 3 碳纳米材料吸附机理

Fig.3 Adsorption mechanism of carbon nanomaterials

对于金属氧化物纳米材料,污染物通过表面配合去除。 $nZVI$ 在土壤重金属污染治理中有着极广泛的应用,而它能够修复被污染土壤主要靠的是 $nZVI$ 粒子的核-壳结构^[52]。核体是零价铁,外壳包裹着一层由 Fe^{3+} 、 Fe^{2+} 以及 O 构成的氧化铁薄层。在污染土壤中, $nZVI$ 粒子的核充当着电子供体的角色,而壳层则作为电子受体,因此其对重金属离子的吸附及表面的配合反应具有一定的促进作用^[53]。氧化铁(III)等金属氧化物也在土壤重金属修复中有广泛应用。由于氧化铁(III)的高吸附能力,它可以去除砷、镉等重金属。

3.2 氧化还原

应用 $nZVI$ 氧化还原反应去除污染土壤中的重金属和有机化合物具有很高的潜力,因此 $nZVI$ 在大范围内得到了广泛的应用。 $nZVI$ 一般通过吸附、还原等作用对有机污染物进行降解。由于 $nZVI$ 的纳米颗粒小和大的表面积, $nZVI$ 颗粒有能力通过直接接触污染物来提高修复效率。在降解初期, $nZVI$ 由于其较大的比表面积带来的较强的吸附性能,在整个反应系统中产生电极反应,生成亚铁离子以及氢气。在降解污染物过程中,

nZVI、亚铁离子以及氢气具有较强的还原性,可作为还原剂,通过和周围的有机污染物发生作用,从而把它们转变成相对于环境来说无害的小分子(图 4)^[54]。

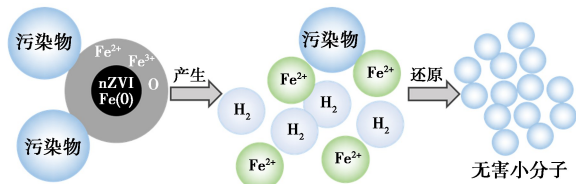


图 4 nZVI 氧化还原机理

Fig.4 Redox mechanism of nZVI

nZVI 颗粒具有很强的还原能力和良好的吸附能力,能够将有毒污染物转化为毒性较小的化合物,如铬(VI)转化为铬(III),并形成新的化合物。此外,据报道,羧甲基纤维素稳定剂与 nZVI 的组合具有将大多数铬(VI)污染物转化为碳酸盐结合物和铁锰氧化物结合物的能力,其中在 1 g 至 10 mL 土壤与溶液的条件下,铬的生物利用度和可浸出性将提高 50%^[55]。

3.3 催化降解

在紫外线照射或阳光照射下使用纳米光催化剂的光催化降解已被广泛应用于多环芳烃、多氯联苯和农药等有机污染物的降解^[56]。目前, n-TiO₂ 是修复污染土壤的优良光催化剂之一。n-TiO₂ 修复有机物污染的机理主要在于它可以吸收波长在 387 nm 以下的紫外线的能量,同时产生活性高的电子以及电子-空穴^[57]。此外, n-TiO₂ 还具有较高的表面吸附能力,可以吸收有机污染物、溶解氧、水分子以及氢氧根等,最后发生一系列反应,使有机物降解(图 5)^[58]。n-TiO₂ 的渗透性也很高,自然发生的光降解作用在自然条件下仅局限于土壤表层,而加入 n-TiO₂ 能有效地促进 4~10 cm 的土壤表层中有机污染物的降解^[59]。

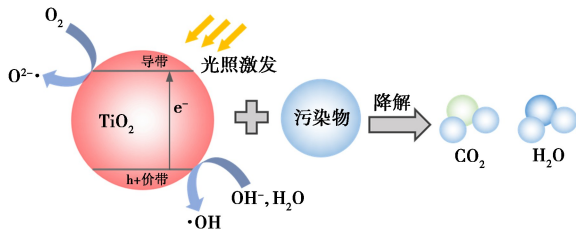


图 5 n-TiO₂ 催化降解机理

Fig.5 Catalytic degradation mechanism of n-TiO₂

除了 n-TiO₂ 外,非金属催化剂如 g-C₃N₄ 也可以修复复合污染土壤。g-C₃N₄ 通过 π - π 堆叠结构构建了完整的光生电子转移途径,具有优异的

降解性能、光响应性能、电子传输能力和持久的稳定性。

3.4 纳米材料与其他技术联合修复机理

首先,纳米材料与污染物之间的相互作用可以为生物修复土壤提供有利条件。例如,氧化石墨烯纳米颗粒和富勒烯纳米颗粒改善了污染物在饱和土壤中的运输,这样可能会提升植物和微生物去除污染物的效果^[60,61]。此外,纳米材料的独特特性使它们能够与生物系统进行积极的相互作用。例如 Ditta 等^[62] 研究发现,纳米材料不仅可以用作微观和宏观营养素的来源,还可以用作营养物质的载体,从而促进植物生长并提高作物生产力,进而提高植物对污染土壤的修复效果。

此外,纳米材料与污染物的共吸收是植物去除土壤复合污染的可能机制之一。一旦小尺寸的纳米颗粒被植物吸收,粘附的或相关的污染物就可以同时被植物物种吸收。其次,纳米材料的植物毒性可能会损害植物的膜和细胞壁,导致膜的完整性以及细胞功能的丧失,从而促进污染物从土壤进入植物体内。纳米材料可以与植物一起去除土壤污染物的机制还有可能是由于纳米材料可以与细胞的蛋白载体相结合,进入植物体内,植物进而利用纳米材料作为载体,增加有毒物质的迁移或提高某些有害物质的生物利用度,从而加速对污染物的富集(图 6)。

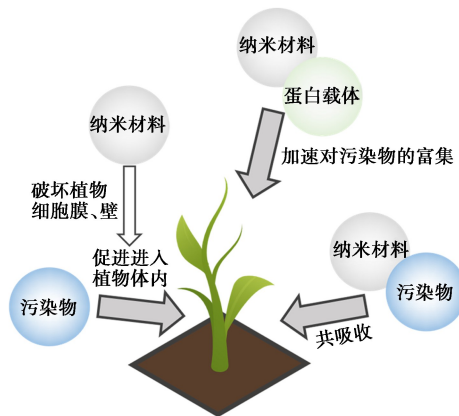


图 6 纳米材料与植物联合修复机理

Fig.6 Mechanisms of nanomaterials and plants combined remediation

4 纳米材料修复复合污染土壤的影响因素

纳米材料在修复复合污染土壤的过程中影响因素有很多,土壤 pH、污染物种类、纳米材料的种类、用量及施加时间等因素都可以影响对复合污

染土壤的修复效果(图 7)。此外,纳米材料自身的特性也会影响土壤修复效果。将纳米材料应用于土壤之后,不但会改变土壤的理化性质,还会使纳米材料在土壤中固化,影响清除污染物^[63]。例如,Liu 等^[64]对受重金属污染的土壤施用了纳米亚微米矿物基土壤改良剂,实验表明,施加后的土壤 pH 值由 5.90 升至 6.07,进而抑制了水稻对镉的吸收。土壤中污染物种类的不同也会对纳米材料的修复效果造成影响。Gil-Díaz 等^[65]比较了 nZVI 固定两种土壤中砷和汞的有效性,研究结果表明,在 5% 的 nZVI 剂量下,两种土壤中可交换态砷的减少量均超过 70%,而需要更高剂量的 nZVI(10%)才能使土壤中可交换态汞减少 63%~90%,具体取决于 nZVI 和土壤的类型。

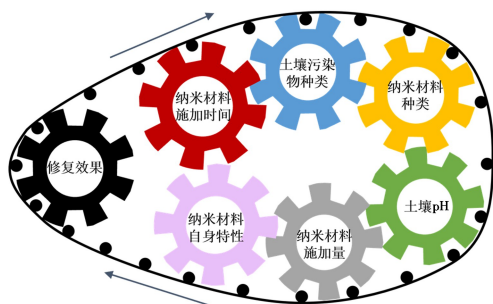


图 7 纳米材料修复复合污染土壤的影响因素

Fig.7 Influencing factors of nanomaterials for remediation of composite contaminated soil

应用不同的纳米材料修复土壤污染的成效也不尽相同。Mallampati 等^[66]研究发现,将纳米铁/钙/氧化钙以及纳米铁/氧化钙施加在被铬、铅、镉、砷复合污染的土壤中,不同的纳米材料对重金属的吸附作用有一定的差别,例如纳米铁/钙/氧化钙对重金属的固定率为 95%~99%,而纳米铁/氧化钙固定率低于这个数值。另外,纳米材料的施加量也会影响土壤中污染物的去除效果。通常,当使用的纳米材料用量在一定范围内加大时,修复污染土壤的效果越好。此外,纳米材料施加的时间也会影响到污染土壤的修复。一般情况下,在一定时间范围内,纳米材料施加时间越久,越能改善被污染的土壤。

5 总结与展望

许多研究以及实践证明,纳米材料由于其本身的特性以及经济性和高修复效率,在土壤污染修复的应用中得到了良好的修复效果,有着广阔的发展前景和市场。纳米修复技术用于修复污染

土壤有显著优势,但应用纳米材料修复污染土壤的技术方法和经验案例还存在不足,因此对未来的研究与实践提出以下建议。

5.1 进一步加强对纳米材料以及技术的研究,加大对新型纳米材料的研究力度。研究生产出具有多种功能的高能力纳米颗粒,还可以进一步研究设计和合成可以修复多种污染物的纳米颗粒。此外,纳米材料的大规模制备仍然是昂贵的。因此需要做更多的工作来降低纳米材料的制备成本,并探索新的制备方法,同时改善其稳定性,提高纳米材料修复土壤污染的效果。

5.2 纳米材料在土壤修复中的应用远少于在水体中的应用,因此应加强关于纳米材料应用于土壤污染修复中的研究,特别是对复合污染修复中纳米材料应用的研究。此外,尽管目前在纳米材料去除土壤污染物方面取得了重大进展,但确切的机制还需要更深入的研究,并进行进一步的归纳总结。

5.3 评估纳米材料的环境风险,了解纳米粒子在土壤、水和沉积物中的迁移行为以及纳米材料对环境的影响。利用纳米材料进行土壤修复,必然导致纳米材料及其转化产物释放到土壤中。因此需要考虑纳米材料的回收与二次利用问题以及对土壤中植物、动物以及微生物等的影响,通过急性或慢性毒理实验以及原位的长期监测来评价纳米材料的环境风险。

参考文献:

- [1] 吴志能,谢苗苗,王莹莹.我国复合污染土壤修复研究进展[J].农业环境科学学报,2016,35(12):2250-2259.
- [2] 刘伟,程岩,李昊.有机物-重金属复合污染土壤的治理[J].绿色科技,2021,23(16):26-29.
- [3] 顾晓晨.纳米修复技术在土壤修复领域中的研究与应用进展[J].广东化工,2021,48(9):143-144;165.
- [4] 张波波,张文娟,杜雪岩,等.铁基磁性纳米材料吸附废水中重金属离子研究进展[J].材料工程,2020,48(7):93-102.
- [5] HUANG D, QIN X, PENG Z, et al. Nanoscale zero-valent iron assisted phytoremediation of Pb in sediment: Impacts on metal accumulation and antioxidative system of Lolium perenne [J]. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 2018, 153: 229-237.
- [6] ELDOS H I, ZOUARI N, SAEED S, et al. Recent advances in the treatment of PAHs in the environment: Ap-

- plication of nanomaterial-based technologies [J]. *Arabian J. Chem.*, 2022, **15**(7): 103 918.
- [7] DAS S, CHAKRABORTY J, CHATTERJEE S, et al. Prospects of biosynthesized nanomaterials for the remediation of organic and inorganic environmental contaminants [J]. *Environ. Sci.: Nano*, 2018, **5**(12): 2 784-2 808.
- [8] HUSSAIN A, REHMAN F, RAFEEQ H, et al. In-situ, ex-situ, and nano-remediation strategies to treat polluted soil, water, and air—A review [J]. *Chemosphere*, 2022, **289**: 133 252.
- [9] SIVARETHINAMOHAN R, SUJATHA S. An overview of nanomaterial technologies in the management of wastewater treatment [J]. *Mater. Today: Proc.*, 2021, **47**: 1 078-1 085.
- [10] GAO Q, WU F, HU J, et al. Chemical composition-dependent removal of cationic surfactants by carbon nanotubes [J]. *Sci. Total Environ.*, 2020, **716**: 137 017.
- [11] BOENTE C, SIERRA C, MARTÍNEZ-BLANCO D, et al. Nanoscale zero-valent iron-assisted soil washing for the removal of potentially toxic elements [J]. *J. Hazard. Mater.*, 2018, **350**: 55-65.
- [12] WANG L, HOU D, CAO Y, et al. Remediation of mercury contaminated soil, water, and air: A review of emerging materials and innovative technologies [J]. *Environ. Int.*, 2020, **134**: 105 281.
- [13] LI J, WANG X, ZHAO G, et al. Metal-organic framework-based materials: Superior adsorbents for the capture of toxic and radioactive metal ions [J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2018, **47**(7): 2 322-2 356.
- [14] YU G, JIANG P, FU X, et al. Phytoextraction of cadmium-contaminated soil by *Celosia argentea* Linn.: A long-term field study [J]. *Environ. Pollut.*, 2020, **266**: 115 408.
- [15] AKHTAR F Z, ARCHANA K, KRISHNASWAMY V G, et al. Remediation of heavy metals (Cr, Zn) using physical, chemical and biological methods: A novel approach [J]. *SN Appl. Sci.*, 2020, **2**: 1-14.
- [16] WU Y, LI X, YU L, et al. Review of soil heavy metal pollution in China: Spatial distribution, primary sources, and remediation alternatives [J]. *Resour., Conserv. Recycl.*, 2022, **181**: 106 261.
- [17] WANG Z, LUO P, ZHA X, et al. Overview assessment of risk evaluation and treatment technologies for heavy metal pollution of water and soil [J]. *J. Cleaner Prod.*, 2022, **379**: 134 043.
- [18] CAI C, ZHAO M, YU Z, et al. Utilization of nanomaterials for in-situ remediation of heavy metal (loid) contaminated sediments: A review [J]. *Sci. Total Environ.*, 2019, **662**: 205-217.
- [19] YU S, WANG X, PANG H, et al. Boron nitride-based materials for the removal of pollutants from aqueous solutions: A review [J]. *Chem. Eng. J.*, 2018, **333**: 343-360.
- [20] CAO Y, ZHANG S, ZHONG Q, et al. Feasibility of nanoscale zero-valent iron to enhance the removal efficiencies of heavy metals from polluted soils by organic acids [J]. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 2018, **162**: 464-473.
- [21] GIL-DÍAZ M, PINILLA P, ALONSO J, et al. Viability of a nanoremediation process in single or multi-metal (loid) contaminated soils [J]. *J. Hazard. Mater.*, 2017, **321**: 812-819.
- [22] KHAN F S A, MUBARAK N M, KHALID M, et al. A comprehensive review on micropollutants removal using carbon nanotubes-based adsorbents and membranes [J]. *J. Environ. Chem. Eng.*, 2021, **9**(6): 106 647.
- [23] SONG B, ZENG G, GONG J, et al. Effect of multi-walled carbon nanotubes on phytotoxicity of sediments contaminated by phenanthrene and cadmium [J]. *Chemosphere*, 2017, **172**: 449-458.
- [24] PEIKAM E N, JALALI M. Application of three nanoparticles (Al_2O_3 , SiO_2 and TiO_2) for metal-contaminated soil remediation (measuring and modeling) [J]. *Int. J. Environ. Sci. Technol.*, 2019, **16**(11): 7 207-7 220.
- [25] SINGH J, LEE B K. Influence of nano- TiO_2 particles on the bioaccumulation of Cd in soybean plants (*Glycine max*): A possible mechanism for the removal of Cd from the contaminated soil [J]. *J. Environ. Manage.*, 2016, **170**: 88-96.
- [26] JIMÉNEZ-SKRZYPEK G, HERNÁNDEZ-SÁNCHEZ C, ORTEGA-ZAMORA C, et al. Microplastic-adsorbed organic contaminants: Analytical methods and occurrence [J]. *TrAC, Trends Anal. Chem.*, 2021, **136**: 116 186.
- [27] 袁琳, 刘秀伟, 黄蓓, 等. 纳米材料在土壤污染修复中的应用研究进展 [J]. *河南化工*, 2018, **35**(12): 3-8.
- [28] XIAO F, GUO R, WANG J. Flame retardant and its influence on the performance of asphalt—A review [J]. *Constr. Build. Mater.*, 2019, **212**: 841-861.
- [29] GANIE A S, BANO S, KHAN N, et al. Nanoremediation technologies for sustainable remediation of contaminated environments: Recent advances and challenges [J]. *Chemosphere*, 2021, **275**: 130 065.
- [30] RANE N R, TAPASE S, KANOJIA A, et al. Molecular insights into plant-microbe interactions for sustainable remediation of contaminated environment [J]. *Bioresour.*

- Technol.*, 2022, **344**: 126-246.
- [31] 徐佰青, 李平平, 李仲龙, 等. 纳米材料在污染土壤修复中的应用研究进展[J]. 当代化工, 2020, **49**(5): 983-987; 992.
- [32] AL-MAMUN M, KADER S, ISLAM M, et al. Photocatalytic activity improvement and application of UV-TiO₂ photocatalysis in textile wastewater treatment: A review [J]. *J. Environ. Chem. Eng.*, 2019, **7**(5): 103-248.
- [33] RAIZADA P, SUDHAIAK A, SINGH P. Photocatalytic water decontamination using graphene and ZnO coupled photocatalysts: A review [J]. *Mater. Sci. Energy Technol.*, 2019, **2**(3): 509-525.
- [34] LI Q, WANG D. Preparation of Ni loaded TiO₂ photocatalyst for photodegradation of phenanthrene in water and soil [J]. *Int. J. Electrochem. Sci.*, 2022, **17**(8): 220-815.
- [35] ZENG R, WANG J G, CUI J Y, et al. Photocatalytic degradation of pesticide residues with RE³⁺-doped nano-TiO₂ [J]. *J. Rare Earths*, 2010, **28**: 353-356.
- [36] LI Y, ZHAO H P, ZHU L. Remediation of soil contaminated with organic compounds by nanoscale zero-valent iron: A review [J]. *Sci. Total Environ.*, 2021, **760**: 143-413.
- [37] LU C, WAN J, CHEN X, et al. Removal of decabromodiphenyl ethane (DBDPE) by BC/nZVI in the soil: Kinetics, pathways and mechanisms [J]. *J. Environ. Chem. Eng.*, 2022, **10**(1): 107-004.
- [38] ZHANG W, LU Y, SUN H, et al. Effects of multi-walled carbon nanotubes on pyrene adsorption and desorption in soils: The role of soil constituents [J]. *Chemosphere*, 2019, **221**: 203-211.
- [39] 雷灵林, 宋金秋. 土壤中重金属和多环芳烃复合污染修复方法研究[J]. 环境科学与管理, 2019, **44**(3): 104-107.
- [40] QIE H, REN M, YOU C, et al. High-efficiency control of pesticide and heavy metal combined pollution in paddy soil using biochar/g-C₃N₄ photoresponsive soil remediation agent [J]. *Chem. Eng. J.*, 2023, **452**: 139-579.
- [41] CHENG J, SUN Z, YU Y, et al. Effects of modified carbon black nanoparticles on plant-microbe remediation of petroleum and heavy metal co-contaminated soils [J]. *Int. J. Phytorem.*, 2019, **21**(7): 634-642.
- [42] 李琦, 王雅璇, 罗廷, 等. 利用生物炭负载微生物修复石油烃-镉复合污染土壤[J]. 环境工程学报, 2021, **15**(2): 677-687.
- [43] BARAGAÑO D, FORJÁN R, SIERRA C, et al. Nanomaterials for soil remediation: Pollutant immobilization and opportunities for hybrid technologies [J]. 2021, DOI: 10.1016/B978-0-12-820042-1.00026-2.
- [44] CHEN L, HAO H, ZHANG W, et al. Adsorption mechanism of copper ions in aqueous solution by chitosan-carboxymethyl starch composites [J]. *J. Appl. Polym. Sci.*, 2020, **137**(18): 48-636.
- [45] MANGLA D, SHARMA A, IKRAM S. Critical review on adsorptive removal of antibiotics: Present situation, challenges and future perspective [J]. *J. Hazard. Mater.*, 2022, **425**: 127-946.
- [46] 陈子玲, 章梅, 史博文, 等. 碳基功能材料在土壤修复中的应用[J]. 能源环境保护, 2019, **33**(2): 1-4.
- [47] LI Q, CHEN X, ZHUANG J, et al. Decontaminating soil organic pollutants with manufactured nanoparticles [J]. *Environ. Sci. Pollut. Res.*, 2016, **23**(12): 11-533-11-548.
- [48] 岳宗恺, 周启星. 纳米材料在有机污染土壤修复中的应用与展望[J]. 农业环境科学学报, 2017, **36**(10): 1-929-1-937.
- [49] QIAN Y, QIN C, CHEN M, et al. Nanotechnology in soil remediation-applications vs. implications [J]. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 2020, **201**: 110-815.
- [50] GUERRA F D, ATTIA M F, WHITEHEAD D C, et al. Nanotechnology for environmental remediation: Materials and applications [J]. *Molecules*, 2018, **23**(7): 1-760.
- [51] ZHANG T, LOWRY G V, CAPIRO N L, et al. In situ remediation of subsurface contamination: Opportunities and challenges for nanotechnology and advanced materials [J]. *Environ. Sci. Nano*, 2019, **6**(5): 1-283-1-302.
- [52] ACHARYA A D, KAUR S. Rapid reductive degradation of dye contaminated water by using a core-shell nano zerovalent iron (nZVI) [J]. *J. Indian Chem. Soc.*, 2022, **99**(8): 100-598.
- [53] LIANG W, WANG G, PENG C, et al. Recent advances of carbon-based nano zero valent iron for heavy metals remediation in soil and water: A critical review [J]. *J. Hazard. Mater.*, 2022, **426**: 127-993.
- [54] LI Q, CHEN Z, WANG H, et al. Removal of organic compounds by nanoscale zero-valent iron and its composites [J]. *Sci. Total Environ.*, 2021, **792**: 148-546.
- [55] ZHANG R, ZHANG N, FANG Z. In situ remediation of hexavalent chromium contaminated soil by CMC-stabilized nanoscale zero-valent iron composited with biochar [J]. *Water Sci. Technol.*, 2018, **77**(6): 1-622-1-631.
- [56] ZHU Y, LIU X, HU Y, et al. Behavior, remediation effect and toxicity of nanomaterials in water environments [J]. *Environ. Res.*, 2019, **174**: 54-60.
- [57] 黄孝明, 陈瑶, 陈国力, 等. 无机物掺杂 TiO₂ 吸附剂用于水中污染物吸附研究进展 [J]. 化学试剂, 2023,

- 45(11)** :9-17.
- [58] WINAYU B N R, MAO W H, CHU H. Combination of rGO/S, N/TiO₂ for the enhancement of visible light-driven toluene photocatalytic degradation[J]. *Sustainable Environ. Res.*, 2022, **32(1)** :34.
- [59] SENEVIRATNE K L, MUNAWEERA I, PEIRIS S E, et al. Recent progress in visible-light active (VLA) TiO₂ nano-structures for enhanced photocatalytic activity (PCA) and antibacterial properties: A review[J]. *Iran. J. Catal.*, 2021, **11(3)** :217-245.
- [60] ZHANG L, WANG L, ZHANG P, et al. Facilitated transport of 2,2',5,5'-polychlorinated biphenyl and phenanthrene by fullerene nanoparticles through sandy soil columns [J]. *Environ. Sci. Technol.*, 2011, **45(4)** : 1 341-1 348.
- [61] QI Z, HOU L, ZHU D, et al. Enhanced transport of phenanthrene and 1-naphthol by colloidal graphene oxide nanoparticles in saturated soil[J]. *Environ. Sci. Technol.*, 2014, **48(17)** :10 136-10 144.
- [62] DITTA A, ARSHAD M. Applications and perspectives of using nanomaterials for sustainable plant nutrition[J]. *Nanotechnol. Rev.*, 2016, **5(2)** :209-229.
- [63] 王诗堃, 谢庆裕. 用纳米材料修复污染土壤[J]. *环境*, 2017, (**4**) :62-64.
- [64] LIU S, LI H, HAN C, et al. Cd inhibition and pH improvement via a nano-submicron mineral-based soil conditioner [J]. *Environ. Sci. Pollut. Res.*, 2017, **24(5)** : 4 942-4 949.
- [65] GIL-DÍAZ M, ALONSO J, RODRÍGUEZ-VALDÉS E, et al. Comparing different commercial zero valent iron nanoparticles to immobilize As and Hg in brownfield soil[J]. *Sci. Total Environ.*, 2017, **584** :1 324-1 332.
- [66] MALLAMPATI S R, MITOMA Y, OKUDA T, et al. Total immobilization of soil heavy metals with nano-Fe/Ca/CaO dispersion mixtures[J]. *Environ. Chem. Lett.*, 2013, **11(2)** :119-125.

簕欌花椒的化学成分及药理作用研究进展

区楚茵¹, 王丽娜¹, 张笑¹, 肖雪^{*2}, 李莎莎^{3,4}, 严诗楷^{1,4}, 金慧子^{*1}

(1.上海交通大学 药学院, 上海 200240; 2.广东药科大学 中医药研究院, 广东 广州 510006;

3.国家药品监督管理局 药品快速检验技术重点实验室(广东省药品检验所), 广东 广州 510663;

4.广州中医药大学第二附属医院, 广东 广州 510006)

摘要: 簕欌花椒(*Zanthoxylum avicennae*)是我国传统中药材,在民间用作草药,有祛风化湿、消肿通络等作用,用于黄疸、咽喉肿痛、疟疾、风湿骨痛、跌打挫伤等症状。据文献报道含有香豆素类、生物碱、木脂素、三萜、黄酮、甾体、芳香族、挥发油等化学成分。目前已发现簕欌花椒具有抗氧化、抑菌、抗肿瘤、镇痛抗炎等多种药理活性,具有一定的药用价值。基于近年来公开发表的文献,对簕欌花椒的化学成分和药理作用进行归纳总结,为其日后的研究及开发利用提供理论依据。

关键词: 簕欌花椒; 药理作用; 化学成分; 抗氧化; 抑菌; 抗肿瘤; 镇痛抗炎; 免疫调节

中图分类号: TB34 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283(2024)07-0059-07

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2024.0011

Research Progress on Chemical Components and Pharmacological Activities of *Zanthoxylum avicennae* (Lam.) DC. OU Chu-yin¹, WANG Li-na¹, ZHANG Xiao¹, XIAO Xue^{*2}, LI Sha-sha^{3,4}, YAN Shi-kai^{1,4}, JIN Hui-zi^{*1} (1. School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China; 2. Institute of Chinese Medicinal Sciences, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China; 3. NMPA Key Laboratory for Rapid Testing Technology of Drugs, Guangdong Institute for Drug Control, Guangzhou 510663, China; 4. The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China)

Abstract: *Zanthoxylum avicennae* (Lam.) DC. is a traditional Chinese herbal medicine in China, which contains coumarins, alkaloids, steroids, triterpenoids, aromatic, volatile oils, and other chemical compositions. It has been found that *Z. avicennae* possesses a wide range of pharmacological activities, such as antioxidant, antibacterial, anti-tumor, and anti-inflammatory activities, indicating its significant medicinal value. Based on literature published in recent years, this paper summarized the chemical components and pharmacological effects of *Z. avicennae*, providing a theoretical basis for its future research and utilization.

Key words: *Zanthoxylum avicennae* (Lam.) DC.; pharmacological effects; chemical composition; antioxidant; bacteriostasis; antitumor; anti-inflammatory; immunomodulation

簕欌花椒(*Zanthoxylum avicennae* (Lam.) DC.)为芸香科花椒属植物,又名鹰不泊(广东、广西)、花椒筋、鸡咀筋、画眉筋、雀笼踏、搜山虎等,是一种落叶乔木,高达15 m。常见于北纬约25°以南地区,如台湾、福建、广东、海南、广西、云南等地,菲律宾、越南北部也有分布^[1]。

文献报道芸香科簕欌花椒中主要含有香豆素类、生物碱、甾体、三萜、挥发油等成分。簕欌花椒在民间用作草药,有祛风化湿、消肿通络的作用,用于黄疸、咽喉肿痛、疟疾、风湿骨痛、跌打挫伤等症状^[2]。其中《本草求原》中记载簕欌花椒根有理痰火、酒痰,开喉咽肿痛的功效^[3]。《岭南草药志》中记载其有化湿、祛风、消肿、退黄、理气、治疟退热等作用^[4]。目前与簕欌花椒有关的综合文献报道比较少,本文就簕欌花椒的药理作用和

化学成分的相关研究做整理,为簕欌花椒的进一步研究提供理论支持。

1 簕欌花椒的化学成分研究概况

目前对簕欌花椒共分离发现得到了68个化

收稿日期:2024-01-05;网络首发日期:2024-04-18

基金项目:国家药品监督管理局快速检验技术重点实验室开放课题项目(KF2022002, KF2022006);广州市科技计划项目珠江科技新星专项项目(201610010113)。

作者简介:区楚茵(2000-),女,广东广州人,硕士生,主要研究方向为天然药物化学。

通讯作者:肖雪, E-mail: erxiaohappy@163.com; 金慧子, E-mail: kimhz@sjtu.edu.cn。

引用本文:区楚茵,王丽娜,张笑,等.簕欌花椒的化学成分及药理作用研究进展[J].化学试剂,2024,46(7):59-65。

合物,包括香豆素类、生物碱类、木脂素类、三萜类、黄酮类、甾体类、芳香类以及其他类化合物,其中香豆素类和生物碱类化合物是箬欏花椒中发现数量最多的化合物,下面对箬欏花椒中已经分离得到的化合物进行总结叙述。

1.1 香豆素类

香豆素类化合物是存在于自然界中的一类非常重要的化合物,其被发现具有抗肿瘤、抗菌等多种生物活性,在很多领域具有一定的应用价值^[5]。根据文献的整理,发现箬欏花椒中富含香豆素类化合物,因此推测香豆素类化合物是箬欏花椒中的主要成分之一。截至 2023 年 9 月,文献中共报道了 22 个从箬欏花椒的树皮、树叶和茎中分离得到的香豆素类成分,分别为 avicennone (1)、(Z)-avicennone (2)、alloxanthoxyletin (3)、avicennol (4)、avicennol methyl ether (5)、箬素 (avicennin, 6)、xanthoxyletin (7)、luvangetin (8)、scopoletin (9)、滨蒿内酯 (scoparone, 10)、美洲花椒素 (xanthyletin, 11)、8-formylalloxanthoxyletin (12)、6,5'-dimethoxyauraptene (13)、(7's,8's)-4'-omethyleleomiscosin d (14)、5'-甲氧基金合欢烯

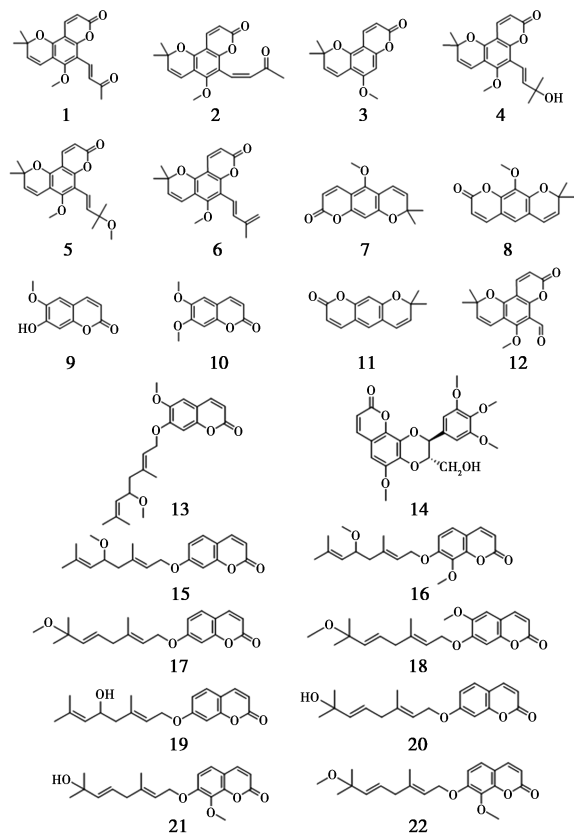


图 1 箬欏花椒中的香豆素类化合物

Fig.1 Coumarins from *Z. avicennae* (Lam.) DC.

(5'-methoxyauraptene, 15)、5'-methoxycollin (16)、7-((2'e,5'e)-7'-methoxy-3',7'-dimethylocta-2',5'-dienyloxy) coumarin (17)、6-methoxy-7-((2'e,5'e)-70methoxy-3',7'-dimethylocta-2',5'-dienyloxy) coumarin (18)、5'-hydroxyauraptene (19)、7-((2'e,5'e)-7'-hydroxy-3',7'-dimethylocta-2'5'-dienyloxy) coumarin (20)、schinilenol (21)、methylschinilenol (22),箬欏花椒中的香豆素类化合物的结构如图 1 所示^[6-9]。

1.2 生物碱类

截至 2023 年 10 月,文献中共报道了 20 个从箬欏花椒的果实、叶和根茎中分离得到的生物碱类成分,分别为白屈菜季铵碱 (chelerythrine, 1)、白鲜碱 (dictamine, 2)、前茵芋碱 (preskimmianine, 3)、3-吲哚甲酸 (1H-indole-3-carboxylic acid, 4)、 γ -崖椒碱 (γ -fagarine, 5)、茵芋碱 (skimmianine, 6)、norchelerythrine (7)、arnottianamide (8)、1-methyl-2-pentylquinolin-4(1H)-one (9)、indole-3-carboxylic acid (10)、avicenine A (11)、avicenine B (12)、avicenine C (13)、avicenine D (14)、avicenine E (15)、avicenine F (16)、(+)-myrtopisine (17)、(-)-edulinine (18)、4-methoxy-3-(3-methylbut-2-en-1-yl) quinolin-2(1H)-one (19)、(E)-4-methoxy-3-(3-methylbuta-1,3-dien-1-yl) quinolin-2(1H)-one (20),如图 2 所示^[7,8,10-13]。

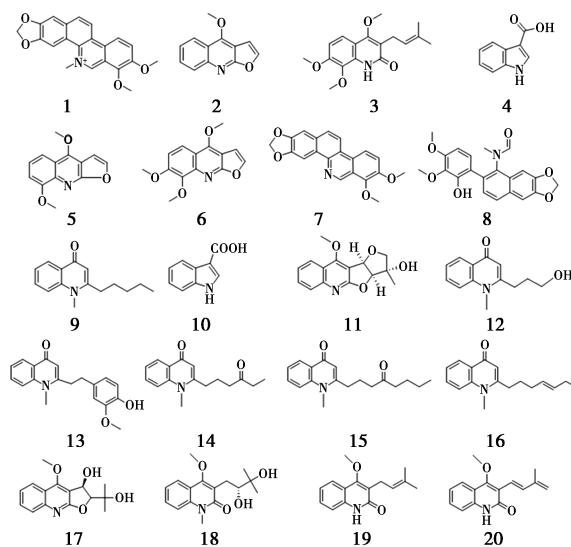


图 2 箬欏花椒中的生物碱类化合物

Fig.2 Alkaloids from *Z. avicennae* (Lam.) DC.

1.3 木脂素类

截至 2023 年 9 月,文献中共报道了 9 个从箬欏花椒的根茎中分离得到的木脂素类成分,分别

为丁香脂素 (syringaresinol, 1)、芝麻素 (sesamin, 2)、(7'S, 8'S)-bilagrewin (3)、(7'S, 8'S)-5-demethoxybilagrewin (4)、(7'S, 8'S)-5-O-demethyl-4'-O-methylbilagrewin (5)、(7'S, 8'S)-nocomtal (6)、(+)-9'-O-(Z)-feruloyl-5, 5'-dimethoxyariciresinol (7)、(+)-9'-O-(E)-feruloyl-5, 5'-dimethoxyariciresinol (8)、(E)-3-(2, 2-dimethyl-2H-chromen-6-yl) prop-2-enal (9), 如图 3 所示^[9, 12]。

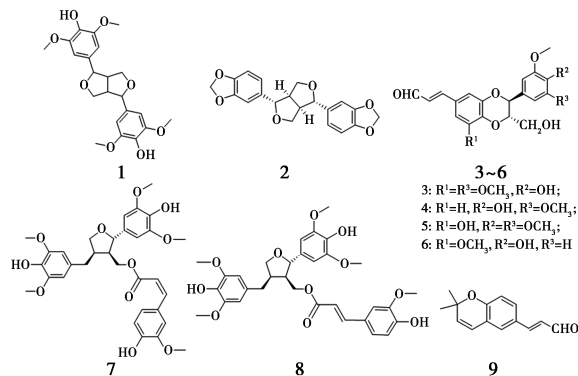


图 3 箬欏花椒中的木脂素类化合物

Fig.3 Lignans from *Z. avicennae* (Lam.) DC.

1.4 三萜类

文献中共报道了 3 个从箬欏花椒的根茎中分离得到的三萜类成分, 分别为 α -香树脂醇 (α -amyrin, 1)、 β -香树脂醇 (β -amyrin, 2)、羽扇豆醇 (lupol, 3), 如图 4 所示^[12, 13]。

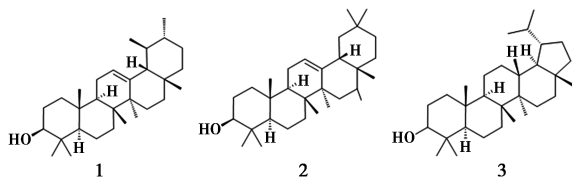


图 4 箬欏花椒中的三萜类化合物

Fig.4 Triterpenes from *Z. avicennae* (Lam.) DC.

1.5 黄酮类

文献中共报道了 4 个从箬欏花椒的根茎中分离得到的黄酮类成分, 分别为 diosmetin (1)、apigenin (2)、香叶木苷 (diosmin, 3)、二氢山柰素 (dihydrokaempferide, 4), 如图 5 所示^[9, 10, 14]。

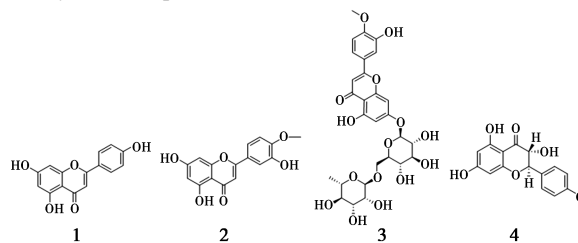


图 5 箬欏花椒中的黄酮类化合物

Fig.5 Flavonoids from *Z. avicennae* (Lam.) DC.

1.6 甾体类

文献中共报道了 2 个从箬欏花椒中分离得到的甾体类成分, 分别为 β -谷甾醇 (β -sitosterol, 1)、stigmasterol (2), 如图 6 所示^[8, 10]。

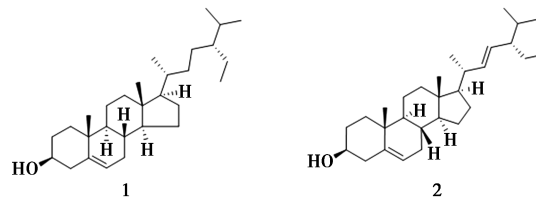


图 6 箬欏花椒中的甾体类化合物

Fig.6 Steroids from *Z. avicennae* (Lam.) DC.

1.7 芳香类化合物

文献中共报道了 6 个从箬欏花椒的根茎中分离得到的芳香类成分, 分别为 benzoic acid (1)、邻苯二甲酸二异丁酯 (diisobutyl phthalate, 2)、methyl syringate (3)、对羟基苯甲酸 (*p*-hydroxybenzoic acid, 4)、methyl 4-hydroxybenzoate (5)、methyl (E)-*p*-hydroxycinnamate (6), 如图 7 所示^[9, 10, 12, 13]。

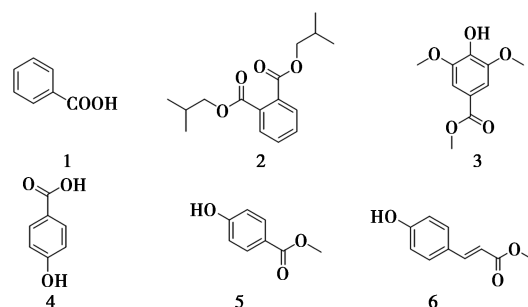


图 7 箬欏花椒中的芳香类化合物

Fig.7 Aromatic compounds from *Z. avicennae* (Lam.) DC.

1.8 其他

除上述的化合物以外, 还有 2 个从箬欏花椒的茎中分离得到的其他成分, 分别为辛二酸 (suberic acid, 1) 和 (loliolide, 2), 如图 8 所示^[9, 10]。

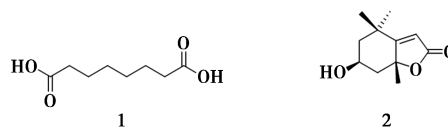


图 8 箬欏花椒中的其他类化合物

Fig.8 Other compounds from *Z. avicennae* (Lam.) DC.

2 箬欏花椒的药理作用研究概况

据文献报道, 箬欏花椒的药理学作用主要包括抗氧化、抑菌、抗肿瘤、镇痛抗炎以及保肝等作用, 以下对箬欏花椒的药理作用研究情况进行概述。

2.1 抗氧化作用

牟振鑫等^[15]采用清除 DPPH 自由基测定法,对鹰不泊的丙酮提取物、乙醇提取物和水提取物抗氧化活性进行评价。结果发现鹰不泊的丙酮提取物、乙醇提取物和水提取物清除 DPPH 自由基的能力均弱于阳性对照组维生素 C。3 种提取物中,丙酮提取物的清除率最高,其次为乙醇提取物和水提取物,说明鹰不泊的提取溶剂极性越小,提取物抗氧化活性越强。

郑楠楠等^[16,17]将箬欖花椒用 70% 乙醇冷浸提取,浓缩得浸膏,再用石油醚、乙酸乙酯和正丁醇依次萃取,其中正丁醇萃取部位分别用不同浓度的甲醇进行梯度洗脱,分别得到正丁醇的 20%、40% 和 60% 甲醇洗脱部位。通过实验发现箬欖花椒正丁醇萃取部位的 40% 甲醇洗脱部位总黄酮的含量最高,通过 DPPH 评价体系比较发现 40% 甲醇洗脱部位对 DPPH 的清除能力最好,在 ABTS 评价体系中,通过比较发现 40% 甲醇洗脱部位 ABTS 自由基的清除作用最为明显,在 FRAP 的评价体系中,各部位提取物对 Fe^{3+} 的还原力存在差异,其中还原力最强的是 40% 甲醇洗脱部位。箬欖花椒提取物中存在一定的抗氧化活性,但发挥作用的具体化学成分或有效部位还不清楚,日后有待开展进一步的工作研究,发现其具有抗氧化活性的单体或有效部位,开发其药用价值。

2.2 抑菌作用

张大帅等^[18]用水蒸气蒸馏法从箬欖花椒叶中提取挥发油,并且用气相色谱-质谱联用技术对其挥发油成分进行分析。最终从挥发油中分析鉴定出 72 个物质,其中含量较高的组分为芳樟醇、 β -榄香烯、(E)-2-己烯-1 醇、石竹烯氧化物等,且发现箬欖花椒叶挥发油对供试菌种均有不同程度的抑制作用,且随挥发油剂量的增加而增强。

郑楠楠^[17]对箬欖花椒的乙醇提取物、乙酸乙酯萃取部位、正丁醇萃取部位、正丁醇萃取部位的 20%、40% 和 60% 甲醇洗脱部位进行了抑菌活性测定,研究发现箬欖花椒正丁醇萃取部位的 40% 甲醇洗脱部位的抑菌活性最好,特别是对镰刀菌、小麦赤霉病菌和禾谷镰刀菌有很好的抑菌活性;而箬欖花椒乙酸乙酯部分的抑菌效果整体稍低于 40% 甲醇洗脱部位,而其余部位也有抑菌效果,但抑菌活性相对正丁醇萃取部位的 40% 甲醇洗脱部位和乙酸乙酯萃取部位比较低。除此以外,郑

楠楠等^[10]用斜面试管法测定了从箬欖花椒中提取的 3 个单体化合物二氢山柰素、滨蒿内酯、3-吡啶甲酸对 7 种植物病原真菌的抗菌活性。实验结果表明化合物滨蒿内酯的抑菌活性最好,特别是对玉米大斑病菌、大麦赤霉病菌,由此表明箬欖花椒有一定的抑菌作用。

Xiong 等^[6]研究发现,箬欖花椒树皮中含有抗真菌的活性物质,并分离鉴定出 3 个抗真菌单体化合物,分别为美洲花椒素(xanthyletin, 11)、鲁望橘内酯(luvangetin, 8)和箬素(avicennin, 6),对禾谷镰刀菌、水稻纹枯病菌和稻瘟病菌均具有较好的抑菌活性,因此这 3 个单体化合物可作为杀菌剂的先导化合物,具有较好的开发价值和应用前景。

2.3 抗肿瘤作用

张大帅等^[18]从箬欖花椒叶提取出挥发油,发现其对 4 种细胞均有一定抑制活性;其中对白血病细胞 K-562 的抑制活性最强,表明箬欖花椒叶挥发油具有一定的抗肿瘤活性。

郑楠楠^[17]分别测定了箬欖花椒 70% 乙醇粗提物部位,乙酸乙酯萃取部位,正丁醇萃取部位,正丁醇萃取部位的 10%、20%、40% 和 60% 甲醇洗脱部位对海虾幼虫的半数致死率,实验表明不同提取部位均具有很强的细胞毒活性。进一步采用箬欖花椒 70% 乙醇粗提物进行抗肿瘤活性的测定,从整体的角度观察箬欖花椒乙醇提取物对移植性 H22 实体瘤模型小鼠的肿瘤生长、H22 腹水瘤小鼠生存时间和免疫缺陷小鼠免疫器官指数的影响,结果表明箬欖花椒乙醇提取物组对移植性 H22 实体瘤小鼠均表现出抑制肿瘤生长、延长 H22 腹水瘤小鼠的生存时间和提高免疫缺陷小鼠免疫器官指数的作用,说明箬欖花椒醇提物具有很强的抗肿瘤活性。

Cui 等^[19]发现箬欖花椒的正丁醇提取物可通过改善荷瘤小鼠的炎症因子,提高 H22 荷瘤小鼠的生存质量,增强其免疫能力,表现出非常优异的抗肿瘤活性。其机制可能是通过提高荷瘤小鼠免疫器官质量而发挥抗肿瘤作用,同时增加肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-2 (IL-2) 等细胞炎症因子的分泌。箬欖花椒的正丁醇部位能帮助改善 H22 荷瘤小鼠的生存质量和体内的脂质过氧化,具有明显的抗肿瘤和免疫调节作用,且无明显的肝损伤。

Huang^[20]研究了鹰不泊提取物(YBBEs)在体

外和体内小鼠移植瘤模型中对 HA22T 人肝癌细胞的影响。YBBEs 通过 PP2A 显著促进 HA22T 细胞凋亡,并以剂量依赖的方式降低裸鼠移植瘤的肿瘤大小。

Dung 等^[21]发现通过藎欏花椒提取物处理的 HA22T 细胞中,包括 uPA 和 tPA 以及下游 MMP-2/-9 蛋白在内的 ECM 降解相关通路被显著抑制,HA22T 细胞中的内源性抑制因子 TIMP-1/-2 和 PAI-1 表达增强,MMP-2/-9 的 mRNA 水平和酶活性均下调。PP2A siRNA 或 PP2A 抑制剂完全逆转了 YBBE 的作用,证实了 PP2A 在 YBBE 抑制 HA22T 细胞迁移和侵袭效应中的重要作用。裸鼠异种移植动物实验显示了与体外系统相似的结果,体外和体内模型均清楚地表明,YBBEs 通过激活 PP2A 抑制高转移性 HA22T 肝癌细胞的迁移和侵袭作用,表明 YBBEs 具有一定的抗肿瘤活性。

Wu 等^[14]的研究进一步表明,在体外和体内模型中,YBBEs 通过激活 PP2A 抑制人肝癌细胞的细胞转移信号,并呈剂量依赖性,且与 β -catenin 信号通路的失活有关,因此表明 YBBEs 可能是一种很有开发前景的抗癌剂,日后有望能够对抗晚期或转移性肝癌。

从以上的研究来看,有不少都是藎欏花椒提取物对肝癌的研究,说明藎欏花椒有潜在的抗肝癌作用,日后可在抗肝癌活性方面做更深一步的研究,寻找抗肝癌的活性部位或者单体化合物。

2.4 抗炎作用

吴晓华等^[22]将藎欏根用 90% 乙醇加热回流提取,浓缩得浸膏,以蒸馏水分散,得到水混悬液,依次加入石油醚、乙酸乙酯和正丁醇萃取得到各部位。发现藎欏根水混悬液和正丁醇萃取部位在口服给药后能明显减轻蛋清所致小鼠足跖的肿胀和腹腔毛细血管的炎性渗出,对抑制急性炎症有较好的作用;并且能显著抑制大鼠肉芽肿增生,对慢性炎症也有不错的抑制效果,有较好的抑制炎性疼痛的作用。且提取物镇痛抗炎的活性从高到低依次为水混悬液或正丁醇萃取部位,其次为乙酸乙酯萃取部位,最后是石油醚萃取部位。

Ji 等^[11]从藎欏花椒的果实中分离得到 10 个喹啉类生物碱,包括 6 个新的喹啉类生物碱,其中一个化合物对巨噬细胞中促炎细胞因子 IL-1 β 和 IL-6 的基因表达和分泌起到了抑制作用。

Cho 等^[7]从藎欏花椒叶的甲醇提取物中分离

得到 20 个化合物,其中包括 5 个新香豆素类化合物,其中 9 个化合物能显著抑制 fMLP 诱导的超氧阴离子的产生和弹性蛋白酶的释放。因此藎欏花椒可进一步开发,用于治疗或预防各种炎症性疾病。

Chen 等^[8]从藎欏花椒茎皮的甲醇提取物分离出了 18 个化合物,其中化合物 (7'S,8'S)-4'-O-methylcleomiscosin D、cleomiscosin D、skimmianine、robustine 和 integrifoliolin 对中性粒细胞产生超氧阴离子和释放弹性蛋白酶均有较强的抑制作用,说明藎欏花椒有一定的生物医药价值,有望开发成为预防或治疗各种炎症性疾病的药物。

2.5 其他作用

除了上述药理作用外,藎欏花椒还有免疫调节、肝保护、降酶退黄等作用。胡松^[23]发现复方鹰不泊能上调环磷酰胺免疫抑制小鼠血清 IFN- γ 、IL-2 的表达,因此进一步表明复方鹰不泊治疗慢性丙型肝炎可能通过调节细胞因子而发挥抗感染的作用。另外,也有专利表明含鹰不泊的中药组合物对治疗肝硬化有一定的作用^[24]。吴晓华等^[25]研究了藎欏花椒根的不同溶剂提取物的降酶退黄作用,将藎欏花椒根用 90% 乙醇提取和浓缩得到浸膏,与模型组相比,浸膏的水混悬液组和正丁醇萃取部位组的丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、碱性磷酸酶 (ALP)、 γ -谷氨酰基转移酶 (GGT) 肝脏指数均显著下降 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),且组间无显著性差异 ($P > 0.05$),由此判断藎欏花椒根有较好的降酶退黄作用。

3 结论与展望

藎欏花椒是芸香科花椒属植物,民间记载其存在一定的药用价值,但其研究和开发利用还在起步阶段,与之相关的应用产品也基本在空白阶段,藎欏花椒的潜在应用价值还有待被进一步发现。

鉴于目前的研究现状,仍需要对藎欏花椒的化学成分进行系统的研究,了解其具体组成成分,发现藎欏花椒中可能存在的新化合物。除此以外,还需要对其中的单体化合物和部位进行活性研究,直到目前,香豆素和生物碱类化合物也是藎欏花椒中被发现种类最多的两类成分,因此后续也有望加强对藎欏花椒中香豆素和生物碱类化合物的研究,发掘藎欏花椒中香豆素和生物碱类化

合物的药用价值。

由于合成的化学药物价格比较昂贵且存在不少的副作用,天然植物被认为是筛选研发镇痛药物的不错来源。当前对于疼痛的临床治疗主要通过使用阿片类药物或是采用非甾体抗炎药,但是阿片类药物会产生严重的依赖性和成瘾性,目前镇痛剂滥用和药物依赖的问题愈发严重,而非甾体抗炎药只能用于轻度的疼痛,还会引发胃肠道、皮肤等诸多不良反应,因此开发研究出依赖性小、成瘾性低和不良反应少的镇痛药物是一个亟待解决的问题^[26-28]。在前文中提到箬欏花椒根对小鼠起到了抑制炎症疼痛的作用,因此有望能从箬欏花椒中发现发挥镇痛作用的活性成分,开发出新的镇痛药物。

箬欏花椒是我国传统的中药材,民间也有不少关于箬欏花椒的药用记载,说明了箬欏花椒存在的药用价值,期望能对箬欏花椒成分进行系统的研究,从中发现具有良好的抗氧化、抗菌、抗肿瘤、镇痛抗炎和保肝等活性的先导化合物或有效部位,以及挖掘可能存在的其他活性作用。除此以外,明确其化学成分与药理活性之间的联系,探索其发挥作用的机制,不仅为后续箬欏花椒的开发和利用提供理论基础,而且对于箬欏花椒下一阶段的研究具有重要的意义。

参考文献:

- [1] 中国科学院中国植物志编辑委员会.中国植物志[M].北京:科学出版社,1977.
- [2] 莫少红,唐弟光,粟华生,等.HPLC 法测定鹰不泊药材中橙皮苷的含量[J].中药新药与临床药理,2012,23(3):316-318.
- [3] 赵其光.本草求真[M].广东:广东科技出版社,2009.
- [4] 广东省中医药研究所.岭南草药志[M].上海:上海科学技术出版社,1961.
- [5] 王荣香,宋佳,孙博,等.香豆素类化合物功能及生物合成研究进展[J].中国生物工程杂志,2022,42(12):79-90.
- [6] XIONG Y T, HUANG G, YAO Z L, et al. Screening effective antifungal substances from the bark and leaves of *Zanthoxylum avicennae* by the bioactivity-guided isolation method[J]. *Molecules*, 2019, 24(23):4207.
- [7] CHO J Y, HWANG T L, CHANG T H, et al. New coumarins and anti-inflammatory constituents from *Zanthoxylum avicennae*[J]. *Food Chem.*, 2012, 135(1):17-23.
- [8] CHEN J J, YANG C K, KUO Y H, et al. New coumarin derivatives and other constituents from the stem bark of *zanthoxylum avicennae*: Effects on neutrophil pro-inflammatory responses [J]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2015, 16(12):9719-9731.
- [9] CHEN J J, WANG T Y, HWANG T L. Neolignans, a coumarinolignan, lignan derivatives, and a chromene: Anti-inflammatory constituents from *Zanthoxylum avicennae*[J]. *J. Nat. Prod.*, 2008, 71(2):212-217.
- [10] 郑楠楠,杨胜祥,周慧,等.箬欏花椒的化学成分及生物活性研究[J].中草药,2015,46(2):189-193.
- [11] JI K L, LIU W, YIN W H, et al. Quinoline alkaloids with anti-inflammatory activity from *Zanthoxylum avicennae*[J]. *Org. Biomol. Chem*, 2022, 20(20):4176-4182.
- [12] GUO T, TANG X F, ZHANG J B, et al. Chemical constituents from the root and stem of *Zanthoxylum avicennae*[J]. *Appl. Mech. Mater.*, 2014, 618:426-430.
- [13] 郭涛.竹叶椒(*Zanthoxylum armatum* DC.)和箬欏(*Z. avicenna* (Lam.) DC.)的化学成分及竹叶椒镇痛抗炎活性研究[D].上海:上海复旦大学,2011.
- [14] WU H C, LAY I S, SHIBU M A, et al. *Zanthoxylum avicennae* extract enhances GSK-3 β to attenuate β -catenin via phosphatase 2A to block metastatic effects of HA22T cells and hepatocellular carcinoma xenografted nude mice[J]. *Environ. Toxicol.*, 2017, 32(9):2133-2143.
- [15] 牟振鑫,李洪娟,王雪,等.两种中药的体外抗氧化活性研究[J].时珍国医国药,2014,25(4):809-810.
- [16] LI X F, ZHENG N N, TANG L, et al. Antioxidant activities of ethanol extracts from *Zanthoxylum avicennae*[J]. *Appl. Mech. Mater.*, 2014, 472:801-804.
- [17] 郑楠楠.箬欏花椒的生物学评价研究[D].郑州:河南中医学院,2014.
- [18] 张大帅,钟琼芯,宋鑫明,等.箬欏花椒叶挥发油的 GC-MS 分析及抗菌抗肿瘤活性研究[J].中药材,2012,35(8):1263-1267.
- [19] CUI H X, CHENG F R, ZHENG N N, et al. Antitumor and immunoregulation effects and mechanism of n-butanol fraction from *Zanthoxylum avicennae* in H22 mice[J]. *Pharmacogn. Mag.*, 2019, 15(63):443.
- [20] HUANG C Y. *Zanthoxylum avicennae* extracts induce cell apoptosis through protein phosphatase 2A activation in HA22T human hepatocellular carcinoma cells and block tumor growth in xenografted nude mice[J]. *Int. J. Mol. Med.*, 2011, 28(6):927-936.
- [21] DUNG T D, FENG C C, KUO W W, et al. Suppression of plasminogen activators and the MMP-2/-9 pathway by a

- Zanthoxylum avicennae* extract to inhibit the HA22T human hepatocellular carcinoma cell migration and invasion effects *in vitro* and *in vivo* via phosphatase 2A activation [J]. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 2013, **77**(9): 1 814-1 821.
- [22] 吴晓华, 田素英, 梁爱华. 箬欖根不同提取物镇痛抗炎作用的研究[J]. 今日药学, 2017, **27**(7): 441-443; 450.
- [23] 胡松. 复方鹰不泊对环磷酰胺免疫抑制小鼠血清 IFN- γ 、IL-2 及血 T 淋巴细胞亚群影响的研究[D]. 长沙: 湖南中医学院, 2004.
- [24] 何欣怡, 何浩. 一种用于治疗肝硬化的中药组合物: CN111 759 968A[P]. 2020-10-13.
- [25] 吴晓华, 田素英, 郭巧玲. 箬欖根不同提取物降酶退黄作用研究[J]. 中国药业, 2017, **26**(21): 18-20.
- [26] 李龙飞, 黄芝瑛, 张颖丽, 等. 镇痛药潜在依赖性及其非临床安全性评价研究进展[J]. 药物评价研究, 2023, **46**(12): 2 717-2 723.
- [27] 郑东森, 季晖, 胡庆华. 中药止痛作用的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2017, **26**(7): 782-786.
- [28] BOUYAHYA A, GUAOU GUAOU F E, EL-OMARI N, et al. Anti-inflammatory and analgesic properties of moroccan medicinal plants: Phytochemistry, *in vitro* and *in vivo* investigations, mechanism insights, clinical evidences and perspectives[J]. *J. Pharm. Anal.*, 2022, **12**(1): 35-57.

锂离子电池稳定金属锂粉预锂化策略研究进展

静若盈, 侯果林, 杨井玉, 荣峻峰*

(中石化石油化工科学研究院有限公司, 北京 100083)

摘要:随着经济社会全面绿色转型和新能源汽车产业的蓬勃发展,人们对具有高能量密度的先进锂离子电池产生了巨大需求。然而,锂离子电池在首次充放电过程中,由于固体电解质界面(SEI)膜和不可逆产物的生成会产生巨大的初始活性锂损失,降低了电池的能量密度,严重阻碍了其商业应用。预锂化使电极材料提前接触额外的活性锂源,补偿其在首次循环过程中造成的活性锂损失,是目前提高锂离子电池首效和能量密度的最有效的手段。稳定化金属锂粉末(SLMP)预锂化具有超高的预锂容量,并且预锂工艺简单,是最常用的预锂化方法。综述了SLMP预锂化方法的研究进展,分析其优势及挑战,并展望其未来发展方向,为稳定金属锂粉在预锂化及锂粉稳定化处理等方面的进一步研究提供思路和启发,为提高锂离子电池的首次库伦效率和能量密度提供参考。

关键词:锂离子电池;负极;预锂化;稳定金属锂粉;锂损失

中图分类号:TM912 **文献标识码:**A **文章编号:**0258-3283(2024)07-0066-09

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2024.0125

Research Progress on Prelithiation Strategies for Stable Metal Lithium Powder in Lithium-ion Batteries JING Ruoying, HOU Guo-lin, YANG Jing-yu, RONG Jun-feng* (Sinopec Research Institute of Petroleum Processing Co., Ltd., Beijing 100083, China)

Abstract: As the economy and society undergo a comprehensive green transformation and the new energy vehicle industry experiences vigorous growth, there arises a significant demand for advanced lithium-ion batteries (LIBs) with high energy density. However, during the initial charge-discharge process of LIBs, substantial initial lithium loss occurs due to the formation of the solid electrolyte interface (SEI) film and irreversible products, leading to a reduction in the energy density of the battery and posing a severe hindrance to its commercial applications. Pre-lithiation, involving the early exposure of electrode materials to additional active lithium sources to offset the active lithium loss incurred during the first cycle, stands as the most effective means to enhance the initial coulombic efficiency (ICE) and energy density of LIBs. Notably, stabilized lithium metal powder (SLMP) pre-lithiation exhibits an ultra-high pre-lithiation capacity and a straightforward pre-lithiation process, rendering it the most commonly employed pre-lithiation method. This paper provided a comprehensive review of the research progress in SLMP pre-lithiation methods, conducted an analysis of their advantages and challenges, and offered insights into future development directions. The paper aims to provide guidance and inspiration for further research on stabilizing lithium metal powder in pre-lithiation and lithium powder stabilization treatments, and to serve as a reference for enhancing the ICE and energy density of LIBs.

Key words: lithium-ion battery (LIB); anode; prelithiation; stable lithium metal powder (SLMP); lithium-ion loss

锂离子电池因其高能量密度、低自放电率、高工作电压及无记忆效应等优点,成为目前最具前景、应用最广泛的储能技术之一^[1]。通常,商用锂离子电池是由负极石墨与含锂的正极层状过渡金属氧化物(如 LiCoO_2 、 $\text{Li}(\text{CoMnNi})\text{O}_2$ 等)或橄榄石型材料(如 LiFePO_4)所构成。随着经济社会全面绿色转型和新能源汽车产业的蓬勃发展,锂离子电池中的传统石墨负极因其有限的容量($372\text{ mA}\cdot\text{h/g}$),难以满足新兴市场需求。因此,提升锂离子电池的能量密度和循环寿命刻不容缓。锂离子电池的能量密度与正负极材料密切相关,如高镍三元正极材料^[2]、硅基负极材料^[3],被认为是高能量密度锂离子电池的理想候选材料。但这些高容量正负极材料在表现出更优异的

锂存储容量和循环耐久性的同时,也面临着较大初始活性锂损失的挑战,导致首次库伦效率(ICE)下降,降低了全电池的能量密度^[4]。

受限于正极材料的理论容量,锂离子电池能量密度的提升较大程度上依赖于负极材料。而负极材料面临着循环性能差、首效较低的缺点,预锂

收稿日期:2024-03-01;网络首发日期:2024-04-17

作者简介:静若盈(1998-),女,吉林长春人,硕士生,主要研究方向为锂离子电池硅氧阳极预锂化。

通讯作者:荣峻峰, E-mail: rongjf.ripp@sinopec.com。

引用本文:静若盈,侯果林,杨井玉,等.锂离子电池稳定金属锂粉预锂化策略研究进展[J].化学试剂,2024,46(7):66-74。

化技术是解决这些问题的有效手段。目前负极预锂化方法主要有化学预锂化、电化学预锂化、添加剂预锂化、SLMP 预锂化,其中 SLMP 预锂化具有超高的预锂化容量,并且操作简便、工艺简单,是最常用的预锂化方法。本文综述了稳定化金属锂粉末(SLMP)预锂化方法的研究进展,分析其优势及挑战,并对其展望未来发展方向,为稳定金属锂粉在预锂化及锂粉稳定化处理等方面的进一步研究提供思路和启发,为提高锂离子电池的首次库伦效率和能量密度提供参考。

1 负极首次库伦效率较低根源

锂离子电池中,全部的锂源都来自正极材料中的锂,如果负极材料的首效降低,表明有更多的活性锂损失,降低了全电池的可逆容量,进而降低了全电池的能量密度,并且正极材料通常价格比负极材料更昂贵,首效的降低会增加正极材料的用量,造成成本的提高。负极的不可逆锂损失主要来自以下 3 个方面:SEI 的形成、材料的体积变化和缺陷部位。

1.1 SEI 引起的锂损失

SEI 是由有机化合物(乙烯二碳酸锂(LEDIC)、聚碳酸酯(PC)等)和无机化合物(LiF 、 Li_xO 、 Li_2CO_3 等)组成的固体电解质界面膜^[5]。SEI 膜具有离子导电性,这避免了负极和电解质的直接接触,还能防止电解质过度分解。然而,常用的电解质在负极表面的低电位下是热力学不稳定的,并且负极和电解质之间的界面反应以及电解质分解是不可逆的^[6]。负极表面 SEI 膜的形成需要消耗正极的活性锂,导致首次循环时全电池不可逆容量较大。如图 1a 所示,负极在与酯基电解液接触后,所形成的 SEI 膜的无机成分与负极先相邻,而在第一次循环后,有机成分与电解液相邻。有机层中的成分(例如 LEDIC)不稳定,会溶解到电解质中,随着循环重复分解和溶解,直到形成更稳定的组分,导致锂离子消耗也将持续到稳定的 SEI 形成,降低了电池首次和前几次循环的库伦效率,对循环稳定性也有一定影响。

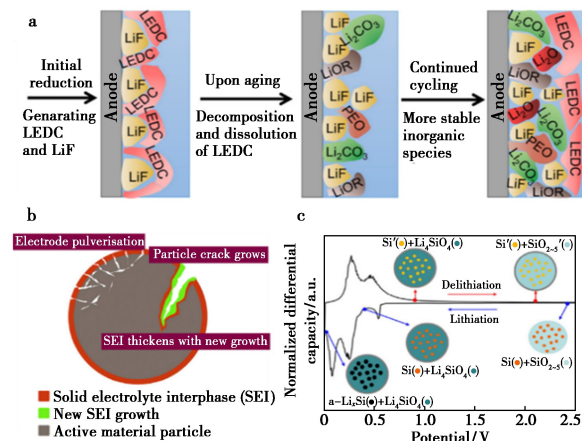
1.2 材料的体积变化引起的锂损失

许多负极材料(如 Si、Sn、Fe、Mn 基等)在循环过程中体积变化较大,负极表面的 SEI 膜不断破裂、重建,导致 SEI 膜形成消耗更多的活性锂,如图 1b 所示。因此,这些材料的首次库伦效率普遍低于石墨基负极^[7]。同时,以硅负极为典型代

表,在锂化过程中形成 $\text{Li}_{15}\text{Si}_4$ 合金,导致硅负极体积膨胀,致使电极表面和内部产生锂浓度差,锂可能扩散到无法在后续进行脱锂的位置,因此在每个循环中会有一小部分沉积的锂离子残留在电极中,造成“死锂”^[8]。有研究表明,硅负极中锂残留的影响约占第一个循环初始锂损失的 30%,并导致后续循环中硅负极容量的加速衰减^[9]。

1.3 材料缺陷部位的锂损失

活性材料的脱嵌锂过程理论上可逆的。然而,由于形成高度稳定的锂化合物或与缺陷位点的原子形成强键合,一些锂离子在第一次锂化后可能无法脱锂。界面和晶界处会存在大量缺陷,尤其是在硅基合金颗粒中^[10]。大量的锂储存在缺陷或杂原子上,无法再次释放,导致大量的锂损失和较低的首效。锂和活性氧之间的不可逆反应是锂损失的另一个来源。在 SiO_x 或其他含氧材料中, Li_4SiO_4 基质的形成可能发生在 $\text{Li}_{15}\text{Si}_4$ 的形成之前^[11],如图 1c 所示。这些化合物的脱锂发生在相对较高的电压下,这超出了锂离子电池的典型循环范围^[11],导致这部分的锂离子不可逆地损失。然而,像 Li_4SiO_4 这样的非活性基体能够通过机械应力抑制活性硅的体积膨胀并促进锂离子传导,从而可以显著减小体积膨胀。



a. SEI 层的形成过程^[6]; b. 硅电极失效期间锂损失的示意图^[12]; c. SiO_x 负极在首次脱嵌锂过程中的微分容量曲线及相应变化^[11]

图 1 负极不可逆锂损失的相关示意图

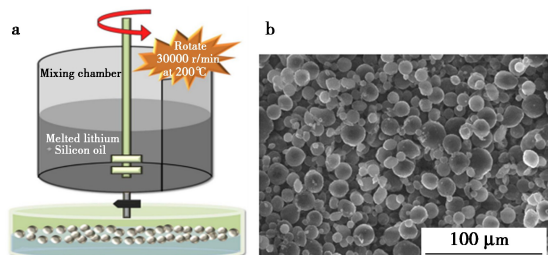
Fig.1 Schematic diagram of irreversible lithium loss in the negative electrode

2 稳定金属锂粉末(SLMP)预锂化

锂离子是锂离子电池中的电荷载体,锂离子

的消耗直接导致可逆容量降低^[10]。不稳定 SEI 的形成、“死锂”的产生和循环时电极的体积变化将在后续循环中进一步消耗锂。因此,消除活性锂损失是提升锂离子电池能量密度的关键,预锂化补锂策略是缓解活性锂损失、提高首效和能量密度的最有前途的举措之一^[13]。预锂化是指在锂离子电池充放电之前,电极极片或电极材料预先接触额外锂源,在充放电过程中释放额外锂来补偿活性锂损失,达到提高首效、能量密度和循环性能的目的^[14,15]。

SLMP 预锂化具有超高的预锂化容量,并且操作简便、工艺简单,是最常用的预锂化方法。SLMP 是典型的负极预锂化添加剂,是由美国 FMC 公司开发的商业产品^[16],具有超高的预锂容量^[3]。SLMP 是通过熔融分散和液滴乳化技术制备而来(图 2a),由 97% 的内核金属锂和 3% 的薄 Li_2CO_3 外部保护层组成(图 2b)。Xiang 等^[17]利用透射电子显微镜(TEM)的原位探测技术,对其进行了详细的机电研究,证实了该颗粒的高导电锂核(电导率约为 10^{-6} S/cm),被绝缘的 Li_2CO_3 壳层很好地密封, Li_2CO_3 外层可以有效隔离空气中的水分和氧气,使 SLMP 颗粒可以在干燥空气中安全地处理,极大的降低了金属锂应用带来的安全问题。



a.液滴乳化技术制备 SLMP^[18]; b.SLMP 的 SEM 图像^[18]

图 2 SLMP 的制备及形貌图

Fig.2 Preparation and morphology of SLMP

SLMP 预锂化负极需要在电池组装之前,将 SLMP 颗粒均匀地涂敷在电极表面,压缩电极以打破 Li_2CO_3 壳层,使新鲜的锂金属暴露在负极材料中,以完成 SLMP 的活化。暴露的 Li 和负极颗粒之间自发地发生电化学反应,从而产生锂化负极。但在干燥状态下 SLMP 预锂化只发生在材料表面,内部的材料并没有被锂化,所以通常需要结合电解液来使预锂化更加均匀^[19]。

SLMP 具有非常高的预锂化容量(3 623 $\text{mA}\cdot\text{h/g}$),远高于富锂正极和牺牲锂盐所能提供

的容量,并且将 SLMP 引入锂离子电池不会产生显著的额外气体,因此 SLMP 补偿负极的高不可逆容量比其他方法更有效^[20]。SLMP 通常可以通过滴注法、气刷法、浆料法等方式引入到负极系统中,如图 3 所示。

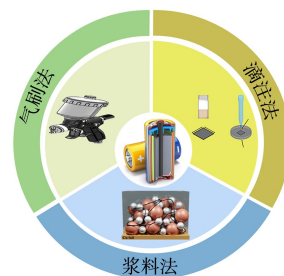


图 3 SLMP 预锂化方式总结

Fig.3 Summary diagram of SLMP prelithiation method

2.1 滴注法

滴注法是指将 SLMP 添加到有机溶剂中形成悬浮液,使用可调滴管或微量移液器将悬浮液滴注到负极表面上,然后对 SLMP 进行加压活化,破坏 SLMP 表面的钝化 Li_2CO_3 外层,使内部金属锂与负极直接接触进行预锂化。

Zhao 等^[21]使用 SLMP 对微米级 SiO 复合电极进行预锂化,处理后使 SiO/NMC 全电池的首效从原始的 48% 提高到大约 90%,100 次循环后容量保持率在 80% 以上,从而提高了全电池的能量密度。但是这样直接负载在干燥的负极表面进行原位预锂化会导致接触点局部过锂化,而活性材料内部并没有预锂化,导致预锂化不均匀。

为了使 SLMP 更好地分散在负极表面,Forney 等^[22]将 SLMP 粉末添加到甲苯中制备 3 wt% SLMP 悬浮液,然后使用微量移液器将 10 μL SLMP/甲苯悬浮液滴注到负极表面(图 4a),压力激活后 SLMP 预锂化的负极实现了目标容量,并消除了 20%~40% 的初始不可逆容量损失(图 4b),证明使用 SLMP 对大表面积 of 的负极进行预锂化处理是一种可行的方法。然而,使用 SLMP-甲苯作为预锂化试剂并不理想,因为在使用期间必须摇动或搅拌该不稳定悬浮液。

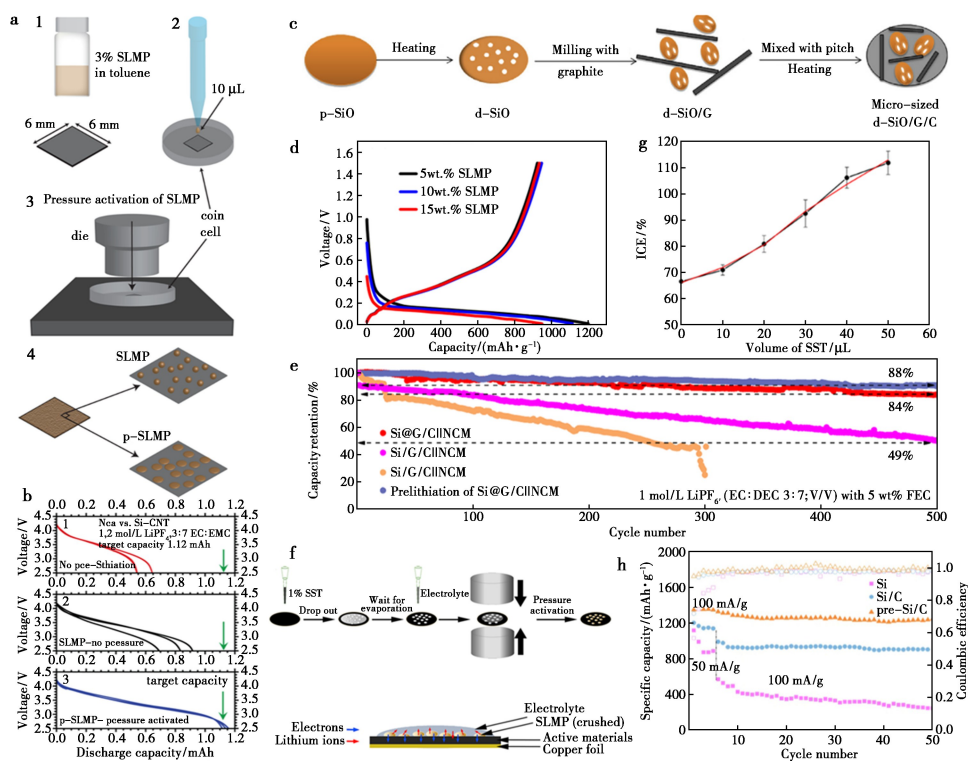
Pan 等^[23]制备了微米级 D-SiO/G/C 复合硅基材料(图 4c),将 SLMP/正己烷悬浮液滴入硅基负极,并对极片进行辊压激活。如图 4d 所示,通过精确调整 SLMP 的添加量,可以有效控制首效的提升,其中涂有 10 wt% SLMP 的电极初始可逆容量为 947 $\text{mA}\cdot\text{h/g}$,200 次循环后容量保持率为 95%,呈现出良好的循环稳定性。类似的, Bai

等^[24]采用滴注 SLMP/己烷悬浮液的方式预锂化 Si@G/C 负极。经过预锂化处理和进一步的界面改性,面积容量为 $4.4 \text{ mA} \cdot \text{h}/\text{cm}^2$ 的 Si@G/C 负极在 0.5 C 下实现了高可逆循环,体积膨胀减小了 23%。此外,在中试中经预锂化后的 Si@G/C-NCM 全电池配置实现了超过 500 次循环的稳健可循环性(容量保持率 88%)和 0.5 C 下 $301.3 \text{ W} \cdot \text{h}/\text{kg}$ 的高能量密度,如图 4e 所示。

由于 SLMP 的密度低于甲苯和己烷,直接混合会导致 SLMP 集中浮到溶剂表面,仍然避免不了 SLMP 分散不均的问题,为进一步提高 SLMP 的预锂均匀性,Huang 等^[25]额外添加了丁苯橡胶(SBR),将其与 SLMP、甲苯混合配制悬浮液(SST),作为预锂化试剂对 SiO 负极预锂化,如图 4f 所示。SLMP 作为预锂化试剂的活性成分,SBR 的结构特征可为 SLMP 的分散提供良好的附着

性,以改善预锂化效果。通过控制温度以及 SLMP 的滴加量来调节预锂化程度,可以有效减少不可逆容量损失,使电压平台降低并在 20 MPa 的优化压力下将 SiO 电极的首效从 66% 提高至 75%~120% (图 4g)。Liao 等^[26]将 SLMP 分散在含 SBR 和 PS 的二甲苯溶液中配制悬浮液,预锂化生物质衍生的 Si/C 复合材料,将其首效提升至 95.1%,50 次循环的可逆容量为 $1247.8 \text{ mA} \cdot \text{h}/\text{g}$,容量保持率为 92.4% (图 4h)。该生物质硅材料储锂性能的提高主要归功于预锂化过程中形成的缓冲碳层和稳定的 SEI 膜,减少了材料内部的裂纹,保证了预锂化 Si/C 电极在脱嵌锂过程中的结构完整性。

滴注法具有良好的均匀性,但是通常会使用一些有毒性和挥发性的有机试剂,吸入或皮肤接触会对人体造成不同程度的危害。



a.滴注 SLMP-甲苯悬浮液及高压激活 SLMP 示意图^[22]; b.未预锂化(1)、SLMP 预锂化(2)、压力激活 SLMP 预锂化(3) 3 种电池的首次放电电压曲线^[22]; c.微米级 d-SiO/G/C 复合材料的制备工艺^[23]; d.不同质量比 SLMP 预锂化 d-SiO/G/C 的首次循环电压曲线^[23]; e.预锂化-Si@G/C||NCM、Si/G/C||NCM、Si/G||NCM 全电池在 0.5 C 下的容量保持率^[24]; f.SiO 电极预锂化过程示意图(上); 压力激活后锂离子和电子的迁移路径(下)^[25]; g.使用不同体积($0 \sim 50 \mu\text{L}$) SST 的 SiO 电极的初始库仑效率^[25]; h.Si、Si/C、预锂化 Si/C 负极的循环性能^[26]

图 4 滴注法的相关示意图

Fig.4 Related schematic diagrams of drip method

2.2 气刷法

基于滴注法,Cassel 等^[27]提出了一种更实用

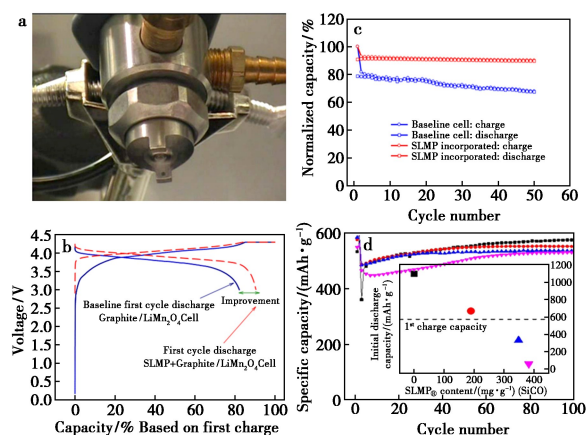
的 SLMP 涂敷方法,即气刷法。在干燥气氛下,用商用喷枪(图 5a)将 SLMP 的悬浮液均匀地喷涂

在电极表面,溶剂蒸发后用研杵手动将粉末滚压破碎至整个电极。该方法使得 SLMP 能够更均匀地分散在电极表面上。

Li 等^[20]用喷涂 SLMP 的方法处理石墨/尖晶石 LiMn_2O_4 电池体系,使其不可逆容量显著降低,首效由 82% 提升至 91%,如图 5b 所示。另外,在 50 次循环后,放电容量损失从 14.3% 降至 1.3% (图 5c),电池循环性能得到明显提高,这归因于 SLMP 可以有效清除系统中水分和其他酸性杂质,类似的改进也会出现在任何类型的负极材料中,并且随着下一代具有高容量材料的使用将变得更加明显。

Marinaro 等^[28]合成了一种高硅含量的硅碳复合材料,用喷枪将 SLMP-甲苯悬浮液均匀施加在电极表面,预锂化后电极的有效容量 C_{eff} 明显增加(高达 $900 \text{ mA} \cdot \text{h/g}$)。Tahir 等^[29]发现黏结剂 PVDF 使硅基负极活性材料颗粒粘附性变差,导致 SLMP 在电极上辊压时频繁分层,故改用锂化聚丙烯酸(LiPAA)作为黏结剂来改善 SLMP 分散性,显著增加了机械电极稳定性,即使使用更多的 SLMP 也可容易实现锂化(图 5d),实现了 $2\,528 \text{ mA} \cdot \text{h/g}$ 的初始容量。

气刷喷涂法相比于滴注法,在工业上更具有实用性,可以与现有电池制造工艺兼容,但还是不可避免地用到有机试剂,对人体产生一定危害。



a. 喷射 SLMP 悬浮液的喷嘴^[28]; b. 石墨/ LiMn_2O_4 全电池的第一次循环库伦效率改进^[20]; c. 石墨/ LiMn_2O_4 全电池的循环性能改进^[20]; d. 羧酸硅衍生的碳氧化硅已成功用地用大量 SLMP 进行预锂化^[28]

图 5 气刷法的相关示意图

Fig.5 Related schematic diagrams of spraying method

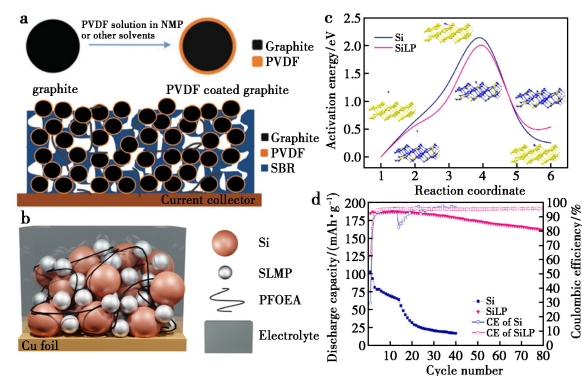
2.3 浆料法

浆料法可以使用标准浆料涂布技术将 SLMP

掺入到负极中,SLMP 通过与液体电解质接触而被激活,提供锂离子以形成 SEI 层,并且该过程快速且可控^[30]。

由于 SLMP 与锂离子电池大多数传统的极性溶剂不兼容,例如 N-甲基吡咯烷酮(NMP)、二甲基乙酰胺(DMA)和二甲基甲酰胺(DMF),因此 Wang 等^[31]提出丁苯橡胶-聚偏二氟乙烯(SBR-PVDF)黏结剂系统,该系统表现出与 SBR 基电极相当的机械性能和与传统 PVDF 基电极相当的电池性能。首先将活性材料用 PVDF 包覆形成复合材料,然后与 SLMP、导电炭黑、SBR 混合分散在非极性溶剂甲苯或己烷中,从而将 SLMP 成功预置在这种由特殊浆料制得的电极中,如图 6a 所示。SLMP 中的锂有助于 SEI 的形成,从而提高了首效,然而在该方法中,所有电极制备过程均需在干燥空气气氛中进行,这不可避免地增加了制造成本。

Jang 等^[32]将硅与 SLMP 混合,以实现不需要碳添加剂的 SiLP 互补复合负极(图 6b)。当调整 Si 与 SLMP 的质量比为 1:1 时,浆料中的 SLMP 将均匀地进行锂化,并且不会导致局部过量锂化。如图 6c 所示, SiLP 表现出比裸 Si 电极更低的活化能,说明 SiLP 更加亲锂, Li^+ 更容易吸附到 SiLP 复合负极上,动力学上 SiLP 具有更快速的 Li^+ 迁移和扩散速率。由于 SLMP 的使用降低了负极电位,导致在 SEI 形成期间更容易分解电解质,所以在电解质分解之前添加氟化聚合物 PFOEA,通过紫外固化在整个电极中形成稳定的 LiF 层,使电解质和 Li^+ 损失最小化。如图 6d 所示,相较于首



a. PVDF 包覆石墨层压示意图^[31]; b. SiLP 负极组成示意图^[32]; c. Li 原子在负极表面合金化过程中 Si 和 SiLP 的活化能分布^[32]; d. 0.1 C 时 NCM/Si 和 NCM/SiLP 全电池的循环容量和库伦效率曲线^[32]

图 6 浆料法的相关示意图

Fig.6 Related schematic diagrams of slurry method

效约为 46% 的 Si 负极, SiLP 具有更高的首效约为 70%。在 NCM/SiLP 全电池中, 反应平台电压范围增加, 充放电曲线与锂金属相似, 在 80 次循环后 NCM/SiLP 全电池具有 87% 的容量保持率。

SLMP 与材料混合形成复合负极, 从另一个角度也可将其视为对金属锂负极的改性。采用具有较高孔隙率的锂粉作为活性材料, 所制备的锂金属电极本质上具有较低的体积膨胀^[33], 为解决直接采用金属锂负极形成锂枝晶等问题提供了一种新的思路。

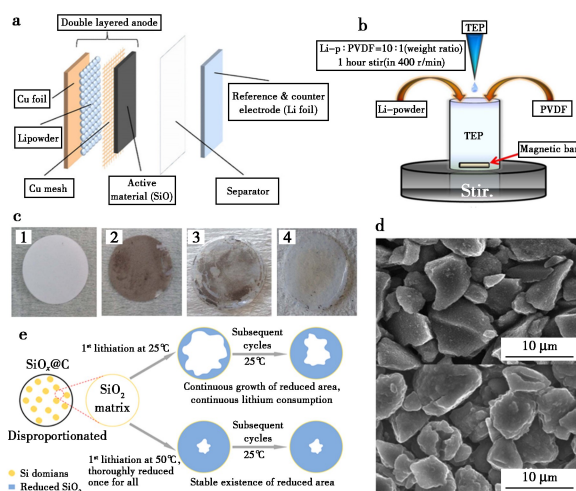
2.4 其他方法

为了更好地预设锂源, Seong 等^[34]设计了一种 SiO 和 SLMP 双层负极 (DLA) 的电极结构。将 SLMP 乳化到碳酸二甲酯 DMC 中, 通过流延法将其涂敷到铜箔上, 并将其放置在 SiO 电极的背面, 其中 SiO 电极是使用铜网作为集流体通过刮刀法制备的, 如图 7a 所示。这种 DLA 电池的首效超过 100%, 循环 20 次后容量仍保持在 700 mA·h/g, 但铜网的使用和 SLMP 的消耗会显著增加涂层厚度, 锂粉层的总宽度达到 13.7 mm。

有趣的是, Zeng 等^[35]尝试采用真空沉积技术将 4~8 mm 的 SLMP 薄膜沉积到微孔聚丙烯隔膜 (PP) 上, 用来补偿负极固有的不可逆容量。Hwang 等^[19]设计了一种制造成本低的 SLMP 涂层方法, 将隔膜的一侧浸入 SLMP 的浆料 (SLMP 与磷酸三乙酯 TEP) 中 (图 7b)。纯隔膜电池的放电容量为 1019.3 mA·h/g, 首次循环不可逆容量损失率为 33.6%, 而含锂涂层隔膜的电池表现出 1334.2 mA·h/g 的放电容量和 11.2% 的首次循环不可逆容量损失率。通过比较纯隔膜电池和含锂涂层隔膜电池的电化学数据, 并观察锂涂层隔膜的形态变化 (图 7c), 证明了隔膜上的锂涂层可以作为有效的锂源储备, 有助于减少首次不可逆的容量损失。

此外, Nguyen 等^[36]发现高负载 SLMP 的预锂化只能增加最初的容量, 而在后续循环中会导致容量加速衰减, 这种现象可能归因于锂硅合金中富锂相的生成, 也可能为了充分利用 Si 的高容量而使用更多的 SLMP, 从而使锂离子扩散受到影响。Entwistle 等^[37]发现 SiO_x 材料中的 SiO₂ 基体将在电池数十个循环中发生连续还原反应, 导致 SiO_x 负极遭受了百分之几十的锂消耗, 相当于 ICE 的消耗量, 导致全电池容量发生不可逆的恶化。基于此, Sun 等^[38]研究了 SiO_x 负极在 SLMP

过容量预锂化后的后续库仑效率 SCE。由于初次充放电后负极表面出现锂金属沉积, 这不仅会导致不可逆的性能衰减, 而且还有严重的安全隐患, 所以提出了过容量预锂化后进行高温初始锂化的策略, 如图 7e 所示。50 °C 初始锂化后, SiO_x 的 SiO₂ 基体被深度还原。一方面, 后续循环过程中 SiO₂ 持续还原导致 Li⁺ 消耗有所降低, 从而提高相关 SCE。另一方面, 更深度的还原会释放出额外的活性 Si, 这有助于提升后续循环的可逆容量。此外, 高温锂化条件下形成的 SEI 往往更加致密、光滑, 对提高循环稳定性有积极作用。



a. SiO/SLMP 双层负极电池示意图^[34]; b. 制备 SLMP 浆料示意图^[19]; c. 纯隔膜 (1)、锂涂敷隔膜 (2)、循环 1 次 (3) 和循环 10 次后 (4) 的示意图^[19]; d. 循环前 (上) 和 100 次循环后 (下) 电极的 SEM 图像^[19]; e. SiO_x@C 初始高温锂化的示意图^[38]

图 7 其他方法的相关示意图

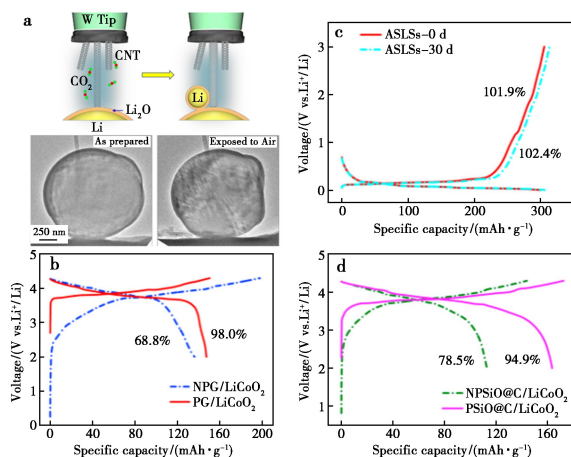
Fig.7 Related schematic diagrams of other methods

3 金属锂粉稳定化处理

尽管 SLMP 在干燥的空气中使用是安全的, 但其粒径较小, 在储运、取用时难以控制, 仍然存在安全隐患, 还需对金属锂粉稳定化做进一步的研究。

SLMP 在空气中的稳定性得益于惰性外层对金属锂内核的保护, 研究人员也在与之相似的材料方面做出了研究。如图 8a 所示, Peng 等^[39]采用电化学方法在 CO₂ 气氛下制备了空气稳定锂球 (ASLSs), 也呈现出金属锂核和 Li₂CO₃ 壳层的核壳结构, 几乎不溶于水, 室温下也不与空气中的氧和氮反应, 能稳定保持其核壳结构, 其电化学行为与金属锂相似。将毫克级 ASLSs 电镀在铜箔上用作负极, 与纯锂电极和石墨电极相比, ASLSs

电极具有更好的容量保持能力,尤其是在第一个循环中,这是因为 Li_2CO_3 浓度较高的 SEI 层增强了稳定性,并能辅助锂离子扩散,提高了容量保持能力。Li 等^[40]用电化学沉积的方式制备了内核金属锂、壳层 LiF/LiO_2 的超细空气稳定锂球 (ASLSs)。通过控制沉积时间与电流密度,调控 ASLSs 的尺寸大小在 $0.5 \sim 3 \mu\text{m}$ 范围内,增强了其预锂化均匀性。将 ASLSs 暴露于湿度为 10% 的空气中 30 d 后,预锂化石墨负极的容量未出现明显衰减,如图 8c 所示。预锂化石墨和 SiO 负极的首效均有大幅提升,如图 8d、8e 所示。Heine 等^[41]使用有机包覆锂粉 (CLiP) 作为锂箔电极的替代品,由于锂粉的高表面积,电极表面上有效电流密度明显较低,使循环过程中电解质分解和相关 SEI 形成较少,从而抑制锂枝晶形成。另外,在电极制备过程中能够精确控制锂粉的负载量,避免锂过量,提升了电池的安全性。



a. 二氧化碳环境中生成空气稳定锂球 ASLSs 示意图^[39]; b. 所制备的 ASLSs 和暴露空气中 30 min 后的形貌^[39]; c. 未暴露的 ASLSs 与暴露在 10% 湿度空气中 30 d 的 ASLSs 预锂化石墨电极的首次循环电压曲线^[40]; d. 未预锂化石墨 (NPG) 和 ASLSs 预锂化石墨 (PG) 负极以及 LiCoO_2 正极 (NPG/ LiCoO_2 和 PG/ LiCoO_2) 的全电池的首次循环恒流充电/放电电压曲线^[40]; e. 预锂化 SiO (NPSiO@C) 和 ASLSs 预锂化 SiO (PSiO@C) 负极以及 LiCoO_2 正极 (NPSiO@C/ LiCoO_2 和 PSiO@C/ LiCoO_2) 的全电池的首次循环恒流充电/放电电压曲线^[40]

图 8 金属锂粉稳定化处理的相关示意图

Fig.8 Related schematic diagrams of stabilization treatment of lithium metal powder

目前针对金属锂粉稳定化的研究略少,但与金属锂箔、金属锂负极的稳定保护原理相通,可以借鉴关于金属锂的稳定处理方法,可以从表面改性^[42-44]、惰性材料包覆^[45]、表面构建人工惰

性 SEI 层^[46,47]、惰性固态电解质^[48,49] 等方面进行研究。

4 结论与展望

随着社会新兴市场需求的增加,开发高能量密度电池迫在眉睫,而巨大的初始锂损失严重阻碍了其商业应用。SLMP 预锂化通过加入活性锂源,补偿首次充放电过程中产生的活性锂损失,因其预锂容量高、工艺简单、容易引入现有的电池制造工业体系而受到广泛关注,但仍有以下几个方面的问题需要进一步研究。

(1) 稳定金属锂粉制备工艺较为复杂、成本高,仍需开发方便且经济的方法。

(2) 稳定金属锂粉预锂化均匀性较差,即使采用滴注法或气刷喷涂法引入 SLMP,也仍然存在预锂不均的问题,仍需进一步优化。

(3) 目前为止,对于预锂化的研究大多集中在首效等关键参数上,但预锂化过程中深入的反应机理以及相应的影响尚未完全明确。只有充分了解预锂化机理,才能可控地优化预锂过程,补偿活性锂损失的同时在材料表面生成更稳定、致密、均匀的 SEI。

(4) 预锂化的安全性在商业电池制造中至关重要。尽管稳定金属锂粉末在干燥的空气中使用是安全的,但 SLMP 粒径较小,难以控制,在存储、运输、取用方面仍然存在安全隐患。

(5) 此外,对于金属锂粉的稳定化处理,可以借鉴原理相通的金属锂、锂箔的稳定化方法进行研究,未来需要科研人员为之努力。

参考文献:

- [1] CHEN S, WANG Z, ZHANG M, et al. Practical evaluation of prelithiation strategies for next-generation lithium-ion batteries[J]. *Carbon Ener.*, 2023, **5**(8): 323.
- [2] ZHANG H, CEN T, TIAN Y, et al. Synthesis of high-performance single-crystal $\text{LiNi}_{0.8}\text{Co}_{0.1}\text{Mn}_{0.1}\text{O}_2$ cathode materials by controlling solution super-saturation[J]. *J. Power Sources*, 2022, **532**: 231-037.
- [3] 杨井玉, 侯果林, 静若盈, 等. 锂离子电池硅基阳极预锂化研究进展[J]. *化学试剂*, 2023, **45**(5): 120-129.
- [4] SUN L, LIU Y, SHAO R, et al. Recent progress and future perspective on practical silicon anode-based lithium ion batteries[J]. *Energy Storage Mater.*, 2022, **46**: 482-502.
- [5] RAMASUBRAMANIAN A, YURKIV V, FOROOZAN T, et al. Lithium diffusion mechanism through solid-electro-

- lyte interphase in rechargeable lithium batteries [J]. *J. Phys. Chem. C*, 2019, **123**(16): 10 237-10 245.
- [6] HEISKANEN S K, KIM J, LUCHT B L. Generation and evolution of the solid electrolyte interphase of lithium-ion batteries [J]. *Joule*, 2019, **3**(10): 2 322-2 333.
- [7] MADEC L, LEDEUIL J B, COQUIL G, et al. Cross-section Auger imaging: A suitable tool to study aging mechanism of conversion type electrodes [J]. *J. Power Sources*, 2019, **441**: 227 213.
- [8] REHNLUND D, LINDGREN F, BÖHME S, et al. Lithium trapping in alloy forming electrodes and current collectors for lithium based batteries [J]. *Energy Environ. Sci.*, 2017, **10**(6): 1 350-1 357.
- [9] MICHAN A L, DIVITINI G, PELL A J, et al. Solid electrolyte interphase growth and capacity loss in silicon electrodes [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, **138**(25): 7 918-7 931.
- [10] JIN L, SHEN C, WU Q, et al. Pre-lithiation strategies for next-generation practical lithium-ion batteries [J]. *Adv. Sci.*, 2021, **8**(12): 2 005 031.
- [11] CAO Y, DUNLAP R A, OBROVAC M N. Electrochemistry and thermal behavior of SiO_x made by reactive gas milling [J]. *J. Electrochem. Soc.*, 2020, **167**(11): 110 501.
- [12] EDGE J S, O'KANE S, PROSSER R, et al. Lithium ion battery degradation: What you need to know [J]. *PCCP*, 2021, **23**(14): 8 200-8 221.
- [13] BHUJBAL A V, NG K L, KHAZRAEI S, et al. Recent advances in prelithiation of silicon anode: Enhanced strategy for boosting practicability of Li-Ion battery [J]. *J. Electrochem. Soc.*, 2023, **170**(8): 080 506.
- [14] HAN D, XIANG S, CUNHA J, et al. Pre-lithiated silicon/carbon nanosphere anode with enhanced cycling ability and coulombic efficiency for lithium-ion batteries [J]. *J. Energy Storage*, 2024, **79**: 110 183.
- [15] LAI P, LIU C, SUN Z, et al. A highly effective and controllable chemical prelithiation of Silicon/Carbon/Graphite composite anodes for lithium-ion batteries [J]. *Solid State Ionics*, 2023, **403**: 116 415.
- [16] JARVIS C R, LAIN M J, YAKOVLEVA M V, et al. A prelithiated carbon anode for lithium-ion battery applications [J]. *J. Power Sources*, 2006, **162**(2): 800-802.
- [17] XIANG B, WANG L, LIU G, et al. Electromechanical probing of $\text{Li/Li}_2\text{CO}_3$ core/shell particles in a TEM [J]. *J. Electrochem. Soc.*, 2013, **160**(3): A415.
- [18] BÄRMANN P, MOHRHARDT M, FRERICHS J E, et al. Mechanistic insights into the pre-lithiation of silicon/graphite negative electrodes in “Dry State” and after electrolyte addition using passivated lithium metal powder [J]. *Adv. Ener. Mater.*, 2021, **11**(25): 2 100 925.
- [19] HWANG S W, YOON W Y. Effect of Li powder-coated separator on irreversible behavior of SiO_x -C anode in lithium-ion batteries [J]. *J. Electrochem. Soc.*, 2014, **161**(10): A1 753.
- [20] LI Y, FITCH B. Effective enhancement of lithium-ion battery performance using SLMP [J]. *Electrochem. Commun.*, 2011, **13**(7): 664-667.
- [21] ZHAO H, WANG Z, LU P, et al. Toward practical application of functional conductive polymer binder for a high-energy Lithium-ion battery design [J]. *Nano Lett.*, 2014, **14**(11): 6 704-6 710.
- [22] FORNEY M W, GANTER M J, STAUB J W, et al. Prelithiation of silicon-carbon nanotube anodes for lithium ion batteries by stabilized lithium metal powder (SLMP) [J]. *Nano Lett.*, 2013, **13**(9): 4 158-4 163.
- [23] PAN Q, ZUO P, MU T, et al. Improved electrochemical performance of micro-sized SiO -based composite anode by prelithiation of stabilized lithium metal powder [J]. *J. Power Sources*, 2017, **347**: 170-177.
- [24] BAI M, YANG L, JIA Q, et al. Encasing prelithiated silicon species in the graphite scaffold: An enabling anode design for the highly reversible, energy-dense cell model [J]. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2020, **12**(42): 47 490-47 502.
- [25] HUANG B, HUANG T, WAN L, et al. Pre-lithiating SiO anodes for lithium-ion batteries by a simple, effective, and controllable strategy using stabilized lithium metal powder [J]. *ACS Sustain. Chem. Eng.*, 2021, **9**(2): 648-657.
- [26] LIAO L, MA T, XIAO Y, et al. Enhanced reversibility and cyclic stability of biomass-derived silicon/carbon anode material for lithium-ion battery [J]. *J. Alloys Compd.*, 2021, **873**: 159 700.
- [27] CASSEL F, CHUA D, LANE M, et al. Implementation and effect of stabilized lithium metal powder on meso-carbon negative electrodes [J]. *ECS Transactions*, 2008, **11**(29): 157.
- [28] MARINARO M, WEINBERGER M, WOHLFAHRT-MEHRENS M. Toward pre-lithiated high areal capacity silicon anodes for Lithium-ion batteries [J]. *Electrochim. Acta*, 2016, **206**: 99-107.
- [29] TAHIR M S, WEINBERGER M, BALASUBRAMANIAN P, et al. Silicon carboxylate derived silicon oxycarbides as anodes for lithium ion batteries [J]. *J. Mater. Chem. A*,

- 2017, **5**(21): 10 190-10 199.
- [30] JARVIS C R, LAIN M J, GAO Y, et al. A lithium ion cell containing a non-lithiated cathode[J]. *J. Power Sources*, 2005, **146**(1): 331-334.
- [31] WANG L, FU Y, BATTAGLIA V S, et al. SBR-PVDF based binder for the application of SLMP in graphite anodes[J]. *RSC Advances*, 2013, **3**(35): 15 022-15 027.
- [32] JANG E, RYU S, KIM M, et al. Silicon-stabilized lithium metal powder (SLMP) composite anodes for fast charging by in-situ prelithiation[J]. *J. Power Sources*, 2023, **580**: 233 326.
- [33] 刘崇武, 姚思澄, 杜月秀, 等. 稳定化锂粉/石墨复合负极的合成与性能表征[J]. *电源技术*, 2019, **43**(5): 750-752; 771.
- [34] SEONG I W, YOON W Y. Electrochemical behavior of a silicon monoxide and Li-powder double layer anode cell [J]. *J. Power Sources*, 2010, **195**(18): 6 143-6 147.
- [35] ZENG S, MOSES P R. High energy Li-ion rechargeable battery using thin lithium film composite separator[J]. *J. Power Sources*, 2000, **90**(1): 39-44.
- [36] NGUYEN Q A, HARIDAS A K, TERLIER T, et al. Prelithiation effects in enhancing silicon-based anodes for full-cell lithium-ion batteries using stabilized lithium metal particles[J]. *ACS Appl. Ener. Mater.*, 2023, **6**(10): 5 567-5 579.
- [37] ENTWISTLE J E, BOOTH S G, KEEBLE D S, et al. Insights into the electrochemical reduction products and processes in silica anodes for next-generation lithium-ion batteries[J]. *Adv. Ener. Mater.*, 2020, **10**(43): 2 001 826.
- [38] SUN Q, LI J, HAO C, et al. Focusing on the subsequent coulombic efficiencies of SiO_x : Initial high-temperature charge after over-capacity prelithiation for high-efficiency SiO_x -based full-cell battery[J]. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2022, **14**(12): 14 284-14 292.
- [39] TINGTING Y, PENG J, QIUNAN L, et al. Air-stable lithium spheres produced by electrochemical plating[J]. *Angew. Chem.*, 2018, **130**(39): 12 932-12 935.
- [40] LI X, LI Y, TANG Y, et al. Air stable lithium microspheres prelithiation reagents for Li-ion batteries synthesized via electroplating[J]. *J. Power Sources*, 2021, **496**: 229 868.
- [41] HEINE J, KRÜGER S, HARTNIG C, et al. Coated lithium powder (CLiP) electrodes for Lithium-metal batteries[J]. *Adv. Ener. Mater.*, 2014, **4**(5): 1 300 815.
- [42] HAN Y, FANG R, LU C, et al. LiF-rich interfacial protective layer enables air-stable Lithium metal anodes for dendrite-free Lithium metal batteries[J]. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2023, **15**(26): 31 543-31 551.
- [43] HAN B, ZOU Y, KE R, et al. Stable Lithium metal anodes with a GaO_x artificial solid electrolyte interphase in damp air[J]. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2021, **13**(18): 21 467-21 473.
- [44] CHEN T, MENG F, ZHANG Z, et al. Stabilizing lithium metal anode by molecular beam epitaxy grown uniform and ultrathin bismuth film[J]. *Nano Energy*, 2020, **76**: 105 068.
- [45] YE M, JIN X, NAN X, et al. Paraffin wax protecting 3D non-dendritic lithium for backside-plated lithium metal anode[J]. *Energy Storage. Mater.*, 2020, **24**: 153-159.
- [46] WU H, YAO Z, WU Q, et al. Confinement effect and air tolerance of Li plating by lithiophilic poly(vinyl alcohol) coating for dendrite-free Li metal batteries[J]. *J. Mater. Chem. A*, 2019, **7**(39): 22 257-22 264.
- [47] XIAO Y, XU R, YAN C, et al. Waterproof lithium metal anode enabled by cross-linking encapsulation[J]. *Sci. Bull.*, 2020, **65**(11): 909-916.
- [48] LIU T, FENG X L, JIN X, et al. Protecting the Lithium metal anode for a safe flexible Lithium-air battery in ambient air[J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2019, **58**(50): 18 240-18 245.
- [49] XIE M, LIN X, HUANG Z, et al. A Li-Al-O solid-state electrolyte with high ionic conductivity and good capability to protect Li anode[J]. *Adv. Funct. Mater.*, 2020, **30**(7): 1 905 949.

聚合物胶束体内命运分析技术的研究进展

于璐瑶¹, 刘美辰¹, 郭莹霞¹, 尤建嵩², 史美云^{*1}, 尹磊^{*1}

(1. 大连理工大学 化工海洋与生命学院, 辽宁 盘锦 124221;

2. 艾美诚信生物制药有限公司, 辽宁 大连 116600)

摘要: 聚合物胶束(PMs)是研究非常广泛的纳米给药系统。它是由两亲性聚合物组成的自聚集纳米颗粒, 这些聚合物在临界胶束浓度(CMC)以下以单分子形式存在于溶液中, 在 CMC 以上则会自组装形成胶束。相对于其他纳米载体, PMs 具有独特的性质: 相对较小的尺寸, 疏水性核对疏水性化合物具有良好溶解性, 亲水性壳能延长药物在血液的循环时间。对 PMs 体内时空命运的未知, 使得 PMs 从实验室设计到临床应用的成功转化仍然面临重大挑战。目前, 一系列分析测试技术已经开发出来用于揭示 PMs 的体内命运, 包括放射性示踪, 荧光共振能量转移(FRET)、聚集诱导发射(AIE)、聚集荧光猝灭(ACQ)、液质联用(LC-MS)、透射电子显微镜(TEM)等。主要叙述了一系列分析技术在 PMs 体内命运研究中的进展。

关键词: 聚合物胶束; 体内命运; 荧光生物成像; 分析技术; 研究进展

中图分类号: O65 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283(2024)07-0075-10

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2023.0845

Advances of Analytical Technologies for Studying in Vivo Fate of Polymeric Micelles YU Lu-yao¹, LIU Mei-chen¹, GUO Ying-xia¹, YOU Jian-song², SHI Mei-yun^{*1}, YIN Lei^{*1} (1. School of Chemical Engineering, Ocean and Life Sciences, Dalian University of Technology, Panjin 124221, China; 2. Aim Honesty Biopharmaceutical Co., Ltd., Dalian 116600, China)

Abstract: Polymer micelles (PMs) are extensively studied nano delivery systems consisting of amphiphilic polymers that form self-aggregating nanoparticles. These nanoparticles exist as individual molecules in solution below a critical micelle concentration (CMC) but self-assemble into micelles above this threshold. PMs possess numerous advantages just like relatively small size, hydrophobic cores that promote the solubility of hydrophobic compounds, and hydrophilic shells that enhance drug delivery in the bloodstream. However, the transition of PMs from laboratory development to clinical application is challenged by the unknown spatiotemporal fate of PMs in vivo. To address this challenge, several analytical assays have been developed to elucidate the in vivo fate of PMs such as radiotracking, fluorescence resonance energy transfer (FRET), aggregation-induced emission (AIE), aggregation fluorescence burst (ACQ), liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS), transmission electron microscopy (TEM) and other analytical techniques. This article outlined the progress of these analytical techniques in the studying the in vivo fate of PMs.

Key words: polymer micelles, in vivo fate, fluorescence bioimaging, analytical techniques, research progress

传统小分子化学药物在肿瘤的临床治疗中存在不良反应和治疗效果不足等缺陷, 粒径在纳米范围内的纳米载体药物递送系统(Nanocarrier drug delivery systems, NDDS)能提高药物在肿瘤部位的靶向性, 提高药物的疗效, 降低药物的毒性作用, 在药物研发中受到了广泛的关注^[1]。目前已经报道了由各种材料组成的不同类型的 NDDS 包括: 脂质体、聚合物胶束、抗体药物偶联物、蛋白质结合纳米颗粒、无机纳米颗粒、聚合物纳米颗粒、树枝状聚合物、聚合物药物偶联物、纳米晶体和细胞衍生载体等^[2,3]。NDDS 通过特定的结构和特殊的表面特性, 可以通过被动靶向或者主动靶向, 优化药物向肿瘤等病变部位的递送, 并最大限度

地减少正常组织的药物分布, 从而有针对性的实现向目标部位递送药物的任务^[4,5]。

收稿日期: 2023-12-28; **网络首发日期:** 2024-04-03

基金项目: 国家自然科学基金项目(81603182, 81703607); 中央高校基本科研业务费专项资金项目(DUT21RC(3)057, DUT23YG228, DUT24MS018); 大连市科技创新基金项目(2022JJ13SN075); 辽宁省自然科学基金项目(2023-MS-BA-018); 辽宁省肿瘤医院“肿瘤+”项目(2024-ZLKF-33)。
作者简介: 于璐瑶(2000-), 女, 新疆伊宁人, 硕士生, 主要研究方向为药物代谢与药物动力学。

通讯作者: 尹磊, E-mail: lei.yin@dlut.edu.cn; 史美云, E-mail: shimy@dlut.edu.cn。

引用本文: 于璐瑶, 刘美辰, 郭莹霞, 等. 聚合物胶束体内命运分析技术的研究进展[J]. 化学试剂, 2024, 46(7): 75-84。

聚合物胶束(Polymeric micelles, PMs)是一种非常成功的纳米载体系统^[6]。PMs 是由两亲性嵌段共聚物在水性介质中自组装形成的核-壳结构的纳米颗粒^[7],如图 1 所示。疏水性核携带并保护药物,亲水性壳则在水性介质中起到支撑和稳定疏水性核的作用,增强聚合物胶束的水溶性^[7,8]。最常见的共聚物亲水链如:聚乙二醇(Polyethylene glycol, PEG)^[6]、聚(2-乙基-2-噁唑啉)(Poly 2-ethyl-2-oxazoline, PEtOx)^[9]、聚(N-异丙基丙烯酰胺)(Poly N-isopropylacrylamide, PNIPAM)^[10]和聚肌氨酸(Poly sarcosine, PSar)^[11]等。常用的疏水链包括:聚丙交酯(Polylactide, PLA)^[12]、聚乙丙交酯(Poly(D, L-lactide-co-glycolide), PLGA)^[13]、聚(2-正丁基-2-噁唑啉)(Poly 2-n-butyl-2-oxazoline, PBuOx)^[14]、聚己内酯(Polycaprolactone, PCL)^[13]等结构,如图 2 所示。

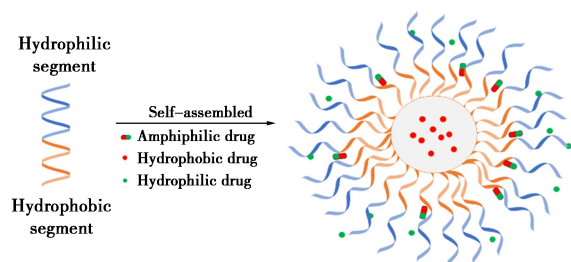


图 1 聚合物胶束结构图

Fig.1 Structure of PMs

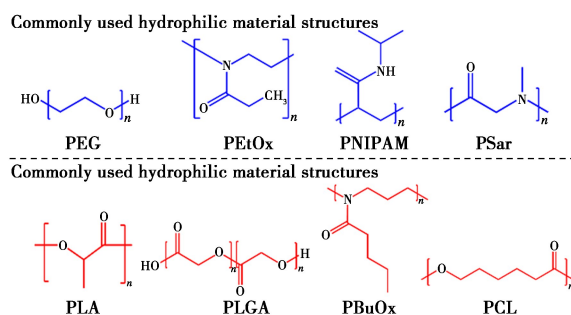


图 2 PMs 常用亲水和疏水材料结构式

Fig.2 Structural formulas for hydrophilic and hydrophobic polymers commonly used in PMs

目前通过高通量筛选技术鉴定出的潜在候选药物中,约有一半在水中的溶解度较差,因此不能进一步开发成药物,使得这些候选药物在临床的应用受到了限制^[15]。PMs 通过将亲脂性分子装载到疏水性核中,可以增加微溶性药物的水溶性,并且一定粒径范围的聚合物胶束可根据肿瘤部位的异质性,通过增强的渗透和滞留效应(Enhanced permeability and retention effect, EPR),使聚合物

胶束载体在肿瘤部位的累积速率远高于正常组织^[16]。聚合物胶束通过 EPR 效应,以被动靶向的方式更多地在肿瘤部位累积,减少药物不良反应的同时增强了疗效^[16],EPR 效应作用机理如图 3 所示。Genexol PMTR 是首个成功上市的载有抗癌药物紫杉醇(Paclitaxel, PTX)的 PMs 产品,通过甲氧基聚乙二醇-聚(d, l-丙交酯)(Methoxy poly(ethylene glycol)-poly(d, l-lactide, mPEG-PDLLA)消除了使用常规增溶剂(如聚氧乙烯蓖麻油)所带来的相关副作用^[17]。但到目前为止,成功上市的 PMs 产品总数却是有限的,除了 Genexol PMTR 之外,还包括 Nanoxeltine[®]、Nanoxeltine[®] M 和 Paclicaltine^[18]。尽管目前正在进行如负载阿霉素(Doxorubicin, DOX)和顺铂(Cisplatin, CDDP)的 PM 制剂临床试验^[19],但许多努力都以失败告终^[20]。注射后血液稳定性差,难以通过细胞膜转运、对 PMs 体内时空命运的不了解等都是限制 PMs 制剂改进和转化的主要障碍。深入了解聚合物胶束的体内时空命运是胶束成功研发和进行临床应用的重要条件^[21]。

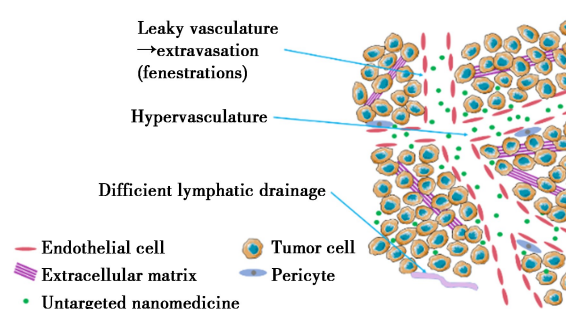


图 3 PMs 的 EPR 效应

Fig.3 EPR effect of PMs

PMs 的形成是动态的,在疏水作用的驱动下,以单聚体形式存在的共聚物会自组装形成纳米级的聚集体。自组装开始的阈值被称为临界胶束浓度(Critical micelle concentration, CMC),高于该阈值,胶束与单聚体之间能保持稳定的状态^[22],如图 4 所示。对于聚合物胶束而言,当作为药物递送载体时,胶束必须保持完整,以防止负载药物在到达靶细胞之前释放^[23]。但胶束在进入体内后会经历一系列复杂的生理环境变化包括:浓度稀释、环境中 pH 值和盐的变化以及与多种蛋白质和细胞接触^[21,24]。当 PMs 通过静脉注射进入到循环系统,快速稀释、与血液组分的相互作用以及血液的剪切应力共同挑战单聚体和 PM 之间的组装/拆卸平衡^[25]。稀释的环境可能会使得单聚

体的浓度降低,当低至到 CMC 以下时,平衡就会趋向分解,聚集体开始解聚变成单聚体。血液成分中包括:白蛋白、球蛋白和脂蛋白,它们同样会影响 PMs 体内的稳定性^[26]。与其他纳米载体不同,血浆蛋白不仅能够吸附在 PMs 的表面上,而且由于 PM 的动态自组装性质,还能够嵌入胶束结构中^[27]。虽然可以在体外通过模拟实验得到聚合物胶束的 CMC,但实际在 PMs 进入体内后,复杂的体内环境使得模拟的 CMC 和实际的 CMC 之间可能存在着很大的不同^[25]。PMs 的目的是有效地将活性药物成分 (Active pharmaceutical ingredient, API) 递送至靶组织,然后是靶细胞,最后是细胞内靶细胞器^[28]。目前将有效治疗水平的药物载荷递送到特定类型的细胞中仍然存在巨大挑战。理解 PMs 体内命运是解决 PMs 在药品研发和临床实验中遇到的困难的关键途径。为了阐明 PMs 的体内的命运,需要设计一定的分析策略来定量或定性监测药物有效载荷和共聚物。本文中,将回顾已报告的用于标记和监测 PMs 的各种分析技术。

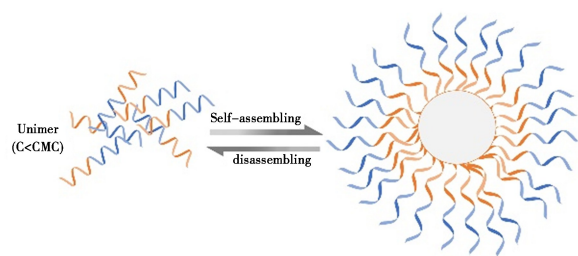


图 4 PM 和单体之间的动态自组装/拆卸平衡

Fig.4 Dynamic self-assembling/disassembling equilibrium between PMs and unimers

1 放射性示踪

放射性示踪是利用放射性核素作为示踪剂通过标记药物或构成材料来定量监测纳米颗粒的技术^[29]。Letchford 等^[30]通过 ^{14}C -PTX 和 ^3H -mPEG-b-PCL, 基于放射性计数对 PTX 和共聚物同时定量分析,以研究 PTX 和共聚物的体外分布和小鼠静脉给药后聚合物胶束的体内命运。刘金剑^[31]通过氯胺-T 法对聚合物胶束进行放射性同位素碘 ^{125}I 标记,标记部位位于聚合物胶束疏水核中的酪氨酸残基,通过 γ 成像定性观察胶束在体内的分布情况,以及用 γ 计数器来检测不同组织器官中胶束的含量。Hoang 等^[32]使用放射性同位素铟 ^{111}In , 将其标记在聚合物胶束的疏水嵌段,

通过高灵敏度和高分辨率的微型单光子发射断层显像/电子计算机断层成像系统 (Micro single photon emission computed tomography/computed tomography, microSPECT/CT), 对嵌段共聚物胶束在体内通路和命运进行实时和无创评估。Mathot 等^[33]通过 ^{14}C 对聚合物胶束 (Monomethyletherpoly (oxyethylene glycol750)-poly (caprolactone-co-trimethylene-carbonate), mmePEG750P (CL-co-TMC)) 的亲水嵌段进行标记,使用液态闪烁光谱仪评估共聚物和包埋在聚合物胶束中药物的药代动力学参数,证明负载有利培酮的自组装聚合物胶束在口服给药后能穿过肠道屏障,提供药物的持续释放并最终通过肾脏排泄消除的证据。Liu 等^[34]对 mePEG5000-b-PCL5000 胶束的亲水嵌段使用 ^3H 进行同位素标记,以进一步评估静脉注射后聚合物胶束的命运和稳定性,并发现当共聚物浓度低于 CMC 时,主要由胶束核心的疏水程度和状态 (即半结晶或无定形) 决定 PMs 系统动力学稳定性,并对 PMs 体内稳定性以及药代动力学特征和生物分布产生重大影响。值得注意的是虽然没有进行详细的讨论,但普遍认为内部疏水嵌段的标记相比标记于外部亲水嵌段可能具有更高的标记稳定性,也能进一步减少游离放射性核素衍生的伪影。

此外,物理吸附、直接化学吸附、阳离子交换、粒子束、同位素交换等其他替代放射性标记策略的方法也可以用于检测 PMs 在体内的命运^[35]。使用放射性标记的方法虽然能同时对 PMs 中负载药物和共聚物的生物分布进行定量监测,但一方面放射性标记可能从纳米载体上脱落或泄漏,所有来源的放射性标记都能产生相同的信号,使得难以区分载体相关信号与游离或释放的放射性标记的干扰信号^[36],另一方面引入放射性标记的方法,胶束的物理化学性质以及其药理学特征可能会改变,从而干扰纳米颗粒体内行为的分析^[37]。

2 荧光生物成像

荧光生物成像技术是当前应用广泛的高灵敏度、无创、实时监测 PMs 的方法。尤其是环境响应性荧光探针,它们受各种环境因素触发如: pH 值、极性、空间距离、酶或特定分子的影响,荧光光谱能随纳米载体的动态变化而发生改变,从而进一步探索 PMs 在体内的命运^[37]。图 5 说明了一系列环境响应探针的荧光生物成像的机理。

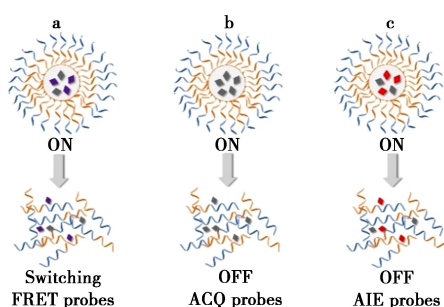


图 5 基于荧光共振能量转移(FRET)(a)、聚集引起的淬灭(ACQ)(b)和聚集诱导的发射(AIE)(c)的荧光生物成像的机理

Fig.5 Mechanisms of fluorescence bioimaging based on Fluorescence resonance energy transfer (FRET)(a), Aggregation-caused quenching (ACQ)(b) and aggregation-induced emission (AIE)(c)

2.1 荧光共振能量转移

荧光共振能量转移(Fluorescence resonance energy transfer, FRET)是指从激发态的供体荧光团到相邻的(通常在 1~10 nm 的距离内)基态受体荧光团的非放射性共振能量转移,使得供体的荧光强度较其单独存在时降低(荧光淬灭),而受体分子的荧光强度大大增强的现象。利用 FRET 的特殊原理,构建能感知生物环境中的时间和空间变化的高灵敏度荧光生物成像方法,可以实时监测 PMs 在体内的命运^[38]。为了触发有效的能量转移,供体和受体之间需要有超过 30% 的光谱重叠,合适地选择供体/受体对,可以提高 FRET 对胶束在体内结构复杂变化的理解^[25,39]。将 FRET 荧光探针与聚合物胶束通过物理包埋/化学键合的作用形成具有 FRET 现象的胶束团聚体,使胶束具备荧光性能,通过荧光对来模拟药物,或将疏水药物与荧光染料形成 FRET 探针,在特定的激发波长下通过成像技术来实时监测 FRET 聚合物胶束在体内/外的药物释放、药代动力学行为和 FRET 比率等,以此进一步评价聚合物胶束在体内的稳定性和分布情况,了解聚合物胶束体内命运^[38]。目前研究聚合物胶束结构及性能的主要 FRET 策略:荧光淬灭到荧光恢复,形成胶束时淬灭剂的存在使荧光消失,胶束解离时荧光与淬灭剂分开,从而恢复荧光强度^[40];荧光增强到荧光减弱,形成胶束时因供体能量转移而产生荧光现象,胶束解离时使受体结构发生改变,荧光现象消失^[41]。

Morton 等^[42]依据荧光增强到荧光减弱的策

略,使用花菁(Cyanine, Cy)类中两种含叠氮化物的近红外(Near infrared, NIR)染料 Cy5.5 和 Cy7 与聚合物胶束聚(乙二醇)-b-聚(γ -丙炔-谷氨酸)(Poly(ethylene glycol)-b-poly(γ -propargyl-glutamate, PEG-b-PPLG)通过点击反应,形成 PEG-b-PPLG-Cy5.5 和 PEG-b-PPLG-Cy7 聚合物-荧光团偶联物,探测静脉内给药时 PMs 的命运。Fu 等^[43]制备的 pH 敏感型胶束,将 Cy5.5/猝灭剂(Fluorescent quencher, FQ)与胶束的共聚物通过化学键合的方式进行缀合,由于 Cy5.5 和猝灭剂之间的 FRET 作用,形成的胶束显示出低荧光,但当处于弱酸性条件胶束被分解,可以启动对超 pH 值敏感的荧光,即对 FRET-胶束在不同 pH 环境作用下的 FRET 现象和 PMs 的释药行为进行了表征。Chen 等^[44]使用荧光染料(1,1'-dioctadecyl-3,3,3',3'-tetramethylindocarbocyanine perchlorate, DiI; 3,3'-dioctadecyloxacarbocyanine perchlorate, DiO),其中作为受体的 DiI 和作为供体的 DiO 通过物理包埋的方法装载到单甲氧基聚(乙二醇)-b-聚(d,l-乳酸)(Monomethoxy poly(ethylene glycol)-b-poly(d,l-lactic acid), mPEG-PDLA)胶束的核心中。DiI 和 DiO 属于亲脂性二烷基碳菁类染料,它们在进入细胞膜之前荧光非常弱,当它们与膜结合或者与亲脂性生物分子如蛋白质结合时,荧光强度会显著增强。通过监测 FRET 效率,发现聚合物胶束作用于肿瘤细胞期间,在细胞膜和细胞内部观察到 FRET 的减少,表明在胶束与膜相互作用过程中,胶束核内负载的分子被有效地转移到质膜上,并可以从质膜中被内吞或扩散到靶标即特定的细胞内结构中。

尽管在分析聚合物胶束中 FRET 应用广泛,但基于 FRET 的策略具有几个缺点:(1)荧光信号和 PMs 浓度之间的线性关系较差;(2)过早释放的 FRET 荧光团在重新分配到疏水环境中如蛋白质的口袋中后可能被重新激活,从而产生干扰信号,即荧光再照明^[45];(3)荧光发射相对较弱并且易受到检测条件的影响。

2.2 聚集淬灭

聚集淬灭(Aggregation-caused quenching, ACQ)是指稀释状态下的高发射荧光团在聚集状态下变得弱发射或甚至完全淬灭的现象,也是实时监测 PMs 的荧光生物成像技术之一^[46]。ACQ 效应普遍存在于大多数荧光芳香烃中,由于在水中环境 π - π 堆积作用导致激基缔合物和激基复

合物的形成,从而消耗了激发态的能量^[47]。当基于 ACQ 的探针嵌入纳米载体基质内时,物理屏障防止荧光团聚和猝灭,从而照亮纳米载体^[46]。当纳米载体降解,包封的探针被释放到周围的水性环境中并立即形成聚集体会使荧光淬灭。所以 ACQ 染料应该在疏水基质中以良好的分散状态保持照明,当它们离开纳米载体的疏水基质时就会熄灭^[48]。ACQ 这类环境响应探针可以在 PMs 结构解离时发生信号切换,从而能够将完整的 PMs 与单聚物和释放的探针区分开来,进一步探究 PMs 在体内的命运。Li 等^[49]通过具有氟硼二吡咯 (Boron-dipyrromethene, BODIPY) 和氮杂氟硼二吡咯 (Aza-boron-dipyrromethene, aza-BODIPY) 结构的 ACQ 探针用于研究纳米粒子的自识别,使用姜黄素 (Curcumin, Cur) 作为模型药物,将 ACQ 探针封装在纳米颗粒内部,通过对鼻腔给药后的大鼠进行活体成像或体内外组织学检查,收集了完整纳米粒子和 Cur 转运的证据,探究负载 Cur 的聚己内酯纳米颗粒 (Polycaprolactone nanoparticles, PCL NPs) 的鼻内命运。BODIPY 和 aza-BODIPY 是一类具有独特性质的荧光染料,具有吸收强、量子产率高、发射波长可调、稳定性好、对 pH 值不敏感等优点。其所选的 aza-BODIPY 染料 (P2) 和 BODIPY (P4),如 6 图所示,P2 是一种只有一个融合吡咯环的部分构象受限染料,P4 则是一种缺乏两个苯基取代基的构象受限 BODIPY 染料,构象受限染料具有吸收带更窄、吸收最大值更长和消光系数更高的显著特征^[49]。当 P2 和 P4 探针处于负载状态是发射的,而释放的探针则在胶束降解时被瞬间和完全地猝灭,P2 和 P4 信号可以代表完整的胶束用于活体成像和离体成像^[50]。通过小动物活体光学成像系统 (*In vivo* imaging systems, IVIS) 观察给药后小鼠的血液、主要器官、鼻粘膜、三叉神经和脑组织的荧光信号,发现三叉神经通路主导了完整聚合物纳米颗粒从鼻到脑的输送。Ahmad 等^[51]同样使用 ACQ 探针 P2 和 P4,通过探针从负载状态到释放状态的荧光切换探究 mPEG-PDLLA 胶束和 HIV-1 转录激活剂 (HIV-1 trans-activator of transcription, TAT) 肽修饰的 mPEG-PDLLA 胶束的从鼻到脑的递送情况,发现 TAT 修饰减少了完整胶束在鼻腔中的保留,促进胶束从鼻腔到大脑的递送。并通过实验进一步证明三叉神经是完整胶束从鼻到脑递送的主要运输途径。He 等^[52]将 P2 和 P4 负载到

mPEG-PDLLA 聚合物胶束中,从而对生物介质和组织中的整体聚合物胶束进行精确的生物成像和半定量分析。尤其是通过活体成像和体内外胃食管组织检查,表明所有组别的 PMs 都能在胃食管中保留至少 4 h。肝脏和血液中出现的完整的聚合物胶束荧光信号有力地证明了聚合物胶束可以穿过肠道上皮,进入到全身循环。这些证据都证明了 PMs 口服给药的潜力。

与 FRET 不同,ACQ 探针在嵌入纳米载体时会发光,在纳米载体降解后释放到周围水环境中时会立即完全淬灭,可以最大程度减少自由探针的干扰,这使 ACQ 能更准确地对纳米载体进行生物成像^[46]。但因为 ACQ 是一个受外部因素影响的自然过程,它不适用于亲水性的纳米载体,因为亲水性基质很容易被浸透,从而立即导致嵌入的荧光团发生荧光淬灭^[53]。并且探针分子在生理的疏水环境中的分解和重新分配导致再发光也会对实验结果带来潜在的干扰。

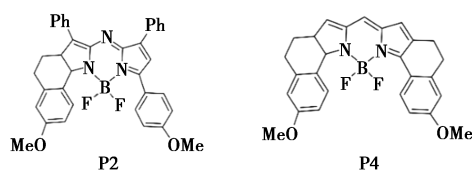


图 6 aza-BODIPY 染料 (P2) 和 BODIPY 染料 (P4) 的化学结构

Fig.6 Chemical structures of aza-BODIPY dye (P2) and BODIPY dye (P4)

2.3 聚集诱导发射

聚集诱导发射 (Aggregation-induced emission, AIE) 与 ACQ 探针相反,AIE 荧光探针在稀释状态下发射的荧光可以忽略不计,在胶束基质内形成聚集或分散体后,基于限制单个分子自由旋转的原理诱导强荧光发射,所以装载在聚合物胶束内的 AIE 探针可以照亮纳米颗粒,而释放的探针则产生最小的荧光^[54]。AIE 荧光探针因其灵活的可控性、较小的毒性和优秀的光稳定性而成为有吸引力的生物成像工具^[54]。Su 等^[55]合成了负载 AIE 荧光团四苯乙烯 (Tetraphenylethene, TPE) 的 PM 以监测 DOX 的释放曲线。TPE 是一种已经广泛应用于生物传感和成像领域的荧光生物探针,由于其分子内旋转在聚集状态下受到限制,表现出显著的 AIE 现象,因此可将 TPE 作为荧光生物探针引入聚合物胶束,以追踪胶束的生物分布。通过合成的 DOX 共轭多嵌段共聚物自组装形成

的壳结构将 TPE 包裹在其中,使胶束具有很强的生物成像能力,以追踪聚合物胶束在细胞内的递送。Yu 等^[56]开发了基于 pH 响应的共聚物和负载 4,4'-双[(4-溴苯基)苯基氨基]联苯(4-(4'-(diphenylamino))-[1, 1'-biphenyl]-4-yl)-1-((methacryloyloxy)methyl)pyridin-1-ium bis((trifluoromethyl)sulfonyl)amide, TPMA)的双光子吸收聚集诱导发射荧光探针的吉西他滨(Gemcitabine, GEM)共轭氧化还原响应原药胶束,用于溶酶体靶向药物释放和生物成像。相比于 TPE 激发仅限于紫外区域的单光子荧光探针,TPMA 等双光子荧光探针可以被近红外或红外波长激发,可以避免短波长激发的光毒性,实现更深的成像深度和更高的空间分辨率。Yuan 等^[57]使用 TPETP 即 TPE 的衍生物,通过对 ROS 敏感的硫酮(Thio-ketal, TK)连接体与聚乙二醇链共轭。两亲性的 TPETP-TK-PEG 共聚物将 DOX 包裹在其中。作为该系统的一部分,TPETP 和 DOX 因相互荧光淬灭而表现出微弱的发射。一旦暴露在光照射下,快速产生的 ROS 就会破坏 TK 链接,诱导 DOX 的释放,使 TPETP 载体和 DOX 复合物都显示出强烈的荧光信号,从而监测 NDDS 载体的光反应分解过程和随后的溶酶体逃逸过程,并比较负载药物和载体在细胞内的分布情况。

虽然 AIE 荧光探针的高分辨率、高灵敏度和实时成像使研究人员能够更深入地了解聚合物胶束中负载药物和共聚物的细胞内激活、分解和分布过程。但 AIE 分子掺入 NDDS,其生物活性可能会影响负载药物的性质,以及 NDDS 的治疗效果。AIE 分子与 PMs 之间不稳定的连接可能会导致 AIE 意外解体,释放的 AIE 探针形成聚集体后错误的荧光发射将导致不可靠的结果。

3 液质联用

LC-MS 同时具有色谱的高分离能力以及质谱高特异性、高灵敏度和能够进行快速痕量分析等优点^[58]。

Shi 等^[59]建立了基于源内裂解技术的 LC-MS/MS 方法,并利用该方法研究了大鼠静脉给予 mPEG2000-PDLLA2500 之后的药代动力学行为。研究表明,经静脉给药后, mPEG2000-PDLLA2500 会被代谢生成 mPEG2000 和乳酸,血浆中会同时存在 mPEG2000-PDLLA2500 和 mPEG2000,血浆中 mPEG2000-PDLLA2500 和

mPEG2000 的暴露量随着给药剂量的增加而增加,但在给药剂量为 1.25 ~ 5.0 mg/kg 范围内药代动力学行为符合非线性特征。组织分布研究结果表明, mPEG2000-PDLLA2500 和 mPEG2000 在肝脏、肺、脾中含量较高,这与这些组织中网状内皮系统比较丰富有关。mPEG2000 在肾脏的组织分布明显高于 mPEG2000-PDLLA2500,预示着它们可能通过肾脏进行排泄。代谢和排泄实验结果显示粪便中 mPEG2000 的累积排泄量占 mPEG2000-PDLLA2500 剂量的 17.51%,尿液中 mPEG2000 的累积排泄量占剂量的 45.62%。通过尿和粪便排出的 mPEG2000 总量占 mPEG2000-PDLLA2500 剂量的 63.13%,说明静脉注射的 mPEG2000-PDLLA2500 主要以 mPEG2000 的形式通过尿液排出。Virender 等^[60]研究了向原位胰腺荷瘤 NSG 小鼠分别静脉注射给予包裹有 Cy5.5-let-7b、GDC-0449 的聚乙二醇-嵌段聚(2-甲基-2-羧基-碳酸丙烯-接枝-十二醇-接枝-四乙基戊二胺)(PEG-b-PCC-g-DC-g-TEPA)胶束、GDC-0449 乳剂之后的药代动力学行为,采用 LC-MS 方法定量血浆和组织样品中的 GDC-0449 含量。结果表明,胶束共递送系统可以有效地在肿瘤中积累。与单药胶束相比, GDC-0449 的胶束表现出较高的肿瘤抑制效果。Šimek 等^[61]提出了一种不需要任何标记直接测定体液和其他组织中透明质酸衍生物生物分布的 LC-MS/MS 方法。利用该方法分析了 DOX、代谢物(Doxorubicinol, DOXol)和油基透明质酸(HA-C18:1)不同时间在血浆、组织中的浓度。小鼠经静脉注射给药后,与游离 DOX 给药相比,负载 DOX 胶束血浆中检测到明显更高的 DOX 浓度。而 DOXol 的消除动力学和生物分布没有显著差异,表明 DOXol 的药代动力学特征与 DOX 给药形式无关。与负载 DOX 胶束相比,以空白胶束形式给药的 HA-C18:1 在所有观察到的组织中浓度水平较低。表明由接枝的两亲性聚合物制备的含药物胶束可以被疏水药物稳定。载体基质和药物的不同药代动力学特征表明,静脉注射后 HA 聚合物胶束可以被较快的破坏释放游离药物。结果表明,所提出的 HA 基含有透明质酸的两亲性共聚物形成纳米载体的体内稳定性较差,给药后 DOX 从 HA-C18:1 胶束中快速释放。给药 48 h 后,血浆中 Δ HA2 和 Δ HA2-C18:1 的相对含量没有明显变化。在肝脏中 HA-C18:1 在 30 min 后已经部分断裂,产生的片段与

原始 HA-C18:1 链的 $\Delta\text{HA}2/\Delta\text{HA}2\text{-C18}:1$ 比例不同。所提出的方法适用于体内跟踪其他 HA 纳米载体的基质和药物。便于评估纳米载体的体内稳定性。

LC-MS 方法相较于其他标记技术,具有高特异性和灵敏度的优点,但为了降低基质效应,需要对血浆、组织等复杂样品进行前处理,并且 LC-MS 的方法无法有效区分胶束与单体共聚物。

4 透射电子显微镜

透射电子显微镜(Transmission electron microscope, TEM),简称透射电镜,通过将电子束投射到样品上,电子束与纳米级组件碰撞,产生立体角散射,不同的散射角会形成明暗不同的影像,样品主要特征由此实现详细可视化^[62]。

Ma 等^[63]制备了一种负载 PTX 的 F127-CS-DOX 聚合物胶束。通过透射电镜观察了胶束的尺寸与形貌。TEM 图像显示,负载 PTX 的 F127-CS-DOX 胶束呈球形,具有良好的分散性。与未负载 PTX 的 F127-CS-DOX 胶束相比,负载 PTX 的 F127-CS-DOX 胶束直径没有明显增加。DOX 和 PTX 的释放均随着 pH 的降低而增加。研究结果表明,PTX 负载的 F127-CS-DOX 聚合物胶束在联合治疗癌症方面具有很好的潜力。Liu 等^[64]开发了一种负载多西他赛(Docetaxel, DXT)的普朗尼克 P123(P123)胶束。通过透射电镜观察新制备的胶束和冻干胶束,观察到新制备的球形胶束分散的很好,冻干胶束仍为球形。胶束平均粒径为 50.7 nm。并证明负载 DTX 的胶束对肿瘤细胞有很好的杀伤作用,P123 胶束被认为是一种有效的 DTX 递送系统。Kiran

等^[65]通过透射电镜对负载伏立诺他的 PEG-PLGA 胶束的形态和尺寸进行了表征。空白胶束和负载胶束均呈球形,胶束尺寸分布较窄。胶束负载药物包封效率可达 90%,药物从 PEG-PLGA 胶束持续释放长达 72 h。与游离伏立诺他相比,负载伏立诺他胶束给药的细胞表现出优越的细胞内化能力,毒性有所增强。同时,经负载药物胶束处理的黑色素瘤小鼠肿瘤体积减小。结果表明负载伏立诺他的 PEG-PLGA 胶束改善了伏立诺他的物理化学性质,增强了其抗肿瘤功效。

TEM 虽然能可视化聚合物胶束聚集状态、尺寸等特征,但由于透射电镜观察前需要将样品脱水,聚合物胶束所处的环境条件会影响聚合物胶束形态,观察到的是聚合物胶束脱水后的形态而非聚合物胶束真正在体内的形态^[66]。目前低温透射电子显微镜(Electron cryo-microscopy, Cryo-TEM)可以弥补透射电镜这一缺点,得到样品的真实形态,多数研究显示,透射电镜和低温透射电子显微镜观察到的结果一致。

5 PMs 的多组分分析

负载药物的胶束在进入体循环之后,会有解离和释放出药物和载体材料的过程,完整的给药载体、共聚物单体、游离药物和解体的共聚物残留物会同时存在于体液中,不同组分具有不同的形态和尺度,同时也扮演着具有不同生物功能的角色。研究 PMs 在体内的结构变化,对这些不同组分进行定性定量分析,是实时监测体内 PMs 命运必须解决的难题。以上提到的分析测试技术已经可以用来定量或定性监测 PMs 在体内的变化,这些方法的优点和缺点总结见表 1。

表 1 用以研究 PMs 生物命运的分析测试技术

Tab.1 Analytical testing techniques used to study the biological fate of PMs

技术	应用	优势	局限
放射性示踪	能够定量监测共聚物和药物生物分布	灵敏度高,适用范围广	放射性标记可能从纳米载体上脱落或泄漏
FRET	研究 PMs 在体内的结构变化、胶束稳定性、药物释放等	灵敏度高、专属性强、重现性好	非定量,线性差
ACQ	完整胶束在体内的示踪	优秀的光稳定性,较小的毒性	非定量,再照明
AIE	完整胶束在体内的示踪	优秀的光稳定性,较小的毒性	非定量,再照明
LC-MS	药物和共聚物的定量测量;释放的药物与总药物的定量测定	灵敏度高,可以降低来自标记的伪影	不能区分胶束和单聚体
TEM	可视化聚合物胶束聚集状态、尺寸等特征	成像结果易懂,直观	非定量,前处理会影响分析结果

6 结论与展望

了解 PMs 体内的命运是 PMs 的研究和开发

的关键,这意味着需要掌握 PM 整体以及构成的共聚物和药物有效载荷,从 PM 进入体内与生物

系统接触开始所发生的整个过程。具体问题可能包括:PM 的结构变化、体内和亚细胞药物释放、药物和共聚物的降解、药代动力学、细胞摄取和亚细胞运输。但由于 PM 相对较小的尺寸,自组装/拆卸动力学与生物系统相互作用的复杂性,以及缺乏同时监测 PM 载体、组成共聚物和药物有效载荷的可行策略,想要真正的了解 PMs 体内的命运是充满挑战的。传统的放射性标记虽然能同时对 PMs 中负载药物和共聚物进行定量监测,但不能阐述 PMs 在体内的动态变化。FRET、AIE 和 ACQ 等环境响应荧光团的发展为监测 PMs 体内命运打开了一扇大门,但一个理想的监测策略,不仅可以识别,还应提供体内 PMs 高精度的定量结果。由于这类环境响应荧光团存在的自发荧光和光散射等问题,在荧光信号(强度或比率)和 PM 浓度之间建立精确的线性仍然存在困难。与标记方法相比,基于 LC/MS 的分析方法避免了来自标记的伪影,并将来自降解材料的干扰信号降至最低,但 LC/MS 的定量方法无法区分胶束与单体共聚物。TEM 作为监测纳米载体的补充技术,虽然能提供 PMs 与生物组织相互作用的部分信息,但 TEM 分析的样品前处理可能会改变 PM 的原始条件,而且也无法对 PMs 进行实时和定量的体内监测。虽然现在的分析技术都存在一些缺陷,完全了解 PMs 的体内行为仍存在许多困难,但这些监测策略的出现为后续研究 PMs 体内命运指引了方向并奠定了坚实的基础。

参考文献:

- [1] YOU H B, PARK K. Advanced drug delivery 2020 and beyond: Perspectives on the future[J]. *Adv. Drug Delivery Rev.*, 2020, **158**: 4-16.
- [2] LIU Q Y, ZOU J H, CHEN Z J, et al. Current research trends of nanomedicines[J]. *Acta Pharm. Sin. B*, 2023, **13**(11): 4 391-4 416.
- [3] 赵宇, 梁旭阳, 刘超, 等. pH 敏感型二氧化硅纳米载体的制备研究[J]. *化学试剂*, 2022, **44**(10): 1 439-1 444.
- [4] BRUSINI R, VARNA M, COUVREUR P. Advanced nanomedicines for the treatment of inflammatory diseases[J]. *Adv. Drug Delivery Rev.*, 2020, **157**: 161-178.
- [5] 高嘉, 丁宣凯, 胡嘉欢, 等. 共价有机框架材料在药物递送中的应用进展[J]. *化学试剂*, 2023, **45**(1): 62-74.
- [6] HWANG D, RAMSEY J D, KABANOV A V. Polymeric micelles for the delivery of poorly soluble drugs: From nanoformulation to clinical approval[J]. *Adv. Drug Delivery Rev.*, 2020, **156**: 80-118.
- [7] KAUR J, MISHRA V, SINGH S K, et al. Harnessing amphiphilic polymeric micelles for diagnostic and therapeutic applications: Breakthroughs and bottlenecks[J]. *J. Control. Release*, 2021, **334**: 64-95.
- [8] MIKHAIL A S, ALLEN C. Block copolymer micelles for delivery of cancer therapy: Transport at the whole body, tissue and cellular levels[J]. *J. Control. Release*, 2009, **138**(3): 214-223.
- [9] LORSON T, LÜBTOW M M, WEGENER E, et al. Poly(2-oxazoline)s based biomaterials: A comprehensive and critical update[J]. *Biomaterials*, 2018, **178**: 204-280.
- [10] 郭娜, 吕佳琦, 李云, 等. 聚合物胶束作为抗癌药物纳米递送载体的研究进展[J]. *天津科技大学学报*, 2022, **37**(4): 71-80.
- [11] HARA E, UEDA M, KIM C J, et al. Suppressive immune response of poly-(sarcosine) chains in peptide-nanosheets in contrast to polymeric micelles[J]. *J. Pept. Sci.*, 2014, **20**(7): 570-577.
- [12] HE H S, WANG L T, MA Y H, et al. The biological fate of orally administered mPEG-PDLLA polymeric micelles[J]. *J. Control. Release*, 2020, **327**: 725-736.
- [13] BISWAS S, KUMARI P, LAKHANI P M, et al. Recent advances in polymeric micelles for anti-cancer drug delivery[J]. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2016, **83**: 184-202.
- [14] WAN X M, BEAUDOIN J J, VINOD N, et al. Co-delivery of paclitaxel and cisplatin in poly(2-oxazoline) polymeric micelles: Implications for drug loading, release, pharmacokinetics and outcome of ovarian and breast cancer treatments[J]. *Biomaterials*, 2019, **192**: 1-14.
- [15] WU W, LI T L. Unraveling the in vivo fate and cellular pharmacokinetics of drug nanocarriers[J]. *Adv. Drug Delivery Rev.*, 2019, **143**: 1-2.
- [16] ZOYA I, HE H S, WANG L T, et al. The intragastrintestinal fate of paclitaxel-loaded micelles: Implications on oral drug delivery[J]. *Chin. Chem. Lett.*, 2021, **32**(4): 1 545-1 549.
- [17] BERNABEU E, CAGEL M, LAGOMARSINO E, et al. Paclitaxel: What has been done and the challenges remain ahead[J]. *Int. J. Pharm.*, 2017, **526**(1/2): 474-495.
- [18] RANADE A A, BAPSY P P, NAG S, et al. A multicenter phase II randomized study of cremophor-free polymeric nanoparticle formulation of paclitaxel in women with locally advanced and/or metastatic breast cancer after failure of anthracycline[J]. *Asia-Pac. J. Clin. Onco.*, 2013, **9**(2): 176-181.
- [19] BISSO S, LEROUX J C. Nanopharmaceuticals: A focus

- on their clinical translatability[J]. *Int. J. Pharm.*, 2020, **578**:119-130.
- [20] HOUDAIHED L, EVANS J C, ALLEN C. Overcoming the road blocks: Advancement of block copolymer micelles for cancer therapy in the clinic[J]. *Mol. Pharmaceutics*, 2017, **14**(8): 2 503-2 517.
- [21] CAI Y F, QI J P, LU Y, et al. The fate of polymeric micelles[J]. *Adv. Drug Delivery Rev.*, 2022, **188**:114-130.
- [22] MABROUK M, HAMED N A, MANSOUR F. Spectroscopic methods for determination of critical micelle concentrations of surfactants; a comprehensive review[J]. *Appl. Spectrosc. Rev.*, 2023, **58**(3): 206-234.
- [23] ZHU C L, GONG S, DING J S, et al. Supersaturated polymeric micelles for oral silybin delivery: The role of the soluplus-PVPVA complex[J]. *Acta Pharm. Sin. B*, 2019, **9**(1): 107-117.
- [24] ZHANG Z C, QI J P, LU Y, et al. Peroral targeting of drug micro or nanocarriers to sites beyond the gastrointestinal tract[J]. *Med. Res. Rev.*, 2021, **41**(4): 2 590-2 598.
- [25] YOU H B, YIN H Q. Stability issues of polymeric micelles[J]. *J. Control. Release*, 2008, **131**(1): 2-4.
- [26] SUN X R, WANG G W, ZHANG H, et al. The blood clearance kinetics and pathway of polymeric micelles in cancer drug delivery[J]. *ACS Nano*, 2018, **12**(6): 6 179-6 192.
- [27] TIAN R, ZENG Q, ZHU S, et al. Albumin-chaperoned cyanine dye yields superbright NIR-II fluorophore with enhanced pharmacokinetics[J]. *Sci. Adv.*, **5**(9): eaaw0672.
- [28] RAJENDRAN L, KNÖLKER H J, SIMONS K. Subcellular targeting strategies for drug design and delivery[J]. *Nat. Rev. Drug Discovery*, 2010, **9**(1): 29-42.
- [29] LAMB J, HOLLAND J P. Advanced methods for radiolabeling multimodality nanomedicines for SPECT/MRI and PET/MRI[J]. *J. Nucl. Med.*, 2018, **59**(3): 382-389.
- [30] LETCHFORD K, BURT H M. Copolymer micelles and nanospheres with different in vitro stability demonstrate similar paclitaxel pharmacokinetics[J]. *Mol. Pharmaceutics*, 2012, **9**(2): 248-260.
- [31] 刘金剑. ¹²⁵I 标记示踪研究胶束表面亲疏水性与其体内分布的关系[D]. 北京: 北京协和医学院, 2014.
- [32] HOANG B, LEE H, REILLY R M, et al. Noninvasive monitoring of the fate of ¹¹¹In-labeled block copolymer micelles by high resolution and high sensitivity microSPECT/CT imaging[J]. *Mol. Pharmaceutics*, 2009, **6**(2): 581-592.
- [33] MATHOT F, VAN B L, PRÉAT V, et al. Intestinal uptake and biodistribution of novel polymeric micelles after oral administration[J]. *J. Control. Release*, 2006, **111**(1): 47-55.
- [34] LIU J B, ZENG F Q, ALLEN C. In vivo fate of unimers and micelles of a poly(ethylene glycol)-block-poly(ε-caprolactone) copolymer in mice following intravenous administration[J]. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2007, **65**(3): 309-319.
- [35] LAMB J, HOLLAND J P. Advanced methods for radiolabeling multimodality nanomedicines for SPECT/MRI and PET/MRI[J]. *J. Nucl. Med.*, 2018, **59**(3): 382-389.
- [36] HU X W, DONG X C, LU Y, et al. Bioimaging of nanoparticles: The crucial role of discriminating nanoparticles from free probes[J]. *Drug Discovery Today*, 2017, **22**(2): 382-387.
- [37] MAN F, GAWNE P J, ROSALES R. Nuclear imaging of liposomal drug delivery systems: A critical review of radiolabelling methods and applications in nanomedicine[J]. *Adv. Drug Delivery Rev.*, 2019, **143**: 134-160.
- [38] 蒋林芮, 曾妮, 苗青山, 等. 荧光共振能量转移聚合物胶束及其作为药物载体的研究进展[J]. 生物医学工程学报, 2022, **39**(5): 1 022-1 032.
- [39] 刘箫音, 杨素华, 张寒, 等. 基于螺(噁)嗪光异构化的多功能荧光染料及应用[J]. 化学试剂, 2024, **46**(1): 45-52.
- [40] RUAN Z, LIU L, FU L, et al. An amphiphilic block copolymer conjugated with carborane and a NIR fluorescent probe for potential imaging-guided BNCT therapy[J]. *Polym. Chem.*, 2016, **7**(26): 4 411-4 418.
- [41] ZHAO Y M, SCHAPOTSCHNIKOW P, SKAJAA T, et al. Probing lipid coating dynamics of quantum dot core micelles via Förster resonance energy transfer[J]. *Small*, 2014, **10**(6): 1 163-1 170.
- [42] MORTON S W, ZHAO X Y, QUADIR M A, et al. FRET-enabled biological characterization of polymeric micelles[J]. *Biomaterials*, 2014, **35**(11): 3 489-3 496.
- [43] FU L Y, YUAN P, RUAN Z, et al. Ultra-pH-sensitive polypeptide micelles with large fluorescence off/on ratio in near infrared range[J]. *Polym. Chem.*, 2017, **8**(6): 1 028-1 038.
- [44] CHEN H T, KIM S, LI L, et al. Release of hydrophobic molecules from polymer micelles into cell membranes revealed by Förster resonance energy transfer imaging[J]. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2008, **105**(18): 6 596-6 601.
- [45] ZHANG H, LI H J, CAO Z T, et al. Investigation of the in vivo integrity of polymeric micelles via large Stokes shift fluorophore-based FRET[J]. *J. Control. Release*, 2020, **324**: 47-54.

- [46] QI J P, HU X W, DONG X C, et al. Towards more accurate bioimaging of drug nanocarriers: Turning aggregation-caused quenching into a useful tool [J]. *Adv. Drug Delivery Rev.*, 2019, **143**: 206-225.
- [47] MA X F, SUN R, CHENG J H, et al. Fluorescence aggregation-caused quenching versus aggregation-induced emission: A visual teaching technology for undergraduate chemistry students [J]. *J. Chem. Educ.*, 2016, **93**(2): 345-350.
- [48] SHEN C Y, YANG Y Q, SHEN B D, et al. Self-discriminating fluorescent hybrid nanocrystals: Efficient and accurate tracking of translocation via oral delivery [J]. *Nanoscale*, 2018, **10**(1): 436-450.
- [49] LI Y, WANG C L, ZONG S Y, et al. The trigeminal pathway dominates the nose-to-brain transportation of intact polymeric nanoparticles: Evidence from aggregation-caused quenching probes [J]. *J. Biomed. Nanotechnol.*, 2019, **15**(4): 686-702.
- [50] HU X W, ZHANG J, YU Z, et al. Environment-responsive aza-BODIPY dyes quenching in water as potential probes to visualize the in vivo fate of lipid-based nanocarriers [J]. *Nanomed. Nanotechnol.*, 2015, **11**(8): 1 939-1 948.
- [51] AHMAD E, LV Y J, ZHU Q G, et al. TAT modification facilitates nose-to-brain transport of intact mPEG-PDLLA micelles: Evidence from aggregation-caused quenching probes [J]. *Appl. Mater. Today*, 2020, **19**: 100 556.
- [52] HE H S, WANG L T, MA Y H, et al. The biological fate of orally administered mPEG-PDLLA polymeric micelles [J]. *J. Control. Release*, 2020, **327**: 725-736.
- [53] ZHAI D, XU W, ZHANG L Y, et al. The role of “disaggregation” in optical probe development [J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2014, **43**(8): 2 402-2 411.
- [54] PEI Y, WANG Z Y, WANG C. Recent progress in polymeric AIE-active drug delivery systems: Design and application [J]. *Mol. Pharmaceutics*, 2021, **18**(11): 3 951-3 965.
- [55] SU X, MA B X, HU J, et al. Dual-responsive doxorubicin-conjugated polymeric micelles with aggregation-induced emission active bioimaging and charge conversion for cancer therapy [J]. *Bioconjugate Chem.*, 2018, **29**(12): 4 050-4 061.
- [56] YU T, ZHUANG W H, SU X, et al. Dual-responsive micelles with aggregation-induced emission feature and two-photon absorption for accurate drug delivery and bioimaging [J]. *Bioconjugate Chem.*, 2019, **30**(7): 2 075-2 087.
- [57] YUAN Y Y, XU S D, ZHANG C J, et al. Light-responsive AIE nanoparticles with cytosolic drug release to overcome drug resistance in cancer cells [J]. *Polym. Chem.*, 2016, **7**(21): 3 530-3 539.
- [58] 阎娜, 于晓燕, 陈武炼. 高效液相色谱-串联质谱法测定人血清中 5 种抗真菌药物及相关代谢产物的测量方法 [J]. *化学试剂*, 2023, **45**(3): 126-131.
- [59] SHI M Y, ZHENG X Y, JIANG H, et al. Unraveling the in vivo biological fate of mPEG2000-PDLLA2500-COOH diblock copolymers by LC-MS/MS based on CID in source technique [J]. *Anal. Chim. Acta*, 2023, **1 267**: 341 375.
- [60] VIRENDER K, VAIBHAV M, YANG P, et al. Pharmacokinetics and biodistribution of polymeric micelles containing miRNA and small-molecule drug in orthotopic pancreatic tumor-bearing mice [J]. *Theranostics*, 2018, **8**(15): 4 033-4 049.
- [61] ŠIMEK M, HERMANNOVÁ M, ŠMEJKALOVÁ D, et al. LC-MS/MS study of in vivo fate of hyaluronan polymeric micelles carrying doxorubicin [J]. *Carbohydr. Polym.*, 2018, **209**: 181-189.
- [62] MILNE J L S, BORGNA M J, ALBERTO B, et al. Cryo-electron microscopy—A primer for the non-microscopist [J]. *FEBS J.*, 2013, **280**(1): 28-45.
- [63] MA Y K, FAN X H, LI L B. pH-sensitive polymeric micelles formed by doxorubicin conjugated prodrugs for co-delivery of doxorubicin and paclitaxel [J]. *Carbohydr. Polym.*, 2016, **137**: 19-29.
- [64] LIU Z H, LIU D H, WANG L L, et al. Docetaxel-loaded pluronic p123 polymeric micelles: In vitro and in vivo evaluation [J]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2011, **12**(3): 1 684-1 696.
- [65] KIRAN R S V, TRIVEDI P, PREETI K, et al. Evaluation of anti-tumor efficacy of vorinostat encapsulated self-assembled polymeric micelles in solid tumors [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2018, **19**(7): 3 141-3 151.
- [66] ZHONG S, POCHAN D J. Cryogenic transmission electron microscopy for direct observation of polymer and small-molecule materials and structures in solution [J]. *Polym. Rev.*, 2010, **50**(3): 287-320.

以数字化转型加快发展化学试剂行业新质生产力

王刚¹, 王凤成¹, 顾奇², 李诗怡², 顾璇^{*1}

(1. 国药集团化学试剂有限公司, 上海 200002; 2. 国药控股上海生物医药有限公司, 上海 201611)

摘要: 当今时代, 数字经济成为各行各业激发创新活力、推动高质量发展的新引擎。国内化学试剂行业作为一个传统的产业, 数字化转型面临着多方面的迫切压力, 需要加快步伐进行信息化改造、智能化升级, 通过数实融合推动全要素生产效率提升, 形成新质生产力推动化学试剂行业高质量发展的新实践。加快数字化转型, 对数据治理、科研管理、安全管理、供应链管理等诸多环节进行全方位、多角度、全链条的改造, 实现化学试剂企业的数字化、智能化发展, 并不断延伸、影响整个化学试剂行业, 不断释放数字化经济对于行业发展的倍增效应, 是传统化学试剂行业实现转型变革的重要途径, 也是推动化学试剂行业高质量发展、加快发展化学试剂行业新质生产力的必由之路。

关键词: 化学试剂; 数字化转型; 高质量发展; 新质生产力

中图分类号: TQ421 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283(2024)07-0085-06

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2024.0276

Accelerating the Development of New Quality Productivity in the Chemical Reagent Industry through Digital Transformation WANG Gang¹, WANG Feng-cheng¹, GU Qi², LI Shi-yi², GU Xuan^{*1} (1. Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd., Shanghai 200002, China; 2. Sinopharm Holdings Shanghai Biopharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 201611, China)

Abstract: In today's world, the digital economy has become a new engine to stimulate innovation and promote high-quality development in all industries. As a traditional industry, the domestic chemical reagent industry is facing urgent pressure from many aspects in its digital transformation. It needs to accelerate the pace of information technology transformation, intelligent upgrading, and promote the improvement of all-factor production efficiency through the integration of digital and reality, forming new quality productive forces to promote the high-quality development of the chemical reagent industry. Accelerating digital transformation, carrying out all-round, multi-angle, full-chain transformation of data management, scientific research management, security management, supply chain management and many other links, realizing the digital and intelligent development of chemical reagent enterprises, continuously expanding and influencing the whole chemical reagent industry, and continuously releasing the multiplier effect of the digital economy on the industry development, is an important way to achieve the transformation and change of the traditional chemical reagent industry. It is also the only road leading to the high-quality development of the chemical reagent industry, and accelerating the development of new quality productive forces in the chemical reagent industry.

Key words: chemical reagents; digital transformation; high-quality development; new quality productive forces

党的十八大以来, 以习近平同志为核心的党中央着眼时代发展大势和国内国际发展大局, 高度重视、系统谋划、统筹推进数字中国建设^[1], 提出一系列新思想新观点新论断, 出台一系列重大政策, 作出一系列战略部署, 擘画新时代数字中国建设的宏伟蓝图, 推动数字中国建设取得重要进展和显著成效, 为推进中国式现代化提供有力支撑、注入强大动力。

近日, 习近平总书记在中共中央政治局第十一次集体学习时强调: “加快发展新质生产力, 扎实推进高质量发展^[2,3]。要大力发展数字经济, 促进数字经济和实体经济深度融合, 打造具有国际竞争力的数字产业集群”^[4]。

数字中国、数字经济、数字产业, 成为各行各

业激发创新活力、挖掘数字经济动能潜力、推动高质量发展的新引擎。同时也是改造提升传统产业的支点, 推动数字化转型赋能全产业链协同发展, 深化技术研发、生产经营等环节的数字化应用, 推进产业数字化^[5,6]。

收稿日期: 2024-04-26; 网络首发日期: 2024-05-23

作者简介: 王刚(1977-), 男, 浙江镇海人, 博士, 高级工程师, 主要研究方向为生物医药用高端试剂的研发与产业化、企业战略管理、公司治理等。

通讯作者: 顾璇, E-mail: guxuan1@sinopharm.com。

引用本文: 王刚, 王凤成, 顾奇, 等. 以数字化转型加快发展化学试剂行业新质生产力[J]. 化学试剂, 2024, 46(7): 85-90。

1 化学试剂行业发展概况

化学试剂行业被誉为“科学的眼睛”和“质量的标尺”,服务于科学研究和国民经济发展,是国家科技发展的重要支撑^[7]。化学试剂是科学研究和分析检测必备的物质条件,是科技发展不可缺少的功能材料和基础物资。上世纪 50 年代末,由于国家发展科技的需求,一批试剂企业伴随着历史使命诞生。经过 60 多年的发展,化学试剂行业总资产增长显著,行业产能基本稳定,产品链上下游发展协同并进,技术创新和能力建设有了很大的发展。目前,国内试剂产品广泛应用于各大科研院校、制药工业、生命科学、检验检疫、环保监测、石油化工、医疗检验等领域。

随着市场竞争的加剧,化学试剂企业面临着需要提高效率、降低成本、加快产品迭代速度等压力。此外,客户需求日益多样化,对产品品质和履约交付等方面的要求不断提高,数字化可以实现更灵活的生产和服务模式,从而提升企业的竞争力,更好地满足客户需求,加快发展化学试剂行业新质生产力。

2 化学试剂行业数字化转型的必要性和紧迫性

目前,国内化学试剂行业作为一个传统的产业,面临着供应链管理效率低下、质量追溯和安全管理能力较低等问题。企业内部系统数据资源散落在各个业务系统中,无法互联互通,形成“数据孤岛”。同时,外部数据感知度和融合度不高,覆盖全流程、全产业链、全生命周期的产业数据链尚未构建,未能通过挖掘数据资产潜在价值,对行业未来转型提供预测性和决策性分析、研判^[5,8]。

此外,数字化转型可以优化供应链管理,实现供需匹配和资源共享,提高供应链的灵活性和效率^[9]。质量与安全作为化学试剂企业的核心关注点,数字化可以强化质量管控体系,提升产品的质量追溯和安全管理能力,保障产品质量和用户安全。原材料价格波动、人工成本增加等因素导致企业成本压力加大,数字化转型可以通过提高生产效率、降低物流成本等方式减少成本支出,增强盈利能力。化学试剂行业的监管合规要求日益严格,数字化转型可以帮助企业建立规范的数据管理和监控机制,提升合规性管理水平,降低合规风险。

因此,化学试剂企业数字化转型面临着多方

面的迫切压力,需要加快步伐,通过数字化转型,对数据治理、科研管理、安全管理、供应链管理等诸多环节进行全方位、多角度、全链条的改造,实现化学试剂企业的数字化、智能化发展,并不断延伸、影响整个化学试剂行业,不断释放数字化经济对于行业发展的倍增效应,从而适应市场竞争的挑战,提升企业的核心竞争力。

3 化学试剂行业数字化转型的方向与路径

化学试剂行业的数字化转型,从实践层面来看,强化数据整合、技术创新和平台赋能成为传统化学试剂企业数字化转型过程中的重要趋势。主要努力方向包括:数据治理、科研管理、安全管理、供应链管理等方面,通过实施数字化供应链协同平台,提高供应链效率^[10-13]。利用物联网技术实现供应链可视化和实时监控,提高供应链的灵活性和反应速度。实现化学试剂企业数字化转型的方向与路径主要有以下几个方面:

3.1 数据治理

数据治理对一个行业或者一个企业的重要性不言而喻,尤其是在信息化程度日益提高、数据量不断增长的今天。数据治理保障数据质量和合规性,提供决策和业务创新的基础,优化客户体验和服务质量,实现资源优化和成本控制,促进企业持续创新和竞争优势。企业主数据治理的目标是确保主数据的一致性、准确性和完整性,通过定义数据规则、标准化数据定义、建立数据所有权和 workflows 等手段,保障主数据在企业中的可靠性和可用性。

化学试剂行业的主数据治理主要具有数据复杂性、合规性要求高、数据关联性强、数据保护要求高、全球化业务需求增长和持续变化的业务环境等特点。化学试剂企业通常拥有大量复杂的产品信息和客户信息,包括化学成分、物理性质、安全参数等。主数据治理需要考虑这些法规要求,确保数据的合规性和可追溯性。化学试剂企业的数据来源多样,包括生产系统、销售系统、采购系统等,数据格式也可能不统一。主数据治理需要整合这些多样化的数据来源和格式,确保数据的一致性和可用性。化学试剂企业的各项数据之间存在着较高的关联性,例如产品信息和客户信息之间的关联,确保数据的完整性和准确性。

一是制定数据治理策略和规范;确定数据治

理的目标和原则,制定数据治理策略和规范,明确数据的所有权、访问权限、使用规则、数据质量标准等,建立数据治理的组织结构和流程。二是建立数据管理体系:建立完善的企业主数据管理体系,包括数据分类、数据字典、数据流程和数据生命周期管理等,确保数据的一致性和完整性,采取一系列措施来提高数据的可用性和可信度。三是数据质量管理:对数据起到至关重要的作用,涉及对数据进行清洗、去重、校验、标准化等步骤,旨在确保数据的准确性、完整性、一致性和及时性。四是数据安全保护:实施数据安全保护措施,包括数据加密、访问控制、权限管理以及备份机制等,保

护数据的安全性和可靠性,这些措施能够有效防止数据泄露、非法访问和丢失等情况发生,保护数据资产不受损失。五是数据共享与分发:支持数据共享与分发,建立数据共享机制和平台,促进内部部门和外部合作伙伴之间的数据共享,提高数据的使用价值和利用效率。六是数据分析与挖掘:利用大数据分析技术,对企业内部的数据进行分析和挖掘,发现数据的规律和价值,支持决策和业务能力的持续优化。通过以上方法和实践,化学试剂企业可以实现对数据的有效管理和治理,提高数据的质量、安全性和可靠性,支持企业的决策和业务运营(图 1)。

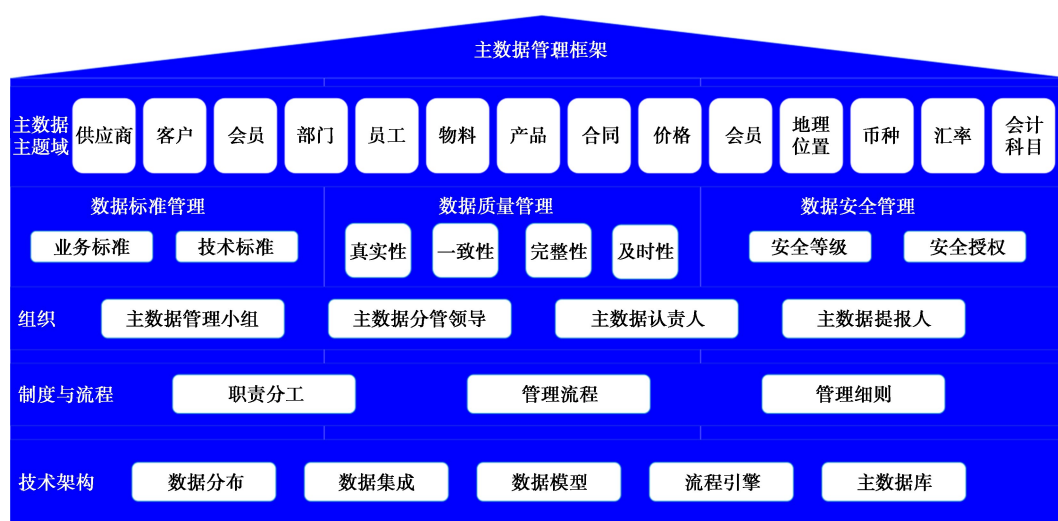


图 1 主数据管理框架

Fig.1 Master data management framework

3.2 科研管理

化学试剂生产企业的科研管理涵盖了多个方面,通过科学的管理和有效的措施,提升企业的科研创新能力和竞争力。

科研管理数字化转型的目标是借助信息技术和数字化工具来提高科研活动的效率、质量和创新能力,最为重要的是能融入企业的产品全生命周期管理过程,以产品全生命周期管理为框架,将企业从市场、采购、科研、生产、质量以及销售各环节的业务能力整合起来,将各业务环节的流程贯通。涉及科研管理数字化转型的关键信息建设方向如下:

一是科研项目管理系统(PMS):建立科研项目管理平台,实现科研项目的立项、审批、执行和监控。通过系统化的项目管理,提高项目进度的可控性和透明度,降低项目风险。同时与财务系

统对接,完善科研项目的预算和决算管理。二是实验室信息管理系统(LIMS):实现实验室信息的电子化和标准化管理,包括实验数据的采集、存储、分析和共享。提高实验室工作效率,降低实验误差,加快科研成果的获取和应用。

在化学试剂生产型企业的产品全生命周期管理框架里(图 2),科研环节的项目管理系统与产品涉及管理模块对接,接受产品设计阶段的任务和需求,按照项目管理要求全程管控科研项目以及费用管理,同时在科研中试放量阶段与生产环节对接,结果输出物转化为生产工艺和质量标准,完成在产品的全生命周期管理中研发环节的任务。

3.3 安全管理

化学试剂行业受到严格的法律法规和标准的约束,包括生产、储存、运输和处理等方面。企业

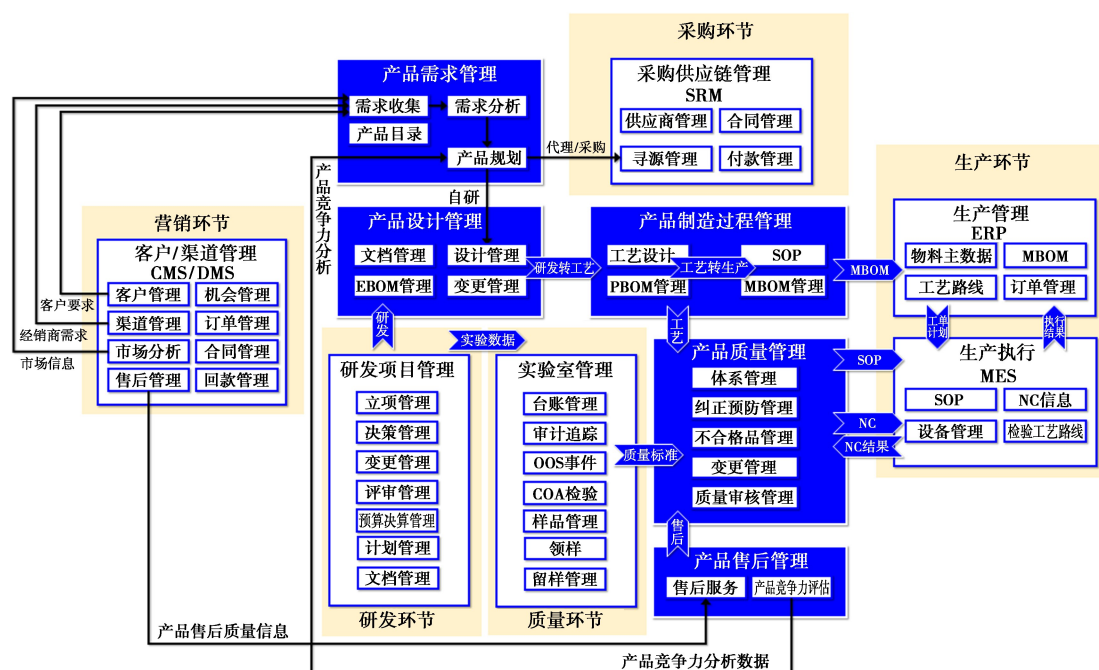


图 2 产品全生命周期管理

Fig.2 Product lifecycle management

需要遵守国家和地区制定的相关法规,如危险化学品管理条例、安全生产法等。化学试剂企业虽然已建立了相对完善的管理体系,包括安全生产责任制、安全管理制度、安全培训教育、事故应急预案等,以确保生产过程中安全生产。但是由于缺乏统一的信息管理平台,导致管理和信息同步相对滞后。同时化学试剂企业无法及时有效地开展安全意识的普及和培训。企业投入大量资源用于安全技术设备的购置和更新,包括防爆设备、防护装备、安全监测仪器等,以确保生产过程中的安全性。但缺乏统一的物联网平台,导致不同安全监控系统间无法互联互通。

为应对上述存在的问题,化学试剂行业的环境与安全管理数字化转型需要在以下几个方面加强规划和建设:

一是建立基于物联网技术的实时监测与预警系统(图 3):通过建立基于物联网技术的统一安全监控体系,实现化学试剂企业对生产、仓储、运输、环境和设备的全面实时监测,建立起预警系统,及时发现并处理安全风险,减少事故发生的可能性。

二是建立基于安全生产标准化的管理平台(图 4):通过建立基于安全生产标准化的管理平台,实现环境安全标准化管理和运营,可以开发安全培训课程和知识库,为员工提供必要的安全知识和技能培训。员工可以通过在线学习平台按计

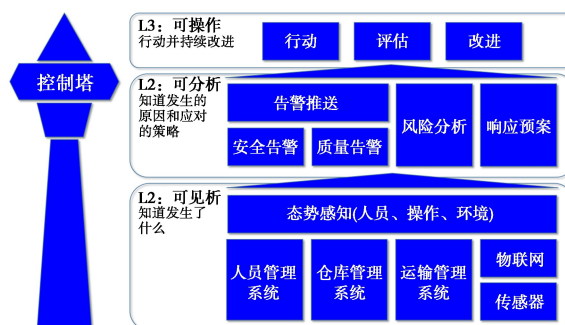


图 3 实时监测与预警系统

Fig.3 Real time monitoring and early warning system

划进行安全培训和考核认证,提高安全意识和应急能力。建立应急响应和危机管理系统,规定危机处理流程 and 责任人,提前制定应急预案,并进行演练。一旦发生突发事件,可以迅速响应和处置,最大程度减少损失。借助数据分析技术,可以对安全管理数据进行分析,发现安全隐患和趋势,预测潜在风险。通过数据驱动的决策,及时调整安全管理策略,提高安全管理的效率和效果。

综上所述,化学试剂行业的安全管理数字化转型方向主要包括实时监测与预警系统、标准化安全培训与知识管理、安全检查与巡检管理、应急响应与危机管理以及数据分析与预测能力等方面。通过数字化转型,可以提升安全管理的水平,降低安全风险,保障生产环境和员工安全。

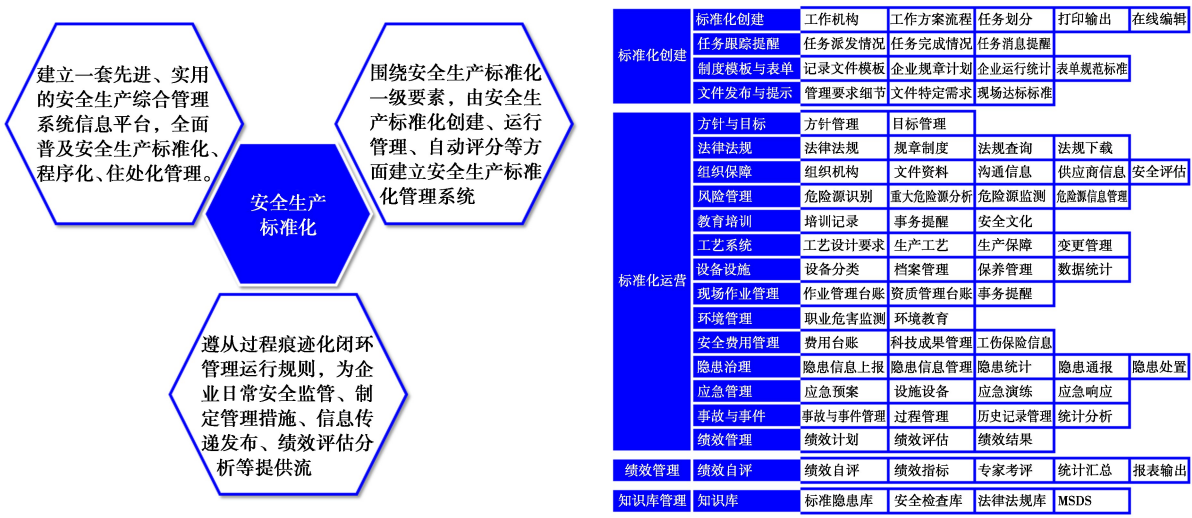


图 4 安全生产标准化管理体系
Fig.4 Standardized management system for safety production

3.4 供应链管理

全供应链库存水平的产销采计划协同是通过整合生产、销售和采购等多个环节的信息和资源,共同制定和调整产销采计划,以实现供需平衡、

有效利用有限的库存水平、提高库存周转率以及满足客户需求(图 5)。建立基于全供应链库存水平的产销采计划协同机制,其原理主要包括以下几个方面:

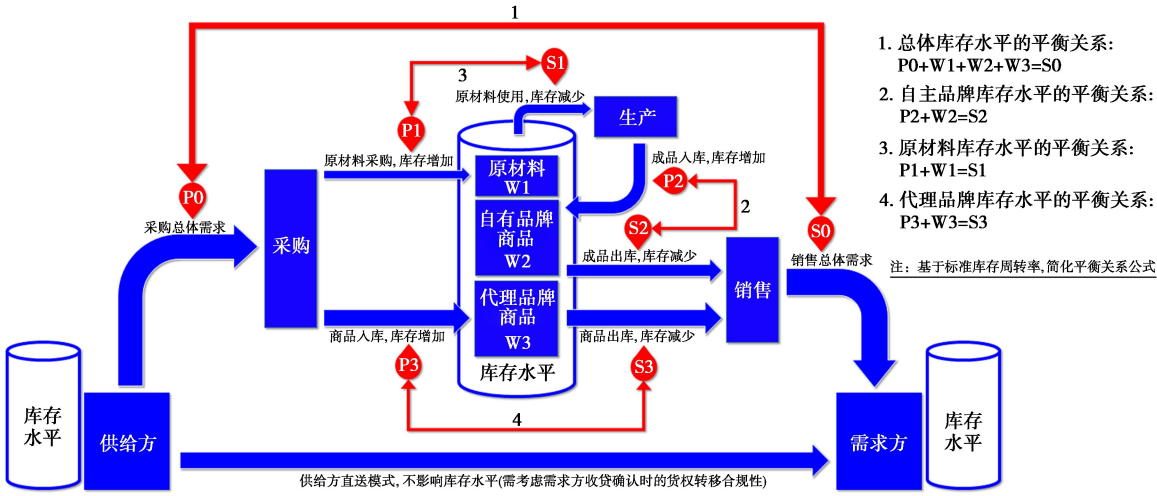


图 5 全供应链库存水平的产销采计划协同机制
Fig.5 Collaborative mechanism of production, sales, and procurement planning for full supply chain inventory levels

一是信息的共享与透明:实现全供应链的信息共享和透明,包括生产计划、销售预测、库存水平、采购需求等信息的实时共享和传递,确保各个环节都能够获取到最新的信息,建立统一的信息数据源。二是需求预测与计划制定:基于销售预测和市场需求,结合当前库存水平和生产能力,共同制定产销采计划,确定产品生产和销售的计划数量和时间表,以满足市场需求和客户订单。制定统一的产销采计划目标确保各个环节的计划协调一致。三是库存管理与优化:在产销采计划中

考虑库存水平的变化和优化,根据库存预警和库存周转率等指标,调整生产计划和销售计划,确保库存水平处于合理水平,并且尽可能降低库存积压和过高库存带来的成本和风险。四是生产调度与供应安排:根据产销采计划的要求,调整生产计划和生产调度安排,确保生产能力和资源的有效利用,按时完成产品生产并保证产品质量。同时,对供应商的采购计划进行调整,确保原材料和零部件的供应能够满足生产需求。五是销售预测与订单管理:根据销售预测和客户订单情况,调整销

售计划和订单管理,及时响应客户需求并满足订单要求。六是协同决策与调整:建立协同决策机制,对产销采计划进行动态调整和优化,根据市场供需变化和供应链情况及时调整产销采计划,保持产销采计划的灵活性和适应性,确保供需平衡和企业利益最大化。

通过以上方法,全供应链库存水平的产销采计划协同实现了生产、销售和采购等各个环节的协同合作和信息共享,以达到提高供应链效率、降低成本和提高客户满意度的目的。

创新是企业持续发展的关键,数字化转型可以促进化学试剂企业业务创新能力的提升,推动新产品的持续开发、新技术的不断应用等创新活动,保持竞争优势。通过数字化转型,不仅可以提升工作效率、实现集团一体化发展,同时,推动化学试剂行业产业链上下游协同并进,打破“孤岛化”“碎片化”现象,逐步实现覆盖全流程、全产业链、全生命周期的化学试剂产业数据链,通过数实融合推动全要素生产效率提升^[14],形成新质生产力推动化学试剂行业高质量发展的新实践。

面向未来,化学试剂企业也要积极把握新一轮科技革命和产业变革机遇,结合自身资源禀赋和优势特点,强化科技创新,推动信息化向数字化、智能化发展,牢牢掌握数字化转型发展的主动权,为推动化学试剂行业高质量发展,加快发展化学试剂行业新质生产力,推进中国式现代化贡献积极的力量。

参考文献:

- [1] 杨广越.新质生产力的研究现状与展望[J].经济问题, 2024, (5): 7-17.
- [2] 陈颖,陈希琳.写好服务新质生产力发展的金融答卷访中国金融学会副会长、研究员欧阳卫民[J].经济, 2024, (4): 20-23.
- [3] 黄玉学,方前移.数字经济与实体经济深度融合的依据与路径研究[J].绥化学院学报, 2024, 44(3): 20-22.
- [4] 陈剑,黄朔,刘运辉.从赋能到使能——数字化环境下的企业运营管理[J].管理世界, 2020, (2): 117-128.
- [5] 吕铁.传统产业数字化转型的趋向与路径[J].人民论坛·学术前沿, 2019, (18): 13-19.
- [6] 陶锋,王欣然,徐扬,等.数字化转型、产业链供应链韧性与企业生产率[J].中国工业经济, 2023, (5): 118-136.
- [7] 王刚.浅谈化学试剂产业的创新发展之路[J].化学试剂, 2023, 45(1): 33-36.
- [8] 倪克金,刘修岩.数字化转型与企业成长:理论逻辑与中国实践[J].经济管理, 2021, 43(12): 79-97.
- [9] 陈德球,胡晴.数字经济时代下的公司治理研究:范式创新与实践前沿[J].管理世界, 2022, (6): 213-240.
- [10] 陈剑,刘运辉.数智化使能运营管理变革:从供应链到供应链生态系统[J].管理世界, 2021, (11): 227-240.
- [11] 范合君,吴婷,何思锦.企业数字化的产业链联动效应研究[J].中国工业经济, 2023, (3): 115-132.
- [12] 刘淑春,闫津臣,张思雪,等.企业管理数字化变革能提升投入产出效率吗[J].管理世界, 2021, (5): 170-190.
- [13] 戚聿东,肖旭.数字经济时代的企业管理变革[J].管理世界, 2020, (6): 135-152.
- [14] 赵宸宇,王文春,李雪松.数字化转型如何影响企业全要素生产率[J].财贸经济, 2021, (7): 114-129.

基于动态配气技术的气体标准物质研制进展

韩中杰, 刘沂玲, 郝静坤, 谢聪慧, 李秀丽, 王德发*

(中国计量科学研究院, 北京 100029)

摘要: 气体标准物质作为气体成分测量的计量标准, 在气体检测中具有不可或缺的重要作用。而如何制备高精度、量值准确、种类多样的气体标准物质, 一直是气体计量研究工作中的挑战重点和热门领域。经过多年的发展, 在气体标准物质的生产中, 目前常用的配气方法分为静态法和动态法两种。其中静态法由于其自身原理缺陷存在一定的应用限制。与静态配气法相比, 动态配气法能够在更宽的浓度范围内产生更大数量的气体标准物质, 且具有消除容器管壁吸附等优势, 目前在气体标准物质配制中的势头强劲。针对目前常见的动态配气技术从配气原理以及目前在气体计量工作中的研究进展两个方面进行了系统的总结阐述, 希望能对相关从业者以及不同领域的科研工作者将气体标准物质动态配气技术运用于实际工作提供参考。

关键词: 计量学; 配气方法; 动态配气; 溯源方法; 标准物质

中图分类号: O65 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283(2024)07-0091-09

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2023.0736

Progress in Development of Gas Reference Materials Based on Dynamic Gas Mixing Technology HAN Zhong-jie, LIU Yi-ling, HAO Jing-kun, XIE Cong-hui, LI Xiu-li, WANG De-fa* (National Institute of Metrology, Beijing 100029, China)

Abstract: Gas reference materials serve as essential metrological standards for measuring gas components and play an indispensable role in gas detection. The preparation of gas reference materials that are highly precise, accurately quantified, and diverse has long been a challenging focus in the field of gas metrology. Over years of development, two commonly used preparation methods in the gas reference materials production are static and dynamic methods. The static method has certain application limitations due to its inherent principle. Compared with the static generation method, the dynamic generation method can produce a greater quantity of gas reference materials across a broader concentration range and offers advantages such as eliminating container wall adsorption. Currently, preparation of gas reference materials is gaining strong momentum. This article systematically summarized and elaborated the commonly used dynamic generation technologies from two aspects: principles of gas mixing and current research progress in gas metrology. It is aimed to provide reference for relevant professionals and researchers in various fields to apply dynamic gas mixing technology in their practical work.

Key words: metrology; preparation method of gas mixture; dynamic generation of gas mixture; traceability methods; reference materials

根据 JJF 技术规范^[1,2]中的定义, 标准物质是具有足够均匀和稳定的特定特性的物质, 其特性被正式适用于测量中或标称特性检查中的预期用途。因此, 标准物质自身的某些理化性质已经准确定值, 并附有定值的不确定度, 可作为统一测量量值的一种计量基准或标准。而气体标准物质, 指的是以混合气体、纯气或高纯气形式存在和使用的标准物质^[3], 即高纯度的气体标准物质或高纯度的混合气体标准物质。

气体标准物质作为气体成分量值的计量标准, 已被广泛运用于科学研究、大气环境监测、仪器仪表校准、化工产品检验、医疗卫生、分析方法评价、军工化学武器以及能源环保等领域^[4-7]。随着科技水平与世界经济的快速发展, 气体标准物

质在各个领域中的重要性不言而喻。为了保证测量结果的准确可靠, 一般需要借助气体标准物质对测量仪器、测量方法和测量结果进行校准、评价

收稿日期: 2023-11-16; **网络首发日期:** 2024-04-17

基金项目: 国家重点研发计划项目《挥发性有机物激光雷达与便携式质谱监测技术研发及应用示范》(2022YFC3700400) 中课题《VOCs 立体快速测量质量控制、标准标定与标准规范研究》(2022YFC3700404)

作者简介: 韩中杰 (1994-), 男, 安徽芜湖人, 博士, 助理研究员, 主要研究方向为动态气体标准物质发生技术。

通讯作者: 王德发, E-mail: wangdf@nim.ac.cn。

引用本文: 韩中杰, 刘沂玲, 郝静坤, 等. 基于动态配气技术的气体标准物质研制进展 [J]. 化学试剂, 2024, 46(7): 91-99。

或者验证。因此,气体标准物质在各个领域中的需求量与日俱增。作为质量控制的重要依据,如何保证气体标准物质的产量与自身量值的准确度成为了气体标准物质生产过程中的重要问题。

自 20 世纪 80 年代开始,我国气体工业迅速发展,各类气体标准物质相继问世。1980 年,GBW 08201 二氧化硫渗透管标准物质作为首个用于气体测量的渗透管标准物质获得批号。1981 年,GBW 08101 氮中甲烷作为首个气瓶装气体标准获得批号。1990 年,GBW 06301 高纯一氧化碳作为首个纯气体标准物质获得批号。自此,中国具备了动态发生气体标准物质、瓶装气体标准物质和纯气体标准物质的制备和定值的能力。随着多年的发展,由于气体标准物质具有量值测定标准的重要作用,因此在管理方面格外严格。在气体标准物质制备行业,国家针对气体标准物质制备行业先后制定了包括 GB/T 10248—2005《气体分析 校准用混合气体的制备 静态体积法》^[8]、GB/T 5274.1—2018《气体分析 标准用混合气体的制备 第 1 部分:称量法制备一级混合气体》^[9]以及 GB/T 5275.1—2014《气体分析 动态体积法制备校准用混合气体 第一部分:校准方法》^[10]等在内的一系列国家标准。

如何制备高精度、量值准确、种类多样的气体标准物质,一直是气体计量研究工作中的挑战重点和热门领域。基于此,本文以近年来的配气技术为切入点,就配气方法、应用研究领域和未来展望进行了总结,以便为不同研究领域的工作者更好地利用动态配气技术提供参考意见。

1 配气方法

经过国内外多年的发展,目前气体标准物质配制的手段已经比较成熟,气体标准物质配制相关的研究也已经较为普遍。在气体标准物质的生产方面,最为常用的方法通常包括静态配气^[8,9]与动态配气^[10]两种配气方法,其中静态配气法的基本原理是将所需气体按照不同组分分部分进行混合,而动态配气法则是让气体在流动过程中进行混合。

1.1 静态配气法

静态配气法通常是将已知体积的气态组分或蒸汽态组分直接添加到已知容积的稀释气体容器中,之后再加入稀释气并混合均匀。所得气体浓度可以通过加入的源气体、稀释气体的量或容器

的容积计算得到。将气态组分或蒸汽态组分直接添加到稀释气体容器中时,根据原理不同可以通过质量比或体积比的方式进行混合^[8-12]。

通过质量比进行混合的方式,即称量法。传统的称量法配气,通过物质的分子量、原料气体的组分浓度和气瓶中加入的原料气体质量计算配制得到的气体标准物质浓度,以物质的量浓度为单位。原料气体的加入质量可利用高精度天平(或质量比较仪)称量充气前后气瓶质量的增量、或注射液体前后注射器质量的损失、或转移气体前后小气瓶的质量损失来计算。该方法的优点是气体标准物质定值测量模型中的质量参数可以溯源至 SI 基本单位千克,所以对于稳定性气体和常规浓度气体标准物质的制备可以得到比较准确的定值结果。例如该方法制备的 380 $\mu\text{mol/mol}$ 的空气中二氧化碳气体标准物质,参加 CCQM-K120 的国际关键比对^[13]。基于称量法配气,中国计量科学研究院(NIM)、美国国家海洋和大气管理局(NOAA)、英国国家物理实验室(NPL)、荷兰国家计量院(VSL)、俄罗斯国家计量院(VNIIM)、日本国家计量院(NMIJ)都实现了($-0.037 \sim 0.02$) $\mu\text{mol/mol}$ 的比对偏差,远优于国际气象组织(WMO)提出的 0.1 $\mu\text{mol/mol}$ 数据质量目标。而通过体积比进行混合的方式,即体积法,在配气时,则通过气体方程计算每种原料气体的加入体积,再对多种原料气体混合制成气体标准物质。

常用的静态配气技术有气瓶配气法、注射器配气法、塑料袋配气法等^[9]。

由于静态配气法只能得到少量且固定体积的气体混合物。因此,为了得到多组不同浓度的气体标准物质,不仅需要较长的制备时间,更需要使用大批量的钢瓶分开存储,由此带来的时间成本与安全隐患不容忽视。此外,大量气瓶的采购、存储、管理和运输均会带来诸多不便。而在实际工作中,往往在拟合标定曲线时需要较多组不同浓度的气体标准物质来提高拟合的准确度,但实际上对每组气体标准物质的气体量要求反而不大。同时,静态配气法得到的气体标准物质也存在由于吸附和冷凝作用在室壁上损失的风险。除此以外,由于静态配气法需要将标气存储在气瓶中,不同性质的气体在使用中如果出现泄露的情况会带来不同类型的风险(惰性气体泄露导致窒息、易燃气体泄露带来爆炸风险,氧气泄露构成过氧化环境造成易燃物助燃等问题)。

在高浓度有机气体的配制上,传统的钢瓶加压的方法在高压条件下会使有机气体液化,造成浓度的不准确,有机气体由于自身性质也有腐蚀气瓶内部结构的风险;而在活泼气体标气的配制上,由于活泼气自身性质,易存在自身反应分解等导致无法长时间存储的问题而影响浓度。

1.2 动态配气法

相比静态配气法,动态配气法在生产气体标准物质中的势头越来越强劲。动态配气法的原理是将源气体连续注入已知流速的稀释气流后注入气体混合器中,在混合器中混匀并连续不断地流出。通过准确测量源气体与稀释气两个气体的流量比(质量流量或体积流量),即稀释倍数,可计算得到混合后的气体浓度。在实际操作中,通过准确地调节二者流量比可以精准的得到所需浓度的气体标准物质^[10]。

根据 GB/T 5275.1—2014《气体分析 动态体积法制备校准用混合气体 第一部分:校准方法》^[10],常用的动态配气方法包括容积泵法、连续注射法、毛细管校准器法、临界锐孔法、热式质量流量控制器法、扩散法、饱和法、渗透法以及电化学发生法等。

与静态配气法相比,动态配气法能够在更宽的范围产生更大数量的标准混合气体。同时其动态特性也能较大幅度消除容器管壁吸附对混合物最终浓度的影响,从而减少混合物的损失。在这个过程中,源气体和稀释气体的流量稳定程度和测量精度会直接影响配气的精确度。动态法虽然在配气设备上要比静态法复杂得多,但是配气方法和设备一旦建立,就可以很方便地获得定量的恒定浓度的气体标准物质,且获得的气体标准物质涵盖浓度范围更广,可以实现更加广泛的应用场景。

2 动态配气法的应用现状

动态配气法作为一种成熟的配气方法,在国内外已有大量的实际运用。

2.1 扩散管法与渗透管法

在配制低浓度气体标准物质的方法中,应用最为广泛的两种方法为扩散管法和渗透管法。扩散管法^[14]基于在一定温度、压力下,组分扩散速率会保持不变的原理,通过稀释气体连续不断地流过扩散池(扩散瓶)以最终得到不同浓度的气体标准物质。采用扩散管法制备气体标准物质可

以现用现配,能最大程度地消除组分气体挥发、腐蚀、吸附等对气体标准物质发生浓度的影响。实际运用中通常使用扩散管法来配制气体组分在常温常压状态下为固体或者液体的气体标准物质;使用渗透管法^[15]来配制气体组分在常温常压时状态为气态的样品或者是挥发性较强的液体组分的气体标准物质。

2.1.1 扩散管法

郝守进等^[16]利用扩散管法,首先制备了环境中 10 种挥发性有机物(苯、甲苯、对二甲苯、乙基苯、氯代苯、苯乙烯、异丙苯、四氯乙烯、甲基环己烷和壬烷混合物)的混合气体标准物质,研发了低浓度挥发性有机化合物的动态配气装置。进一步的^[17],他们应用之前得到的动态配气系统,结合鼻式吸入染毒的方式,对雄性豚鼠在环境中 10 种挥发性有机物存在的情况下的吸入动力学进行了研究,结果为 VOCs 的代谢情况提供了参考。

宋瑞金等^[18]采用扩散管法制备了甲醛标准气动态配气系统,对便携式甲醛分析仪的各项性能指标包括零点漂移、标度漂移、响应时间、线性和准确度、相对湿度影响、干扰物影响、传感器失水问题以及同批次仪器间的性能比对进行了测试,通过各项测试结果对便携式甲醛分析仪进行了质量检定。

周泽义等^[19]以扩散管法作为基本原理,设计并研制了新型气体标准物质动态配气装置,可以实现 10^{-6} mol/mol 含量范围的氮中苯系物挥发性有机气体标准物质的配制,且不确定度为 2%~3%。同时,与静态容量法配制的气体标准物质浓度相对比,相对偏差在 3% 以内,证明了基于扩散管法的新型气体标准物质动态配气装置的可行性和稳定性,以及扩散管法在解决常温下组分气体呈液态的微量气体标准物质配制方面的不可替代的优越性。

李伟等^[20]针对生化武器中的芥子气残留问题,使用扩散管法进行了芥子气标准气的发生,并使用带涂层的 QCM 传感器法对芥子气进行了定量检测。在标气发生稳定的情况下,通过对 QCM 传感器的检测结果进行线性校准,可实现低浓度芥子气的定量检测。该方法可对监测环境空气中的低浓度芥子气提供参考手段。

Huang 等^[21]通过考察扩散管法中影响毛细管中物质的扩散因素(尺寸、长度以及内径)、环境压力和扩散容器的顶部空间体积对气体输出能

力的影响,制备了气态卤素的标准品,为验证卤素在对流层中对臭氧的消耗水平提供了重要的标准浓度样品支撑。

Thorenz 等^[22]使用扩散管法尝试测试制备了多种有机气体的标准气,她们尝试通过对不同有机物的沸点以及分子式进行计算和预测,成功实现了基于扩散管法的有机气体的精确浓度制备,同时对输出速率的可预测性的极限进行了探索和观察。此外,他们还对扩散管中毛细管的直径对于气体发生浓度范围的影响进行了测试,并观察到基于毛细管的扩散管系统的气体发生浓度会受到环境压力变化的影响,尤其是在使用高挥发性化合物进行低浓度输出时会由于气压变化导致气体发生浓度不准确。后续他们又使用渗透管法进行了高挥发性化合物低浓度气体的发生实验。结果显示,此类气体(以碘甲烷、碘乙烷和溴为例)发生,原始液体在渗透膜上的渗透速率较为稳定,不易受环境压力变化的影响,因此建议在使用高挥发性化合物进行低浓度标气输出时使用渗透管法。

Brewer 等^[23]建立了一种基于扩散管法的气态甲醛动态参考标准。通过三聚甲醛的升华和热分解来实现甲醛的标准品配制。在结果验证中,通过重量法,将长期不断称量含有三聚甲醛的扩散管得到的质量损失换算成甲醛浓度与 CRDS 光腔衰荡光谱(Picarro G1107)的测量值相对照,确定两种方法的甲醛浓度换算一致,为甲醛浓度溯源提供了新的方法。

Bonvalot 等^[24]将二噁英固体物质在扩散管内升华,并通过氦气载带的方式,实现了二噁英气体标准物质的制备,得到了稳定,浓度可实时调节的二噁英污染流。通过使用扩散管的方式,结合整个系统的部件加热功能以及惰性材料的使用,解决了由于二噁英自身极低的挥发性以及二噁英易再次冷凝导致的标气制备难的问题。

王美霞等^[25]通过将液配气和气配气合二为一,研制了一种新型的动态配气仪,当原料气在常温下为液态时采用扩散管法,预先使用称量法通过测量扩散管的减重速率计算出物质在标准扩散管的扩散速率,之后计算所需气体标准物质浓度得到稀释气载气流量,最后在仪器中通过调节稀释气流量并均匀混合后得到所需浓度的气体标准物质;当原料气在常温下为气态时采用质量流量混合法,通过精确控制原料气和稀释气的流量,加

以混合后得到所需质量浓度的标准气。

熊华竞等^[26]以三聚甲醛标准物质为发生源,基于扩散管发生原理,通过对气体温度、压力以及流量的精确控制,发生稳定的三聚甲醛气体,并利用加热催化方式裂解产生甲醛分子,实现了甲醛气体标准物质的配制。并针对甲醛标准量值溯源难点,将发生气体质量浓度溯源至甲醛水溶液标准物质,结合分光光度法实现了甲醛标准气的溯源新方法。

扩散管法在国际比对中也有重要应用,在物质质量咨询委员会(CCQM)组织的甲醛^[27]国际比对中,国际计量局(BIPM)提供的比对参考值溯源至动态发生的甲醛气体标准物质,其通过三聚甲醛扩散管释放出来的三聚甲醛经过加热裂解和氮气稀释后制备得到。

2.1.2 渗透管法

桑丽霞等^[28]在创建连续流动气相光催化实验系统时,采用基于渗透管法的动态配气法生成了一定浓度的甲醛标准气,检验以 TiO_2 为催化剂的条件下光催化降解甲醛的能力。实验中使用渗透管法,通过甲醛水溶液在渗透管壁上渗透实现甲醛气体发生,并使用载气载带稀释。通过调节载气流量,能有效实现甲醛气浓度的实时快速控制,对研究介孔 TiO_2 的光催化降解甲醛的反应性能提供了极大帮助。

Aoki 等^[29]在研究渗透管法制备甲醛标准气的过程中,为了更加精确的得到甲醛标准气的浓度,评估了甲醛和水通过渗透管的渗透性。他们制作了基于渗透管法的甲醛连续生成系统,通过使用多聚甲醛作为甲醛气体的发生源来进行甲醛气体标准物质的发生。由于多聚甲醛分解产生甲醛的渗透过程中存在水分子干扰造成误差,因此需要对发生得到的甲醛气体标准物质进行定值。他们使用了重量法与光谱法比对的方式对甲醛气体标准物质进行了准确定值。重量法测量得到的渗透管质量损失作为甲醛与水的总质量,并使用 CRDS 光腔衰荡光谱法对发生的气体进行了水含量的检测,使用 FTIR 对发生气体中甲醛与水的总含量进行了检测,使用 DNPH 衍生法结合液相色谱对甲醛含量进行了检测。结果显示,重量法的结果能与 FTIR 结果以及 CRDS 和 DNPH 衍生法的结果很好的对应。因此,可以使用此种方法通过扣除水的方式得到甲醛发生气的准确浓度。此外,他们还提出了一种前处理老化渗透管的方

式,并可通过真空加热干燥的手段最大程度的除去三聚甲醛中的水分子。

Haerri 等^[30]基于渗透管法给出了用于环境空气测量的 NO、SO₂ 以及 NO₂ 的可溯源校准气体混合物制备方案,并将此方案于 5 个实验室中进行了计量性能的结果评估。测定比对的结果显示,在高浓度的气体标准物质制备时,大部分实验室能做到较小的相对不确定度(对于 NO 和 SO₂ 为 $\leq 2\%$,对于 NO₂ 为 $\leq 3\%$),但是在较低浓度的制备时,相对不确定度较大(NO 为 143%,SO₂ 为 88%,NO₂ 为 75%)。基于此他们指出,在不同条件下进行气体标准物质制备时,需要对发生方法进行优化,如考虑基质气体对渗透率的影响等。

周泽义^[31]基于痕量气体配制中存在的难题,如多次稀释带来的大量的时间、人力、物力的浪费、钢瓶内部吸附和反应带来的较大的配气不确定度以及钢瓶气的使用周期短,新配气的误差等,基于渗透管法设计了一种高效、高精度、便捷的高压容器膜渗透法配气装置,并采用该装置进行了配气的实际应用。该装置可实现痕量无机和有机污染物的气体标准物质配制,且通过动态配气方式,解决了钢瓶内部的反应和吸附问题。通过渗透法,可实现长时间的使用周期,解决了气体标准物质的长期稳定性问题,不确定度低(1%左右)。

此外,在物质质量咨询委员会(CCQM)组织的甲醛^[27]及二氧化氮^[32,33]的国际比对中,国际计量局(BIPM)提供了使用渗透管法进行甲醛和二氧化氮气体标准物质的发生方法,其中甲醛气体标准物质通过多聚甲醛裂解后渗透得到。

综合看来,扩散管法和渗透管法是近年来应用较为广泛,技术也相对较为成熟的动态配气方法^[34]。在实际应用中,扩散管法和渗透管法多用于常温下气体发生样品呈液态或固态的情况。如前文中多次提到的,在甲醛气体标准物质发生时,常常采用扩散管法和渗透管法。其中,扩散管法多使用三聚甲醛固体作为发生源,而渗透管法多使用甲醛水溶液,且也可使用多聚甲醛。但是需要注意的是,多聚甲醛和甲醛水溶液在实际运用中均存在水的干扰,因此如何在气体标准物质发生时除水或在后续气体浓度计算时扣除水的量也是甲醛发生研究的重点与热点。

目前国际上测量渗透管、扩散管的质量损失通常通过称量法得到。称量法分为手动称量法和

磁悬浮天平称量法。其中,手动称量存在人为操作误差,对结果准确度影响大。而磁悬浮天平,通过磁悬浮的技术,将天平的载重端与测量端隔空分离,让待测扩散管或渗透管样品得以在特殊的高度隔离环境中进行称量,如高温、高压、气体填充的环境,并确保该隔离环境处于相对稳定的状态。通过使用磁悬浮天平,可以实现在长时段监测的条件下对天平上的待测装置进行质量变化的精细检测,从而达到连续称量的效果,避免了人为操作的随机效应影响,可以在线监测扩散管或渗透管的质量损失规律,对于气体发生装置的气体浓度和液体质量的变化有更精准的监测。

然而,扩散管法和渗透管法在实际应用中会由于扩散率和渗透率的自身限制,以及渗透膜的制作重复性等,仍然存在一定的应用限制。如需要大量的高浓度气体时,扩散管法和渗透管法就存在一定的局限性。在实际工作中,需要根据实际情况调整所需的气体标准物质发生方法。

2.2 质量流量控制器法

质量流量控制器法^[35]的原理简单,通过使用测量精度高、长期稳定性好以及响应时间快的部件进行严格的流量控制,并将混合气中的各个组分的物质的量比等效成流量比,通过低压下与稀释气混合的方式来实现动态配气。在配气的过程中,需要注意的是如何精确地控制各组分的气体流量,进而能实现配制标气浓度的精确调控。质量流量控制器的优势在于过程中调控的是气体实际的质量流量而非体积流量,因此所得标气浓度不受环境温度或压力的影响,仅与质量流量控制器的调控精度有关。

质量流量控制器法的应用较为悠久和成熟。早在 1994 年,王运永等^[36]就使用质量流量敏感器件和系统控制器为主要部件,建立了一套混合气配制系统,并用于核探测器中的混合气体配制。在核物理和高能物理实验中,需要大量不同配比且长期稳定的混合气体作为工作介质,而质量流量法动态配气的方式可以规避传统静态配气法带来的配气量少且钢瓶携带不方便的问题,又避免了浮子流量计自身不稳定性带来的测量误差问题,满足了实验中的需要,可以稳定地、大批量地制取高配比精度的混合气体,且操作步骤简单。

刘东红等^[37]采取质量流量控制器配气方式进行了气调储藏包装技术的优化。使用动态配气的方式,避免了传统静态配气方式占地面积大,且

难以实现连续配气的问题。质量流量控制器自身带来的温度压力自动补偿特性,减少了环境因素带来的影响,使系统的配气精度高,并可满足连续生产的需要。

赵建华等^[38]基于质量流量控制器制作了多组分的动态配气系统,实验中使用了 1% 的 CO 和 2% 的 CO₂ 作为原料气进行了配气系统的性能检测。结果显示,基于质量流量控制器原理的配气系统配制的标准气浓度可达 10⁻⁹ 级,并且浓度连续可调。标气稀释比达到 1/2 000,不确定度最小可达到 0.8%。系统不受环境温度与压力变化影响,对配制高、低浓度的标准气都适合,具有很好的应用价值。

胡红红等^[39]基于质量流量控制器进行了新型动态配气仪的设计,并以 SF₆-CO 以及 SF₆-SO₂ 气体作为组分气体,高纯 SF₆ 作为稀释气体,进行了动态配气实验,结果显示配气系统具有高精度,可以用于配备多组分的气体标准物质,在可燃气体报警器、气体检漏仪以及其他分析仪器的标定测试等领域具有较好的实用价值。

王成鑫等^[40]基于质量流量计设计了动态配气的新控制系统,使用质量流量计对加入的大工作气流与小工作气流进行配合调节,利用衍生出的多路工作气流共同配合工作完成快速配气,所得气体标准物质气流输出量较传统方式更为稳定,对气体快速精确配制全自动设备的制造工作有一定的意义。

许萍^[41]基于 PID 控制策略,通过质量流量计精确控制流量比的方式,设计了一种动态双气路配气控制系统。该系统通过在传统的质量流量控制器配气系统的基础上引入 PID 控制,大幅的提升了配气系统的控制精度。后续使用 Matlab Simulink 软件对此配气系统进行了仿真模拟,结果表明该系统能够完成对 2 种气体流量的随动精确调节,能同步提升质量流量控制器法的速度和稳定性,具有良好的应用前景。

胡子珩等^[42]针对电气设备绝缘故障中高温电弧催化 SF₆ 分解产生的低氟硫化物及有毒气体(以 SF₆ 为底气的 SO₂、H₂S 和 CO)进行了智能检定系统的设计,系统中使用质量流量混合法产生 3 种有毒气体的混合物,不同有毒气体的发生装置均由单独的高精度质量流量控制器控制得到。将质量流量控制器法结合各项单独的高灵敏度传感器,实现了高效的自动检测的目标,通过此系统

对 SF₆ 分解产物测试仪进行检定校准,降低了测试人员接触有毒有害气体的机率,具有一定的市场应用价值。

陈燕等^[43]针对国内现场配制标气的开环控制导致控制精度较差的现状,结合了气体质量流量控制器原理、红外气体检测原理和 PID 控制原理等,设计了一种动态智能配气仪。该仪器通过在质量流量控制器精准控制的基础上,预混合后使用红外对气体浓度进行二次检测的方式,对所得低浓度标气进行校准,并实时反馈倒前一步的质量流量控制中。通过结合质量流量控制与后端检测的方式,可以在现场连续配制任意低浓度的标气,为气体浓度检测设备的现场检定校准提供了极大的便利。

韩一学等^[44]针对城镇燃气多气源供应格局中不同气源之间互换带来的问题,在燃气互换性综合实验系统中设计并构筑了基于质量流量计控制的四通道智能配气系统,该配气系统基于能同时发生并混匀氢气、氮气、丙烷以及管道气,能成功实现多气源之间的互换性测试,响应速度快,燃气即配即用,可为后续的灶具等设备的性能测试提供前端的有力支撑。

李银华等^[45]针对气敏元件批量测试系统的高精度、高效率、易操作的要求,结合质量流量控制器设计了适用于大批量气敏元件测试的配气控制系统。该系统采取高精度质量流量控制器与 PID 闭环控制方法结合的方式,实现了混合气体浓度的动态调节,并减小了配气滞后的现象。使用 Matlab 软件对此系统进行仿真模拟,结果显示该系统具有良好的随动性和稳定性,响应速度快,在气敏元件的批量测试方面具有很好的应用价值。

刘筠筠等^[46]运用了单片机、热式质量流量计以及红外检测传感器,综合配气技术和模糊控制算法等原理,设计了闭环配气的控制系统。在此配气系统中,以 CH₄/N₂ 和纯氮气作为原料气,使用了高精度的质量流量控制器实现了气体流量的精确控制,并结合红外传感器对浓度进行了实时的监测。在系统搭建完成后,他们将其小型化,设计成为便携式全自动动态配气仪。该仪器可以发生稳定性好,测量精度高的气体。

桑孟祥等^[47]基于质量流量控制器配气原理,对仿生嗅觉检测系统的性能进行了设计与优化。在仿生嗅觉检测系统实验中,选取乙烯作为待测

样本,氮气作为载气,在高精度质量流量控制器的控制下,利用该检测系统对影响系统性能的气体体积分数、传感器加热电压以及气体湿度等控制参数进行了分析。优化后的仿生嗅觉系统不仅灵敏度有所提高,样本的测试周期也有所缩短。基于质量流量控制器配气原理的优化方法可以为仿生嗅觉检测系统的优化应用提供技术支撑。

质量流量控制器法的应用广泛,可以在一定程度上解决静态配气带来的场地占用大,无法气体浓度实时变化等问题。但由于质量流量控制器前端仍需要稳定的气源,所以无法从根本上解决脱离钢瓶气的情况,或是需要前端结合其他气体发生装置来实现气体标准物质的连续稳定发生。

2.3 连续注射法

连续注射法^[48]的原理是将一种或多种混合的校准组分加入注射器中,之后通过注射器推入毛细管再进入平衡气流中,毛细管可以是注射装置的针管,注射器活塞由适当的变速电机驱动,校准组分连续注入稀释气中,从而连续制备含两种或多种组分的校准用混合气体。连续注射法在连续制备大量混合气体的应用中具有独特优势,通过调整注射器数目或内含混合组分比例,可有效降低多组分混合气体的配气难度,并快速调节校准组分在混合气体中的体积分数。通过连续注射法,可以快速实现气体配气过程中样品标气从低浓度到高浓度的准确调控。

Abdelkhalik 等^[49]根据 EN1839 的方法,通过体积计量泵进行麻醉剂液体的连续注射,并使用螺旋形的蒸发器管道进行麻醉剂的蒸发,成功实现了基于连续注射法的七氟醚-空气、七氟醚-O₂以及异氟烷-O₂的混合标气的配制,并实现了基于注射体积的多个浓度梯度的精确调控。发生得到的麻醉气体不仅可以用于校准麻醉气体监测仪,也可作为不同配比的麻醉气体的发生源。

Satore 等^[50]将连续注射法引入 VOCs 标气制备中,实现了基于连续注射法的 13 种 VOCs 标气的发生。实验中发生标气所采用的液体需要满足两点要求:液体自身的挥发性较好;分子稳定性较好不易分解。实验装置最低发生浓度可达 5 $\mu\text{mol/mol}$,未来期望可通过串联稀释等方法将标气浓度降低至 0.2 $\mu\text{mol/mol}$ 以下。

基于连续注射法自身的特性,目前多应用于挥发性液体的标气配制。需要注意的是,目前连续注射法以液体体积流量及密度作为气体浓度溯

源依据,溯源链条长、不确定因素多,极大影响了测定结果准确性,限制了该方法的广泛应用,这也是目前连续注射法配气的相关研究相对较少的原因之一。

因此,寻找连续注射法的新的溯源手段,如采取将体积流量溯源到质量流量等方式,可以为缩短溯源链条,改善连续注射法的配气精度和配气稳定性提供帮助。

2.4 其他动态配气方法

除了上述的常见动态配气方法,国标 GB/T 5275.1—2014^[10]中还提及了如毛细管法、临界锐孔法、饱和法、容积泵法以及电化学发生法等标准气体发生方法。此类方法在实际生产中运用相对较少,相对来说方法开发程度不高,在未来可基于配气方法优化进行深入研究。

3 总结与展望

气体标准物质作为气体计量工作中的“砝码”,在各类实际科研及生产工作中应用广泛,具有不可或缺的地位。因此,针对不同类型的气体标准物质制备方法的研究也不尽相同。从原理上看,气体标准物质制备方法分为静态法和动态法。静态法通过各组分体积比例或质量比例进行制备。而动态配气法经过多年的研究,已经具备独特的技术优势。

动态配气法的适用范围广且具有自身的独特优势。不仅能规避静态配气法带来的钢瓶存储、运输、管理及制备成本等问题,还可以实现标气浓度的实时变化,解决活泼气有机气的现配现用问题。

但目前各种动态配气法仍普遍存在应用限制,如容积泵法只能制备与容积泵各部分组件不反应的气体、扩散法与渗透法则分别受到扩散率和渗透率的限制质量流量控制器法目前制备气体标准物质时仍常用钢瓶气、连续注射法的体积流量溯源链条长、电解法只适用于可电解产生的气体等。因此,如何应对不同类型的动态配气法的缺点进行针对性的研究仍然是配气技术革新发展路上的重点和难点。基于不同原理的动态配气方法的交叉改进可能是未来的可行方向之一,例如将连续注射法与质量流量控制器法组合使用获得更低浓度的气体标准物质。此外,动态配气方法作为一种气体标准物质的发生技术,根据发生制备的过程可以建立测量模型,对气体标准物质浓

度进行定值,但是该定值结果的准确性需要验证,所以研究另外一种溯源途径的定值路线,与动态配气方法实现相互的比对验证亦是未来研究的一个热点。

综上所述,动态配气技术目前在气体标准物质的配制、仪器检定、测试方法优化以及浓度溯源等领域发挥着重要作用,动态配气自身的技术革新和方法交叉也有较大的发展空间和应用潜能。动态配气技术与后续多种不同检测手段联用,可以为多个领域提供技术支撑。本文从配气方法的原理和近年来的配气技术切入,主要就气体标准物质研制中的动态配气法的发展和应用现状做了总结,并指出了目前研究现状中的不足之处和未来发展动态配气技术在气体标准物质研制中的发展方向,以期为不同领域的研究工作者更好的使用动态配气技术提供参考意见。

参考文献:

- [1] 国家质量监督检验检疫总局计量司.通用计量术语及定义:JJF 1001—2011[S].北京:中国质检出版社,2011-11-30.
- [2] 中国计量科学院研究院,国家质量监督检验检疫总局.标准物质通用术语及定义:JJF 1005—2016[S].北京:中国质检出版社,2016-11-30.
- [3] 中国计量科学院研究院,国家质量监督检验检疫总局.气体标准物质研制(生产)通用技术要求:JJF 1344—2012[S].北京:中国质检出版社,2012-04-17.
- [4] 周泽义,盖良京,梁建平.标准气体静态容量法配气方法研究[J].计量学报,2003,3(24):236-239.
- [5] 沈学静,王海舟.体积流量法配制多组分气体混合物[J].理化检验-化学分册,2004,11(40):643-647.
- [6] 梁佐兴,余愚,王成鑫,等.一种新型混流器的动态配气系统设计[J].机床与液压,2015,4(43):81-82;100.
- [7] 逢锦伦.基于煤矿瓦斯工业化利用的混(配)气装置应用现状及前景展望[J].矿业安全与环保,2020,4(47):112-115.
- [8] 国家质量监督检验检疫总局,中国国家标准化管理委员会.气体分析 校准用混合气体的制备 静态体积法:GB/T 10248—2005[S].北京:中国标准出版社,2005-05-18.
- [9] 国家市场监督管理总局,中国国家标准化管理委员会.气体分析 校准用混合气体的制备 第1部分:称量法制备一级混合气体:GB/T 5274.1—2018[S].北京:中国标准出版社,2018-09-17.
- [10] 国家质量监督检验检疫总局,中国国家标准化管理委员会.气体分析 动态体积法制备校准用混合气体 第一部分:校准方法:GB/T 5275.1—2014[S].北京:中国标准出版社,2014-07-08.
- [11] 张体强,胡树国,周枫然,等.机动车排放监测用四元气体标准物质的研制[J].化学试剂,2023,45(1):150-156.
- [12] 高冰,王帅斌,杨静,等.纳摩尔级一氧化氮标准气体的制备技术研究[J].化学试剂,2023,45(2):155-160.
- [13] FLORES E, VIALLO J, CHOTEAU T, et al. CCQM-K120 (Carbon dioxide at background and urban level) [J]. *Metrologia*, 2012, 56(1A):08 001.
- [14] 国家质量监督检验检疫总局,中国国家标准化管理委员会.气体分析 动态体积法制备校准用混合气体 第8部分:扩散法:GB/T 5275.8—2014[S].北京:中国标准出版社,2014-07-08.
- [15] 国家质量监督检验检疫总局,中国国家标准化管理委员会.气体分析 动态体积法制备校准用混合气体 第10部分:渗透法:GB/T 5275.10—2014[S].北京:中国标准出版社,2014-07-08.
- [16] 郝守进,尹松年,李桂兰,等.环境中低浓度挥发性有机化合物的吸收及其代谢动力学评估方法[J].卫生研究,2000,2(29):99-101.
- [17] 郝守进,崔九思,戚其平,等.扩散管法配制十种挥发性有机化合物标准染毒混合气体的研究[J].环境与健康杂志,2001,1(18):38-40.
- [18] 宋瑞金,张爱军.用甲醛扩散管评价甲醛分析仪的性能[J].卫生研究,2001,2(30):117-119.
- [19] 周泽义,梁建平,盖良京.扩散管标准气体及其动态配气方法的研究[J].计量学报,2004,1(25):81-84.
- [20] 李伟,左伯莉,张天,等.QCM 传感器法定量检测空气中芥子气[J].环境污染与防治,2006,10(28):796-798.
- [21] HUANG R J, HOFFMANN T. Diffusion technique for the generation of gaseous halogen standards [J]. *J. Chromatogr. A*, 2010, 1 217:2 065-2 069.
- [22] THORENZ U R, KUNDEL M, MULLER L. Generation of standard gas mixtures of halogenated, aliphatic, and aromatic compounds and prediction of the individual output rates based on molecular formula and boiling point [J]. *Anal. Bioanal. Chem.*, 2012, 404:2 177-2 183.
- [23] BREWER P J, MEANE E A, VARGHA G M, et al. Gaseous reference standards of formaldehyde from trioxane [J]. *Talanta*, 2013, 108:83-87.
- [24] BONVALOT L, MERCURY M, ZEREGA Y. Experimental device for dioxin vapour generation: A steady and adjustable source of gaseous 2,3-DCDD [J]. *Chemosphere*, 2014, 102:48-54.

- [25] 王美霞, 苏晓舟, 戎伟丰, 等. 一种新型动态配气仪研究[J]. 中国职业医学, 2014, **4**(41): 420-423.
- [26] 熊华亮, 王维康, 王瑞雪, 等. 基于分光光度法的甲醛动态配气装置量值溯源研究[J]. 天然气化工-C1 化学与化工, 2022, **5**(47): 113-119.
- [27] VIALLO L, FLORES E, IDREES F, et al. International comparison CCQM-K90, Formaldehyde in nitrogen, 2 $\mu\text{mol/mol}$ Final report[J]. *Metrologia*, 2017, **54**(1A): 08 029.
- [28] 桑丽霞, 王峰, 常梦媛, 等. 基于空气净化的介孔纳米 TiO_2 的应用研究[J]. 工程热物理学报, 2006, **6**(27): 1 011-1 013.
- [29] AOKI N, KATO K, AOYAGI R, et al. Evaluation of the permeability of formaldehyde and water through a permeation tube for the preparation of an accurate formaldehyde reference gas mixture [J]. *Analyst*, 2013, **138**: 6 930-6 937.
- [30] HAERRI H P, MACE T, WALDEN J, et al. Dilution and permeation standards for the generation of NO , NO_2 and SO_2 calibration gas mixtures [J]. *Meas. Sci. Technol.*, 2017, **28**: 1-17.
- [31] 周泽义. 高压容器膜渗透法配气装置及方法: CN201811 476 414.6[P]. 2019-02-26.
- [32] FLORES E, IDREES F, MOUSSAY P, et al. International comparison CCQM-K74, Nitrogen dioxide, 10 $\mu\text{mol/mol}$ Final report[J]. *Metrologia*, 2012, **49**(1A): 08 005.
- [33] FLORES E, VIALLO J, IDREES F, et al. International comparison CCQM-K74. 2018: Nitrogen dioxide, 10 $\mu\text{mol/mol}$ [J]. *Metrologia*, 2021, **58**(1A): 08 018.
- [34] SLOMINSKA M, KONIECZKA P, NAMIESNIK J. New developments in preparation and use of standard gas mixtures[J]. *TrAC*, 2014, **7**: 1-16.
- [35] 国家质量监督检验检疫总局. 气体分析 动态体积法制备校准用混合气体 第 7 部分: 热式质量流量控制器: GB/T 5275.7—2014[S]. 北京: 中国标准出版社, 2014-07-08.
- [36] 王运永, 王临洲, 孙汉生, 等. 核探测器中混合气配制新方法[J]. 高能物理与核物理, 1994, **1**(18): 1-5.
- [37] 刘东红, 应铁进, 王小寒. 气调包装微机控制动态配气系统的研制[J]. 农业工程学报, 2002, **3**(18): 5-7.
- [38] 赵建华, 兰华永, 陈滋健, 等. 基于质量流量控制器的多组分动态配气系统研究[J]. 自动化仪表, 2008, **2**(29): 44-48.
- [39] 胡红红, 师树恒, 陈富强. 基于质量流量控制器的动态配气系统设计[J]. 仪器仪表装置, 2013, **4**: 14-16; 25.
- [40] 王成鑫, 余愚, 梁佐兴, 等. 动态可调配气控制系统的设计[J]. 液压与气动, 2013, **10**: 50-53.
- [41] 许萍. 动态双气路配气控制系统研究[J]. 煤矿机械, 2014, **11**(35): 107-109.
- [42] 胡子珩, 胡红红, 师树恒, 等. SF_6 分解产物测试仪智能检定系统的设计[J]. 仪表技术与传感器, 2014, **7**: 85-87.
- [43] 陈燕, 王晓荣, 张进明, 等. 基于 DSP 的动态智能配气仪的设计[J]. 仪表技术与传感器, 2015, **4**: 17-20.
- [44] 韩一学, 李汉勇. 燃气互换性综合实验系统的设计[J]. 石油与天然气化工, 2016, **3**(45): 32-35.
- [45] 李银华, 朱志鹏, 郜松海. 基于 MFC 自动配气系统设计及仿真[J]. 仪表技术与传感器, 2016, **5**: 76-78; 94.
- [46] 刘筠筠, 陈世雷, 张军. 基于 DSP 的便携式全自动动态配气仪的设计[J]. 仪表技术与传感器, 2018, **10**: 39-42.
- [47] 桑孟祥, 文韬, 郑立章, 等. 基于动态配气的仿生嗅觉检测系统设计与优化[J]. 仪表技术与传感器, 2020, **5**: 72-76; 106.
- [48] 国家质量监督检验检疫总局, 中国国家标准化管理委员会. 气体分析 动态体积法制备校准用混合气体 第 4 部分: 连续注射法: GB/T 5275.4—2014[S]. 北京: 中国标准出版社, 2014-07-08.
- [49] ABDELKHALIK A, MAKHLOUF G, HASSAN M A. A new implementation of EN1839 method T mixture preparation to prepare calibration gas mixtures for anesthetic gas monitors[J]. *J. Clin. Monit. Comput.*, 2021, **35**: 1 069-1 076.
- [50] SATORE L, POLVARA E, INVERNIZZI M, et al. Determination of air pollutants: Application of a low-cost method for preparation of VOC mixtures at known concentration[J]. *Sustainability*, 2022, **14**: 9 149.

废旧聚烯烃塑料解聚直接制化学品技术研究进展

黄礼智^{1a}, 段百超², 曹忠², 王路辉^{*1}

(1. 浙江海洋大学 a. 浙江省石油化工环境污染控制重点实验室, b. 临港石油天然气储运技术国家地方联合工程研究中心, 浙江 舟山 316022; 2. 浙江石油化工有限公司, 浙江 舟山 316299)

摘要: 塑料产量的增加以及废旧塑料的不当处理使得塑料垃圾的堆积问题愈发严重。废旧聚烯烃塑料的资源化利用是实现高价值回收和解决环境问题的主要途径, 并已受到广泛的关注。通过将废旧聚烯烃解聚, 长链烃的碳碳键断裂并得到短链烃的化合物是实现废旧聚烯烃塑料高效资源化利用的手段之一, 并已取得不错进展。总结了近年来为解聚废旧聚乙烯和聚丙烯塑料而开发的催化剂, 鉴于目前解聚反应催化剂昂贵、失活现象严重、产品的选择性较低等问题, 希望为未来催化剂的开发提供研究基础。

关键词: 聚烯烃; 废旧塑料; 解聚反应; 催化剂; 活性位

中图分类号: X705 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283(2024)07-0100-08

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2024.0168

Research Progress on Direct Chemical Conversion Technology of Waste Polyolefin Plastics Depolymerization HUANG Li-zhi^{1a}, DUAN Bai-chao², CAO Zhong², WANG Lu-hui^{*1} (1. a. Zhejiang Key Laboratory of Petrochemical Pollution Control, b. National-Local Joint Engineering Laboratory of Harbor Oil & Gas Storage and Transportation Technology, Zhejiang Ocean University, Zhoushan 316022, China; 2. Zhejiang Petroleum & Chemical Co., Ltd., Zhoushan 316299, China)

Abstract: The increase in plastic production and the improper treatment of waste plastics are exacerbating the accumulation of plastic waste. Recycling of waste polyolefin plastics represents a major approach to realize high value recovery and address environmental issues, and it has garnered widespread attention. Depolymerizing waste polyolefins, breaking the carbon-carbon bonds of long-chain hydrocarbons, and obtaining short-chain hydrocarbon compounds constitute one of the efficient methods for utilizing waste polyolefin plastics, and significant progress has been made in this regard. This paper reviewed the catalysts developed in recent years for the depolymerization of waste polyethylene and polypropylene plastics. Considering the current challenges such as expensive depolymerization catalysts, severe deactivation, and low product selectivity, this review aims to lay the groundwork for the future development of catalysts.

Key words: polyolefin; waste plastics; depolymerization reaction; catalyst; active site

在过去的几十年里, 塑料在改善生活质量方面发挥着至关重要的作用。塑料的广泛使用是建筑、汽车、电子、医疗保健等多种产品创新的关键。随着社会和经济的不断发展, 全球对塑料产品的需求量也在与日俱增^[1]。近几年, 全球塑料的年产量大约为 3.5 亿~3.8 亿 t^[2], 预计到 2050 年将达到 6.61 亿 t^[3]。由于大多数废旧塑料的自然降解都需要上百年的时间, 因此垃圾填埋场中填埋的塑料将会对环境造成不利的影响^[4]。并且废旧塑料的堆积带来了严重的环境污染问题, 对生态系统造成巨大破坏, 威胁人类健康。与每年产生的塑料垃圾数量不断增加相比, 其中只有一部分塑料被回收利用, 大多数废旧塑料通过垃圾填埋或直接焚烧^[5]。基于上述现状, 迫切需要探索更加经济环保的塑料垃圾回收利用方式。化学回收是一种更加具有前途的废旧塑料回收方式, 将塑料转

化为一系列增值产品, 例如用于再聚合的高纯度单体、用于燃料的氢气和轻裂化原料油、包括轻质烯烃和芳香族化合物、功能性碳材料等^[6]。化学回收技术有利于塑料行业向循环经济的方向转变, 利用解聚获得的高附加值化学品作为原材料可以建立经济、实用和可持续的化学品回收价值链, 并且减少碳排放实现碳循环^[7]。

收稿日期: 2024-03-17; 网络首发日期: 2024-04-17

基金项目: 浙江省自然科学基金联合基金项目 (LZY23B030005); 岱山科技计划项目 (202203)。

作者简介: 黄礼智 (1999-), 男, 四川宜宾人, 硕士生, 主要研究方向为废塑料催化解聚。

通讯作者: 王路辉, E-mail: wangluhui1008@zjou.edu.cn。

引用本文: 黄礼智, 段百超, 曹忠, 等. 废旧聚烯烃塑料解聚直接制化学品技术研究进展[J]. 化学试剂, 2024, 46(7): 100-107。

废旧塑料的化学成分主要为聚烯烃,主要包含低密度聚乙烯(LDPE)、线性低密度聚乙烯(LLDPE)、高密度聚乙烯(HDPE)、聚丙烯(PP)等。高温热解是聚烯烃转化的主要策略,通常产生分布广泛、价值较低的复杂混合物^[8]。但是由于所采用的热解条件温度过高,以及热解产物分布广严重阻碍了下游产品处理,因此阻碍了此技术的推广应用^[9]。与热解相比,催化解聚转化策略能在相对温和的条件下提高转化率和产物选择性^[10]。聚烯烃的催化解聚主要在使用路易斯酸催化剂的均相系统中或使用非均相固体酸催化剂进行^[11]。目前,在废旧塑料催化解聚方向已经对赤泥^[12]、金属氧化物^[13]和沸石^[14]等催化剂进行了一定的研究。

1 废旧聚烯烃塑料解聚技术现状

废旧聚烯烃塑料催化解聚技术是一种通过在催化剂作用下将废旧塑料分解成原料或者能够进一步加工利用产品的技术。这种技术能够实现废塑料的高效回收和资源化利用,有助于减少塑料污染,节约能源和原材料。

1.1 国外解聚技术研究现状

国外在废旧聚烯烃塑料解聚回收高附加值产品方向起步早已有广泛的研究基础,在反应器方面更是有着深入的探索。流化床反应器具有反应过程连续、升温速率快、停留时间短等优点,在废旧聚烯烃塑料解聚反应中得到了广泛应用。Lee等^[15]采用流化床反应器对废旧聚烯烃塑料进行解聚研究,发现解聚速率相较于固定床更快。流化床的流化气体引起的质量和传热效应的增加,从而导致更高的产气量和更快的反应速率。从生成的液体产物可以看出,流化床反应器得到的液体产物中氢含量降低,形成了分子量更高、C/H比更高的油,这是由于废旧塑料在流化床反应器中的反应速度比固定床反应器更快导致。尽管流化床反应器有许多优点,但由于熔融态塑料和导热体之间因团聚而引起的脱流化问题仍然需要解决。而锥形喷淋床反应器结合了喷淋床形态和锥形结构的优点,提供了更高的气固两相传热传质系数,从而在一定程度上避免了脱流。而锥形喷淋床反应器采用流化裂化催化剂对废旧聚烯烃塑料进行解聚得到的气态产物尤其是轻质烯烃的产量有明显的提升,而重质油品下降了约 46%^[16]。

1.2 国内解聚技术研究现状

国内由于起步较晚因此对于废旧聚烯烃塑料解聚的研究还处在小试摸索阶段。Su等^[17]通过使用可搅拌的反应器将 AlCl_3 -NaCl 熔盐与废塑料均匀混合反应,发现 AlCl_3 -NaCl 熔盐可以明显的降低反应活化能,并且可以减少反应产物中烯烃的含量,有利于产物单一化,便于后续加工为其他化学品。除了将废旧聚烯烃塑料解聚为油类产品外,国内学者在解聚生产碳纳米管方向做出了更加深入的研究。孟卫波等^[18]以低密度聚乙烯塑料为碳源,采用硝酸镍作为催化剂的前驱体,通过一步热解法制备出了管径约为 30 nm,长度约为十几 μm 的碳纳米管。涂操等^[19]将聚丙烯废塑料作为碳源,沉积在硅片上的纳米铁颗粒催化剂,采用化学气相沉积法制备了碳纳米管,通过该方法可以将废旧聚丙烯塑料转化为直径为 50 ~ 100 nm,长度为 1 ~ 6 μm 碳纳米管。

总的来说,国内外在废旧聚烯烃塑料解聚技术研究方面存在一定的差异。在废旧聚烯烃塑料解聚技术研究中除了加强反应器设计和催化剂开发,提高解聚效率和产品质量外,还应注重技术的产业化和商业化应用,将研究成果转化为实际生产力,推动废塑料资源化利用的进程。此外,随着碳纳米管等高附加值产品的市场需求增长,相关研究也应得到加强和扩展,为塑料废弃物的再利用开辟更广阔的发展空间。

2 聚烯烃解聚的反应机理

热解是在温度高于 500 $^{\circ}\text{C}$ 下隔绝氧气的热化学反应,将聚烯烃转化为气态、液态或固态的碳氢混合物。相比之下,聚烯烃的催化解聚可以在相对较低的温度和较短的反应时间内进行,并且形成碳数相对较短的烃类产品^[20]。尽管热解和催化解聚获得的产品组成受到聚合物性质、反应器和反应条件(例如加热速率、流速和停留时间)的影响,但是在选择性上呈现的差异主要是由于上述两个过程的反应机理不同^[21]。

2.1 热解机理

热解主要是由自由基链机制主导的随机碳链断裂或端链断裂。受加热的影响,聚烯烃一开始通过自由基断裂,从而形成初级自由基。然后,初级自由基可以通过分子内的氢转移提成为更稳定的次级自由基,或者通过 β -断裂形成较短的初级自由基或乙烯,同时次级自由基发生 β -断裂,产

生短的初级自由基和长链烯烃,形成的短的伯自由基或烷基可以进行链式分子间氢转移,以获得烃类和新的伯自由基和仲自由基,或者与其他自由基反应形成异构或正构烷烃^[22,23],图 1 以聚乙烯热解为例所有反应过程中的新产物都可以多次重复反应(β -断裂和氢转移),直到获得足够低分子量的产品。由于热解存在链烃随机断裂特性,导致聚烯烃热解产物分布较为广泛。

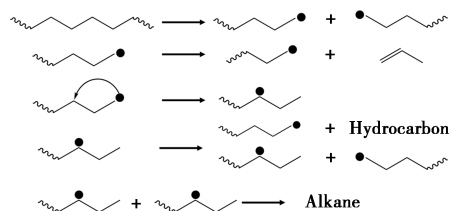


图 1 聚乙烯热解机理^[24]

Fig.1 Pyrolysis mechanism of polyethylene^[24]

2.2 解聚反应机理

与热解相比,催化解聚通常在更低的温度下进行,反应时间更短,并且更好的选择性能够得到分子量更低的产物^[25]。聚烯烃解聚反应主要是由碳鎓离子机理主导的裂解过程^[26]。聚烯烃可以看作是超长的链烃分子,因此,可以用长链烃的催化裂解机理解释聚烯烃的解聚过程。如图 2 所示,对于烷烃的催化裂解,碳氢分子首先被吸附在催化剂的活性位上,随后形成碳鎓离子中间体。这些中间体经过裂解反应,生成烷烃和碳鎓离子。接着,碳鎓离子经历分子内氢转移进行骨架重排,形成异构化的碳鎓离子。随后,它们进行 β -断裂,根据碳鎓离子、反应物和产物的结构,生成较短的碳鎓离子以及正构烯烃或异构烯烃^[27]。新生成的烯烃可能不会立即解吸,或者在解吸后,它们可能会再次接触 B 酸中心,形成新的碳鎓离子。由于聚烯烃是长链碳氢分子,所有由烷烃或烯烃形成的长链碳鎓离子中间体都将经历多次骨架重排和 β -断裂,直到得到足够低相对分子质量

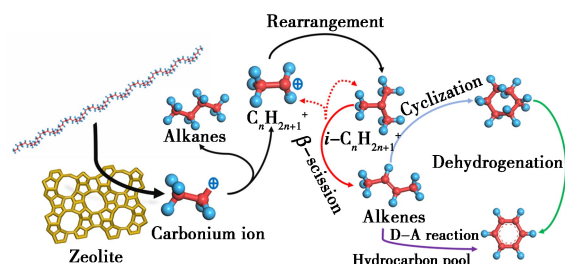


图 2 聚烯烃解聚机理^[28]

Fig.2 Depolymerization mechanism of polyolefin^[28]

的碳氢化合物,类似于热解的情况。除了这种断裂模式外,聚烯烃分子的支链也可以通过端链断裂进行,从而直接形成低分子量产品^[29]。

除了中间体的结构差异外,聚烯烃解聚的反应机理被认为比热解复杂得多,因为催化剂的存在可能会导致反应过程中涉及到异构化、芳构化、环化脱氢、低聚等多种类型的副反应,同时也产生了更多有价值的产品,例如烯烃和芳烃^[30]。一般来说,催化裂化产物分布受到碳鎓离子中间体的扩散、吸附和反应以及催化剂的酸度和孔结构的影响^[31]。

3 聚烯烃解聚催化剂

废旧聚烯烃塑料的解聚催化剂主要包含 3 种活性位,用于碳碳键和碳氢键的断裂。这些活性位包括具有酸性位点的催化剂(主要是沸石分子筛)、金属活性位催化剂(主要为贵金属和过渡金属)以及金属-酸位点双活性位催化剂(金属负载在沸石分子筛上)。表 1 列出了几种常见的废旧聚烯烃塑料及其常用解聚催化剂。

沸石分子筛,由于其酸性和独特的形状选择性,是最适合聚烯烃塑料解聚的候选分子筛之一。因此,人们在分子筛的筛选以及相应的催化基础上进行了大量的研究。在大多数情况下,沸石催化剂对芳烃(尤其是 HY 和 ZSM-5)比其他催化剂表现出更高的选择性^[32]。芳烃的形成机理主要涉及两个阶段,其中之一是通过 L 酸位点反应催化裂化生成碳鎓离子,或者通过碳链在 B 酸位点上质子化生成碳鎓离子。下一步,这些中间体通过催化剂表面的异构化、低聚、环化和芳构化反应转化为芳烃。

金属催化剂在废旧聚烯烃塑料解聚中主要是在氢解和串联芳构化方面表现优异,研究表明金属活性位具有较低的能垒能够优先使聚烯烃碳链末端发生断裂^[33]。目前在 Pt、Ru 等贵金属和 Fe、Ni、Zn、Co 等过渡金属已经有一定的研究基础,并且对于反应条件进行优化。

在过去的几十年中,沸石/金属催化剂引起了越来越多的兴趣,并已应用于各种关键的多相催化过程^[34,35]。结合了活性金属位和沸石的优点,金属/沸石复合催化剂在废塑料的催化解聚中展现出了广泛的应用前景。目前,过渡金属,如 Ni、Mo、Ga、Zn、Fe 等^[36,37],主要被用于对沸石催化剂进行改性。这些复合催化剂在许多领域都具有重

要作用,为废塑料的高效转化提供了有力支持。

表 1 常见解聚催化剂

Tab.1 Common depolymerization catalysts					
活性位类型	原料	催化剂	反应条件	产物/%	文献
酸性位点	HDPE	HZSM-5 (11.5)	300 ℃ 2 MPa, H ₂	气: >90 液: — 固: —	[38]
	LDPE	H-Beta	280 ℃ 常压, N ₂	气: 0.4 液: 65.9 固: 33.7	[39]
	PP	ZSM-5	400 ℃ 常压, N ₂	气: ≈43 液: ≈57 固: 0	[40]
金属活性位	HDPE	PtSnCe/ SiAl	270 ℃ 3 MPa, H ₂	气: 12.3 液: 85.1 固: 2.6	[41]
	PE	Ni/Al 合金	300 ℃ 3 MPa, H ₂	气: 89.6 液: — 固: —	[33]
	PE	Co ₃ O ₄	250 ℃ 4 MPa, H ₂	气: 87.16 液: 8.32 固: 4.52	[42]
	PP	Ru _{SA} - CoAl	520 ℃、0.15 MPa 300 ℃、0.15 MPa 串联反应	气: ≈99 液: — 固: —	[43]
双活性位	HDPE	Ni@ HZSM-5	260 ℃ 2 MPa, H ₂	气: >99 液: <1 固: <1	[44]
	LDPE	Ga/P/ ZSM-5	400 ℃ 常压, N ₂	气: ≈58 液: ≈41 固: ≈1	[45]
	PP	Ni/ ZSM-5	390 ℃ 常压, N ₂	气: 7.2 液: 72 固: 20.8	[46]

4 催化剂的活性与废塑料解聚的关系

如上机理所述,解聚的主要 C—C 键断裂反应发生在 B 酸位点上。因此,B 酸的强度和密度可以深刻地影响催化性能。此外,L 酸在聚烯烃解聚中的作用也不容忽视。作为沸石催化剂的另一个特征,孔结构在这些酸位点的可及性、反应分子的扩散和形状选择性方面起着至关重要的作用,这可能进一步影响催化剂的活性、稳定性和选择性^[47]。

酸密度的增加直接增加了活性中心的数量,可以显著降低聚烯烃的解聚温度或提高转化率。在一系列不同硅铝比的 ZSM-5 沸石上对比 HDPE 解聚的情况,观察到随着总酸密度的增加,解聚温

度下降或转化率增加的趋势^[26]。HZSM-5、H-β 和 HY 分别用于 LDPE 的解聚时,也得到了类似的结果^[48]。为了进一步区分 B 酸和 L 酸对催化活性的贡献,Hittinger 等^[49]在这方面进行了更详细的工作,催化活性与 B 酸密度几乎呈线性关系,但与 L 酸密度呈随机离散关系。催化解聚活性与 B 酸密度之间的正比关系很大程度上是由于 B 酸引发的裂化反应能垒较低^[47]。

酸度并非是比较不同催化剂上的废塑料催化解聚性能的唯一影响因子。催化剂的孔结构可能影响其酸性位点对解聚反应物或任何中间体的接触,从而影响其活性。更重要的是,各种催化剂都有其固有的拓扑结构和微孔结构,这将直接影响到催化剂的选择性和稳定性。此外,孔的大小决定了最终产物和中间分子的动态扩散和吸附,催化剂中孔的存在可以增强聚烯烃解聚过程中反应物和产物分子的传质^[50]。

除了酸度和孔径以外,金属活性中心也是影响催化解聚反应活性的一个重要因素。Kokuryo 等^[51]发现,合成的 Zr-β 沸石对 LDPE 的裂解活性优于传统的 β 沸石,这是因为来自于 Zr 物种的 Lewis 酸性增强了。Pyo 等^[52]发现,与 HUSY 和其他 HZSM-5 催化剂的表观活化能相比(122 ~ 172 kJ/mol),Ga-ZSM-5 在 110 kJ/mol 处显示出最低的表观活化能(Ea),这解释了它在聚丙烯催化解聚反应中的高活性。除了催化活性外,金属/沸石催化剂还深刻影响产物选择性,特别是在芳烃形成^[53]。通常,小分子烃的芳构化始于金属中心的脱氢,如Ⅷ、ⅠB 和ⅡB 族金属(铂、钯、锌、镓、铬等)^[54,55]。此外,对于不同碳数的小分子烃的芳构化反应,金属中心的活性有所不同^[56]。

5 解聚产物及其应用

使用催化剂改善了废旧聚烯烃塑料解聚过程的整体性能。不同的催化剂,如粘土(钙基的膨润土、高岭土、铁、钛、锆柱撑粘土等)、沸石(Y 沸石、ZSM-5、天然或合成沸石等)、酸碱催化剂、双功能催化剂以及碳基催化剂(生物炭、氧化石墨烯和碳纳米管)都被用于改善废旧塑料解聚反应过程。解聚过程及其产品都会受到催化剂的影响。

废旧聚烯烃塑料解聚中催化剂的应用能够改善液体油的化学和物理特性,例如液体油的粘度、热值等^[57]。HDPE 使用粉煤灰催化热解得到的

液体油粘度为 $1.88 \text{ mm}^2/\text{s}^{[58]}$, 而使用 BaCO_3 作为催化剂催化热解得到的液体油粘度为 $3.59 \text{ mm}^2/\text{s}^{[59]}$ 。液体油的粘度还受到原料成分的影响, HDPE 和 LDPE 生成的液体油的粘度分别约为 4.61 和 $3.92 \text{ mm}^2/\text{s}^{[60]}$ 。此外, 其他一些性质如孔径和直径、酸度、硅铝比、停留时间也会影响热解产物。高酸度的催化剂会促进解聚过程中产生蒸汽的不受控制分解, 而低酸度的催化剂会降低催化活性。

解聚产生的液体油包含多芳烃、单芳烃和脂肪烃。高分子量馏分是在热环境下低温解聚产生的, 这些馏分可用于制造蜡、在锅炉中加热水以及在农用泵和发电机中发电。Quesada 等^[61]比较了 PS、PP、PE 和混合原料, 以确定解聚产生的油品的特性。PP 塑料制成的液体油具有半蜡状质地和高烯烃含量, PE 衍生油与商用柴油相比具有更加粘稠且蜡质更高的特点。另一方面, PS 热解油中含有乙苯、BTX、苯乙烯等具有附加值的化合物。Ramesh 等^[62]对 PS、PP 和 PE 解聚所得油品及其二元或三元混合物和柴油混合燃料的燃料性质以及发动机和排放性能进行了考察。原料中 PE 含量的增加导致了油的高粘度和蜡质结构, 而 PS 裂解产生的芳香族化合物使油具有较高的流动性。与商用柴油相比, 使用 5% 的废旧聚烯烃塑料解聚混合油的发动机具有更高的功率输出, 但扭矩输出更差, 特别是在高转速下。

废旧聚烯烃塑料在高温下气化, 产生适合液化石油气 ($\text{C}_3 \sim \text{C}_4$) 的合成气或碳氢化合物。将废旧聚烯烃塑料转化为碳氢气体产物也是一个研究热点。催化剂的引入能够大大增加气体的生成, 从而加快解聚过程, 并且产生的气体通常含有较高的热值^[63]。PE 和 PP 产生的气体的高位热值分别为 42 和 $50 \text{ MJ/kg}^{[64]}$ 。此外, 根据气体产物的化学组成可分别进行回收利用, 异戊二烯和 1-丁烯可以通过冷凝收集并用于制造轮胎^[65]。乙烷和丙烯可用作化学原料, 与其他气体分离后进入新的化学品生产流程。

在解聚过程中, 缩合反应在固体残渣的形成中起主要作用^[66]。固体产物的质量和特性取决于其孔隙率、表面积或官能团的存在, 这对废塑料解聚产生的固体产物的使用起着决定性的作用。Martín-Lara 等^[67]研究了 HDPE 塑料垃圾热解产生的固体产物的性质, 其中液相和气相所占比例很小, 而固体产物是主要成分, 这部分固体产物的

热值约为 18.84 MJ/kg 。此外, 由于它的含硫量极低, 可以很容易地用作燃料。Bernardo 等^[68]研究了轮胎、生物质和由 17% 的 PS、27% 的 PP 和 56% 的 PE 组成的塑料混合物。在该材料热解后, 通过索氏方法使用己烷和丙酮依次提取产生的焦炭, 以获得固体中包含的各种基团的大量有机化合物。

催化剂在废旧聚烯烃塑料解聚过程中的应用已经取得了显著进展, 但在未来, 这一领域仍然有许多发展的机会和挑战。随着环境意识的提高和可持续发展的推动, 催化剂的设计对产物的选择性将是关键的研究方向之一。对催化剂的进一步改进和定制将是一个重要方向。通过精确设计催化剂的结构和活性位点, 可以实现更高效的废旧塑料解聚反应, 提高产物品质和产率。随着废塑料解聚技术的不断成熟, 解聚产物的进一步加工利用也将成为研究的热点。例如, 固体残渣的利用价值和再循环利用方式, 以及液体油和气体产物的高值化利用, 都将是未来的研究重点。这包括开发新的产品 and 应用领域, 例如液体油加工成高附加值产品, 以及气体产物的化学利用和资源回收。通过不断的创新和跨学科合作, 有望实现废旧聚烯烃塑料的高效解聚和资源化利用, 为建设清洁、可持续的社会做出贡献。

6 结论与展望

废旧聚烯烃塑料的化学回收对于应对可持续能源和化学品未来的挑战至关重要, 而通过选择性的催化解聚则成为实现这一目标的关键技术之一。本文着眼于各种催化剂在塑料废弃物热解转化为高附加值产品方面的最新进展, 特别是从解聚机理、催化剂类型等方面展开讨论。尽管近年来在废旧聚烯烃塑料的催化热解领域取得了相当大的进展, 但在催化剂的稳定性、中间体的演变以及最终产物的高效选择性上仍然存在不足。当前, 许多催化剂在长时间使用后会失活或结构破坏的情况, 导致其性能下降。因此, 未来的研究中探究如何增强催化剂的稳定性, 并开发有效的再生技术将成为重点。同时, 开发可持续的催化剂合成方法, 减少对稀有金属等资源的依赖, 也是一个重要方向。催化剂的孔隙率、空间结构和酸性位点在废旧聚烯烃塑料解聚产物形成中起着至关重要的作用, 然而, 关于中间体演变和最终产物形成的准确调控策略仍然不够清晰。揭示废旧

聚烯烃塑料解聚中间体的演变,深入了解废旧聚烯烃塑料催化解聚的详细转化机制具有重要的意义。解决中间体演变的问题将会有助于开发具有高效选择性的催化剂。相信在众多学者的共同努力下可以促进废旧塑料解聚技术的产业化和应用推广,实现塑料循环利用的可持续发展目标。

参考文献:

- [1] DALIGAUX V, RICHARD R, MANERO M H. Deactivation and regeneration of zeolite catalysts used in pyrolysis of plastic wastes—A process and analytical review [J]. *Catalysts*, 2021, **11**(7): 770.
- [2] SHEN L, WORRELL E. Chapter 31-plastic recycling [M]//SHEN L, WORRELL E. *Handbook of Recycling* (Second Edition); Elsevier, 2024: 497-510.
- [3] YAN H, CORDIER M, UEHARA T. Future projections of global plastic pollution: Scenario analyses and policy implications [J]. *Sustainability*, 2024, **16**(2): 643.
- [4] 林瀚, 祝汉国, 叶红, 等. 中国生活垃圾废塑料回收利用现状 [J]. *化工管理*, 2023, (25): 92-94.
- [5] 王文茜, 闫柯柯, 冯传意, 等. 废旧塑料的回收与利用 [J]. *再生资源与循环经济*, 2024, **17**(1): 48-50.
- [6] LEE P S, JUNG S M. Direct conversion of waste PET to regenerated plastics using flame retardants as depolymerization catalysts [J]. *Korean J. Chem. Eng.*, 2024, **41**(1): 347-355.
- [7] ZHANG X, YANG H, CHEN Z, et al. Sustainable production of aromatics via catalytic pyrolysis of polyolefins towards the carbon cycle for plastics [J]. *Fuel*, 2024, **357**: 129 897.
- [8] CHU M, TU W, YANG S, et al. Sustainable chemical upcycling of waste polyolefins by heterogeneous catalysis [J]. *SusMat*, 2022, **2**(2): 161-185.
- [9] 李明丰, 杨冰冰, 张登前, 等. 废塑料热解油加工工艺研究进展 [J]. *石油炼制与化工*, 2023, **54**(9): 1-7.
- [10] VALIZADEH B, VALIZADEH S, KIM H, et al. Production of light olefins and monocyclic aromatic hydrocarbons from the pyrolysis of waste plastic straws over high-silica zeolite-based catalysts [J]. *Environ. Res.*, 2024, **245**: 118 076.
- [11] CHU M, LIU Y, LOU X, et al. Rational design of chemical catalysis for plastic recycling [J]. *ACS Catal.*, 2022, **12**(8): 4 659-4 679.
- [12] MIBEI Z C, KUMAR A, TALAI S M, et al. Catalytic pyrolysis of plastic waste to liquid fuel using local clay catalyst [J]. *J. Energy*, 2023, **2** 023: 1-11.
- [13] 陈昱萌, 李楠鑫. 废弃聚丙烯塑料催化热解制取可燃气的实验研究 [J]. *当代化工研究*, 2023, (21): 171-173.
- [14] DUAN J, CHEN W, WANG C, et al. Coking-resistant polyethylene upcycling modulated by zeolite micropore diffusion [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2022, **144**(31): 14 269-14 277.
- [15] LEE M, KO H, OH S. Pyrolysis of solid recovered fuel using fixed and fluidized bed reactors [J]. *Molecules*, 2023, **28**(23): 7 815.
- [16] OROZCO S, LOPEZ G, SUAREZ M A, et al. Oxidative fast pyrolysis of high-density polyethylene on a spent fluid catalytic cracking catalyst in a fountain confined conical spouted bed reactor [J]. *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 2022, **10**(48): 15 791-15 801.
- [17] SU J, FANG C, YANG M, et al. Catalytic pyrolysis of waste packaging polyethylene using AlCl_3 -NaCl eutectic salt as catalyst [J]. *J. Anal. Appl. Pyrolysis*, 2019, **139**: 274-281.
- [18] 孟卫波, 邢宝林, 程松, 等. 废塑料催化热解制备碳纳米管及其生长机理研究 [J]. *化工进展*, Doi: 10.16085/j.issn.1000-6613.2023-0861.
- [19] 涂操, 史创奇. 聚丙烯废塑料热解制备碳纳米管 [J]. *云南化工*, 2021, **48**(12): 35-37.
- [20] ZHANG F, WANG F, WEI X, et al. From trash to treasure: Chemical recycling and upcycling of commodity plastic waste to fuels, high-valued chemicals and advanced materials [J]. *J. Energy Chem.*, 2022, **69**: 369-388.
- [21] PENG Y, WANG Y, KE L, et al. A review on catalytic pyrolysis of plastic wastes to high-value products [J]. *Energy Convers. Manage.*, 2022, **254**: 115 243.
- [22] MORTEZAEIKIA V, TAVAKOLI O, KHODAPARASTI M S. A review on kinetic study approach for pyrolysis of plastic wastes using thermogravimetric analysis [J]. *J. Anal. Appl. Pyrolysis*, 2021, **160**: 105 340.
- [23] LOMAKIN S M, ROGOVINA S Z, GRACHEV A V, et al. Thermal degradation of biodegradable blends of polyethylene with cellulose and ethylcellulose [J]. *Thermochim. Acta*, 2011, **521**(1/2): 66-73.
- [24] BOCKHORN H, HORNUNG A, HORNUNG U, et al. Kinetic study on the thermal degradation of polypropylene and polyethylene [J]. *J. Anal. Appl. Pyrolysis*, 1999, **48**(2): 93-109.
- [25] 邵凡, 王菁, 赵可昕, 等. 废塑料催化热解催化剂的进展 [J]. *塑料*, 2023, **52**(6): 88-94.

- [26] DAI L, ZHOU N, COBB K, et al. Insights into structure-performance relationship in the catalytic cracking of high density polyethylene [J]. *Appl. Catal., B*, 2022, **318**: 121 835.
- [27] ZHANG W, KIM S, WAHL L, et al. Low-temperature up-cycling of polyolefins into liquid alkanes via tandem cracking-alkylation[J]. *Science*, 2023, **379**(6 634): 807-811.
- [28] DONG Z, CHEN W, XU K, et al. Understanding the structure-activity relationships in catalytic conversion of polyolefin plastics by zeolite-based catalysts; A critical review[J]. *ACS Catal.*, 2022, **12**(24): 14 882-14 901.
- [29] FAN L, SU Z, WU J, et al. Integrating continuous-stirred microwave pyrolysis with ex-situ catalytic upgrading for linear low-density polyethylene conversion; Effects of parameter conditions[J]. *J. Anal. Appl. Pyrolysis*, 2021, **157**: 14 882-14 901.
- [30] TIAN X, BIAN X, ZENG Z, et al. Production of monocyclic aromatic hydrocarbons by segmented in situ and ex situ two-stage coupled catalytic co-pyrolysis of biomass and waste plastics [J]. *Green Chem.*, 2022, **24**(23): 9 191-9 202.
- [31] PENG P, GAO X H, YAN Z F, et al. Diffusion and catalyst efficiency in hierarchical zeolite catalysts [J]. *Natl. Sci. Rev.*, 2020, **7**(11): 1 726-1 742.
- [32] LIU R, SARKER M, RAHMAN M M, et al. Multi-scale complexities of solid acid catalysts in the catalytic fast pyrolysis of biomass for bio-oil production—A review [J]. *Progr. Energy Combust. Sci.*, 2020, **80**: 100 852.
- [33] SI X, CHEN J, WANG Z, et al. Ni-catalyzed carbon-carbon bonds cleavage of mixed polyolefin plastics waste [J]. *J. Energy Chem.*, 2023, **85**: 562-569.
- [34] HU Z P, HAN J, WEI Y, et al. Dynamic evolution of zeolite framework and metal-zeolite interface [J]. *ACS Catal.*, 2022, **12**(9): 5 060-5 076.
- [35] WU Q, LUAN H, XIAO F S. Theoretical design for zeolite synthesis[J]. *Sci. China Chem.*, 2022, **65**(9): 1 683-1 690.
- [36] ZHANG H, WEI L, SUN Y, et al. Transformation of metal species and catalytic reaction mechanism of metal modified ZSM-5 in alkane aromatization [J]. *Fuel Process. Technol.*, 2023, **245**: 100 739.
- [37] LI Q L, SHAN R, ZHANG J, et al. Enhancement of hydrogen and carbon nanotubes production from hierarchical Ni/ZSM-5 catalyzed polyethylene pyrolysis [J]. *J. Anal. Appl. Pyrolysis*, 2023, **169**: 105 829.
- [38] COSTA C S, DAO T H, VAN G K M, et al. Assessment of acidity and the zeolite porous structure on hydrocracking of HDPE [J]. *Sustain. Energy Fuels*, 2022, **6**(15): 3 611-3 625.
- [39] LI C, WU H, CEN Z, et al. Conversion of polyethylene to gasoline; Influence of porosity and acidity of zeolites [J]. *Front. Energy*, 2023, **17**(6): 763-774.
- [40] XIAO H, HARDING J, LEI S, et al. Hydrogen and aromatics recovery through plasma-catalytic pyrolysis of waste polypropylene [J]. *J. Cleaner Prod.*, 2022, **350**: 131 467.
- [41] WANG H, YOSKAMTORN T, ZHENG J, et al. Ce-Promoted PtSn-based catalyst for hydrocracking of polyolefin plastic waste into high yield of gasoline-range products [J]. *ACS Catal.*, 2023, **13**(24): 15 886-15 898.
- [42] ZICHITTELLA G, EBRAHIM A M, ZHU J, et al. Hydrogenolysis of polyethylene and polypropylene into propane over cobalt-based catalysts [J]. *JACS Au*, 2022, **2**(10): 2 259-2 268.
- [43] ZHANG Z, WANG J, GE X, et al. Mixed plastics wastes upcycling with high-stability single-atom Ru catalyst [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2023, **145**(41): 22 836-22 844.
- [44] ARMENISE S, COSTA C S, LUING W S, et al. Evaluation of two approaches for the synthesis of hierarchical micro-/mesoporous catalysts for HDPE hydrocracking [J]. *Micropor. Mesopor. Mat.*, 2023, **356**: 112 605.
- [45] ZHANG J, MA M, CHEN Z, et al. Production of monocyclic aromatics and light olefins through ex-situ catalytic pyrolysis of low-density polyethylene over Ga/P/ZSM-5 catalyst [J]. *J. Energy Inst.*, 2023, **108**: 101 235.
- [46] THAHIR R. Conversion of waste polypropylene (PP) using the zeolite Ni/ZSM-5 to liquid fuel [J]. *Konversi*, 2023, **12**(2): 38-41.
- [47] AKIN O, VARGHESE R J, ESCHENBACHER A, et al. Chemical recycling of plastic waste to monomers; Effect of catalyst contact time, acidity and pore size on olefin recovery in ex-situ catalytic pyrolysis of polyolefin waste [J]. *J. Anal. Appl. Pyrolysis*, 2023, **172**: 106 036.
- [48] OKONSKY S T, KRISHNA J V J, TORAMAN H E. Catalytic co-pyrolysis of LDPE and PET with HZSM-5, H-beta, and HY; Experiments and kinetic modelling [J]. *React. Chem. Eng.*, 2022, **7**(10): 2 175-2 191.
- [49] HITTINGER P J, SHANTZ D F, et al. Systematic study of low temperature cracking of low-density polyethylene with ZSM-5 [J]. *Microporous Mesoporous Mater.*, 2022, **343**: 112 170.
- [50] TENNAKOON A, WU X, MEIROW M, et al. Two mesoporous domains are better than one for catalytic decon-

- struction of polyolefins [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2023, **145**(32): 17 936-17 944.
- [51] KOKURYO S, MIYAKE K, UCHIDA Y, et al. Design of Zr- and Al-doped * BEA-type zeolite to boost LDPE cracking[J]. *ACS Omega*, 2022, **7**(15): 12 971-12 977.
- [52] PYO S, KIM Y M, PARK Y, et al. Catalytic pyrolysis of polypropylene over Ga loaded HZSM-5 [J]. *J. Ind. Eng. Chem.*, 2021, **103**: 136-141.
- [53] ZHOU W, CHENG K, KANG J, et al. New horizon in C1 chemistry: Breaking the selectivity limitation in transformation of syngas and hydrogenation of CO₂ into hydrocarbon chemicals and fuels [J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2019, **48**(12): 3 193-3 228.
- [54] HE P, CHEN Y, JARVIS J, et al. Highly selective aromatization of octane over Pt-Zn/UZSM-5: The effect of Pt-Zn interaction and Pt position [J]. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2020, **12**(25): 28 273-28 287.
- [55] YU X, SHAO Y, QIN L. Pyrolysis and ex-situ vapor upgrading of pine nut shells over Ni- and Co-modified HZSM-5 catalysts to high-quality bio-oil and syngas [J]. *J. Anal. Appl. Pyrolysis*, 2023, **174**: 106 125.
- [56] CHEN S, TENNAKOON A, YOU K E, et al. Ultrasmall amorphous zirconia nanoparticles catalyze polyolefin hydrogenolysis [J]. *Nat. Catal.*, 2023, **6**(2): 161-173.
- [57] SANTOS S M, NOBRE C, BRITO P, et al. Brief overview of refuse-derived fuel production and energetic valorization: Applied technology and main challenges [J]. *Sustainability*, 2023, **15**(13): 10 342.
- [58] NALLURI P, PREM K P, CH S M R. Experimental study on catalytic pyrolysis of plastic waste using low cost catalyst [J]. *Mater. Today: Proc.*, 2021, **45**: 7 216-7 221.
- [59] JAN M R, SHAH J, GULAB H. Catalytic degradation of waste high-density polyethylene into fuel products using BaCO₃ as a catalyst [J]. *Fuel Process. Technol.*, 2010, **91**(11): 1 428-1 437.
- [60] TAMIZHDURAI P, MANGESH V L, SANTHOSH S, et al. Sustainable synthesis: High-efficiency ZrO₂/KIT-6 catalyst to hydroprocess waste plastics into fuels [J]. *Process Saf. Environ. Prot.*, 2024, **182**: 960-974.
- [61] QUESADA L, CALERO M, MARTÍN-LARA M Á, et al. Production of an alternative fuel by pyrolysis of plastic wastes mixtures [J]. *Energy Fuels*, 2020, **34**(2): 1 781-1 790.
- [62] RAMESH B T, SAYYAD J, BONGALE A, et al. Extraction and performance analysis of hydrocarbons from waste plastic using the pyrolysis process [J]. *Energies*, 2022, **15**(24): 9 381.
- [63] SONI V K, SINGH G, VIJAYAN B K, et al. Thermochemical recycling of waste plastics by pyrolysis: A review [J]. *Energy Fuels*, 2021, **35**(16): 12 763-12 808.
- [64] KIM S W, KIM Y T, TSANG Y F, et al. Sustainable ethylene production: Recovery from plastic waste via thermochemical processes [J]. *Sci. Total Environ.*, 2023, **903**: 166 789.
- [65] IZADI H, BAGHDADI M, PAZOKI M. Catalytic upgrading of crude tire oil produced from hydrothermal liquefaction of scrap tire using Pd/Al₂O₃ nanocomposite [J]. *Fuel*, 2023, **332**: 126 125.
- [66] FAISAL F, RASUL M G, JAHIRUL M I, et al. Pyrolytic conversion of waste plastics to energy products: A review on yields, properties, and production costs [J]. *Sci. Total Environ.*, 2023, **861**: 160 721.
- [67] MARTÍN-LARA M A, PIÑAR A, LIGERO A, et al. Characterization and use of char produced from pyrolysis of post-consumer mixed plastic waste [J]. *Water*, 2021, **13**(9): 1 188.
- [68] BERNARDO M, MENDES S, LAPA N, et al. Removal of lead (Pb²⁺) from aqueous medium by using chars from co-pyrolysis [J]. *J. Colloid Interface Sci.*, 2013, **409**: 158-165.

硬脂酸改性纳米递送系统递送药物的研究进展

皮雨廷^{1,2}, 徐山根², 栾庆爽², 张启鸿², 于天飞^{*1}, 赵凯^{*1,2}

(1. 齐齐哈尔大学 生命科学与农林学院, 黑龙江 齐齐哈尔 161000; 2. 台州学院 生命科学学院
浙江省植物进化生态学与保护重点实验室 台州市生物医药与高端剂型重点实验室, 浙江 台州 318000)

摘要:近年来, 纳米技术在生物医学中的应用发展迅猛, 尤其在药物递送领域取得了巨大进展。基于纳米材料开发的新型纳米递送系统具有提高药物生物利用度和降低药物不良反应等优点, 在生物医药领域具有重要的应用价值。作为一种天然的脂肪酸, 硬脂酸具有提高药物肿瘤靶向和抗酸降解等多重作用, 硬脂酸的接枝修饰可有效提高难溶性药物生物利用度, 在药物治疗方面具有广泛的应用前景。对硬脂酸修饰纳米递送系统材料在靶向肿瘤、神经系统疾病和炎症疾病治疗等方面的研究进行总结, 以期对纳米递送系统在药物治疗的深入研究和应用提供参考。

关键词: 纳米递送系统; 药物递送; 硬脂酸; 治疗; 靶向

中图分类号: Q813 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283(2024)07-0108-07

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2023.0797

Research Progress on Stearic Acid-Modified Nano-Delivery Systems for Drug Delivery PI Yu-ting^{1,2}, XU Shan-gen², LUAN Qing-shuang², ZHANG Qi-hong², YU Tian-fei^{*1}, ZHAO Kai^{*1,2} (1. College of Life Sciences and Agriculture and Forestry, Qiqihar university, Qiqihar 161000, China; 2. Taizhou Key Laboratory of Biomedicine and Advanced Dosage Forms, Zhejiang Provincial Key Laboratory of Plant Evolutionary Ecology and Conservation, School of Life Sciences, Taizhou University, Taizhou 318000, China)

Abstract: In recent years, the application of nanotechnology in biomedicine has seen rapid development, particularly in the field of drug delivery. New nano-drug delivery systems developed from nanomaterials offer enhanced drug bioavailability and reduced adverse drug reactions, holding significant value in the biomedical field. As a natural fatty acid, stearic acid has multiple functions such as improving tumor targeting and resisting acid degradation. Graft modification of stearic acid can effectively improve the bioavailability of poorly soluble drugs and has broad application prospects in drug therapy. This article summarized the research on stearic acid-modified nano-drug delivery system materials in targeting tumors, treating neurological diseases, and managing inflammatory diseases, and provided references for the in-depth research and application of nano-delivery systems in drug treatment.

Key words: nano-drug delivery system; drug delivery; stearic acid; treatment; targeting

药物治疗是当前疾病治疗的主要方法之一, 但目前存在药物生物利用度低、不良反应大、缺乏选择性和给药不便等问题^[1-3]。近年来, 纳米技术的兴起为药物递送技术带来了新希望。人们发现通过传统给药系统与工程技术相结合^[4,5], 制备的纳米递送系统可以实现药物的特异性靶向递送、提高体内渗透率、实现低剂量药物的控制递送^[6]。然而, 对于亲脂性、难溶性药物(例如染料木黄酮(GEN)、紫杉醇(PAC)和依鲁替尼(IBR)等)的递送仍然存在一定的局限性。

作为一种饱和脂肪酸, 硬脂酸(Stearic acid, SA)接枝纳米材料后, 可提高纳米递送系统的两亲性和药物靶向性, 有效解决药物溶解性差、生物利用度低等问题^[7-9]。此外, SA 可以用于改善酸敏感性药物的贮存稳定性和口服生物利用度, 还可以用于制备纳米颗粒, 实现药物的靶向运输。

研究表明, 在制备乙醇类药物靶向纳米颗粒时, 加入 SA 作为辅助剂, 可以使纳米粒子在体内呈现出可控释放、稳定性高和靶向性强的特点, 从而实现药物的高效治疗。目前, 多项研究将 SA 与纳米递送系统相结合实现癌症、神经系统及炎症疾病的诊断和治疗。尽管在过去几十年中, 关于 SA

收稿日期: 2023-12-12; 网络首发日期: 2024-04-28

基金项目: 浙江省重点研发计划项目(2021C02049); 台州市科技计划项目(23gya02)

作者简介: 皮雨廷(1997-), 男, 贵州黔西人, 硕士生, 主要从事疫苗佐剂及递送系统方面的科研工作。

通讯作者: 赵凯, E-mail: zybin395@126.com; 于天飞, E-mail: yutianfei2001@163.com。

引用本文: 皮雨廷, 徐山根, 栾庆爽, 等. 硬脂酸改性纳米递送系统递送药物的研究进展[J]. 化学试剂, 2024, 46(7): 108-114。

递药系统领域的研究不断增多,但缺乏其在疾病治疗和机理方面的总结。本文主要介绍 SA 纳米递送系统在相关领域的研究进展,以期为 SA 改性纳米递送系统在药物递送领域的深入研究和应用提供参考。

1 SA 结构和功能简介

SA 又名十八烷酸,是自然界中常见的脂肪酸,广泛存在于动植物脂肪中,由 17 个碳原子直链加 1 个羧基团组成^[10]。SA 表面具有大量的—COOH 基团,可与含—OH 的物质发生脱水反应,引入疏水性—CH₃ 基团,因此具有出色的疏水性^[11]。通常 SA 被活化羧基团与氨基产生酰胺化反应,以酰胺键相连接枝,经乳化法、溶剂挥发法、超声乳化法和反相微乳液法等制备纳米递送系统(图 1),将聚乙烯亚胺(PEI)、壳聚糖等物质通过 SA 改性可获得两亲性,广泛用于药物输送和疫苗输送等纳米递送系统,且 SA 成本低、具有良好的生物相容性和生物可降解性,适合大规模使用。

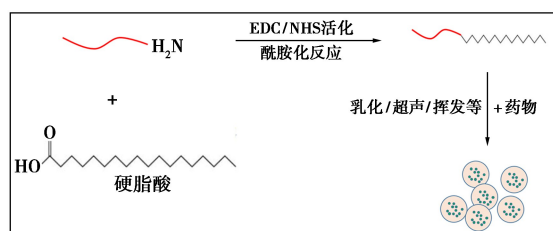


图 1 SA 结构式及纳米递送系统形成示意图

Fig.1 Schematic diagram of SA structure and nano-delivery system

研究表明,SA 具有抑制癌细胞活性、促进凋亡和降低血糖等作用^[12-17]。基于 SA 的特性,接枝 SA 的纳米递送系统取得了广泛的应用(图 2)。

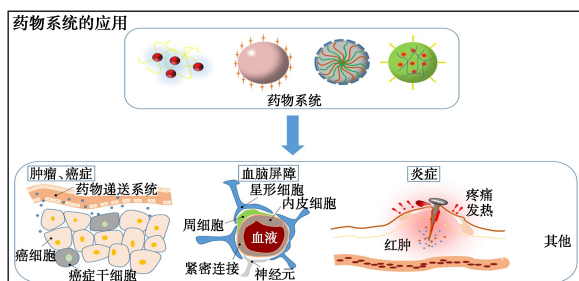


图 2 SA 药物递送系统的应用

Fig.2 Application of SA drug delivery system

2 SA 功能化递送系统在疾病治疗的应用

目前,在包括肿瘤、神经系统疾病和炎症等的

药物治疗中存在组织选择性差、疗效不显著、引起多药耐药、对正常组织有毒副作用等问题^[18],限制了临床药物的应用。纳米医学技术的发展为解决这一难题提供方法和技术,接枝 SA 的纳米递送系统除具备体积小、物理和化学特性高度受控等特性外,还具有提高组织靶向和递送效率等特点,允许将难溶性药物、核酸和其他治疗剂递送到病变部位,使其成为理想的药物输送方式^[19-22]。作者将详细介绍目前 SA 递送系统递送各种抗癌、抗神经系统疾病和抗炎药物等的研究进展(表 1)。

2.1 抗癌抗肿瘤治疗

2.1.1 负载阿霉素(DOX)

DOX 能促进免疫介导的肿瘤细胞清除,用于治疗乳腺癌、卵巢癌和肺癌等多种癌症^[23]。Hu 等^[24]以 DOX 为抗肿瘤模型药物,合成 DOX 共轭 CS-SA 聚合胶束(DOX-CS-SA),该聚合物能提高抗肿瘤药物的疗效,研究表明,DOX-CS-SA 能够有效抑制人乳腺癌细胞和肝癌细胞的生长,同时逆转细胞的耐药性^[25]。在动物实验中,DOX-CS-SA 的抗癌效果与市售阿霉素注射液(DXR)相当,且 DOX-CS-SA 在小鼠体内有着较高的最大耐受剂量。

纳米颗粒(Nanoparticles, NPs)用于靶向癌症部位的亲水和疏水药物递送,利于提高患者依从性并防止复发或多药耐药情况的发生^[26]。Amin 等^[27]以两亲性转铁蛋白(apo-Tf)为核心的 NPs 在转铁蛋白受体(TfR)过表达的细胞上具有癌症靶向性,以 apo-Tf 作为 NPs 核心以消除可能在体内引起不良反应。含 DOX 的 NPs 在 TfR 过表达的癌细胞系中表现出优于游离药物的靶向效率,并且拥有较好的细胞摄取效果和低细胞毒性。另外,将 apo-Tf 与 SA 缀合并通过疲劳平台使其更疏水,制备 TfS 缀合物,使其具有两亲性,在水中自组装形成 NPs。以 TfS 过表达的癌细胞系 A549 和 HCT 116 为靶标,显示出有效的癌细胞靶向和杀伤效果。该 NPs 可直接靶向癌细胞且以 apo-Tf 为 NPs 的核心,有很大潜力应用于更多的亲水和疏水药物给药。Sood 等^[9]合成的 CS/SA NPs (CSSA NPs),可用于靶向治疗结肠癌。该 NPs 基于二硫(—S—S—)交联化学制备,装载亲水 DOX 和疏水姜黄素(Cur)后的 NPs 毒性低,可以杀死癌细胞。相比游离药物,装载 DOX 和 Cur 的 CS-SA NPs 具有更高的癌细胞杀伤效率,证明了其在

癌症治疗中的潜在应用价值。

为解决药物毒性产生负面影响, Sarkar 等^[28]将 SA 与 PEI (2 kDa 和 25 kDa) 进行偶联, 形成 SP-2 和 SP-25 配合物的碳酰亚胺键, 利用叶酸衍生的叶酸碳点 (CD) 装饰表面制备 NPs, 并使用 SA 和 PEI 分别制备不同的 NPs。结果表明, CDSP-25 在酸性 pH 下 DOX 的释放量最高, 该纳米结构在肿瘤酸性微环境中具有高效释放 DOX 的优势, 且 DOX-CDSP-25 的疗效是游离 DOX 的 250 倍, 并发现 DOX-CDSP-25 能够在 24 h 内抑制 MDA-MB-231, 该纳米结构在癌症治疗和成像方面的应用具有很大潜力^[29]。

2.1.2 负载 GEN

GEN 可作为维持、预防、治疗与代谢综合征和癌症相关的一些常见疾病的关键成分^[30]。Jangid 等^[2]为解决在结肠环境中实现疏水药物的控制和部位特异性递送, 将亲水性多糖生物大分子菊粉 (INU) 经疏水 SA 修饰后形成两亲性偶联物 (INU-SA), 可自组装成具有释药特性的球形 NPs。将疏水性的 GEN 包封到 INU-SA 偶联物中制备 GNP。INU-SA 包裹下的 GEN 对 HCT 116 细胞具有更高的细胞毒性和诱导凋亡能力^[2,3], GNP 可能成为治疗结肠疾病的潜在疏水药物载体系统。

2.1.3 负载 5-氟尿嘧啶 (5-FU)

5-FU 是一种半衰期短的抗代谢药物, 经美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于治疗各种类型的癌症^[31]。Sauraj 等^[20]合成一种基于两亲性木聚糖-SA (Xyl-SA) 缀合物的自组装 NPs, 将亲脂性的 5-氟尿嘧啶-SA (5-FUSA) 前药包封在 Xyl-SA NPs 的疏水核心中来提高 5-FU 的负载效果。细胞毒性研究表明 Xyl-SA/5-FUSA NPs 对人结直肠癌细胞 (HT-29, HCT-15) 的细胞毒性高于游离药物, 且对肿瘤细胞 (HT-29, HCT-15) 的凋亡有较强的促进作用^[32]。

2.1.4 负载 PAC

PAC 是 FDA 批准用于癌症治疗的一种天然植物来源的化疗药物^[33]。对肺癌、卵巢癌和头颈癌等多种癌症具有明显的疗效^[34]。Amin 等^[35]合成了载脂蛋白转铁蛋白 (Tf)-SA 缀合物, 制备含有疏水药物 PAC 的自组装 NPs, 结果表明, 负载 PAC 的 NPs 在乳腺癌细胞 (MCF-7) 中具有有效的细胞靶向能力。以 Tf 为核心的 NPs 具有受体驱动的靶向能力和杀伤癌细胞的优势。该研究

使用具有双亲性的 TfS 共轭物自组装为 NPs 核心材料, 避免可能带来的负面影响, 消除二次表面修饰的冗余, 且利用疲劳平台合成的 TfS 缀合物, 稳定性高且无毒, 能自组装形成靶向 TfR 过表达的癌细胞, TfS NPs 是靶向 TfR 过表达的癌细胞株的有效递药平台, 可将疏水 PAC 递送到细胞内。

2.1.5 负载水飞蓟素 (SM)

SM 是水飞蓟的提取物, 在各种实验性癌症模型中可能同时具有化学预防和化学增敏活性^[36]。Ma 等^[37]为评估 SA 改性白芨多糖 (BSP) 胶束对 SM 肝脏输送中的潜在应用价值, 制备了基于 SA 疏水改性 (hm-BSP) 且负载 SM 的 NPs, 可以显著提高 HepG2 细胞系的细胞毒性和细胞摄取效率。总之, hm-BSP 衍生物是一种潜在的有效肝靶向药物递送载体。

2.1.6 负载白藜芦醇 (RSV) 和乌尼酸 (Usnic Acid)

RSV 是一种非类黄酮酚类化合物, 是重要的酚类衍生物, 具有抗炎、抗氧化和调节免疫等作用^[38]。Jangid 等^[39]将 pluronic F68、INU 和 SA 功能化合成两亲性缀合物 INU-F68-SA, INU-F68-SA 可以自组装成 NPs, 发现载有 RSV 的 INU-F68-SA NPs (RSNM) 能够通过诱导凋亡和改变线粒体膜电位来显著增强 RSV 对结直肠癌细胞的细胞毒性。此外, RSNM 能够改善 RSV 的药代动力学, 基于 INU 的纳米结构的设计可以用于疏水分子在胃肠道 (GIT) 中的 pH 响应传递^[40]。

Usnic Acid 是一种二苯并呋喃衍生物, 显示出抗癌、抗病毒、抗菌、抗炎和抗氧化活性。Jangid 等^[41]成功合成苯硼酸 (PBA) 偶联聚乙二醇 (PEG) SA (PBA-PEG-SA), 用于制备负载 Usnic Acid 的 NPs (UPNM)。研究表明 UPNM 对人结直肠癌细胞 (HCT 116) 也具有有良好的抗肿瘤活性和诱导凋亡作用。

2.1.7 负载 IBR

IBR 是一种不可逆的 Bruton 酪氨酸激酶 (BTK) 抑制剂, BTK 在巨噬细胞 (TAMs) 中过度表达, 参与促进肿瘤进展、血管生成和免疫抑制, 是一种有效的治疗肿瘤^[42]的方式。然而, IBR 在体内被清除快、肿瘤堆积少, 很难被 TAMs 有效地摄取。因此, Qiu 等^[43]设计并合成了一种表面修饰 SA 缀合物, 包封 IBR 并用于靶向免疫治疗的 SA/IBR/EPG。SA/IBR/EPG 具有较高的 IBR 负载能力, 能够延长血液循环, 较小的粒径能够将

IBR 有效地递送到肿瘤区域,并通过 SA 介导的主动靶向将 IBR 内化至 TAMs 和抑制 BTK 激活的特性,从而抑制 Th2 致瘤细胞因子,达到抗肿瘤效果。

2.1.8 其他药物

除了以上几种药物的有效递送,研究人员还考虑将磷酸二酯型胞嘧啶-磷酸鸟嘌呤寡脱氧核苷酸(CpG ODNs)有效地运输到达位点。Krieg^[44]和 Akira 等^[45]用 SA 修饰 CpG ODN(CpG1668)得到 SA-CpG1668,并将其装载到聚足 DNA(Tripodna)中,得到 SA-CpG1668/tripodna 复合物,结果表明,SA 修饰和纳米结构化的结合是一种有效的靶向递送 CpG ODNs 到淋巴结的方法,且有助于增强其免疫佐剂效果。

此外,羧甲基壳聚糖(CMC)具有免疫刺激作用,可通过刺激 T 淋巴细胞产生的机制抑制 EAC 细胞生长,且能激活腹膜巨噬细胞和刺激非特异性宿主抵抗的免疫刺激作用,并通过激活淋巴细胞增加淋巴因子的产生^[46]。Habib 等^[47]将 SA 接枝 CMC(SA-CMC),发现可作为转化生长因子- β (TGF- β)和血管内皮生长因子(VEGF)的下调剂。SA-CMC 通过下调 TGF- β 和 VEGF 对瑞士白化小鼠 EAC 具有显著的抗肿瘤活性^[48],该系统可有效恢复血清酶活性并减少肿瘤转移。

2.2 神经系统疾病治疗

血脑屏障(BBB)是一层物理和生理障碍,位于血液和大脑组织之间,限制大多数药物对脑部疾病的治疗^[49]。因此,开发有效的药物输送系统是治疗神经系统疾病的关键。Khan 等^[50]使用 SA 固体脂质 NPs(SLNPs)作为药物载体,将薯蓣皂苷元包裹在 Tween 80(P80)中,结果表明,NPs 具有良好的血液相容性,可以通过 BBB,从而提高药物输送的效率,且包封薯蓣皂苷素的 SLNPs 具有潜在的抗癌和抗抑郁作用。Wang 等^[51]为缓解脊髓损伤(SCI),制备负载芝麻醇(SM)的 SA-

CS NPs(SM@SA-CSNPs),实验发现,该 NPs 可以通过下调 NF- κ B 信号通路的抗氧化、抗凋亡和抗炎作用,对大鼠 SCI 模型 NSC-34 氧化应激起到潜在神经保护作用。表明 SM@SA-CS NPs 可作为一种有前途的平台,用于缓解氧化应激介导的神经细胞凋亡。

2.3 炎症治疗

炎症是机体对于外界刺激的一种防御反应,虽说炎症反应对机体是有益的,但有时候炎症反应可能会引发其他疾病^[52]。Fattahi 等^[53]将甲氨蝶呤(MTX)与 SA 共价偶联,制备一种亲脂性前药。结果表明,MTX-SA 比单一的 MTX 减少了免疫活性细胞的数量。但 MTX-SA 却无法捕获 G0/G1 期的 PBMCs 细胞周期,另外,MTX 和 MTX-SA 都能改变炎症细胞因子的转录,而在 500 nmol/L 的 MTX-SA 中,Bcl2 表达下降,这可能说明 MTX 和 MTX-SA 对细胞周期分析产生了不同的影响。总之,长脂链 MTX-SA 具有不同的免疫应答作用,该系统对于炎症的治疗较明显,后续可进一步进行研究。

2.4 其他

除了肿瘤、治疗神经系统疾病和炎症,研究人员还发现了 SA 在其他方面的作用。Zhang 等^[54]使用熔融均质法制备 SA NPs,并将环孢素 A 作为模型药物封装在 SA NPs 中,通过口服试验探究其药代动力学和生物利用度。发现 SA NPs 可以促进环孢素 A 的吸收,其相对生物利用度接近 80%,说明 SA NPs 具有潜在的药物载体应用价值。Mahmood 等^[55]合成基于两亲性 CS-SA 缀合物(CSA)的硫代 CS 胶束。通过 SA 与 CS 的连接合成了 CS-SA 巯基乙酸(CSA-TGA)缀合物,然后将巯基乙酸与 CS 共价连接。随后,通过含巯基配体 TGA 的附着来扩大黏附,从而生成硫代 CS 胶束。这些聚合物胶束有望在粘膜给药方面提供更好的递送效果,特别是针对疏水药物的递送。

表 1 关于硬脂酸纳米药物递送一览表

Tab.1 List of stearic acid nanodrug delivery

用途	名称	靶向或作用细胞及部位	针对疾病	递送药物	文献
抗癌抗肿瘤治疗	DOX-CDSP-25	MDA-MB-231 细胞	结肠癌	阿霉素(DOX)	[28]
	INU-SA	HCT 116 细胞		染料木黄酮(GEM)	[2]
	Xyl-SA/5-FU	肿瘤细胞(HT-29,HCT-15)	结直肠癌	5-氟尿嘧啶-SA(5-FUSA)	[20]
	RSNM	结直肠癌细胞		白藜芦醇(RSV)	[39]
	TIS	直接靶向癌细胞		阿霉素(DOX)	[27]
	(Tr)-SA	乳腺癌细胞(MCF-7)		紫杉醇(PAC)	[35]

续表

用途	名称	靶向或作用细胞及部位	针对疾病	递送药物	文献
抗癌抗肿瘤 治疗	CSSA		结肠癌	DOX 和姜黄素 (Cur)	[9]
	UPNM	人结肠癌细胞 (HCT 116 细胞)		乌尼酸 (Usnic Acid)	[41]
	hm-BSP	HepG2 细胞系	肝癌等肝脏疾病	水飞蓟素 (SM)	[37]
	SA-CpG1668/ tripodna	靶向递送到淋巴结		磷酸二酯型胞嘧啶-磷酸鸟嘌呤寡脱氧核苷酸 (CpG ODNs)	[44, 45]
	DOX-CS-SA	人乳腺癌细胞和肝癌细胞		阿霉素 (DOX)	[24]
	SA-CMC	下调转化生长因子- β (TGF- β) 和血管内皮生长因子 (VEGF)			[47]
	SA/IBR/EPG	抑制 TAM 释放的血管生成和致瘤细胞因子		依鲁替尼 (IBR)	[43]
神经系统 疾病治疗	SLNPs		抗癌和抗抑郁	薯蓣皂苷元	[50]
	SM@SA-CS	下调 NF- κ B 信号通路	脊髓损伤 (SCI)	芝麻醇 (SM)	[51]
炎症治疗	MTX-SA				[53]
其他	SA NPs			环孢素 A	[54]
	CSA-TGA				[55]

3 结论与展望

SA 改性修饰的纳米递送系统具有高稳定性、可控的药物释放行为、可实现靶向递药和高度可定制性,在治疗疾病(例如肿瘤、炎症和神经系统疾病等)方面发挥重要作用,已被广泛应用于递药领域。主要包括以下几种优点:(1)癌细胞靶向:癌细胞的细胞膜上表达大量的脂质转运蛋白 (FATP),这些蛋白能够将游离脂肪酸转运到癌细胞内部,并促进癌细胞增殖、生存和转移等过程。SA 可以通过结合 FATP,实现对癌细胞的特异性靶向输送,从而提高药物的作用效果。(2)提高药物稳定性和生物利用度:SA 可以作为药物的载体,提高药物的稳定性和生物利用度,使药物更容易到达肿瘤组织并发挥治疗作用。(3)抑制癌细胞生长和扩散:SA 通过多种机制抑制癌细胞生长和扩散。例如,SA 可以抑制细胞周期的进程,阻止癌细胞分裂和增殖;可以诱导细胞凋亡,促使癌细胞死亡;还可以抑制癌细胞侵袭和转移,从而防止癌症的恶化。(4)减轻化疗药物的副作用:例如降低药物在肝脏和肾脏中的浓度和毒性,从而保护正常组织免受损伤。携带 SA 的递送系统还具有利于口服、提高疏水性药物递送率、有效克服血脑屏障,对脑部疾病治疗起到一定的促进作用。

未来,SA 在递送系统方面的应用前景十分广阔,以下是几个可能的方向:(1)靶向递送系统的开发:随着越来越多的肿瘤靶点被发现,设计针对性更强的靶向递送系统成为了研究的热点。SA 可以作为靶向递送系统的载体,通过化学修饰和

功能修饰等手段,实现对药物的特异性靶向输送。(2)多功能递送系统的构建:SA 可以与其他材料和药物相结合,构建出具有多种功能的递送系统,例如可控释放、磁性定向和光学成像等功能,从而提高递药效果。(3)基因递送系统的研究:SA 可以作为基因递送系统的载体,用于治疗各种遗传性疾病和肿瘤等疾病。未来,基因递送系统可能成为药物递送领域的一个重要分支。(4)SA 纳米递送系统的研究:SA 可以通过纳米技术制备成为 NPs,进一步提高药物递送的效率和精度。未来,可能成为一种广泛应用于药物递送的新型载体。

参考文献:

- [1] LI C, WANG J, WANG Y, et al. Recent progress in drug delivery[J]. *Acta Pharm. Sin. B*, 2019, **9**(6): 145-162.
- [2] JANGID A K, SOLANKI R, PATEL S, et al. Genistein encapsulated inulin-stearic acid bioconjugate nanoparticles: Formulation development, characterization and anticancer activity[J]. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2022, **206**: 213-221.
- [3] HOU Y, JIN J, DUAN H, et al. Targeted therapeutic effects of oral inulin-modified double-layered nanoparticles containing chemotherapeutics on orthotopic colon cancer[J]. *Biomaterials*, 2022, **283**: 121440.
- [4] SUNG Y K, KIM S W. Recent advances in polymeric drug delivery systems[J]. *Biomater. Res.*, 2020, **24**(1): 12.
- [5] DIN F U, AMAN W, ULLAH I, et al. Effective use of nanocarriers as drug delivery systems for the treatment of selected tumors[J]. *Int. J. Nanomedicine*, 2017, **12**: 7291-7309.
- [6] GAD H A, ABD EI-RAHMAN F A, HAMDY G M. Cham-

- omile oil loaded solid lipid nanoparticles: A naturally formulated remedy to enhance the wound healing[J]. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, 2019, **50**:329-338.
- [7] LI Q, DU Y Z, YUAN H, et al. Synthesis of lamivudine stearate and antiviral activity of stearic acid-g-chitosan oligosaccharide polymeric micelles delivery system[J]. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2010, **41**(3/4):498-507.
- [8] WANG Z, WANG Y. Tuning amphiphilicity of particles for controllable pickering emulsion[J]. *Materials (Basel)*, 2016, **9**(11):903.
- [9] SOOD A, GUPTA A, BHARADWAI R, et al. Biodegradable disulfide crosslinked chitosan/stearic acid nanoparticles for dual drug delivery for colorectal cancer[J]. *Carbohydr. Polym.*, 2022, **294**:119 833.
- [10] 唐振雷, 易自力, 李蒙, 等. 硬脂酸改性南荻纳米纤维素的制备与表征[J]. *化纤与纺织技术*, 2023, **52**(8):14-18.
- [11] 唐振雷, 易自力, 李蒙, 等. 硬脂酸改性南荻纳米纤维素的制备与表征[J]. *化纤与纺织技术*, 2023, **52**(8):14-18.
- [12] MENG T, YUAN H, HU F. Antitumor effect of chitosan-g-stearic acid/doxorubicin on human breast cancer MCF-7 and MCF-7 cancer stem-like cell induced tumors[J]. *Nanomed-Nanotechnol*, 2016, **12**(2):481-482.
- [13] BISWAS P, DATTA C, RATHI P, et al. Fatty acids and their lipid mediators in the induction of cellular apoptosis in cancer cells[J]. *Prostaglandins Other Lipid. Mediat.*, 2022, **160**:106 637.
- [14] AHMAD A, RASHID S, CHAUDHARY A A, et al. Nanomedicine as potential cancer therapy via targeting dysregulated transcription factors[J]. *Semin Cancer Biol.*, 2023, **89**:38-60.
- [15] SEVERINO P, PINHO S C, SOUTO E B, et al. Polymorphism, crystallinity and hydrophilic-lipophilic balance of stearic acid and stearic acid-capric/caprylic triglyceride matrices for production of stable nanoparticles[J]. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, 2011, **86**(1):125-130.
- [16] GENDASZEWSKA-DARMACH E, DRZAZGA A, KOZIOLKIEWICZ M. Targeting GPCRs activated by fatty acid-derived lipids in type 2 diabetes[J]. *Trends. Mol. Med.*, 2019, **25**(10):915-929.
- [17] SENN J J. Toll-like receptor-2 is essential for the development of palmitate-induced insulin resistance in myotubes[J]. *J. Biol. Chem.*, 2006, **281**(37):26 865-26 875.
- [18] 韩凯硕, 任婷, 李多, 等. 介孔硅纳米载体应用于肿瘤治疗的研究进展[J]. *化学试剂*, 2023, **45**(9):1-10.
- [19] YAMAGATA K. Fatty acids act on vascular endothelial cells and influence the development of cardiovascular disease[J]. *Prostaglandins Other Lipid. Mediat.*, 2023, **165**:106 704.
- [20] SAURA J, KUMAR V, KUMAR B, et al. Lipophilic 5-fluorouracil prodrug encapsulated xylan-stearic acid conjugates nanoparticles for colon cancer therapy[J]. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2019, **128**:204-213.
- [21] SUNDAR S D, ANTONIRAJ G M, KUMAR S C, et al. Recent trends of biocompatible and biodegradable nanoparticles in drug delivery: A review[J]. *Curr. Med. Chem.*, 2016, **23**(32):3 730-3 751.
- [22] GORDILLO-GALEANO A, MORA-HUERTAS C E. Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers: A review emphasizing on particle structure and drug release[J]. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2018, **133**:285-308.
- [23] AWAD N S, SALKHO N M, ABUWATFA W H, et al. Tumor vasculature vs tumor cell targeting: Understanding the latest trends in using functional nanoparticles for cancer treatment[J]. *Opennano*, 2023, **11**:100 136.
- [24] HU F Q, LIU L N, DU Y Z, et al. Synthesis and antitumor activity of doxorubicin conjugated stearic acid-g-chitosan oligosaccharide polymeric micelles[J]. *Biomaterials*, 2009, **30**(36):6 955-6 963.
- [25] NASIRMOGHADAS P, MOUSAKHANI A, BEHZAD F, et al. Nanoparticles in cancer immunotherapies: An innovative strategy[J]. *Biotechnol. Prog.*, 2021, **37**(2):e3 070.
- [26] NEJATI K, RASTEGAR M, FATHI F, et al. Nanoparticle-based drug delivery systems to overcome gastric cancer drug resistance[J]. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, 2022, **70**:103 231.
- [27] AMIN H H, MEGHANI N M, PARK C, et al. Fattigation-platform nanoparticles using apo-transferrin stearic acid as a core for receptor-oriented cancer targeting[J]. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, 2017, **159**:571-579.
- [28] SARKAR P, GHOSH S, SARKAR K. Folic acid based carbon dot functionalized stearic acid-g-polyethyleneimine amphiphilic nanomicelle: Targeted drug delivery and imaging for triple negative breast cancer[J]. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, 2021, **197**:111 382.
- [29] ZHOU J F, CHEN L M, CHEN L Q, et al. Emerging role of nanoparticles in the diagnostic imaging of gastrointestinal cancer[J]. *Semin. Cancer Biol.*, 2022, **86**:580-594.
- [30] MUKUND V, MUKUND D, SHARMA V, et al. Genistein: Its role in metabolic diseases and cancer[J]. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2017, **119**:13-22.
- [31] VALENCIA-LAZCANO A A, HASSAN D, POURMADADI M, et al. 5-Fluorouracil nano-delivery systems as a cutting-edge for cancer therapy[J]. *Eur. J. Med. Chem.*, 2023, **246**:114 995.
- [32] SHARMA V, ANANDHAKUMAR S, SASIDHARAN M.

- Self-degrading niosomes for encapsulation of hydrophilic and hydrophobic drugs; An efficient carrier for cancer multi-drug delivery [J]. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.*, 2015, **56**: 393-400.
- [33] ZHOU M, HAN S, ARAS O, et al. Recent advances in paclitaxel-based self-delivery nanomedicine for cancer therapy [J]. *Curr. Med. Chem.*, 2021, **28**(31): 6 358-6 374.
- [34] YING N, LIU S, ZHANG M, et al. Nano delivery system for paclitaxel; Recent advances in cancer theranostics [J]. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, 2023, **228**: 113 419.
- [35] AMIN H H, MEGHANI N M, OH K T, et al. A conjugation of stearic acid to apotransferrin, fattigation-platform, as a core to form self-assembled nanoparticles; Encapsulation of a hydrophobic paclitaxel and receptor-driven cancer targeting [J]. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, 2017, **41**: 222-230.
- [36] FALLAH M, DAVOODVANDI A, NIKMANZAR S, et al. Silymarin (milk thistle extract) as a therapeutic agent in gastrointestinal cancer [J]. *Biomed. Pharmacother.*, 2021, **142**: 112 024.
- [37] MA Y, HE S, MA X, et al. Silymarin-loaded nanoparticles based on stearic acid-modified blatilla striata polysaccharide for hepatic targeting [J]. *Molecules*, 2016, **21**(3): 265.
- [38] 刘爱萍, 李佟, 程亚青, 等. 白藜芦醇对小鼠 3T3-F442A 脂肪细胞增殖与脂肪生成的影响 [J]. *化学试剂*, 2024, **46**(1): 39-44.
- [39] JANGID A K, PATEL K, JAIN P, et al. Inulin-pluronic-stearic acid based double folded nanomicelles for pH-responsive delivery of resveratrol [J]. *Carbohydr. Polym.*, 2020, **247**: 116 730.
- [40] CHEN J, CONG X. Surface-engineered nanoparticles in cancer immune response and immunotherapy: Current status and future prospects [J]. *Biomed. Pharmacother.*, 2023, **157**: 113 998.
- [41] JANGID A K, SOLANKI R, JADAY M, et al. Phenyl boronic acid-PEG-stearic acid biomaterial-based and sialic acid targeted nanomicelles for colon cancer treatment [J]. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.*, 2023, **656**: 130 445.
- [42] LIU X J, XU L, PANG X J, et al. Progress in the development of small molecular inhibitors of the Bruton's tyrosine kinase (BTK) as a promising cancer therapy [J]. *Bioorg. Med. Chem.*, 2021, **47**: 116 358.
- [43] QIU Q, LI C, SONG Y, et al. Targeted delivery of ibrutinib to tumor-associated macrophages by sialic acid-stearic acid conjugate modified nanocomplexes for cancer immunotherapy [J]. *Acta Biomater.*, 2019, **92**: 184-195.
- [44] KRIEG A M. Therapeutic potential of toll-like receptor 9 activation [J]. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2006, **5**(6): 471-484.
- [45] AKIRA S, TAKEDA K. Toll-like receptor signalling [J]. *Nat. Rev. Immunol.*, 2004, **4**(7): 499-511.
- [46] GENG Y, XUE H, ZHANG Z, et al. Recent advances in carboxymethyl chitosan-based materials for biomedical applications [J]. *Carbohydr. Polym.*, 2023, **305**: 120 555.
- [47] HABIB S A, AGGOUR Y A, TAHA H A. Downregulation of transforming growth factor- β (TGF- β) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in ehrlich ascites carcinoma-bearing mice using stearic acid-grafted carboxymethyl chitosan (SA-CMC) [J]. *Natural Sci.*, 2012, **4**(11): 808-818.
- [48] SRINIVAS B K, SHIVAMADHU M C, JAYARAMA S. Musa acuminata lectin exerts anti-cancer effects on HeLa and EAC cells via activation of caspase and inhibitions of Akt, Erk, and Jnk pathway expression and suppresses the neoangiogenesis in in-vivo models [J]. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2021, **166**: 1 173-1 187.
- [49] BROOKES A, JI L H, BRADSHAW T D, et al. Is oral lipid-based delivery for drug targeting to the brain feasible? [J]. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2022, **172**: 112-122.
- [50] KHAN H, NAZIR S, FAOOQ R K, et al. Fabrication and assessment of diosgenin encapsulated stearic acid solid lipid nanoparticles for its anticancer and antidepressant effects using in vitro and in vivo models [J]. *Front. Neurosci.*, 2021, **15**: 806 713.
- [51] WANG N, YU H, SONG Q, et al. Sesamol-loaded stearic acid-chitosan nanomicelles mitigate the oxidative stress-stimulated apoptosis and induction of pro-inflammatory cytokines in motor neuronal of the spinal cord through NF- κ B signaling pathway [J]. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2021, **186**: 23-32.
- [52] RILEY R S, JUNE C H, LANGER R, et al. Delivery technologies for cancer immunotherapy [J]. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2019, **18**(3): 175-196.
- [53] FATTAHI N, BAHARI A, RAMAZANI A, et al. In vitro immunobiological assays of methotrexate-stearic acid conjugate in human PBMCs [J]. *Immunobiology*, 2020, **225**(5): 151 984.
- [54] ZHANG Q, YIE G, LI Y, et al. Studies on the cyclosporin a loaded stearic acid nanoparticles [J]. *Int. J. Pharm.*, 2000, **200**(2): 153-159.
- [55] MAHMOOD A, LANTHALER M, LAFFLEUR F, et al. Thiolated chitosan micelles: Highly mucoadhesive drug carriers [J]. *Carbohydr. Polym.*, 2017, **167**: 250-258.

《化学试剂》期刊 2023 年度“优秀论文”“优秀作者”评选结果

《化学试剂》1979 年创刊,是编辑出版化学试剂及相关领域的科技期刊。近年来,在编委专家的大力支持下,本刊组约稿数量不断增加,论文质量、期刊评价指标稳步提升。为激励广大作者撰写学术论文的积极性,吸引更多高水准的论文,进一步提高本刊的学术水平和稿件质量,《化学试剂》编辑部连续多年开展了“优秀论文”和“优秀作者”的评选活动,并向获奖者颁奖及赠刊。

2023 年度的评选活动继续秉着实事求是和科学严谨的态度,在参考科技论文数据统计机构 2022 年影响力统计分析的基础上,对论文的影响力指标、科学性、创新性、论文质量等多方面因素进行综合评价,最终评选出 5 篇优秀论文和 5 位优秀作者,具体名单见下表。

2023 年度“优秀论文”名单

编号	题目	作者	作者单位	卷(期)号
1	喹诺酮类抗生素的分子印迹电化学传感检测	温宇浩,孙大妮,张悦,周娜,刘惠涛,李金花,庄旭明	哈尔滨工业大学(威海),中国科学院烟台海岸带研究所	44(9)
2	标准物质领域发展现状及趋势	卢晓华,薄梦,吴雪,陆琳,汪斌	中国计量科学研究院	44(10)
3	不同官能团改性壳聚糖吸附重金属的研究进展	刘义,张淑琴,任大军,张晓晴	武汉科技大学	44(4)
4	改性柚子皮生物炭吸附亚甲基蓝性能研究	张妍杰,王欢,蔡玉福,边子琦,赵兴,刘彦琳,赵永华	辽宁工业大学	44(6)
5	曲酸类酪氨酸酶抑制剂研究进展	何敏,凡美艳,杨维,冯倩倩,马雪,李勇军,王广成	贵州医科大学	44(7)

2023 年度“优秀作者”名单

编号	作者	单位
1	肖雪	广东药科大学
2	李金花	中国科学院烟台海岸带研究所
3	高文超	太原理工大学
4	张磊	天津阿尔塔科技有限公司
5	王路辉	浙江海洋大学

在此,向获得“优秀论文”“优秀作者”称号的作者表示祝贺,同时也衷心地感谢广大科研工作者对我刊的关注与支持! 预祝各位科研工作者创造更多的科技成果、创作更优秀的科技论文,为国家的科技繁荣做出更大的贡献!

《化学试剂》编辑部
2024 年 4 月

2025 年《化学试剂》期刊征订单

《化学试剂》于 1979 年创刊,是主要报道化学试剂及相关领域的科技期刊,国内外公开发刊。

《化学试剂》是中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊),是《中国科技期刊数据库》《中国学术期刊综合评价数据库》、RCCSE 中国核心学术期刊、科技期刊世界影响力指数报告来源期刊、《中国学术期刊(光盘版)》收录期刊、中国石油和化工行业优秀期刊;是美国化学文摘(CA)、JST 日本科学技术振兴机构数据库主要摘录的千种期刊之一。

《化学试剂》快速报道和介绍化学试剂、精细化学品、专用化学品及相关领域的研究动态、理论知识、科研成果、技术经验、新产品的合成、分离、提纯以及各种测试技术等,及时反映国内外相关领域的发展水平。热情欢迎各界人士订阅本刊。

刊 号:CN 11—2135/TQ,ISSN 0258—3283

邮发代号:2-444

国内订阅处:全国各地邮局

国外总发行:中国国际图书贸易总公司

国外代号:M591

定 价:40 元/期 480 元/年

欢迎读者直接与编辑部联系订阅,并将订刊回执回传至编辑部,如需样刊也请与编辑部联系。

编辑部地址:北京市西城区太平街 8 号院 6 号楼 107 室 邮编:100050

电话:(010)58321153,(010)58321793 网址:https://hxsj.cbpt.cnki.net E-mail:webmaster@chinareagent.com.cn

订 刊 回 执

单 位		收 刊 人	
邮寄地址		邮 编	
联 系 人		电 话	
订刊时间	202 ____ 年 ____ 期~202 ____ 年 ____ 期	订阅份数	
电子邮件		汇款金额	

银行汇款方式如下,见款后开发票

银行汇款:

户 名:北京国化精试咨询有限公司

帐 号:11171401040002050

开户行:中国农业银行股份有限公司北京朱雀门支行

广告

广 告 目 次

国药集团化学试剂有限公司	封面(彩色)	天津市科密欧化学试剂有限公司	QC5(彩色)
国药集团化学试剂有限公司	封二(彩色)	天津市永大化学试剂有限公司	QC6(彩色)
上海阿拉丁生化科技股份有限公司	QC1(彩色)	上海馨晟试化工科技有限公司	QC7(彩色)
上海安谱实验科技股份有限公司	QC2(彩色)	广东光华科技股份有限公司	QC8(彩色)
南京化学试剂股份有限公司	QC3(彩色)	天津市康科德科技有限公司	封三(彩色)
江苏强盛功能化学股份有限公司	QC4(彩色)	西陇科学股份有限公司	封底(彩色)

QC:前部彩色广告插页

QD:前部单色广告插页

HC:后部彩色广告插页

HD:后部单色广告插页