

Preparation of Black Phosphorus Nanosheets Layer and Its Application in Biomedical Field

Jingguo Li^{1,2,3*}, Fengqi Han^{1,2,3}

¹Henan Province People's Hospital, Zhengzhou Henan

²Zhengzhou University People's Hospital, Zhengzhou Henan

³School of Materials Science and Engineering, Zhengzhou University, Zhengzhou Henan

Email: *lijingguo@zzu.edu.cn

Received: Aug. 5th, 2020; accepted: Aug. 21st, 2020; published: Aug. 28th, 2020

Abstract

Black Phosphorus (BP), a new 2D material that owns many unique and excellent properties, has gained increased attention in the past years. In particular, its layer-dependent bandgap, large surface-area-to-volume ratio, biodegradability and biocompatibility make it an ideal candidate for photothermal therapy, photodynamic therapy and drug delivery. Compared to other 2D materials, BP is constituted by Phosphorus (P), which is required by the human body and thus it is expected to be biocompatible after suitable engineering of its formulations. Although black phosphorus has many advantages, its surface instability due to chemical degradation, which hinders its application. This review not only provides a comprehensive summary on BP preparation and biomedical applications but also looking forward the future possibilities.

Keywords

Black Phosphorus, 2D Materials, Photothermal Therapy, Photodynamic Therapy, Drug Delivery, Biomedical Applications

黑磷纳米片层的制备方法及其在生物医学领域的应用

李景果^{1,2,3*}, 韩奉奇^{1,2,3}

¹河南省人民医院, 河南 郑州

²郑州大学人民医院, 河南 郑州

³郑州大学材料科学与工程学院, 河南 郑州

Email: *lijingguo@zzu.edu.cn

*通讯作者。

摘要

黑磷(Black Phosphorus, BP)是一种新型的二维材料, 由于其独特、优异的性能, 越来越受到研究者的关注。黑磷的能带间隙随层数的变化而变化, 且具有较高的比表面积、优良的生物相容性和生物可降解性。这些优异的性能使黑磷在生物应用领域具备了无限的潜力, 如在光热治疗(photothermal therapy, PTT)、光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)、药物载体等方面。相较于其他二维材料, 黑磷全部由磷元素构成, 当黑磷被应用于体内时可以有效避免人体内部发生免疫反应并有效减少诱发毒性的可能性。虽然黑磷具备广阔的应用前景, 但是黑磷在空气中极度不稳定且容易被氧化而失效, 该性能严重限制了黑磷的应用。本文不仅总结了黑磷纳米片层的制备方法以及如何防止黑磷纳米片层氧化的方法, 而且对黑磷在生物医学方面应用的研究进展和未来的发展前景进行了综述和展望。

关键词

黑磷, 二维材料, 光热治疗, 光动力治疗, 药物载体, 生物医学应用

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

自从 Novoselov 和 Geim 在 2004 年发现了石墨烯, 二维纳米材料因其独特的物理和化学性质, 在科学技术的各个领域都发挥着重要的作用[1]。与传统的材料相比, 二维纳米材料具有较大的比表面积, 可用于功能修饰和负载“货物”, 且其单原子层具有优异的光物理和光化学特性, 这有利于开发组合策略的新型多功能纳米平台[2]。特别是在生物医学领域, 二维纳米材料在光学成像、生物传感、光疗、靶向给药等领域具有巨大的应用潜力。然而, 二维纳米材料的实际应用受到其固有缺陷的限制。如氧化石墨烯(Graphene Oxide, GO) [3] [4]、六方氮化硼(hexagonal boron nitride, hBN) [5]、层状双金属氢氧化物(layered double hydroxides, LDHs) [6]、共价有机框架(covalent-organic frameworks, COFs) [7]等二维材料的元素组成均包含了人体无法降解的元素, 潜在的生物毒性限制了它们在生物医学方面的应用。

通常, 生物医学纳米平台的设计重点是制备具有低毒性的材料体系。为了实现这一目标, 人们已经开发了许多方法, 如延长血液循环时间、快速排出体外等, 来减少健康器官对有害物质的吸收。磷(P)是人体每天需要的元素, 约占体重的 1%左右, 这说明了磷在新陈代谢中的重要性和它的高生物相容性[8]。磷通常有三种同素异形体, 分别是白磷、红磷和黑磷。黑磷(Black phosphorus, BP)是磷的最稳定的同素异形体[9], 最早被发现于 1914 年[10], 具有优良的生物相容性和生物可降解性, 并且在近红外波段激光的照射下, 可以产生大量的氧自由基(Reactive oxygen species, ROS)并产生热量, 这使得黑磷在光热治疗(photothermal therapy, PTT)和光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)中展现出了无限的潜力。

块状黑磷晶体可以被剥离成结构为单原子层的纳米片, 其带隙可根据层厚调节, 从 0.3 eV (块状)到 2.0 eV (单层纳米片)不等[11]。同时黑磷也具备了二维材料的传统优势——高的比表面积, 这些超薄的黑磷纳米薄片已经在电池[12] [13]、场效应晶体管[14] [15]、电子/光电器件[16]和气体传感器[17]等方面有

着广泛的应用。这些优异的物理化学性能使得黑磷纳米片层同高分子纳米胶束、囊泡和其他二维材料等载药体系相比可以负载更多的“货物”，并更适合于设计、制备多功能-协同治疗平台。迄今为止，研究者对黑磷的制备和应用做了广泛而系统的研究，本文详细介绍了多种黑磷的制备过程，讨论了防止黑磷在空气中分解的方法及其在生物医学领域的研究进展，其中包括癌症治疗(光热治疗、光动力治疗、药物传输)和生物成像，并对黑磷未来的发展前景做了展望。

2. 制备黑磷纳米片层步骤：

块状黑磷在上个世纪时就被成功的制备，1914 年布里奇曼在温度 200℃，平均压力 1.2 GPa 的条件下成功的将白磷转换为黑磷，块状黑磷是一种典型的层状类石墨材料[10]。制备黑磷纳米片层的方法可以分为 Top-Down 法(如，机械剥离法和液相剥离法)和 Bottom-Up 法(化学沉积法(CVD)和湿化学法) [18]。目前已经报道了多种制备超薄黑磷纳米片层的方法(图 1)。

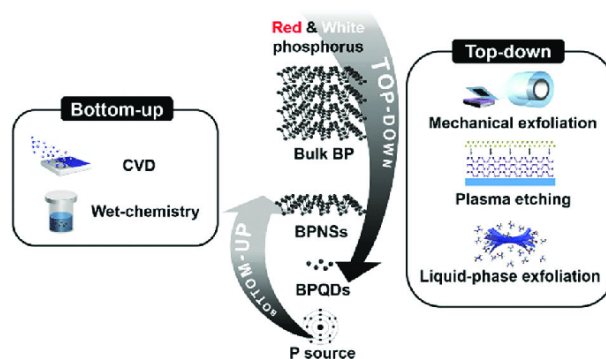


Figure 1. Scheme of the synthetic method for nanosheets-BP
图 1. 黑磷纳米片层的制备方案[18]

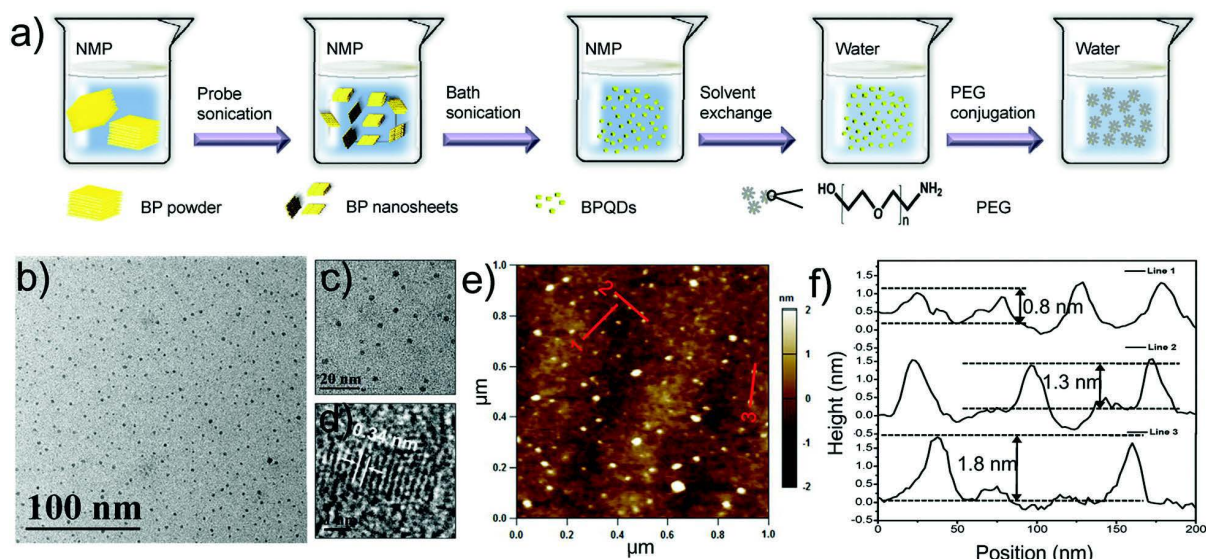
2.1. Top-Down 法制备黑磷纳米片层

2.1.1. 机械剥离法

黑磷由于其层间的范德华力较弱，所以通过机械力就可以获得超薄的黑磷纳米片层。机械剥离是获得薄层材料的常用方法之一。利用胶带粘的方法可以制备厚度为 0.85 nm 的单层黑磷纳米片，且通过实验和模拟计算证明了黑磷的带隙值随层数的变化而变化[14]。然而，通过机械剥离法的产率很低，而且得到的黑磷纳米片层的形貌也不均匀、缺陷较多。

2.1.2. 液相剥离法

2014 年，Brent 和他的同事首次报道了采用液相剥离法制备得到了黑磷纳米片层[19]。黑磷在 N-甲基吡咯烷酮(NMP)溶液中进行超声剥离，离心后就可以得到横向尺寸约为 200 nm 的黑磷纳米片层。与传统的机械剥离法相比，液相剥离法是一种更有效的方法，而且该方法可以在一定程度上控制黑磷纳米片层的形貌和粒径大小。在随后的研究中，研究者通过改变超声时间、功率及溶剂，如 NMP [20]、DMSO [21] 等实验参数来控制黑磷纳米片层的尺寸，并且发现额外加入 NaOH 溶液后可明显提高黑磷纳米片层的产率，这可能是因为饱和溶液可以有效提高黑磷纳米片层的剥离效率[22]。Wang 等的研究表明块状黑磷在 NMP 溶液中冰浴超声 8 h 后黑磷纳米片层的尺寸约为 200 nm [20]；Tao 等将块状黑磷置于蒸馏水中并使用探针超声 12 h 后，黑磷纳米片层的尺寸约为 100 nm [23]；Sun 等的研究表明使用液相剥离法制备黑磷纳米片层时，结合水浴超声和探针超声可以有效控制黑磷纳米片层的尺寸，使黑磷纳米片层更加规则，当探针超声 3 h (1200 w)、水浴超声 10 h (300 w) 时黑磷纳米片层的尺寸可以均匀的达到 2.6 ± 1.8 nm [24] (图 2)。



(a) Synthesis and surface modification. (b) TEM image. (c) Magnified TEM image. (d) HRTEM image. (e) AFM image. (f) Height profiles along the red lines in (e).

Figure 2. Synthesis and characterization of the BPQDs

图 2. 黑磷纳米量子点的制备和表征[24]

2.2. Bottom-Up 法制备黑磷纳米片层

2.2.1. 化学气相沉积法(CVD)

CVD 法已广泛应用于石墨烯和 TMDCs 等材料的大规模器件制备。然而, 使用 CVD 方法制备黑磷的方法相对较少。其原因可能是黑磷表面具有较强的化学活性, 当暴露于空气中时, 容易与氧气发生反应, 导致黑磷表面非常脆弱, 不利于黑磷的生长。然而, 成功制备其他具有表面强化活性的单层 2D 材料(如硅烯、锗和锡)将为 BP 的 CVD 生长提供参考[25]。CVD 法可以控制黑磷的掺杂量和厚度, 并得到结晶性良好的黑磷[26]。

2.2.2. 湿化学法

此外, 湿化学法是一种广泛使用的自下而上获取二维材料的方法。Zhang 等首次通过化学溶剂热反应制备得到了黑磷纳米片层[27]。

3. 防止黑磷纳米片层氧化的方法

黑磷在空气中的化学活性较强, 易于同空气中的氧气发生反应而被降解为磷酸盐, 所以为了使黑磷可以长时间保存并进一步扩宽其应用范围, 可以对黑磷纳米片层进行适当的表面修饰或表面改性, 虽然表面修饰可以有效防止黑磷降解, 但是过度的表面修饰可能会对黑磷本身的性能产生屏蔽效应。

当黑磷应用于生物医学领域时, 黑磷纳米片层良好的生物降解性是一把双刃剑, 过快的降解可能无法达到实验预期的效果甚至会导致生物体器官功能的损害。特别是在富含水、氧等分子的复杂生理环境中, 会极大促进黑磷纳米片的降解。因此, 将黑磷纳米片应用于生物医学领域最大的挑战是如何在生理环境中减缓黑磷纳米片的降解, 或是如何以可控的方式调节黑磷纳米片的降解。

目前, 黑磷的降解一般被认为是氧与黑磷中 P 原子(P_0)的长对电子发生反应生成氧化磷, 而氧化磷很容易被水分子除去, 所以暴露在空气中的 P_0 持续被氧化而被降解。为了保持黑磷的生物相容性, 降低材料的毒性, 比较常用的方法是在黑磷纳米片层表面以分子间作用力连接大分子高分子材料进行表面修饰,

如聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG) [23] (图 3)、聚乙烯亚胺(polyethyleneimine, PEI) [28] [29]等。高分子修饰过的黑磷不仅可以有效防止降解, 而且表面的高分子基团可以为我们之后的载药等提供更多的反应位点, 在一定程度上提高材料体系的载药量。

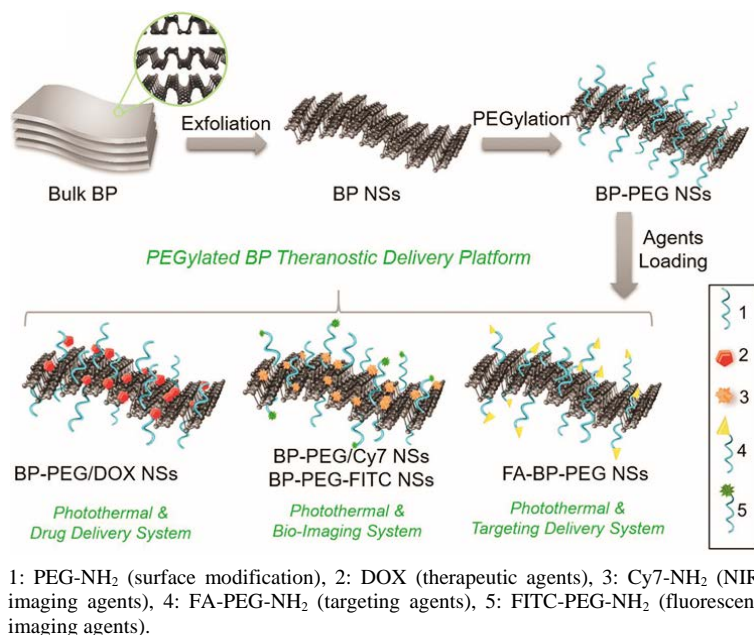


Figure 3. Schematic representation of the PEGylated BP theranostic delivery platform

图 3. 将 PEG 负载至黑磷纳米片层表面修饰黑磷纳米薄片防止黑磷降解[23]

4. 黑磷纳米片层在生物医学领域的应用

生物安全性是生物医学领域的首要要求。因此, 生物医学相关的纳米材料在进一步应用之前应该经过严格的生物安全测试。到目前为止, Lee 和他的同事使用 MTT 法检测了黑磷纳米片层的细胞毒性, 结果表明 1 mg/mL 的黑磷溶液不会对哺乳动物细胞产生毒性[30], 表明黑磷纳米片层拥有良好的生物相容性和低的细胞毒性。

4.1. 光照疗法

光热治疗(Photothermal Therapy, PTT)、光动力治疗(Photodynamic Therapy, PDT)作为替代传统癌症治疗方法, 具有侵袭性小、治疗效率高等优点, 目前比较常用的治疗剂分为贵金属颗粒(金、银等)、碳类材料(石墨烯、碳纳米管等)、金属与非金属的化合物(硫化铜、硫化锌等)及高分子材料。这些材料均存在在人体内无法降解的问题, 而黑磷作为一种新型的二维材料, 在体内可以完全被降解, 而且其能带间隙随层数的变化而变化, 光热转换效率远高于之前的传统光热剂。

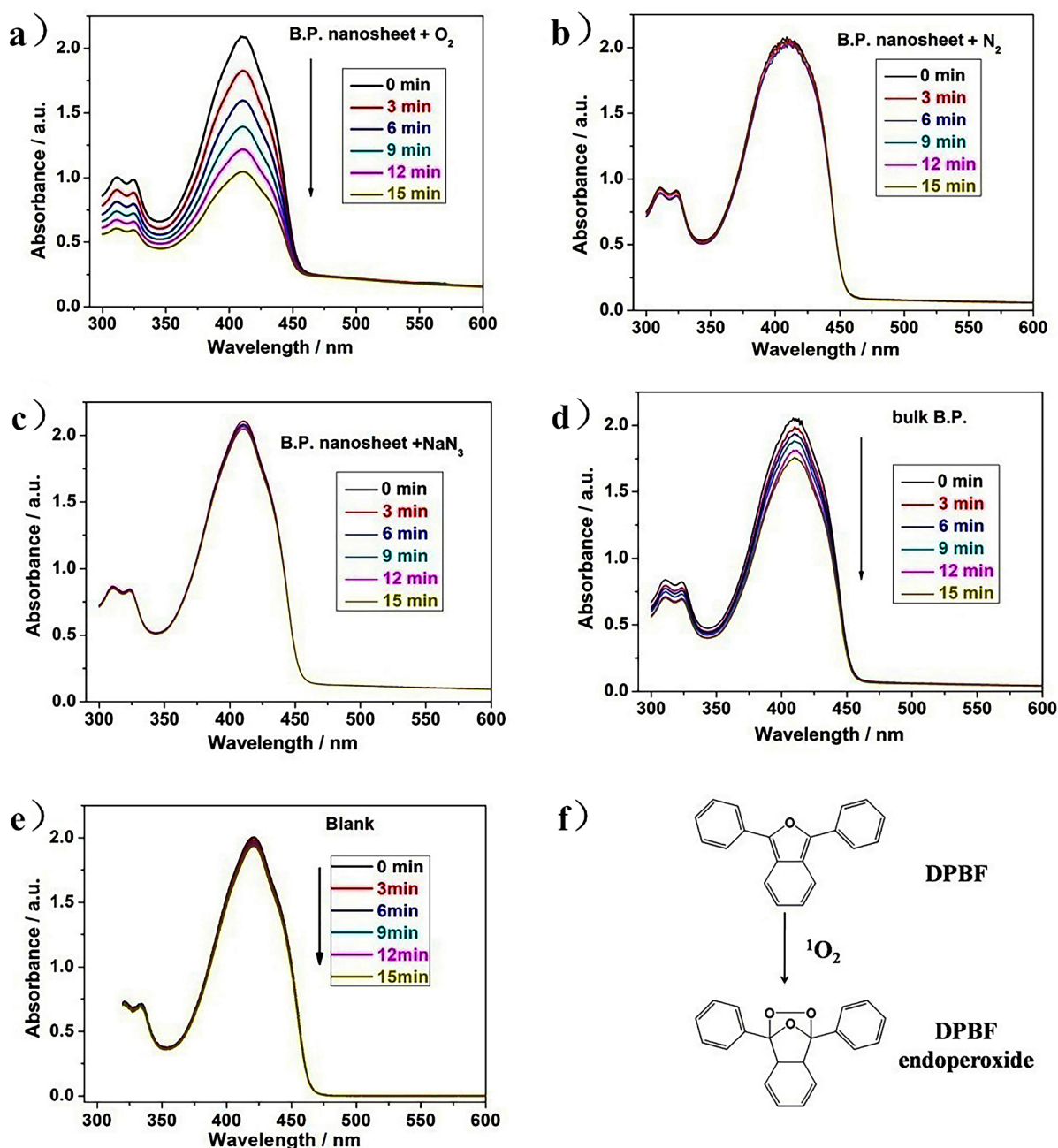
4.1.1. 光动力治疗

光动力治疗(Photodynamic Therapy, PDT)是治疗癌症的新型方法, 将光敏剂送入体内的特定位置, 然后使用激光照射该区域, 进而产生氧自由基(Reactive oxygen species, ROS)杀死肿瘤细胞。

Wang 等采用液相剥离法制备了尺寸为 200~500 nm 的黑磷纳米片层, 并使用 1,3-二苯基异苯并呋喃(diphenylisobenzofuran, DPBF)来表征 ROS 的产生效率, 结果表明在氧气气氛下黑磷纳米片层的 ROS 产生量随时间的增长而增长且远高于块状黑磷的 ROS 产生效率, 而在氮气气氛下, 黑磷纳米片

层几乎没有产生 ROS, 表明黑磷纳米片层不能在有氧环境中保存而在惰性气体保护的条件下很稳定 [20] (图 4)。

Lv 等成功制备出了氨基化黑磷纳米片层, 并使用 650 nm、808 nm、980 nm 波长的近红外光照射黑磷纳米片层并使用 DPBF 表征 ROS 的产生效率。结果表明在三种波长的照射下, ROS 的产生量基本没有变化, 表明黑磷在近红外端的激光照射下均可以产生 ROS, 且产生 ROS 的量变化不大[31]。



(a) Ultrathin B.P. nanosheets in O₂ atmosphere; (b) Ultrathin B.P. nanosheets in N₂ atmosphere; (c) Ultrathin B.P. nanosheets with adding 5 mg NaN₃; (d) Bulk B.P. in air; (e) Blank; (f) Illustration of the reaction from DPBF to DPBF endoperoxide by singlet oxygen

Figure 4. Degradation degree of black phosphorus under the different atmosphere. The reactions were conducted under Xe lamp with 600 nm cut-off filter in ethanol

图 4. 在 600 nm 激光照射下, 黑磷在不同气氛中的降解程度[20]

4.1.2. 光热治疗

光热治疗(Photothermal Therapy, PTT)是将具有较高光热转换效率的材料注入人体内部, 利用靶向性识别技术将该材料聚集在肿瘤组织附近, 然后在外部激光的照射下将光能转化为热能从而杀死癌细胞的一种治疗方法。

Wang 等将块状黑磷剥离为单层黑磷纳米薄片后对其进行了 PEI 表面修饰(BP-PEI), 并测试了 BP-PEI 水溶液在 808 nm 波长光的照射下的光热转换效率, 结果表明照射 10 分钟后, 水温可以上升 18°C 左右, 且随着 BP-PEI 浓度的增大, 光照后溶液温度的几乎没有差别。随后对 BP-PEI 水溶液进行反复光照 - 光灭实验, 结果表明在每次循环中, 溶液的温度增加量没有变化, 表明黑磷的光热效应具有可循环性[29] (图 5(a)~(b))。

Yang 等成功制备出氨基化黑磷纳米薄片, 并对其进行了载药处理最终制备出了 BP@PDA-Ce6&TPP NS 复合材料并研究了该材料的光热转换效率, 实验结果表明在 660 nm 波长光的照射下, 溶液温度的上升幅度随溶液浓度增大而增大, 当浓度达到 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 时, 光照 10 min 后, 水温可以上升 17°C 左右。该课题组同时也改变了光照密度对光热转换效率的影响, 研究结果表面, 随近红外光光照密度的增大, 在相同的溶液浓度和光照面积的情况下, 溶液产生的热量也在不断增加[28] (图 5(c)~(d))。

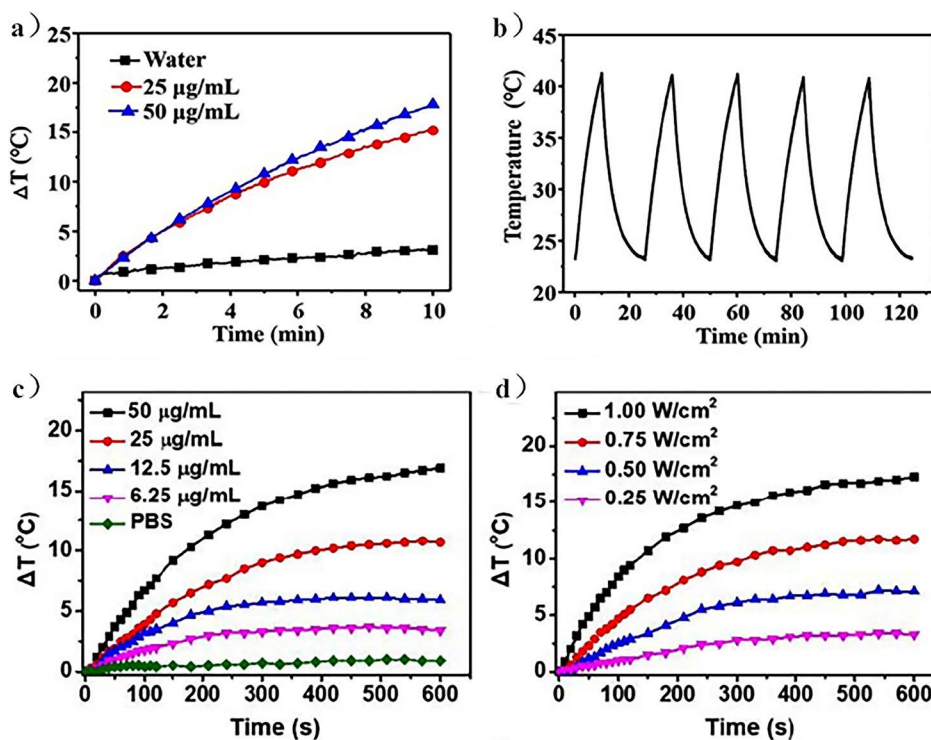


Figure 5. (a) Photothermal heating change curves of pure water and BP-PEI nanosheets solution at different concentration under 808 nm laser irradiation ($1.0 \text{ W}/\text{cm}^2$) for 10 min; (b) Heating of the BP-PEI ($50 \mu\text{g}/\text{mL}$) nanosheets five cycles of NIR laser on/off (Laser: 808 nm, $1.0 \text{ W}/\text{cm}^2$); Photothermal heating profiles of BP@PDA-Ce6&TPP NSs in aqueous solution at (c) different concentrations (660 nm , $1.0 \text{ W}/\text{cm}^2$, 10 min); and (d) different power density ($50 \mu\text{g}/\text{mL}$)

图 5. (a) 在 808 nm 波长光照射下黑磷溶液温度上升量; (b) 循环试验, 表明黑磷的光热效应具有可循环性[29]; (c) 使用 660 nm 波长光照射不同浓度的 BP@PDA-Ce6&TPP NS 溶液, 随浓度的增加温度的上升量增加; (d) 使用不同光照密度的光照射 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的 BP@PDA-Ce6&TPP NS 溶液, 随光照密度的增加温度的上升量增加[28]

4.2. 药物载体

黑磷作为一种新型的二维材料, 它仍具备二维材料的传统优势——巨大的比表面积, 所以相较于高

分子载药体系,当载体质量相同时,黑磷可以负载更多的药物,以提高治疗效率;较之于金属载药体系,载药量不仅有所提升,而且黑磷在体内呈现出易降解、低毒性的优异性能,这使得黑磷在药物载体方面天生具备巨大的潜能。

Chen 等将阿霉素(DOX)负载至黑磷纳米片层表面,成功制备出 BP-DOX 复合材料,并研究了该复合材料的抗肿瘤性能。实验结果表明,黑磷对 DOX 的载药量远高于石墨烯、二硫化钼等二维材料,而且黑磷的给药系统表现出 pH/光响应性释放特性,在酸性肿瘤微环境下药物释放加速,由于黑磷纳米片层的光热效应,在 808 nm 激光照射下可以进一步促进药物释放。重要的是,黑磷纳米片层的特性使得该材料能够同时作为高效的 PDT 和 PTT 试剂。协同光动力/光热/化疗于一体的黑磷纳米片层载药体系,实现了良好的体内抗肿瘤治疗效果[32] (图 6(a)~(c))。

Yin 等在 BP-QDs 表面成功负载了小干扰 RNA (siRNA),并检测出 BP-QDs-LSD1 siRNA 复合材料较市场上的药剂相比该复合材料可以更显著抑制 LSD1 mRNA 的表达,且在浓度高达 5 mg/ml 时仍表现出较低的毒性和生物相容性,并在同近红外光联合作用后,细胞生长的抑制率在 80% 以上[33] (图 6(d)~(e))。

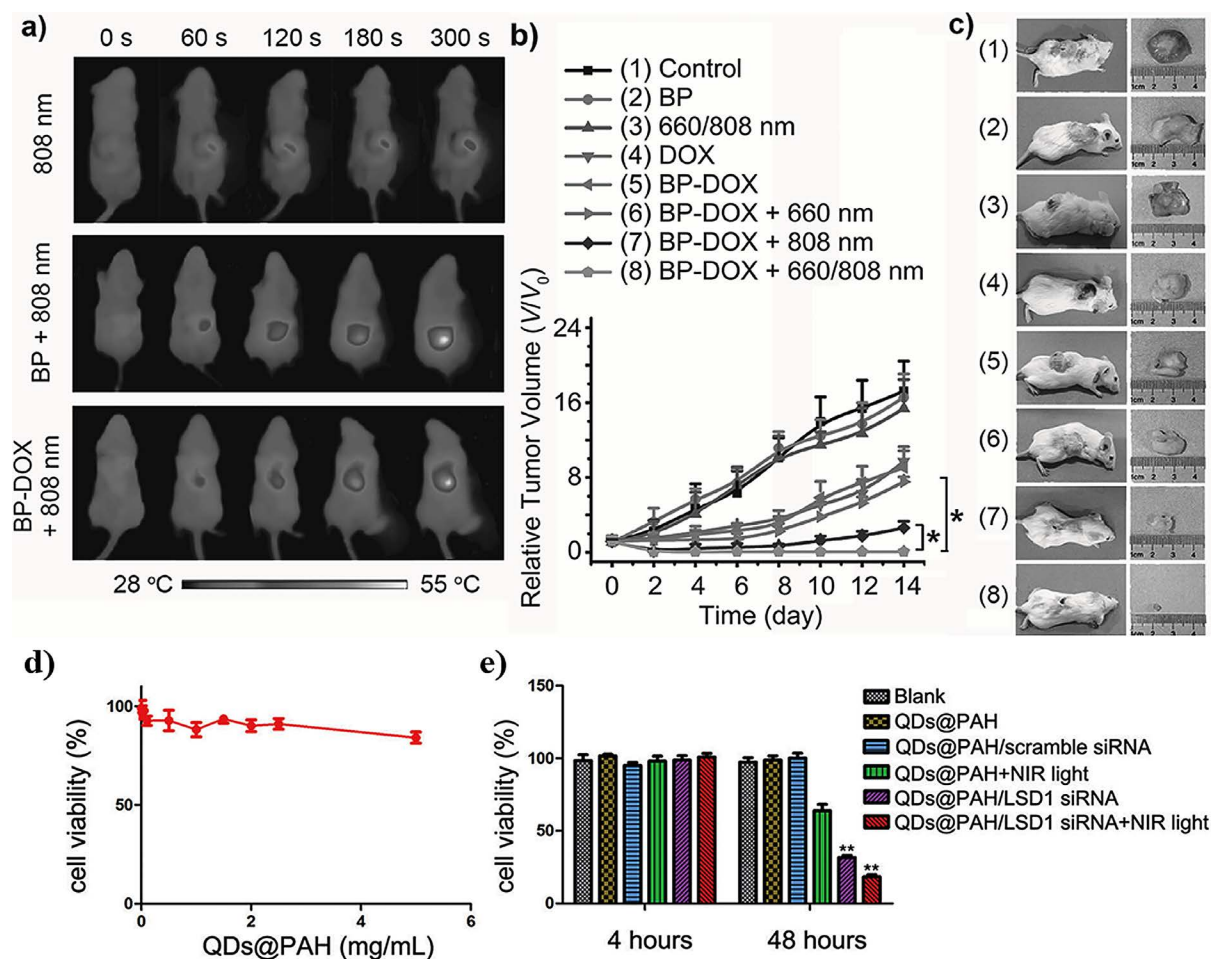


Figure 6. The *in vivo* antitumor study of BP-DOX. (a) *In vivo* photothermal effect of BP and BP-DOX with 808 nm laser irradiation as control; (b) Tumor growth curves of tumor-bearing mice after different treatments; (c) Digital photo of representative tumor in mice with different treatments. Cell viability tests of different BP-QD nanocomplexes with NIR light; (d) Viability of cells after incubation with BP-QDs@PAH at varying concentrations up to 5 mg/mL for 48 hours. (e) Relative cell viabilities of PA-1 cells treated with different BP-QD nanocomplexes without or with NIR light for 4 and 48 hours

图 6. (a) 808 nm 激光照射检测 BP 和 BP-DOX 的体内光热效应; (b) (c) 不同材料在不同波长光的照射下, 抑制肿瘤块的生长情况[32], (d) (e) 检测不同浓度 BP-QDs@PAH 的细胞毒性[33]

4.3. 生物成像

4.3.1. 光声成像

黑磷纳米片层除了用于 PPT、PDT 和药物载体外, 还可以用于肿瘤的光声成像。光声成像是一种高对比度、高分辨率的肿瘤组织成像技术, 它采用了光学成像和超声成像相结合的新技术。当光照射纳米药物时, 纳米药物可以吸收光从而产生热膨胀, 同时产生超声波, 根据超声波信号对纳米药物进行体内成像。由于黑磷的光热特性和光声信号, 黑磷可用于体内光声成像。

2016 年, Sun 等制备了水溶性和生物相容性兼具的聚乙二醇化黑磷纳米颗粒(BP-PEG), 并展示了 BP-PEG 纳米颗粒的 PA 图像。他们报道了纳米颗粒的浓度与 PA 信号的增强呈线性关系。静脉注射聚乙二醇化黑磷纳米颗粒后, 肿瘤保留的信号强度高于肝、肾, 表明肿瘤中保留的 BP 纳米颗粒比肝脏或肾脏中保留的多。这一结果也显示了聚乙二醇化黑磷纳米颗粒在肿瘤中保留时间长, 易于从肝脏和肾脏排出[34](图 7)。

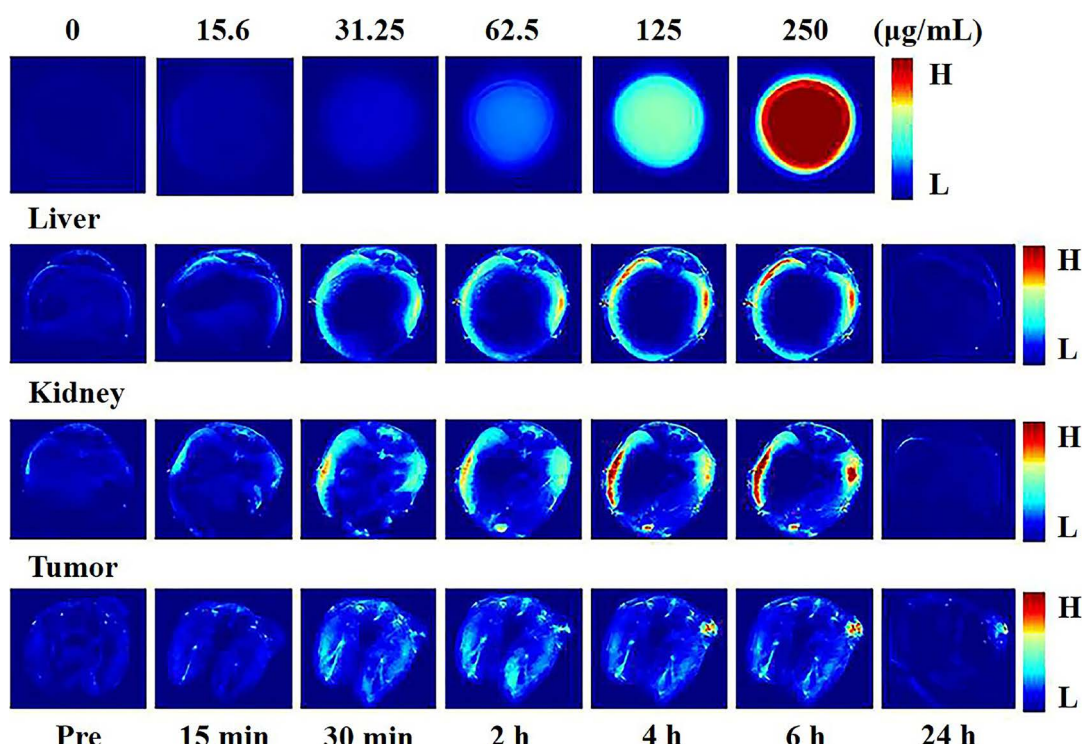


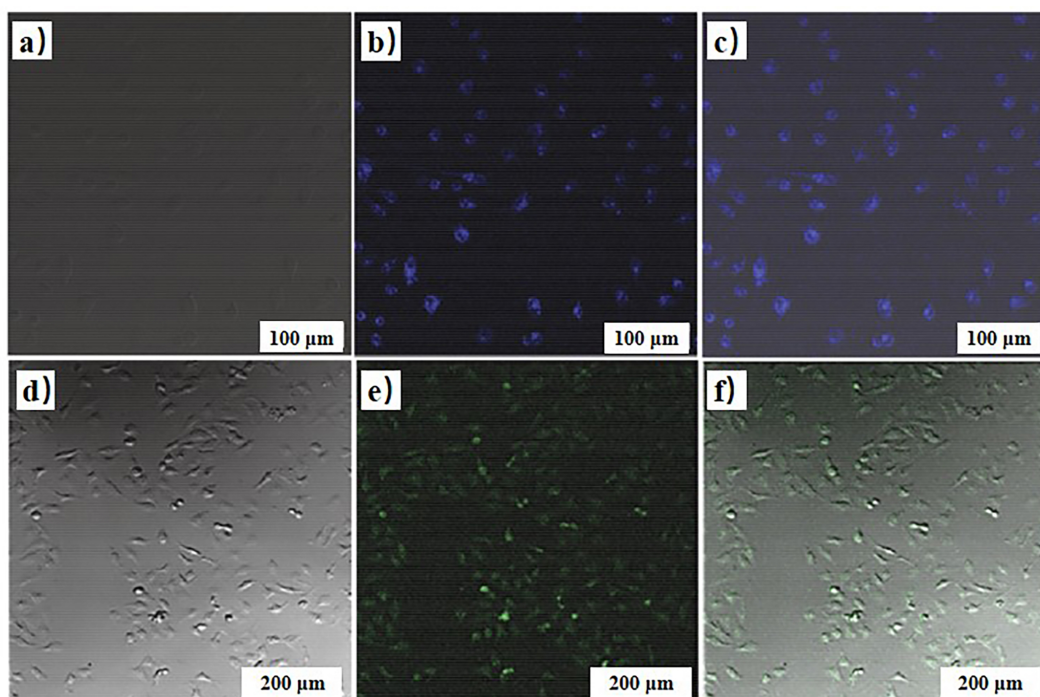
Figure 7. *In-vitro* photoacoustic images of PEGylated BP nanoparticles solutions (first row), and *in-vivo* photoacoustic images of liver, kidney, and tumor obtained at different time intervals after intravenous injection of PEGylated BP nanoparticles, in comparison with the corresponding pre-contrast images

图 7. 不同时间不同器官 BP-PEG 纳米颗粒的光声图像[34]

4.3.2. 荧光成像

黑磷纳米片层具有层数依赖的荧光光谱, 较薄的黑磷纳米片层在 775 nm 处表现出很强的峰值并发出荧光, 而较厚的黑磷纳米片则没有这种特征。

Lee 等采用改进的液相剥离法制备了平均直径为 10 nm 的黑磷荧光纳米量子点。由此获得的黑磷纳米量子点可以在 HeLa 细胞中发出多种颜色的光致发光(分别为 488 nm 和 358 nm 下的绿色和蓝色光致发光)。黑磷纳米量子点具有良好的生物相容性和较低的细胞毒性, 并具有自发降解性, 这表明黑磷纳米量子点在生物成像和细胞跟踪领域具有良好的应用潜力[30](图 8)。



Confocal microscopy images of live HeLa cells after 12 h incubation with 1 mg/mL BP-nanodots suspension. (a) (d) bright field (BF); and (b) (e) fluorescence (FL), and merged (c) (f) images. Detection of BP-nanodots fluorescence was achieved by excitation at (b) 358 nm and (e) 488 nm, with a 30 mW Argon laser

Figure 8. Cell bioimaging of BP-nanodots.

图 8. 黑磷纳米量子点的荧光成像图[30]

4.3.3. 光热成像

由于其优良的光热转换效率，黑磷可用于近红外热成像分析。Shao 等制备了生物可降解的 BPQDs/PLGA 纳米颗粒，以增强黑磷的光热稳定性。将 BPQDs/PLGA 纳米颗粒注射在小鼠体内，小鼠的温度可以在 10 分钟内迅速从 32.5℃ 升高到 58.5℃，而 PBS 仅升高 6.2℃ [35]。Yang 等在功能化黑磷纳米片层的基础上，开发了一种靶向光热/光动力纳米材料体系以抑制肿瘤的生长：使用多巴胺(PDA)将黑磷包裹后，再将氯离子(Ce6)和三苯基膦(TPP)联接至该材料体系中。近红外光照射 10 min 后，肿瘤部位的温度迅速升高[28] (图 9(a))。Sun 等采用改进的机械剥离法制备得到了 PEG 化黑磷纳米颗粒。他们的研究表明，在 808 nm 激光照射 5 min 后，肿瘤的温度迅速升高 25℃ [34] (图 9(b))。

5. 黑磷目前存在的问题

相较于石墨烯、二硫化钼等二维材料，研究者对黑磷材料体系的研究还不够深入，仍处于探索阶段，所以黑磷在生物方面的应用仍面临巨大的挑战。

在黑磷制备方面，因为其制备工艺复杂、成品率较低，所以市场上的块状黑磷的价格较为昂贵，而真正用于生物应用的黑磷纳米薄片目前仍处于实验室研究阶段。黑磷在空气和光照情况下易降解，所以黑磷的保存是一个非常关键的问题。而且，如何使用高效、方便的方法制备出尺寸均匀的黑磷纳米薄片，并精确控制黑磷纳米片层的参数，如尺寸、层数和表面官能团等，也是难点之一。

黑磷本身在降解性和稳定性方面就有一定的矛盾，由于磷原子外层有孤对电子，所以磷元素具有高度还原性，易被氧化成磷酸盐。黑磷纳米片层具有良好的光热性能和生物相容性，是一种很有前景的治疗药物，但由于其在体内循环过程中易被降解，在体内的实际应用仍然受到限制。然而，黑磷本身的不

稳定性有利于其生物降解, 又在一定程度上促进了黑磷在体内的应用。因此, 应探索合适的方法来平衡黑磷的降解性和稳定性。

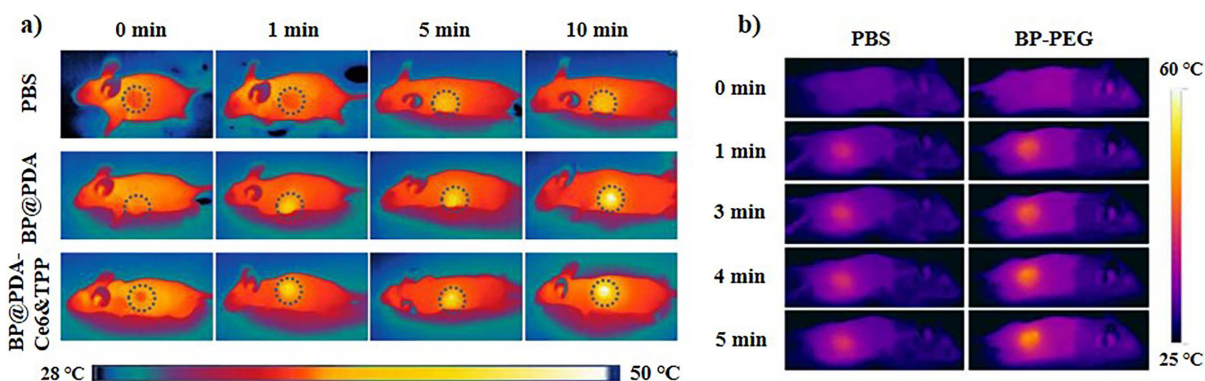


Figure 9. (a) IR thermal imaging of mice after injection of BP@PDA NSs or BP@PDA-Ce6&TPP NSs under laser illumination for 10 min. *In-vivo* photothermal therapy using PEGylated BP nanoparticles. (b) Thermal images of mice bearing 4T1 tumors after injection of phosphate buffered saline (PBS) (column 1) or PEGylated BP nanoparticles (column 2), followed by exposure to 808 nm laser irradiation (2.0 W/cm^2 , 5 min)

图 9. (a) BP@PDA NSs 和 BP@PDA-Ce6&TPP NSs 的红外热成像图[28]; (b) PEG 化黑磷纳米颗粒的红外热成像图[34]

在目前的研究结果中可以看出, 黑磷在体内可以被降解为磷酸盐, 从而显示为低毒性, 但是黑磷在体内的降解过程仍处于研究阶段, 对黑磷的降解机制仍不清楚, 所以长期使用黑磷基材料体系是否会引起体内金属离子(如钙、镁)的流失或是产生磷酸盐离子局部过量而导致中毒等问题仍需深入研究。

6. 总结与展望

黑磷作为一种新型的二维材料, 因独特、优异的物理、化学性能而使其在众多生物材料中脱颖而出, 科学研究工作者对其进行了大量的研究, 在治疗肿瘤、药物递送等方面都有优异的表现。然而, 黑磷的研究仍存在很多问题, 首先在制备方面, 液相剥离法虽然可以比较有效的控制黑磷纳米薄片的尺寸、厚度等结构参数, 但是因复杂的制备工艺而无法大批量的生产。黑磷自身的稳定性和生物降解性是个有趣而复杂的关系, 未经表面修饰的黑磷因在空气中极易被降解而无法在医学领域中使用, 在目前的研究中通过对黑磷表面进行表面修饰可以有效提高黑磷在空气环境下和在人体内部的稳定性, 这就意味着黑磷可以在体内中存在更长的时间, 但目前对黑磷在生物安全方面的研究非常匮乏, 仍要进行进一步的系统评估。在生物应用方面, 黑磷是一种新型的光热/光动力治疗和光声成像纳米载体, 是非常有潜力的生物材料体系。

参考文献

- [1] Novoselov, K.S., Geim, A.K., Morozov, S.V., Jiang, D., Zhang, Y., Dubonos, S.V., Grigorieva, I.V. and Firsov, A.A. (2004) Electric Field Effect in Atomically Thin Carbon Films. *Science*, **306**, 666-669. <https://doi.org/10.1126/science.1102896>
- [2] Novoselov, K.S., Falko, V.I., Colombo, L., Gellert, P.R., Schwab, M.G. and Kim, K. (2012) A Roadmap for Graphene. *Nature*, **490**, 192-200. <https://doi.org/10.1038/nature11458>
- [3] Lee, C., Wei, X., Kysar, J.W. and Hone, J. (2008) Measurement of the Elastic Properties and Intrinsic Strength of Monolayer Graphene, *Science*, **321**, 385-388. <https://doi.org/10.1126/science.1157996>
- [4] Xin, T.Z., Ananthanarayanan, A., Luo, K.Q. and Peng, C. (2014) Glowing Graphene Quantum Dots and Carbon Dots: Properties, Syntheses, and Biological Applications. *Small*, **11**, 1620-1636. <https://doi.org/10.1002/sml.201402648>
- [5] Zheng, L., Ma, L., Gang, S., Wu, Z., Gong, Y.J., Lei, S.D., Yang, X.B., Zhang, J.G., Yu, J.J., Hackenberg, K.P., Babakhani, A., Idrobo, J.C., Vajtai, R., Lou, J. and Ajayan, P.M. (2013) In-Plane Heterostructures of Graphene and Hex-

- agonal Boron Nitride with Controlled Domain Sizes. *Nature Nanotechnology*, **8**, 119-124. <https://doi.org/10.1038/nnano.2012.256>
- [6] Gunawan, P. and Xu, R. (2009) Direct Assembly of Anisotropic Layered Double Hydroxide (LDH) Nanocrystals on Spherical Template for Fabrication of Drug-LDH Hollow Nanospheres. *Chemistry of Materials*, **21**, 781-783. <https://doi.org/10.1021/cm803203x>
- [7] Mitra, S., Sasmal, H.S., Kundu, T., Kandambeth, S., Illath, K. and Día, D.D. (2017) Targeted Drug Delivery in Covalent Organic Nanosheets (CONs) via Sequential Postsynthetic Modification. *Journal of the American Chemical Society*, **139**, 4513-4520. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b00925>
- [8] Sun, Z., Tang, S., Yu, X.F., Guo, Z., Shao, J. and Chu, P.K. (2015) Ultrasmall Black Phosphorus Quantum Dots: Synthesis and Use as Photothermal Agents. *Angewandte Chemie International Edition*, **54**, 11526-11530. <https://doi.org/10.1002/anie.201506154>
- [9] Liu, H., Du, Y., Deng, Y. and Ye, P.D. (2015) Semiconducting Black Phosphorus: Synthesis, Transport Properties and Electronic Applications. *Chemical Society Reviews*, **4**, 2732-2743. <https://doi.org/10.1039/C4CS00257A>
- [10] Bridgman, W.P. (1914) Two New Modifications of Phosphorus. *Journal of the American Chemical Society*, **36**, 1344-1363. <https://doi.org/10.1021/ja02184a002>
- [11] Kou, L., Chen, C. and Smith, S.C. (2015) Phosphorene: Fabrication, Properties, and Applications. *Journal of Physical Chemistry Letters*, **6**, 2794-2805. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcllett.5b01094>
- [12] Sun, J., Zheng, G., Lee, H.W., Liu, N., Wang, H., Yao, H., Yang, W. and Cui, Y. (2014) Formation of Stable Phosphorus-Carbon Bond for Enhanced Performance in Black Phosphorus Nanoparticle-Graphite Composite Battery Anodes. *Nano Letters*, **14**, 4573-4580. <https://doi.org/10.1021/nl501617j>
- [13] Sun, J., Lee, H., Pasta, M., Yuan, H., Zheng, G., Sun, Y., Li, Y. and Cui, Y. (2015) A Phosphorene-Graphene Hybrid Material as a High-Capacity Anode for Sodium-Ion Batteries. *Nature Nanotechnology*, **10**, 980-985. <https://doi.org/10.1038/nnano.2015.194>
- [14] Liu, H., Neal, A.T., Zhu, Z., Luo, Z., Xu, X., Tom  nek, D. and Ye, P.D. (2014) Phosphorene: An Unexplored 2D Semiconductor with a High Hole Mobility. *ACS Nano*, **8**, 4033-4041. <https://doi.org/10.1021/nn501226z>
- [15] Li, L., Yu, Y., Ye, G.J., Ge, Q., Ou, X., Wu, H., Feng, D., Chen, X.H. and Zhang, Y.B. (2014) Black Phosphorus Field-Effect Transistors. *Nature Nanotechnology*, **9**, 372-377. <https://doi.org/10.1038/nnano.2014.35>
- [16] Luo, Z., Maassen, J., Deng, Y., Du, Y., Garrelts, R.P., Lundstrom, M.S., Ye, P.D. and Xu, X.F. (2015) Anisotropic In-Plane Thermal Conductivity Observed in Few-Layer Black Phosphorus. *Nature Communications*, **6**, 8572. <https://doi.org/10.1038/ncomms9572>
- [17] Abbas, A.N., Liu, B., Chen, L., Ma, Y., Cong, S., Aroonyadet, N., K  pf, M., Nilges, T. and Zhou, C. (2015) Black Phosphorus Gas Sensors. *ACS Nano*, **9**, 5618-5624. <https://doi.org/10.1021/acsnano.5b01961>
- [18] Qiu, M., Ren, W.X., Jeong, T., Won, M., Park, G.Y., Sang, D.K., Liu, L.P., Zhang, H. and Kim, J.S. (2018) Omnipotent Phosphorene: A Next-Generation, Two-Dimensional Nanoplatform for Multidisciplinary Biomedical Applications. *Chemical Society Reviews*, **47**, 5588-5601. <https://doi.org/10.1039/C8CS00342D>
- [19] Brent, J., Savjani, N., Lewis, E.A., Haigh, S.J., Lewis, D.J. and O'Brien, P. (2014) Production of Few-Layer Phosphorene by Liquid Exfoliation of Black Phosphorus. *Chemical Communications*, **50**, 13338-13341. <https://doi.org/10.1039/C4CC05752J>
- [20] Wang, H., Yang, X., Shao, W., Chen, S., Xie, J., Zhang, X., Wang, J. and Xie, Y. (2015) Ultrathin Black Phosphorus Nanosheets for Efficient Singlet Oxygen Generation. *Journal of the American Chemical Society*, **137**, 11376-11382. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b06025>
- [21] Yasaei, P., Kumar, B., Foroozan, T., Wang, C., Asadi, M., Tuschel, D., Indacochea, J.E., Klie, R.F. and Khojin, A.S. (2015) High-Quality Black Phosphorus Atomic Layers by Liquid-Phase Exfoliation. *Advanced Materials*, **27**, 1887-1892. <https://doi.org/10.1002/adma.201405150>
- [22] Guo, Z., Han, Z., Lu, S.B., Wang, Z.T., Tang, S.Y., Shao, J.D., Sun, Z.B., Xie, H.H., Wang, H.Y., Yu, X.F. and Chu, P.K. (2015) From Black Phosphorus to Phosphorene: Basic Solvent Exfoliation, Evolution of Raman Scattering, and Applications to Ultrafast Photonics. *Advanced Functional Materials*, **25**, 6996-7002. <https://doi.org/10.1002/adfm.201502902>
- [23] Tao, W., Zhu, X., Yu, X., Zeng, X., Xiao, Q., Zhang, X., Ji, X., Wang, X., Shi, J. and Zhang, H. (2016) Black Phosphorus Nanosheets as a Robust Delivery Platform for Cancer Theranostics. *Advanced Materials*, **29**, Article ID: 1603276. <https://doi.org/10.1002/adma.201603276>
- [24] Sun, Z.X., Xie, H., Tang, S., Yu, X.F., Guo, Z., Shao, J., Zhang, H., Huang, H., Wang, H. and Chu, P.K. (2015) Ultrasmall Black Phosphorus Quantum Dots: Synthesis and Use as Photothermal Agents. *Angewandte Chemie International Edition*, **54**, 11526-11530. <https://doi.org/10.1002/anie.201506154>
- [25] Lalmi, B., Oughaddou, H., Enriquez, H., Kara, A., Vizzini, S., Ealet, B. and Aufray, B. (2010) Epitaxial Growth of a Silicene Sheet. *Applied Physics Letters*, **97**, Article ID: 223109. <https://doi.org/10.1063/1.3524215>

- [26] Xu, Y., Yuan, J., Fei, L., Wang, X., Bao, Q., Wang, Y., Zhang, K. and Zhang, Y. (2016) Selenium-Doped Black Phosphorus for High-Responsivity 2D Photodetectors. *Small*, **12**, 5000-5007. <https://doi.org/10.1002/sml.201600692>
- [27] Zhang, Y., Rui, X., Tang, Y., Liu, Y., Wei, J., Chen, S., Leow, W.R., Li, W., Liu, Y., Deng, J., Ma, B., Yan, Q. and Chen, X. (2016) Wet-Chemical Processing of Phosphorus Composite Nanosheets for High-Rate and High-Capacity Lithium-Ion Batteries. *Advanced Energy Materials*, **6**, Article ID: 1502409. <https://doi.org/10.1002/aenm.201502409>
- [28] Yang, X., Wang, D., Zhu, J., Xue, L., Ou, C., Wang, W., Lu, M., Song, X. and Dong, X. (2019) Functional Black Phosphorus Nanosheets for Mitochondria-Targeting Photothermal/Photodynamic Synergistic Cancer Therapy. *Chemical Science*, **10**, 3779-3785. <https://doi.org/10.1039/C8SC04844D>
- [29] Wang, H., Zhong, L., Liu, Y., Xu, X., Xing, C., Wang, M., Bai, S.M., Lu, C.H. and Yang, H.H. (2018) Functional Black Phosphorus Nanosheets for Mitochondria-Targeting Photothermal/Photodynamic Synergistic Cancer Therapy. *Chemical Communications*, **54**, 3142-3145. <https://doi.org/10.1039/C8CC00931G>
- [30] Lee, H.U., Park, S.Y., Lee, S.C., Choi, S., Seo, S., Kim, H., Won, J., Choi, K., Kang, K.S., Park, H.G., Kim, H.S., An, H.R., Jeong, K.H., Lee, Y.C. and Lee, J. (2016) Black Phosphorus (BP) Nanodots for Potential Biomedical Applications. *Small*, **12**, 214-219. <https://doi.org/10.1002/sml.201502756>
- [31] Lv, R., Yang, D., Yang, P., Xu, J., He, F., Gai, S., Li, C., Dai, Y., Yang, G. and Lin, J. (2016) Integration of Upconversion Nanoparticles and Ultrathin Black Phosphorus for Efficient Photodynamic Theranostics under 808 nm Near-Infrared Light Irradiation. *Chemistry of Materials*, **28**, 4724-4734. <https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.6b01720>
- [32] Chen, W., Ouyang, J., Liu, H., Chen, M., Zeng, K., Sheng, J., Liu, Z., Han, Y., Wang, L., Li, J., Deng L., Liu, Y.N. and Guo, S. (2016) Black Phosphorus Nanosheet-Based Drug Delivery System for Synergistic Photodynamic/Photothermal/Chemotherapy of Cancer. *Advanced Materials*, **29**, Article ID: 1603864. <https://doi.org/10.1002/adma.201603864>
- [33] Yin, F., Hu, K., Chen, S., Wang, D., Zhang, J., Xie, M., Yang, D., Qiu, M., Zhang, H. and Li, Z. (2017) Black Phosphorus Quantum Dot Based Novel siRNA Delivery Systems in Human Pluripotent Teratoma PA-1 Cells. *Journal of Materials Chemistry B*, **5**, 5433-5440. <https://doi.org/10.1039/C7TB01068K>
- [34] Sun, C., Wen, L., Zeng, J., Wang, Y., Sun, Q., Deng, L., Zhao, C. and Li, Z. (2016) One-Pot Solventless Preparation of PEGylated Black Phosphorus Nanoparticles for Photoacoustic Imaging and Photothermal Therapy of Cancer. *Biomaterials*, **91**, 81-89. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.03.022>
- [35] Shao, J., Xie, H., Huang, H., Li, Z., Sun, Z., Xu, Y., Xiao, Q., Yu, X.F., Zhao, Y., Zhang, H., Wang, H. and Chu, P.K. (2016) Biodegradable Black Phosphorus-Based Nanospheres for *in Vivo* Photothermal Cancer Therapy. *Nature Communications*, **7**, Article No. 12967. <https://doi.org/10.1038/ncomms12967>