

纳米粘土锂皂石的研究现状与应用前景

<https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-4344.3053>

樊雪敏^{1, 2}, 方善宝², 陈志兴^{1, 2}, 莫水学²

2095-4344.3053

投稿日期: 2020-05-18

送审日期: 2020-05-21

采用日期: 2020-07-06

在线日期: 2020-08-29

中图分类号:

R459.9; R318.08; R-1

文章编号:

2095-4344(2021)10-01622-06

文献标识码: A

文章快速阅读:

文章描述—

△纳米材料是近年来材料学领域的热门研究方向, 具有多种独特性能, 在化工领域、药物输送领域、再生医学领域等都表现出良好的性能, 具有巨大的应用潜力;

△锂皂石是一种人工合成纳米材料, 价格低廉, 性能优良, 是一种具有广泛应用前景的新兴纳米材料。

结构:

人工合成层状硅酸盐材料, 由直径约为 25 nm, 厚度为 1 nm 的层状圆盘纳米颗粒组成。

性能:

流变性、导电特性、抗菌性、组织再生性、良好的生物相容性和可降解性等。

纳米粘土
锂皂石

化工领域:

护理产品流变改性剂、能源材料改性、食品保鲜、水体净化等。

药物递送领域:

良好的药物负载和缓释性能, 与其他材料复合后可获得 pH/热感应性等。

再生医学领域:

成骨、成血管等组织再生, 伤口愈合、止血, 3D 生物打印等。

文题释义:

纳米材料: 是指其结构单元的尺寸介于1-100 nm范围之间, 具有纳米级结构的材料, 通常具有独特的光学、电子和机械性能, 在多个领域都具有广泛的应用。

锂皂石: 是一种含镁、锂、硅的一种人工合成粘土矿物, 属蒙脱石家族的一种, 晶体结构为三八面体型, 在水体系中具极强的成胶性能, 具有独特的流变特性、导电特性、抗菌性及良好的生物相容性。

摘要

背景: 纳米材料的发展是生物医学技术的重要基础, 纳米粘土锂皂石是一种人工合成的纳米材料, 性能优良, 被广泛应用于药物输送、组织再生、3D生物打印等领域。

目的: 对纳米粘土锂皂石最新的应用现状及未来研究前景进行综述。

方法: 以中文关键词“纳米粘土、粘土、锂皂石”, 英文关键词“Nano-clay, clay, Laponite”在中国知网数据库、万方数据库、中国生物医学数据库及PubMed中进行文献检索, 并进行进一步的筛选、归纳与总结。

结果与结论: 锂皂石具有独特的流变特性、导电特性、抗菌性、成组织性、良好的生物相容性等优良性能, 被广泛研究应用于化工领域、药物递送领域、再生医学领域等, 是一种具有广泛应用前景的纳米材料。基于锂皂石的纳米复合材料是目前锂皂石在生物医学领域的热门研究方向, 自组装、多孔性、良好的生物相容性和物理性能为锂皂石纳米生物支架提供了良好的保障。需要更多基础研究来深入阐明锂皂石的作用机制, 将基础研究与临床应用结合起来有助于锂皂石材料在临床安全应用。

关键词: 材料; 纳米材料; 粘土; 锂皂石; 流变剂; 药物递送; 组织再生; 生物医学; 综述

Status and application prospects of nano-clay Laponite

Fan Xuemin^{1, 2}, Fang Shanbao², Chen Zhixing^{1, 2}, Mo Shuixue²

¹Guangxi Medical University, Guangxi Key Laboratory of Oral and Maxillofacial Rehabilitation, Guangxi Clinical Medical Research Center of Craniomaxillofacial Deformity, Guangxi Key Laboratory of Oral and Maxillofacial Surgery Diseases, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; ²Department of Orthodontics, Stomatological Hospital, Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Fan Xuemin, Master candidate, Physician, Guangxi Medical University, Guangxi Key Laboratory of Oral and Maxillofacial Rehabilitation, Guangxi Clinical Medical Research Center of Craniomaxillofacial Deformity, Guangxi Key Laboratory of Oral and Maxillofacial Surgery Diseases, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; Department of Orthodontics, Stomatological Hospital, Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Corresponding author: Mo Shuixue, MD, Chief physician, Master's supervisor, Department of Orthodontics, Stomatological Hospital, Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

¹广西医科大学, 广西口腔颌面修复与重建研究自治区级重点实验室, 广西颅颌面畸形临床医学研究中心, 颌面外科疾病诊治研究重点实验室, 广西壮族自治区南宁市 530021; ²广西医科大学附属口腔医院正畸科, 广西壮族自治区南宁市 530021

第一作者: 樊雪敏, 女, 1994年生, 广西壮族自治区来宾市人, 壮族, 广西医科大学在读硕士, 医师, 主要从事骨组织工程、正畸骨改建研究。

通讯作者: 莫水学, 正畸科主任医师, 博士, 硕士生导师, 广西医科大学附属口腔医院正畸科, 广西壮族自治区南宁市 530021

<https://orcid.org/0000-0001-7236-782X> (樊雪敏)

基金资助: 广西高校中青年教师科研基础能力提升项目(2019KY0100), 项目负责人: 方善宝; 国家自然科学基金(8156030035),

项目负责人: 莫水学

引用本文: 樊雪敏, 方善宝, 陈志兴, 莫水学. 纳米粘土锂皂石的研究现状与应用前景 [J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(10):1622-1627.



Abstract

BACKGROUND: The development of nanomaterials provides a good guarantee for the development of biomedicine. Nano-clay Laponite is a synthetic nanomaterial with excellent properties. It is widely used in drug delivery, tissue regeneration, three-dimensional biological printing and other fields.

OBJECTIVE: To summarize the latest application status and future research prospect of nano-clay Laponite.

METHODS: With the key words of "nano-clay, clay, Laponite" in English and Chinese, we searched CNKI, Wanfang, China Biomedical Database and PubMed. We further screened and summarized.

RESULTS AND CONCLUSION: Laponite has unique rheological properties, electrical conductivity, antibacterial properties, organization, good biocompatibility and other excellent properties, has been widely used in the fields of chemical industry, drug delivery, and regenerative medicine. It is a kind of nanomaterial with wide application prospect. Laponite-based nanocomposites are currently a hot research direction in the biomedical field. Self-assembly, porosity, good biocompatibility and physical properties provide a good guarantee for Laponite nano-biological scaffolds. More basic studies are needed to clarify its mechanism. Combining basic research with clinical application will help Laponite materials to be used safely in clinical practice.

Key words: material; nanomaterials; clay; Laponite; rheological agent; drug delivery; tissue regeneration; biomedicine; review

Funding: the Scientific Research basic Ability Enhancement Project for Young Teachers of Guangxi Universities, No. 2019KY0100 (to FSB); the National Natural Science Foundation of China, No. 8156030035 (to MSX)

How to cite this article: FAN XM, FANG SB, CHEN ZX, MO SX. Status and application prospects of nano-clay Laponite. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2021;25(10):1622-1627.

0 引言 Introduction

近年来纳米材料得到快速的发展,被广泛应用于生物医学领域。二维纳米材料是指粒子尺寸小于 100 nm,电子可在二维平面上进行自由运动的材料,具有高度异向性、高表面积和多种化学功能^[1]。锂皂石是一种人工合成的纳米粘土,是一种层状硅酸盐材料,也称为锂镁硅酸盐/硅酸锂镁钠,化学式为 $\text{Na}_{0.7}\text{Si}_8\text{Mg}_{5.5}\text{Li}_{0.3}\text{O}_{20}(\text{OH})_4$,由直径约为 25 nm、厚度为 1 nm 的层状圆盘纳米颗粒组成,因其价格低廉、性能优良、安全性高等优点在纳米生物材料领域具有广泛的应用前景。粘土作为一种生物活性剂已被用于治疗伤口、止血、肠道疾病、皮肤病等多方面,同时因其结构的多样性还被用作其他液体的稳定剂、增稠剂等^[2]。

天然的粘土由于来源和组分无法确定其安全性亦无法得到保障,限制了它的使用。人工合成纳米粘土具有成分及来源明确、尺寸可控、易于生产等多种优势,逐渐受到科学界的广泛关注。粘土材料由无机物组成,曾被用于治疗肠道疾病及皮肤病、止血等,自中世纪到今天,由于科技发展带来的材料优化,粘土材料已被研究应用于更多的领域。纳米粘土锂皂石是一种具有独特性能优势的人工合成纳米粘土材料,含镁、锂、硅等离子,属蒙脱石家族的一种,晶体结构为三八面体型,一般为灰白色的细腻粉末,溶于去离子水中形成凝胶状物质,具有良好的触变性、悬浮性、分散性和增稠性,因此锂皂石可作为多种液体改性剂使用。通过电解质诱导自组装凝胶化的锂皂石纳米颗粒具有良好的生物相容性、理想的生物降解率、抗菌性、高表面积、高孔隙率等优势^[3-4],基于这些性能,粘土常被用作聚合物的添加剂以改善聚合物的性能^[5-6]。

在早期的研究中,对粘土矿物的研究侧重于粘土与聚合物相互作用带来的机械性能改善,而近年来粘土的生物作用逐渐得到重视。锂皂石在药物控释、组织再生等领域都具有广阔的应用潜力^[7-9]。锂皂石与壳聚糖、聚环氧乙烷复合可调节细胞的黏附和生物矿化,性能结构优良,可有效黏附细胞、诱导细胞增殖分化,被认为是一种良好的生物活性支架^[10]。此外,锂皂石对蛋白质具有广谱亲和力,具备负载生物活性因子的能力,通过静电相互调节作用使负载在水凝胶中的生物分子得到控制释放,是蛋白和药物良好的载体系统^[11]。

锂皂石的诱导组织再生能力也使其在成骨、成组织等组织再生领域发挥作用。因此,锂皂石的应用重点逐渐转移至生物医学领域。该文将对纳米粘土锂皂石在各领域的应用现状与应用前景进行综述。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源 由第一作者在中国知网数据库、万方数据库、中国生物医学数据库及 PubMed 中进行检索,检索中文关键词为“纳米粘土、粘土、锂皂石”,英文关键词为“Nano-clay, clay, Laponite”。全面收集 2020 年 1 月之前发表的相关论文,所有作者共同进行进一步的筛选与整理。

1.2 文献筛选标准

纳入标准: 与纳米粘土锂皂石制备及应用相关的文献。

排除标准: 内容重复或相关性差的文献。

1.3 质量评估及数据提取 利用计算机各数据库中关键词检索,检索到相关文献 1 282 篇;初步排除相关性差及内容重复的文献,剩余文献 432 篇;通过阅读文题和摘要进一步排除内容质量低、不相关的文献,得到文献 118 篇;对 118 篇文献进行全文阅读,最终纳入 57 篇文献进行综述。文献筛选过程如图 1 所示。

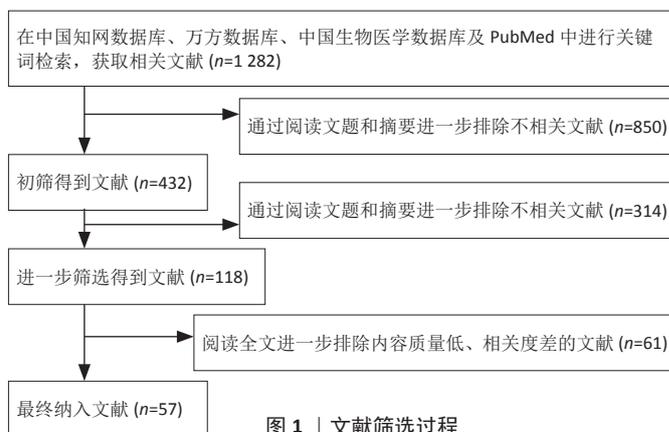


图 1 | 文献筛选过程

2 结果 Results

2.1 锂皂石的结构与性能 粘土矿物是一种天然来源的层状硅酸盐,由片状的硅酸盐晶体结构组成,天然粘土矿物其内部组成和结构不同性能上亦有差异^[12]。锂皂石是一种人工合

成的纳米粘土,也称为锂镁硅酸盐/硅酸锂镁钠,化学式为 $\text{Na}_{0.7}\text{Si}_8\text{Mg}_{5.5}\text{Li}_{0.9}\text{O}_{20}(\text{OH})_4$,由直径约为25 nm、厚度为1 nm的层状圆盘纳米颗粒组成,每个层状结构中有2个四面体二氧化硅片夹着金属离子(如镁离子或铝离子),从而形成八面体结构,表面带负电,边缘带正电,称为“双电荷”特性,可与其他离子有效结合^[13]。锂皂石这种层状结构使其原子间结合力弱,锂皂石溶于水时发生材料内部结构的分层,产生层间空隙,层状颗粒进行新的结合与重构,形成“卡屋”样结构,有利于复合不同的材料,从而获得新的结构与功能^[14]。锂皂石的这种“双电荷”特性与卡屋结构虽有利于与其他聚合物反应形成复合材料,但也可能与生物分子发生相互作用,导致生物分子的变性,这被认为是锂皂石应用中的一种潜在风险。锂皂石的水合解离过程及卡屋结构如图2所示。

粘土可分散于水中形成凝胶样结构,具有流变特性,可作为赋形剂,稳定乳液或悬浮液并改变这些液体系统的流变行为,被用作增稠剂、润滑剂、流变剂等^[15]。粘土还具有化学稳定性、生物学惰性和一定的抗菌性,使其在药物传递载体、组织工程技术、抗菌药物、食品保鲜技术等领域都有广泛的应用前景^[6, 16]。粘土最初应用于人体是用于治疗胃肠道疾病,至今仍作为抗酸剂被用作胃黏膜保护剂和止泻药^[17]。天然来源的粘土矿物组成和性能因其来源不同而差异较大,锂皂石作为一种人工合成的纳米粘土,既具备了粘土矿物的基本特性又具有稳定、可控的组成,因而其性能相比于天然粘土更稳定与可控。

2.2 锂皂石的应用现状

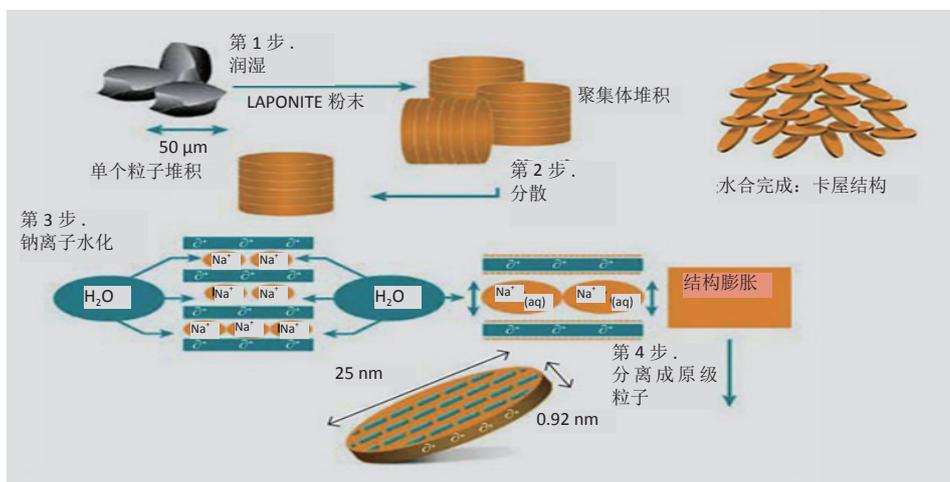
2.2.1 锂皂石在化工领域的应用

锂皂石因其具有独特的流变特性及导电特性常被用作流变改性剂及导电改性剂,进行其他材料的改性,因而被广泛用在化工领域。锂皂石溶于水形成凝胶状物质,在低剪切状态时具有高黏度,高剪切状态时变稀,而停止剪切后又可逐渐恢复结构,使其既具有良好的流动性又具有稳定性,可促进各种水性产品中的剪切稀化和触变性^[18-19]。在化工领域,一方面,锂皂石作为结构改性剂被推荐用于家用清洁产品、牙膏或护肤品等多种产品;在非流变领域,可作为成膜剂应用于阻隔保护涂料、油漆、粘

合剂等。另一方面,锂皂石与聚乙烯醇交联形成水凝胶增加了复合水凝胶的溶胀率,增强了复合水凝胶的吸附能力^[20]。KIM等^[21]、MANILO等^[22]的研究表明,添加锂皂石作为介质可更高效地吸收水中的三氯乙烯、亚甲基蓝等物质。在化学工业领域中,材料的溶解度问题是最常见的问题之一,锂皂石独特的阳离子交换特性,对于难溶解物质如有机染料靛蓝,可形成无机-有机杂化材料,从而转移到水中,达到溶解难溶物的目的^[23]。锂皂石在工业净水、去除难降解的物质等领域具有应用潜力,但仍需更多的研究进行证明。

锂皂石的导电性在能源领域亦有广泛应用前景。氧化石墨烯具有优异的超导电容性能,是能源领域最热门的材料之一,但其水溶性较差,限制了其的使用范围。RAMPHAL等^[24]将锂皂石加入氧化石墨烯/聚苯胺纳米复合材料中形成新的纳米复合材料,发现锂皂石的加入形成了更多的纤维网状结构,获得了更大的比表面积,从而提高了材料的水分散性,有利于其浇铸成膜,并保持了材料本身的导电性能。锂皂石的层状结构使其可与其他材料进行逐层组装,如聚乙烯醇与锂皂石逐层复合得到的复合膜是水合、柔性且透明的,具有良好的抗张强度、模量和韧性,这些优异的性能可被用作光学结构元件及湿度传感器等^[25]。

锂皂石的另一大特性是抗菌性。锂皂石单独使用可引起大肠杆菌的聚集,细菌凝聚成团,通过膜裂解作用使凝聚的细菌团失活。当锂皂石与同样具有抗菌潜能的其他物质如净阳离子人类抗菌肽LL-37、壳聚糖等联用时,可获得更强的细菌聚集和细菌膜裂解作用^[26-27]。但也有研究表明,锂皂石引起细菌凝聚的作用似乎只对革兰阴性菌有效,对革兰阳性菌枯草芽孢杆菌的凝聚效果较差^[16]。锂皂石的抗菌活性是通过引起细菌凝聚失活获得,当锂皂石联合其他具有抗菌活性的物质可获得抗菌的协同作用,从而获得更好的抗菌效果。锂皂石与聚合物反应后不会发生迁移,可用于食品保鲜的包装工业^[28]。锂皂石与银纳米颗粒联合使用时不仅拥有良好的抗菌性能,且可形成机械性能优良的薄膜,对细胞无害,用于食品保鲜时可明显延长食品的存储寿命^[29]。VISHNUVARTHANAN等^[30]利用食品保鲜常用的材料银纳米粒子和卡拉胶联合锂皂



图注: 图片来源于德国毕克公司的官方网站 www.byk.com

图2 | 锂皂石的水合解离过程及“卡屋”结构

石制备了由锂皂石改性的纳米复合材料,发现该复合材料具有较好的阻隔性、附着性和吸附性能,对革兰阳性菌和革兰阴性菌均表现出良好的抗菌活性。

2.2.2 锂皂石在药物递送领域的应用 纳米粘土锂皂石可与多种聚合物发生反应形成双相水凝胶,因其表面带负电、周围带正电的“双电荷”特性,可与运输的分子在粒子表面和周围形成二次相互作用,有效结合生物分子,是一种良好的药物运输载体^[31]。纳米粘土锂皂石药物输送系统对小分子具有良好的负载率、缓释能力,可增强物质的水溶性、保持药物的活性等^[32],其中锂皂石载药系统对肿瘤药物的输送性能是科学家们最感兴趣的领域之一,肿瘤细胞的多药耐药性对开发可输送不同药物的纳米载体提出了很高的要求,其中它们的载药量和可控释特性是克服肿瘤耐药性的关键因素^[33]。ZHENG等^[34]开发了阿霉素和甲氨蝶呤联合锂皂石的双药物负载控释系统,可以实现抗癌药物的顺序递送,在模拟肿瘤微环境下可在特定条件如改变pH值、加热等条件下加快药物的释放,产生协同的抗癌药物活性。锂皂石药物输送系统具有良好的生物相容性、生物可降解性、不可溶胀性、pH值响应性,且无细胞毒性,能够将抗肿瘤药物传递到癌细胞中,可同时负载几种不同的抗癌药物,产生有效的药物混合递送系统,多种药物负载系统可解决单一药物的耐药性问题^[35]。

锂皂石通过与其他聚合物(如壳聚糖)进行复合形成层状交联的复合结构,可将大分子药物嵌入纳米复合材料中,与原始壳聚糖材料相比,添加了锂皂石的纳米复合材料可在较长时间内维持药物的释放^[11]。对于伊曲康唑这种不溶于水的药物亦可与溶于水的锂皂石进行杂交,插入具有侧向单层结构的锂皂石层状空间中,从而增强了伊曲康唑的溶解度,并可对其进行控释^[36]。

锂皂石进行药物输送还有另一个特征,即通过简单的物理吸附保留药物。FRAILE等^[37]利用锂皂石对地塞米松进行吸附,将地塞米松输送到玻璃体液体模型中,锂皂石表现出了良好的生物相容性和保持透明的凝胶状态,使其有望用于未来的眼科治疗。以锂皂石为基础的水凝胶系统可作为蛋白质的输送载体,通过改变锂皂石的含量精确地把控蛋白质的释放动力学^[38]。锂皂石对药物及生物分子拥有较高的负载率,还可以通过电极选择性、pH值选择性、热感应性等特殊手段对药物释放进行控制,在特定条件下进行药物控释,具有广泛的应用前景^[39]。

2.2.3 锂皂石在再生医学领域的应用 锂皂石在与细胞的相互作用中显示出了良好的生物相容性,并可调控细胞的增殖分化,因此锂皂石被广泛用于组织工程、伤口愈合、生物打印等领域,是再生医学领域中一种新型的、用途广泛的、性能良好的材料之一。

锂皂石用于骨组织工程中促进骨再生是近年来材料学领域的热门研究。一些研究证明了锂皂石具有生物活性,即使在没有生长因子的情况下,锂皂石仍可诱导成骨前体细胞、人骨髓间充质干细胞、人脂肪来源细胞等多种细胞的成骨分

化^[40-41]。锂皂石可解离成为锂、镁、硅等独立的粒子,这些独立的粒子引起了成骨相关基因和通路的上调,从而诱导细胞的成骨分化。在锂皂石对细胞质及细胞膜损伤的定量分析中发现,当锂皂石的质量浓度低于1g/L时,对人骨髓间充质干细胞是无毒的。当锂皂石加入其他聚合物系统复合形成新的纳米复合材料时,可保持其本身的生物活性并获得更好的结构与成骨性能。将锂皂石与成骨研究中常用的明胶结合,形成具有分层结构、超强韧性和高透明性的纳米复合水凝胶,在未添加成骨诱导药物的情况下仍可体外诱导细胞形成矿化结节;将复合水凝胶植入鸡胚绒毛尿囊膜模型,经7d孵育后显示,锂皂石/明胶复合水凝胶在鸡胚中具有较好的整合性,表现出良好的热稳定性和机械性能,良好的生物相容性,改善了细胞的增殖,促进了成骨分化^[42]。GAHARWAR等^[43]评估了锂皂石复合聚环氧乙烷纳米复合材料的体外生物相容性,发现复合材料的机械性能增强,显示出较低的细胞毒性,并可促进细胞的黏附与分化。将锂皂石交联的N-异丙基丙烯酰胺/N,N-二甲基丙烯酰胺纳米复合水凝胶注射到小牛椎间盘中,表现出良好的机械支撑性,可恢复椎间盘高度,还可以促进间充质干细胞增殖分化,可提供细胞与机械修复的双重效果^[44]。可进行层插反应的纳米粘土锂皂石交联壳聚糖能形成具有微孔结构的水凝胶,添加锂皂石增加了材料的杨氏模量、降低了降解速率,在小鼠颅骨极限骨缺损模型中发现,锂皂石-壳聚糖纳米复合材料不需要额外的细胞及生长因子即可诱导天然的颅骨细胞传导至缺损部位材料上,形成新的骨组织,锂皂石-壳聚糖纳米复合材料此时仅作为一种支架以利于成骨细胞的长入,即发挥了传导成骨的作用^[45]。锂皂石材料亦可运用于人体其他组织的再生中。关节软骨、关节韧带等组织是较难以再生的组织,添加锂皂石的纳米复合材料可有效促进组织的再生,如锂皂石/羟丙基甲基纤维素纳米复合水凝胶在裸鼠皮下注射,发现其在体内可形成新的软骨样组织;丝素蛋白/锂皂石杂化纤维也具有促进骨和纤维再生功能,被认为是人交叉韧带再生最具潜力的材料之一^[46-47]。WATERS等^[48]的研究还证明,锂皂石不仅有促进成骨的能力,还可促进细胞的分化潜能,促进血管的生成,锂皂石水凝胶可将人脂肪来源的干细胞输送到梗死的心肌周围,促进新的毛细血管生成,改善心脏功能,是治疗心肌梗死的一种新思路。

锂皂石因其良好的组织再生能力也常被研究用于伤口愈合领域,促进局部组织的再生。用于伤口愈合的材料取决于许多因素,如材料的可降解性、可注射性、pH值感应性、抗菌性和细胞黏附性能等。从物理结构上看,锂皂石的水凝胶状态及pH值感应性等性能适用于伤口愈合,科学家还发现锂皂石解离释放出镁离子,有助于加速伤口的愈合^[49]。锂皂石良好的药物递送性能可用于伤口局部用药,具有pH值敏感的聚乙二醇-二丙烯酸酯/锂皂石水凝胶层作为负载药物的伤口敷料,还可以通过调整pH值进行药物的释放,敷料的生物相容性好^[50]。研究表明,锂皂石用于局部伤口还有

促进伤口止血、抗菌等作用，是用作局部伤口敷料的一大性能优良的材料^[51]。

锂皂石在3D打印领域也具有广泛的应用前景。生物打印技术是骨和软骨组织工程再生的重要方法之一，生物打印可负载各种成分，例如细胞、生长因子或药物等。生物打印对原材料的可塑性和生物响应性都具有极高的要求。锂皂石作为一种凝胶类物质具有良好的可印刷性，本身具有成骨诱导能力，因此锂皂石可作为骨再生领域生物打印重要的原材料之一^[52-53]。锂皂石复合热响应性水凝胶N-异丙基丙烯酰胺时可提高N-异丙基丙烯酰胺的可打印性，并保持其热响应性能^[54]。纳米复合水凝胶也是一种良好的具有剪切稀化能力的生物打印原料，以锂皂石/聚乙二醇为原料组成的水凝胶较单纯聚乙二醇水凝胶具有更好的黏度、储存性能和稳定性^[55]。生物陶瓷是3D生物打印的另一种形式。WANG等^[56]的研究表明，以锂皂石粉末烧结的生物陶瓷具有多孔而光滑的表面结构，显示出良好的生物相容性并能够治愈骨缺损。锂皂石作为生物打印墨水的过程中，存在于环境中的极性分子与锂皂石表面的负电荷或边缘的正电荷相互作用，这些相互作用可形成高强度且结构稳定的水凝胶。3D打印的原材料“生物墨水”应具有适合打印的流变特性及固化前不发生分解的稳定性，以锂皂石为基质的3D打印“生物墨水”稳定性研究表明，在材料孵育21d中随着时间增加，3D打印的支架材料的机械性能降低，但保持了良好的三维结构^[57]。作为再生医学领域的一种支架材料，锂皂石目前仅适用于比较小面积的缺损，对于较大面积的缺损组织修复能力欠佳。此外，作为一种植入物锂皂石使用时需要对吸收率进行长期的观测，尽管目前并无研究表明体内植入锂皂石是有毒性的，但其体内长期降解率及可能导致的感染风险仍值得关注。

3 总结与展望 Summary and prospects

纳米粘土锂皂石最初被推荐用于护理产品添加剂、表面涂料、流变改性剂等领域，随着人们逐渐发现其具有优良的物理、化学及生物性能，目前已被广泛研究用于生物医学领域，包括药物输送、组织再生工程、伤口愈合、3D生物打印等。锂皂石溶于水时为凝胶状态，材料内部结构产生解离，这有助于其他聚合物的大分子与其相互作用，产生新的复合物。由于锂皂石本身具有独特的流变特性及良好的细胞相容性和生物相容性，是纳米复合材料中一种性能优良的介质。锂皂石与细胞相互作用的机制仍未清楚，阻碍了锂皂石在临床实际中的使用，未来的研究将更注重锂皂石研究成果的临床转化。锂皂石的作用机制应被进一步的阐明，包括分子通路、蛋白质学及基因组学等。例如，锂皂石被证明具有成骨诱导特性，可以减少成骨诱导过程中生长因子的用量，甚至不需要生长因子便可诱导成骨，但具体机制如何，诱导安全性与稳定性如何，有待进一步进行研究证明。尽管现有研究证明锂皂石具有良好的细胞相容性，可诱导细胞分化，目前仍少有研究证明锂皂石与细胞相互作用的内在机制，锂皂石的离

子释放与自身降解对细胞的影响值得被进一步的研究。了解锂皂石与细胞、蛋白质的相互作用机制，可对其作用进行更精确的预测，对其分子利用率及利用效率的提高都非常重要。

锂皂石/聚合物构成纳米复合材料是目前锂皂石在生物医学领域的热门研究方向，自组装、多孔性、良好的生物相容性和物理性能为锂皂石纳米生物支架提供了良好的保障。良好的药物和生长因子负载及缓释性能是锂皂石用于组织再生的重要保障，锂皂石与不同聚合物的相互作用，对多功能支架材料的开发具有重大的潜力。锂皂石作为3D生物打印的“生物墨水”也表现出优良的性能，结合锂皂石在纳米复合支架中表现出的热响应性及pH值感应性，可控温、控pH值的4D生物打印似乎是有可能的，锂皂石生物打印的应用前景将更加广泛。

作者贡献：莫水学进行综述的构思设计，樊雪敏、方善宝、陈志兴进行了资料的收集，樊雪敏成文，莫水学审核。

经费支持：该文章接受了“广西高校中青年教师科研基础能力提升项目(2019KY0100)、国家自然科学基金(8156030035)”的资助。所有作者声明，经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突：文章的全部作者声明，在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

写作指南：该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA指南)。

文章查重：文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审：文章经小同行外审专家双盲外审，同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

文章版权：文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明：这是一篇开放获取文章，根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款，在合理引用的情况下，允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展，同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献，并为之建立索引，用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] CHIMENE D, ALGE DL, GAHARWAR AK. Two-Dimensional Nanomaterials for Biomedical Applications: Emerging Trends and Future Prospects. *Adv Mater.* 2015;27(45):7261-7284.
- [2] GAHARWAR AK, CROSS LM. 2D Nanoclay for Biomedical Applications: Regenerative Medicine, Therapeutic Delivery, and Additive Manufacturing. *Adv Mater.* 2019;31(23):e1900332.
- [3] TOMAS H, ALVES CS, RODRIGUES J. Laponite(R): A key nanoplatform for biomedical applications. *Nanomedicine.* 2018;14(7):2407-2420.
- [4] 付海丽. 锂皂石基抗菌材料的制备及其性能的研究[D]. 天津: 天津工业大学, 2017.
- [5] SHAN D, LI QB, DING SN, et al. Reagentless biosensor for hydrogen peroxide based on self-assembled films of horseradish peroxidase/laponite/chitosan and the primary investigation on the inhibitory effect by sulfide. *Biosens Bioelectron.* 2010;26(2):536-541.
- [6] AFEWERKI S, LSSM M, ADR S, et al. Bioprinting Laponite for Orthopedic Applications. *Adv Healthc Mater.* 2019;8(13):e1900158.
- [7] XUE J, NIU Y, GONG M, et al. Electrospun microfiber membranes embedded with drug-loaded clay nanotubes for sustained antimicrobial protection. *ACS Nano.* 2015;9(2):1600-1612.
- [8] GIBBS DM, BLACK CR, HULSART-BILLSTROM G, et al. Bone induction at physiological doses of BMP through localization by clay nanoparticle gels. *Biomaterials.* 2016;99:16-23.
- [9] DAWSON JI, KANZLER JM, YANG XB, et al. Clay gels for the delivery of regenerative microenvironments. *Adv Mater.* 2011;23(29):3304-3308.

- [10] GAHARWAR AK, SCHEXNAIDER PJ, JIN Q, et al. Addition of chitosan to silicate cross-linked PEO for tuning osteoblast cell adhesion and mineralization. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2010;2(11):3119-3127.
- [11] ORDIKHANI F, DEHGHANI M, SIMCHI A. Antibiotic-loaded chitosan-Laponite films for local drug delivery by titanium implants: cell proliferation and drug release studies. *J Mater Sci Mater Med*. 2015; 26(12):269.
- [12] 王浩, 邱俊, 曹晓强, 等. 锂皂石的制备方法及其应用 [J]. *中国粉体技术*, 2015, 21(1):82-84, 90.
- [13] SU X, MAHALINGAM S, EDIRISINGHE M, et al. Highly Stretchable and Highly Resilient Polymer-Clay Nanocomposite Hydrogels with Low Hysteresis. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2017;9(27):22223-22234.
- [14] JANSSON M, LENTON S, PLIVELIC TS, et al. Intercalation of cationic peptides within Laponite layered clay minerals in aqueous suspensions: The effect of stoichiometry and charge distance matching. *J Colloid Interface Sci*. 2019;557:767-776.
- [15] JDD M, SRA B, CUFFINI SL, et al. Clay minerals: Properties and applications to dermocosmetic products and perspectives of natural raw materials for therapeutic purposes-A review. *Int J Pharm*. 2017; 534(1-2):213-219.
- [16] MALEKKHAIAT HS, NYSTRÖM L. Interaction of Laponite with Membrane Components-Consequences for Bacterial Aggregation and Infection Confinement. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2019;11(17):15389-15400.
- [17] DAWSON JI, OREFFO RO. Clay: new opportunities for tissue regeneration and biomaterial design. *Adv Mater*. 2013;25(30): 4069-4086.
- [18] Oleyaei SA, SMA R, Mikkonen KS. Novel nanobiocomposite hydrogels based on sage seed gum-laponite: Physico-chemical and rheological characterization. *Carbohydr Polym*. 2018;192:282-290.
- [19] LAPASIN R, ABRAMI M, GRASSI M, et al. Rheology of Laponite-scleroglucan hydrogels. *Carbohydr Polym*. 2017;168:290-300
- [20] YU C, TANG X, LIU S, et al. Laponite crosslinked starch/polyvinyl alcohol hydrogels by freezing/thawing process and studying their cadmium ion absorption. *Int J Biol Macromol*. 2018;117:1-6.
- [21] KIM JK, AHN H, KIM JH, et al. Preparation of Nanoscale Zinc Oxide-Laponite Composites by Polyvinyl Alcohol Polymerization and Usability for Removal of Trichloroethylene in Water. *J Nanosci Nanotechnol*. 2018;18(3):2109-2112.
- [22] MANILO M, LEBOVKA N, BARANY S. Mechanism of Methylene Blue adsorption on hybrid laponite-multi-walled carbon nanotube particles. *J Environ Sci (China)*. 2016;42:134-141.
- [23] LEZHINA MM, GREWE T, STOEHR H, et al. Laponite blue: dissolving the insoluble. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2012;51(42):10652-10655.
- [24] RAMPHAL IA, HAGERMAN ME. Water-processable laponite/polyaniline/graphene oxide nanocomposites for energy applications. *Langmuir*. 2015;31(4):1505-1515.
- [25] PATRO TU, WAGNER HD. Layer-by-layer assembled PVA/Laponite multilayer free-standing films and their mechanical and thermal properties. *Nanotechnology*. 2011;22(45):455706.
- [26] MALEKKHAIAT HS, NYSTRÖM L, STRÖMSTEDT AA, et al. Nanoclay-induced bacterial flocculation for infection confinement. *J Colloid Interface Sci*. 2020;562:71-80.
- [27] 付海丽, 张雯, 张华, 等. 壳聚糖/有机锂皂石纳米复合材料的制备及抗菌性能研究 [J]. *无机材料学报*, 2016, 31(5):479-484.
- [28] BOTT J, FRANZ R. Investigation into the Potential Migration of Nanoparticles from Laponite-Polymer Nanocomposites. *Nanomaterials (Basel)*. 2018;8(9):723.
- [29] WU Z, HUANG X, LI YC, et al. Novel chitosan films with laponite immobilized Ag nanoparticles for active food packaging. *Carbohydr Polym*. 2018;199:210-218.
- [30] VISHNUVARTHANAN M, RAJESWARI N. Preparation and characterization of carrageenan/silver nanoparticles/Laponite nanocomposite coating on oxygen plasma surface modified polypropylene for food packaging. *J Food Sci Technol*. 2019;56(5):2545-2552.
- [31] BECHER TB, BRAGA CB, BERTUZZI DL, et al. The structure-property relationship in LAPONITE® materials: from Wigner glasses to strong self-healing hydrogels formed by non-covalent interactions. *Soft Matter*. 2019;15(6):1278-1289.
- [32] DENING TJ, THOMAS N. Montmorillonite and Laponite Clay Materials for the Solidification of Lipid-Based Formulations for the Basic Drug Blonanserin: In Vitro and in Vivo Investigations. *Mol Pharm*. 2018; 15(9):4148-4160.
- [33] 吴一伦. 基于锂皂石粘土纳米颗粒的多功能抗肿瘤药物载体的制备及其抗肿瘤治疗应用 [D]. 上海: 东华大学, 2015.
- [34] ZHENG L, ZHOU B, QIU X, et al. Direct assembly of anticancer drugs to form Laponite-based nanocomplexes for therapeutic co-delivery. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2019;99:1407-1414.
- [35] BECHER TB, MCP M, DE FARIAS MA, et al. Soft Nanohydrogels Based on Laponite Nanodiscs: A Versatile Drug Delivery Platform for Theranostics and Drug Cocktails. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2018;10(26): 21891-21900.
- [36] JUNG H, KIM HM, CHOY YB, et al. Laponite-based nanohybrid for enhanced solubility and controlled release of itraconazole. *Int J Pharm*. 2008;349(1-2):283-290.
- [37] FRAILE JM, GARCIA-MARTIN E, GIL C, et al. Laponite as carrier for controlled in vitro delivery of dexamethasone in vitreous humor models. *Eur J Pharm Biopharm*. 2016;108:83-90.
- [38] KOSHY ST, DKY Z, GROLMAN JM, et al. Injectable nanocomposite cryogels for versatile protein drug delivery. *Acta Biomater*. 2018;65: 36-43.
- [39] PAZ ZVI, GAVILÁN M, DE MISHIMA BA L, et al. A highly sensitive and stable glucose biosensor using thymine-based polycations into laponite hydrogel films. *Talanta*. 2016;150:646-654.
- [40] MIHAILA SM, GAHARWAR AK, REIS RL, et al. The osteogenic differentiation of SSEA-4 sub-population of human adipose derived stem cells using silicate nanoplatelets. *Biomaterials*. 2014;35(33): 9087-9099.
- [41] SHI P, KIM YH, MOUSA M, et al. Self-Assembling Nanoclay Diffusion Gels for Bioactive Osteogenic Microenvironments. *Adv Healthc Mater*. 2018;7(15):e1800331.
- [42] ROOZBAHANI M, KHARAZIHA M. Dexamethasone loaded Laponite®/porous calcium phosphate cement for treatment of bone defects. *Biomed Mater*. 2019;14(5):055008.
- [43] GAHARWAR AK, SCHEXNAIDER PJ, KLINE BP, et al. Assessment of using laponite cross-linked poly(ethylene oxide) for controlled cell adhesion and mineralization. *Acta Biomater*. 2011;7(2):568-577.
- [44] THORPE AA, DOUGILL G, VICKERS L, et al. Thermally triggered hydrogel injection into bovine intervertebral disc tissue explants induces differentiation of mesenchymal stem cells and restores mechanical function. *Acta Biomater*. 2017;54:212-226.
- [45] CUI ZK, KIM S. Microporous methacrylated glycol chitosan-montmorillonite nanocomposite hydrogel for bone tissue engineering. *Nat Commun*. 2019;10(1):3523.
- [46] BOYER C, FIGUEIREDO L, PACE R, et al. Laponite nanoparticle-associated silylated hydroxypropylmethyl cellulose as an injectable reinforced interpenetrating network hydrogel for cartilage tissue engineering. *Acta Biomater*. 2018;65:112-122.
- [47] DONG Q, CAI J, WANG H, et al. Artificial ligament made from silk protein/Laponite hybrid fibers. *Acta Biomater*. 2020;106:102-113.
- [48] WATERS R, ALAM P, PACELLI S, et al. Stem cell-inspired secretome-rich injectable hydrogel to repair injured cardiac tissue. *Acta Biomater*. 2018;69:95-106.
- [49] GHADIRI M, CHRZANOWSKI W, ROHANIZADEH R. Antibiotic eluting clay mineral (Laponite®) for wound healing application: an in vitro study. *J Mater Sci Mater Med*. 2014;25(11):2513-2526.
- [50] KIAEE G, MOSTAFALU P, SAMANDARI M, et al. A pH-Mediated Electronic Wound Response for Controlled Drug Delivery. *Adv Healthc Mater*. 2018; 7(18):e1800396.
- [51] GOLAFSHAN N, REZAHASANI R, TARKESH EM, et al. Nanohybrid hydrogels of laponite: PVA-Alginate as a potential wound healing material. *Carbohydr Polym*. 2017;176:392-401.
- [52] AFEWERKI S, LSSM M, ADR S, et al. Bioprinting a Synthetic Smectic Clay for Orthopedic Applications. *Adv Healthc Mater*. 2019;8(13):e1900158.
- [53] CIDONIO G, COOKE M, GLINKA M, et al. Printing bone in a gel: using nanocomposite bioink to print functionalised bone scaffolds. *Mater Today Bio*. 2019;4:100028.
- [54] JIN Y, SHEN Y, YIN J, et al. Nanoclay-Based Self-Supporting Responsive Nanocomposite Hydrogels for Printing Applications. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2018;10(12):10461-10470.
- [55] PEAK CW, STEIN J, GOLD KA, et al. Nanoengineered Colloidal Inks for 3D Bioprinting. *Langmuir*. 2018;34(3):917-925
- [56] WANG C, WANG S, LI K, Et al. Preparation of laponite bioceramics for potential bone tissue engineering applications. *PLoS One*. 2014;9(6): e99585.
- [57] AHLFELD T, CIDONIO G, KILIAN D, et al. Development of a clay based bioink for 3D cell printing for skeletal application. *Biofabrication*. 2017;9(3):034103.