



纳米机器人在靶向药物递送系统中的研究进展

张莹¹, 周辰^{1,2}, 白春礼^{1,2*}

1. 中国科学院化学研究所, 北京分子科学国家实验室, 中国科学院分子科学科教融合卓越中心, 中国科学院分子纳米结构与纳米技术重点实验室, 北京 100190;

2. 中国科学院大学化学科学学院, 北京 100049

* 联系人, E-mail: clbai@cas.cn

2021-10-28 收稿, 2021-12-13 修回, 2021-12-23 接受, 2021-12-31 网络版发表

摘要 纳米机器人技术在靶向药物递送领域的应用是纳米科学、生物医学、机械工程、力学、电子工程、信息与通信等多学科交叉融合的产物。由于体积小、可自主运动和精确操控, 纳米机器人在精准治疗和纳米诊断等生物医学领域展示出巨大的发展潜力。本文从认识纳米机器人技术及靶向药物递送应用需求出发, 简单回顾了靶向药物递送技术的发展历程, 结合纳米机器人的类型、制造方式以及驱动方式, 综述了国内外在靶向药物递送应用领域纳米机器人的研究进展。最后, 梳理了纳米机器人在靶向药物递送应用研究中的重点方向, 为我国未来的纳米机器人技术研究提供参考。

关键词 纳米机器人, 靶向给药, 肿瘤, 生物医学

纳米机器人是指模拟生命活动中生物纳米机器构筑和生命过程中重要生物学事件而构建的人工智能体系, 它是能够巧妙利用周围其他形式的能源在介质中自主移动, 并可以与细胞或组织进行相互作用的纳米机器^[1]。纳米机器人尺寸级别在1~100 nm范围内。由于其体积小、能够深入复杂而狭窄的人体组织内部的优点, 特别适用于人体循环系统的靶向药物递送以及微创诊断与治疗, 例如利用靶向给药纳米机器人技术有针对性和目标性地对病变组织进行药物递送, 可避免或减少药物对其他健康组织和器官的副作用, 显著提升治疗效率、大幅缩短患者的治疗时间和降低治疗成本, 这些优势将有助于促进其在临床医学上的应用^[2,3]。此外, 纳米机器人还被用于DNA探针、细胞成像材料和细胞特异性装运等研究。

1 靶向给药纳米机器人的发展历程

靶向给药概念的提出, 最早可追溯到1908年, 德国免疫学家、诺贝尔生理学或医学奖获得者Paul Ehrlich,

提出了“魔法子弹”的设想, 即靶向药物应能有效地攻击病原体细胞, 而不影响健康细胞^[4]。靶向给药的主要目的是提高药物的选择性和使用效率, 降低其副作用。1959年, 在有关纳米技术的著名讲座“*There's Plenty of Room at the Bottom*”中, 诺贝尔物理学奖得主Richard Feynman首次提出将机器小型化至微纳米尺寸并应用于生物医学的想法, 这是靶向给药纳米机器人概念的起源。这些设想激励了科学家在微观尺度下探索出多种靶向给药方法。如图1所示, 从概念提出至纳米靶向给药的发展历程中, 经历了3个关键性技术阶段: (1) 利用聚乙二醇修饰剂作为有效药物载体, 改变了药代动力学; (2) 发现增强渗透滞留效应, 实现了纳米药物的被动靶向递送; (3) 采用靶向给药纳米机器人技术, 自主将纳米药物精确递送至靶向组织^[5]。

1.1 聚乙二醇修饰剂

聚乙二醇修饰剂(PEGylation)指的是通过连接一个或多个聚乙二醇(PEG)链来修饰药物粒子^[6]。常见的药

引用格式: 张莹, 周辰, 白春礼. 纳米机器人在靶向药物递送系统中的研究进展. 科学通报, 2022, 67: 948–958

Zhang Y, Zhou C, Bai C L. Progress on nanorobots for targeted drug delivery systems (in Chinese). Chin Sci Bull, 2022, 67: 948–958, doi: [10.1360/TB-2021-1112](https://doi.org/10.1360/TB-2021-1112)

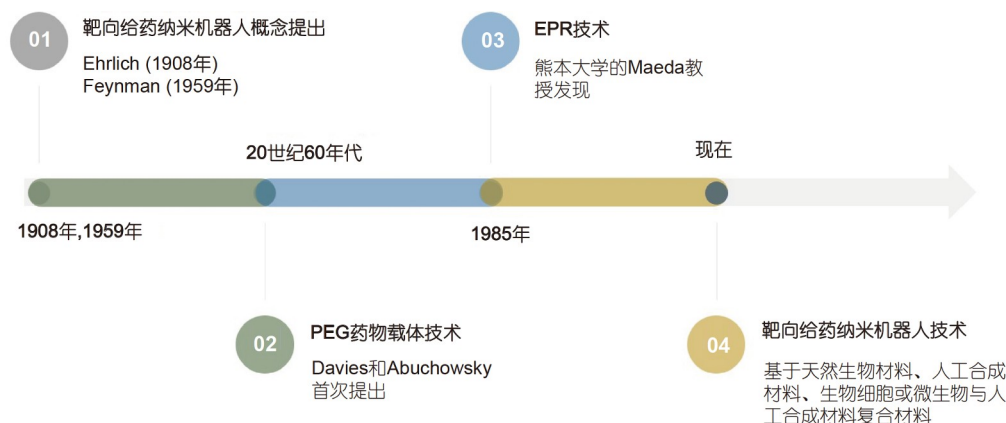


图 1 (网络版彩色)靶向给药的发展历程

Figure 1 (Color online) The development of targeted drug delivery

物粒子有蛋白质和肽, 但是它们容易被蛋白水解酶降解或被肾脏清除, 在体内循环系统中滞留时间很短而难以应用。由于PEG具有无毒性、非免疫原性、非抗原性以及高溶于水的特点, 它与药物粒子结合可以增加蛋白质和肽的分子量, 改变药代动力学, 延长药物粒子在循环系统中的滞留时间, 并保护它们免受蛋白水解酶的影响, 降低或消除蛋白质免疫原性, 从而提升药效^[7]。该方法最早由罗格斯大学Davies教授和他的学生Abuchowsky在20世纪60年代提出, 最初用于提升重组蛋白药物的循环时间和稳定性^[8]。20世纪80年代, Davies成立了Enzon公司; 与此同时, 来自阿拉巴马大学汉茨维尔分校的Harris成立了Shearwater Polymer公司。这两家公司都致力于与大型制药公司合作, 将聚乙二醇化重组蛋白产品引入临床。PEG修饰剂的成功也启发了其他科学家开发新型聚合物与药物粒子偶联。经过数十年的发展, 目前已普遍应用于临床。

1.2 增强渗透滞留效应

增强渗透滞留效应(enhanced permeation and retention effect, EPR)通常用来描述注射的药物粒子(例如, 经修饰的脂质体、纳米药物粒子和大分子药物)通过肿瘤、感染、炎症等有漏洞的脉管系统经血液循环到达疾病组织的过程。该现象最早于1985年由熊本大学Maeda等人^[9]发现。当将苯乙烯-马来酸酐(SMA)偶联到抗癌蛋白(neocarzinostatin, NCS)上并进行动物实验时, 他们注意到经染料标记的偶联物在肿瘤组织中持续积累。这是因为肿瘤中快速形成的血管是有缺陷的, 药物在这些缺陷处(通常为纳米级)发生渗漏, 最终导致纳米

药物在肿瘤组织中的积累。由于纳米药物粒子是被动地依靠血液循环系统递送至肿瘤组织中的, 因此基于EPR的药物传送方式又被称为被动靶向递送。被动靶向的弊端在于被注射的药物粒子随循环系统并不只是聚集到病变区域, 而很有可能在其他器官处也有富集和积累, 给健康组织带来副作用。此外, 即使有部分药物粒子最终到达了病变区域, 也有可能因为漫长的循环过程而面临分解和代谢的问题。据统计, 在循环12 h后, 体内仅剩5%的纳米载体, 最终导致只有总给药剂量的2%沉积在肿瘤中^[10]。因此, 基于EPR的被动药物递送方式靶向率低, 仍然无法实现药物在体内的精准递送。最近, 针对纳米药物在肿瘤中的低效渗透问题, 浙江大学申有青团队^[11]通过癌细胞胞吞作用使纳米药物在肿瘤组织快速外渗及主动渗透, 从而增强了纳米药物的抗癌效果, 显著延长了原位胰腺肿瘤小鼠的生存期。多伦多大学Chan课题组^[12]更深入地探讨了纳米颗粒的肿瘤渗透现象, 基于多种小鼠模型、人类肿瘤类型、数学建模以及成像技术的分析, 他们发现97%的纳米颗粒是通过内皮细胞进入肿瘤, 而非内皮细胞间隙。这说明基于肿瘤内皮细胞的转胞吞作用可能是纳米颗粒在肿瘤部位富集的主要运输机制。

1.3 靶向给药纳米机器人

靶向给药纳米机器人与普通纳米药物粒子区别在于: 普通纳米药物粒子被动依赖于循环系统, 靶向给药纳米机器人经人工设计可以运用周边环境进行自我驱动或由外部环境驱动。目前靶向给药纳米机器人按制备材料的不同, 可分为以下3种类型: (1) 基于天然生物

材料; (2) 基于人工合成材料; (3) 基于生物细胞/微生物与人工合成材料复合的纳米机器人。为了让靶向给药纳米机器人可以自发并且精确地到达靶向组织, 目前开发的驱动方式主要包括化学/生化驱动、外部场驱动和生物驱动3种。外部场驱动又细分为磁场驱动、电场驱动、光驱动和超声波驱动。下面从靶向给药纳米机器人的分类与制造和驱动方式两个方面详细介绍。

2 靶向给药纳米机器人的分类与制造

2.1 基于天然生物材料的纳米机器人

基于天然生物材料的纳米机器人由天然生物分子组成, 该类型纳米机器人具有很好的生物相容性, 它们的靶向能力主要依赖于蛋白对于特异性配体的识别。DNA折纸是基于天然生物材料纳米机器人的典型代表。DNA折纸机器人是由数百条低聚核苷酸构成主链, 再引入多个短链适配体, 这些短链适配体对目标蛋白具有很高的结合亲和力, 操纵长链以高度有序的方式进行组装、折叠和传递有效载荷(例如金纳米颗粒或荧光标记的抗体片段)^[13]。Castro研究组^[14]报道了通过宏观机械机器的设计原则来构造复杂的DNA机器人。该DNA折纸机器人由铰链和曲柄滑块组成, 能够在链位移驱动下进行复杂的三维结构转换, 从而实现打开DNA容器、控制分子结合等功能。目前的DNA纳米器件主要依赖于几何设计, Huang等人^[15]设计了一种用于DNA装配的迭代设计方法, 集成了基于粗粒度分子动力学的计算机辅助工程和通用的计算机辅助设计方法。该方法结合了自上而下的自动化和自下而上的几何控制。这种直观的框架允许从三维模型快速构建大型、多单元结构组件, 并以自动化的方式对DNA结构的几何、力学和动力学特性进行更精细的控制。目前, 如何使医用纳米机器人在复杂的活体环境内可控和有效地工作是科学家需要解决的难题。针对上述难题, 国家纳米科学中心赵宇亮课题组^[16]在研发药物输运纳米机器人领域率先取得了突破, 将DNA折纸技术应用到肿瘤血管栓塞治疗中。利用DNA链成功合成纳米机器人, 它一旦识别肿瘤特异标志物便可以引发自身结构发生变化(犹如打开药箱), 从而释放出内部装载的凝血酶, 作为促凝药物靶向递送到肿瘤血管中, 高效阻断肿瘤血供, 实现广谱性定点治疗肿瘤的强大功能。该纳米机器人不仅在小鼠和猪体内实现了活体内疾病部位的定点药物递送, 而且做到了时间/空间的精确控制, 为智能

化纳米机器人用于恶性肿瘤等人类重大疾病的诊疗, 提供了全新的变革性治疗方法。近期, 国家纳米科学中心丁宝全课题组^[17]进一步将DNA纳米器件应用于癌症疫苗治疗并取得突破。癌症疫苗治疗的难点在于如何有效传递抗原和佐剂并激发T细胞介导的抗肿瘤反应。该DNA纳米疫苗通过将两种分子佐剂和抗原肽精确组装在管状DNA纳米结构腔内部, 该结构既能保护抗原/佐剂的有效载荷, 又能介导它们有效转运至引流淋巴结。当纳米机器人运行至引流淋巴结的抗原呈递细胞内时, 以pH响应方式在亚细胞功能位点暴露出抗原与佐剂, 激活Toll样受体通路和抗原呈递。该DNA纳米疫苗的接种使小鼠体内产生了长期的T细胞反应, 实现了可控的免疫原性以及抗肿瘤的高效抑制和消退。

2.2 基于人工合成材料的纳米机器人

基于人工合成材料的纳米机器人是目前研究最普遍的载药纳米机器人, 主要通过能量供应策略来实现靶向递送。基于人工合成材料的纳米机器人依靠自上而下或者自下而上的策略进行构建。自上而下策略指的是从整体结构开始, 逐步增加细节层次。主要方法有物理气相沉积(physical vapor deposition)、自卷曲技术(roll-up technique)和3D打印技术。自下而上策略则是在细节结构基元的基础上逐渐构建出完整的载药纳米机器人, 主要方法包含电化学沉积、湿法化学合成(wet chemical synthesis)和自组装。基于人工合成材料的纳米机器人可以进一步细分为刚性纳米机器人和柔性纳米机器人。其中, 刚性纳米机器人主要由一些过渡金属元素组成, 如铁、镍、金、银、钛等。它们大多具有催化活性, 可以诱导产生气泡推进纳米机器人运动。关于这种基于化学/生化反应的驱动方式将在下一节作详细讨论。而柔性纳米机器人则主要依靠聚合物材料和有机组分, 这使它们的刚度可以与真正的生物细胞和组织相媲美; 此外, 一些柔性纳米机器人可以在运动中改变形状, 使它们具有更高的运动自由度。Tang等人^[18]设计了一种由亲和素涂层磁性纳米粒子头和单一生物素尖端再聚合鞭毛组成的纳米机器人, 由外加磁场驱动, 利用定量散焦实现三维导航和跟踪, 显著提高鞭毛型柔性纳米机器人的效率、功能和应用。

2.3 基于生物细胞/微生物与人工合成材料复合的纳米机器人

基于生物细胞/微生物与人工合成材料复合的纳米

机器人,由通用的生物组分和人工合成材料两部分组成。该类型机器人兼具了天然生物材料和人工合成材料的优势,在体型、适应性和效率方面都有无可比拟的优势,可以极大地模拟真实机体的微观结构、行为和功能。

基于生物细胞/微生物与人工合成材料复合的纳米机器人的通用生物部件包括心肌细胞、骨骼肌细胞、巨噬细胞、T细胞、红细胞、精子细胞、微生物(大肠杆菌、单细胞藻类)等。以应用广泛的心肌细胞为例,心肌细胞可以分为原代心肌细胞和干细胞来源的心肌细胞,其中原代心肌细胞通常取自新生大鼠心脏,然后植入软质人工材料;而干细胞源的心肌细胞是由干细胞通过化学、物理刺激诱导分化形成^[19]。Xu等人^[19]利用心肌细胞,巧妙地构建了一种纳米机器人。他们通过3D打印技术构建纳米机器人骨架结构,将硅树脂薄膜的一端固定于骨架上,另一端悬空。然后,通过纤维连接蛋白在硅树脂薄膜上构建出特定的图案,并将心肌细胞按照图案接种在硅树脂膜上。最终,排列在硅树脂膜上的心肌细胞通过收缩作用带动整个纳米机器人工作。此外,微生物由于其速度快、体积小、质量可忽略、生存能力强等特点,也引起了广泛的关注,是复合型纳米机器人中的理想生物部件之一。大多数微生物对不同的刺激都能实现有效的运动,并表现出趋光性等性质。受到该现象的启发,人们开发出了根据鞭毛或纤毛的驱动来执行任务的复合型纳米机器人。例如,Yasa等人^[20]利用一种单细胞微藻构建了一种复合型纳米机器人。他们将微藻和聚电解质修饰的磁性聚苯乙烯颗粒混合震荡,使带正电的磁性基苯乙烯颗粒和带负电的微藻通过非共价静电相互作用相结合。经过测试,这一藻类纳米机器人在生物介质中能够保持运动和生存能力,展示出其在生物医学领域的潜力。

复合型纳米机器人的另一个重要组成部分是人工合成材料。由于将生物细胞或微生物直接培养在人工合成材料上构建自适应仿生机器人,人工合成材料应满足良好的生物相容性、柔性、微结构可调等要求。用于构建复合型纳米机器人的常用基材包括聚二甲基硅氧烷(PDMS)、水凝胶、蛋白质材料等。PDMS材料刚度可调,并可通过等离子体等方法对其表面性质进行改性,因此PDMS是制造混合型机器人衬底最常用的合成材料。Holley等人^[21]通过在双层PDMS悬臂梁上培养心肌细胞,开发了一种游泳仿生的复合型纳米机器人。它包括由两种复合PDMS材料制成的基底和悬臂,

心肌细胞的融合层均匀分布于该悬臂。这两种复合PDMS材料通过添加微气球或镍粉来调节其密度,可以精确控制重量分布,以确保在任意角度倾斜的机器人有正向的恢复力。尽管PDMS材料已广泛应用于机器人和传感领域,但疏水性和较差的生物相容性等问题限制了其进一步应用。构建复合型纳米机器人的另一种方法是使用水凝胶,它具有灵活性和生物相容性的优势。此外,其他功能材料,包括金属、硅制品、胶原蛋白和其他高分子材料,也都是制造可变形复合型纳米机器人的候选材料。当然,每种材料都有自己的优缺点,我们需要根据目的来选择纳米机器人的基质,通过组合不同特性的材料来制造多功能复合型纳米机器人。

3 靶向给药纳米机器人的驱动方式

3.1 化学/生化驱动

化学/生化驱动纳米机器人一般包含两个组成部分:活性金属部分和惰性材料部分,使得纳米机器人整体产生一个不对称的结构,如双金属纳米棒、多层纳米管以及Janus粒子等。活性金属部分的表面发生化学反应,消耗燃料并产生气泡或者浓度梯度以实现纳米机器人的运动。目前,最普遍使用的燃料是 H_2O_2 。活泼金属构建的纳米机器人催化 H_2O_2 产生 O_2 ,释放出的气泡驱动纳米机器人运动,但是 H_2O_2 并不是理想的燃料,因为它会给机体带来氧化损伤等一系列问题。尿素、葡萄糖是生物体内环境中普遍存在的两种参与新陈代谢的物质,利用相应的酶催化进行生化反应驱动纳米机器人具有很好的应用前景。最近,Tang等人^[22]通过将脲酶不对称地固定在天然血小板细胞的表面,使尿素在生物体液中不均匀分解,从而产生化学运动。尿素燃料的高效驱动极大地提高了与生物靶点的结合效率,并在装载抗癌或抗生素药物时提高了它们的治疗效果。不过,目前这些酶驱动的机器人也存在驱动力弱、不能在高离子强度环境中运行等问题,阻碍了它们在生物医学领域的进一步应用。

3.2 外部场驱动

3.2.1 磁场驱动

磁驱动纳米机器人的靶向药物递送技术引起了人们的广泛关注。通过对外加磁场进行控制,含有磁性材料的靶向给药纳米机器人具有良好的导向控制,可在复杂的生物流体中快速运输并深入组织内部。磁驱动

纳米机器人主要通过将载药纳米颗粒与人造纳米部件结合而成,主要有柔性纳米机器人和螺旋型纳米机器人。柔性纳米机器人是由刚性和柔性纳米线分段组合而成,在液体中是以波的形式向前行进。以最简单的柔性Au-Ag-Ni纳米线(总长为6 μm ,直径为200 nm)为例,Au纳米线与Ni纳米线之间由柔性的多孔银链连接^[23]。在振荡磁场作用下,通过Ni段周期性地摆动推动纳米线机器人整体沿着平行磁场轴的方向前进。Wang课题组^[24]利用模板法电沉积制备了基于Au-Ag-Ni纳米线结构的柔性纳米机器人,在体外成功递送至HeLa癌细胞。在磁场驱动作用下,纳米机器人逐渐靠近载药颗粒(含有阿霉素的聚乳酸羟乙酸共聚物- Fe_3O_4 磁性颗粒,约为1.25 μm),并通过磁力作用将其成功负载到Ni纳米线上,通过预先设计的路线将载药颗粒运送至目标HeLa细胞,在Ag与HeLa细胞的非特异性结合作用下将载药颗粒释放,从而成功完成靶向药物递送。柔性纳米机器人的局限性在于运动速度较低,最大速度约为31 $\mu\text{m s}^{-1}$,并且不能灵活完成前进或者后退指令^[25]。科研工作者受细菌螺旋鞭毛结构的启发设计了螺旋型纳米机器人。它的工作原理是通过在载药纳米颗粒上修饰螺旋形人工鞭毛,并在垂直于螺旋轴的平面上旋转磁场带动螺旋形鞭毛旋转,为纳米机器人提供驱动力。例如,Nelsona课题组^[26,27]设计的螺旋型纳米机器人包括两个部分:负载药物的脂质体和由 TiO_2 纳米层(厚度约为15 nm)包覆Ni纳米线(直径为25 nm)组成的螺旋形人工鞭毛。 TiO_2 涂层层经常被用于增强Ni基磁驱动纳米机器人的生物相容性。该螺旋型纳米机器人的平均移动速度可达 $43.9 \pm 1.3 \mu\text{m s}^{-1}$ 。通过荧光探针法,他们的工作证实了利用螺旋型纳米机器人可在体外将单负载质粒DNA成功递送至人类胚胎肾细胞(hk293),成功转染靶向细胞并表达编码蛋白^[27]。与柔性纳米机器人相比,螺旋型纳米机器人在流体中可在低强度旋转磁场(10 mT)下以微米级精度可控的方式进行三维导航,可用于药物、基因、酶和其他相关化学物质的靶向递送和触发释放,在生物医学方面具有良好的应用前景。

尽管上述磁驱动纳米机器人可获得足够的驱动力和靶向性完成药物递送行为,但是它们的研究仅局限于体外实验,生理环境相对简单。由于游离的细胞和其他物质的存在,在进入真实复杂的生物体后,纳米机器人将面对材料的生物相容性、在组织深处的感知力和导向性以及能否有效释放药物等问题。因此,如何解决这些问题需要科研工作者的进一步思考。鉴于此,Fel-

foul等人^[28]选用趋磁性、生物相容性良好的海磁球菌(*Magnetococcus marinus*)菌株MC-1成功将载药的纳米脂质体运送到肿瘤的缺氧区域。他们发现,将负载药物的纳米脂质体的MC-1细菌注射至小鼠肿瘤附近,在磁场引导下,多达55%的MC-1细菌渗透到HCT116结直肠癌异种移植瘤的缺氧区域。在静脉注射MC-1的6、24和72 h后,小鼠无炎症反应,血细胞计数没有改变,生化指标也一切正常。除药物递送应用外,磁驱动三维多孔结构纳米机器人可将干细胞精准运送至治疗部位进行组织修复,例如运载至小鼠背部或腹部、兔子膝盖软骨处等^[29-31]。

3.2.2 电场驱动

电场驱动机制是利用直流和交流电场,通过施加在图形电极上的电压完成精确操控悬浮在液体中的纳米线。直流电场中的纳米线由电泳力推动,而在交流电场中的纳米线则沿介电泳力矩方向而纵向排列。对电场进行设计和调控可使纳米机器人的方向和速度可控,使其按规定的轨迹移动到目标位置,可用于纳米线的固定、精准递送和组装。与此同时,电驱动方式还可使纳米线可控地旋转,转速超过26000 r min^{-1} ^[32]。由于高精度和多功能性的特点,电驱动纳米机器人经常用于制造纳米马达,有望在纳米生物技术等领域实现应用。Chien课题组^[33]利用电场实现了悬浮液中金纳米线的精确传输。他们在金纳米线上分别修饰 $-\text{COOH}$ 或 $-\text{NH}_2$ 官能团,这些官能团在水中可被电离成 $-\text{COO}^-$ 和 $-\text{NH}^{3+}$ 而使金纳米线带有负电荷或者正电荷。当施加的交流电场与直流电场平行或垂直时发现,直流电场控制金纳米线的平移方向,而交流电场控制移动时金纳米线自身的排列方式(纵向或横向)。因此通过改变电场方向和控制施加电场的时间,金纳米线可沿着预设的轨迹进行精确移动直达靶向细胞。Fan等人^[34]将十二硫醇包覆的金纳米线与肿瘤坏死因子($\text{TNF}\alpha$)相结合,并证实了其在电场驱动的作用下可将 $\text{TNF}\alpha$ 靶向递送至单个细胞。与此同时,如何从纳米颗粒表面精确控制药物的释放速度也是值得关注的。针对这一问题,Xu等人^[35]构造了3层异质结构的纳米线作为电驱动纳米马达,具体结构组成为:核心层采用的是Au-Ni-Au三段式纳米线;中间层为二氧化硅涂层;最外层为致密的银颗粒。基于高速拉曼光谱对纳米马达的分子释放动力学的监测结果,给出了纳米马达转速与药物释放速率的定量模型,可用于预测纳米机器人的药物释放速率。

由于电场随着距离的增加会迅速减弱,并且其穿

透组织的能力比磁场弱,因此,为了增强电场驱动力,通常产生电场的电极需要缩短与纳米机器人的距离或者增大电场强度,可能会在实际应用中给人体带来潜在的安全隐患. 电场与其他外场协同驱动是一种有效的解决策略. Studart课题组^[36]报道了一种由电场和磁场双驱动的双面胶体粒子. 双面胶体粒子的半球面分别被15 nm的镍层和15 nm的铂层覆盖. 施加高频交流电场(0.5~2.5 MHz)产生的介电泳作用可推动胶体粒子的自主移动,而开关电场可调节装载物与胶体粒子之间的偶极作用,从而实现胶体粒子的装载和卸载. 额外施加的磁场可以更灵活地控制胶体粒子的运动方向. 近期,利用纳米硅在光刺激下电导率改变的特点, Fan课题组^[37]报道了在电场和光能的共同作用下实现了硅纳米线的定向运动. 目前的科研进展证实了电场驱动纳米机器人可在体外实现装载、卸载和自主移动,但是尚未应用在体内药物递送领域. 此外,电场驱动纳米机器人所采用的大都是金属材料,需要考虑它们与生物体系的兼容性.

3.2.3 光驱动

光驱动是一种可远端调控纳米机器人的方式,通过调节光的强度、方向和波长,可实现快速响应并灵活切换推进方式和控制方向. 光驱动纳米机器人一般由至少一种光敏性材料组成,光敏性材料可分为光催化材料、光热材料和光致变色材料,它们在光照作用下吸收光能发生光化学反应、光热转换反应和光异构化反应. 光催化驱动通常是利用光敏性粒子催化 H_2O_2 燃料,产生气泡反冲而获得驱动力^[38,39]. 最近, Liu等人^[40]报道了一种可见光催化表面异质结诱导推进的 Cu_2O 纳米马达. 该 Cu_2O 纳米晶体具有独特的八面体结构并在暴露的{100}和{111}两个晶面之间形成了异质结. 实验结果表明,该 Cu_2O 纳米马达比低晶度的球形纳米马达在纯水中的运动速度快两倍. 密度泛函理论计算结果表明,在异质结处光产生的电荷分离和输运效率均有提升,这是 Cu_2O 纳米马达运动加速的原因. 但是,光催化纳米马达多采用 H_2O_2 作为燃料,给生物体带来氧化损伤,不适用于体内给药研究. 基于光热材料的光热疗法(photothermal therapy, PTT)是一种重要的非侵入性癌症治疗策略,它是一种通过光的吸收和转换引发热疗来触发癌细胞死亡的疗法. 目前,常见的光热纳米材料有贵金属^[41,42]、碳材料^[43]、金属氧化物^[44]和小分子有机光热材料^[45~47]. Xuan等人^[48]报道了一种基于Au半球壳层双面介孔二氧化硅纳米颗粒,利用Au半球

壳层的局域光热效应在连续近红外激光照射下产生热梯度驱动纳米机器人在纯净水中快速移动. 与无机光热材料相比,有机光热材料具有更优异的生物可降解性和低毒性. 最近, Wang等人^[49]开发了一种双靶点有机分子,通过主动靶向肿瘤组织和线粒体,选择性杀伤癌细胞. 该有机光热材料具有光热转换效率高(37.8%)、毒性低和良好的生物相容性. 小鼠体内实验表明,该双靶点有机光热分子具有良好的肿瘤抑制作用. 除光催化和光热转换反应之外,光致变色材料利用光异构化引起粒子表面润湿性、溶解度、表面自由能等物理化学性质发生改变,也可使纳米机器人获得驱动力^[50]. 光驱动中常用的光源为紫外光、近红外光和激光. 紫外光在生物组织中穿透深度受限,只适用于体外研究. 近红外光的波长为650~1000 nm,在生物组织中具有足够的穿透深度,并且生物分子对近红外光的吸收较少,是驱动纳米机器人中使用较多的光源. 除了提供驱动力外,近红外光还可用于光学成像实现对微/纳米机器人在生物体内的运动追踪,或加热光热材料以实现药物的可控释放. 光热材料构成的微/纳米机器人通常也采用激光作为驱动光源,但是激光所用的功率较高,容易引起生物组织过热或损伤,限制了其实际应用.

3.2.4 超声波驱动

高频声波已被广泛应用于医学领域,最常见的是超声检查. 声能可以在高黏度和高离子浓度的复杂生物流体环境中驱动纳米机器人,并且高频声波(如MHz频段)对生物系统的有害影响很小,因此超声驱动具有良好的生物相容性和可靠性,在主动靶向药物递送方面具有很好的应用前景^[51]. 超声驱动主要作用对象是金属纳米棒,但是金属纳米棒的超声推进机制尚不完全明确. Mallouk课题组^[52]以超声驱动的金-Au-Ru双金属纳米棒为研究对象,提出了声流效应的推进机制. 连续超声或脉冲超声带来声场和声辐射脉冲力变化,当调整超声频率产生垂直驻波时,声波作用于非对称结构的Au-Ru双金属纳米棒,使其在水平面内振荡产生沿着轴向的合力,推动其快速前进,速度可达 $200\ \mu\text{m}\ \text{s}^{-1}$. 如今,基于驻波流推进机制的声学微纳米马达已经发展起来,例如金属纳米棒型^[53]、振动鞭毛驱动型^[54]和气泡驱动型^[55,56]等. 然而,金属纳米棒的运动发生在超声驻波的声压节点处;振动鞭毛和气泡驱动型马达虽然不受限于声压节点,但是大都高功率下工作,高功率会造成生物组织损伤. 并且上述3种声学马达无法实现对单个粒子的精确操控. 基于此, Ren等人^[57]设计了一

种基于超声气泡推进的微米机器人,可实现三维空间自主运动,并有选择性地在密集群体中运输单个胶体粒子和HeLa细胞.在兆赫兹声场中,次级Bjerknes力和局部产生的声流力是该机器人自主运动的主要推进力.生物体中天然存在的细胞具有与生俱来的优异生物相容性,可被功能化用于体内药物递送.Wu等人^[58]将 Fe_3O_4 磁性纳米颗粒通过渗透的方法封装到红细胞内部,成功地将天然红细胞转化成超声驱动微米机器人.由于 Fe_3O_4 磁性纳米颗粒在红细胞内部的不对称分布,超声波产生的压力梯度推进机器人运动,同时利用磁场引导行进方向.这些红细胞机器人不易被巨噬细胞吞噬、可躲避免疫攻击并延长在体内的循环寿命,这对于体内靶向药物递送非常重要.此外,红细胞膜还可用于制备仿生纳米马达,利用超声推动机器人并快速中和毒素,在快速解毒和生物防御应用方面极有前景^[59].超声驱动的机器人还可用于实现高效的细胞内活性治疗蛋白递送和基因递送.例如,Wang课题组^[60]开发了一种超声驱动的加载了caspase-3酶和pH响应聚合物的金纳米线纳米机器人.聚合物使酶在到达细胞内之前不被释放或失活,但一旦到达高pH的细胞内,将发生自我溶解,同时释放活性酶,导致细胞快速死亡.以胃癌细胞为研究模型的体外实验结果表明,超声驱动机器人的靶向递送药物可以在5 min内导致80%的胃癌细胞死亡.Hansen-Bruhn等人^[61]以绿色荧光蛋白(green fluorescent protein, GFP)基因敲除为模型,利用超声驱动纳米机器人实现了快速、高效的细胞内Cas9/sgRNA递送,并显著提高了GFP基因敲除的效率和速度.超声驱动的纳米机器人被证明能迅速穿透细胞膜,在细胞内2 h可诱导80%的GFP敲除,而静态纳米机器人的敲除率仅为30%.由此可见,超声驱动的纳米机器人可以克服细胞内功能蛋白和RNA递送障碍,并作为动态载体有效提升运载效率和治疗效果.

3.3 生物驱动机器人

与上述其他驱动模式相比,生物细胞和微生物已经进化了数百万年,能适应复杂的生物流体环境,可利用化学能转化为机械能进行自我驱动,是纳米机器人理想的驱动引擎.以生物细胞或微生物驱动的纳米机器人可以通过环境刺激(如病变组织释放的化学物质)和外场驱动(如磁场或光)实现控制.例如,生物细胞中具有趋化特性的免疫细胞可以自主向炎症部位移动并聚集,吞噬病原体.基于免疫细胞的生物驱动型机器人

可有效降低甚至避免免疫攻击和清除,是生物医学研究的热点.常见的免疫细胞有中性粒细胞和巨噬细胞等.为了实现穿越血脑屏障的高效药物递送,Zhang等人^[62]通过中性粒细胞吞噬大肠杆菌膜包裹的载药磁性纳米凝胶构建了基于中性粒细胞的生物驱动机器人.大肠杆菌膜的伪装不仅提高了吞噬效率,也起到很好的封装作用以防止药物在中性粒细胞内部泄漏或者失去活性.在旋转磁场和炎症因子梯度的共同作用下,机器人经由血管自主聚集至大脑并穿过血脑屏障完成靶向药物递送.携带胶质瘤小鼠模型的体内实验证实,与传统的药物注射相比,中性粒细胞机器人的趋磁性和趋化特性共同提高了药物通过血脑屏障的传递效率,并延长了小鼠的生存时间.针对实体肿瘤,Nguyen等人^[63]设计了一种结合巨噬细胞驱动的机器人靶向给药和光热治疗的联合疗法.一方面,巨噬细胞吞噬小尺寸金纳米棒和含抗癌药物的纳米脂质体,利用巨噬细胞的趋化性将纳米治疗药物递送至肿瘤深处;另一方面,当纳米药物覆盖肿瘤区域时,利用近红外光产生的光热效应同时消灭巨噬细胞和肿瘤.在携带乳腺癌小鼠模型的体内局部和全身给药实验表明,联合疗法可以有效靶向给药和消灭肿瘤.生物驱动机器人还可与外场驱动(例如磁场或光)协同控制,例如,北京航空航天大学冯林团队^[64]将巨噬细胞与磁性纳米载药颗粒进行结合,通过磁场实现对机器人更精准的操控.除了生物细胞,细菌受生物体内营养物、氧气或pH等环境梯度的引导,亦可自主寻找病变位置.例如,肿瘤部位通常具有较高的局部葡萄糖浓度和较低的氧浓度.利用这一特点,Singh等人^[65]报道了一种修饰了显影剂的大肠杆菌驱动机器人,在葡萄糖浓度梯度的导向下,自主驱动将显影剂递送至乳腺癌细胞MCF7和巨噬细胞J744A中.在机器人与目标细胞膜物理接触后,由于细胞外到细胞内渗透压的存在,大肠杆菌细胞发生破裂,显影剂在目标细胞内被成功释放并有效扩散.这项研究也可用于基因和药物的靶向递送.最近,Blackiston等人^[66]开发了一种基于非洲爪蟾胚胎干细胞培养的生物驱动机器人(Xenobot).不同于经典的机器人建造思路,Xenobot的制备采用的是纯生物细胞,而非借助人工合成的部件与生物体结合实现机器人的功能.该方法的优点在于利用细胞自带传感器、效应器和信号分析等特点,使细胞个体之间通过自组织行为实现集群化控制.通过控制Notch受体的胞内结构域(NotchICD)可以控制细胞纤毛产生的数量,实现对Xenobot驱动速度的调控.

通过消耗组织内部卵黄囊,在无额外燃料的情况下,Xenobot可自我驱动完成体外清除氧化铁颗粒、损伤后自修复、荧光标记路径等功能,有望在生物医学和检测方面得到应用。这种单纯依靠生物学思路生产机器人的方法简单易行,但是必须建立在对细胞生物行为研究非常全面的基础上。综上,生物驱动机器人展示出优异的生物相容性、生物降解性、自我驱动性以及与外场的协同能力,在生物医学领域极具前景。然而,生物细胞和微生物对维持活性的营养物质要求不同,在实际医学应用中,面对复杂的生物体内环境如何在抵达病变部位前保证存活率是需要考虑的问题。

4 展望

本文回顾了纳米机器人的发展历程,也讨论了近年来纳米机器人在靶向药物递送方面的研究进展。然而,为了满足生物医学应用的实际需求,纳米机器人在生物安全性、驱动、体内导航、体内安全性和其他方面仍然存在诸多挑战。大量的研究建立在体外实验和动物体内实验的基础上,受限于现有生物成像技术和运动跟踪技术,纳米机器人深入人体器官和组织内部的精确操控与定位难以实现。为了解决上述问题,建议未来的研究重点关注以下几个方面。

(1) 纳米机器人的生物安全性是纳米机器人走向实际应用的基础。纳米机器人进入体内对生物体造成的可能影响以及完成任务后如何从体内消除是值得关注的问题。选择具有良好生物相容性、生物降解性以及可靠安全的材料是关键。对于利用燃料驱动型纳米机器人,应确保燃料对生物体无毒;对于外场驱动型纳米机器人,需避免外场对生物组织造成不必要的损伤;对于生物驱动型机器人,应确保引入的细胞或微生物不会带来新的安全威胁。

(2) 确保活体生物环境中持久的驱动力是纳米机器人发展的核心。纳米机器人需要在血液、尿液、间质液等生物介质中持续推进以完成医疗任务。然而,生物体内体液环境复杂,生物介质通常是非均质的,这给纳米机器人在生物体内的持续推进带来了不确定性。

(3) 在深部组织中的自主导航和精确操控是设计纳米机器人的关键。目前的研究趋势已经逐渐摒弃单一外场控制,而选择多元化外场协同以达到精准操控纳米机器人的目的。利用纳米机器人感知生物体内化学物质浓度梯度、穿越生物屏障、叠加外场作用驱动和导航以完成主动靶向药物递送也是一种有效策略。此外,结合分子通信技术,解决单一个体或集群纳米机器人的精确控制问题也是需要继续探索的方向。

(4) 生物成像和追踪对纳米机器人实现生物医学应用非常重要。目前生物成像技术包括光学显微镜、荧光显微镜、超声显微镜、辐射成像、磁共振成像等,它们在穿透度、精度、灵敏度和跟踪速度方面各有优劣,因此,为了提高成像效率,结合多种成像技术以实现多维度成像已成为一种趋势。

(5) 提升治疗效率、降低副作用是采用纳米机器人技术的最终目的。根据病变器官、药物种类和递送需求的不同,应有针对性地设计纳米机器人的载药能力、驱动方式以及药物释放方式,实现药物精确递送至病变部位,避免或减少药物在其他健康组织和器官中的积累以及由此带来的副作用。

“魔法子弹”——纳米机器人正在朝着多功能系统、生物安全、持久驱动、精准操控、可视化、智能化的方向发展。在科技工作者不断改进完善的进程中,纳米机器人在主动靶向药物递送、纳米诊断以及精准治疗等生物医学领域应具有广阔的应用前景。

参考文献

- 1 Patel G M, Patel G C, Patel R B, et al. Nanorobot: A versatile tool in nanomedicine. *J Drug Target*, 2006, 14: 63–67
- 2 Luo M, Feng Y, Wang T, et al. Micro-/nanorobots at work in active drug delivery. *Adv Funct Mater*, 2018, 28: 1706100
- 3 Gao C, Wang Y, Ye Z, et al. Biomedical micro-/nanomotors: From overcoming biological barriers to *in vivo* imaging. *Adv Mater*, 2021, 33: 2000512
- 4 Strebhardt K, Ullrich A. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8: 473–480
- 5 Hoffman A S. The origins and evolution of “controlled” drug delivery systems. *J Control Release*, 2008, 132: 153–163
- 6 Veronese F M, Pasut G. PEGylation, successful approach to drug delivery. *Drug Discov Today*, 2005, 10: 1451–1458
- 7 Harris J M, Chess R B. Effect of pegylation on pharmaceuticals. *Nat Rev Drug Discov*, 2003, 2: 214–221
- 8 Davis F F. The origin of peganology. *Adv Drug Deliver Rev*, 2002, 54: 457–458
- 9 Maeda H, Ueda M, Morinaga T, et al. Conjugation of poly(styrene-co-maleic acid) derivatives to the antitumor protein neocarzinostatin:

- Pronounced improvements in pharmacological properties. *J Med Chem*, 1985, 28: 455–461
- 10 Hong M, Zhu S, Jiang Y, et al. Efficient tumor targeting of hydroxycamptothecin loaded PEGylated niosomes modified with transferrin. *J Control Release*, 2009, 133: 96–102
- 11 Zhou Q, Shao S, Wang J, et al. Enzyme-activatable polymer-drug conjugate augments tumour penetration and treatment efficacy. *Nat Nanotechnol*, 2019, 14: 799–809
- 12 Sindhwani S, Syed A M, Ngai J, et al. The entry of nanoparticles into solid tumours. *Nat Mater*, 2020, 19: 566–575
- 13 Douglas S M, Bachelet I, Church G M. A logic-gated nanorobot for targeted transport of molecular payloads. *Science*, 2012, 335: 831–834
- 14 Marras A E, Zhou L, Su H J, et al. Programmable motion of DNA origami mechanisms. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112: 713–718
- 15 Huang C M, Kucinic A, Johnson J A, et al. Integrated computer-aided engineering and design for DNA assemblies. *Nat Mater*, 2021, 20: 1264–1271
- 16 Li S, Jiang Q, Liu S, et al. A DNA nanorobot functions as a cancer therapeutic in response to a molecular trigger *in vivo*. *Nat Biotechnol*, 2018, 36: 258–264
- 17 Liu S, Jiang Q, Zhao X, et al. A DNA nanodevice-based vaccine for cancer immunotherapy. *Nat Mater*, 2021, 20: 421–430
- 18 Tang J, Rogowski L W, Zhang X, et al. Flagellar nanorobot with kinetic behavior investigation and 3D motion. *Nanoscale*, 2020, 12: 12154–12164
- 19 Xu B, Han X, Hu Y, et al. A remotely controlled transformable soft robot based on engineered cardiac tissue construct. *Small*, 2019, 15: 1900006
- 20 Yasa O, Erkoc P, Alapan Y, et al. Microalga-powered microswimmers toward active cargo delivery. *Adv Mater*, 2018, 30: 1804130
- 21 Holley M T, Nagarajan N, Danielson C, et al. Development and characterization of muscle-based actuators for self-stabilizing swimming biorobots. *Lab Chip*, 2016, 16: 3473–3484
- 22 Tang S, Zhang F, Gong H, et al. Enzyme-powered Janus platelet cell robots for active and targeted drug delivery. *Sci Robot*, 2020, 5: eaba6137
- 23 Gao W, Sattayasamitsathit S, Manesh K M, et al. Magnetically powered flexible metal nanowire motors. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 14403–14405
- 24 Gao W, Kagan D, Pak O S, et al. Cargo-towing fuel-free magnetic nanoswimmers for targeted drug delivery. *Small*, 2012, 8: 460–467
- 25 Li T, Li J, Zhang H, et al. Magnetically propelled fish-like nanoswimmers. *Small*, 2016, 12: 6098–6105
- 26 Qiu F, Mhanna R, Zhang L, et al. Artificial bacterial flagella functionalized with temperature-sensitive liposomes for controlled release. *Sens Actuator B Chem*, 2014, 196: 676–681
- 27 Qiu F, Fujita S, Mhanna R, et al. Magnetic helical microswimmers functionalized with lipoplexes for targeted gene delivery. *Adv Funct Mater*, 2015, 25: 1666–1671
- 28 Felfoul O, Mohammadi M, Taherkhani S, et al. Magneto-aerotactic bacteria deliver drug-containing nanoliposomes to tumour hypoxic regions. *Nat Nanotechnol*, 2016, 11: 941–947
- 29 Li J, Li X, Luo T, et al. Development of a magnetic microrobot for carrying and delivering targeted cells. *Sci Robot*, 2018, 3: eaat8829
- 30 Jeon S, Kim S, Ha S, et al. Magnetically actuated microrobots as a platform for stem cell transplantation. *Sci Robot*, 2019, 4: eaav4317
- 31 Go G, Jeong S G, Yoo A, et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cell-based medical microrobot system for knee cartilage regeneration *in vivo*. *Sci Robot*, 2020, 5: eaay6626
- 32 Fan D L, Zhu F Q, Cammarata R C, et al. Electric tweezers. *Nano Today*, 2011, 6: 339–354
- 33 Fan D L, Cammarata R C, Chien C L. Precision transport and assembling of nanowires in suspension by electric fields. *Appl Phys Lett*, 2008, 92: 093115
- 34 Fan D, Yin Z, Cheong R, et al. Subcellular-resolution delivery of a cytokine through precisely manipulated nanowires. *Nat Nanotechnol*, 2010, 5: 545–551
- 35 Xu X, Kim K, Fan D. Tunable release of multiplex biochemicals by plasmonically active rotary nanomotors. *Angew Chem*, 2015, 127: 2555–2559
- 36 Demirörs A F, Akan M T, Poloni E, et al. Active cargo transport with Janus colloidal shuttles using electric and magnetic fields. *Soft Matter*, 2018, 14: 4741–4749
- 37 Liang Z, Teal D, Fan D E. Light programmable micro/nanomotors with optically tunable in-phase electric polarization. *Nat Commun*, 2019, 10: 5275
- 38 Chen C, Mou F, Xu L, et al. Light-steered isotropic semiconductor micromotors. *Adv Mater*, 2017, 29: 1603374
- 39 Kim H, Lee S Y. A near-infrared light-responsive upconversion nanoparticle micromotor propelled by oxygen bubbles. *Chem Commun*, 2021, 57: 512–515
- 40 Liu W, Chen X, Ding X, et al. Visible-light-driven cuprous oxide nanomotors with surface-heterojunction-induced propulsion. *Nanoscale Horiz*, 2021, 6: 238–244
- 41 Wang S, Huang P, Nie L, et al. Single continuous wave laser induced photodynamic/plasmonic photothermal therapy using photosensitizer-functionalized gold nanostars. *Adv Mater*, 2013, 25: 3055–3061
- 42 Yu Z, Wang M, Pan W, et al. Tumor microenvironment-triggered fabrication of gold nanomachines for tumor-specific photoacoustic imaging and photothermal therapy. *Chem Sci*, 2017, 8: 4896–4903

- 43 Liang C, Diao S, Wang C, et al. Tumor metastasis inhibition by imaging-guided photothermal therapy with single-walled carbon nanotubes. *Adv Mater*, 2014, 26: 5646–5652
- 44 Li N, Yu L, Wang J, et al. A mitochondria-targeted nanoradiosensitizer activating reactive oxygen species burst for enhanced radiation therapy. *Chem Sci*, 2018, 9: 3159–3164
- 45 Lovell J F, Jin C S, Huynh E, et al. Porphysome nanovesicles generated by porphyrin bilayers for use as multimodal biophotonic contrast agents. *Nat Mater*, 2011, 10: 324–332
- 46 Zou Q, Abbas M, Zhao L, et al. Biological photothermal nanodots based on self-assembly of peptide-porphyrin conjugates for antitumor therapy. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 1921–1927
- 47 Cao S, Shao J, Wu H, et al. Photoactivated nanomotors via aggregation induced emission for enhanced phototherapy. *Nat Commun*, 2021, 12: 2077
- 48 Xuan M, Wu Z, Shao J, et al. Near infrared light-powered janus mesoporous silica nanoparticle motors. *J Am Chem Soc*, 2016, 138: 6492–6497
- 49 Wang H, Chang J, Shi M, et al. A dual-targeted organic photothermal agent for enhanced photothermal therapy. *Angew Chem Int Edit*, 2019, 58: 1057–1061
- 50 Xu L, Mou F, Gong H, et al. Light-driven micro/nanomotors: From fundamentals to applications. *Chem Soc Rev*, 2017, 46: 6905–6926
- 51 Litvak E, Foster K R, Repacholi M H. Health and safety implications of exposure to electromagnetic fields in the frequency range 300 Hz to 10 MHz. *Bioelectromagnetics*, 2002, 23: 68–82
- 52 Wang W, Castro L A, Hoyos M, et al. Autonomous motion of metallic microrods propelled by ultrasound. *ACS Nano*, 2012, 6: 6122–6132
- 53 Garcia-Gradilla V, Orozco J, Sattayasamitsathit S, et al. Functionalized ultrasound-propelled magnetically guided nanomotors: Toward practical biomedical applications. *ACS Nano*, 2013, 7: 9232–9240
- 54 Ahmed D, Baasch T, Jang B, et al. Artificial swimmers propelled by acoustically activated flagella. *Nano Lett*, 2016, 16: 4968–4974
- 55 Ahmed D, Lu M, Nourhani A, et al. Selectively manipulable acoustic-powered microswimmers. *Sci Rep*, 2015, 5: 9744
- 56 Qiu T, Palagi S, Mark A G, et al. Active acoustic surfaces enable the propulsion of a wireless robot. *Adv Mater Interfaces*, 2017, 4: 1700933
- 57 Ren L, Nama N, McNeill J M, et al. 3D steerable, acoustically powered microswimmers for single-particle manipulation. *Sci Adv*, 2019, 5: eaax3084
- 58 Wu Z, Li T, Li J, et al. Turning erythrocytes into functional micromotors. *ACS Nano*, 2014, 8: 12041–12048
- 59 Wu Z, Li J, de Ávila B E F, et al. Water-powered cell-mimicking Janus micromotor. *Adv Funct Mater*, 2015, 25: 7497–7501
- 60 de Ávila B E F, Ramírez-Herrera D E, Campuzano S, et al. Nanomotor-enabled pH-responsive intracellular delivery of Caspase-3: Toward rapid cell apoptosis. *ACS Nano*, 2017, 11: 5367–5374
- 61 Hansen-Bruhn M, de Ávila B E F, Beltrán-Gastélum M, et al. Active intracellular delivery of a Cas9/sgRNA complex using ultrasound-propelled nanomotors. *Angew Chem Int Edit*, 2018, 57: 2657–2661
- 62 Zhang H, Li Z, Gao C, et al. Dual-responsive biohybrid neutroblots for active target delivery. *Sci Robot*, 2021, 6: 9519eaz
- 63 Nguyen V D, Min H K, Kim D H, et al. Macrophage-mediated delivery of multifunctional nanotherapeutics for synergistic chemo-photothermal therapy of solid tumors. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12: 10130–10141
- 64 Dai Y, Bai X, Jia L, et al. Precise control of customized macrophage cell robot for targeted therapy of solid tumors with minimal invasion. *Small*, 2021, 17: 2103986
- 65 Singh A V, Hosseini Z, Park B W, et al. Microemulsion-based soft bacteria-driven microswimmers for active cargo delivery. *ACS Nano*, 2017, 11: 9759–9769
- 66 Blackiston D, Lederer E, Kriegman S, et al. A cellular platform for the development of synthetic living machines. *Sci Robot*, 2021, 6: eabf1571

Summary for “纳米机器人在靶向药物递送系统中的研究进展”

Progress on nanorobots for targeted drug delivery systems

Ying Zhang¹, Chen Zhou^{1,2} & Chunli Bai^{1,2*}¹ CAS Key Laboratory of Molecular Nanostructure and Nanotechnology, CAS Research/Education Center for Excellence in Molecular Sciences, Beijing National Laboratory for Molecular Sciences, Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences (CAS), Beijing 100190, China;² School of Chemical Sciences, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China* Corresponding author, E-mail: clbai@cas.cn

Nanorobots are artificial intelligence systems that simulate the construction of biological nanomachines and important biological events in the life process. They move autonomously in the biological medium by taking advantage of various forms of energy around and interacting with cells or tissues. They are nanomachines with sizes ranging from 1 to 100 nm. The nanorobots targeting drug delivery systems are a multi-interdisciplinary subject intersected by nano-science, biomedicine, and mechanical engineering. Due to their small size, autonomous movement, and precise control, nanorobots show great potential in biomedical fields such as precision therapy and nano-diagnosis. Nanorobots of small size are capable of moving into the deep area of the narrow-body tissues. Different from the nanodrugs delivered through the blood circulation system passively, nanorobots show their advantages in the autonomous movement towards targeted cells or tissues in various bio-mediums by being propelled by surrounding chemical/biochemical energy, external fields, or motile cells/microorganisms. Nanorobots research on targeted drug delivery aims to deliver the drug to the pathogen cells without affecting healthy cells, which improves drug efficacy and minimizes side effects. The study of nanorobots is a pioneering research field and their application in targeted drug delivery is supposed to promote the development of clinical medicine.

In this review, we first retrospect the development of nanorobots for targeted drug delivery systems. Three key technological stages that promote the development of targeted drug delivery from the proposed concept to the demonstration are introduced. They are PEGylation, enhanced permeation and retention effect, and nanorobots technology. We then classify nanorobots into the following three types based on their materials, which are cell/microorganism type, artificial material type, and their combinations. Various fabrication methods of nanorobots that follow the bottom-up and top-down design principles are also presented in the classification part. The sustainable and reliable propulsion of nanorobots is an essential prerequisite for successful targeted drug delivery in a biological environment. The common power sources can be divided into chemical/biochemical energy, exogenous energy (magnetic fields, electric field, light, and ultra-sound), and bioenergy from motile cells or microorganisms. We review recent progress regarding nanorobots propelled by different energy and their application *in vitro* and *in vivo* targeted drug delivery. The mechanisms, merits, and limitations of each propulsion are also discussed in this part. At the end of the review, the key research challenges and directions of nanorobots are given. In order to meet the practical needs of biomedical applications, nanorobots still face many challenges in biosafety, actuation, *in vivo* navigation, *in vivo* safety, and other aspects. Considerable studies are based on *in vitro* experiments and *in vivo* experiments of animals. Due to the limitations of current biological imaging technologies and location tracking technologies, it is difficult to achieve precise control and positioning of nanorobots deep into human organs and tissues. Particular emphasis should be placed on the evaluation of biological safety, autonomous navigation, and precise manipulation in the complex bio-environment, visualization, and tracking of nanorobots. It should be noted that current research of nanorobots in targeted drug delivery is still in its infancy, it needs rigorous verification before the realization of nanorobots in human bodies.

nanorobots, targeted drug delivery, tumors, biomedicinedoi: [10.1360/TB-2021-1112](https://doi.org/10.1360/TB-2021-1112)