



球霰石在药物装载及控释中的应用*

宋晓慧^{1,2)**} 潘明宇^{1,2)**} 徐坚峰^{1,2)} 黄峥宇^{1,2)} 潘 晴^{1,2)} 李庆宁^{1,2)***}⁽¹⁾ 宁波大学医学部基础医学院, 宁波 315211; ⁽²⁾ 宁波大学医学部浙江省病理与生理学技术研究重点实验室, 宁波 315211)

摘要 目前, 基于纳米材料的药物递送系统是生物医学交叉领域的研究热点, 其核心问题之一是载药及控释, 关键抓手之一一是载体。球霰石是碳酸钙的一种晶型, 呈多孔状, 有来源丰富、制备容易、成本低、装载程序简单、生物相容性好等诸多突出优点。通过合适的制备策略而得到的球霰石载体, 不仅可以高效、稳定地携带药物, 还可以获得理想的控释效果。近年来, 基于球霰石载药及控释的研究取得了一定的新成果。本文介绍了球霰石的基本特性, 特别对载药性能、控释能力及其调控, 以及在细胞和动物水平的相关应用研究进展做了归纳、总结, 并进行了比较及评述。此外, 还对其存在的问题和发展趋势做了探讨。

关键词 球霰石, 载药, 药物控释, 药物递送, 纳米多孔材料

中图分类号 R318.08, TB383

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0303

CSTR: 32369.14.pibb.20240303

为解决药物在生物体内面临的问题, 药物递送系统 (drug delivery system, DDR) 应运而生, 并迅速发展成一个重要的研究领域。DDR 有助于减少药物在体内运输过程中因被降解或结构改变等而失活^[1], 也能避免药物在生物体内散失, 提高有效药物浓度, 还能减少药物对正常细胞的毒副作用, 降低药物不良反应^[2], 此外, 还能削弱耐药作用^[3], 实现药物靶向递送及释放等等^[4]。

DDR 的关键抓手之一一是载体的选择。多孔材料因其孔隙丰富、比表面积高、载药量大、运输效率高而在 DDR 中具有优势^[5]。其中, 无机多孔结构的球霰石 (vaterite) 在载药及控释中展现出了突出优点。首先, 原料丰富^[6-9]、结构简单^[10], 成本很低。其次, 可简单、“绿色”制备, 而且尺寸、孔径大小均可控, 可进行丰富多样的修饰^[11-12], 特别是装载步骤简单。再次, 球霰石是碳酸钙 (CaCO₃) 的一种晶型, 碳酸钙是很多生物的天然组成成分 (如贝壳、耳石、蛋壳、珍珠、骨等), 生物相容性好^[13]。然后, 球霰石可降解, 降解条件温和, 降解产物是小分子或离子, 副作用很小, 利于生物应用, 而且降解速度适中, 有利于实现持续缓释^[14]。此外, 球霰石溶解及晶体相转换的理

论研究深厚而明晰, 在应用开发上有扎实的理论基础。与其他材料的载体比较而言, 相对于常用的硅基多孔材料, 球霰石在合成、降解性能及安全性上有巨大优势; 相对于有机多孔材料, 球霰石可“绿色”合成、低成本、装载简单, 并且在生物安全性上有突出优势。

球霰石的这些优点, 使其成为良好的载体, 而且有扩大化工业生产的可能, 显示了其在生物医药领域中应用的巨大潜力, 将会在生物、化学、材料学、医学、药学、检验学以及临床医学等领域发挥重要作用。近年来, 基于球霰石载药及控释的研究不断有新的推进。本文基于球霰石的基本性质, 对球霰石在载药、控释, 以及体内外应用现状进行综述, 并探讨目前存在的问题和发展趋势。

* 浙江省病理生理学技术研究重点实验室基金 (202305), 浙江省病理生理学技术研究重点实验室校-医联合基金 (201912), 宁波大学学校科研基金 (理) (XYL0003) 和高端质谱技术和临床应用浙江省工程研究中心课题 (010-532202250) 资助项目。

** 并列第一作者。

*** 通讯联系人。

Tel: 0574-87600754, E-mail: liqingning@nbu.edu.cn

收稿日期: 2024-07-08, 接受日期: 2024-08-12

1 球霏石

球霏石是 CaCO_3 的一种晶型, 由碳酸钙分子聚集而成, 呈多孔状, 具有大比表面积和较高的亲水性。碳酸钙的其他两种晶型没有多孔形貌。球霏石分布广泛, 在鱼类耳石、海洋生物、矿产、矿泉、硅酸盐水泥、油田、胆结石甚至陨石中都被发现^[6-9]。

1.1 球霏石及其载药和控释研究的历史沿革

20世纪20年代起, 随着物理学的突飞猛进及技术的进步, 人们对球霏石的研究日益深入, 1953年《自然》(*Nature*)的一篇文献^[15]研究了温度对球霏石晶型的影响。之后球霏石的红外吸收性

质^[16]、拉曼光谱^[17]等各种特性被研究。人们开始尝试各种制备或掺杂的方法, 人工合成了各种球霏石^[18-24], 还能获得空心球霏石^[23], 而且不断引入最新的科技提高球霏石的合成^[25-26]。球霏石的尺寸也能从最初的十几微米控制到几百乃至几十纳米^[27-28]。合成及晶体研究的大量成果启发了科学家, 从而将球霏石的研究向载药及控释领域拓展。科学家尝试用球霏石作为载体, 装载了蛋白质、核酸、生物活性物质、各种药物、细胞、细菌等, 并开展了控释研究^[29-36]。进一步, 科学家还开展了生物在体定位、显像、诊断、治疗等面向临床的大量研究^[37-40], 极大地拓展了球霏石的应用潜力。图1总结了球霏石及其载药和控释研究的历史沿革。

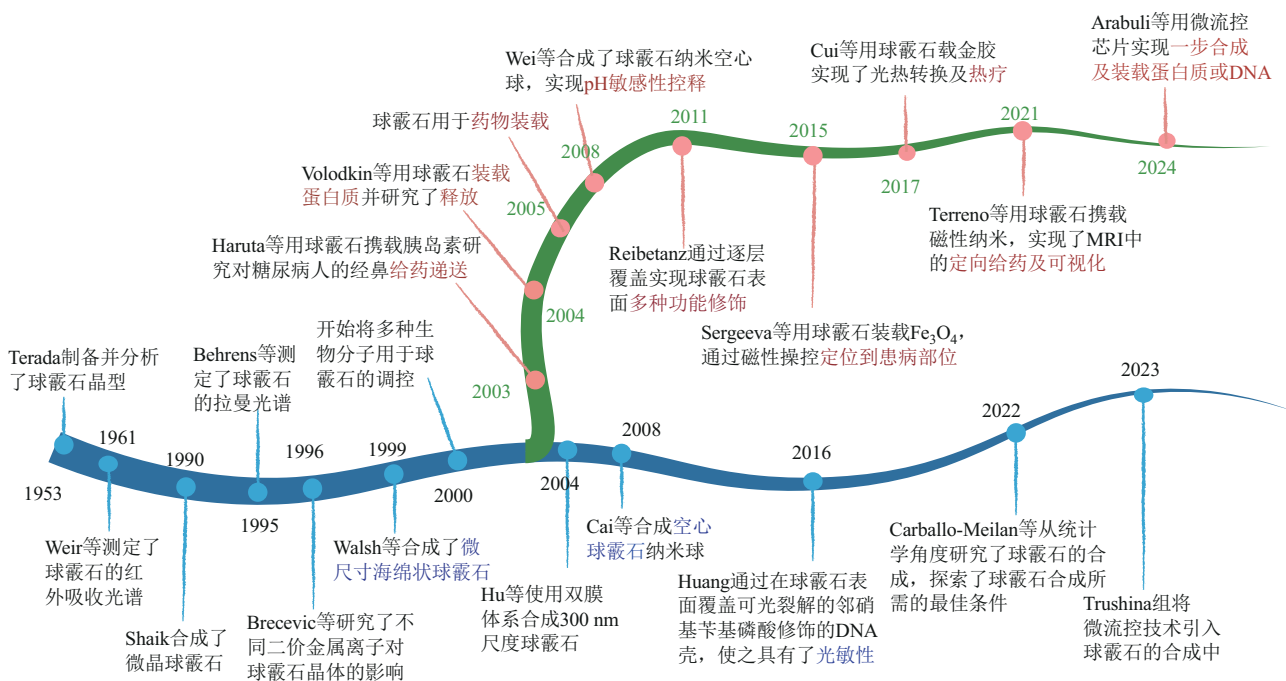


Fig. 1 Research history of vaterite and its applications in drug carriers and controlled release^[15-17, 19-31, 33, 35-37, 39-41]

图1 球霏石及其载药和控释研究的历史沿革^[15-17, 19-31, 33, 35-37, 39-41]

干支文献: 1953^[15], 1961^[16], 1990^[28], 1995^[17], 1996^[19], 1999^[41], 2000^[20-21, 24]; 2004^[27]; 2008^[23], 2016^[38], 2022^[22], 2023^[25]; 侧支文献: 2003^[30], 2004^[31], 2005^[29], 2008^[33], 2011^[35], 2015^[37], 2017^[39], 2021^[40], 2024^[26]。

1.2 球霏石的晶体结构

球霏石的晶体结构是六边形对称^[10], CO_3^{2-} 三角平面斜交于三次轴^[42], 导致其 CO_3^{2-} 基团平行于C轴, 这也是为什么球霏石有亚稳定性和松散性^[43]。其单元的假晶胞参数是 $a'=0.413$ nm和 $c'=0.849$ nm。球霏石晶胞含有2个 CaCO_3 分子($Z=2$)。在X晶体射线衍射(XRD)图谱中, 有

5个弱的衍射峰不能够被指标化, 晶胞参数是 $a=\sqrt{3}a'=0.716$ nm, $c=2c'=1.698$ nm, $Z=12$ 。原子排布是基于P63/mmc空间群的对称元素构建而成^[44]。该模型假定钙原子完全填充, 碳酸根1/3填充。当碳原子置于棱柱的中心和垂直的碳酸根离子做相应排列时, 每个氧原子与最近两个钙原子等距, 最终钙、氧原子之间的距离达到预期的数值(图2a)。

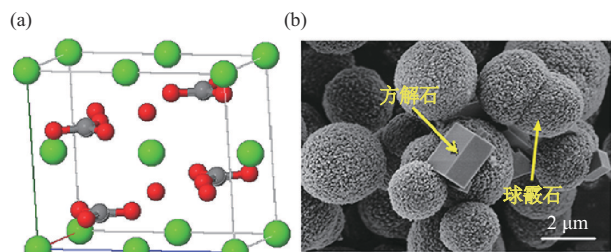


Fig. 2 Structure of vaterite
图2 球霏石的结构

(a) 晶体结构；(b) 扫描电子显微镜（scanning electron microscope, SEM）图像^[45]。

1.3 球霏石的制备

球形是球霏石的典型形貌（图2b），球霏石颗

粒形貌不仅受其内在晶体结构的影响，还会受到外部合成条件的影响。对颗粒表面的研究表明，球体是由更小的单晶按照一定的角度排列而成。断面形貌显示纳米晶粒发展成定向棒状，即从球体中心向四周形成放射性的纤维状，直到纤维数量增大到一定程度时，它们末端合拢成一个球体，这就是“球体-哑铃-球体”的颗粒生长模式^[46-48]（图3）。除了典型的球状结构，通过特殊合成条件的控制，也制备得到一些非球形结构（如盘状、煎蛋状、棱镜状、各种分层花状结构以及由六重对称构成的莲座形结构等）^[49-50]。在载药及控释领域，几乎使用的都是典型的球形球霏石。

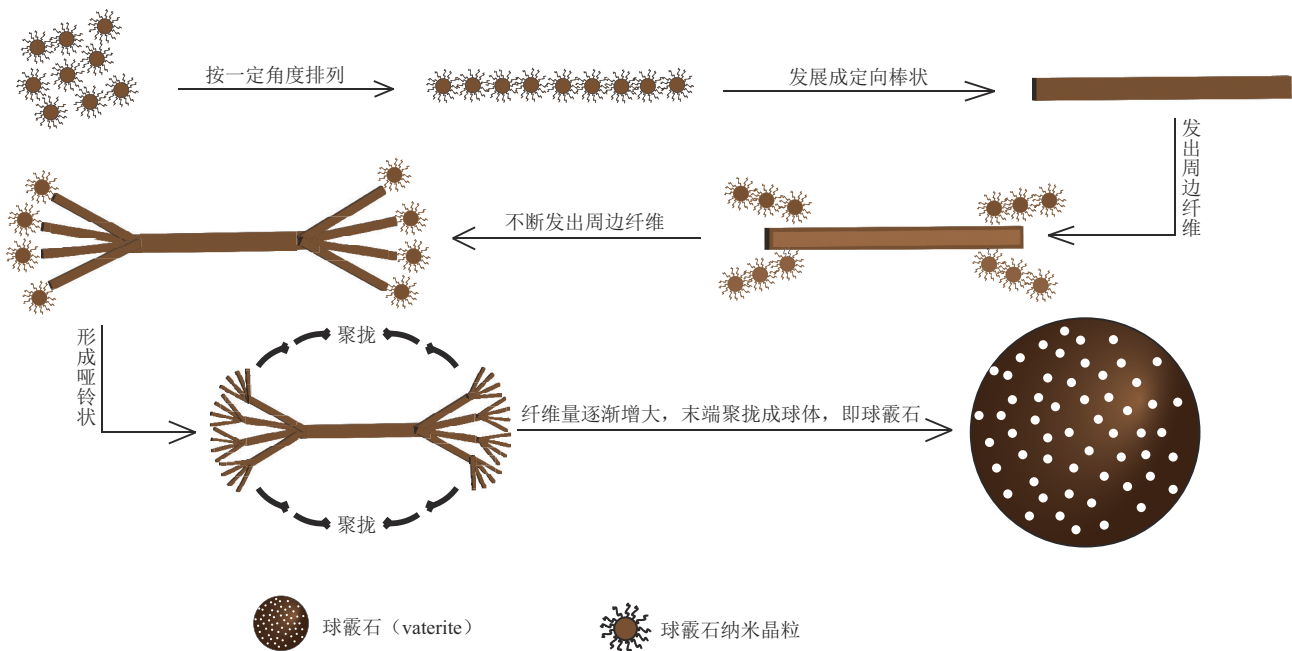


Fig. 3 Growth mode of vaterite by “Orbs-Dumbbell-Orbs”
图3 球霏石“球体-哑铃-球体”的生长模式

碳酸钙的合成主要有3种基本反应体系，分别是Ca(OH)₂-H₂O-CO₂系统、Ca²⁺-H₂O-CO₃²⁻系统，以及Ca²⁺-R-CO₃²⁻系统。球霏石的制备方法主要有碳化法、复分解法、微乳液合成法和溶剂热法等传统方法，以及自组装单分子膜法、仿生合成法和热分

解法等一些新型方法^[6, 51]。这些方法操作简单，所需条件较易，使其制备的研究更易于开展。表1总结了不同制备方法，并对其优势和不足进行了比较。

Table 1 The advantages and disadvantages of the preparation of vaterite
表1 常见球霏石制备方法及其优劣比较

制备方法	原理	优势	缺陷	产物
碳化法 ^[52-53]	将CO ₂ 气体通入到含可溶性钙盐的碱性溶液中并控制条件制备球霏石	易于操作，成本低，纯度高，所得球霏石大小均一、形貌规整	工艺条件控制较难	单分散的形貌规整的纯球霏石型碳酸钙微球

续表1				
制备方法	原理	优势	缺陷	产物
复分解法 ^[54]	以Ca ²⁺ -H ₂ O-CO ₃ ²⁻ 为反应体系, 控制条件或加入添加剂进行制备	条件控制简单, 晶型与形貌控制较容易	往往需加入晶型调控剂使成本提高	球形霰石纳米颗粒
微乳液合成法 ^[55]	利用两种互不相容的溶液作为溶剂, 分别加入钙盐与碳酸盐, 使钙盐与碳酸盐在所形成的液滴附近发生复分解反应	所得球霰石粒径较小、均一	产品分离提纯和有机相循环回收较难	海绵状多孔球霰石球体
溶剂热法 ^[56]	用有机溶剂代替水进行复分解, 在高温高压的条件下制备	促进球霰石的合成与稳定	需要高温高压的条件, 成本高, 较危险, 设备要求高	球形球霰石
仿生合成法 ^[57]	利用多胺为成核剂使晶体出现不同晶型的碳酸钙, 控制多胺的量或者种类, 可选择性地生成三种不同晶型的碳酸钙, 当1,5-戊二胺的量大于0.5 g/L, 可生成纯度较高的球霰石型碳酸钙	可选择性地控制生成较纯的球霰石	采用原始的碳纳米管无法长时间稳定	球形球霰石
自组装单分子膜法 ^[58]	使用多功能聚合物促使CaCO ₃ 薄膜的形成	可以在温和条件下形成多级精细纳米结构的新型无机/有机杂化材料	CaCO ₃ 晶体的形成速率不易控制	由纳米颗粒组成的方解石薄膜和聚集的文石纳米棒共同组成纳米结构杂化物
生物矿化法 ^[59]	加热条件下, 可加速灭活真菌诱导针状文石CaCO ₃ 沉淀生长	是一种简单控制晶体形成的方法。真菌菌丝体可以作为形成高纵横比纤维的模板, 稳定亚稳态多晶型物	结晶的形成由温度、尺寸限制或菌体细胞壁协同作用, 其中任一因素被破坏, 将无法诱导出理想的晶体	针状球霰石

通过总结和比较可见, 球霰石的制备方法丰富多样。根据具体情况进行设计, 采用不同的条件、添加剂及制备方法, 可以得到各种形貌、尺寸及中空的颗粒。在生物医学领域中, 目前最常采用的制备方法主要是: 复分解法^[32, 60]、微乳液合成法^[61-63]和碳化法^[64]。

近年来, 新发展起来的微流控技术以及被尝试用于球霰石的合成^[25-26]。目前, 以微流控技术为基础的新兴跨学科策略, 处于实验室方法的最前沿, 也是生产纳米和微米颗粒的一种独特方法。微流体技术具有重复性高、批次间差异小、颗粒特性精确控制、易于放大等先进特性。虽然该技术的应用还面临着一定的挑战, 但是随着研究和应用实践的深入, 该项技术会在不久的将来, 在球霰石的合成方面大放异彩^[65]。

2 球霰石的载药研究

球霰石具有丰富的孔隙、较大的孔容和较大的比表面积, 可以很好地进行表面及内部携带, 具有

较高的携带量, 并且内部携带的方式可以对蛋白质类及易失活的药物起到保护作用。除了单纯使用球霰石作为载体外, 近些年来, 球霰石载药的研究有了新的推进, 主要从以下3个角度进行。a. 通过表面修饰的方法开展球霰石的载药研究。通过添加表面活性剂, 作为一种引导剂参与反应过程, 以此合成具有一些特殊性能的球霰石, 以此达成高携带性能的目的。b. 改变合成条件实现高装载。不添加任何活性剂, 只改变球霰石的合成环境, 凸显球霰石自身性能, 提高了球霰石载药能力。c. 引入共装载策略互补增强球霰石载药性能。通过添加化学试剂, 并与球霰石进行共沉淀, 形成无机-有机或者无机-无机混合载药体系, 来研究球霰石的载药性能。

这些方法不仅提高了球霰石的携带能力, 也不同程度地增强了球霰石的稳定性、分散性, 并在某些合成中使球霰石具备了pH敏感性等性质(表2)。这些研究提升了球霰石的载药效果, 体现在多个方面, 比如装载量提升、装载种类增加、保护时间增长、运输效率上升等。装载量的提升一般

是通过提升球霏石的表面积来实现^[11, 66]，但是通过改变球霏石载体的带电属性也可以提升对一些特定药物的载药量^[67]。装载种类的提升可通过改变载体所带电荷来实现。一般来说，通过表面修饰或者共装载之后，球霏石的电性会发生一定程度的改变，有利于极性药物的装载。而保护时间则可通过

在球霏石表面进行多层包覆^[68]、共装载^[69]、表面修饰^[67]等方式进行加强。如Luo等^[70]使用基于聚乙烯亚胺（PEI）制备的CO₂加合物作为CO₂源和球霏石矿化的模板，生成了PEI-CO₂@CaCO₃胶体颗粒，该纳米颗粒在水溶液中可稳定存在8个月之久。

Table 2 Comparison of drug loading properties of vaterite
表2 球霏石载药性能比较

载体材料	装载药物	载药量/载药效率	特殊处理	载药性能量化比较
PSS修饰球霏石 ^[67]	Lys	95%	聚（4-苯乙烯磺酸钠）（PSS）修饰	用PSS、EGCG和肝素修饰球霏石大大提高了Lys负载效率，分别达到95%、82%和58%
球霏石 ^[71]	DOX	65%	将球霏石组合成碳纳米片，利用其高能晶面来吸附大量的药物	结果显示出很高的DOX负载量（65%），是2015年以前最好的球霏石负载量的8倍
球霏石 ^[45]	SOD	240 mg/g	在pH8.4的Tris缓冲液中合成	在pH8.4的Tris缓冲液中合成后载药量为240 mg/g，而在pH 10.3的纯水中合成后载药量为150 mg/g
球霏石 ^[72]	Cy7-BSA	10.3%	不同尺寸的球霏石	在最小尺寸为0.65 μm的颗粒上获得的负载量最高，为10.3%，而尺寸为1.35和3.15 μm的颗粒分别为1.5%和0.88%
球霏石 ^[73]	过氧化氢酶	203 mg/g	两种不同方式合成的晶体	预形成晶体：1 g 晶体载药量为（35±2）mg；共合成晶体：1 g 晶体载药量为（203±5）mg
球霏石 ^[66]	Rh-6G	0.12 mg/g, (12±1) %	不同尺寸的球霏石	随着球霏石尺寸的增加，Rh-6G颗粒的负载量呈减小趋势，最小颗粒（（0.6±0.2）μm）的负载量（LC）最高，每10 mg球霏石的负载量约为1.2 μg，对应的载药效率为（12±1.0）%
球霏石 ^[74]	BSA-RITC	13.5%	加载MNP后的冷冻诱导法	冻结诱导负载（FIL）方法允许更多的磁铁矿吸附到球霏石微粒中。FIL方法吸附的BSA-RITC（13.5%）量是吸附法（3.7%）和共沉淀法（3.6%）的4倍
蚕丝-球霏石水凝胶 ^[75]	DOX	96.4%	球霏石微球和丝纳米纤维水凝胶组成协同载体	药物的负载效率大于96%，热处理对药物负载能力没有负面影响

TC：四环素（tetracycline）；PCC：磷酸盐碳酸盐复合材料（phosphate/carbonate composite）；PSS：聚（4-苯乙烯磺酸钠）（poly（sodium 4-styrenesulfonate））；Lys：溶菌酶（lysozyme）；EGCG：表没食子儿茶素没食子酸酯（epigallocatechin gallate）；DOX：阿霉素（hydroxydaunorubicin）；SOD：超氧化物歧化酶（superoxide dismutase）；Cy7-BSA：菁7 NHS酯和牛血清白蛋白偶联物（cyanine 7 NHS ester-bovine serum albumin）；Rh-6G：罗丹明6G（Rhodamine-6G）；BSA：牛血清白蛋白（bovine serum albumin）；MNPs：磁铁矿纳米颗粒（magnetite nanoparticles）；BSA-RITC：牛血清白蛋白-罗丹明B异硫氰酸酯（bovine serum albumin-rhodamine B isothiocyanate）；FIL：冻结诱导负载（freezing-induced loading）。

2.1 表面修饰影响球霏石载药能力

对球霏石进行表面修饰能加强或增加一些重要功能，从而提高载药能力。Peng等^[76]使用壳聚糖和海藻酸盐对球霏石进行多层包覆后，降低了其对生理环境的响应，从而减少了药物在运达患处过程中的损失，也减少了药物对正常组织的毒副作用。使用阴离子交换法可以对球霏石表面进行修饰，Yukhajan等^[11]通过磷酸盐阴离子交换法在球霏石表面制备磷酸盐/碳酸盐复合材料，该复合材料由致密的纳米多孔网络组成，具有较大的表面积和孔

的容积，这些性质提高了它对药物的吸附能力。而Choukrani等^[67]则通过在球霏石表面覆盖一层多聚物，使之可更好地运载蛋白质。若用于修饰的聚合物带有羧基则可使球霏石颗粒的稳定性有较好的提升，如羧甲基纤维素的使用使得其稳定性可长达5个月以上；若修饰的聚合物带有磺基（如肝素、聚（4-苯乙烯磺酸钠）等），可使球霏石载体对蛋白质的吸附能力提升数倍（图4a~c）。此外，Mohd Abd Ghafar等^[12]将碳酸钙经过表面BS-12功能化修饰，以及净化工艺处理，使其形态、表面特性得

到改善, 得到了均一、尺寸较小, 且具有 pH 敏感性的球霏石, 表现出良好的载药能力, 并可以进行

pH 调控的药物释放。

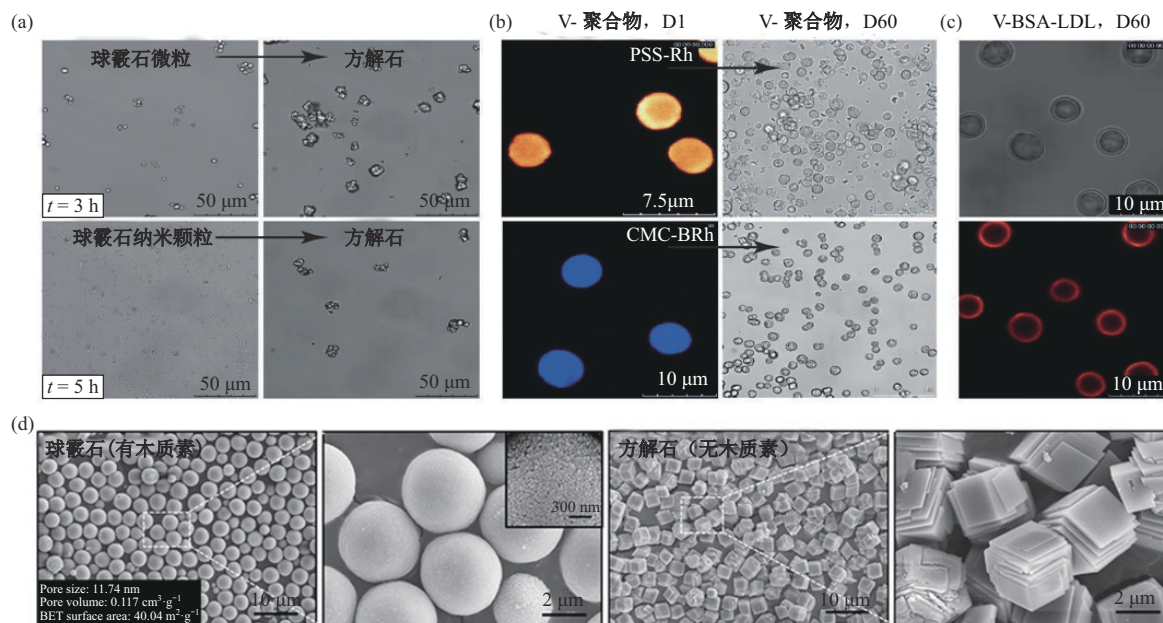


Fig. 4 Improved stability of vaterite [67, 69]

图4 球霏石稳定性的提升 [67, 69]

(a) 球霏石微粒和纳米颗粒在Tris缓冲液 (0.15 mol/L, pH 7.5) 中孵育后转化为方解石。(b) 左图为用罗丹明标记的聚(4-苯乙烯磺酸钠) (PSS-Rh) 或蓝色罗丹明改性羧甲基纤维素 (CMC-BRrh) 合成的球霏石微粒; 染料显示聚合物在颗粒内部的均匀分布。右侧是修饰颗粒在Tris缓冲液 (0.15 mol/L, pH 7.5) 中孵育60 d后的图像。(c) 在Tris缓冲液中孵育60 d后, 加载BSA并涂有聚(2-甲基丙烯酰氧基乙基三甲基溴化铵) (PAOET) /CMC-Rh的球霏石的共焦图像。(d) 方解石相 (右, 不含木质素) 和球霏石相 (左, 含2 g/L木质素) 的SEM图像。

2.2 合成条件影响球霏石携带能力

调整合成条件及制备过程可以改善球霏石的携带性能。Binevski 等^[45]通过改变合成微环境, 在Tris缓冲液中进行球霏石的合成, 在内部结构没有发生改变的基础上提高了球霏石的合成量, 而且能吸附更多的超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) (图5b)。研究显示, 该方法不但保护了酶的活性, 还可以使眼部给药达到更高的药物浓度, 提升疗效。

球霏石的携带能力还和其形态有关, 球霏石表面积的变化能对其装载量产生影响。如Huang等^[66]在低温下合成的粒径较小但总表面积增加的小球霏石在与细胞共培养时, 表现出更强的相互作用行为。Balabushevich等^[77]在合成中引入了黏蛋白, 利用黏蛋白和球霏石制成的混合微球作为糜蛋白酶输送的载体。载体的平均孔径从25 nm减小到8 nm。黏蛋白还可以延缓球霏石重结晶成无孔的方解石, 提高黏蛋白微球在储存稳定性, 使温度升高引起的糜蛋白酶失活显著减少, 提高了运输效率。

有学者在不加入其他任何化学物质的情况下, 将球霏石组合成纳米片, 利用其高能晶面来吸附大量的药物, 从而防止表面残留的基团影响药物的吸附与释放^[71]。

碳酸钙的携带还可能受电荷量改变的影响。通过混合等摩尔浓度的CaCl₂和Na₂CO₃合成的经典CaCO₃球霏石微粒, 其Zeta电位通常为0上下, 从弱正值 (+5 mV) 到弱负值 (-13 mV) 不等, 这有利于过氧化氢酶、胰岛素、鱼精蛋白、抑肽酶、牛血清白蛋白、溶菌酶和阿霉素等酶的装载^[78]。Gusliakova等^[72]利用Cy7标记球霏石进入肺部进行观察, 发现球霏石可以与肺表面活性物质的成分相互作用形成包衣, 从而能减少药物溶出率, 保护了药物, 提高了运输效率。而且, 更小粒径的球霏石能够进入肺的更底部, 具有更好的运输效率。

球霏石可以携带多种活性物质, 可以包覆聚电解质, 调节与生物材料的相互作用。Vikulina等^[73]通过吸附或共合成两种方法有效地将过氧化氢酶装载到球霏石中, 携带量高且可以保护酶不因局部

pH和活性化合物络合等外部不良因素而失活变性等(图5a)。比较表明,共合成法需要大孔径的球霰石颗粒,其中携带的过氧化氢酶不能通过一次洗涤有效地洗出,而吸附法携带的过氧化氢酶在晶体内部留存的占比较少,一次洗涤会导致过氧化氢酶释放,运输效率不高。

2.3 共装载互补增强球霰石载药能力

球霰石通过与水凝胶复合,能表现出良好的载药性能:合成产物呈均一、单分散的水凝胶态,能够对细胞和药物进行可控的微米或纳米级装载^[42]。球霰石与丝素纳米纤维水凝胶进行复合,不仅弥补了球霰石在水中分散性差的缺陷,还增加了对阿霉素(doxorubicin, DOX)的装载与运输,进而提高疗效(图5c)。而且球霰石能在丝素纳米纤维水凝胶中能均匀分布一个月以上,还能在弱酸性的条件

下减少药物的释放(图6b)。可见,球霰石和丝素纳米纤维能够通过简单的结合方式达成更好的载药效果^[75]。Wang等^[69]利用木质素诱导球霰石合成,提高了球霰石的稳定性与均一性(图4d),并通过 α 酮戊二酸光敏法表明其所载药能够在较长时间内保持高活性。Czaplicka等^[79]在球霰石的合成过程中通过加入海藻酸盐水凝胶和0.05 mol/L的鼠李糖,使球霰石的得率提升,同时使其比表面积和孔体积增加。Peng等^[76]在球霰石的制备过程中掺杂了羧甲基纤维素,使载体呈现负电,能吸附并装载带正电的药物。因为某些药物分子可能会对载体的形状和孔径尺寸有一定要求,Trushina等^[78]将聚苯乙烯磺酸盐用于球霰石和姜黄素的共沉淀合成,得到了小至500 nm的球霰石,并提升了对姜黄素的装载力。

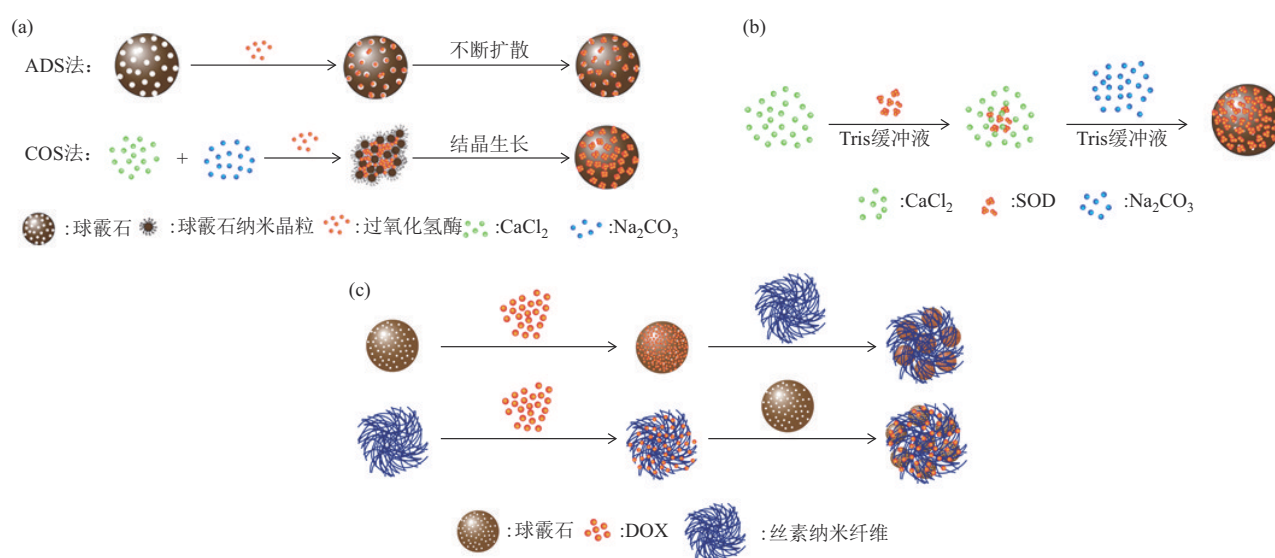


Fig. 5 Methods of synthesis and drug loading on vaterite

图5 球霰石合成及药物的装载方式

(a) 丝素纳米纤维与球霰石共装载形成有机-无机混合载药体系的装载程序;(b) Tris缓冲液中 CaCl_2 与 Na_2CO_3 的合成装载程序;(c) 球霰石合成与装载同时进行(上)与分开进行(下)的区别。

3 球霰石的控释性能

球霰石作为一种药物递送载体,因其自身的化学组成及结构而在药物释放中有极大优势,其自身在中性温和条件下即可促发释放,而且具有一定的持续释放的特点,其溶解产物是简单的离子,其中的钙离子属于生物体本身重要的组成成分。在不采取任何措施的情况下,球霰石对于内部携带物与表面携带物主要以扩散的形式释放,不过,靶向性和控释性较差,药物递送效率不理想。就此,很多科

学家针对球霰石的控释展开研究。由文献调研可知,可以通过调整合成方法改变自身形貌、粒径、孔径等来影响球霰石的溶解及药物释放过程,也可通过表面修饰为球霰石添加一些敏感触发因素及靶向特点等,来实现控释以及靶向性的效果。这些研究都将推动球霰石未来在医药领域的应用。

3.1 通过调整合成方法实现控释

在制备球霰石载体时,合成方法、温度、表面活性剂的种类与浓度及比例都影响着球霰石的晶形貌和尺寸,进而影响控释的性能。表3总结了不

同合成方法及对球霏石控释能力的影响, 并进行了比较和分析。比如, 采用瞬时纳米沉淀法合成时, 通过添加表面活性剂对球霏石的制备进行调控, 使所得球霏石能够在较长时间保持恒定的药物释放速率, 虽然后期速率发生改变, 但能够快速达到并保持恒定速率。这既有效延长了药物的释放周期, 也使其具有了减少初期爆发性释放的优势。采用瞬时纳米沉淀法还可以减小晶体大小以达到在不增加药物初始浓度的情况下加快药物释放速率^[80]。

此外, Yan 等^[81] 通过计算得出, 当Ca²⁺与甘

氨酸的摩尔比为 1 : 5, 反应时间为 11.5 min, pH 值为 7.5 时, 可以制备得到几乎单分散的球形球霏石。赖氨酸、天冬氨酸、苏氨酸和甘氨酸为稳定剂, 都能有控制效果, 得到近乎单分散的球霏石。而 Orme 等^[82] 在用天冬氨酸辅助球霏石合成的研究中, 更进一步指出氨基酸残基通过特异性地结合, 产生单个氨基酸对映体特有的方向特异性结合能, 导致手性修饰的球霏石结构, 从而改变药物在球霏石表面的吸附与解吸。

Table 3 Controlled release capabilities of vaterite under different synthesis approaches
表3 不同合成方法所达成的球霏石控释能力

载药体系	携带的药物	优势	不足	独特创新处
聚乙二醇球霏石复合微凝胶 ^[14]	成骨细胞	机械性能可调; 水凝胶任何形状精确可控; 可作为可靠的骨组织再生支架	在人体正常弱碱性的环境下, 药物释放较少, 不利于骨的再生	包裹高度相容的球霏石和成骨细胞, 形成可降解的微凝胶, 用于骨形成和组织再生
丝素纳米纤维球霏石复合水凝胶 ^[75]	DOX	具备pH敏感性, 有可控释放的能力	进一步的控制药物释放行为更加困难, 且药物释放曲线不平稳	两种纳米材料优势互补, 提高携带能力、稳定性和在水中的分散性
球霏石型碳酸钙纳米片 ^[71]	DOX	具有抑制初始爆发释放的特性并实现可持续释放, 具有长期的化疗疗效	无添加剂使球霏石高能晶面难以暴露, 但添加剂容易残留基团阻碍高能镜面的装载和释放	不添加任何添加剂, 只利用球霏石暴露的高能晶面来实现高装载能力
Cy7标记的球霏石 ^[72]	Cy7	可以与肺衬里液的成分相互作用形成包衣, 减少药物溶出, 提高运输效率	需要较小的球霏石	在运输过程中, 与细胞本身的成分进行作用来提高运输效率
球霏石 ^[45]	SOD	在Tris溶液中进行制备, 在球霏石制备中加入SOD提高载药率	持续释放能力较差, 只能持续1 d	在合成过程中, 不改变球霏石结构的前提下, 改变合成环境和装载程序, 以提高载药率并保护酶活性
球霏石 ^[73]	过氧化氢酶	携带量高且可以保护酶生物活性; 共合成可以保持过氧化氢酶不易散失	共合成法需要大孔径球霏石; 吸收法不能很好的保持过氧化氢酶含量, 容易散失	
BS-12球霏石 ^[12]	酮洛芬	球霏石尺寸均一、较小, 具有pH敏感性	包封效率百分比高但装载能力低	发现贝壳类材料可能具有减缓药物释放的能力, 并可以减缓药物对细胞的直接毒性作用
脂质包覆的多巴胺球霏石 ^[83]	DIR-DOX-Gd	具有pH响应性, 联合化疗和光动力治疗有效抑制肿瘤生长	合成的碳酸钙的其他晶型成分较高 (10%), 影响药物释控	开发双功能探针在体内利用近红外荧光和体内成像实时跟踪体内药代动力学
apt-球霏石 ^[84]	DOX	具有pH响应性, 降低了对非癌细胞的非特异性杀伤; 具有主动靶向性	药物控释能力较弱	可特异性结合细胞, 对靶向癌细胞具有选择内化作用
PS-球霏石 ^[85]	光敏剂	球霏石微粒尺寸均匀; 无聚集; 具有多孔结构	合成的碳酸钙能在XRD下发现其他晶型成分, 影响药物释控	包封光敏剂进行光动力治疗, 且无光条件下对细胞系无杀伤作用

DOX: 阿霉素 (hydroxydaunorubicin); BS-12: 十二烷基二甲基胺乙内酯 (dodecyl-N,N-dimethylglycine); apt: 核酸适配体 (aptamer); Tris: 三羟甲基氨基甲烷 ((hydroxymethyl) aminomethane); SOD: 超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase); DIR-DOX-Gd: 1,10-二十八烷基-3,3,30,30-四甲基三碳氰碘 (DIR, 1,10-dioctadecyl-3,3,30,30-tetramethylindotricarbocyanine iodide); Gd: 钆 (gadolinium); PS: 光敏剂 (photosensitizer); ClAlPc: 氯铝酞菁 (chloro-aluminum phthalocyanine)。

3.2 通过表面修饰实现pH敏感性控释

球霰石具有表面化学特性,易于对其表面进行修饰^[86],从而使其不仅有药物携带能力,而且对药物的稳定、避免不必要的释放以及药物控释都具有非凡的意义。生物体内的酸碱微环境在病理条件下会发生改变,这启发了科学家研究球霰石的pH敏感性控释修饰。

常见的pH响应性的酸性基团包括羧基、磺酸基、磷酸基和硼酸基4种基团^[87]。这种弱酸性基团在酸性条件下接受质子,并在中性或碱性条件下释放。具有这种基团的聚合物会发生溶胀或消溶的现象,或者使这些聚合物表面及其颗粒的亲、疏水特性发生变化。而含有弱碱型基团的聚合物是一种可以在pH值为7~11时发生离子化或去离子化的pH响应性聚合物,氨基位于其侧链中。这些基团在低pH值条件下通过形成聚电解质来接受质子,并在碱性条件下释放质子^[87]。常用的pH响应性单体通常都含有可聚合的双键,因此,含有乙烯基的pH响应聚合物的聚合方法是非常多的,例如自由基聚合、阳离子聚合、阴离子聚合、鸟苷三磷酸(guanosine triphosphate, GTP)、原子转移自由基

聚合(atom transfer radical polymerization, ATRP)、氮氧化物介导的聚合(nitroxide mediated living radical polymerisation, NMP)和可逆加成-断裂链转移(reversible addition-fragmentation chain-transfer, RAFT)。其他pH响应聚合物是含有其他的功能性官能团的聚合物,例如咪唑^[88-90]、哌嗪^[91]、吡咯烷基^[92]和吗啉基^[93-94]等。

聚丙烯酸作为一种阴离子聚合物能固定含有氨基的生物分子,提供静电和空间排斥来避免颗粒聚集。因此采用聚丙烯酸可以发挥稳定剂作用,不但稳定药物载体,也能实现在细胞内酸性环境下的药物释放^[95]。Ma等^[83]利用脂质包裹的球霰石载送各种药物来进行化疗联合治疗,从而抑制癌细胞的生长。这样的球霰石不仅携带能力得以提高,并且具有pH响应型控释(图6b)。Kulsoom等^[96]采用球霰石在植物水凝胶中的生物矿化形成球霰石-椴栲籽水凝胶,该水凝胶除了具备高携带量和高包封率,而且由于葡糖糖醛酸残基羧基在酸性介质中的质子化会发生膨胀,从而使药物在介质中溶解且能够缓释。Ferreira等^[97]论述了用PSS修饰合成的负载银纳米粒子(AgNP)的球霰石杂体在弱碱性、

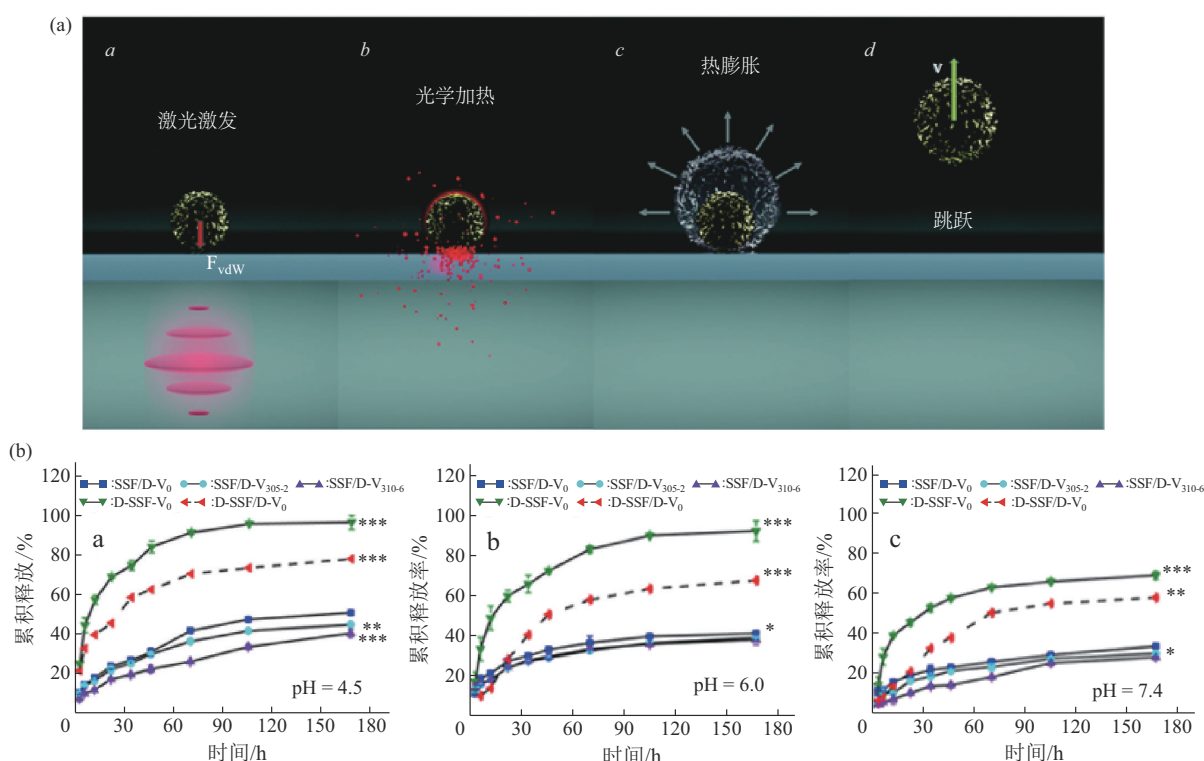


Fig. 6 Controlled release of vaterite^[75, 98]

图6 球霰石的控释^[75, 98]

(a) 光热跳跃的阶段, a: 激光激发, b: 光吸收, c: 热膨胀, d: 跳跃。过程a~d在皮秒时间尺度内并行发生。(b) SNF/D-V₀、SNF/D-V₃₀₅₋₂、SNF/D-V₃₁₀₋₆、DSNF/V₀和D-SNF/D-V₀系统在不同pH条件下的DOX释放情况。

碱性环境下不释放 AgNP, 而在 pH5.0 时, 杂交体重结晶, 立即爆发释放 (AgNP 释放率超过 90%), 实现在酸性条件下的靶向药物释放。

3.3 通过表面改性实现光敏性控释

借助激光照射来触发药物释放是另一个调控球霰石载体控释的途径。一般是将各种涂层添加到球霰石中进行表面改性, 实现光敏性控释。这一方法的使用, 可以更为精确地递送药物, 并使得药物在指定点释放, 从而减小药物对其余细胞和组织的影响。

目前, 较为多见的是用纳米颗粒进行修饰, 控制表面成分, 使之成为激光照射的能量吸收中心, 球霰石热膨胀, 进而驱动药物释放^[99]。Kislov 等^[98] 对此提出了一种球霰石纳米胶囊的光热无针注射法。球霰石纳米颗粒在 50 mW 激光功率的飞秒脉冲照射时, 温度可达到 160°C, 导致热膨胀-晶格的可逆变形。基于球霰石材料所具有的这种异常光热膨胀现象, 利用激光诱导粒子快速变形产生跳跃 (图 6a), 从而使得球霰石携带药物加速向靶点移动^[98]。除了形成胶囊形式之外, Gilad 等^[100] 还提出用金纳米修饰球霰石表面, 形成一个纳米气泡来调节光吸收的能力, 以控制其在溶液中的温度, 进而控制药物释放的目的。无论是以胶囊还是气泡的形式, 其都是通过控制球霰石表面纳米修饰的浓度来控制光学性质, 从而克服球霰石与环境相互作用出现的药物不受控制泄露的问题。而在金属纳米中, 这种加热效应对金属纳米颗粒、Au 形成的粒子更为强烈, 也更适合用于分子成像和光热癌症治疗^[68]。除纳米粒子外, 也可将量子点掺入球霰石中, 凭借其良好的光吸收特性及较高的消光系数, 以较小的厚度吸收足够的光能, 实现球霰石的光热膨胀, 达到光敏感性的控释^[101]。

3.4 通过纳米修饰实现磁敏性控释

基于金属纳米颗粒的特性, 经修饰过的球霰石在电磁辐射的作用下, 也可以产生一定的热量, 从而对药物的释放起到一定的调控。这为研究通过纳米修饰球霰石来实现磁场控制药物精准释放提供了新的思路和方法。并且, 从磁性理论上来看, 不同的金属和金属氧化物表现出不同形式的磁性, 并以

不同的方式对磁场做出的反应可以是吸引 (顺磁性) 或排斥 (抗磁性)^[102]。对于超顺磁性材料, 例如磁性纳米颗粒, 在外加磁场下发生自发磁化和退磁。金属纳米的这种磁化和磁热效应, 可以在控制药物释放上进一步加以利用。

Walsh 等^[103] 研究了用微波吸收超顺磁性磁铁矿纳米粒子, 使磁铁矿纳米颗粒均匀装饰球霰石, 合成独特的多孔球霰石/磁铁矿复合晶体与开放的纳米结构, 并指出直径小于 14 nm 的磁铁矿颗粒在磁场强度较低时产生的热量大于较大颗粒, 使得球霰石药物释放更加精准。Choukrani 等^[13] 则是利用氧化铁纳米颗粒 (INOPs) 的高加热能力, 开发了一种高度生物相容的超顺磁性多孔亚微米球霰石颗粒 (PMVP), 在保存球霰石对 H⁺ 敏感的同时, 增加了其电磁敏感性, 并可通过施加合适的交变磁场 (AMF) 来优化 PMVP 磁热释放药物所需的温度。而这种使用交变磁场加热金属修饰物的可行性, 目前在放大模型上已得到肯定, 但对于具体组织还需对 AMF 的强度和频率进一步研究, 以便达到球霰石最佳加热温度^[104]。Zhao 等^[105] 提出了一种新的超顺磁性碳酸钙粒子的设计, 在药物与金/DNA 纳米颗粒共运输的同时, 让球霰石在不加稳定剂的水溶液中具有有良好的稳定性, 同时超顺磁性允许通过外部磁场对球霰石进行远程操纵和靶向, 实现药物多阶段递送, 提高治疗效果。

4 球霰石载体在细胞水平及动物水平的实验验证

4.1 球霰石载体在细胞水平的实验验证

球霰石载药系统是近些年来的尝试, 其细胞内或动物体内的载药及控释性能可能和理论或模拟实验有出入。所以在进行临床应用前, 对其进行细胞实验和动物实验, 了解其载药、释放的过程和机理, 以及材料本身的生物相容性等尤为重要。

细胞实验通常采用对照实验, 设立空白对照组、空载颗粒组、载药颗粒组、直接药物组等进行实验, 通过对各组细胞活力计算, 以此来判断球霰石的细胞毒性、药物载药能力、是否提高药物治疗等结果 (表 4)。

Table 4 Studies of drug carry and loading of vaterite in cell experiments

表4 球霏石载药及控释的细胞水平研究

载药体系	药物	细胞实验	结果	不足
聚乙二醇球霏石复合微凝胶 ^[14]	成骨细胞	用微流控实验, 根据成骨细胞中是否含球霏石进行分组测定细胞活力 (图7a)	对成骨细胞活性无抑制作用, 甚至还有促进作用	在人体正常弱碱性的环境下, 药物释放较少, 且随着时间的增加, 分散的细胞最后会长成更大的细胞团, 从而减少促进生长的作用
丝素纳米纤维球霏石复合水凝胶 ^[75]	DOX	通过对照实验, 以人乳腺细胞为实验对象, 以游离的DOX为对照, 在DOX浓度恒定情况下, 用3种不同处理方式的DOX进行对细胞死亡率的测定	结果显示 (图7b) 无药物组 (SNF/V ₀) 细胞依旧保持高活力, 表明该载体对人乳腺癌细胞具有优良的生物相容性。D-SNF/V ₀ 组释放速度最快, 并且释放的药物达到与游离药物相似的抑制效果	进一步的控制药物释放行为更加困难, 而且在实验中无法去除游离的DOX, 导致丝素纳米纤维水凝胶的释放速率明显偏高, 实验结果有明显误差
球霏石型纳米片 ^[71]	DOX	用MTT实验, 游离DOX、裸露的球霏石、装载有DOX球霏石对HepG2细胞进行实验, 测定细胞活力与荧光反应	纳米片对HepG2细胞无毒害作用, 且可以提高DOX的细胞杀伤效果。利用强烈的红色荧光反应证实了是DOX引起的杀伤作用	文中未讨论
BS-12球霏石 ^[12]	酮洛芬	用MTT试验, 不同浓度的BS-12球霏石纳米粒子、载有酮洛芬赖氨酸盐类药物的球霏石对细胞进行实验, 并在24 h内间隔相同时间, 进行细胞毒性测定	测定结果显示该纳米粒子可以在药物释放初期产生滞留作用, 并可以减缓对细胞的直接毒性作用	包封效率百分比高但装载能力低
脂质包覆的多巴胺球霏石 ^[83]	DIR-DOX-Gd	用MTT试验, 游离DOX与装载有DOX的球霏石在不同pH条件下进行了荧光测定 流式细胞术分析: 在不同pH值下, 对不同载体进行摄取实验并测算细胞死亡率	DOX在碱性条件下有更强的荧光和杀伤作用, pH对细胞内化的影响很小 DOX在碱性条件下化疗杀伤作用更强, 且IC ₅₀ 远小于酸性游离DOX	仍未解决弱碱性药物在弱酸性环境下药效减弱的问题
apt-球霏石 ^[84]	DOX	用细胞毒性实验, 分别用游离DOX和apt-DOX-CCNs处理靶向标记CEM细胞和非靶标Ramos细胞, 并测算细胞系细胞活力	得出对靶向细胞, 载药粒子比同浓度游离DOX有更强的细胞毒性作用。且无载药的apt-CCNs对细胞系无影响, 表明该细胞系低细胞毒性	低pH值下半衰期较小, 说明释药较快, 药物控释能力较弱
PS-球霏石 ^[85]	亚甲基蓝	用台盼蓝细胞活力测定, 表明用化合物MB-负载的球霏石微粒进行的PDT显著降低了感染细胞的活力	细胞活力显示MB-球霏石具有杀利什曼活性以及内化和影响巨噬细胞内的利什曼原虫前鞭毛体的能力	高浓度的MB在黑暗中对巨噬细胞 (无论是否感染) 都有毒性, 但需要经过处理后才能无毒

DOX: 阿霉素 (hydroxydaunorubicin); MTT: 噻唑蓝 ((4,5-dimethylthiazol-2-yl) -2,5-diphenyltetrazolium bromide); PDT: 肿瘤光动力疗法 (photodynamic therapy); apt: 核酸适配体 (aptamer)。

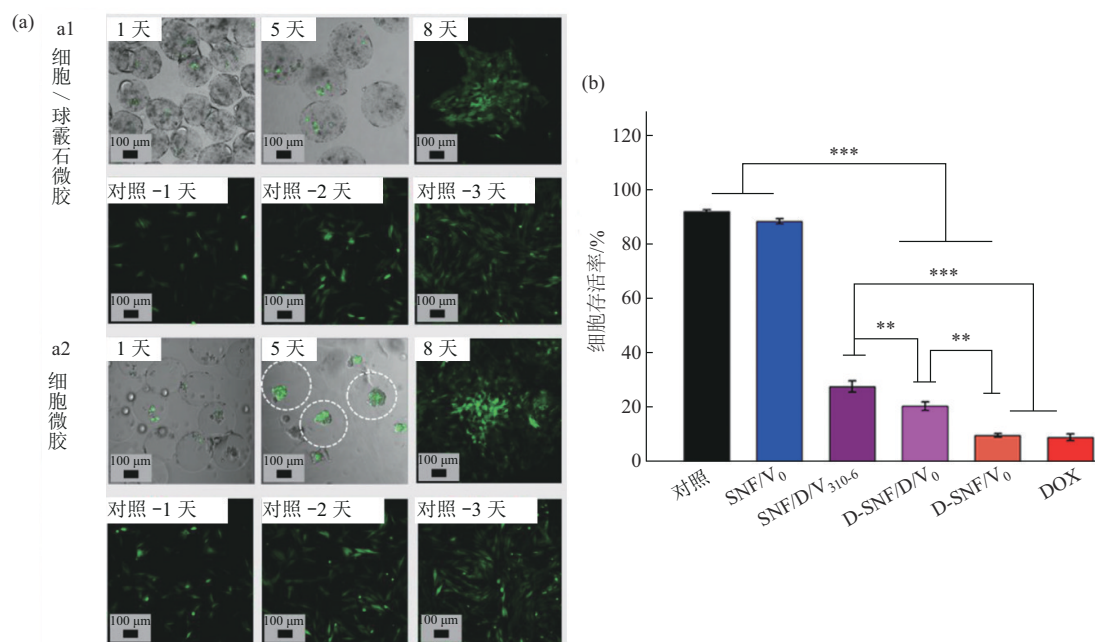


Fig. 7 Cell experimental study on drug delivery system of vaterite [14, 75]

图7 球霏石载药体系的细胞实验研究 [14, 75]

(a) 细胞在含和不含球霏石的微凝胶中的活力测定。a1: MG-63 GFP细胞包封在10 K/2K型含球霏石的微凝胶中, a2: 在10K/2K型微凝胶中, 但没有进一步的球霏石颗粒包封。(b) 测定在球霏石-丝水凝胶和负载DOX的球霏石-丝水凝胶中培养的人乳腺癌细胞 (MCF-7) 的活力。

表4中列出的实验结果表明, 球霏石作为纳米药物递送系统的载体材料, 展现了其优异的生物相容性、优良的携载和缓释能力, 具有在纳米药物递送系统应用中的可行性。

4.2 球霏石载体在动物水平的实验验证

通过细胞实验所获得的那些毒性低、载药能力优良的组别可进一步进行动物实验。通过观察荧光标记的信号强弱、实验动物的生长发育程度或者实验动物肿瘤细胞的增殖速度, 以此判断球霏石在体内是否依旧保持着相关的优良特性, 是否具有更多临床应用潜力。

Xu等^[106]用球霏石载体携载了DOX以及奥沙利铂前药(Pt(IV))并用PEG包裹, 构建成DOX-Pt(IV)-CaCO₃-PEG药物递送体系。小鼠实验表明, 该载药体系能更好地实现动物体内的载药, 以及pH敏感性释放。与单独给药相比, 有更好的药物动力学, 更持久的血液循环, 以及疗效, 而且载体稳定且生物相容性好(图8a)。进一步, Ma等^[83]利用球霏石载体不但实现装载、控释, 而且还实现了实时可视化及治疗应用。Ma用球霏石-多巴胺构建的载体, 成功装载了DOX、DiR及Gd³⁺, 从而在

小鼠体内观察到了光热转换效应, 并有T₁ MRI信号, 进而可以进行近红外观测以及MRI观测。当携载了化疗药或光热剂后, 可以发挥治疗效果除了常用的化疗药被携载控释外, 利用声动力治疗原理, 用球霏石载体装载声动力剂也开展了研究, 从细胞水平以及动物实验水平证实了球霏石作为载体的积极价值和临床应用潜力(图8b)^[107]。更多面向临床的研究也在被进行, 最近, Chen等^[108]发现, 载体系统中有球霏石存在时, 不但能将所载的抗癌药物递送到肿瘤区域, 而且能对抗肿瘤微环境影响, 更好地抑制肿瘤生长。这一结果在兔子动物模型中得到验证(图8c), 有望解决目前肝癌动脉化疗栓塞(TACE)治疗过程中的问题。

上述动物体内实验研究表明, 球霏石提高了纳米粒子在体内运载药物的携载性能, 进而提高了疗效。并且各种球霏石复合材料在短期内不会对动物身体产生不良影响, 能够保持正常的身体各项指标。

通过细胞实验和动物实验表明: a. 球霏石并没有明显的细胞毒性或者机体副作用; b. 其载送药物的治疗效果要好于无载体的药物治疗; c. 球霏石载

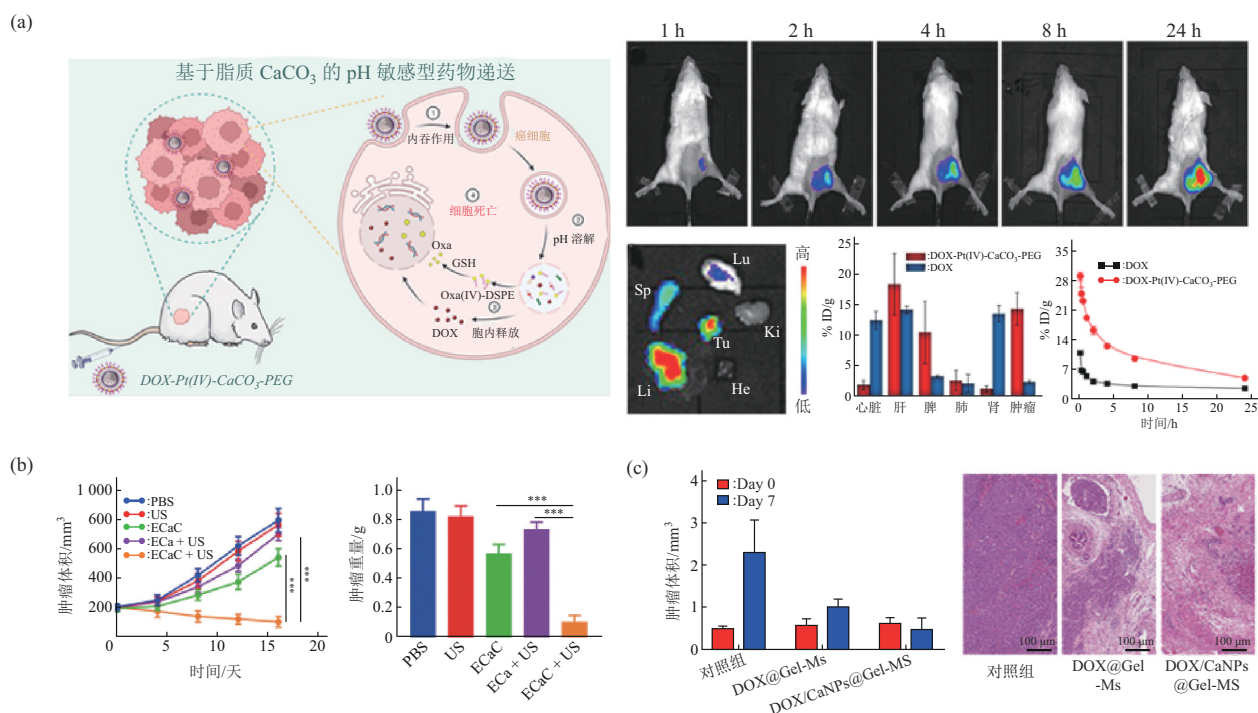


Fig. 8 Animal experimental study on the drug delivery system of vaterite [106-108]

图8 球霏石载药体系的细胞实验研究 [106-108]

(a) pH敏感球霏石多巴胺载体体系的小鼠体内药物分布。(b) 球霏石载药体系与单独给药的肿瘤体积(左)及重量(右)的比较。(c) 治疗前与治疗7 d后肿瘤体积变化及治疗7 d后的HE染色结果。

送药物可以与多种治疗方式协同治疗。这为球霏石的进一步发展以及日后在临床上作为一种多孔药物载体的使用有了一定的基础。

5 球霏石作为药物载体的其他效用

作为药物载体,球霏石不仅能够提高药物的递送效率,实现控释,还可以和多种治疗方式协同,提高疗效。激光照射、超声波、热力学等原理都是近些年引入的相关尝试,从而进行光动力治疗、声动力治疗、热化疗等。

5.1 光动力治疗 (photodynamic therapy, PDT)

一些光敏剂不溶于水,可以用球霏石携带光敏剂递送至靶部位,然后通过激光照射激活光敏剂,利用其光毒性杀死靶细胞,进行光动力治疗。如Zhong等^[109]用球霏石装载疏水修饰的青蒿琥酯(hydrophobic-modified, hAS)与聚多巴胺,当PDA被近红外光照射而产生的热量促进了hAS的活性氧类(ROS)产生,从而精准杀伤癌细胞。类似的,Marmo等^[85]利用亚甲蓝(MB)作为光敏剂对球霏石进行包封应用于利什曼病的光动力治

疗,拓展了治疗方式。

5.2 声动力治疗 (sonodynamic therapy, SDT)

与光动力治疗相似的逻辑,通过构建具有特殊性质的球霏石载药体系,运送声敏剂至靶部位,通过具有比激光更高穿透性的超声波,促使声敏剂发生声化学反应,从而高精度、高深层组织穿透性地破坏机体病灶部位。通过在反应环境中加入球霏石,解决了声动力治疗中声敏剂水溶性差的问题。如Li等^[107]设计了由外泌体膜修饰的球霏石载送声敏剂姜黄素(curcumin, Cur),减少免疫系统的清除,同时增加了Cur在水环境下的溶解度,并在肿瘤部位降解释放Cur,实现稳健的声动力治疗。但是,上述方法治疗效果受到缺氧肿瘤微环境和声敏剂量子产率低的限制。因此,Tang等^[110]设计了一种将铂纳米粒子和 CaCO_3 纳米粒子结合在一起,具有缺氧肿瘤微环境响应的 CaCO_3 @Pt-TiO₂纳米复合材料,以放大癌细胞中的氧化应激,用于癌症声动力免疫治疗。这种方法通过钙离子超载引起的免疫原性细胞死亡,引发抗肿瘤免疫反应并重建肿瘤免疫微环境,这又成了新的研究方向。

5.3 热化疗 (thermochemotherapy)

除了与光动力治疗与声动力治疗联合外, 球霏石也可与热化疗进行协同治疗。Choukrani 等^[13]利用球霏石颗粒的高携载性能, 携载具有磁性的纳米四氧化三铁制备了一种 pH 敏感型超顺磁性多孔亚微米球霏石颗粒 (PMVP), 并吸附 DOX, 通过环境加热至 42℃ 左右, 进行热疗, 产生细胞毒性, 并同时释放 DOX 进行化疗, 使治疗效果大大提高。

可见, 球霏石的使用不仅提高了药物高携载与精准释放, 还改善了与其协同治疗的治疗手段。减弱了光动力治疗的光毒性对正常细胞的毒害, 弥补了光敏剂、声敏剂水溶性差的缺陷, 还增加了本身粒子的热能力, 与抗癌药物的化疗同时发挥作用, 通过一种体系便做到了热疗与化疗的联合治疗。

6 存在的问题及展望

综上所述, 在球霏石合成过程或合成后的不同阶段, 通过对其进行共沉淀、表面修饰等处理, 能够有效增强球霏石的载药性能和药物控释能力。依托于球霏石易于进行表面修饰的特性, 可以根据不同的条件做出相应的修饰设计, 以提高药物载量、稳定性, 使其可以在不同情况下发挥出优良的载体性能。此外, 在 pH、光、磁等多种刺激诱导下, 能实现球霏石载药后的精准控释, 并联合其他治疗手段实现协同治疗, 构建新型联合治疗策略, 减少毒副作用, 获得更好的疗效。

但是, 通过优劣特性的对比分析可见, 球霏石作为药物递送载体还存在一些问题, 需要在以下几个方向上继续开展深入的研究。a. 球霏石作为纳米载药系统的临床层面的应用还有待研究^[111], 如: 球霏石负载的酶、蛋白质等活性物质在人体中的释放能力和稳定性如何, 不同来源的球霏石载体是否会对人体产生危害, 如何降低载体降解后钙对机体的毒害作用^[112], 以及如何保证药物载体在发挥作用后能够快速从体内排出的等等问题都没有得到彻底、清晰的研究和解答。b. 进一步探索制备过程中的温度、pH 值、钙离子浓度等条件, 如何赋予碳酸钙微球更有效的形态特征和微球粒径分布、更好地携载药物, 及如何提高其利用率。c. 进一步研究载药和控释细节, 如载药量、装载时间、释放过程的最佳条件, 释放速率、环境因素等, 以及如何达到药物的准确、靶向、稳定释放和递送目的。d. 合成方法还需要进一步优化。目前流行的球霏石合成方法不能很好解决同批次之间的差异问题, 且难以

对球霏石的颗粒特性进行精细控制以及简单的放大。e. 球霏石与生命体之间的相互关系和作用亦有待深入探索。如球霏石纳米颗粒在作为药物载体的同时, 也可能被机体识别为外来抗原^[113]。

本文从载药及控释角度切入, 深入探讨了球霏石的制备、修饰、载体设计及在药物递送系统中的应用潜力和存在的问题。通过对球霏石的物理化学性质、制备方法、载药性能以及其在体内外环境中的生物相容性的分析, 可见球霏石作为一种药物载体是一种非常具有前途的材料。然而, 为了实现其在临床上的广泛应用, 还需要克服一系列技术上的障碍, 包括优化制备工艺以实现大规模生产, 进一步提高药物装载效率和控释能力, 以及加强对其长期生物安全性的评估。球霏石的优势独特, 随着相关研究的深入和技术的进步, 有望为药物递送领域带来更多新的研究成果, 为临床应用提供更加有效和安全的选项。

参 考 文 献

- [1] Schuster J, Koulov A, Mahler H C, *et al.* *In vivo* stability of therapeutic proteins. *Pharm Res*, 2020, **37**(2): 23
- [2] Feoktistova N A, Balabushevich N G, Skirtach A G, *et al.* Inter-protein interactions govern protein loading into porous vaterite CaCO_3 crystals. *Phys Chem Chem Phys*, 2020, **22**(17): 9713-9722
- [3] Zamame Ramirez J A, Romagnoli G G, Kaneno R. Inhibiting autophagy to prevent drug resistance and improve anti-tumor therapy. *Life Sci*, 2021, **265**: 118745
- [4] 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. *化学试剂*, 2023, **45**(1): 62-74
Gao J, Ding X K, Hu J H, *et al.* *Chem Reag*, 2023, **45**(1): 62-74
- [5] Vallet-Regí M, Balas F, Arcos D. Mesoporous materials for drug delivery. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2007, **46**(40): 7548-7558
- [6] Trushina D B, Bukreeva T V, Kovalchuk M V, *et al.* CaCO_3 vaterite microparticles for biomedical and personal care applications. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2014, **45**: 644-658
- [7] Kabalah-Amitai L, Mayzel B, Kauffmann Y, *et al.* Vaterite crystals contain two interspersed crystal structures. *Science*, 2013, **340**(6131): 454-457
- [8] Sutor D J, Wooley S E. Gallstone of unusual composition: calcite, aragonite, and vaterite. *Science*, 1968, **159**(3819): 1113-1114
- [9] Pracheil B M, Chakoumakos B C, Feygensohn M, *et al.* Sturgeon and paddlefish (*Acipenseridae*) sagittal otoliths are composed of the calcium carbonate polymorphs vaterite and calcite. *J Fish Biol*, 2017, **90**(2): 549-558
- [10] Okumura T, Takahashi G, Suzuki M, *et al.* Stacking structure of vaterite revealed by atomic imaging and diffraction analysis. *Chemistry*, 2024: e202401557
- [11] Yukhajon P, Somboon T, Sansuk S. Enhanced adsorption and

- colorimetric detection of tetracycline antibiotics by using functional phosphate/carbonate composite with nanoporous network coverage. *J Environ Sci (China)*, 2023, **126**: 365-377
- [12] Mohd Abd Ghafar S L, Hussein M Z, Rukayadi Y, *et al.* Surface-functionalized cockle shell-based calcium carbonate aragonite polymorph as a drug nanocarrier. *Nanotechnol Sci Appl*, 2017, **10**: 79-94
- [13] Choukrani G, Maharjan B, Park C H, *et al.* Biocompatible superparamagnetic sub-micron vaterite particles for thermo-chemotherapy: from controlled design to *in vitro* anticancer synergism. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, **106**: 110226
- [14] Stengelin E, Kuzmina A, Beltramo G L, *et al.* Bone scaffolds based on degradable vaterite/PEG-composite microgels. *Adv Healthc Mater*, 2020, **9**(11): e1901820
- [15] Terada J. Crystal structure of Barium-strontium-calcium triple carbonate. *Nature*, 1953, **171**: 517-518
- [16] Weir C E, Lippincott E R. Infrared studies of aragonite, calcite, and vaterite type structures in the borates, carbonates, and nitrates. *J Res Natl Bur Stand A Phys Chem*, 1961, **65A**(3): 173-180
- [17] Behrens G, Kuhn L T, Uebler R, *et al.* Raman spectra of vateritic calcium carbonate. *Spectrosc Lett*, 1995, **28**(6): 983-995
- [18] Sims S D, Didymus J M, Mann S. Habit modification in synthetic crystals of aragonite and vaterite. *J Chem Soc Chem Commun*, **1995**(10): 1031
- [19] Brečević L, Nöthig-Laslo V, Kralj D, *et al.* Effect of divalent cations on the formation and structure of calcium carbonate polymorphs. *J Chem Soc Faraday Trans*, 1996, **92**(6): 1017-1022
- [20] Manoli F, Dalas E. Spontaneous precipitation of calcium carbonate in the presence of chondroitin sulfate. *J Cryst Growth*, 2000, **217**(4): 416-421
- [21] Falini G. Crystallization of calcium carbonates in biologically inspired collagenous matrices. *Int J Inorg Mater*, 2000, **2**(5): 455-461
- [22] Carballo-Meilan A, Starnawski L M, McDonald L, *et al.* Meta-analysis of vaterite secondary data revealed the synthesis conditions for polymorphic control. *Chem Eng Res Des*, 2022, **188**: 668-680
- [23] Cai A, Xu X, Pan H, *et al.* Direct synthesis of hollow vaterite nanospheres from amorphous calcium carbonate nanoparticles *via* phase transformation. *J Phys Chem C*, 2008, **112**(30): 11324-11330
- [24] Manoli F, Dalas E. Spontaneous precipitation of calcium carbonate in the presence of ethanol, isopropanol and diethylene glycol. *J Cryst Growth*, 2000, **218**(2/3/4): 359-364
- [25] Reznik I, Baranov M A, Cherevkov S A, *et al.* Microfluidic vaterite synthesis: approaching the nanoscale particles. *Nanomaterials (Basel)*, 2023, **13**(23): 3075
- [26] Arabuli K V, Kopoleva E, Akenoun A, *et al.* On-chip fabrication of calcium carbonate nanoparticles loaded with various compounds using microfluidic approach. *Biomater Adv*, 2024, **161**: 213904
- [27] Hu Z, Deng Y, Sun Q. Synthesis of precipitated calcium carbonate nanoparticles using a two-membrane system. *Colloid J*, 2004, **66**(6): 745-750
- [28] Shaikh A M. A new crystal growth form of vaterite, CaCO₃. *J Appl Crystallogr*, 1990, **23**(4): 263-265
- [29] Ueno Y, Futagawa H, Takagi Y, *et al.* Drug-incorporating calcium carbonate nanoparticles for a new delivery system. *J Control Release*, 2005, **103**(1): 93-98
- [30] Haruta S, Hanafusa T, Fukase H, *et al.* An effective absorption behavior of insulin for diabetic treatment following intranasal delivery using porous spherical calcium carbonate in monkeys and healthy human volunteers. *Diabetes Technol Ther*, 2003, **5**(1): 1-9
- [31] Volodkin D V, Larionova N I, Sukhorukov G B. Protein encapsulation *via* porous CaCO₃ microparticles templating. *Biomacromolecules*, 2004, **5**(5): 1962-1972
- [32] Petrov A I, Volodkin D V, Sukhorukov G B. Protein-calcium carbonate coprecipitation: a tool for protein encapsulation. *Biotechnol Prog*, 2005, **21**(3): 918-925
- [33] Wei W, Ma G H, Hu G, *et al.* Preparation of hierarchical hollow CaCO₃ particles and the application as anticancer drug carrier. *J Am Chem Soc*, 2008, **130**(47): 15808-15810
- [34] Wang C, He C, Tong Z, *et al.* Combination of adsorption by porous CaCO₃ microparticles and encapsulation by polyelectrolyte multilayer films for sustained drug delivery. *Int J Pharm*, 2006, **308**(1/2): 160-167
- [35] Reibetanz U, Chen M H A, Mutukumaraswamy S, *et al.* Functionalization of calcium carbonate microparticles as a combined sensor and transport system for active agents in cells. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2011, **22**(14): 1845-1859
- [36] Ma X, Zhang X, Yang L, *et al.* Tunable construction of multi-shelled hollow carbonate nanospheres and their potential applications. *Nanoscale*, 2016, **8**(16): 8687-8695
- [37] Sergeeva A, Sergeev R, Lengert E, *et al.* Composite magnetite and protein containing CaCO₃ crystals. external manipulation and vaterite → calcite recrystallization-mediated release performance. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, **7**(38): 21315-21325
- [38] Huang F, Liao W C, Sohn Y S, *et al.* Light-responsive and pH-responsive DNA microcapsules for controlled release of loads. *J Am Chem Soc*, 2016, **138**(28): 8936-8945
- [39] Liu Y, Zhi X, Yang M, *et al.* Tumor-triggered drug release from calcium carbonate-encapsulated gold nanostars for near-infrared photodynamic/photothermal combination antitumor therapy. *Theranostics*, 2017, **7**(6): 1650-1662
- [40] Svenskaya Y, Garello F, Lengert E, *et al.* Biodegradable polyelectrolyte/magnetite capsules for MR imaging and magnetic targeting of tumors. *Nanotheranostics*, 2021, **5**(3): 362-377
- [41] Walsh D, Lebeau B, Mann S. Morphosynthesis of calcium carbonate (vaterite) microsponges. *Adv Mater*, 1999, **11**(4): 324-328
- [42] 王鑫, 韦明, 刘琨. 球霰石型碳酸钙的调控制备研究进展. *硅酸盐通报*, 2022, **41**(8): 2860-2870, 2878
Wang X, Wei M, Liu K. Bull Chin Ceram Soc, 2022, **41**(8): 2860-2870, 2878
- [43] 王宇轩, 徐颖, 王东平, 等. 球霰石的性质及其应用进展. *安徽*

- 理工大学学报: 自然科学版, 2017, **37**(2): 76-80
- Wang Y X, Xu Y, Wang D P, *et al.* J Anhui Univ Sci Technol Nat Sci, 2017, **37**(2): 76-80
- [44] Jiang J X, Wu Y, He Y, *et al.* Progress in tuning of metastable vaterite calcium carbonate. J Inorg Mater, 2017, **32**(7): 681
- [45] Binevski P V, Balabushevich N G, Uvarova V I, *et al.* Bio-friendly encapsulation of superoxide dismutase into vaterite CaCO_3 crystals. Enzyme activity, release mechanism, and perspectives for ophthalmology. Colloids Surf B Biointerfaces, 2019, **181**: 437-449
- [46] Yu S H, Cölfen H, Antonietti M. Polymer-controlled morphosynthesis and mineralization of metal carbonate superstructures (†). J Phys Chem B, 2003, **107**(30): 7396-7405
- [47] Cölfen H, Qi L. A systematic examination of the morphogenesis of calcium carbonate in the presence of a double-hydrophilic block copolymer. Chemistry, 2001, **7**(1): 106-116
- [48] Naka K, Tanaka Y, Chujo Y. Effect of anionic starburst dendrimers on the crystallization of CaCO_3 in aqueous solution: size control of spherical vaterite particles. Langmuir, 2002, **18**(9): 3655-3658
- [49] 汪小红, 张群, 董晓庆, 等. 超声辅助的荔枝状球霏石的制备与表征. 人工晶体学报, 2013, **42**(10): 2164-2169
- Wang X H, Zhang Q, Dong X Q, *et al.* J Synth Cryst, 2013, **42**(10): 2164-2169
- [50] Liu R, Liu F, Su Y, *et al.* Catanionic surfactant-assisted mineralization and structural properties of single-crystal-like vaterite hexagonal bipyramids. Langmuir, 2015, **31**(8): 2502-2510
- [51] Fu L H, Qi C, Hu Y R, *et al.* Cellulose/vaterite nanocomposites: sonochemical synthesis, characterization, and their application in protein adsorption. Mater Sci Eng C, 2019, **96**: 426-435
- [52] Song Q, Guo M Z, Ling T C. Synthesis of high-purity and stable vaterite *via* leaching-carbonation of basic oxygen furnace slag. ACS Sustainable Chem Eng, 2024, **12**(10): 4081-4091
- [53] Yao F, Liu X, Wu C, *et al.* Preparation and stability of monodisperse amorphous CaCO_3 microspheres of high hardness and sphericity. Inorg Chem, 2022, **61**(49): 20150-20158
- [54] Konopacka-Łyskawa D. Synthesis methods and favorable conditions for spherical vaterite precipitation: a review. Crystals, 2019, **9**(4): 223
- [55] Wang L, Wang X, Guo Z, *et al.* Nano-microemulsions of CaCO_3 -encapsulated curcumin ester derivatives with high antioxidant and antimicrobial activities and pH sensitivity. Front Vet Sci, 2022, **9**: 857064
- [56] Li Q, Ding Y, Li F, *et al.* Solvothermal growth of vaterite in the presence of ethylene glycol, 1, 2-propanediol and glycerin. J Cryst Growth, 2002, **236**(1/2/3): 357-362
- [57] Li W, Gao C. Efficiently stabilized spherical vaterite CaCO_3 crystals by carbon nanotubes in biomimetic mineralization. Langmuir, 2007, **23**(8): 4575-4582
- [58] Kajiyama S, Nishimura T, Sakamoto T, *et al.* Aragonite nanorods in calcium carbonate/polymer hybrids formed through self-organization processes from amorphous calcium carbonate solution. Small, 2014, **10**(8): 1634-1641
- [59] Livne A, Mijowska S C, Polishchuk I, *et al.* A fungal mycelium templates the growth of aragonite needles. J Mater Chem B, 2019, **7**(37): 5725-5731
- [60] Balabushevich N G, Sholina E A, Mikhalechik E V, *et al.* Self-assembled mucin-containing microcarriers *via* hard templating on CaCO_3 crystals. Micromachines, 2018, **9**(6): 307
- [61] Li M, Mann S. Emergent nanostructures: water-induced mesoscale transformation of surfactant-stabilized amorphous calcium carbonate nanoparticles in reverse microemulsions. Adv Funct Materials, 2002, **12**(11/12): 773-779
- [62] Wu G X, Ding J, Xue J M. Synthesis of calcium carbonate capsules in water-in-oil-in-water double emulsions. J Mater Res, 2008, **23**(1): 140-149
- [63] Kim S K, Foote M B, Huang L. Targeted delivery of EV peptide to tumor cell cytoplasm using lipid coated calcium carbonate nanoparticles. Cancer Lett, 2013, **334**(2): 311-318
- [64] Zhao Y, Luo Z, Li M, *et al.* A preloaded amorphous calcium carbonate/doxorubicin@silica nanoreactor for pH-responsive delivery of an anticancer drug. Angew Chem Int Ed, 2015, **54**(3): 919-922
- [65] Lengert E V, Trushina D B, Soldatov M, *et al.* Microfluidic synthesis and analysis of bioinspired structures based on CaCO_3 for potential applications as drug delivery carriers. Pharmaceutics, 2022, **14**(1): 139
- [66] Huang Y, Skirtach A G, Parakhonskiy B V. Systematic study of stability, loading efficiency and release mechanisms, and cellular interaction of vaterite with various sizes. Ceram Int, 2024, **50**(5): 7469-7479
- [67] Choukrani G, Álvarez Freile J, Avenyuk N U, *et al.* High loading efficiency and controlled release of bioactive immunotherapeutic proteins using vaterite nanoparticles. Part Part Syst Charact, 2021, **38**(7): 2100012
- [68] Tehrani Nejad S, Rahimi R, Najafi M, *et al.* Sustainable gold nanoparticle (Au-NP) growth within interspaces of porphyrinic zirconium-based metal-organic frameworks: green synthesis of PCN-224/Au-NPs and its anticancer effect on colorectal cancer cells assay. ACS Appl Mater Interfaces, 2024, **16**(3): 3162-3170
- [69] Wang D, Kim J, Park C B. Lignin-induced CaCO_3 vaterite structure for biocatalytic artificial photosynthesis. ACS Appl Mater Interfaces, 2021, **13**(49): 58522-58531
- [70] Luo W, Li Z, Zhang L, *et al.* Polyethylenimine- CO_2 adduct templated CaCO_3 nanoparticles as anticancer drug carrier. Cancer Nanotechnol, 2023, **14**(1): 7
- [71] Zhang J, Li Y, Xie H, *et al.* Calcium carbonate nanoplate assemblies with directed high-energy facets: additive-free synthesis, high drug loading, and sustainable releasing. ACS Appl Mater Interfaces, 2015, **7**(29): 15686-15691
- [72] Gusliakova O, Atochina-Vasserman E N, Sindeeva O, *et al.* Use of submicron vaterite particles serves as an effective delivery vehicle to the respiratory portion of the lung. Front Pharmacol, 2018, **9**: 559
- [73] Vikulina A S, Feoktistova N A, Balabushevich N G, *et al.* The mechanism of catalase loading into porous vaterite CaCO_3 crystals

- by co-synthesis. *Phys Chem Chem Phys*, 2018, **20**(13): 8822-8831
- [74] German S V, Novoselova M V, Bratashov D N, *et al.* High-efficiency freezing-induced loading of inorganic nanoparticles and proteins into micron- and submicron-sized porous particles. *Sci Rep*, 2018, **8**(1): 17763
- [75] Zhu C, Ding Z, Lu Q, *et al.* Injectable silk-vaterite composite hydrogels with tunable sustained drug release capacity. *ACS Biomater Sci Eng*, 2019, **5**(12): 6602-6609
- [76] Peng C, Zhao Q, Gao C. Sustained delivery of doxorubicin by porous CaCO₃ and chitosan/alginate multilayers-coated CaCO₃ microparticles. *Colloids Surf A Physicochem Eng Aspects*, 2010, **353**(2/3): 132-139
- [77] Balabushevich N G, Kovalenko E A, Filatova L Y, *et al.* Hybrid mucin-vaterite microspheres for delivery of proteolytic enzyme chymotrypsin. *Macromol Biosci*, 2022, **22**(7): e2200005
- [78] Trushina D B, Borodina T N, Belyakov S, *et al.* Calcium carbonate vaterite particles for drug delivery: advances and challenges. *Mater Today Adv*, 2022, **14**: 100214
- [79] Czaplicka N, Konopacka-Lyskawa D, Nowotnik A, *et al.* Precipitation of calcium carbonate in the presence of rhamnolipids in alginate hydrogels as a model of biomineralization. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2022, **218**: 112749
- [80] 窦佳红. 瞬时纳米沉淀法制备球霏石型碳酸钙及其负载抗癌药物缓控释的研究[D]. 上海: 华东理工大学, 2020
- Dou J H. Study on Preparation of Vaterite-type Calcium Carbonate by Instantaneous Nano-precipitation Method and Its Sustained and Controlled Release of Anticancer Drugs[D]. Shanghai: East China University of Science and Technology, 2020
- [81] Yan W, Liang B, Li W, *et al.* Study on the growth mechanism of porous spherical calcium carbonate synthesized by carbonization controlled by amino acids. *J Solid State Chem*, 2024, **329**: 124370
- [82] Orme C A, Noy A, Wierzbicki A, *et al.* Formation of chiral morphologies through selective binding of amino acids to calcite surface steps. *Nature*, 2001, **411**(6839): 775-779
- [83] Ma X, Wang C, Dong Z, *et al.* Lipid-coated CaCO₃-PDA nanoparticles as a versatile nanocarrier to enable pH-responsive dual modal imaging-guided combination cancer therapy. *J Mater Chem B*, 2022, **10**(21): 4096-4104
- [84] Zhou C, Chen T, Wu C, *et al.* Aptamer CaCO₃ nanostructures: a facile, pH-responsive, specific platform for targeted anticancer theranostics. *Chem Asian J*, 2015, **10**(1): 166-171
- [85] Marmo V L M, Ambrósio J A R, Gonçalves E P, *et al.* Vaterite microparticle-loaded methylene blue for photodynamic activity in macrophages infected with *Leishmania braziliensis*. *Photochem Photobiol Sci*, 2023, **22**(8): 1977-1989
- [86] Zafar B, Campbell J, Cooke J, *et al.* Modification of surfaces with vaterite CaCO₃ particles. *Micromachines*, 2022, **13**(3): 473
- [87] 王惊雷, 宋柯, 李杭, 等. pH响应聚合物胶束及其在抗肿瘤药物载体中的应用. *中国药理学杂志*, 2020, **18**(1): 49-61
- Wang J L, Song K, Li H, *et al.* *Chin J Pharm*, 2020, **18**(1): 49-61
- [88] Huang R, Gyanani V, Zhao S, *et al.* Imidazole-based pH-sensitive convertible liposomes for anticancer drug delivery. *Pharmaceuticals*, 2022, **15**(3): 306
- [89] Zhang T, Hong X Q, Zhi H T, *et al.* Synthesis and mechanism of biological action of morpholinyl-bearing arylsquaramides as small-molecule lysosomal pH modulators. *RSC Adv*, 2022, **12**(35): 22748-22759
- [90] Han S M, Kim J C, Shin Y, *et al.* Development of a pH-responsive polymer based on hyaluronic acid conjugated with imidazole and dodecylamine for nanomedicine delivery. *Macromol Res*, 2022, **30**(8): 547-556
- [91] Roy P, Chakraborty S, Pandey N, *et al.* Study on sulfamethoxazole-piperazine salt: a mechanistic insight into simultaneous improvement of physicochemical properties. *Mol Pharm*, 2023, **20**(10): 5226-5239
- [92] González N, Elvira C, Román J S. Novel dual-stimuli-responsive polymers derived from ethylpyrrolidine. *Macromolecules*, 2005, **38**(22): 9298-9303
- [93] Velasco D, Danoux C B, Redondo J A, *et al.* pH-sensitive polymer hydrogels derived from morpholine to prevent the crystallization of ibuprofen. *J Control Release*, 2011, **149**(2): 140-145
- [94] Fares M M, Al-Shboul A M. Stimuli pH-responsive (N-vinyl imidazole-co-acryloylmorpholine) hydrogels; mesoporous and nanoporous scaffolds. *J Biomed Mater Res A*, 2012, **100**(4): 863-871
- [95] Piao Y, Burns A, Kim J, *et al.* Designed fabrication of silica-based nanostructured particle systems for nanomedicine applications. *Adv Funct Mater*, 2008, **18**(23): 3745-3758
- [96] Kulsoom R, Sarfraz M, Afzal A, *et al.* Synthesis of calcium carbonate-quince bio-composite for programmed and on-demand drug release of paracetamol at target site: a green chemistry approach. *Polym Bull*, 2023, **80**(6): 6965-6988
- [97] Ferreira A M, Vikulina A, Cave G W V, *et al.* Vaterite-nanosilver hybrids with antibacterial properties and pH-triggered release. *Mater Today Chem*, 2023, **30**: 101586
- [98] Kislov D, Ofer D, Machnev A, *et al.* Optothermal needle-free injection of vaterite nanocapsules. *Adv Sci*, 2024, **11**(5): e2305202
- [99] Barhum H, McDonnell C, Peltek O, *et al.* In-brain multiphoton imaging of vaterite cargoes loaded with carbon dots. *Nano Lett*, 2024, **24**(27): 8232-8239
- [100] Gilad H, Barhum H, Ushkov A, *et al.* Gilded vaterite optothermal transport in a bubble. *Sci Rep*, 2023, **13**(1): 12158
- [101] Zhao L, Zhang P, Li L, *et al.* Revealing the potential of quantum dot nanomaterials in photocatalytic applications. *Chemosphere*, 2024, **361**: 142547
- [102] Klostergaard J, Seeney C E. Magnetic nanovectors for drug delivery. *Nanomed Nanotechnol Biol Med*, 2012, **8**: S37-S50
- [103] Walsh D, Kim Y Y, Miyamoto A, *et al.* Synthesis of macroporous calcium carbonate/magnetite nanocomposites and their application in photocatalytic water splitting. *Small*, 2011, **7**(15): 2168-2172
- [104] Sadaphal V, Prasad B, Kay W, *et al.* Feasibility of heating metal implants with alternating magnetic fields (AMF) in scaled up models. *Int J Hyperthermia*, 2022, **39**(1): 81-96

- [105] Zhao Y, Lu Y, Hu Y, *et al.* Synthesis of superparamagnetic CaCO_3 mesocrystals for multistage delivery in cancer therapy. *Small*, 2010, **6**(21): 2436-2442
- [106] Xu Y, Wang C, Shen F, *et al.* Lipid-coated CaCO_3 nanoparticles as a versatile pH-responsive drug delivery platform to enable combined chemotherapy of breast cancer. *ACS Appl Bio Mater*, 2022, **5**(3): 1194-1201
- [107] Li Y, Huang C, Xu Y. Colon cancer exosome-derived biomimetic nanopatform for curcumin-mediated sonodynamic therapy and calcium overload. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, **10**: 1069676
- [108] Chen M, Guo X, Shen L, *et al.* Monodisperse CaCO_3 -loaded gelatin microspheres for reversing lactic acid-induced chemotherapy resistance during TACE treatment. *Int J Biol Macromol*, 2023, **231**: 123160
- [109] Zhong W, Wong K H, Xu F, *et al.* NIR-responsive polydopamine-based calcium carbonate hybrid nanoparticles delivering artesunate for cancer chemo-photothermal therapy. *Acta Biomater*, 2022, **145**: 135-145
- [110] Tang C, Li H, Sha M, *et al.* A tumor microenvironment responsive titanium-based nanosonosensitizer for combination sonodynamic-immunotherapy with calcium ion overload. *Chem Eng J*, 2023, **475**: 146054
- [111] Sharma S, Verma A, Teja B V, *et al.* An insight into functionalized calcium based inorganic nanomaterials in biomedicine: trends and transitions. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2015, **133**: 120-139
- [112] Tinawi M. Disorders of calcium metabolism: hypocalcemia and hypercalcemia. *Cureus*, 2021, **13**(1): e12420
- [113] Li Y, Ayala-Orozco C, Rauta P R, *et al.* The application of nanotechnology in enhancing immunotherapy for cancer treatment: current effects and perspective. *Nanoscale*, 2019, **11**(37): 17157-17178

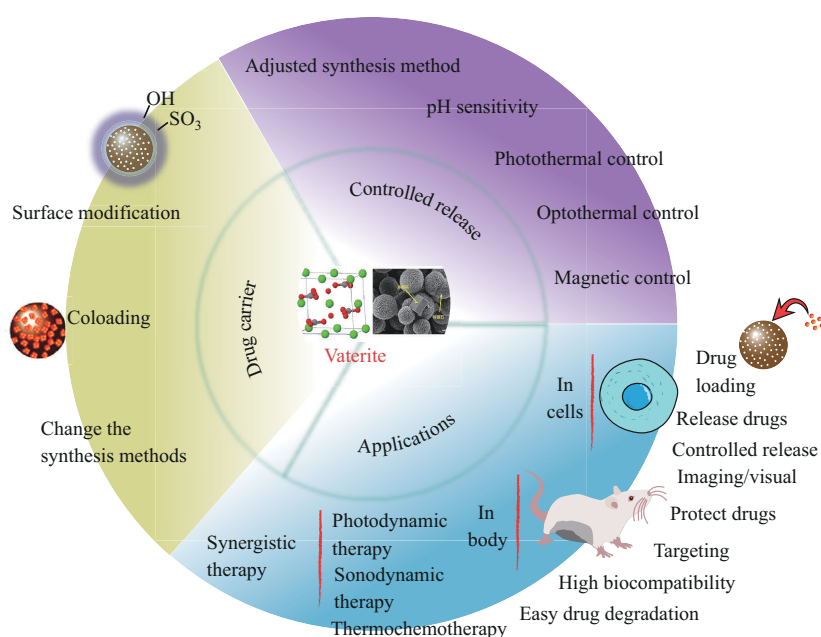
Applications of Vaterite in Drug Loading and Controlled Release*

SONG Xiao-Hui^{1,2)**}, PAN Ming-Yu^{1,2)**}, XU Jian-Feng^{1,2)}, HUANG Zheng-Yu^{1,2)},
PAN Qing^{1,2)}, LI Qing-Ning^{1,2)***}

⁽¹⁾School of Basic Medical Sciences, Health Science Center, Ningbo University, Ningbo 315211, China;

⁽²⁾Zhejiang Provincial Key Laboratory of Pathophysiology, Health Science Center, Ningbo University, Ningbo 315211, China)

Graphical abstract



Abstract Currently, the drug delivery system (DDS) based on nanomaterials has become a hot interdisciplinary research topic. One of the core issues is drug loading and controlled release, in which the key lever is carriers. Vaterite, as an inorganic porous nano-material, is one metastable structure of calcium carbonate, full of micro or nano porous. Recently, vaterite has attracted more and more attention, due to its significant advantages, such as rich resources, easy preparations, low cost, simple loading procedures, good biocompatibility and many other good points. Vaterite, gained from suitable preparation strategies, can not only possess the good drug carrying performance, like high loading capacity and stable loading efficiency, but also improve the drug release ability, showing the better drug delivery effects, such as targeting release, pH sensitive release, photothermal controlled

* This work was supported by grants from Zhejiang Key Laboratory of Pathophysiology (202305), School of Medical-hospital Joint Project of Zhejiang Provincial Key Laboratory of Pathophysiology (201912), Ningbo University Research Fund (XYL0003), and Project of Zhejiang Engineering Research Center of Advanced Mass Spectrometry and Clinical Application (010-532202250).

** These authors contributed equally to this work.

*** Corresponding author.

Tel: 86-574-87600754, E-mail: liqingning@nbu.edu.cn

Received: July 8, 2024 Accepted: August 12, 2024

release, magnetic assistant release, optothermal controlled release. At the same time, the vaterite carriers, with good safety itself, can protect proteins, enzymes, or other drugs from degradation or inactivation, help imaging or visualization with loading fluorescent drugs *in vitro* and *in vivo*, and play synergistic effects with other therapy approaches, like photodynamic therapy, sonodynamic therapy, and thermochemotherapy. Latterly, some renewed reports in drug loading and controlled release have led to their widespread applications in diverse fields, from cell level to clinical studies. This review introduces the basic characteristics of vaterite and briefly summarizes its research history, followed by synthesis strategies. We subsequently highlight recent developments in drug loading and controlled release, with an emphasis on the advantages, quantity capacity, and comparisons. Furthermore, new opportunities for using vaterite in cell level and animal level are detailed. Finally, the possible problems and development trends are discussed.

Key words vaterite, drug loading, controlled release, drug delivery, porous nanomaterials

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0303

CSTR: 32369.14.pibb.20240303