

# 生物医药用单原子催化剂的限域载体及其调控机制

徐世宇, 尹思源, 牛德超\*

华东理工大学材料科学与工程学院, 上海 200237

\* 联系人, E-mail: [dcniu@ecust.edu.cn](mailto:dcniu@ecust.edu.cn)

2024-11-18 收稿, 2025-03-06 修回, 2025-03-08 接受, 2025-03-10 网络版发表

国家自然科学基金(32371406)和上海市“科技创新行动计划”优秀学术/技术带头人项目(22ZR1415700)资助

**摘要** 自2011年由我国科学家提出“单原子催化”概念以来, 单原子催化剂在能源、环境以及生物医药领域显示出巨大的应用潜力。相比于纳米粒子或纳米团簇, 单原子催化剂具有最大化的原子利用率、独特的电子结构以及增强的催化活性/选择性等优势。尤其在生物医药领域, 金属基单原子催化剂具有一个显著优势, 即在复杂的生理环境下不会产生由大量金属离子聚集引发的生物毒性。本文将评述近年来国内外研究者在生物医药用单原子催化剂的限域载体类型、性能调控机制及其在生物医药领域应用方面的最新研究进展。首先, 着重介绍单原子催化剂的限域载体类型和催化性能调控机制。然后, 通过具体实例阐明单原子催化剂在各种重大疾病诊疗以及生物传感等方面的研究进展。最后, 展望生物医药用单原子催化剂的发展和面临的挑战。本文旨在加深人们对单原子催化剂的调控机制以及生物学效应的理解, 并推动单原子纳米医学的发展。

**关键词** 单原子, 限域载体, 配位结构, 调控机制, 生物医药

单原子催化剂(single-atom catalysts, SACs)是一类特殊的负载型金属催化剂, 其特点是载体上所有金属组分都以单原子分散的形式存在。单原子催化的概念最早由中国科学院大连化学物理研究所的张涛院士团队、清华大学的李隽教授及美国亚利桑那州立大学的刘景月教授于2011年共同提出, 并迅速成为催化领域的研究前沿方向之一<sup>[1]</sup>。

与传统的纳米颗粒或纳米团簇催化剂相比, 单原子催化剂具有接近100%的高原子利用率、均一的催化活性位点、更好的催化活性和选择性、更高的稳定性等优势。近年来, 单原子催化剂在许多氧化还原反应中表现出优异的性能, 主要应用于热催化、电催化和光催化等领域<sup>[2-5]</sup>。然而, 单原子催化剂在生物医药领域的应用起步较晚。2019年, 中国科学院上海硅酸盐研究所陈雨等人<sup>[6]</sup>概述了单原子催化剂在生物医学领域的研究进展。

作为单原子催化剂的一个重要分支, 单原子纳米酶是由相互独立的金属原子活性位点所构成的纳米材料, 其催化机制类似于天然生物酶<sup>[7,8]</sup>。与传统生物酶相比, 单原子纳米酶兼具天然生物酶的催化活性和独特的纳米材料的优势, 具备成本低、稳定性高、易存储等特点, 在生物传感、疾病诊断与治疗、生物成像等领域有着广泛的应用<sup>[9]</sup>。最近, 北京航空航天大学Li等人<sup>[10]</sup>详细综述了近年来单原子纳米酶的发展历程及其在不同生物医药领域(包括肿瘤治疗、伤口抗菌治疗、组织抗炎治疗等)中的最新研究进展。

尽管近年来研究者们已对不同种类的单原子催化剂/纳米酶在生物医药领域的进展进行了评述, 但大多数报道集中在单原子催化剂/纳米酶的制备方法及其生物医学应用<sup>[11,12]</sup>。基于此, 本文拟从单原子催化剂限域载体的角度, 主要包括单原子催化剂的限域载体类型以及性能调控机制等方面, 全面系统评述近年来研究

**引用格式:** 徐世宇, 尹思源, 牛德超. 生物医药用单原子催化剂的限域载体及其调控机制. 科学通报, 2025, 70: 3843–3859

Xu S, Yin S, Niu D. Confined carrier and regulatory mechanism of single-atom catalysts for biomedical applications (in Chinese). Chin Sci Bull, 2025, 70: 3843–3859, doi: [10.1360/TB-2024-1233](https://doi.org/10.1360/TB-2024-1233)

人员在单原子催化剂调控机制以及在不同生物医药领域(如难愈创面、肿瘤、关节炎、生物成像以及生物传感等)的最新应用进展.最后,本文还展望了生物医药用单原子催化剂的发展和面临的挑战.

## 1 生物医药用单原子催化剂载体

众所周知,负载单原子活性位点的载体材料是单原子催化剂的重要组成部分,它们对催化剂的性能有着决定性的影响<sup>[13]</sup>.通常来讲,孤立分散的原子具有较大的表面能,极易出现团聚形成团簇,因此催化剂载体对于制备原子级分散的催化剂和提升催化性能等方面至关重要.其中,金属及其化合物(金属氧化物、金属硫化物以及金属碳化物等)是一类常用的单原子催化剂载体,其不仅能够稳定支撑单原子,还可通过与金属原子的相互作用影响其电子性质和催化性能.然而,在生物医药领域,催化剂载体通常需要更小的粒径和良好的生物相容性.本节将重点介绍不同载体材料如金属及其化合物载体、以金属有机框架材料(metal organic frameworks, MOFs)为主的碳基载体以及新型硅基载体负载单原子活性位点的研究进展.

### 1.1 金属及其化合物载体

当低浓度金属组分掺入高浓度金属载体时,低浓度金属原子之间相互孤立,且电子结构发生极大改变,从而形成单原子掺杂的金属单原子催化剂. Wang等人<sup>[14]</sup>利用油相稳定的Cu纳米立方体作为电取代反应的牺牲模板,将其通过表面活性剂乳化至水相,并与氯金酸( $\text{HAuCl}_4$ )溶液混合,获得与5个Cu原子配位的单原子Au催化位点.此外,金属氧化物载体具备丰富的氧空位结构,在其空位中引入单原子金属可以形成“单原子金属-O-载体金属”的稳固高活性单原子催化位点. Yuan等人<sup>[15]</sup>首先将制备的氧化铈( $\text{CeO}_2$ )载体与氯化钌( $\text{RuCl}_3$ )混合,进一步采用水热诱导进行Ru原子取代,随后在Ar气氛下300℃热还原,成功制备了Ru-O或Ru-O-Ce单原子负载的纳米 $\text{CeO}_2$ 催化剂(图1(a)). Zhang等人<sup>[16]</sup>以氢氟酸(HF)与钛酸四丁酯( $\text{Ti}(\text{OC}_4\text{H}_9)_4$ )为原料,随后经过水热反应和 $\text{H}_2/\text{Ar}$ 气氛保护下的煅烧处理,合成了富含氧空位的氧化钛( $\text{TiO}_2$ )纳米片;进一步与碳酸铵( $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ )以及 $\text{HAuCl}_4$ 混合,在200℃的 $\text{H}_2/\text{Ar}$ 气氛下煅烧,制备了Au单原子负载的 $\text{TiO}_2$ 催化剂.

与金属氧化物载体相似,金属硫化物同样具有丰富的缺陷结构,并可作为单原子的负载位点. Huang等

人<sup>[17]</sup>将 $\text{HAuCl}_4$ 与硝酸镉( $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$ )以24:1的摩尔比混合,加入3-巯基丙酸( $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_2\text{S}$ )作为硫源,成功在 $\text{Au}_{25}$ 硫化金团簇中实现了单个Cd原子取代Au原子形成单原子催化位点(图1(b)). Sun等人<sup>[18]</sup>以四硫代钼酸铵( $(\text{NH}_4)_2\text{MoS}_4$ )与氯化钾(KCl)为原料,采用电沉积法制备了无定型二硫化钼( $\text{MoS}_2$ )载体,将其浸入硫酸氧钒( $\text{VO}_2\text{SO}_4$ )并在Ar气氛下800℃煅烧,获得了V单原子负载的 $\text{MoS}_2$ 催化剂.

此外,典型的二维金属碳化物载体如碳化钛( $\text{Ti}_3\text{C}_2$ ),可利用各种末端基团进行功能化,进而增强单原子与 $\text{Ti}_3\text{C}_2$ 之间的相互作用,可有效地锚定单原子,避免聚集颗粒的形成.如Li等人<sup>[19]</sup>采用盐酸(HCl)与氟化锂(LiF)刻蚀 $\text{Ti}_3\text{AlC}_2$ 获得 $\text{Ti}_3\text{C}_2$ 载体,然后将氯铂酸铵( $\text{N}_2\text{H}_8\text{PtCl}_6$ )与 $\text{Ti}_3\text{C}_2$ 载体溶液混合回流加热,将纯化干燥后的前驱体在 $\text{H}_2/\text{Ar}$ 气氛下400℃煅烧,获得了Pt单原子负载的 $\text{Ti}_3\text{C}_2$ 载体(图1(c)). Geng等人<sup>[20]</sup>对 $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x$ 进一步超声处理,去除部分Ti离子获得 $\text{Ti}_{3-x}\text{C}_2\text{T}_y$ ,加入四氯钯酸钾( $\text{K}_2\text{PdCl}_4$ ),搅拌便可将Pd固定在Ti空位上,获得Pd- $\text{C}_3$ 单原子负载的 $\text{Ti}_{3-x}\text{C}_2\text{T}_y$ 催化剂.

### 1.2 碳基载体

石墨相氮化碳(g- $\text{C}_3\text{N}_4$ )的层间距离有利于金属吸附至其三角形孔上,并与其丰富的吡啶氮活性位点成键,从而促进金属单原子的有效配位.如Xiang等人<sup>[21]</sup>采用尿素( $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$ )作为前驱体,550℃热解并采用硝酸( $\text{HNO}_3$ )剥离得到g- $\text{C}_3\text{N}_4$ ,随后与1,10-邻菲罗啉( $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2$ )、氯铂酸( $\text{H}_2\text{PtCl}_6$ )以及二甲亚砜( $\text{C}_2\text{H}_6\text{OS}$ )在60℃混合搅拌,最后将干燥的前驱体于600℃条件下煅烧得到Pt- $\text{N}_6$ 负载的g- $\text{C}_3\text{N}_4$ 催化剂. Rao等人<sup>[22]</sup>则采取在合成g- $\text{C}_3\text{N}_4$ 的过程中引入金属原子的策略,将三聚氰胺( $\text{C}_3\text{H}_6\text{N}_6$ )、三聚氰尿酸( $\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_3$ )和硝酸银( $\text{AgNO}_3$ )溶解于去离子水中,并于100℃条件下搅拌蒸发溶剂,随后于600℃条件下煅烧获得Ag- $\text{N}_6$ 负载的g- $\text{C}_3\text{N}_4$ 催化剂.

MOFs是一种由金属离子或团簇与有机配体通过配位键形成的多孔材料<sup>[23]</sup>.由于MOFs具有明确的分子结构、可设计的孔径和多样的化学功能等特点,包括易于结构调整、高比表面积和孔隙率,其可通过高温热解原位负载或者引入外来金属离子固定在配体位点煅烧获得单原子负载的催化剂.在此过程中,MOFs骨架上的金属原子可通过与有机配体官能团的强相互作用高度分散在MOFs衍生的碳基载体中<sup>[24]</sup>. Kuai等

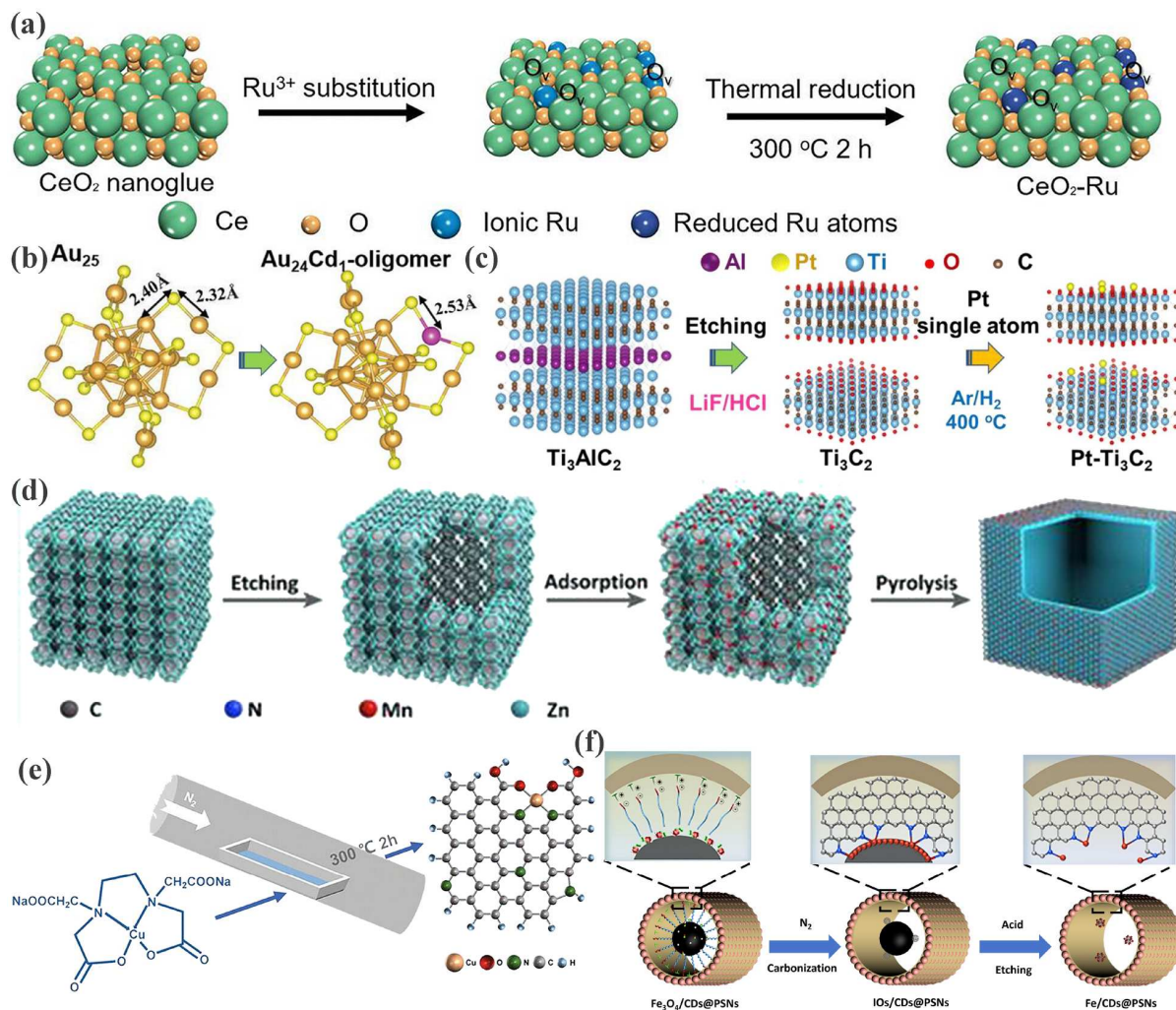


**图 1** 限域载体负载单原子催化剂的示意图。(a) Ru单原子负载的 $\text{CeO}_2$ 催化剂的制备示意图<sup>[15]</sup>, Copyright © 2023 Wiley-VCH GmbH; (b) Cd单原子负载的AuS结构示意图<sup>[17]</sup>, Copyright © 2023 Wiley-VCH GmbH; (c) Pt单原子负载的 $\text{Ti}_3\text{C}_2$ 催化剂制备示意图<sup>[19]</sup>, Copyright © 2022 Elsevier B.V.; (d) Mn- $\text{N}_3$ 单原子负载的MOF催化剂制备示意图<sup>[26]</sup>, Copyright © 2021 Wiley-VCH GmbH; (e) Cu- $\text{N}_2\text{O}_2$ 单原子负载的CDs催化剂制备示意图<sup>[27]</sup>, Copyright © 2023 Wiley-VCH GmbH; (f) Fe- $\text{N}_4$ 单原子在氧化硅基载体上的负载示意图<sup>[33]</sup>

**Figure 1** Schematic diagram of single-atom catalysts in confined matrix. (a) Schematic diagram of the preparation of  $\text{CeO}_2$  catalyst loaded with Ru single atom<sup>[15]</sup>, Copyright © 2023 Wiley-VCH GmbH; (b) structural diagram of AuS loaded with Cd single atom<sup>[17]</sup>, Copyright © 2023 Wiley-VCH GmbH; (c) schematic diagram of the preparation of  $\text{Ti}_3\text{C}_2$  catalyst loaded with Pt single atom<sup>[19]</sup>, Copyright © 2022 Elsevier B.V.; (d) schematic diagram of the preparation of MOF catalyst loaded with Mn- $\text{N}_3$  single atom<sup>[26]</sup>, Copyright © 2021 Wiley-VCH GmbH; (e) schematic diagram of the preparation of CDs catalyst loaded with Cu- $\text{N}_2\text{O}_2$  single atom<sup>[27]</sup>, Copyright © 2023 Wiley-VCH GmbH; (f) schematic diagram of Fe- $\text{N}_4$  single atom loading on silica based support<sup>[33]</sup>

人<sup>[25]</sup>在 $\text{Zn}^{2+}$ 与2-甲基咪唑( $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2$ )自组装过程中加入 $\text{Cu}^{2+}$ ,并在 $800^\circ\text{C}$ 条件下蒸发Zn得到Cu-MOFs;进一步采用硫酸( $\text{H}_2\text{SO}_4$ )去除多余的Cu团簇,成功制备了Cu- $\text{N}_4$ 单原子负载的MOFs衍生的碳基催化剂。Zhu等人<sup>[26]</sup>利用zeolitic imidazolate framework-8 (ZIF-8)作为前驱体,采用单宁酸( $\text{C}_76\text{H}_{52}\text{O}_{46}$ )将ZIF-8刻蚀成空心立方体结构,然后引入氯化锰( $\text{MnCl}_2$ )混合搅拌干燥,在Ar气氛下 $900^\circ\text{C}$ 煅烧,制备得到Mn- $\text{N}_3$ 单原子负载的MOFs

衍生的碳基催化剂(图1(d))。

相比于其他碳基载体,碳点(carbon dots, CDs)载体具有更大的比表面积,表面缺陷更加丰富,且可保留前驱体原料的部分官能团,是一类性能优异的单原子催化剂载体。Ma等人<sup>[27]</sup>采用金属有机配体乙二胺四乙酸二钠铜( $\text{Na}_2(\text{Cu}(\text{EDTA}))$ )在 $300^\circ\text{C}$ 条件下进行热解,成功得到Cu- $\text{N}_2\text{O}_2$ 单原子负载的CDs催化剂(图1(e))。Han等人<sup>[28]</sup>分别以柠檬酸( $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$ )和 $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$ 为C源和N源,

$C_{12}H_8N_2$ 为配体和稀释试剂以螯合和分离 $Fe^{2+}$ , 在160℃条件下进行溶剂热反应, 成功制备 $Fe-N_4$ 单原子负载的CDs催化剂.

### 1.3 硅基载体

众所周知, 金属及其氧化物载体进入复杂的生物体内环境后会释放大量的金属离子, 而当金属离子浓度高于一定阈值时将对正常组织或细胞产生较为严重的毒副作用<sup>[29,30]</sup>. 此外, 碳基载体在水相的分散性、稳定性问题也在一定程度上阻碍了其生物医学应用, 且部分研究表明碳基纳米材料具有浓度依赖的以DNA损伤、氧化应激和蛋白质应激为机制的生物毒性<sup>[31]</sup>. 因此, 发展新型的可生物医药用的单原子催化剂载体仍然面临较大的挑战.

作为一类典型的无机类载体, 氧化硅基纳米材料具有生物相容性良好、表面易改性和机械稳定性高等优势, 在药物递送、组织工程等医学领域具有广泛的应用潜力<sup>[32]</sup>. 我们课题组<sup>[33]</sup>发展了一种简单有效的“界面限域配位”策略, 在多孔氧化硅纳米反应器中的孔壁碳网络结构中构筑了 $Fe$ 单原子活性位点. 如图1(f)所示, 该工作首先利用多孔氧化硅纳米反应器中的孔道限域效应, 通过原位高温碳化前驱体中嵌段共聚物(聚苯乙烯-*b*-聚丙烯酸/ $PS-b-PAA$ )和含氮小分子(十六烷基三甲基溴化铵/CTAB和油胺/ $C_{18}H_{37}N$ )形成氮掺杂的碳点网络, 再借助碳点与氧化铁纳米颗粒界面处的 $Fe-N-C$ 配位作用及后续的酸刻蚀技术, 实现硅基 $Fe$ 单原子纳米治疗剂的可控精准构筑, 为制备高性能单原子催化剂提供了新的途径.

## 2 生物医药用单原子催化剂性能的调控机制

与其他的催化剂相似, 单原子催化剂的生物学性能主要由催化活性位点决定, 而单原子活性位点大多数位于催化中心的金属单原子位点, 活性中心的结构显著影响了其吸附底物与中间产物的能力, 同时也影响了催化过程中成键与断裂所需要的能量<sup>[34]</sup>. 研究表明, 单原子催化剂活性中心的结构主要受到中心原子价态以及配位结构的影响<sup>[35,36]</sup>. 本节将重点讨论生物医药用单原子催化剂的原子价态及其配位结构与性能调控机制之间的相互关系.

### 2.1 单原子价态

研究表明, 金属催化剂的价态不同将导致金属原

子周围的电子排布出现变化, 这种变化会显著影响催化剂的活性<sup>[37]</sup>. 这种影响规律也同样适用于单原子金属催化剂. Luo等人<sup>[38]</sup>研究发现, 碳化温度的升高可使 $Fe$ 单原子的价态降低, 使得更高比例的 $Fe^{2+}$ 出现. 进一步采用3,3',5,5'-四甲基联苯胺(3,3',5,5'-tetramethylbenzidine, TMB)作为显色底物来检测其催化活性, 随着碳化温度的增加( $Fe^{2+}$ 的增加), 单原子 $Fe$ 催化剂的类过氧化物酶(peroxidase, POD)活性呈现先增加后减小的趋势, 表明其类酶活性与 $Fe$ 单原子位点的价态具有高度相关性(图2(a)). 此外, 随着 $Fe^{3+}$ 的减少,  $Fe$ 单原子催化剂的 $T_1$ 弛豫时间( $r_1$ )呈现减小趋势, 这是因为 $Fe^{3+}$ 对 $T_1$ 造影剂的纵向弛豫率有显著的增强作用(图2(b)).

### 2.2 配位原子数

研究表明, 通过改变单原子活性中心的配位数和配位原子种类, 可以有效调控单原子催化剂的固有活性, 也有助于提高单原子催化剂在生物医药应用中的生物性能<sup>[39]</sup>. 其中, 单原子催化剂中活性中心原子与配位原子的配位可通过影响中心原子的d带中心、电荷分布、电子转移效率等因素而改变其生物催化性能.

Wang等人<sup>[40]</sup>制备了不同N配位数的 $Fe$ 单原子(配位数分别为2、3和4)催化剂. 电子顺磁共振谱测试(electron spin resonance, ESR, 图2(c), (d))结果表明, 当催化过氧化氢( $H_2O_2$ )分解产生 $\cdot OH$ 时,  $Fe_{SA}-N_3$ 样品产生的羟基自由基( $\cdot OH$ )相对含量最高, 分别是 $Fe_{SA}-N_2$ 样品的2.9倍与 $Fe_{SA}-N_4$ 样品的1.4倍. 通过密度泛函理论(density functional theory, DFT)计算结果可知, 相比 $Fe_{SA}-N_2$ (1.460 Å)以及 $Fe_{SA}-N_4$ (1.460 Å),  $Fe_{SA}-N_3/H_2O_2$ 催化体系中具有更长的O-O键长度(1.462 Å), 进而导致O-O键更容易断裂形成 $\cdot OH$ . 同时,  $Fe_{SA}-N_3$ 样品对于 $H_2O_2$ 的吸附距离( $D_{ads}$ )最小, 表明了其对于 $H_2O_2$ 良好的吸附能力(图2(e), (f)). 类似地, Liu等人<sup>[41]</sup>通过改变煅烧温度制备了不同O配位数的Cu单原子负载的 $CeO_2$ 纳米棒催化剂. 类酶活性测试结果表明, 相比Cu-O<sub>4</sub>, Cu-O<sub>3</sub>活性位点表现出更强的类POD酶活性, 其比活度(specific activity, SA)为Cu-O<sub>4</sub>的4倍. DFT计算结果揭示了其增强催化的机制, 即Cu-O<sub>3</sub>位点上去除了一个O原子, 形成了一种氧缺陷, 不饱和的催化位点提供了良好的空间环境, 这有利于类POD催化反应中 $H_2O^*$ 分子的吸附, 增强了其催化活性.

### 2.3 杂原子取代配位

金属中心的4个配位N (O)原子会导致活性中心吸

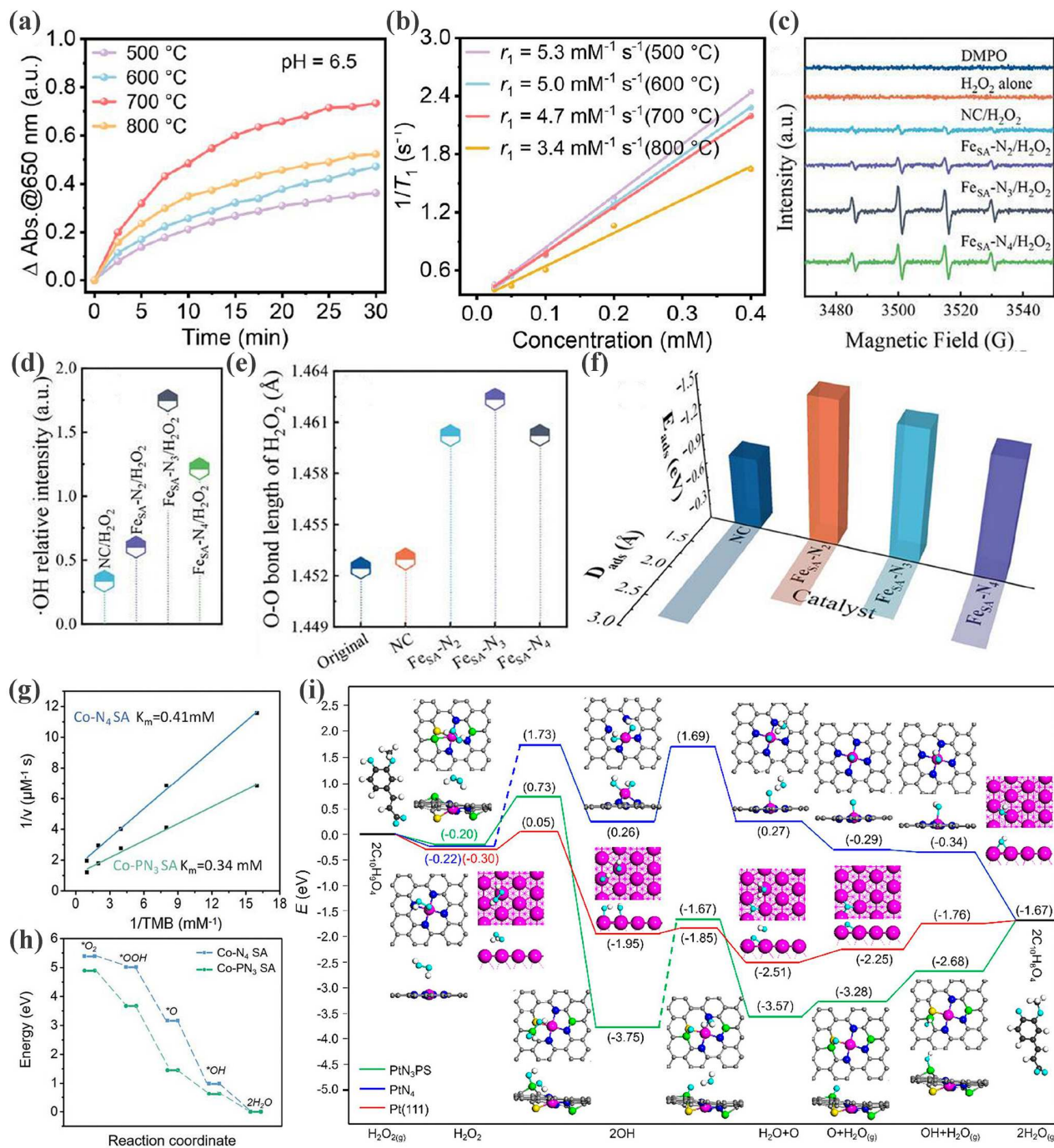


**图 2** 单原子价态、配位数以及配位原子类型对单原子催化剂活性的影响. 不同碳化温度下Fe单原子催化剂的类POD酶活性(a)与弛豫时间(b)<sup>[38]</sup>, Copyright © 2024, American Chemical Society; 不同N配位数Fe单原子与 $\text{H}_2\text{O}_2$ 混合的电子顺磁共振谱(c)、产生的相对 $\cdot\text{OH}$ 含量(d)、O-O键键长(e)以及对于 $\text{H}_2\text{O}_2$ 吸附能与吸附距离(f)<sup>[40]</sup>, Copyright © 2024 Wiley-VCH GmbH; Co- $\text{PN}_3$ 与Co- $\text{N}_4$ 单原子催化剂类OXD反应的 $K_m$ (g)和反应路径(h)<sup>[46]</sup>, Copyright © 2023 Wiley-VCH GmbH; (i) Pt团簇、Pt- $\text{N}_4$ 和Pt- $\text{N}_3\text{PS}$ 的催化路径<sup>[47]</sup>, Copyright © 2021, American Chemical Society. 图中的M=mol/L

**Figure 2** The influence of single-atomic valence state, coordination number, and coordination atom type on the activity of SACs. POD-like activity (a) of Fe single atoms at different carbonization temperatures and relaxation time (b)<sup>[38]</sup>, Copyright © 2024, American Chemical Society; EPR (c), relative  $\cdot\text{OH}$  content (d), O-O bond length (e), adsorption energy and distance (f) of Fe single atoms with different N coordination numbers mixed with  $\text{H}_2\text{O}_2$ <sup>[40]</sup>, Copyright © 2024 Wiley-VCH GmbH; OXD-like  $K_m$  (g), and reaction pathway (h) of Co- $\text{PN}_3$  and Co- $\text{N}_4$ <sup>[46]</sup>, Copyright © 2023 Wiley-VCH GmbH; (i) the catalytic pathways of Pt clusters, Pt- $\text{N}_4$ , and Pt- $\text{N}_3\text{PS}$ <sup>[47]</sup>, Copyright © 2024, American Chemical Society. M=mol/L

附的反应中间体的吉布斯自由能增加,因此,金属-N(O)<sub>4</sub>的典型单原子配位结构在吸附催化反应中间体过程中存在一定的缺陷<sup>[27,42]</sup>.研究表明,采用P、S、I等原子取代结构中N(O)原子可通过优化金属中心配位环境从而提升催化活性<sup>[43~45]</sup>.

Liu等人<sup>[46]</sup>采用原位磷化的方法成功取代Co-N<sub>4</sub>中一个N位点形成Co-PN<sub>3</sub>位点,其在酸性条件下表现出优异的类氧化酶(oxidase, OXD)活性,其反应机理是催化空气中的O<sub>2</sub>生成·O<sub>2</sub><sup>-</sup>.如图2(g)所示,Co-PN<sub>3</sub>单原子催化剂的最大反应速率( $V_{\max}$ )与米氏常数( $K_m$ )均优于传统的Co-N<sub>4</sub>单原子催化剂.DFT计算表明,P的取代增强了Co单原子位点对O<sub>2</sub>的吸附能力,且催化过程中更易切割\*OOH的O-O键(图2(h)).同样地,Chen等人<sup>[47]</sup>在合成Pt单原子时同时引入了P原子和S原子,形成了Pt-N<sub>3</sub>PS位点的单原子催化剂.结果表明,相比Pt团簇纳米酶(Pt-NPs nanozyme)和4个N配位Pt单原子纳米酶(Pt-SAzyme),P和S原子的引入极大提升了Pt单原子催化剂的类POD酶催化效率( $k_{\text{cat}}/K_m$ ),P原子的电子供体赋予了Pt-N<sub>3</sub>PS独特的电子结构,以及N、S原子的电子接受显著提升了催化活性.此外,相比Pt-N<sub>4</sub>单原子催化剂(势垒1.95 eV),Pt-N<sub>3</sub>PS单原子催化剂(势垒0.93 eV)吸附H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>更易分解形成两个\*OH,而吸附在Pt团簇上的两个\*OH则倾向于形成\*O和H<sub>2</sub>O,而不是·OH(图2(i)).

## 2.4 双金属单原子配位

众所周知,单原子的催化位点存在着与传统非均质金属催化剂类似的协同催化效应,这主要得益于相邻金属原子之间的协同作用,降低了过渡态的激活势垒.当不同金属活性中心在原子尺度上相互接近时,可互相影响电子结构,进而达到协同增强催化活性的效果<sup>[48]</sup>.

Zhao等人<sup>[49]</sup>在ZIF-8衍生的碳载体上构建了非合金双孤立的二原子对(Fe-N<sub>4</sub>与Co-N<sub>5</sub>).该双金属单原子催化剂展现出的类POD、类OXD和类过氧化氢酶(catalase, CAT)活性均显著优于单金属原子位点负载的催化剂.ESR结果(图3(a)~(c))也表明,双金属单原子催化剂显示出最强的活性氧(reactive oxygen species, ROS)信号(·OH, ·O<sub>2</sub><sup>-</sup>和<sup>1</sup>O<sub>2</sub>),表明该双单原子催化剂具有协同增强催化活性.此外,Cheng等人<sup>[50]</sup>在共价有机框架(covalent organic frameworks, COF)衍生的碳载体上成功构建Pt、Fe双单原子合金结构.球差电镜下可明显观测到两种单原子成对出现,且同步辐射R空间傅里叶变

换X射线精细结构谱拟合结果证实了N<sub>3</sub>-Fe-Pt-N<sub>3</sub>的双金属单原子催化位点的存在,其类POD酶催化活性是传统Fe-N<sub>4</sub>单原子的186.4%.Wang等人<sup>[51]</sup>在3D空间内,先将Zn单原子负载于中空蛋黄结构的内核,采用氧化硅层分隔建立外层Cu单原子负载,随后除去硅层,最终获得了Zn单原子与Cu单原子分离的双单原子催化剂.与单金属单原子催化剂相比较,双金属Cu/Zn催化剂具有明显增强的声动力与化学动力性质,可以催化生成更多的ROS.

## 2.5 第二配位壳层调节

通常情况下,单原子催化位点是以M-N-C的结构形式存在,而通过对第二壳层的C原子进行部分置换如B、P、S等原子,可有效促进电子从富电子的第一壳层N原子向第二壳层转移,进而调节中心金属原子的电子结构<sup>[52]</sup>.

Hao等人<sup>[53]</sup>在典型Zn-ZIF合成过程中以NaBH((2-甲基咪唑)<sub>3</sub>)代替2-甲基咪唑将B原子引入Zn-N<sub>4</sub>单原子位点的第二壳层,从而使Zn原子的d带中心( $E_d$ )更加接近费米能级( $E_f$ ).研究表明,B在第二壳层的引入,可使Zn-N<sub>4</sub>单原子催化剂的类POD酶活性提升2.4倍,其催化效率 $k_{\text{cat}}/K_m$ 可提升25.6倍.这是因为,B的引入使得Zn原子的电子损失增加, $E_d$ 也更加接近费米能级,进而增强含氧中间体吸附能力且在热力学层面更容易催化类POD反应进程(图3(d)).此外,B原子的引入也会导致Zn的3d轨道与O的p轨道重叠增加,表明Zn-N<sub>4</sub>-B位点上的Zn-O键合吸附能力更强(图3(e), (f)).

## 3 单原子催化剂在生物医学领域的应用进展

单原子催化剂在生物医学领域的应用优势在于其独特的原子级结构、高效的催化性质和良好的生物安全性,这些特性为开发新型高效和选择性强的生物医学催化剂提供了新的可能性.针对不同疾病独特的微环境以及治疗需求,研究者们可有针对性地设计出高效的单原子催化剂用于重大疾病的治疗与诊断.本节将重点概述单原子催化剂在不同疾病模型中(如感染难愈创面、肿瘤、关节炎等)以及生物成像、生物传感等领域的研究进展.

### 3.1 感染创面修复

伤口细菌感染严重危害着人类健康,每年我国有数以万计的患者因感染而死亡.而且,抗生素滥用导致

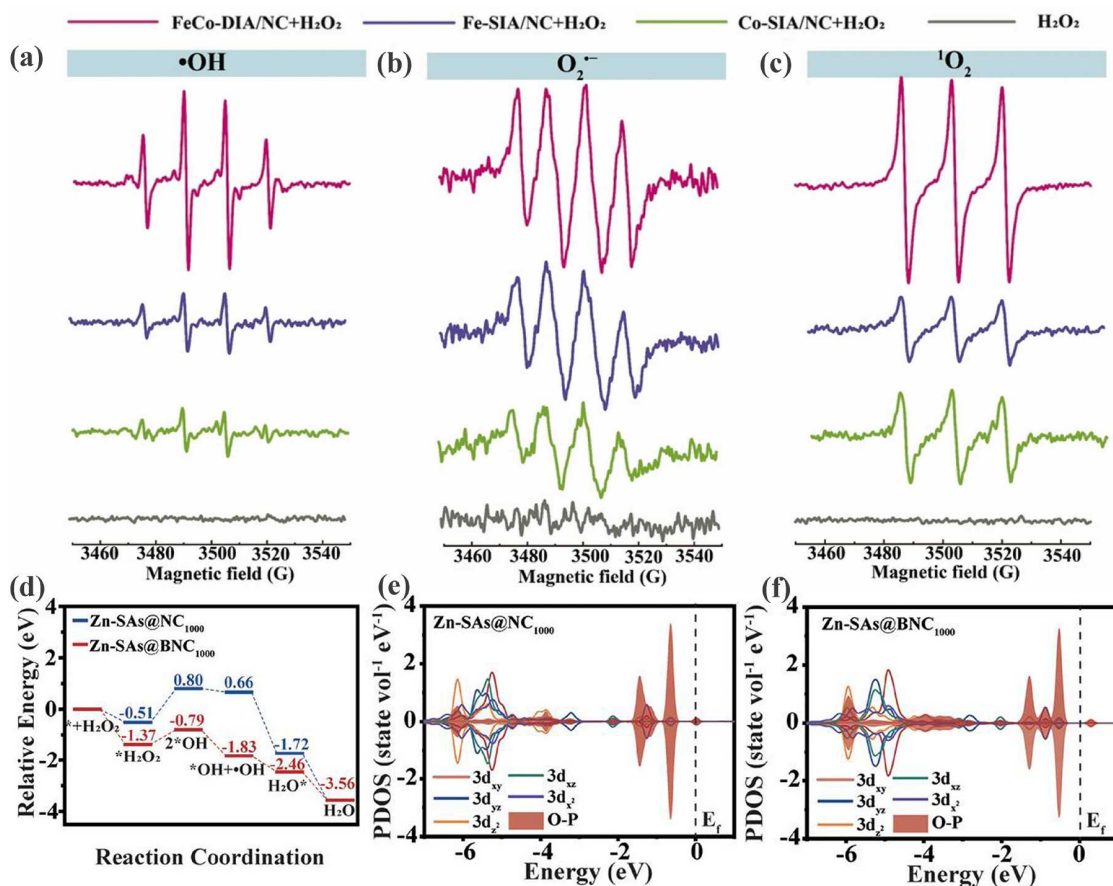


图3 多金属位点与第二配位壳层对单原子催化剂活性的影响. Fe、Co双单原子与单金属单原子的类POD (a)、OXD (b)和CAT (c)活性对应的ESR谱图<sup>[49]</sup>, Copyright © 2022 Elsevier Ltd.; Zn-N<sub>4</sub>-B与Zn-N<sub>4</sub>单原子催化剂类POD反应的反应机理与自由能图(d); Zn-N<sub>4</sub>-B (e)与Zn-N<sub>4</sub> (f)的分波态密度(partial density of states, PDOS)<sup>[53]</sup>, Copyright © 2024 Wiley-VCH GmbH

Figure 3 The influence of multi metal sites and the second coordination shell on the activity of SACs. ESR spectra corresponding to POD (a), OXD (b), and CAT (c) activities of Fe, Co double single atoms and single metal single atoms<sup>[49]</sup>, Copyright © 2022 Elsevier Ltd.; reaction mechanism and free energy diagram (d) of the POD like reaction between Zn-N<sub>4</sub>-B and Zn-N<sub>4</sub> sites; partial density of states (PDOS) of Zn-N<sub>4</sub>-B (e) and Zn-N<sub>4</sub> (f)<sup>[53]</sup>, Copyright © 2024 Wiley-VCH GmbH

多药耐药(multi drug resistance, MDR)细菌的出现使得细菌感染的治疗变得更加困难<sup>[54]</sup>. 近年来, 单原子催化剂可作为一种新型的抗菌剂用于感染创面的修复再生, 其主要机制是通过催化反应产生对细菌有害的ROS (如 $\cdot\text{OH}$ 、 $\text{O}_2^{\cdot-}$ 和 $^1\text{O}_2$ 等)来破坏细菌的细胞壁或者代谢过程, 进而抑制或者杀死细菌<sup>[55]</sup>.

Xu等人<sup>[56]</sup>采用乳液组装法制备了Mn-N<sub>4</sub>负载的单原子催化剂(Mn SACs), 其展示出良好的类芬顿与光热性能. 体外抗菌实验表明, 仅利用其类POD酶活性产生的ROS时, 对大肠杆菌或金黄色葡萄球菌均有60%以上的抑制效果, 而结合光热治疗时, 可达到98%以上的抑菌效果(图4(a), (b)). 细菌感染创面动物模型实验也表明, 在Mn单原子催化剂光热与化学动力学治疗的协同

作用下, 10天后伤口基本完全愈合(图4(c)), 同时炎症因子TNT- $\alpha$ 表达最低(图4(d)), 细胞修复因子CD-31的表达水平最高(图4(e)), 这表明该单原子催化剂可实现良好的抗菌与伤口修复治疗. 类似地, Feng等人<sup>[57]</sup>将O配位的W单原子结合羧基负载在棉花上制备W单原子负载的棉织物(STAC), 其在光照作用下可催化H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>产生大量的ROS, 将其作为医用纱布包裹在伤口上可实现良好的ROS抗菌效果, 进而加速伤口愈合进程(图4(f)~(k)).

### 3.2 抗肿瘤治疗

肿瘤严重影响人类健康, 其发病率和死亡率在全球范围内均居高不下. 肿瘤细胞通过无限制的增殖和

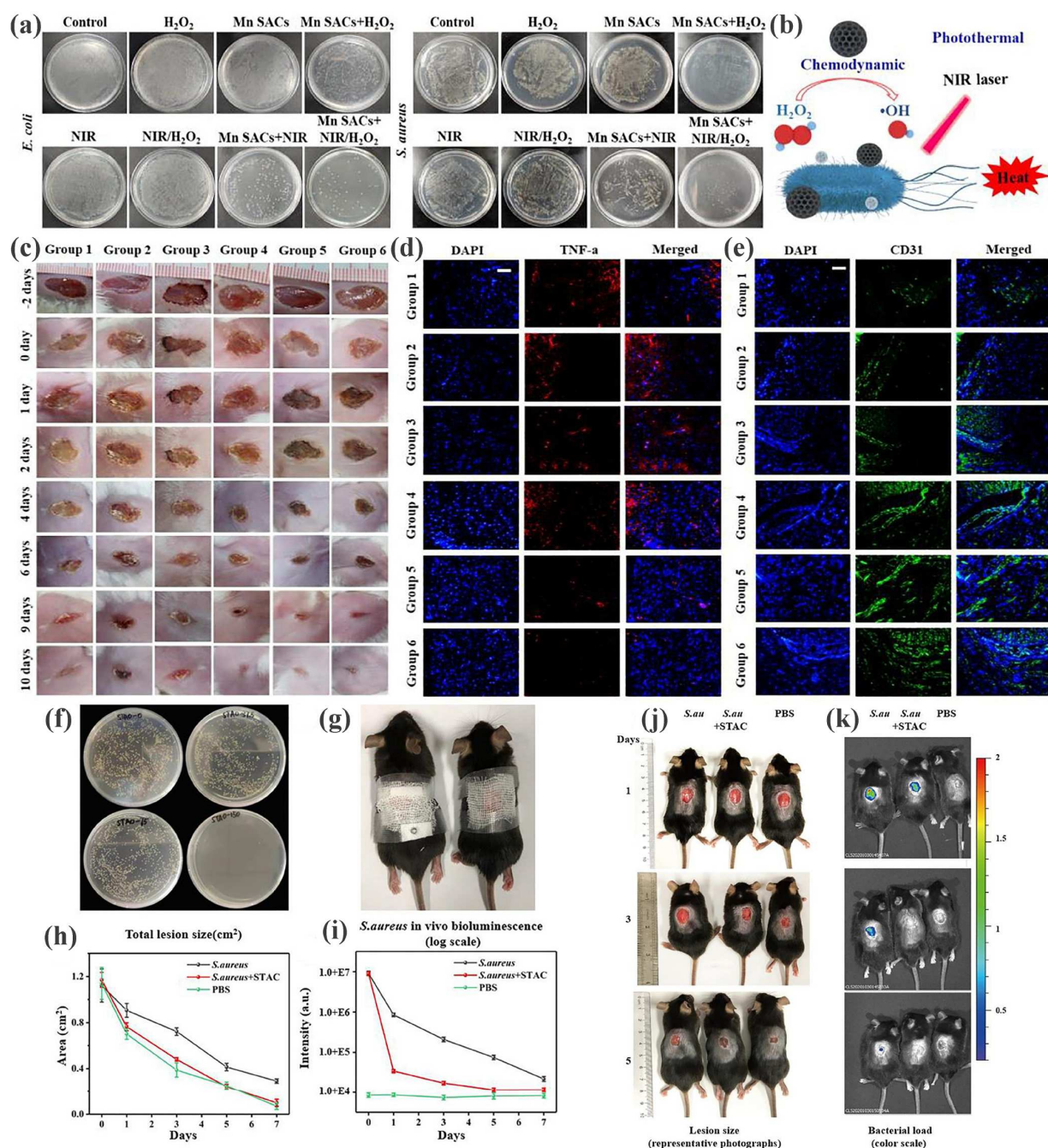


**图 4** 单原子催化剂用于抗菌. (a) Mn-N<sub>4</sub>单原子催化剂对大肠杆菌与金黄色葡萄球菌的平板抑制数码相片; (b) Mn单原子催化剂光热协同化学动力学治疗示意图; (c) Mn单原子催化剂的伤口修复照片; Mn单原子治疗时炎症因子TNF- $\alpha$  (d)与细胞修复因子CD-31 (e)的表达. Group 1: 对照组, Group 2:  $H_2O_2$ , Group 3: Mn SACs, Group 4: Mn SACs+ $H_2O_2$ , Group 5: Mn SACs+激光, Group 6: Mn SACs+ $H_2O_2$ +激光<sup>[56]</sup>, Copyright © 2022 Elsevier B.V. (f) 不同浓度下W单原子抗菌活性; (g) 治疗图像; W单原子催化剂治疗时细菌感染创面大小(h, j)与创面细菌活性(i, k)<sup>[57]</sup>, Copyright © 2021, American Chemical Society

**Figure 4** Single-atom catalysts for antibacterial applications. (a) Mn-N<sub>4</sub> single-atom plate inhibition of *E. coli* and *S. aureus* in digital photos; (b) schematic diagram of Mn single-atom photothermal synergistic chemodynamic therapy; (c) photos of wound repair using Mn single atoms; the expression of inflammatory factor TNF- $\alpha$  (d) and cell repair factor CD-31 (e) during Mn single-atom therapy. Group 1: Control group, Group 2:  $H_2O_2$ , Group 3: Mn SACs, Group 4: Mn SACs+ $H_2O_2$ , Group 5: Mn SACs+NIR, Group 6: Mn SACs+ $H_2O_2$ +NIR<sup>[56]</sup>, Copyright © 2022 Elsevier B.V. (f) Antibacterial activity of W single atom at different concentrations; (g) therapeutic images; the size of bacterial infection wounds (h, j) and the bacterial activity of wounds (i, k) by W single-atom therapy<sup>[57]</sup>, Copyright © 2021, American Chemical Society

侵袭性生长,破坏正常组织结构,影响器官功能,最终可能导致器官衰竭和死亡。当前,肿瘤治疗面临诸多挑战,包括肿瘤微环境的复杂性、肿瘤细胞的异质性以及治疗抵抗性等问题。尽管手术、放疗和化疗等传统治疗方法在一定程度上有效,但它们往往伴随着较大的毒副作用,且可能无法完全清除肿瘤细胞,导致复发和转移<sup>[43,58]</sup>。与其他治疗方式不同,金属基单原子催化剂由于具有无金属离子泄漏风险、高效的催化活性和良好的生物安全性,可实现针对性地催化肿瘤微环境中的ROS转变为细胞毒性较高的羟基自由基等,从而特异高效地杀死肿瘤细胞或抑制肿瘤细胞的繁殖<sup>[59]</sup>。

如前所述,我们课题组<sup>[33]</sup>前期制备了硅基Fe单原子催化剂,该硅基Fe单原子纳米治疗剂在外源性近红外光辐照下具有浓度依赖的光热效应以及优异的光热转换能力,其光热转换效率( $\eta$ )可达58.1%,是传统碳基光热试剂(不含单原子结构)的3倍之多(图5(a), (b))。DFT计算揭示了孔道限域环境下单原子结构增强碳基材料光热性能的内在机制,主要源于孔道内单原子锚定的缺陷碳结构中电子密度增加、带隙减小(图5(c))。此外,该Fe单原子结构还具有pH/GSH双触发的肿瘤微环境响应催化治疗能力,即可将内源性双氧水转化为羟基自由基来杀伤肿瘤细胞(图5(d)),并在活体层面(图5(e~g))论证了该硅基Fe单原子纳米治疗剂在高效肿瘤光热/催化治疗方面的应用潜力。此外,Cheng等人<sup>[60]</sup>构建了一种非金属Se-C<sub>2</sub>单原子(PSeSAE)催化剂,该单原子催化位点在肿瘤细胞中表现出良好的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)消耗能力(图5(h)) and O<sub>2</sub><sup>-</sup>生成能力(图5(i)),且具有光热增强的NADPH消耗能力,导致严重的氧化应激和细胞能量代谢的破坏,从而克服肿瘤细胞对催化治疗的抵抗,在小鼠肿瘤模型中表现出显著的抗肿瘤效果(图5(j)~(l))。

### 3.3 关节炎治疗

关节炎是一类影响关节功能的疾病,主要包括骨关节炎(osteoarthritis, OA)和类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)。OA是一种退行性关节疾病,主要影响软骨进而导致关节疼痛和僵硬,而RA是一种自身免疫性疾病,可引起关节炎症和骨质破坏<sup>[61,62]</sup>。近年来,单原子催化剂因其独特的物理化学性质,在治疗关节炎方面显示出明显优势,包括提高催化效率、选择性以及与天然酶相似的活性位点,这些特性为开发新型高效和选择性强的生物医药用单原子催化剂提供了新的

思路。

Yang等人<sup>[63]</sup>构建了Pd/Zn纳米团簇与Co-N<sub>4</sub>O单原子共负载的催化剂(PdZn/CoSA-NC)。其具有高效类SOD和类CAT酶活性,可以有效修复膝关节软骨表面的损伤(图6(a), (b)),可有效下调炎性细胞中的ROS水平,进而下调巨噬细胞中炎症因子如iNOS、TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 等表达,而抗炎因子如CD206、IL-10和Arg-1等表达在单原子催化剂的干扰下上调(图6(c), (d)),进而介导促炎型巨噬细胞(M1)向抗炎型巨噬细胞(M2)极化,减轻滑膜氧化应激,从而保护软骨细胞免于凋亡和死亡,实现骨关节炎治疗。免疫组化染色结果也验证了这一结果(图6(e))。Xiang等人<sup>[21]</sup>在C<sub>3</sub>N<sub>4</sub>载体上构建了Pt-N<sub>6</sub>单原子位点(Pt SA/C<sub>3</sub>N<sub>4</sub>),通过降低反应能垒,提升了该单原子催化剂的类过氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和类CAT酶活性,可有效清除ROS与活性氮(reactive nitrogen species, RNS)。在OA动物模型中,Pt单原子催化剂辅助近红外二区光可有效减少氧化应激诱导损伤,保护线粒体功能,抑制炎症反应。

### 3.4 生物成像

核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、光声成像(photoacoustic imaging, PAI)和光热成像(photothermal imaging, PTI)等成像工具在疾病的病程跟踪及定位等方面发挥着重要作用。近年来,利用单原子催化剂中独特的原子结构以及良好的生物安全性等优势,其作为造影剂或成像剂在增强图像对比度,提高疾病诊断的灵敏度方面展示出较大的应用潜力<sup>[64]</sup>。Liu等人<sup>[65]</sup>制备了Gd-N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>单原子造影剂(Gd SA),其中Gd单原子位点极易与H<sub>2</sub>O形成氢键增加弛豫时间。在肿瘤模型中,Gd单原子造影剂具有更强的信噪比,相比商用Gd螯合物(Gd-DTPA)造影剂(图7(a))具有较好的滞留效应。更为有趣的是,Gd单原子造影剂在微小肿瘤模型中也可达到较好的成像效果(图7(b)),为肿瘤的早期诊断提供了一种新的造影剂。此外,Qin等人<sup>[66]</sup>制备的Fe-N<sub>4</sub>单原子催化剂在光照5 min后便可达到良好的PAI与PTI成像,同时也具备良好的MRI成像能力,三种成像模式均在注射后4小时达到最强信号。

### 3.5 生物传感

疾病标志物的高效检测对重大疾病的早期诊断至关重要。乙酰胆碱是人体重要的信使生物分子,在中枢神经系统和周围神经系统中都是神经递质或神经调节

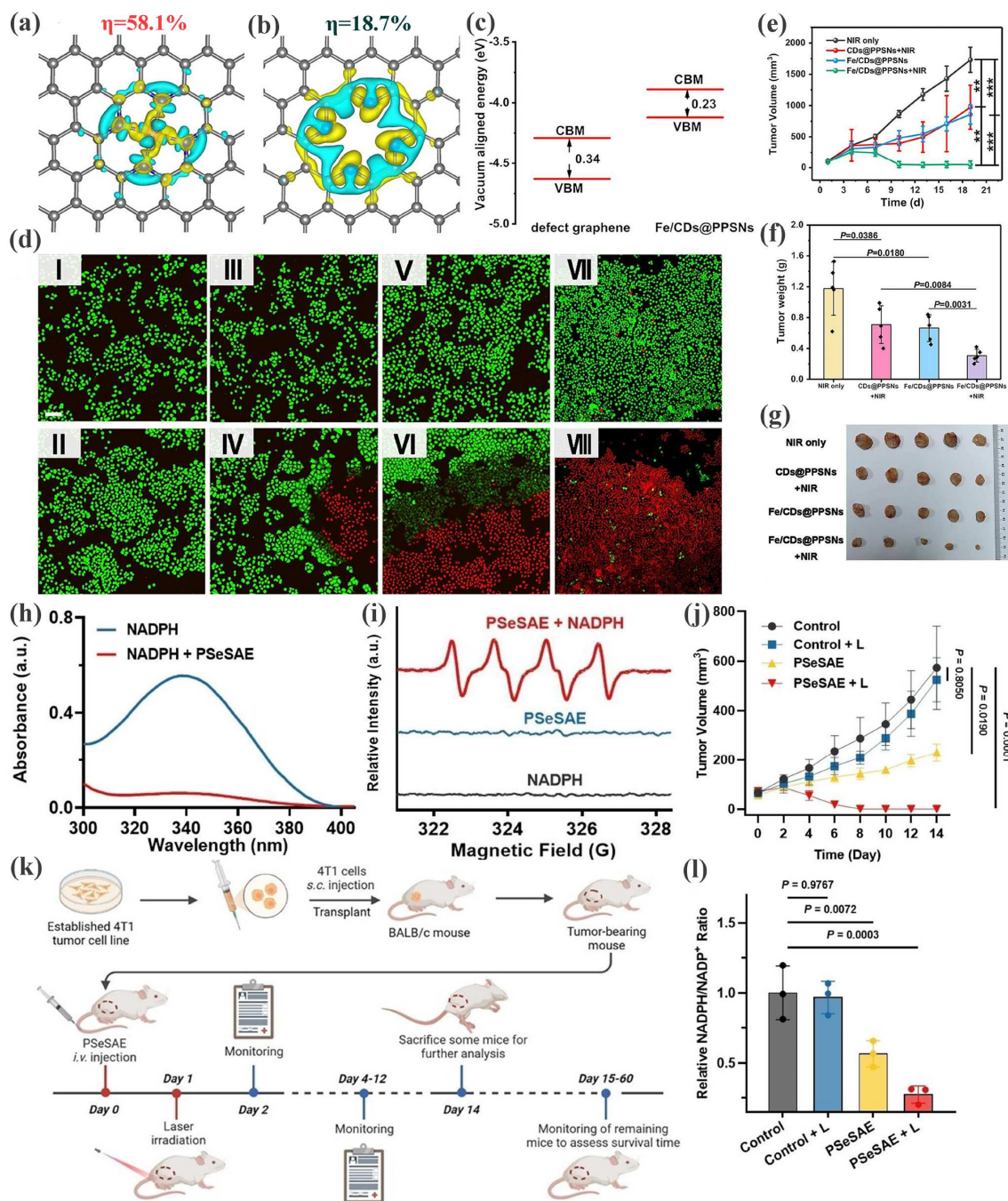


**图 5** 单原子催化剂用于肿瘤治疗。Fe-N<sub>4</sub> (a) 与缺陷态碳(b)的电荷差异; (c) Fe-N<sub>4</sub>与缺陷态碳的轨道能级; (d) 不同处理条件下的活死细胞染色 (绿色: 活, 红色: 死)。 (I) 对照组, (II) 激光, (III) CDs@PPSNs, (IV) CDs@PPSNs+激光, (V) Fe/CDs@PPSNs, (VI) Fe/CDs@PPSNs+激光, (VII) Fe/CDs@PPSNs+H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, (VIII) Fe/CDs@PPSNs+H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+激光。肿瘤体积(e)和重量(f)随治疗时间的变化以及对应的实物图(g)<sup>[33]</sup>。Se-C<sub>2</sub>单原子催化剂的NADPH消耗能力(h)与·O<sub>2</sub><sup>-</sup>生成能力(i); (j) Se单原子催化剂治疗示意图; (k) 肿瘤重量的变化; (l) 不同处理条件下NADPH/NADP<sup>+</sup>的比值<sup>[60]</sup>, Copyright © 2024 Wiley-VCH GmbH

**Figure 5** Single-atom catalysts for tumor therapy. The charge difference between Fe-N<sub>4</sub> (a) and defect graphene (b); (c) the frontier orbital energy levels of Fe-N<sub>4</sub> and defect graphene; (d) staining of live and dead cells under different treatment conditions (green: live, red: dead). (I) Control group, (II) Laser, (III) CDs@PPSNs, (IV) CDs@PPSNs+Laser, (V) Fe/CDs@PPSNs, (VI) Fe/CDs@PPSNs+Laser, (VII) Fe/CDs@PPSNs+H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, (VIII) Fe/CDs@PPSNs+H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+laser. Changes in tumor volume (e) and weight (f) over treatment time and corresponding physical images (g)<sup>[33]</sup>. The NADPH consumption (h) and ·O<sub>2</sub><sup>-</sup> generation (i) of Se-C<sub>2</sub> single atom; (j) schematic diagram of Se single-atom therapy; (k) changes in tumor weight; (l) the ratio of NADPH/NADP<sup>+</sup> under different processing conditions<sup>[60]</sup>, Copyright © 2024 Wiley-VCH GmbH

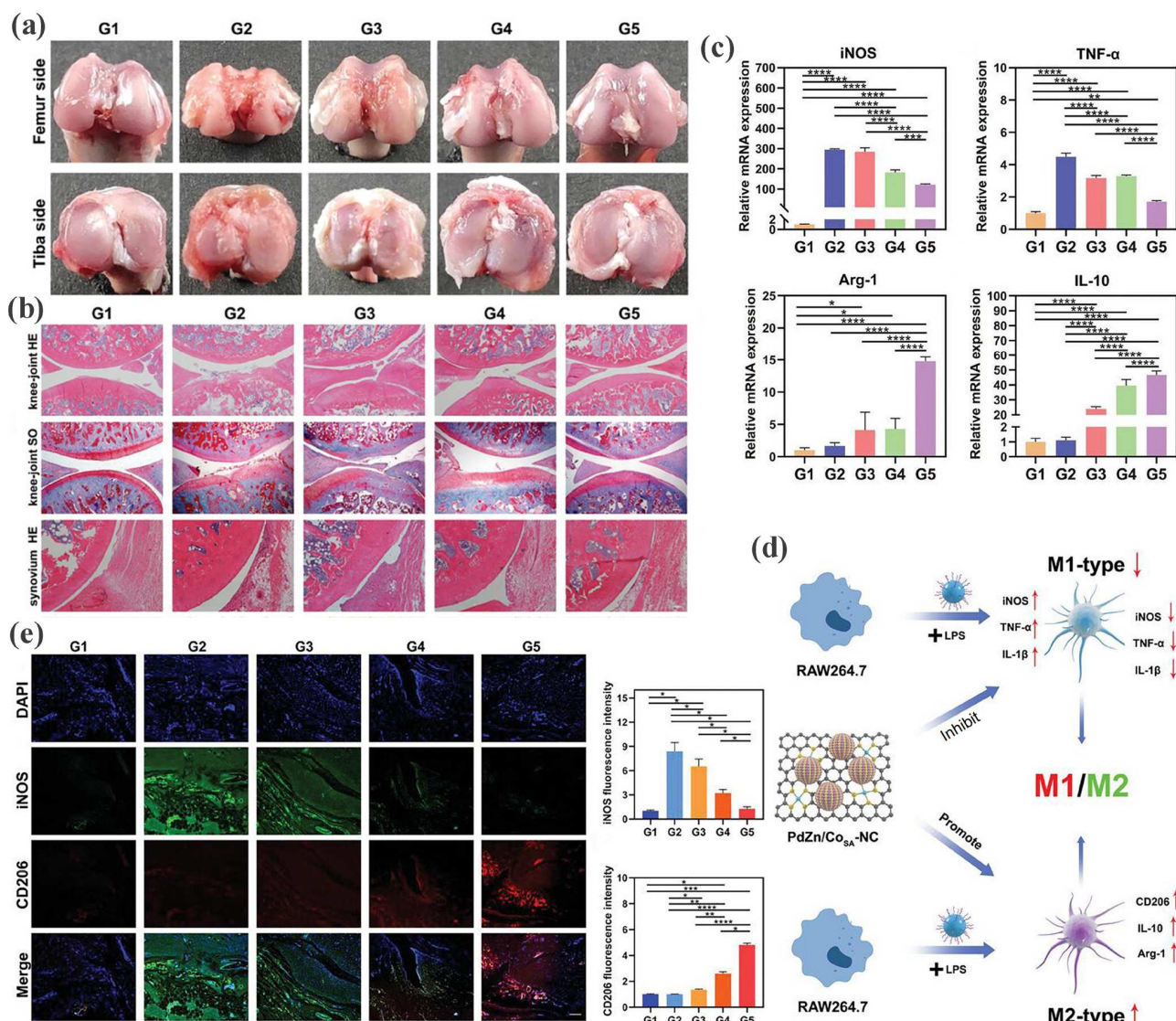


**图 6** 单原子催化剂用于关节炎治疗. (a) PdZn/CoSA-NC处理的膝关节图片; (b) 膝关节HE染色和番红固绿染色以及滑膜的HE染色; (c) 促炎与抗炎因子表达; (d) M1向M2极化示意图; (e) iNOS与CD206的荧光染色及其荧光定量. G1: 阴性对照组, G2: 阳性对照组, G3: CoSA-NC, G4: PdZn/NC, G5: PdZn/CoSA-NC<sup>[63]</sup>, Copyright © 2023 Wiley - VCH GmbH

**Figure 6** Single-atom catalysts for arthritis treatment. (a) PdZn/CoSA-NC processed knee joint images; (b) HE staining and safranin green staining of knee joints, as well as HE staining of synovium; (c) expression of pro-inflammatory and anti-inflammatory factors; (d) schematic diagram of polarization from M1 to M2; (e) fluorescence staining and quantification of iNOS and CD206. G1: negative control group, G2: positive control group, G3: CoSA-NC, G4: PdZn/NC, G5: PdZn/CoSA-NC<sup>[63]</sup>, Copyright © 2023 Wiley-VCH GmbH

剂. 这种化合物的减少使个体容易患上各种神经疾病, 如阿尔茨海默病和帕金森病、精神分裂症等. Kim等人<sup>[67]</sup>利用Fe-N<sub>4</sub>单原子催化剂对POD酶活性的高选择性, 建立了乙酰胆碱与癌细胞的定量对应关系. 即通过Fe单原子催化剂与乙酰胆碱酯酶联用, 乙酰胆碱在 $50 \times 10^{-9} \sim 1000 \times 10^{-9}$  mol/L浓度范围内与其吸收值的线性关系良好, 且最低可实现 $20 \times 10^{-9}$  mol/L的乙酰胆碱

分子检测. 通过比色反应, 相比Pt团簇试剂, Fe单原子催化剂对癌细胞的颜色变化更为明显. 作为细胞代谢的重要营养物质, 血液中的葡萄糖水平是各种重大疾病(如糖尿病或血管疾病)的重要指标之一. 尿酸是一种存在于尿液和血液中的重要生物分子, 其水平也与不同的疾病如高尿酸血症有关. Yuan等人<sup>[15]</sup>利用Ru单原子催化剂分别与葡萄糖氧化酶、尿酸酶联用实现了对

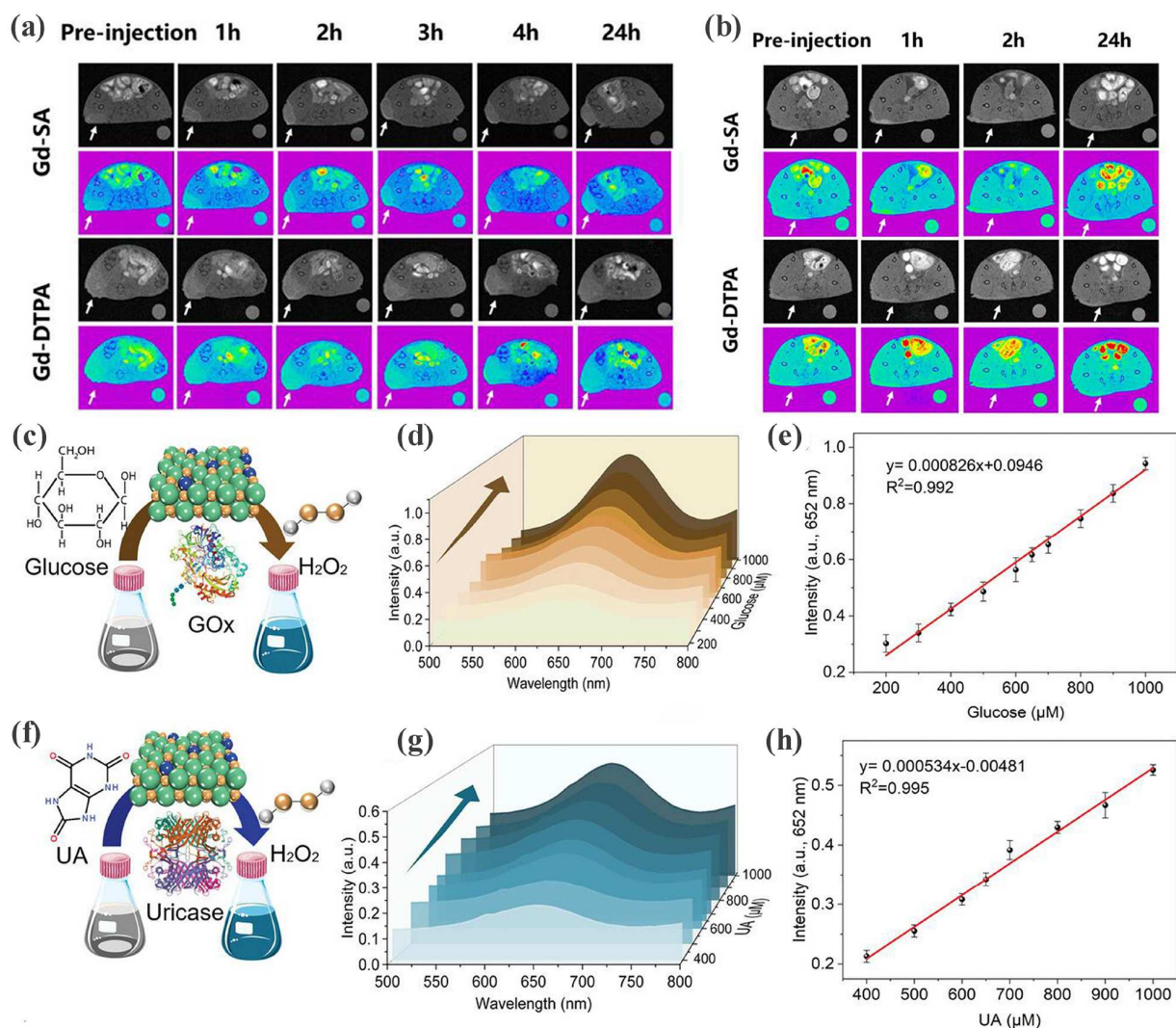


**图7** 单原子催化剂用于生物成像与传感。Gd-N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>单原子与Gd-DTPA在正常肿瘤(a)和微小肿瘤(b)中随时间变化的MR图像<sup>[65]</sup>, Copyright © 2023, American Chemical Society. Ru单原子检测葡萄糖(c-e)和尿酸(f-h)示意图以及对应的紫外吸收光谱线性关系<sup>[15]</sup>, Copyright © 2023 Wiley-VCH GmbH

**Figure 7** Single-atom catalysts for bioimaging and biosensing. MR images of Gd-N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> single atom and Gd-DTPA over time in normal tumors (a) and small tumors (b)<sup>[65]</sup>, Copyright © 2023, American Chemical Society. Schematic diagram of Ru single-atom detection of glucose (c-e) and uric acid (f-h) and corresponding linear relationship of UV absorption spectra<sup>[15]</sup>, Copyright © 2023 Wiley-VCH GmbH

葡萄糖(检测下限为 $0.095 \times 10^{-3}$  mol/L, 检测范围为 $0 \sim 1000 \times 10^{-3}$  mol/L)、尿酸含量(检测下限为 $0.088 \times 10^{-3}$  mol/L, 检测范围为 $0 \sim 1000 \times 10^{-3}$  mol/L)的精确检测(图7(c)-(h))。

### 3.6 其他生物医学应用

单原子催化剂由于多样的高效催化活性, 在其他生物医学领域也得到了初步应用验证。Cao等人<sup>[68]</sup>构建了Co-N<sub>4</sub>单原子催化剂, 其可通过多酶催化活性降低ROS和RNS水平从而治疗脓毒症。Zhang等人<sup>[69]</sup>利用

Fe-N<sub>4</sub>单原子催化剂的类CAT酶活性减少氧化应激从而消除视网膜血管病变动物模型中的病理性血管生成。Yu等人<sup>[70]</sup>制备的Pt-N<sub>4</sub>单原子催化剂具备良好的抗细菌生物膜能力, 在治疗牙周炎方面展示出较好的应用潜力。

## 4 总结

作为一种新兴的生物医用材料, 单原子催化剂具有独特的物理和化学特性, 如100%的原子利用率、精确定位的活性位点、独特的金属配位环境等优势, 其

应用范围已从传统的化学催化领域扩展到生物医药、能源、环境等多个领域。尤其在生物医药领域, 研究者们已开发出具有不同生物性能的单原子催化剂, 如光热性能、各种类酶活性(包括上调或下调生物体内的

活性氧水平), 在抗菌、肿瘤治疗、抗炎或氧化应激细胞保护和生物传感等方面显示出诱人的应用前景, 从而实现更加安全、高效的疾病诊疗(表1)。

近年来, 尽管单原子催化剂在生物医药领域展示

**表 1** 近年来已报道的单原子催化剂的化学组成、载体类型、生物性能以及生物应用领域

**Table 1** The chemical composition, carrier types, biological properties, and biological applications of reported single-atom catalysts in recent years

| 化学组成                                                              | 载体类型                               | 生物性能        | 应用领域      | 文献   |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------|-----------|------|
| Gd-SA                                                             | 空心碳纳米球                             | -           | 生物成像      | [65] |
| Pt SA/C <sub>3</sub> N <sub>4</sub>                               | g-C <sub>3</sub> N <sub>4</sub> 薄片 | CAT/SOD     | 骨关节炎      | [21] |
| PdZn/CoSA-NC                                                      | 碳材料                                | SOD/CAT     | 骨关节炎      | [63] |
| Mn SACs                                                           | 碳材料                                | POD         | 伤口抗菌      | [56] |
| SeSAE                                                             | MOF                                | NADPH       | 肿瘤治疗      | [60] |
| Co/PMCS                                                           | MOF                                | SOD/CAT/GPx | 脓毒症       | [68] |
| PCN-222-Pt                                                        | MOF                                | POD/OXD     | 牙周炎       | [70] |
| Fe-SANzyme                                                        | MOF                                | CAT         | 视网膜血管病    | [69] |
| Fe-N-rGO                                                          | 石墨烯                                | POD         | 乙酰胆碱检测    | [67] |
| CeO <sub>2</sub> -Ru                                              | CeO <sub>2</sub>                   | POD         | 尿酸/葡萄糖检测  | [15] |
| Fe-SANBs                                                          | 碳材料                                | POD         | 肿瘤成像与治疗   | [38] |
| FeSA-N <sub>x</sub>                                               | 碳材料                                | POD         | 头孢菌素选择性去除 | [40] |
| FePt-DAC/NC                                                       | COF                                | POD         | 肿瘤治疗      | [50] |
| FeCo-DIA/NC                                                       | MOF                                | CAT/POD/OXD | 肿瘤治疗      | [49] |
| Cu <sub>I</sub> /PHI                                              | PHI                                | OXD/POD     | 抗菌        | [36] |
| H-MoN <sub>5</sub> @PtN <sub>4</sub> /C                           | MOF                                | OXD/CAT/POD | 肿瘤治疗      | [71] |
| Fe-B/N-C SAzymes                                                  | MOF                                | OXD/CAT/POD | 牙周炎       | [35] |
| Pt <sub>TS</sub> -SAzyme                                          | MOF                                | POD         | 抗菌        | [47] |
| Co-PN <sub>3</sub> SA/CHO                                         | MOF                                | OXD/CAT/    | 肿瘤治疗      | [46] |
| Zn-SAs@BNC <sub>x</sub>                                           | MOF                                | POD         | 肿瘤治疗      | [53] |
| ph-CDs-Fe SAzyme                                                  | 碳点                                 | POD         | 肿瘤治疗      | [28] |
| Zn/Cu-BSAN-DOX NPs                                                | MOF                                | POD         | 肿瘤治疗      | [51] |
| Fe/CDs@PPSNs                                                      | 氧化硅纳米球                             | POD         | 肿瘤治疗      | [33] |
| V-MoS <sub>2</sub>                                                | MoS <sub>2</sub>                   | POD         | 生物传感      | [18] |
| Cu <sub>I</sub> -N <sub>4</sub> ISAC                              | MOF                                | SOD/GPx/APx | 特应性皮炎治疗   | [25] |
| Cu-CDs-300                                                        | 碳点                                 | POD         | 肿瘤治疗      | [27] |
| Au <sub>24</sub> Cd <sub>1</sub> 纳米簇                              | MoS <sub>2</sub>                   | POD         | 急性肾损伤     | [17] |
| Ag <sub>1</sub> /CN                                               | g-C <sub>3</sub> N <sub>4</sub> 膜  | SOD/APx/GPx | 抗菌        | [22] |
| Mn/PSAE                                                           | MOF                                | CAT/POD/OXD | 肿瘤治疗      | [26] |
| Pd <sub>SA</sub> /Ti <sub>3-x</sub> C <sub>2</sub> T <sub>y</sub> | MXene                              | CAT/POD     | 肿瘤治疗      | [20] |
| Fe-SACs                                                           | MOF                                | CAT/POD     | 肿瘤治疗      | [24] |
| Au-SA/Def-TiO <sub>2</sub>                                        | Def-TiO <sub>2</sub>               | POD         | 肿瘤治疗      | [16] |
| Pt-Ti <sub>3</sub> C <sub>2</sub>                                 | MXene                              | POD         | 抗菌        | [19] |
| Co-N-Ti <sub>3</sub> C <sub>2</sub>                               | MXene                              | -           | 关节炎诊断     | [64] |
| Au <sub>x</sub> Cu <sub>y</sub>                                   | Cu纳米立方体                            | OXD         | 肿瘤治疗      | [14] |
| Au <sub>SA</sub> /MXene                                           | MXene                              | CAT         | 肿瘤治疗      | [72] |
| S-N/Ni PSAE                                                       | NiS                                | POD/GPx     | 肿瘤治疗      | [43] |
| Cu-JMCNs                                                          | 介孔碳                                | CAT         | 肿瘤治疗      | [58] |
| Cu/CeO <sub>2</sub>                                               | CeO <sub>2</sub>                   | POD         | 肿瘤治疗      | [41] |

出广阔的应用前景,尤其是在重大疾病诊疗以及生物传感领域取得了卓著的研究成果,但其发展仍然面临如下挑战。(1) 现有单原子催化剂的制备成本较高,满足不同生物医药应用场景的单原子催化剂难以实现规模化制备;(2) 生物医药用单原子催化剂的长期生物安全性评价还需进一步验证,其生物安全性标准尚未建立;(3) 单原子催化剂在复杂生理环境下的催化活性的增强/失活机制以及长期的生物稳定性问题亟需重点关注;(4) 单原子纳米酶的种类催化活性与生物体内的天然酶相比存在较大的差距;(5) 尽管DFT理论计算和

各种分子动力学模拟方法被广泛用来研究SACs的动态行为和催化机制,但多数工作仅是通过计算模拟来验证已取得的实验结果,未对具有某些特殊类酶催化活性的高质量生物医药用单原子催化剂进行预测性设计。

未来,单原子催化剂的发展将与材料科学、化学、生物学、医学等多学科深度融合,尤其在生物医药领域,研究人员有望开发具有更高活性、选择性、生物相容性和生理环境下稳定的单原子催化剂,以实现不同疾病的高灵敏诊断和精准高效治疗。

## 参考文献

- 1 Qiao B, Wang A, Yang X, et al. Single-atom catalysis of CO oxidation using Pt<sub>1</sub>/FeO<sub>x</sub>. *Nat Chem*, 2011, 3: 634–641
- 2 Chu P, Zhang L, Wang Z, et al. Regulation lattice oxygen mobility via dual single atoms for simultaneously enhancing VOC oxidation and NO<sub>x</sub> reduction. *Environ Sci Technol*, 2024, 58: 17475–17484
- 3 Qin S, Will J, Kim H, et al. Single atoms in photocatalysis: low loading is good enough! *ACS Energy Lett*, 2023, 8: 1209–1214
- 4 Zhang Y, Li P, Zhao C, et al. Multicarbon generation factory: CuO/Ni single atoms tandem catalyst for boosting the productivity of CO<sub>2</sub> electrocatalysis. *Sci Bull*, 2022, 67: 1679–1687
- 5 Hao C, Liu Z, Liu W, et al. Research progress of carbon-supported metal single atom catalysts for oxygen reduction reaction. *J Inorg Mater*, 2021, 36: 820–834
- 6 Xiang H, Feng W, Chen Y. Single-atom catalysts in catalytic biomedicine. *Adv Mater*, 2020, 32: 1905994
- 7 Ma W, Mao J, Yang X, et al. A single-atom Fe–N<sub>4</sub> catalytic site mimicking bifunctional antioxidative enzymes for oxidative stress cytoprotection. *Chem Commun*, 2019, 55: 159–162
- 8 Huang L, Chen J, Gan L, et al. Single-atom nanozymes. *Sci Adv*, 2019, 5: eaav5490
- 9 Jiang B, Liang M. Advances in single-atom nanozymes research. *Chin J Chem*, 2020, 39: 174–180
- 10 He W, Wu J, Liu J, et al. Single-atom nanozymes for catalytic therapy: recent advances and challenges. *Adv Funct Mater*, 2024, 34: 2312116
- 11 Qiu L, Lin Y, Chen J S, et al. Advances in metal-organic framework-derived single-atom catalysts for biomedicine. *Nano Mater Sci*, 2024, 6: 396–412
- 12 Shi Q, Yu T, Wu R, et al. Metal-support interactions of single-atom catalysts for biomedical applications. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13: 60815–60836
- 13 Zhang W, Zhao Y, Huang W, et al. Coordination environment manipulation of single atom catalysts: regulation strategies, characterization techniques and applications. *Coord Chem Rev*, 2024, 515: 215952
- 14 Wang L C, Chang L C, Chen W Q, et al. Atomically dispersed golds on degradable zero-valent copper nanocubes augment oxygen driven Fenton-like reaction for effective orthotopic tumor therapy. *Nat Commun*, 2022, 13: 7772
- 15 Yuan M, Li Q, Wu Z, et al. Ultralow Ru single atoms confined in cerium oxide nanoglues for highly-sensitive and robust H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-related biocatalytic diagnosis. *Small*, 2023, 19: e2304532
- 16 Zhang H, Zhang Y, Song W, et al. Single atom-engineered 2D catalytic nanosheets for sonocatalytic suppression of orthotopic clear cell renal cell carcinoma. *Adv Funct Mater*, 2025, 35: 2414302
- 17 Huang Y, Chen K, Liu L, et al. Single atom-engineered NIR-II gold clusters with ultrahigh brightness and stability for acute kidney injury. *Small*, 2023, 19: e2300145
- 18 Sun L, Xu H, Bai Y, et al. Vanadium single atoms embedded in MoS<sub>2</sub> enabled gut-brain axis neurotransmitter detection at pM levels. *Small*, 2024, 20: e2307410
- 19 Li Z P, Xu D, Deng Z, et al. Single-atom-catalyzed MXene-based nanoplatform with photo-enhanced peroxidase-like activity nanotherapeutics for *Staphylococcus aureus* infection. *Chem Eng J*, 2023, 452: 139587
- 20 Geng B, Hu J, He X, et al. Single atom catalysts remodel tumor microenvironment for augmented sonodynamic immunotherapy. *Adv Mater*, 2024, 36: e2313670
- 21 Xiang J, Yang X, Tan M, et al. NIR-enhanced Pt single atom/g-C<sub>3</sub>N<sub>4</sub> nanozymes as SOD/CAT mimics to rescue ATP energy crisis by regulating

- oxidative phosphorylation pathway for delaying osteoarthritis progression. *Bioactive Mater*, 2024, 36: 1–13
- 22 Rao S, Sun Z, Liu Q, et al. Engineering atomic Ag<sub>1</sub>-N<sub>6</sub> sites with enhanced performance of eradication drug-resistant bacteria over visible-light-driven antibacterial membrane. *ACS Nano*, 2024, 18: 7074–7083
  - 23 Zorlu T, Hetey D, Reithofer M R, et al. Physicochemical methods for the structuring and assembly of MOF crystals. *Acc Chem Res*, 2024, 57: 2105–2116
  - 24 Liang J, Johannessen B, Wu Z, et al. Regulating the coordination environment of mesopore-confined single atoms from metalloprotein-MOFs for highly efficient biocatalysis. *Adv Mater*, 2022, 34: e2205674
  - 25 Kuai L, Huang F, Mao L, et al. Single-atom catalysts with isolated Cu<sub>1</sub>-N<sub>4</sub> sites for atopic dermatitis cascade catalytic therapy via activating PPAR signaling. *Small*, 2024, 20: 2407365
  - 26 Zhu Y, Wang W, Cheng J, et al. Stimuli-responsive manganese single-atom nanozyme for tumor therapy via integrated cascade reactions. *Angew Chem Int Ed*, 2021, 60: 9480–9488
  - 27 Ma Y, Zhang M, Wu J, et al. The key effect of carboxyl group and CuN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> coordinate structure for Cu, N co-doped carbon dots with peroxidase-like property. *Small*, 2023, 19: e2300883
  - 28 Han Y, Ge K, Zhao Y, et al. Modulating the coordination environment of carbon-dot-supported Fe single-atom nanozymes for enhanced tumor therapy. *Small*, 2024, 20: e2306656
  - 29 Hahn A, Fuhlrott J, Loos A, et al. Cytotoxicity and ion release of alloy nanoparticles. *J Nanopart Res*, 2012, 14: 1
  - 30 Lu X, Gao S, Lin H, et al. Single-atom catalysts for nanocatalytic tumor therapy. *Small*, 2021, 17: e2004467
  - 31 Jiang T, Lin Y, Amadei C A, et al. Comparative and mechanistic toxicity assessment of structure-dependent toxicity of carbon-based nanomaterials. *J Hazard Mater*, 2021, 418: 126282
  - 32 Lérída-Viso A, Estepa-Fernández A, García-Fernández A, et al. Biosafety of mesoporous silica nanoparticles; towards clinical translation. *Adv Drug Deliver Rev*, 2023, 201: 115049
  - 33 Qin L, Gan J, Niu D, et al. Interfacial-confined coordination to single-atom nanotherapeutics. *Nat Commun*, 2022, 13: 91
  - 34 Tan W, Xie S, Le D, et al. Fine-tuned local coordination environment of Pt single atoms on ceria controls catalytic reactivity. *Nat Commun*, 2022, 13: 7070
  - 35 Liu W, Shi E, Wu H, et al. Spatially axial boron coordinated single-atom nanozymes with boosted multi-enzymatic performances for periodontitis treatment. *Adv Funct Mater*, 2024, 34: 2403386
  - 36 Ou H, Qian Y, Yuan L, et al. Spatial position regulation of Cu single atom site realizes efficient nanozyme photocatalytic bactericidal activity. *Adv Mater*, 2023, 35: e2305077
  - 37 Li Y, Xu Y, Chen S, et al. Tuning the electronic structures of anchor sites to achieve zero-valence single-atom catalysts for advanced hydrogenation. *Angew Chem Int Ed*, 2024, 63: e202406262
  - 38 Luo Q, Ma Q, Liu T, et al. Improving magnetic resonance imaging and chemodynamic therapy properties via tuning the Fe(II)/Fe(III) ratio in hydrophilic single-atom nanobowls. *ACS Nano*, 2024, 18: 10063–10073
  - 39 Song P, Zhou Y, Luo Z, et al. Valence electron matching law for MXene-based single-atom catalysts. *J Energy Chem*, 2025, 101: 641–650
  - 40 Wang J, Zhang J, Guo K, et al. Coordination number regulation of iron single-atom nanozyme for enhancing H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> activation and selectively eliminating cephalosporin antibiotics. *Adv Funct Mater*, 2024, 34: 2406790
  - 41 Liu H X, Gao Z, Yan H, et al. Ensemble of single-atom catalysis and defect engineering in Cu<sub>1</sub>/CeO<sub>2</sub> nanozymes for tumor therapy. *Sci China Chem*, 2023, 66: 2590–2599
  - 42 Fan X, Gao Y, Yang F, et al. A copper single-atom cascade bionanocatalyst for treating multidrug-resistant bacterial diabetic ulcer. *Adv Funct Mater*, 2023, 33: 2301986
  - 43 Zhu Y, Wang W, Gong P, et al. Enhancing catalytic activity of a nickel single atom enzyme by polynary heteroatom doping for ferroptosis-based tumor therapy. *ACS Nano*, 2023, 17: 3064–3076
  - 44 Dong C, Ma C, Zhou C, et al. Engineering d-p orbital hybridization with P, S co-coordination asymmetric configuration of single atoms toward high-rate and long-cycling lithium–sulfur battery. *Adv Mater*, 2024, 36: e2407070
  - 45 Sun L, Li W, Liu Z, et al. Iodine-doped single-atom cobalt catalysts with boosted antioxidant enzyme-like activity for colitis therapy. *Chem Eng J*, 2023, 453: 139870
  - 46 Liu Y, Niu R, Deng R, et al. Multi-enzyme co-expressed nanomedicine for anti-metastasis tumor therapy by up-regulating cellular oxidative stress and depleting cholesterol. *Adv Mater*, 2024, 36: e2307752
  - 47 Chen Y, Wang P, Hao H, et al. Thermal atomization of platinum nanoparticles into single atoms: an effective strategy for engineering high-performance nanozymes. *J Am Chem Soc*, 2021, 143: 18643–18651
  - 48 Liu Y, Liu G, Yu Y, et al. Atomically dispersed bimetallic FeZn-N-C with oxidase-like performance: synthesis, characterization, calculation and activity. *Chem Eng J*, 2024, 500: 156840

- 49 Zhao M, Yang R, Wei Y, et al. Dual isolated bimetal single-atom catalysts for tumor ROS cycle and parallel catalytic therapy. *Nano Today*, 2022, 44: 101493
- 50 Cheng G, Chen F, Li S, et al. Precise design of dual active-site catalysts for synergistic catalytic therapy of tumors. *J Mater Chem B*, 2024, 12: 1512–1522
- 51 Wang T, Zhang F, Guimarães C F, et al. Zn/Cu bi-single-atom nanoplatform: hexagonal anti-tumor warrior by ROS amplification for DOX resistance reversal and immune activation. *Adv Funct Mater*, 2024, 34: 2410962
- 52 Jiao L, Xu W, Zhang Y, et al. Boron-doped Fe-N-C single-atom nanozymes specifically boost peroxidase-like activity. *Nano Today*, 2020, 35: 100971
- 53 Hao L, Liang X, Zhang Y, et al. Fine-tuning the *d*-band center position of zinc to increase the anti-tumor activity of single-atom nanozymes. *Adv Mater*, 2024, 36: 2412368
- 54 Liang Y, Liang Y, Zhang H, et al. Antibacterial biomaterials for skin wound dressing. *Asian J Pharm Sci*, 2022, 17: 353–384
- 55 Feng Y, Qin J, Zhou Y, et al. Spherical mesoporous Fe-N-C single-atom nanozyme for photothermal and catalytic synergistic antibacterial therapy. *J Colloid Interface Sci*, 2022, 606: 826–836
- 56 Xu W, Sun B, Wu F, et al. Manganese single-atom catalysts for catalytic-photothermal synergistic anti-infected therapy. *Chem Eng J*, 2022, 438: 135636
- 57 Feng Y, Wang H, Lin G, et al. Single tungsten atom-modified cotton fabrics for visible-light-driven photocatalytic degradation and antibacterial activity. *ACS Appl Bio Mater*, 2021, 4: 4345–4353
- 58 Xing Y, Xiu J, Zhou M, et al. Copper single-atom jellyfish-like nanomotors for enhanced tumor penetration and nanocatalytic therapy. *ACS Nano*, 2023, 17: 6789–6799
- 59 Qin Y, Wang Q, Qian M, et al. Single-atom and clustered iron-embedded graphitic nitrogen-doped carbon nanospheres for cancer imaging and ferroptosis. *Mater Today*, 2024, 76: 28–39
- 60 Cheng J, Li L, Jin D, et al. A non-metal single atom nanozyme for cutting off the energy and reducing power of tumors. *Angew Chem Int Ed*, 2024, 63: e202319982
- 61 Zhou C, Cui Y, Yang Y, et al. Runx1 protects against the pathological progression of osteoarthritis. *Bone Res*, 2021, 9: 50
- 62 Kuley R, Duvvuri B, Hasnain S, et al. Neutrophil activation markers and rheumatoid arthritis treatment response to the JAK1/2 inhibitor baricitinib. *Arthritis Rheumatology*, 2025, 77: 395–404
- 63 Yang X, Tan M, Guo J, et al. PdZn/Co<sub>SA</sub>-NC nanozymes with highly efficient SOD/CAT activities for treatment of osteoarthritis via regulating immune microenvironment. *Adv Funct Mater*, 2024, 34: 2401963
- 64 Liang W, Yan W, Wang X, et al. A single atom cobalt anchored MXene bifunctional platform for rapid, label-free and high-throughput biomarker analysis and tissue imaging. *Biosens Bioelectron*, 2024, 246: 115903
- 65 Liu S, Jiang Y, Liu P, et al. Single-atom gadolinium nano-contrast agents with high stability for tumor *T*<sub>1</sub> magnetic resonance imaging. *ACS Nano*, 2023, 17: 8053–8063
- 66 Qin Y, Wang Q, Qian M, et al. Single-atom and clustered iron-embedded graphitic nitrogen-doped carbon nanospheres for cancer imaging and ferroptosis. *Mater Today*, 2024, 76: 28–39
- 67 Kim M S, Lee J, Kim H S, et al. Heme cofactor-resembling Fe–N single site embedded graphene as nanozymes to selectively detect H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> with high sensitivity. *Adv Funct Mater*, 2020, 30: 1905410
- 68 Cao F, Zhang L, You Y, et al. An enzyme-mimicking single-atom catalyst as an efficient multiple reactive oxygen and nitrogen species scavenger for sepsis management. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59: 5108–5115
- 69 Zhang R, Xue B, Tao Y, et al. Edge-site engineering of defective Fe–N<sub>4</sub> nanozymes with boosted catalase-like performance for retinal vasculopathies. *Adv Mater*, 2022, 34: e2205324
- 70 Yu Y, Cheng Y, Tan L, et al. Theory-screened MOF-based single-atom catalysts for facile and effective therapy of biofilm-induced periodontitis. *Chem Eng J*, 2022, 431: 133279
- 71 Zhao Q, Zhang M, Gao Y, et al. Rearranging spin electrons by axial-ligand-induced orbital splitting to regulate enzymatic activity of single-atom nanozyme with destructive *d*– $\pi$  conjugation. *J Am Chem Soc*, 2024, 146: 14875–14888
- 72 Nie Y, Wang P, Ma Q, et al. Confined gold single atoms–MXene heterostructure-based electrochemiluminescence functional material and its sensing application. *Anal Chem*, 2022, 94: 11016–11022

Summary for “生物医药用单原子催化剂的限域载体及其调控机制”

## Confined carrier and regulatory mechanism of single-atom catalysts for biomedical applications

Shiyu Xu, Siyuan Yin & Dechao Niu\*

*School of Materials Science and Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China*

\* Corresponding author, E-mail: [dcniu@ecust.edu.cn](mailto:dcniu@ecust.edu.cn)

Since the concept of “single-atom catalysis” was proposed by Chinese scientists in 2011, single-atom catalysts have attracted great potential for applications in fields such as energy, environment, and biomedicine. Compared to traditional nanoparticle or nanocluster catalysts, single-atom catalysts have advantages such as maximizing atomic utilization, unique electronic structures, and enhanced catalytic activity/selectivity. Especially in the field of biomedicine, metal-based single-atom catalysts have a significant advantage in their high stability in complex physiological environments since they do not produce biological toxicity caused by the aggregation of a large number of metal ions. This review summarized the latest research progress on the types of confinement carriers, performance regulation mechanisms, and applications of single-atom catalysts in the field of biomedicine in recent years. Firstly, the single-atom active sites-loaded carrier is an important component of single-atom catalysts, which has a remarkable influence on the performance of catalysts. In response to the demand for smaller particle size and good biocompatibility of catalyst carriers in the field of biomedicine, this review focused on the research progress of different types of carrier materials such as metal and compound carriers, carbon-based carriers mainly composed of metal organic frameworks, and silica-based carriers for the confined loading of single-atom active sites. Subsequently, based on the relationship between atomic valence states, coordination structures, and performance regulation mechanisms, the biological performance regulation mechanism of bio-applicable single-atom catalysts was discussed in detail. The majority of single-atom active sites are located in the metal single-atom sites of the catalytic center, and the structure of the active center greatly affects its ability to adsorb substrates and intermediate products, as well as the energy required for bonding and cleavage during the catalytic process. Next, we summarized the research progress of single-atom catalysts in different disease models (such as infected wounds, tumors, arthritis diseases, etc.) as well as in fields such as bioimaging and biosensing. Due to their unique atomic-level structure, efficient catalytic properties, and good biosafety, single-atom catalysts provide new possibilities for developing novel and efficient bio-applicable single-atom catalysts with high selectivity and good biocompatibility. Finally, we looked forward to the development and challenges of bio-applicable single-atom catalysts. Currently, there are still some issues such as high preparation costs, further verification of long-term biosafety, mechanisms for enhancing/deactivating catalytic activity in physiological environments, and a certain gap between catalytic activity and natural enzymes. This review aims to deepen people’s understanding of the regulatory mechanisms and biological effects of single-atom catalysts and promote the development of single-atom nanomedicine.

**single atom, confined carriers, coordination structure, regulatory mechanism, biomedicine**

doi: [10.1360/TB-2024-1233](https://doi.org/10.1360/TB-2024-1233)