

文章编号: 1000-5862(2021)01-0086-08

中空介孔二氧化硅在生物医学领域中的应用研究进展

资鹏鹏 游清徽 徐贤柱 谢 振 王曼莹 蔡险峰*

(江西师范大学生命科学院 江西省亚热带植物资源保护与利用重点实验室 江西 南昌 330022)

摘要: 中空介孔二氧化硅具有中空腔结构、低密度、大比表面积、良好的生物相容性和稳定性以及表面易修饰等理化特性,在生物医学领域中受到广泛关注.该文主要概括了近年来功能化中空介孔二氧化硅在药物控释、靶向和生物成像中的应用研究进展,同时对目前中空介孔二氧化硅在临床应用面临的问题进行了分析.

关键词: 中空介孔二氧化硅; 药物控释; 靶向; 生物成像

中图分类号: R 944 **文献标志码:** A **DOI:** 10.16357/j.cnki.issn1000-5862.2021.01.13

0 引言

在近 20 年中纳米材料发展迅速,人们研究并开发了各种各样的纳米材料如聚合物纳米粒、脂质体、树状大分子、硅基无机材料等,并将其应用于生物医学领域中^[1].其中介孔二氧化硅因其独特的理化性能,如大比表面积、形貌可控、高稳定性、良好的生物相容性和表面易修饰等^[2],一直受到研究者的广泛关注. Mobil 公司在 1992 年初次制备了介孔二氧化硅材料 MCM-41^[3],使介孔二氧化硅发展迅速并成为了科研工作者的研究热点.

中空介孔二氧化硅(HMSN)具有特殊的理化性能,与介孔二氧化硅相比较,其具有独特的中空腔结构和更大的比表面积,特别在生物医学领域(如药物递送、成像)中具有极大的应用前景,并在多种生物系统中显示出良好的生物相容性.美国食品药品监督管理局(FDA)认为二氧化硅是安全无毒的,并在化妆品与食品添加剂行业中得到广泛使用^[4].本文重点概述了 HMSN 近年来在药物递送(包括控释、靶向)与生物成像领域中的应用,为 HMSN 在疾病诊断治疗中的应用提供参考依据.

1 基于中空介孔二氧化硅的药物递送

自从 2001 年首次将介孔二氧化硅 MCM-41 应

用于药物递送系统后^[5],HMSN 因其大中空腔、大的载药量等优势而成为一种理想的药物载体,在药物递送领域中获得了广泛应用.随着纳米药物递送系统的发展,对疾病诊断治疗精准高效的需求,迫切需要一种可靶向控释的药物载体,因此功能化修饰的 HMSN 作为药物靶向控释载体成为药物递送领域的研究热点,它可以提高药物的生物利用度,同时减少对正常组织器官的不良反应,其功能化修饰的主要方向为药物的控制释放和靶向递送.

1.1 药物控释

HMSN 药物控释系统就是在其表面修饰刺激响应性的配体,使其作为一个阀门(一般是聚合物、纳米粒子、量子点等).将介孔孔道进行封堵,防止药物过早地释放^[6],以实现纳米载体精准递送药物,确保充分和持续地治疗并防止健康的组织器官对药物的非特异性吸收.目前常见的药物控制释放响应刺激机制有内部刺激(pH 值、氧化还原、生物分子)和外部刺激(光),甚至是多刺激的组合(双重刺激响应或多重刺激响应)(见表 1).

1.1.1 pH 值响应型 研究表明肿瘤内环境的缺氧、血管杂乱会使肿瘤细胞发生无氧代谢产生过量的乳酸,乳酸不能及时被排出从而在肿瘤部位上累积,使肿瘤组织与体内正常组织的弱碱性相比其 pH 值偏低,呈弱酸性,且在肿瘤细胞内溶酶体的 pH 值更低^[7].因此,在 HMSN 表面孔道处修饰对 pH 值敏

收稿日期: 2020-10-14

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项(2018ZX09721002-008)和江西省教育厅成果落地重点课题(GJJ10006)资助项目.

通信作者: 蔡险峰(1968-),男,浙江温州人,副教授,主要从事壳聚糖药用辅料的开发与利用研究. E-mail: jccxf68@126.com

感的化学键或者大分子可以实现药物在肿瘤部位上的可控释放,这对肿瘤的精准治疗具有重要意义。

Liu Junjie 等^[8]开发了一种用于肿瘤治疗的级联 pH 值刺激响应的中空二氧化硅递药系统(HMSN- β -CD/Ada-PEG),利用 pH 值敏感的硼酸-邻苯二酚酯键将功能化的环糊精修饰在 HMSN 表面上,作为介孔孔道阀门,再将金刚烷修饰的聚乙二醇(Ada-PEG)通过主-客体作用与环糊精连接,其能够延长在生理条件下血液循环时间,避免被吞噬细胞吞噬。当纳米粒通过 EPR 效应到达肿瘤部位后,肿瘤部位的弱酸性环境(pH 值为 6.8)会破坏 Ada-PEG 的苯甲酰亚胺键,释放 PEG 而促进肿瘤细胞吞噬。纳米粒在胞内酸性条件下(pH 值为 4.5~6.5)会导致硼酸-邻苯二酚酯键水解,环糊精解离,释放药物诱导细胞凋亡并抑制肿瘤生长。

Zou Zhen 等^[9]与 Jia Xiaomin 等^[10]以中空介孔二氧化硅为载体,通过静电作用将 ZIF-8 接枝到 HMSN 表面作为介孔孔道阀门,形成 pH 值响应递药系统。结果表明:在肿瘤酸性环境中表面接枝的 ZIF-8 被降解得到无毒的锌离子和咪唑基团,药物从孔道处被释放,可显著提高药物对肿瘤细胞的杀伤效率。在 pH 值响应递药系统中,壳聚糖(CS)因其是一种对 pH 值敏感且生物相容性好的大分子聚合物而得到广泛应用。J. Poostforooshan 等^[11]将 CS 接枝到 HMSN 表面,在肿瘤的弱酸性环境中,接枝的 CS 质子化相互排斥从而打开孔道释放药物。同样, F. R. Wibowo 等^[12]在 HMSN 表面上修饰了聚苯乙烯磺酸盐(PSS),PSS 链在酸性介质下质子化溶胀从而释放药物。Qiu Qiaohua 等^[13]在 J. Poostforooshan 等^[11]的基础上进一步通过静电作用修饰了聚丙烯酸(PAA)形成 $\text{SiO}_2@CS@PAA$,在低 pH 值条件下,CS 质子化打开介孔从而释放药物,但此时 PAA 呈聚集态,可降低释药速率。相比 $\text{SiO}_2@CS$, $\text{SiO}_2@CS@PAA$ 药物释放更持久。有研究表明:可在 HMSN 表面上覆盖金属氧化物与聚合物大分子薄膜设计 pH 值响应控释递药系统,该系统可在酸性环境中被降解,从而控制药物的释放^[14-15]。

1.1.2 氧化还原响应型 氧化还原响应递送药物的原理是依据人体氧化还原电位的差异。谷胱甘肽(GSH)是一种还原性物质,研究表明其在肿瘤细胞内含量十分丰富,比肿瘤细胞外的水平高 100~1 000 倍^[16],可造成肿瘤细胞明显的氧化还原电位差。中空介孔二氧化硅表面常通过二硫键修饰纳米粒或大分子或者掺杂二硫键,它在 GSH 低浓度处可稳定存在,而在 GSH 高浓度处可使其二硫键断裂,

实现药物的控制释放。

Zhang Yuanyuan 等^[17]开发了化学光热联合治疗的 HMSN 递药系统(HMSNs-Dye@DOX),通过二硫键连接环糊精(β -CD)封闭孔道,而与金刚烷偶联的聚乙二醇化吡啶菁(Ad-dye-PEG)通过主-客体作用与 β -CD 络合。在肿瘤细胞内的 GSH 刺激下,二硫键断裂释放药物,同时吡啶菁将近红外辐射转化为热能,用于光热治疗,增强了抗癌效果。Chen Zhongyin 等^[18]报道了基于 HMSN 的递药系统 DOX@HMSN-SS-PLL(cit),该系统同样是通过二硫键与 β -CD 相连,再通过主-客体作用将与金刚烷偶联的柠檬酸酐聚赖氨酸(PLL(cit)-Ad)与 β -CD 络合,使其带负电荷增强血液循环,在肿瘤弱酸环境中裂解马来酰胺导致带正电荷的 PLL 暴露实现电荷反转,增强细胞摄取,胞内高浓度的 GSH 使二硫键断裂, β -CD 解离,释放药物。结果表明:在无 GSH 存在时,120 h 药物释放量只有 17.9%,而在 GSH 摩尔浓度为 $10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时药物释放量在 4 h 内约为 42.8%,药物释放量在 24 h 内约为 75.6%,药物释放量在 120 h 内约为 93.6%。Wang Xuemei 等^[19]以 HMSN 为载体递送二甲双胍(Met.)与过氧化氢酶(Cat.),并在其表面上修饰了聚异丁烯马来酸-聚乙二醇-胱氨酸-二氢卟吩 e6(PIMA-PEG-cys-Ce6),在高浓度 GSH 下,胱氨酸的二硫键断裂,Ce6 释放量可达 82%,同时 Met. 和 Cat. 可抑制肿瘤细胞有氧呼吸及分解细胞内过量的 H_2O_2 为 O_2 ,增加胞内氧气浓度,从而增强光热疗法抗肿瘤效果。结果表明:相比单一 Ce6, Met. 和 Cat. 呈现超叠效应,与 Ce6 协同作用显著增强其抗肿瘤效果。研究表明:大多数二氧化硅纳米粒在生理条件下生物降解性较差,在应用中存在争议,可能会导致炎症反应^[20]。Huang Ping 等^[21]开发了外壳掺杂二硫键的可降解中空介孔有机二氧化硅(HMONs),在体外模拟肿瘤微环境中,药物释放显示出明显的氧化还原响应释放模式。S. P. Moghaddam 等^[22]也制备了可降解的 HMSN(HMSiO_2 NPs),在模拟肿瘤胞内微环境下, HMSiO_2 NPs 二硫键断裂,外壳被分解成碎片,在 14 d 内其药物释放量达 60%,而对照组(非生物降解性 HMSN)的药物释放量只有 18%。

1.1.3 生物分子响应型 生物分子刺激响应药物控释系统因其温和的响应因素如酶、ROS 和转录因子与专一响应性等优势而受到人们的关注。A. E. Kaziem 等^[23]报道了一种以 α -CD 为阀门的 α -淀粉酶响应的药物控释系统。在 α -淀粉酶作用下, α -CD 被降解引发药物释放。研究表明肿瘤中的 ROS 浓度

较高. 基于此, Jin Zhaokui 等^[24]设计了载 $\text{Mn}_2(\text{CO})_{10}$ 中空介孔二氧化硅的 H_2O_2 响应递药系统(MnCO@hMSN). 在肿瘤微环境中的 H_2O_2 可被分解出 $\cdot\text{OH}$ 自由基并氧化 MnCO 释放 CO ,且 CO 的释放量与在肿瘤微环境中的 H_2O_2 浓度呈正相关关系,其表现出对肿瘤部位的特异性释放和选择性的肿瘤杀伤. Yang Xue 等^[25]通过在中空介孔二氧化硅纳米棒(hMSR)表面上修饰 Ag^+ 稳定的3链DNA,可以封堵介孔并可特异识别癌细胞过表达的核转录因子 κB ($\text{NF-}\kappa\text{B}$). 实验表明 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 可与3链DNA特异结合,导致3链DNA分解并释放药物杀伤肿瘤细胞,实现转录因子响应药物释放.

1.1.4 光响应型 研究者为了改善药物控释系统的可控性,开发了外源刺激响应的药物控释系统,光照这一外源刺激是研究热点. 其原理是将光照敏感的小分子或聚合物与纳米药物载体通过物理或化学作用形成复合体系,通过特定波长的光(如紫外光、近红外光或者可见光)照射刺激分子化学键断裂或分子构象变化,从而导致药物载体的破裂或降解,以实现药物的可控释放.

Hu Chi 等^[26]制备了光响应中空介孔二氧化硅胶体(HMRCs), HMRCs 通过葫芦脲[8](CB[8])的主-客体作用与偶氮苯功能化的中空介孔二氧化硅(Azo-silica)、紫精功能化的 Fe_3O_4 纳米粒($\text{MV-Fe}_3\text{O}_4$)络合组装形成. Azo 作为一种良好的光敏材料,具有光学异构特性,在紫外-可见光下可以可逆转变构型. HMRCs 在紫外光(350 nm, 10 min)照射下, Azo 转变成顺式 Azo 并从络合物中脱落,药物释放. 而在可见光(420 nm, 10 min)照射下, Azo 转变成反式结构,络合物重组, Fe_3O_4 封闭孔道阻止药物释放. 研究表明在使用近红外光(NIR)时对生物细胞和组织的伤害较小,而且相比紫外光与可见光,近红外光的组织穿透能力较强^[27],因此NIR响应递药系统受到了大家的青睐. Chen Zhijun 等^[28]报道了基于 HMSN 与上转换纳米粒子(UCNPs)用于NIR响应调控蛋白酶K活性,制备了包裹 UCNP 与酶抑制剂 Ru 复合物(RuEI)的 HMSN ,在NIR照射下, UCNP 可以将NIR转化为蓝光,而蓝光可以激活 RuEI 释放 EI ,从而抑制蛋白酶K活性. 细胞实验表明与对照组(无NIR照射)相比, HMSN 经NIR照射后显著抑制酶活.

Luo Hai 等^[29]开发了载吡啶菁绿(ICG)的DNA功能化的 HMSN ,并在DNA上嵌入阿霉素(DOX)形成 DOX@DNA-ICG@HMSN ,在近红外光照射下,ICG将光能转化成热能并破坏DNA双链释放出

DOX . 体内、外实验表明基于光响应的光热化学联合疗法比单独的单一疗法治疗效果更好. Hu Wei 等^[30]利用热响应聚合物与光热转换剂的结合,设计了载 DOX 、 ICG 的上临界溶液温度聚合物(UCST)功能化的 HMSN (UCST@HMSNs),也实现了基于NIR响应光热化学协同治疗. 在37℃时, UCST 不溶于水呈收缩态封闭孔道;在NIR照射下,当温度升至45℃时, UCST 链开始伸展从而释放药物. 结果表明在无NIR照射时药物释放量在3h内只有15%,而在经5min NIR照射后药物总释放量在3h内可达60%.

1.1.5 多重响应型 在复杂的生理环境下,单一响应递药可能不足以达到预期的目标,因此多重刺激响应递药系统受到越来越多研究者的关注,相比单一刺激响应,多重刺激响应递送药物系统的效率更高、特异性更强、药物的生物利用度更高.

目前pH值与氧化还原双响应递药系统研究比较广泛,一般将二硫键与pH值敏感物质2者相结合,利用二硫键将pH值敏感的大分子和纳米粒修饰在 HMSN 表面上,可以实现pH值与氧化还原双响应递药^[31-33]. Lu Lili 等^[34]基于中空有机介孔硅(HMOns)开发了一种pH值氧化还原双响应递药系统(DOX@HMOns/CD),通过 N -苯基氨基丙基三甲氧基硅烷(PhAPTMS)与 α -CD的超分子作用将 α -CD锚定在 HMOns 表面上. 在肿瘤弱酸环境下,苯胺质子化导致 α -CD解离释放药物,而胞内的高浓度GSH也可使 HMOns 骨架中的二硫键断裂导致药物释放. Chen Qi 等^[35]在 HMOns 的基础上进一步修饰聚多巴胺(PDA),开发了pH值与氧化还原双重响应的递药系统. 在肿瘤弱酸性环境下,由于PDA膜的降解,药物被释放. 在 $10\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ GSH介质中药物释放量在72h内约为85.54%,在 $5\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ GSH下药物累积释放量约为64.97%. pH值与氧化还原双重响应可控释放药物,有效抑制癌细胞增殖,增强了肿瘤的治疗效果. 近年来,为了在复杂病理环境中更精准地释放药物,已经开发了3重甚至多响应递药系统. Wu Yifan 等^[36]构建了一种基于 HMSN 的递药体系,该体系通过化学光热相互作用实现多刺激响应释放. 在GSH、酸性环境和NIR照射下, DOX 的释放明显加快,这说明该体系具有氧化还原/pH/NIR响应释放药物特性. Zhou Shuai 等^[37]设计了基于柱状芳烃(WP[5])超分子阀功能化的上转换纳米粒核/中空介孔二氧化硅纳米粒($\text{UCNPs@hm-SiO}_2\text{-Cou-Cys-DOX/WP[5]}$),该系统具有5重刺激响应控制释放药物,包括酸、碱、 Zn^{2+} 、

NIR 和氧化还原电势. 在正常生理条件下可以实现药物零释放,在酸/碱/ Zn^{2+} 刺激下,WP [5] 大环质子化引发其脱落从而打开孔道,而 NIR 照射和氧化还原电势会分别导致香豆素衍生物和二硫键的裂解,进而导致药物被释放. 同时该系统还可进行双模态成像,在癌症诊断治疗中具有较大的应用潜力.

表 1 基于 HMSN 的刺激响应药物递送系统

响应刺激机制	阀门	药物释放机制	文献
pH 值响应	β -CD	硼酸邻苯二酚酯键水解	[8]
	ZIF-8	ZIF-8 降解	[9-10]
	CS	CS 质子化	[11]
	PSS	PSS 质子化	[12]
	CS/PAA	CS 质子化, PAA 聚集	[13]
	Al_2O_3 聚多巴胺	酸水解	[14-15]
氧化还原响应	β -CD	二硫键裂解	[17-18]
	PIMA-PEG-cys-Ce6	二硫键裂解	[19]
	无	二硫键裂解	[20-21]
生物分子响应	α -CD	α -CD 水解	[23]
	无	$\cdot\text{OH}$ 自由基氧化 MnCO	[24]
	三链 DNA	三链 DNA 分解	[25]
	Fe_3O_4	Azo 构象变化	[26]
光响应	无	光激活前药	[28]
	DNA 双链	DNA 双链断裂	[29]
	UCST	UCST 链伸展	[30]
多重响应	α -CD	苯胺质子化/二硫键裂解	[34]
	聚多巴胺膜	聚多巴胺膜降解/二硫键裂解	[35]
	复合磷脂层	载体与药物静电作用减弱/二硫键裂解	[36]
	WP [5]	WP [5] 大环质子化/香豆素衍生物降解/二硫键裂解	[37]

1.2 靶向

常规未经过修饰的纳米药物载体并不能高效将药物递送到疾病部位. 以肿瘤为例,传统纳米载体依靠被动靶向即 EPR 效应聚集到肿瘤部位,但是会对正常组织器官造成损伤,且已有研究表明转胞吞作用是纳米粒子进入实体肿瘤的主导机制^[38],因此需要高效主动靶向的递药系统. 中空介孔二氧化硅靶向递药系统将特异性配体分子通过共价连接修饰到其表面,配体分子可与靶部位的特异性受体结合,从而达到纳米载体高效精准地靶向递送药物的目的,减少药物对正常器官的伤害,极大地增强了患者的耐受性.

研究表明肿瘤细胞表面和其新生血管表面存在许多抗原或受体特异表达或过度表达的情况,如叶酸受体、转铁蛋白受体等. Liu Qianqian 等^[39]通过将叶酸(FA)接枝的脂质体封装 HMSN 设计了黑色素瘤靶向纳米载体(HMLBF),相比 HMSN,HMLBF 显著提高了药物递送效率并延长了药物在胞内停留的时间. Ke You 等^[40]报道了转铁蛋白(Tf)修饰的载索拉芬尼中空介孔二氧化硅(sora@Tf-HMSN)靶向递药系统,该系统 sora@Tf-HMSN 可以显著增强肿瘤细胞吸收效率与在肿瘤组织内的药物浓度. VEGF

是调节血管生成最重要的因子之一,在肿瘤新生血管形成中发挥重要作用,而在癌症患者肿瘤组织中过度表达 VEGF. Dong Jingjing 等^[41]将 VEGF 抗体(VEGF Abs)偶联到 HMSN 递药系统表面,增强了药物载体对肿瘤的靶向性,并在肿瘤中特异性地释放药物. 核蛋白是一种定位于细胞核、细胞质和膜的多功能蛋白,在许多癌细胞表面上过表达^[42],AS1411 是针对膜核蛋白的 DNA 适配体,是一种良好的靶向材料. M. Nejabat 等^[43]将表面包覆乙酰化羧甲基纤维素(Ac-CMC)的 HMSNs 与 AS1411 适配体共价偶联,结果证实 AS1411 适配体可特异性靶向核蛋白过表达癌细胞. 此外,AS1411 适配体偶联纳米粒的体内抑瘤效果优于非靶向纳米粒和游离阿霉素. Yao Xinyue 等^[44]将 F3 适配体与载石墨烯量子点 HMSN 偶联设计了靶向递药系统(GQDs@hM-SN-F3),该系统对肿瘤具有特异性且显著增强的靶向性.

除了单一靶向的中空介孔二氧化硅,集靶向功能与刺激响应控释药物于一体的中空介孔二氧化硅药物递送体系越来越受到研究者的关注.

Zhao Qinfu 等^[45]将透明质酸(HA)和聚乙烯亚胺碳量子点(CD_{PEI})通过二硫键接枝到 HMSN 表

面,开发了氧化还原/酶双响应药物递药系统(HM-SN-SS-CD_{PEI}@HA)。实验表明:肿瘤组织具有丰富的透明质酸酶可以降解HA,而肿瘤细胞内高浓度的GSH可裂解二硫键,从而导致药物的释放,HA可以靶向癌细胞过表达的CD44受体,提高药物的生物利用度。类似地,Huang Lin等^[46]通过二硫键将HA接枝到HMSN表面,开发了氧化还原/酶双响应药物靶向递药系统(HMSNs-SS-HA),该系统可靶向小鼠乳腺癌(4T1)细胞,诱导细胞凋亡并抑制肿瘤生长。Cao Yue等^[47]与Yan Tingsheng等^[48]通过在HMSN表面上接枝pH值敏感的聚合物,并进一步利用叶酸(FA)作为靶向分子进行修饰,构建了pH值响应的靶向递药系统。Ding Xiao等^[49]利用ROS敏感的酮缩硫醇(TK)修饰HMSN,羧甲基几丁质(CMCH)作为孔道阀门通过静电作用与其连接,并进一步在表面上锚定糖调节蛋白连接肽(GRP78P)。结果表明:在肿瘤酸性环境中,CMCH因质子化而改变自身电荷和ROS使TK断裂一同导致CMCH解离,引发药物释放,GRP78P可靶向肿瘤细胞表面过表达的糖调节蛋白增强细胞摄取,加强抗肿瘤疗效并降低毒副作用。

2 基于中空介孔二氧化硅的生物成像

近年来,为了克服传统造影剂在生物成像中的局限性,各种纳米材料被应用于生物成像领域中。无机纳米粒子HMSN因其独特的物理化学性质(如良好的介孔结构、大的比表面积、高稳定性、表面可修饰性和高的生物相容性)而受到大家的关注,且二氧化硅纳米粒在紫外光、可见光和NIR下是透明的,还不会干扰磁辐射^[50],是一种良好的生物成像平台。

Meng Xianfu等^[51]在载氨硼烷HMSN的基础上,经聚乙二醇修饰,合成阴性X-射线计算机断层扫描(CT)造影剂用于骨肉瘤的诊断。在骨肉瘤酸性微环境下,纳米复合材料可以在骨肉瘤区域内产生H₂,降低骨肉瘤的CT密度,从而在骨与骨肉瘤之间形成较大的CT密度对比,实现骨肉瘤的准确诊断。超长有机磷光(UOP)可以在移除外部光源激发后持久发光,在生物成像领域中有巨大应用前景,但目前大多数的有机磷光体是疏水性的,水溶性差,以大尺寸的块状晶体形式存在,限制了它们在生物领域中应用潜力。You Yongqiang等^[52]将UOP化合物BCz加载到HMSN中,该系统的水分散性良好,有较长的发光时间,已成功应用于活体裸鼠的生物成像,

且其信噪比高达3:1。

由于单一模态生物成像纳米材料在生物成像中很难获得疾病的准确信息,所以使用受到一定局限性。科研工作者已经开发出多种更精准高效的集成了多种成像模式的多模态成像平台,并将其与药物结合,同时可以对疾病进行诊断治疗。

Lu Nan等^[53]构建了⁶⁴Cu标记与CuS纳米粒修饰的中空介孔有机硅纳米颗粒,用于递送O₂饱和全氟戊烷(PFP)。通过近红外光触发热疗产生的PFP气化的帮助,进行正电子发射断层扫描(PET)/光声(PA)/超声(US)多模态成像。类似地,S. Goel等^[54]构建了载光动力剂TCPP的⁸⁹Zr标记与CuS纳米粒修饰的中空介孔二氧化硅纳米粒,进行PET、切伦科夫发光(CL)成像、荧光(FL)成像和切伦科夫辐射能量转移(CRET)成像,该系统还可以光热治疗与光动力治疗协同作用产生强大的治疗效果,促进肿瘤在体内快速、彻底消除。Zhang Xing等^[55]在载氮掺杂石墨烯量子点(N-GQD)HMSN上涂覆介孔氮化碳(C₃N₄)构建生物成像系统,并进一步用光敏蛋白-PEG-RGD聚合物修饰,以实现主动靶向。在630 nm激光照射下,C₃N₄分解水产生O₂用于US成像,同时可与N-GQD、光敏蛋白产生用于光动力疗法(PDT)的ROS,光热转换剂N-GQD在激光照射下将其转换成热能用于光热疗法(PTT)和红外热成像(IRT)。结果表明该系统显示3模态US/IRT/FL成像,其PDT和PTT的协同作用具有较好的抗癌作用。

3 结束语

目前有关中空介孔二氧化硅药物递送系统研究取得了较大的进展,科研工作者开发了具有刺激响应药物控释、靶向功能以及集成成像、诊断和治疗功能于一体的多功能中空介孔二氧化硅药物递送系统,功能化的中空介孔二氧化硅药物递送系统在生物医学领域中有巨大的应用前景。但是中空介孔二氧化硅在从实验室到临床诊断治疗的进程中仍然面临诸多困难,如中空介孔二氧化硅的规模化生产。现有研究表明中空介孔二氧化硅生物相容性良好,但大部分研究是在细胞或者动物水平上,其在体内的循环代谢和分布问题以及其长期的慢性毒性还需要做进一步研究,以确保中空介孔二氧化硅药物递送系统的生物安全性。研究表明中空介孔二氧化硅在体内可降解为硅酸盐,但降解速率很慢,因此还需改善其生物降解性。此外,需要开发更加精准、灵敏、稳定的

集成像、诊断、治疗于一体的多响应功能化的中空介孔二氧化硅,以适应人体内复杂多变的生理环境。

4 参考文献

- [1] Wilczewska A Z, Niemirowicz K, Markiewicz K H, et al. Nanoparticles as drug delivery systems [J]. *Pharmacological Reports* 2012, 64(5): 1020-1037.
- [2] Feng Yin, Panwar N, Tng D J H, et al. The application of mesoporous silica nanoparticle family in cancer theranostics [J]. *Coordination Chemistry Reviews* 2016, 319: 86-109.
- [3] Kresge C T, Leonowicz M E, Roth W J, et al. Ordered mesoporous molecular sieves synthesized by a liquid-crystal template mechanism [J]. *Nature* 1992, 359(6397): 710-712.
- [4] Tang Fangqiong, Li Linlin, Chen Dong. Mesoporous silica nanoparticles: synthesis, biocompatibility and drug delivery [J]. *Advanced Materials* 2012, 24(12): 1504-1534.
- [5] Vallet-Regi M, Ramila A, Del Real R P, et al. A new property of MCM-41: drug delivery system [J]. *Chemistry of Materials* 2001, 13(2): 308-311.
- [6] Lai Chengyu, Trewyn B G, Jeftinija D M, et al. A mesoporous silica nanosphere-based carrier system with chemically removable CdS nanoparticle caps for stimuli-responsive controlled release of neurotransmitters and drug molecules [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2003, 125(15): 4451-4459.
- [7] Dai Liangliang, Zhang Qingfeng, Shen Xinkun, et al. A pH-responsive nanocontainer based on hydrazone-bearing hollow silica nanoparticles for targeted tumor therapy [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2016, 4(26): 4594-4604.
- [8] Liu Junjie, Luo Zhong, Zhang Jixi, et al. Hollow mesoporous silica nanoparticles facilitated drug delivery via cascade pH stimuli in tumor microenvironment for tumor therapy [J]. *Biomaterials* 2016, 83: 51-65.
- [9] Zou Zhen, Li Siqi, He Dinggeng, et al. A versatile stimulus-responsive metal-organic framework for size/morphology tunable hollow mesoporous silica and pH-triggered drug delivery [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2017, 5(11): 2126-2132.
- [10] Jia Xiaomin, Yang Zhiyuan, Wang Yujun, et al. Hollow mesoporous silica@ metal-organic framework and applications for pH-responsive drug delivery [J]. *Chem Med Chem* 2018, 13(5): 400-405.
- [11] Poostforooshan J, Belbekhouche S, Shaban M, et al. Aerosol-assisted synthesis of tailor-made hollow mesoporous silica microspheres for controlled release of antibacterial and anticancer agents [J]. *ACS Applied Materials and Interfaces* 2020, 12(6): 6885-6898.
- [12] Wibowo F R, Saputra O A, Lestari W W, et al. pH-triggered drug release controlled by poly(styrene sulfonate) growth hollow mesoporous silica nanoparticles [J]. *ACS Omega* 2020, 5(8): 4261-4269.
- [13] Qiu Qiaohua, Quan Zhenzhen, Zhang Hongnan, et al. pH-triggered sustained drug release of multilayer encapsulation system with hollow mesoporous silica nanoparticles/chitosan/polyacrylic acid [J]. *Materials Letters*, 2020, 260: 126907.
- [14] Liu Xiaojia, Pan Xi, Sun Mingze, et al. Importance of robust and reliable nanochannel sealing for enhancing drug delivery efficacy of hollow mesoporous nanocontainer [J]. *ACS Applied Bio Materials* 2020, 3(3): 1434-1443.
- [15] Shao Mei, Chang Cong, Liu Zuhao, et al. Polydopamine coated hollow mesoporous silica nanoparticles as pH-sensitive nanocarriers for overcoming multidrug resistance [J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 2019, 183: 110427.
- [16] Hadipour Moghaddam S P, Yazdimaghani M, Ghandehari H. Glutathione-sensitive hollow mesoporous silica nanoparticles for controlled drug delivery [J]. *Journal of Controlled Release* 2018, 282: 62-75.
- [17] Zhang Yuanyuan, Qu Qiuyu, Cao Xiang, et al. NIR-absorbing dye functionalized hollow mesoporous silica nanoparticles for combined photothermal-chemotherapy [J]. *Chemical Communications* 2017, 53(88): 12032-12035.
- [18] Chen Zhongyin, Wan Lihui, Yuan Ye, et al. pH/GSH-dual-sensitive hollow mesoporous silica nanoparticle-based drug delivery system for targeted cancer therapy [J]. *ACS Biomaterials Science and Engineering*, 2020, 6(6): 3375-3387.
- [19] Wang Xuemei, Ding Xin, Yu Bing, et al. Tumor microenvironment-responsive polymer with chlorin e6 to interface hollow mesoporous silica nanoparticles-loaded oxygen supply factor for boosted photodynamic therapy [J]. *Nanotechnology* 2020, 31(30): 305709.
- [20] Yu Yang, Duan Junchao, Li Yang, et al. Silica nanoparticles induce liver fibrosis via TGF- β 1/Smad3 pathway in ICR mice [J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2017, 12: 6045.
- [21] Huang Ping, Chen Yu, Lin Han, et al. Molecularly organic/inorganic hybrid hollow mesoporous organosilica nanocapsules with tumor-specific biodegradability and enhanced chemotherapeutic functionality [J]. *Biomaterials*, 2017, 125: 23-37.
- [22] Hadipour Moghaddam S P, Yazdimaghani M, Ghandehari H. Glutathione-sensitive hollow mesoporous silica nanoparticles for controlled drug delivery [J]. *Journal of Controlled Release* 2018, 282: 62-75.

- [23] Kaziem A E ,Gao Yunhao ,He Shun ,et al. Synthesis and insecticidal activity of enzyme-triggered functionalized hollow mesoporous silica for controlled release [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* ,2017 ,65 (36) : 7854–7864.
- [24] Jin Zhaokui ,Wen Yanyuan ,Xiong Liwei ,et al. Intratumoral H_2O_2 -triggered release of CO from a metal carbonyl-based nanomedicine for efficient CO therapy [J]. *Chemical Communications* 2017 ,53(40) : 5557–5560.
- [25] Yang Xue ,He Dinggeng ,He Xiaoxiao ,et al. Synthesis of hollow mesoporous silica nanorods with controllable aspect ratios for intracellular triggered drug release in cancer cells [J]. *ACS Applied Materials and Interfaces* ,2016 , 8(32) : 20558–20569.
- [26] Hu Chi ,West K R ,Scherman O A. Hollow mesoporous raspberry-like colloids with removable caps as photore sponsive nanocontainers [J]. *Nanoscale* ,2016 ,8(15) : 7840–7844.
- [27] Wu Si ,Butt H J. Near-infrared-sensitive materials based on upconverting nanoparticles [J]. *Advanced Materials* , 2016 ,28(6) : 1208–1226.
- [28] Chen Zhijun ,Thiramanas R ,Schwendy M ,et al. Upconversion nanocarriers encapsulated with photoactivatable Ru complexes for near-infrared light-regulated enzyme activity [J]. *Small* 2017 ,13(46) : 1700997.
- [29] Hai Luo ,Jia Xin ,He Dinggeng ,et al. DNA-functionalized hollow mesoporous silica nanoparticles with dual cargo loading for near-infrared-responsive synergistic chemophotothermal treatment of cancer cells [J]. *ACS Applied Nano Materials* 2018 ,1(7) : 3486–3497.
- [30] Hu Wei ,Bai Xiaowen ,Wang Yaping ,et al. Upper critical solution temperature polymer-grafted hollow mesoporous silica nanoparticles for near-infrared-irradiated drug release [J]. *Journal of Materials Chemistry B* ,2019 , 7(38) : 5789–5796.
- [31] Fang Junfeng ,Wang Qiu ,Yang Guangji ,et al. Albumin- MnO_2 gated hollow mesoporous silica nanosystem for modulating tumor hypoxia and synergetic therapy of cervical carcinoma [J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* , 2019 ,179: 250–259.
- [32] 母佳富 ,高银璐 ,孟兔 ,等. 还原和 pH 双重响应型中空介孔二氧化硅递送系统的制备与评价 [J]. *沈阳药科大学学报* 2019 ,36(3) : 195–201.
- [33] Jiao Jian ,Li Xian ,Zhang Sha ,et al. Redox and pH dual-responsive PEG and chitosan-conjugated hollow mesoporous silica for controlled drug release [J]. *Materials Science and Engineering: C* 2016 ,67: 26–33.
- [34] Lu Lili ,Xiong Wenya ,Ma Junbin ,et al. Design of dual-responsive nanocarriers with high drug loading capacity based on hollow mesoporous organosilica nanoparticles [J]. *Materials Chemistry and Physics* 2019 ,233: 230–235.
- [35] Chen Qi ,Chen Yunna ,Zhang Wenjing ,et al. Acidity and glutathione dual-responsive polydopamine coated organic-inorganic hybrid hollow mesoporous silica nanoparticles for controlled drug delivery [J]. *Chem Med Chem* ,2020 , 15(20) : 1940–1946.
- [36] Wu Yifan ,Lu Junya ,Mao Yuling ,et al. Composite phospholipid-coated hollow mesoporous silica nanoplatfor m with multi-stimuli responsiveness for combined chemophotothermal therapy [J]. *Journal of Materials Science* , 2020 ,55(12) : 5230–5246.
- [37] Zhou Shuai ,Ding Chendi ,Wang Yang ,et al. Supramolecular valves functionalized rattle-structured UCNPs @ $hm-SiO_2$ nanoparticles with controlled drug release triggered by quintuple stimuli and dual-modality imaging functions: a potential theranostic nanomedicine [J]. *ACS Biomaterials Science and Engineering* 2019 ,5(11) : 6022–6035.
- [38] Sindhvani S ,Syed A M ,Ngai J ,et al. The entry of nanoparticles into solid tumours [J]. *Nature Materials* ,2020 , 19(5) : 566–575.
- [39] Liu Qianqian ,Xu Nan ,Liu Liping ,et al. Dacarbazine-loaded hollow mesoporous silica nanoparticles grafted with folic acid for enhancing antimetastatic melanoma response [J]. *ACS Applied Materials and Interfaces* ,2017 ,9 (26) : 21673–21687.
- [40] Ke You ,Xiang Cheng. Transferrin receptor-targeted HMSN for sorafenib delivery in refractory differentiated thyroid cancer therapy [J]. *International Journal of Nanomedicine* 2018 ,13: 8339–8354.
- [41] Dong Jingjing ,Yao Xinyue ,Sun Shian ,et al. In vivo targeting of breast cancer with a vasculature-specific GQDs/hMSN nanoplatfor m [J]. *RSC Advances* ,2019 ,9(20) : 11576–11584.
- [42] Xu Zhiqiang ,Joshi N ,Agarwal A ,et al. Knocking down nucleolin expression in gliomas inhibits tumor growth and induces cell cycle arrest [J]. *Journal of Neuro-Oncology* , 2012 ,108(1) : 59–67.
- [43] Nejabat M ,Mohammadi M ,Abnous K ,et al. Fabrication of acetylated carboxymethylcellulose coated hollow mesoporous silica hybrid nanoparticles for nucleolin targeted delivery to colon adenocarcinoma [J]. *Carbohydrate Polymers* 2018 ,197: 157–166.
- [44] Yao Xinyue ,Qian Chuntong ,Zhong Yuanyuan ,et al. In vivo targeting of breast cancer with peptide functionalized GQDs/hMSN nanoplatfor m [J]. *Journal of Nanoparticle Research* 2019 ,21(12) : 263.
- [45] Zhao Qinfu ,Wang Shengyu ,Yang Yang ,et al. Hyaluronic acid and carbon dots-gated hollow mesoporous silica for redox and enzyme-triggered targeted drug delivery and bioimaging [J]. *Materials Science and Engineering: C* 2017 ,

- 78: 475-484.
- [46] Huang Lin ,Liu Jia ,Gao Fan ,et al. A dual-responsive hyaluronic acid targeted drug delivery system based on hollow mesoporous silica nanoparticles for cancer therapy [J]. *Journal of Materials Chemistry B: Materials for Biology and Medicine* 2018 ,6(28) : 4618-4629.
- [47] Cao Yue ,Wu Chao ,Liu Ying ,et al. Folate functionalized pH-sensitive photothermal therapy traceable hollow mesoporous silica nanoparticles as a targeted drug carrier to improve the antitumor effect of doxorubicin in the hepatoma cell line SMMC-7721 [J]. *Drug Delivery* 2020 ,27(1) : 258-268.
- [48] Yan Tingsheng ,He Jinmei ,Liu Rongmei ,et al. Chitosan capped pH-responsive hollow mesoporous silica nanoparticles for targeted chemo-photo combination therapy [J]. *Carbohydrate Polymers* 2020 ,231: 115706.
- [49] Ding Xiao ,Yu Wenjie ,Wan Yunfeng ,et al. A pH/ROS-responsive ,tumor-targeted drug delivery system based on carboxymethyl chitin gated hollow mesoporous silica nanoparticles for anti-tumor chemotherapy [J]. *Carbohydrate Polymers* 2020 ,245: 116493.
- [50] Caltagione C ,Bettoschi A ,Garau A ,et al. Silica-based nanoparticles: a versatile tool for the development of efficient imaging agents [J]. *Chemical Society Reviews* , 2015 ,44(14) : 4645-4671.
- [51] Meng Xianfu ,Zhang Hua ,Zhang Meng ,et al. Negative CT contrast agents for the diagnosis of malignant osteosarcoma [J]. *Advanced Science* 2019 ,6(23) : 1901214.
- [52] You Yongqiang ,Huang Kaiwei ,Liu Xiaojia ,et al. Hydrophilic ultralong organic nanophosphors [J]. *Small* 2020 ,16(8) : 1906733.
- [53] Lu Nan ,Fan Wenpei ,Yi Xuan ,et al. Biodegradable hollow mesoporous organosilica nanotheranostics for mild hyperthermia-induced bubble-enhanced oxygen-sensitized radiotherapy [J]. *ACS Nano* 2018 ,12(2) : 1580-1591.
- [54] Goel S ,Ferreira C A ,Chen Feng ,et al. Activatable hybrid nanotheranostics for tetramodal imaging and synergistic photothermal/photodynamic therapy [J]. *Advanced Materials* 2018 ,30(6) : 1704367.
- [55] Zhang Xing ,Ong Achwa Machuki J ,Pan Wenzhen ,et al. Carbon nitride hollow theranostic nanoregulators executing laser-activatable water splitting for enhanced ultrasound/fluorescence imaging and cooperative phototherapy [J]. *ACS Nano* 2020 ,14(4) : 4045-4060.

The Research Progress in the Application of Hollow Mesoporous Silica in the Field of Biomedicine

ZI Pengpeng ,YOU Qinghui ,XU Xianzhu ,XIE Zhen ,WANG Manying ,CAI Xianfeng*

(College of Life Science ,Key Laboratory of the Conservation and Sustainable Utilization for Subtropical Plant Resources of Jiangxi Province ,Jiangxi Normal University ,Nanchang Jiangxi 330022 ,China)

Abstract: Hollow mesoporous silica has a hollow cavity structure ,low density ,large specific surface area ,good biocompatibility and stability ,easy surface modification and other physical and chemical properties ,and has attracted wide attention in the biomedical field. The research progress of functionalized hollow mesoporous silica in drug controlled release ,targeting and bioimaging applications in recent years is mainly summarized ,and the current problems of hollow mesoporous silica in clinical applications are analyzed.

Key words: hollow mesoporous silica; drug controlled release; targeting; bioimaging

(责任编辑: 刘显亮)