

· 综述 ·

## 介孔二氧化硅纳米粒的制备及其作为不同功能的药物载体研究进展

余 越<sup>1,2</sup> 陶 春<sup>1</sup> 杨海跃<sup>1,3</sup> 王天宇<sup>1,3</sup> 薛丹平<sup>1</sup> 田雪梅<sup>1</sup> 张美敬<sup>1,2</sup> 房盛楠<sup>1,2</sup> 宋洪涛<sup>1</sup>  
(1 南京军区福州总医院药学科 福州 350025; 2 福建医科大学药学院 福州 350108;  
3 厦门大学医学院 厦门 360000)

**[摘要]** 近年来,有越来越多的文献报道关于介孔二氧化硅纳米粒(mesoporous silica nanoparticles, MSN)作药物载体的研究。本文结合近几年国内外的相关文献,介绍了由Mobli公司合成的M41S系列,圣巴巴拉大学合成的SBA系列,以及中空介孔二氧化硅纳米粒这3种最常见的MSN的特点及制备方法,并举例介绍了MSN作为药物速释载体的相关研究,同时从pH敏感型、热敏型、光响应型三方面介绍了MSN作为药物控释载体的研究。从相关研究结果可以看出,将MSN作为药物的载体,鉴于其独特的介孔孔径、可调节的纳米孔道结构、易于功能化修饰的表面等特点,可以实现对药物的速释、缓释及控释释放。由此可见,选择将MSN作为药物的载体具有广阔的应用前景。

**[关键词]** 介孔二氧化硅纳米粒; 速释药物载体; 缓释药物载体; 控释药物载体

**[中图分类号]** R94 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2017)16-1906-07

### Advances in preparation of mesoporous silica nanoparticles and its use as different functional drug

YU Yue<sup>1,2</sup>, TAO Chun<sup>1</sup>, YANG Hai-yue<sup>1,3</sup>, WANG Tian-yu<sup>1,3</sup>, XUE Dan-ping<sup>1</sup>, TIAN Xue-mei<sup>1</sup>,  
ZHANG Mei-jing<sup>1,2</sup>, FANG Sheng-nan<sup>1,2</sup>, SONG Hong-tao<sup>1</sup>  
(1 Department of Pharmacy, Fuzhou General Hospital of Nanjing Command, PLA, Fuzhou 350025, China;  
2 College of Pharmacy, Fujian Medical University, Fuzhou 350108, China;  
3 Medical College, Xiamen University, Xiamen 360000, China)

**[Abstract]** In the past a few years, mesoporous silica nanoparticles (MSN) have attracted more and more attention for their application in drug delivery. The recent relative literature was used for reference to introduce the characteristics and preparation of M41S series MSN (synthesized by Mobil Corporation), the SBA series MSN (synthesized by Santa Barbara University), and hollow mesoporous silica nanoparticles. Examples were presented to introduce the use of MSN as immediate drug delivery carrier. The use of MSN as controlled drug delivery carrier (CDDC) was illustrated via pH-responsive CDDC, temperature-sensitive CDDC, and light-triggered CDDC. MSN showed great properties in immediate/sustained/controlled drug delivery system, in view of their unique mesoporous pore diameter, adjustable nano-channel, and surface easily to be modified. The selection of MSN as drug carrier has a broad application prospect.

**[Key words]** mesoporous silica nanoparticles; immediate drug delivery carrier; sustained drug delivery carrier; controlled drug delivery carrier

**[基金项目]** 福建省科技计划重点项目(2013Y0074)

**[作者简介]** 余越,男,硕士研究生,主要从事药物新剂型和制剂新技术研究。联系电话:18695619993, E-mail: Godspeedyuyue@163.com。

**[通讯作者]** 宋洪涛,男,主任药师,博士生导师,主要从事药物新剂型和制剂新技术,药物基因组学与个体化给药研究。联系电话:(0591) 22859459, E-mail: sohoto@vip.163.com。



相比较于传统的药物载体如脂质体、乳剂等,无机载体由于其良好的物理稳定性,易于表面功能化等方面的优势,以及还有某些特殊无机载体所具有的独特光学、磁学、电学及物理学性能,使其在医药学领域已经显示出其日益显著的地位。其中,介孔二氧化硅纳米粒(mesoporous silica nanoparticles, MSN) 由于其不仅具有一般无机载体所具有的功能,还拥有可调节的孔径,巨大的比表面积等功能,更是成为近几年的研究热点<sup>[1-3]</sup>。

据国际纯粹和应用化学联合会的定义,介孔材料为拥有介于 2 ~ 50 nm 的孔径的纳米材料。在 2001 年,Vallet-Regi 等<sup>[4]</sup>首次尝试将 MSN 用于非甾体抗炎药物布洛芬的缓释载体,开辟了 MSN 在医药领域研究的先河。自此以后,越来越多的研究者开始关注其作为药物载体的研究。本文就常见的 MSN 作为药物载体的研究进展作一综述。

### 1 常见 MSN 的分类与制备

传统的介孔材料的合成是基于溶胶-凝胶(sol-gel)化学。简单来说,MSN 的合成是在酸性或碱性

条件下,以表面活性剂形成模板,加入无机硅源后,利用无机硅源与有机模板之间的反应使之成型,最后辅以煅烧法或溶剂萃取法除去表面活性剂得到的孔径大小在 2 ~ 50 nm、孔径分布窄且有规则孔道结构的无机多孔材料。常见的 3 类 MSN 名称及特征见表 1。

表 1 3 类常见的 MSN 分类及其主要特征

分类	代表物	主要特征	孔径/nm
M41S	MCM-41	外观为蠕虫状,二维孔道	2 ~ 10
SBA	SBA-15	外观为棒状,二维孔道	5 ~ 30
中空 MSN	中空 MSN	内部为中空结构	2 ~ 10

#### 1.1 M41S 系列

1992 年,美国 Mobil 公司研究人员采用液晶模板机制,利用烷基季胺盐阳离子表面活性剂为结构导向剂,合成了孔径在 2 ~ 10 nm 内可调节的 M41S 系列介孔材料,包括六方相(hexagonal)的 MCM-41(见图 1)、立方相(cubic)的 MCM-48 和层状相(lamellar)的 MCM-50(见图 2)。

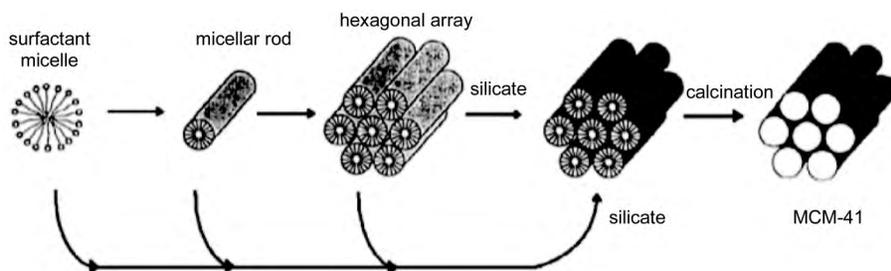


图 1 MCM-41 合成机制<sup>[4]</sup>

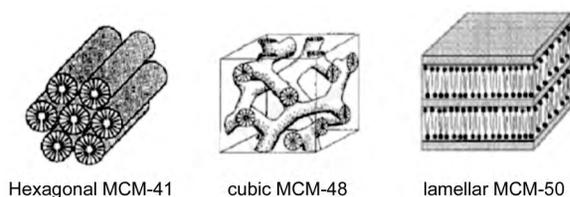


图 2 M41S 家族 MSN

该系列介孔分子筛突破了原有沸石分子筛的孔径小的限制,认为是有序介孔分子筛材料合成的真正开始,被称为分子筛发展史上的一个新的里程碑。其中,由 Kresge 等<sup>[5]</sup>合成的 MCM-41,因其具有纳米级且均一连续可调的孔径(2 ~ 10 nm)、较大的比表面积( $> 1000 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ )和孔容( $0.8 \sim 1.2 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ ),规则有序的六方孔道结构、表面可官能

化,以及其良好的水热稳定性等方面的典型优势,已经成为目前研究最广的一种 MSN。但 MCM-41 由于其结构的特点,反应物和产物只能在二维的管道中流动,而不能在管道间穿梭,不利于提高药物的装载量及释放,因而在一定程度上限制了其在药学领域的发展。虽然立方相的 MCM-48 拥有互相贯穿的孔道,但这样复杂的孔道结构作为催化剂时能增加反应时间,对反应十分有利,但作为药物载体时却不利于药物的释放。而 MCM-50 的层状结构在除去表面活性剂后就失去了介孔结构<sup>[6]</sup>。因此一种新型的 MSN 有待提出。

在现有报道中<sup>[7-8]</sup>,MCM-41 的制备多采用经典的水热法:精密称取十六烷基三甲基溴化铵(CTAB) 960 mg,溶于 480 mL 超纯水中,并于 55 °C

下搅拌 30 min,转速为  $550 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 。随后加入  $2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  的 NaOH 3.5 mL,1 min 后加入正硅酸乙酯 (TEOS) 4.67 g,保持温度、转速不变,约 3 min 产生白色沉淀。120 min 后取出,使用超纯水、乙醇各洗涤 3 次,放入  $40 \text{ }^\circ\text{C}$  烘箱干燥 12 h。取出后置于研钵研碎,放进马弗炉中,  $550 \text{ }^\circ\text{C}$  煅烧 6 h,即得 MCM-41。MCM-41 的扫描电镜和透射电镜图见图 3。

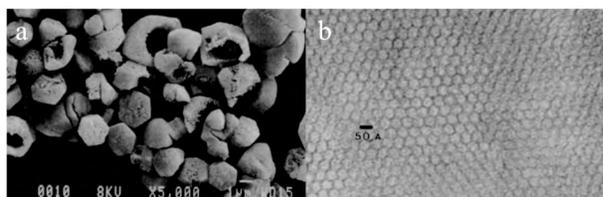


图 3 MCM-41 的扫描电镜(a)及透射电镜(b)图<sup>[4]</sup>

### 1.2 SBA 系列

SBA 系列是由加州大学·圣塔巴巴拉分校 (University of California, Santa Barbara) 的研究人员提出并合成,主要包括 SBA-1<sup>[9-11]</sup>,SBA-3<sup>[12-13]</sup>,SBA-15<sup>[14]</sup> 等。其中,SBA-15 是由中国科学院院士、复旦大学赵东元教授等使用高分子聚合物聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物 (PEO-PPO-PEO) 为模板剂,在酸性条件下成功合成的高度有序二维六方结构的一类 MSN<sup>[14]</sup>。外观上,SBA-15 为棒状结构,与 MCM-41 的蠕虫状不同;孔道上,SBA-15 较 MCM-41 具有更大的可调节孔径 (5~30 nm) 和更厚的孔壁,拥有连续的孔道、更强的物理稳定性,且孔道之间有微孔相连接,使得物质可以在孔道之间来回穿梭。SBA-15 无毒,可生物降解,因而在一定程度上被科学界认为是 MSN 合成的又一大突破性进展。大量文献表明<sup>[15-17]</sup>,使用 SBA-15 作为药物载体的研究已经开始成为药学研究的热点。

不同孔径的 SBA-15 的合成采用不同的方法,通常来说,SBA-15 的合成采用 Yang 等<sup>[14]</sup>的方法:首先精密称取 2.0 g P123 溶于 15 g 超纯水及 60 g 的  $2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  HCl 中。搅拌均匀后,将反应体系加热至  $35 \text{ }^\circ\text{C}$ ,并加入 4.25 g TEOS,随后搅拌 20 h。反应结束后在  $80 \text{ }^\circ\text{C}$  下晶化 48 h。待样品冷却至室温后,过滤、洗涤,  $45 \text{ }^\circ\text{C}$  干燥 12 h。干燥完成后,将新合成的样品置于马弗炉中,  $550 \text{ }^\circ\text{C}$  煅烧 8 h,即得

孔径为 6.3 nm 的 SBA-15。SBA-15 的扫描电镜和透射电镜图见图 4。

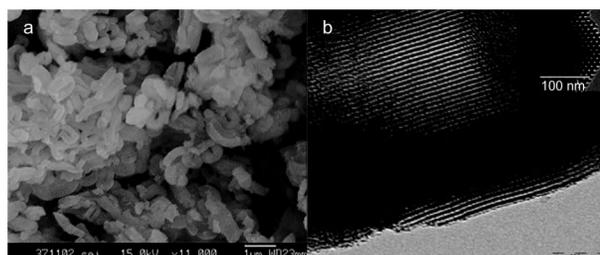


图 4 SBA-15 的扫描电镜(a)及透射电镜(b)图<sup>[15]</sup>

### 1.3 中空 MSN (hollow mesoporous silica nanoparticles, HMSN)

HMSN 是一种新型的由 MSN 构成的中空无机纳米粒。这种纳米粒除了保持传统 MSN 所具有体内稳定性较强、细胞毒作用低及生物相容性好的优点之外,由于其中空结构,使其还具有低密度、高比表面积和载药能力强等诸多优点<sup>[18-20]</sup>,因此,十分适合作为药物递送载体。普通型和中空型 MSN 对比见图 5。

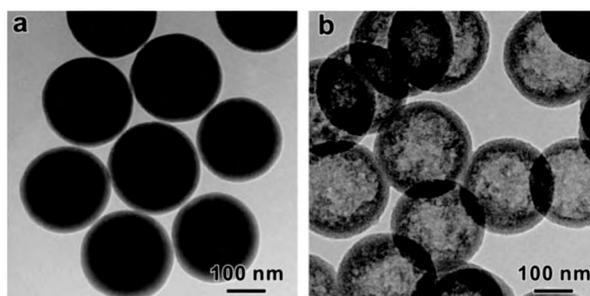


图 5 普通型(a)与中空型(b)MSN 对比

制备 HMSN 的传统方法主要是“硬模板法”<sup>[21-22]</sup>和“软模板法”<sup>[23-24]</sup>,其制备工艺较为繁琐,且重现性较差。近年来,有报道<sup>[25-26]</sup>提出一种称为“阳离子表面活性剂辅助选择性侵蚀法”(cationic surfactant-assisted selective etching strategy, CSASE)的方法。通过该方法,可制备出大量高质量的、单分散的 HMSN,见图 6。而且,该工艺重现性好,制成的纳米粒粒径均一、孔径规则,非常适合作为药物载体。

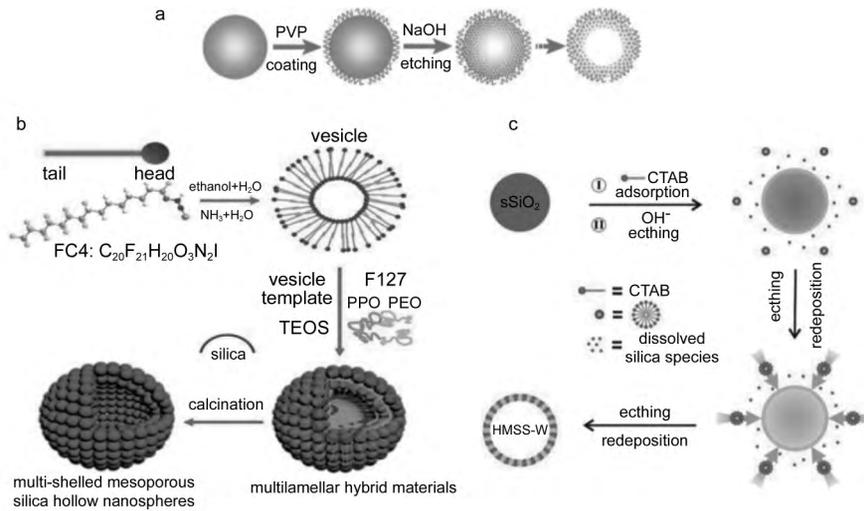


图6 硬模板法(a)、软模板法(b)、CSASE法(c)合成HMSN<sup>[23-25]</sup>

## 2 MSN 作为药物载体的研究

现如今有大量药物存在水溶解度低,胃肠道溶出差等缺点,从而在一定程度上影响了药物的生物利用度。使用MSN作为药物载体进行载药的主要方法可以分为2类:物理吸附法和溶剂挥发法。药物的速释与缓释主要取决于所使用的MSN及药物的性质,与使用何种方法无关。

### 2.1 MSN 作为药物速释载体的研究

莫地平(NMP)为BCS II类药物。为了让药物

能快速释放,快速起效,王天怡等<sup>[27]</sup>通过使用熔融法和溶剂挥发法,将NMP装载到SBA-15中,制备出了60 min内释放90%的NMP-SBA-15,并且生物利用度也较原料药有所提高。王彦竹等<sup>[28]</sup>使用MCM-41及MCM-48对西洛他唑(CLT)进行装载,考察了不同载药方法、不同药物/载体比例、不同载体粒径对MSN作为CLT速释载体时体外溶出度的影响,见图7。

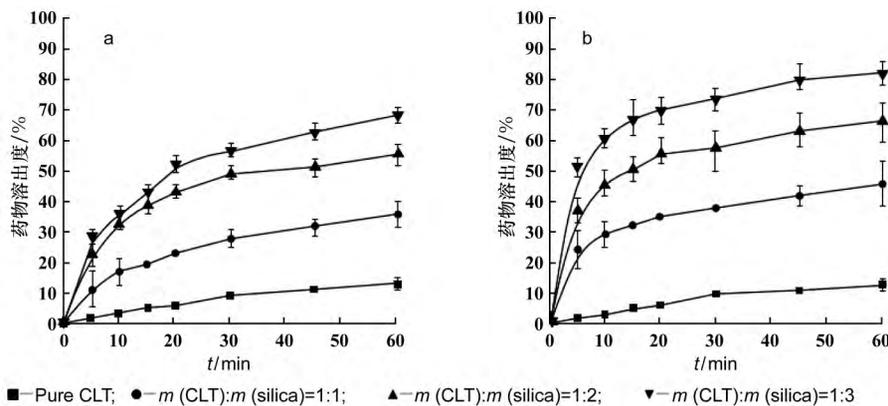


图7 西洛他唑(cilostazol, CLT)与不同质量MSN制备CLT/MCM-41(a)和CLT/MCM-48(b)的溶出曲线<sup>[28]</sup>

### 2.2 MSN 作为药物缓释载体的研究

MSN作为药物速释载体的研究已经较为普遍,且在体外溶出及提高生物利用度方面也有着很好的表现。但由于其释药过快的缺点,可能会造成药物产生一定的不良反应,也存在着多次给药的缺点。

因此对于MSN作为药物缓释载体的研究就显得尤为必要。MSN作为药物载体的研究主要从两方面展开,一方面是通过调节孔道长度、孔径大小等进行调节,从而实现药物的缓释释放,另一方面则是通过一定的化学反应取代MSN表面及孔径内部的羟基,

从而达到药物缓释的目的。

**2.2.1 无修饰 MSN 作为药物缓释载体** 一般来说,虽然药物的性质在一定程度上决定了载药 MSN 是速释还是缓释材料,但使用无表面修饰的 MSN 对药物进行负载得到的大多还是药物的速释载体。因此,要实现缓释的目的,就要从 MSN 的孔径大小、孔道长度等方面进行研究。Qu 等<sup>[29]</sup>研究发现,MSN 粒径和孔道长度大小的改变会影响药物的缓释释放速度。随着粒径的增大,随着孔道深度的增加,体外溶出达到平衡所需时间也不断增加。

HMSN 由于其特殊的中空结构,并在外围包裹有一层介孔壳结构,因此作为药物载体较一般 MSN 有着更大的载药量。李艳华等<sup>[30]</sup>在成功制备了 HMSN 后,使用 HMSN 和介孔二氧化硅纳米球(mesoporous silica nano spheres, MSNs)对阿霉素进行装载,发现了 HMSN 的载药量远大于 MSNs,并观察得出扩大 HMSN 的空腔结构或减少壳层厚度可以增加 HMSN 对于药物的装载量的结论。体外溶出实验表面,该试验制得了在 24 h 具有良好缓释性能的载阿霉素 HMSN。

**2.2.2 功能修饰的 MSN 作为药物缓释载体** 由于 MSN 表面及孔道内部有着大量易被取代的羟基,因此,通过对其表面进行修饰从而实现缓释目的的研究也越来越多。常见的取代基有氨基、巯基等。它们大多通过分子间作用力与药物分子形成一定的吸引力,使药物更难释放出来,从而达到缓释的目的。

张蓉蓉等<sup>[31]</sup>将制得的载白藜芦醇 MSN 分散于 200 mL  $\text{NH}_4\text{NO}_3$  ( $10 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) 的乙醇溶液中,  $80^\circ\text{C}$  回流 4 h, 经过多次反复操作去除模板剂 CTAB, 离心, 干燥, 得到氨基化 MSN。经氨基化后, MSN 的  $\zeta$  电位由负值转变为正值, 且在 pH 7.4 的 PBS 中, 溶出度也较未氨基化之前来的更加缓慢。通过大鼠灌胃实验发现, 氨基化后的载白藜芦醇 MSN 的生物利用度也比未氨基化之前有一定程度提高。生物利用度的提高在一定程度上可能是由于经过氨基化后, MSN 表面的负电荷转变成正电荷, 提高了跨膜转运能力。曲英敏等<sup>[32]</sup>采用三氨丙基三乙氧基硅烷对 MCM-41 进行氨丙基化, 采用三甲基三甲氧基对 MCM-41 进行甲基化。氨丙基化和甲基化会加强 MCM-41 的分子筛作用, 因此修饰后的 MCM-41 较未修饰相比其溶出速率在一定程度上均有所减慢。

功能高分子聚合物也被运用在制备缓释 MSN

载体上。Xue 等<sup>[33]</sup>采用单乳化溶剂挥发法制备了 PLGA-MSN 聚合物(PS), 并使用其对庆大霉素进行装载。体外溶出试验结果表明, 当直接使用 MSN 装载庆大霉素进行溶出试验时, d 1 的突释现象较为明显, 可达到 80%, 且在 15 d 时就已基本达到溶出平衡, 达到 90% 左右; 当庆大霉素的载体为 PS 时, 结果如图 8 所示。可以看出, d 1 的突释现象明显减少, 这可能是因为 PLGA 起到了“临时障碍”的作用; 在 d 1 ~ d 25 时释放非常缓慢, 可能是由于此时释放的仅为吸附在外表面的庆大霉素分子; d 25 ~ d 40 的缓慢释放期的形成, 是由于药物从降解的 PLGA 及 MSN 中同时缓慢释放出来。最终达到溶出平衡时能达到 90% 的累积释放度, 缓释效果明显大幅度提升。

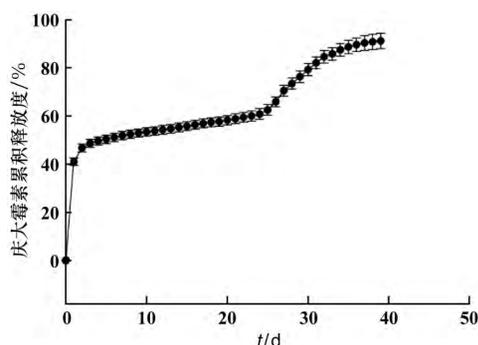


图 8 庆大霉素在 PS 中的累积释放度<sup>[33]</sup>

### 2.3 MSN 作为药物控释载体的研究

由于 MSN 是由大量的介孔孔道构成的特殊结构, 因此, 要实现药物的控释释放, 就要使用适宜的孔道阻滞剂堵住孔道, 使其在特殊的部位或者特定的条件下才实现释放。

在众多控释材料中, 由于人体内不同细胞和组织的 pH 值大不相同, 因此作为控释药物载体, 研究最多的是 pH 响应型材料。肿瘤周围 pH 值大约在 4 ~ 7, 与正常细胞的 7.4 有一定的差异, 因此 pH 响应型材料可用于载抗肿瘤药物的研究<sup>[34]</sup>。岳聪峰<sup>[35]</sup>使用亚德里亚霉素(ADR) 通过对酸敏感的胺键连接到 MSN 表面, 制得了在中性条件下不释放, 酸性条件下释放的 ADR-MSN。Han 等<sup>[36]</sup>制备了一种载阿霉素(DOX) 及 siRNA 的 pH 响应多层结构的纳米材料, 机制如图 9 所示。其中, TAT-MSN 作为载 DOX 阳离子核心, 半乳糖修饰的壳聚糖半胱氨酸(GTC) 作为阳离子外层, 聚烯丙胺-柠康酸酐(PAH-

CIT) 作为阴离子内层。该化合物在中性及弱酸性条件下的 PBS 中( pH = 7.4 6.5) 时, 在 24 h 内, DOX 及

siRNA 几乎不释放(  $\leq 40\%$  ) 而在酸性条件下的 PBS 中( pH = 5.0) 时, 24 h 体外释放有着明显提升。

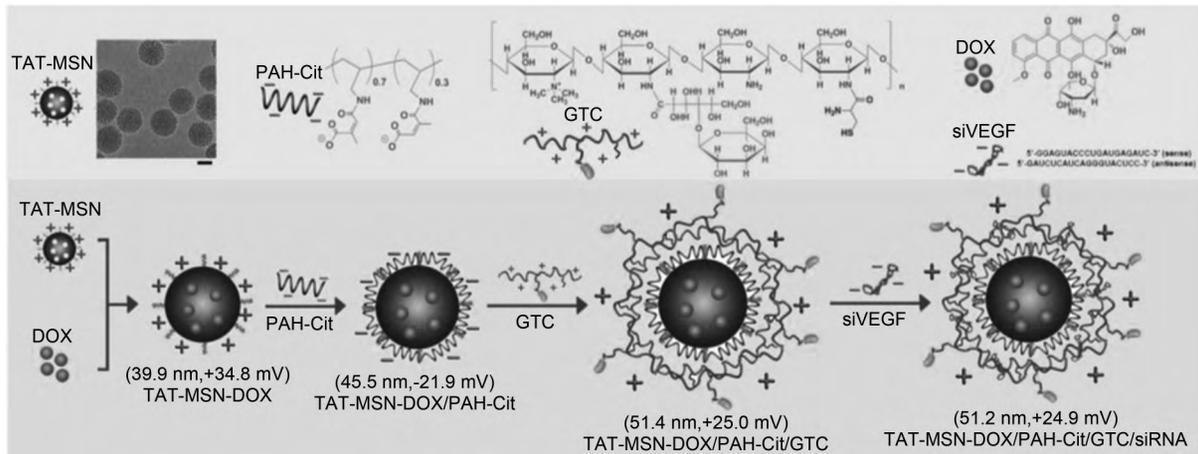


图9 TAT-MSN-DOX/PAH-Cit/GTC/siRNA 的合成机制<sup>[35]</sup>

热响应型材料也是一种较为热门的材料。肿瘤组织周围的温度较其他部位更高, 因此, 将热响应型 MSN 粒用于抗肿瘤药物的研究也是一个新的研究方向。载药热响应型 MSN 的机制大致是: 当温度低于/高于一定标准型, 热敏型孔道阻滞剂堵住孔道, 使药物无法正常释放。当达到特定温度时, 随着阻滞剂的分解, 药物逐渐释放出来, 从而起到控释的目的。Bathfield 等<sup>[37]</sup> 使用 PEO-*b*-PNIPAM 嵌段共聚物作为温敏型材料, 与 MSN 结合, 制备出了一种随着温度升高, 而释放出更多布洛芬的热响应型 MSN 载体。

光响应型材料的原理是将特定化合物与 MSN 结合, 产生一种在光照下能产生化学键断裂或者发生构型变化, 从而达到光响应释药的效果。Zhang 等<sup>[38]</sup> 将介孔二氧化硅裹上纳米棒( Au@SiO<sub>2</sub> ), 并对 DOX 进行装载。该化合物在低功率密度激光照射下会释放药物, 起到很好的化疗效果。

### 3 展望

MSN 作为药物递送载体, 以安全性、高载药量著称, 在生物医药领域展现出了其无穷的魅力<sup>[39]</sup>。MSN 由于其较好的生物相容性, 较大的比表面积及较高的孔隙率等优势, 作为药物载体可以很好地实现药物的速释、缓释及靶向传递。但尽管如此, MSN 仍然存在像吸收后不易排出( 需要约 1 周)、收率较低( 约 20%) 等缺点。但随着科学的不断发展和研究的不断深入, MSN 作为药物载体有着广泛的研究前景, 并且在不久的将来, MSN 一定会发挥其巨大

的优势, 在药物载体领域开辟新的道路。

### [ 参 考 文 献 ]

- [1] WALCARIUS A. Mesoporous materials and electrochemistry [J]. *Chem Soc Rev*, 2013, 42(9): 4098-4140.
- [2] 唐佳民, 张瑞涛. 介孔二氧化硅纳米粒的研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2015, 30(11): 1422-1426.
- [3] LI Z, BARNES JC, BOSOY A, et al. Mesoporous silica nanoparticles in biomedical applications [J]. *Chem Soc Rev*, 2012, 41(7): 2590-2605.
- [4] VALLET-REGI M, RÁMILA A, REAL RPD, et al. A new property of MCM-41: drug delivery system [J]. *Chem Mater*, 2000, 13(2): 308-311.
- [5] KRESGE CT, LEONOWICZ ME, ROTH WJ, et al. Ordered mesoporous molecular sieves synthesized by liquid-crystal template mechanism [J]. *Nature*, 1992, 359(6397): 710-712.
- [6] 胡延臣, 王彦竹, 王思玲. 纳米多孔二氧化硅作为药物载体的研究进展 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2010, 27(12): 961-967.
- [7] WANG D, HUANG J, WANG X, et al. The eradication of breast cancer cells and stem cells by 8-hydroxyquinoline-loaded hyaluronan modified mesoporous silica nanoparticle-supported lipid bilayers containing docetaxel [J]. *Biomaterials*, 2013, 34(31): 7662-7673.
- [8] WEI Z, QIAN XF, JIE Y, et al. The drug delivery system of MCM-41 materials via co-condensation synthesis [J]. *Mater Chem Phys*, 2006, 97(2): 437-441.
- [9] CHE SN, SAKAMOTO Y, TERASAKI A, et al. Control of crystal morphology of SBA-1 mesoporous silica [J]. *Chem Mater*, 2001, 13(7): 2237-2239.
- [10] HUO Q, MARGOLESE DI, CIESLA U, et al. Generalized syn-

- thesis of periodic surfactant/inorganic composite materials [J]. *Nature*, 1994, 368(6469): 317-321.
- [11] AND CCP, POMONIS PJ. Mesopore design via poly(acrylic acid)-CnTAB complexes: a new route for SBA-1 mesoporous silica [J]. *Chem Mater*, 2003, 15(12): 2299-2300.
- [12] AND RR, CHANG HK, KRUK M, et al. Block-copolymer-templated ordered mesoporous silica: array of uniform mesopores or mesopore-micropore network? [J]. *J Phys Chem B*, 2000, 104(48): 11465-11471.
- [13] GALARNEAU A, DESPLANTIER-GISCARD D, FAJULA O. Thermal and mechanical stability of micelle-templated silica supports for catalysis [J]. *Catal Today*, 2001, 68(1): 191-200.
- [14] YANG P, ZHAO D, MARGOLESE DI, et al. Generalized syntheses of large-pore mesoporous metal oxides with semicrystalline frameworks [J]. *Nature*, 1998, 396(6707): 152-155.
- [15] QUAN G, WU Q, ZHANG X, et al. Enhancing *in vitro*, dissolution and *in vivo*, bioavailability of fenofibrate by solid self-emulsifying matrix combined with SBA-15 mesoporous silica [J]. *Colloid Surface B*, 2016, 141: 476-482.
- [16] AUDEMAR M, CIOTONEA C, ROYER S, et al. Selective hydrogenation of furfural to furfuryl alcohol in the presence of a recyclable cobalt/SBA-15 catalyst [J]. *ChemSuschem*, 2015, 8(11): 1987-1987.
- [17] TAO J, XIONG J, JIAO C, et al. Design of amino terminated hyperbranched polymer modified SBA-15 as adsorbent for dyes [J]. *Jpn J Appl Phys*, 2015, 54(6S1): 06FK04-1-06FK04-4.
- [18] 刘阳. 肿瘤靶向治疗的介孔硅与硅金载药系统的构建及其作用研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2015.
- [19] WU SH, MOU CY, LIN HP. Synthesis of mesoporous silica nanoparticles [J]. *Chem Soc Rev*, 2013, 42(9): 3862-3875.
- [20] MAMAIEVA V, SAHLGREN C, LINDÉN M. Mesoporous silica nanoparticles in medicine-Recent advances [J]. *Adv Drug Deliver Rev*, 2013, 65(5): 689-702.
- [21] ZHANG T, GE J, HU Y, et al. Formation of hollow silica colloids through a spontaneous dissolution-regrowth process [J]. *Angew Chem Int Edit*, 2008, 47(31): 5806-5811.
- [22] ZHANG Q, ZHANG T, GE J, et al. Permeable silica shell through surface-protected etching [J]. *Nano Lett*, 2008, 8(9): 2867-2871.
- [23] WU X, XU D. Soft template synthesis of yolk/silica shell particles [J]. *Adv Mater*, 2010, 22(13): 1516-1520.
- [24] LIU J, HARTONO SB, JIN YG, et al. A facile vesicle template route to multi-shelled mesoporous silica hollow nanospheres [J]. *J Mater Chem A*, 2010, 20(22): 4595-4601.
- [25] FANG X, CHEN C, LIU Z, et al. A cationic surfactant assisted selective etching strategy to hollow mesoporous silica spheres [J]. *Nanoscale*, 2011, 3(4): 1632-1639.
- [26] FANG W, TANG S, LIU P, et al. Pd Nanosheet-covered hollow mesoporous silica nanoparticles as a platform for the chemo-photo-thermal treatment of cancer cells [J]. *Small*, 2012, 8(24): 3816-3822.
- [27] 王天怡, 赵勤富, 韩旭, 等. 介孔二氧化硅制备尼莫地平纳米固体分散体 [J]. *中国药学杂志*, 2014, 49(13): 1139-1145.
- [28] 王彦竹, 赵勤富, 孙清, 等. 两种介孔二氧化硅载体用于改善西洛他唑溶出度的比较 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2014(1): 1-8.
- [29] QU F, ZHU G, LIN H, et al. A controlled release of ibuprofen by systematically tailoring the morphology of mesoporous silica materials [J]. *J Solid State Chem*, 2006, 179(7): 2027-2035.
- [30] 李艳华. 基于二氧化硅的纳米药物载体的制备、表征及生物应用[D]. 济南: 山东师范大学, 2014.
- [31] 张蓉蓉, 王国伟, 徐骏军, 等. 载白藜芦醇的氨基修饰介孔二氧化硅纳米粒的制备及体内体外评价 [J]. *中国药学杂志*, 2015, 50(5): 413-419.
- [32] 曲英敏. 卡托普利/MCM-41 载药体系的缓释作用研究[D]. 长春: 长春理工大学, 2012.
- [33] XUE JM, SHI M. PLGA/mesoporous silica hybrid structure for controlled drug release [J]. *J Control Release*, 2004, 98(2): 209-217.
- [34] 陈静, 陈燕, 吴娟, 等. 载吉西他滨介孔二氧化硅纳米粒的制备及其抗肿瘤活性评价 [J]. *中国现代应用药学*, 2017, 34(5): 706-710.
- [35] 岳聪峰. 介孔二氧化硅纳米粒子的制备、改性及应用[D]. 广州: 华南理工大学, 2012.
- [36] HAN L, TANG C, YIN C. Dual-targeting and pH/redox-responsive multi-layered nanocomplexes for smart co-delivery of doxorubicin and siRNA [J]. *Biomaterials*, 2015, 60: 42-52.
- [37] BATHFIELD M, REBOUL J, CACCIAGUERRA T, et al. Thermosensitive and drug-loaded ordered mesoporous silica: a direct and effective synthesis using PEO-b-PNIPAM block copolymers [J]. *Chem Mater*, 2016, 28(10): 3374-3384.
- [38] ZHANG Z, WANG L, WANG J, et al. Mesoporous silica-coated gold nanorods as a light-mediated multifunctional theranostic platform for cancer treatment [J]. *Adv Mater*, 2012, 24(11): 1418-1423.
- [39] 李晓溪, 陈禄杨, 姜燕. 介孔二氧化硅纳米粒子在载药系统中的应用研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2015, 24(13): 1471-1476.

编辑: 韩培/接受日期: 2016-12-15

