

·述 评·

DOI: 10.11656/j.issn.1673-9043.2017.03.01

介孔二氧化硅纳米粒作为中药控释和靶向载体在肿瘤治疗中的应用进展*

李楠¹, 刘岩², 郭盼¹, 黄瑞¹, 刘志东¹

(1.天津中医药大学, 天津 300193; 2.天津工业大学, 天津 300387)

摘要: 介孔二氧化硅因具有有序介孔结构、比表面积大、生物相容性好及表面易于修饰等特点, 在生物医药等领域显示出了极大的应用前景。文章主要专注于介孔二氧化硅纳米粒子的发展, 主要讨论了药物的可控释放和靶向修饰。通过修饰介孔二氧化硅纳米颗粒(MSNs)使其具有刺激响应的特性实现可控释药, 内部刺激响应主要包括, pH 响应、氧化-还原响应和生物分子响应等; 外部刺激主要包括磁、光等。同时详细介绍了多功能化介孔二氧化硅纳米粒。对目前介孔二氧化硅基药物输送体系在实际应用中存在的问题进行了分析并对其未来的发展前景进行了展望。

关键词: 二氧化硅纳米粒; 肿瘤; 靶向载体

中图分类号: R730.5

文献标志码: A

文章编号: 1673-9043(2017)03-0161-06

近年来, 肿瘤发病率呈高发趋势, 病死率逐年上升, 已经严重威胁了人类的生命安全。中医对肿瘤早有记载, 宋代之前将生于体内的肿瘤称为癥瘕、积聚等。《诸病源候论》记载: “积聚者, 由阴阳不和, 脏腑虚弱, 受于风邪, 搏于脏腑之气所为也。”《景岳全书》提及“脾肾不足及虚弱失调之人, 多有积聚之病”。中医认为肿瘤是正气不足、脏腑失调而导致气滞血瘀, 痰凝毒聚, 毒热蕴结形成肿块, 名曰“瘤”、“岩”^[1]。目前对于肿瘤的治疗手段主要有手术、化疗、放疗等, 化疗药物种类繁多, 具有良好的治疗效果, 但毒副作用较大, 长期应用后肿瘤细胞易产生耐药性。中药是中国传统医学的重要组成部分, 许多中药通过多靶点、多途径、多效应治疗肿瘤, 同时具有不良反应少、机体耐受性好等优势, 在治疗恶性肿瘤方面发挥了重要作用^[2]。中药传统剂型大大限制了中药在肿瘤治疗中的应用, 开发新型具有可控药物释放和靶向药物输送功能的新剂型是提高抗肿瘤药物输送药效和降低毒副作用的关键。

介孔二氧化硅纳米颗粒(MSNs)的研究始于20世纪90年代, MSNs具有高比表面积、均一介孔结构及较高的孔隙率、可控粒子尺寸、高稳定性、表

面易被功能化修饰、良好的生物相容性等特点^[3], 作为可控药物释放和靶向治疗肿瘤的优良载体系统引起了生物医药领域研究人员的极大关注。文章将重点综述近年来 MSNs 在可控释放和多功能化方面用于肿瘤诊疗的研究进展, 为其在肿瘤治疗中的应用提供参考。

1 可控药物释放

可控药物释放要求药物在到达病灶部位之前做到“零释放”, 以减小抗肿瘤药物的毒副作用。通过在孔道部位链接物质作为纳米阀来防止内部药物的释放即“门控”的方式。Hernandez 等^[4]采用有机分子轮烷和假轮烷作为纳米阀来实现药物的可控释放。另一种方式即通过修饰 MSNs 使其具有刺激响应的特性, 通过特定的刺激实现药物的控制释放。刺激响应主要包括物理响应、化学响应和生物分子响应3类。化学响应和生物分子响应主要是针对细胞或肿瘤内部特定条件实现药物释放即自主释放, 化学响应主要包括 pH 响应、离子强度响应、氧化-还原响应等; 生物响应包括配体受体识别响应及酶反应响应详见表1; 磁、光、超声、温度为常用的物理刺激也是细胞或肿瘤外的刺激实现药物的释放详见表2。

1.1 pH 敏感药物释放 人体正常组织与肿瘤组织、肿瘤细胞具有不同的 pH, 正常组织或血液的 pH 大致呈中性, 大多数实体肿瘤组织的 pH 呈弱酸

* 基金项目: 国家自然科学基金资助(81673605)。

作者简介: 李楠(1982-), 女, 博士研究生, 助理研究员, 研究方向为中药制剂。

通讯作者: 刘志东, E-mail: lonerliuzd@163.com

表 1 基于内部刺激响应释药的 MSNs 药物传递系统

类别	机制	细胞实验	动物实验	参考文献
pH 敏感药物释放	1) 药物通过胺键与孔壁结合	有	有	6
	2) 壳聚糖连接于二氧化硅表面阻挡孔道中药物释放	有	有	7
氧化还原响应释放	1) 通过二硫键将 PEG 连接于二氧化硅表面阻挡孔道中药物释放	有		11
	2) 通过二硫键将环糊精连接于二氧化硅表面阻挡孔道中药物释放	有		12
	3) 通过二硫键将脂肪链连接于二氧化硅表面控制两亲性多肽释放	有		13
酶敏感药物释放	1) 可被蛋白酶切割的多肽作为“帽”阻挡药物释放	有		14
	2) 可被蛋白酶切割的氨基酸与氨基或肽 C 末端形成酰胺键	有		15

表 2 基于外部刺激响应释药的 MSNs 药物传递系统

类别	机制	细胞实验	动物实验	参考文献
光响应释放	1) 含有螺吡喃的 PRMS 作为“帽”阻止二氧化硅表面阻挡孔道中药物释放	有	有	22
	2) 在 MNS 表面修饰螺吡喃:氟化硅烷阻挡孔道中药物释放	有	有	23
	3) 通过香豆素将环糊精连接于 MNS 表面作为“帽”阻挡孔道中药物释放			27
	4) 金纳米棒			28
磁场响应释放	1) 氧化铁纳米粒子作为孔盖阻挡孔道中药物释放			31
	2) 氧化铁为核心	有		32

性^[5],肿瘤细胞内溶酶体的 pH 更低一般小于 5.5。这种异常的 pH 梯度是设计 pH 敏感药物释放性能的 MSNs 选择性治疗肿瘤的基础。

在介孔二氧化硅表面的孔道口处修饰对 pH 敏感的化学基团或大分子来实现 pH 敏感药物的释放。Lee 等^[6]采用胺键将抗肿瘤药物阿霉素共价键连接到介孔二氧化硅孔壁,在肿瘤细胞酸性环境下胺键断裂释放出药物,有效地抑制肝癌细胞的增殖。Gulfam 等^[7]用壳聚糖修饰介孔二氧化硅,在中性条件,壳聚糖收缩关闭介孔二氧化硅孔道开口,药物不能释放。到达酸性的肿瘤细胞溶酶体中,壳聚糖质子化,通过静电排斥打开孔道,完成药物的释放。

1.2 氧化还原响应释放 还原性物质谷胱甘肽(GSH)在肿瘤组织中的含量很高,远远大于正常组织和血液^[11]。通过在 MNSs 上修饰含二硫键物质,与肿瘤细胞内 GSH 发生氧化还原反应实现药物的可控释放^[9-10]。Wang 等^[11]采用二硫键将 PEG 连接于 MNSs 表面,二硫键被 GSH 还原断裂使 PEG 脱落,进而实现了药物的释放。Zhang 等^[12]将环糊精通过二硫键连接于 MNSs 表面,被 GSH 还原实现了阿霉素的释放。Xiao 等^[13]设计了一种将脂肪链键通过二硫键连在 MNSs 表面,从而由于亲疏水相互作用将两亲性多肽包裹在粒子表面。到达肿瘤细胞后,二硫键被 GSH 切断,从而释放出药物。

1.3 酶敏感药物释放 基质金属蛋白酶 2(MMP-2)与肿瘤的入侵和转移密切相关,在很多肿瘤细胞中过表达。Liu 等^[14]将 MMP-2 的底物肽 PVGLIG(可被 MMP-2 切割)和细胞穿透肽聚精氨酸共同修饰到 MNSs 表面,通过苯硼酸耦联的人血清白蛋白(PBA-HSA)进一步封闭孔道形成酶响应药物输送系统。Mondragon 等^[17]将 ϵ -聚-L-赖氨酸通过与 MNSs 孔出口处的氨基或肽的 C 末端反应链接到 MNSs 表面,在蛋白酶作用下发生酰胺键水解释放出药物。

1.4 光响应释放 光响应释放可以采用一些遇光能发生异构化的分子修饰纳米粒子使其具有光响应性。这类分子主要包括螺吡喃(SP)、偶氮苯(AZO)、二芳基乙烯、邻叠氮萘醌(DNQ)和二苯乙烯等^[16-20]。SP 经 365 nm UV 照射,由疏水性无色闭环分子转变为亲水性有色的开环分子(MC),可见光照射后,MC 又转变为 SP^[21]。Xing 等^[22]在 MNS/C18 表面链接上两亲性共聚物 PRMS,因 PRMS 中含 SP 而具有光响应性,同时由叶酸分子实现对肿瘤细胞 KB 的靶向作用,DOX 被负载于 MNS 的介孔结构中。在紫外线(UV)照射下,SP 转变为 MC,PRMS 由两亲性变为亲水性,导致 MNS/C18 和 PRMS 解离,实现药物的释放。

Chen 等^[23]设计了一种含有 SP 的 MNS,通过改变 MNS 表面润湿度来控制药物释放。通过在 MNS 表面修饰螺吡喃:氟化硅烷(两者比例 0.249:1),形成疏水层控制包载于 MNS 的孔道中喜树碱的释放。在水环境中,由于紫外线照射,SP 转变为 MC 分子,MNS 表面的亲水性增强,喜树碱得以释放。该体系结构简单,为开发简单高效的药物控释体系提供了新的思路。还可以通过光反应引发的纳米载体降解实现药物的光反应释放。光降解材料主要包括含

邻硝基苄基(NB)、香豆素和茈的衍生物^[24-26]。Alvarez等^[27]制备了香豆素修饰的介孔二氧化硅纳米粒实现MNS的光响应释药。环糊精通过香豆素链接到介孔二氧化硅的纳米孔道上,封闭药物;在特定波长光的激发下,香豆素降解使环糊精脱落,露出孔道实现药物的释放。

光热治疗(PTT)是肿瘤治疗的一种新方法,依据某些材料在NIR区域具有高的光热转换效率实现治疗。金纳米棒、碳纳米材料(碳纳米管和石墨烯)等多种纳米材料均具有PTT效果,将此类材料与介孔二氧化硅纳米粒结合,可以通过光热效应使药物从载体中释放出来。Li等^[27]设计了一种磁靶向和NIR响应的纳米粒子($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Au}@\text{SiO}_2\text{-dsDNA/DOX}$),在 Fe_3O_4 上包覆Au壳,外层修饰上介孔二氧化硅,药物DOX负载于孔道内,用双链DNA封闭。磁介导实现肿瘤靶向,NIR照射后,Au通过光热转换,使得双链DNA解链,露出孔道,释放出DOX,杀死肿瘤细胞^[29-30]。

1.5 磁场响应释放 磁场响应与光响应比,具有更好的组织穿透力。磁响应MNSs载药系统以超顺磁性氧化铁纳米粒子与MSNs结合而成,有两种结合形式,一种是以氧化铁纳米粒子为核,介孔二氧化硅为壳;另一种是氧化铁纳米粒子以一定的化学作用吸附在MSNs表面。由于氧化铁的超顺磁性,氧化铁MSNs暴露于振荡磁场中时产热,MNSs中温度的增加可用于打开纳米阀从而实现药物的释放。Giri等^[31]设计了一种超顺磁性氧化铁纳米粒子封孔的核壳型MSNs,氧化铁不仅充当控制药物释放的“门卫”,还起到药物靶向的作用。Thomas等^[32]将DOX负载于以磁性粒子为核心的MSNs中,摄入该MNSs的乳腺癌细胞暴露于振荡磁场中5 min,即引起DOX的释放。

2 多功能化介孔二氧化硅纳米粒

介孔二氧化硅纳米粒易于功能化的表面可以通过修饰靶向分子、磁性粒子、荧光分子等赋予MNSs多功能性,按功能化修饰的不同,分为荧光修饰等。

2.1 靶向修饰 纳米载药系统的靶向性分为被动和主动两种,前者为通过EPR效应富集于肿瘤组织的过程后者则通过偶联特异性配体或抗体,与肿瘤细胞特异结合,实现靶向^[33]。

介孔二氧化硅纳米粒由于合成方法、表面修饰技术的多样性以及形貌结构控制的精确性等的极大发展,已成功制备出特定粒径和多形态的纳米粒

子,非常适合于被动靶向药物输送系统的研究^[34-35]。Meng等^[36]制备的聚乙二醇-聚乙二醇共聚物修饰的介孔二氧化硅纳米粒,小鼠注射给药后,体内成像和元素分析发现,该纳米粒具有明显EPR效应富集于肿瘤部位。

许多特异表达或过度表达的抗原或受体存在于肿瘤细胞表面或其新生血管表面,如叶酸受体(FR)、转铁蛋白受体(TFR)、血管内皮生长因子受体(VEGFR)、 $\alpha\text{v}\beta 3$ 整合素受体等,通过将这些抗原或受体作为药物载体系统的结合靶点实现主动靶向^[37],提高了肿瘤细胞对靶向药物载体系统的摄取效率。对介孔二氧化硅纳米粒子表面进行修饰,使其表面带有特定靶向基团实现主动靶向。

细胞膜糖蛋白特异性表达于肿瘤增殖内皮细胞中,是肿瘤血管发生标记物。Chen等^[38]将TRC105修饰于MNSs表面,能特异性识别4T1鼠乳腺癌血管上的CD105,肿瘤药物吸收率是非靶向对照组的4倍。

整合素($\alpha\text{v}\beta 3$ 尤为重要)参与肿瘤发生发展的各个生理和病理过程。现多做为抗肿瘤血管生成药物的靶点。多肽(RGD)可与整合素 $\alpha\text{v}\beta 3$ 受体发生特异性结合,是纳米药物输送系统理想的靶向剂。He等^[39]将RGD多肽链接在MNSs表面,负载钆类抗肿瘤药物RuPOP。提高了MNSs对癌细胞的选择性。

除了单一靶向功能的MNSs外,集靶向输送及刺激性响应控制于一体的多功能介孔二氧化硅载药体系越来越受到关注。

Gurka等^[40]通过在MNSs修饰壳聚糖和尿激酶纤溶酶原激活物(UPA)来使MNSs同时具有酸敏感释药和靶向胰腺癌细胞的特性。UPA能够与胰腺癌表面高表达的尿激酶纤溶酶原激活物受体(UPAR)特异性结合实现靶向原位胰腺肿瘤,当MNSs处于肿瘤的酸性微环境时,壳聚糖溶解从MNSs表面解离,打开孔道将药物释放到肿瘤部位。

Zhang等^[41]制备了一种具有CD44靶向及氧化还原响应的透明质酸(HA)修饰的介孔二氧化硅纳米粒,HA既可特异性识别肿瘤细胞表面过度表达的CD44受体又作为控制药物释放的阀门。共聚焦及流式实验结果表明,该MNSs因HA与CD44受体发生特异性识别因而能够被人宫颈癌HeLa细胞大量摄入。HA与MNSs之间的二硫键会被肿瘤微环境中特有谷胱甘肽降解从而引发药物的释放。

Chen 等^[42]同样使用 HA 修饰 MNSs,得到具有靶向及酶响应的多功能 MNSs。与未修饰的 MNSs 相比,具有 HA 修饰的 MNSs 能特异性识别 MDA-MB-231 人乳腺癌细胞表面的 CD44 受体而被大量吞噬。肿瘤微环境中的 HA 酶使 HA 降解使药物释放。Guo 等^[43]则利用叶酸作为靶向分子和释药纳米阀制备多功能 MNSs,被人宫颈癌 HeLa 细胞表面过度表达的叶酸受体识别,入胞后被细胞质内高浓度的谷胱甘肽切断二硫键,叶酸分子脱落引发药物释放。

磁性修饰的介孔二氧化硅纳米粒既可用于控制药物的可控释放,又可以使纳米粒具有靶向、成像等多种功能 Gao 等^[44]设计了一种 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{mSiO}_2$ -FA-CuS-PEG 纳米复合材料同时具有靶向化疗-光热治疗和磁共振成像(MRI)的功能,实验结果显示该材料具有强磁性和优异的 MRI 性能,并大大提高了阿霉素的载药量。Chen 等^[45]报道了可以用于肿瘤诊疗一体的药物输送体系同时具有生物成像和靶向药物传输的功能,它通过纳米自组装技术实现了功能特性的 Fe_3O_4 、量子点与 MNSs 的有机结合。

2.2 荧光修饰 荧光修饰将荧光成像的功能赋予 MSNs,可以用于探测疾病,同时跟踪监测载体在体位置以及药物的释放。He 等^[46]将罗丹明 B 与 SBA15 型介孔二氧化硅相结合制备了一种新型载体,在肝纤维化的治疗过程中具有更好的效果。Hou 等^[47]制备的 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+},\text{Er}^{3+}/\text{SiO}_2$ 纳米纤维,可以监测和示踪药物的释放主要通过转换发光强度的变化来实现。Xu 等^[48]在稀土纳米粒子 $\text{Gd}_2\text{O}_3:\text{Er}^{3+}$ 表面包覆介孔二氧化硅壳层用来装载药物,可借助稀土纳米粒子的发光性质对药物的释放行为进行监测。

3 展望

介孔二氧化硅纳米粒子在药物输送、肿瘤的临床诊断和治疗等多领域均显示出良好的应用前景,多功能化介孔二氧化硅体系具有更强的应用价值。近年来中药抗肿瘤发展很快,紫杉醇、喜树碱、三尖醋碱、长春新碱等相继出现,中药在治疗多基因变异肿瘤时,能结合多个靶点而更有优势。将这些明星的中药成分与介孔二氧化硅纳米粒子结合,提高制剂的特异性,扩展了中药抗肿瘤方面的应用。

尽管介孔二氧化硅纳米粒子在肿瘤诊疗方面表现出了明显的优势,但很多问题尚需要进一步研究。Liu 等^[49]报道给予小鼠纳米粒后,引起了肝脏的细胞坏死、炎症等反应。一定粒径的二氧化硅纳米粒还能透过胎盘影响胎儿的正常生长^[50]。要解决这

些问题,可生物降解的介孔二氧化硅药物输送体系是一个趋势。随着科技的发展,越来越多细致的研究工作的开展,多功能介孔二氧化硅纳米粒子在药物输送领域将会具有更广阔的应用前景。

参考文献:

- [1] 李春亮,张 爽. 浅析中医对肿瘤病的认识及疗法[J]. 张家口医学院学报,2003,20(1): 78-80.
- [2] Qiu X, Jia J. Research advances on TCM anti-tumor effects and the molecular mechanisms[J]. J Cancer Res Therapeutics, 2014,10(Suppl 1): 8-13.
- [3] Song N, Yang YW. Molecular and supramolecular switches on mesoporous silica nanoparticles[J]. Chem Soc Rev, 2015, 44(11): 3474-3504.
- [4] Hernandez R, Tseng HR, Wong JW, et al. An operational supramolecular nanovalve[J]. J Am Chem Soc, 2004, 126: 3370-3371.
- [5] Gerweck LE. The pH difference between tumor and normal tissue offers a tumor specific target for the treatment of cancer[J]. Drug Resist. Updates, 2000, 3(1): 49-50.
- [6] Lee CH, Cheng SH, Huang LP, et al. Intracellular pH-responsive mesoporous silica nanoparticles for the controlled release of anticancer chemotherapeutics, Angew [J]. Chem Int Ed, 2010(49): 8214-8219.
- [7] Gulfam M, Chung BG. Development of pH-responsive chitosan-coated mesoporous silica nanoparticle[J]. Macromol Res, 2014, 22(4): 412-417.
- [8] Saito G, Swanson GA, Lee K. Drug delivery strategy utilizing conjugation via reversible disulfide linkages: Role and site of cellular reducing activities [J]. Adv. Drug Delivery Rev., 2003, 55 (2): 199-215.
- [9] Zhang Q, Liu F, Nguyen KT, et al. Multifunctional mesoporous silica nanoparticles for cancer-targeted and controlled drug delivery [J]. Adv Funct Mater, 2012, 22(24): 5144-5156.
- [10] Zhang Q, Wang XL, Li PZ, et al. Biocompatible, uniform, and redispersible mesoporous silica nanoparticles for cancer-targeted drug delivery in vivo [J]. Adv Funct Mater, 2014, 24(17): 2450-2461.
- [11] Wang Y, Han N, Zhao QF, et al. Redox-responsive mesoporous silica as carriers for controlled drug delivery: A comparative study based on silica and PEG gatekeepers [J]. Eur J Pharm Sci, 2015, 72: 12-20.
- [12] Zhang Q, Liu F, Nguyen KT, et al., Multifunctional mesoporous silica nanoparticles for cancer-targeted and controlled drug delivery [J]. Adv Fund Mater, 2012, 22: 5144-5156.
- [13] Xiao D, Jia HZ, Ma N, et al. A redox-responsive mesoporous

- silica nanoparticle capped with amphiphilic peptides by self-assembly for cancer targeting drug delivery [J]. *Nanoscale*, 2015, 7: 10071–10077.
- [14] Liu JJ, Zhang BL, Luo Z, et al. Enzyme responsive mesoporous silica nanoparticles for targeted tumor therapy in vitro and in vivo[J]. *Nanoscale*, 2015, 7: 3614–3626.
- [15] Mondragon L, Mas N, Ferragud V, et al. Enzyme-responsive intracellular controlled release using silica mesoporous nanoparticles capped with ϵ -Poly-L-lysine[J]. *Chem Eur J* 2014, 20: 5271–5281.
- [16] Ye L, Liu XQ, Ito K, et al. The preparation of an azo-substituted polyrotaxane end-capped with PNIPAAm and its dual stimuli-responsive behavior for drug delivery applications[J]. *J Mater Chem B*, 2014, 2: 5746–5757.
- [17] Son S, Shin E, Kim BS. Light-responsive micelles of spiropyran initiated hyperbranched polyglycerol for smart[J]. *Drug Delivery Biomacromolecules*, 2014, 15: 628–634.
- [18] Asadirad AM, Branda NRJ. Two colors of light are needed to break bonds and release small molecules from the surface of SiO_2 -Au core-shell nanoparticles [J]. *J Am Chem Soc*, 2015, 137: 2824–2827.
- [19] Chen CJ, Liu GY, Liu XS, et al. Photo-responsive, biocompatible polymeric micelles self-assembled from hyper-branched polyphosphate-based polymers [J]. *Polym Chem*, 2011, 2: 1389–1397.
- [20] Pangen R, Sahni JK, Ali J, et al. Resveratrol: review on therapeutic potential and recent advances in drug delivery[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2014, 11(8): 1285–1298.
- [21] Paramonov SV, Lokshin V, Fedorova OA. Spiropyran, chromene or spirooxazine ligands: Insights into mutual relations between complexing and photochromic properties[J]. *J Photoch Photobioc*, 2011, 12: 209–236.
- [22] Xing QJ, Li NJ, Chen DY, et al. Light-responsive amphiphilic copolymer coated nanoparticles as nanocarriers and real-time monitors for controlled drug release [J]. *J Mater Chem B*, 2014, 2: 1182–1189.
- [23] Chen LF, Wang WQ, Su B, et al. A light-responsive release platform by controlling the wetting behavior of hydrophobic surface [J]. *ACS Nano*, 2014, 8(1): 744–751.
- [24] Jin Q, Cai TJ, Han H J, et al. Light and pH dual-degradable triblock copolymer micelles for controlled intracellular drug release[J]. *Macromol Rapid Commun*, 2014, 35(15): 1372–1378.
- [25] Karthik S, Puvvada N, Kumar BNP, et al. Photoresponsive coumarin-tethered multifunctional magnetic nanoparticles for release of anticancer drug[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2013, 5(11): 5232–5238.
- [26] Jiang JQ, Tong X, Zhao Y. A new design for light-breakable polymer micelles[J]. *J Am Chem Soc*, 2005, 127(23): 8290–8291.
- [27] Alvarez TMG, Devi LS, Russell MM, et al. Activation of snap-top capped mesoporous silica nanocontainers using two near-infrared photons[J]. *J Am Chem Soc*, 2013, 135(38): 14000–14003.
- [28] Li WP, Liao PY, Su CH, et al. Formation of oligonucleotide-gated silica shell-coated Fe_3O_4 -Au core-shell nanotrisoctahedra for magnetically targeted and near-infrared light-responsive theranostic platform [J]. *J Am Chem Soc*, 2014, 136(28): 10062–10075.
- [29] Liu YW, Bai J, Jia XD, et al. Fabrication of multifunctional SiO_2 @GN-serum composites for chemo-photothermal synergistic therapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7(1): 112–121.
- [30] Chen YW, Chen PJ, Hu SH, et al. NIR-Triggered Synergic Photo-chemothermal Therapy Delivered by Reduced Graphene Oxide/Carbon/Mesoporous Silica Nanocookies[J]. *Adv Funct Mater*, 2014, 24: 451–459.
- [31] Giri S, Trewyn BG, Stellmaker MP, et al. Stimuli-responsive controlled-release delivery system based on mesoporous silica nanorods capped with magnetic nanoparticles [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2005, 44(32): 5038–5044.
- [32] Thomas CR, Ferris DP, Lee JH, et al. Noninvasive remote controlled release of drug molecules in vitro using magnetic actuation of mechanized nanoparticles[J]. *J Am Chem Soc*, 132(2010): 10623–10625.
- [33] 郝晓红, 张翠妙, 刘小龙, 等. 基于介孔二氧化硅的多功能纳米药物输送体系研究进展[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2013, 10: 1014–1022.
- [34] Theek B, Gremse S, Kunjachan S, et al. Characterizing EPR mediated passive drug targeting using contrast-enhanced functional ultrasound imaging [J]. *J Control Release*, 2014, 182: 83–89.
- [35] Baeza A, Vallet-Regí M. Smart mesoporous silica nanocarriers for antitumoral therapy[J]. *Curr Top Med Chem*, 2015, 15(22): 2306–2315.
- [36] Meng H, Xue M, Xia T, et al. Use of size and a copolymer design feature to improve the biodistribution and the enhanced permeability and retention effect of doxorubicin-loaded mesoporous silica nanoparticles in a murine xenograft tumor model[J]. *ACS Nano*, 2011, 5(5): 4131–4144.
- [37] Luo Y, Wang Q. Recent development of chitosan-based polyelectrolyte complexes with natural polysaccharides for drug delivery[J]. *Int J Biol Macromol*, 2014, 64(8): 353–367.
- [38] Chen F, Hong H, Shi S, et al. Engineering of hollow mesoporous silica nanoparticles for remarkably enhanced tu-

- moractive targeting efficacy[J]. *Sci Rep*,2014,4: 5080–5089.
- [39] He LZ,Huang YY,Zhu HL,et al. Cancer–targeted monodisperse mesoporous silica nanoparticles as carrier of ruthenium polypyridyl complexes to enhance theranostic effects[J]. *Adv Funct Mater*,2014,24(19): 2754–2763.
- [40] Gurka MK, Pender D, Chuong P, et al. Identification of pancreatic tumors in vivo with ligand –targeted, pH responsive mesoporous silica nanoparticles by multispectral optoacoustic tomography[J]. *J Control Release*,2016,231:60–67.
- [41] Zhang J, Sun Y, Tian B, et al. Multifunctional mesoporous silica nanoparticles modified with tumor –shedable hyaluronic acid as carriers for doxorubicin. [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2016, 144:293–302.
- [42] Chen ZW,Li ZH,Lin YH,et al. Bioresponsive hyaluronic acid –capped mesoporous silica nanoparticles for targeted drug delivery[J]. *Chem Eur J*,2013,19(5): 1778–1783.
- [43] Guo R,Li LL,Zhao WH,et al. The intracellular controlled release from bioresponsive mesoporous silica with folate as both targeting and capping agent[J]. *Nanoscale*,2012,4(11): 3577–3583.
- [44] Gao Z, Liu X, Deng G, et al. $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{mSiO}_2\text{–FA–CuS–PEG}$ nanocomposites for magnetic resonance imaging and targeted chemo–photothermal synergistic therapy of cancer cells[J]. *Dalton Trans*,2016, 45(34):13456–13465.
- [45] Chen Y, Chen HR, Zhang SJ, et al. Multifunctional mesoporous nanoellipsoids for biological bimodal imaging and magnetically targeted delivery of anticancer drugs[J]. *Adv Funct Mater*, 2011, 21(2): 270–278.
- [46] He Q, Zhang J, Chen F, et al. An anti–ROS/hepatic fibrosis drug delivery system based on salvianolic acid B loaded mesoporous silica nanoparticles[J]. *Biomaterials*, 2010, 31(30): 7785–7796.
- [47] Hou Z, Li C, Ma P, et al. Electrospinning preparation and drug delivery properties of an up conversion luminescent porous $\text{Na YF}_4:\text{Yb}^{3+}, \text{Er}^{3+}/\text{silica}$ fiber nanocomposite [J]. *Adv Funct Mater*,2011, 21(12): 2356–2365.
- [48] Xu ZH, Li CX, Ma PA, et al. Facile synthesis of an up –conversion luminescent and mesoporous $\text{Gd}_2\text{O}_3:\text{Er}^{3+}/\text{SiO}_2/\text{mSiO}_2$ nanocomposite as a drug carrier[J]. *Nanoscale*, 2011, 3(2): 661–667.
- [49] Liu TL, Li LL, Fu CH, et al. Pathological mechanisms of liver injury caused by continuous intraperitoneal injection of silica nanoparticles[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(7): 2399–2407.
- [50] Yamashita K, Yoshioka Y, Higashisaka K, et al. Silica and titanium dioxide nanoparticles cause pregnancy complications in mice[J]. *Nat Nanotechnol*, 2011, 6(5): 321–328.

(收稿日期:2017–02–09)

Development of mesoporous silica-based nanoparticles with controlled release and targeted release capability for cancer therapy with traditional Chinese medicine

LI Nan¹, LIU Yan², GUO Pan¹, HUANG Rui¹, LIU Zhi-dong¹

(1. *Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China;*

2. *Tianjin Polytechnic University, Tianjin 300387, China*)

Abstract: Mesoporous silica materials have attracted much attention for their potential biomedical applications due to their tailored mesoporous structure, large surface area, good biocompatibility, and the ease of surface functionalization. In this review, we focus on the development of mesoporous silica based nanoparticles, as this type of materials provides a relatively stable material that is amenable to various chemical modifications. We provide an overview of various designs employed to construct MSN-based controlled release systems. These systems respond to internal stimuli such as pH, redox state and the presence of biomolecules as well as to external stimuli such as light and magnetic field. Efforts to develop MSNs with multi-functionality was discussed. Advances in the synthesis of mechanized theranostic nanoparticles open up the possibility to start envisioning future needs for medical equipment.

Key words: mesoporous silica-based nanoparticles; cancer; targeted