

doi:10.11920/xnmdzk.2025.01.004

介孔二氧化硅纳米颗粒在生物材料的应用研究进展

封海波,杜夕辉,黄玲,杨倩,杨澍垚,王琪冉,巴钰炜,房笑淞

(西南民族大学畜牧兽医学院 四川 成都 610041)

摘要:介孔二氧化硅纳米颗粒具有比表面积大且易修饰、孔径可调、较高的载药量等优点,成为目前备受瞩目的药物载体。然而,该介孔材料在生物材料领域的应用仍然存在无法进行大规模颗粒制备,以及纳米颗粒的毒性评估与预后不良反应研究不足等问题。本文主要介绍该介孔纳米材料制备方法与分类,并着重探讨其在生物材料领域的应用研究进展与不足,旨在为该介孔材料在生物材料领域中的应用研究提供参考。

关键词:介孔二氧化硅纳米颗粒;药物递送;生物成像

中图分类号:R318

文献标志码:A

文章编号:2095-4271(2025)01-0026-08

Progress in the study of mesoporous silica nanoparticles for biomaterial applications

FENG Haibo, DU Xihui, HUANG Ling, YANG Qing, YANG Shuyao,

WANG Qiran, Ba Yuwei, FANG Xiaosong

(School of Animal and Veterinary Sciences, Southwest Minzu University, Chengdu 610041, China)

Abstract: Mesoporous silica nanoparticles have the advantages such as large specific surface area and easy modification, adjustable pore size, high drug loading capacity, and have become a drug carrier attracting much attention. However, the application of this mesoporous material in the field of biomaterials still has many problems, such as the inability of large-scale particle preparation and the lack of toxicity assessment and prognostic adverse effects of nanoparticles. This paper mainly introduced the preparation method and classification of mesoporous nanomaterials, and focused on the progress and shortcomings of their application in the field of biomaterials, aiming to provide a reference for the application of mesoporous materials in the field of biomaterials.

Keywords: mesoporous silica nanoparticle; drug delivery; bioimaging

传统药物递送领域中,用于控制药物递送的载体主要基于生物聚合物或合成聚合物^[1],如聚乳酸-羟基乙酸共聚物(poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA)纳米粒、脂质体纳米粒、乳剂等,但上述材料存在稳定性较差,药物易提前释放等缺点。20世纪90年代, Kazuyuki Kuroda 的研究小组^[2]和美孚石油公司的科学家^[3]分别发现了基于表面活性剂介观结构的有序介孔二氧化硅^[4],MSNs 进入了科学家的眼界。2001年, Vallet-Regi, Rámila, del Real, & Pérez-Pariente 等^[5]人制备出具有不同孔径的 MCM-41 材料(图 1),并

将非甾体抗炎药物布洛芬装载入其孔道中,通过研究药物在模拟体液中的释放过程,探索 MCM-41 的药物递送潜力,开辟了 MSNs 在药递送领域的研究。当前,对于 MSNs 在药物递送领域的研究主要集中在构建智能药物递送系统,即药物运输到某个部位或达到某一条件时,触发释放开关,从而达到控释、缓释的目的,延长药物在体内的滞留时间,提升作用效果。此外,由于 MSNs 独特的物理化学性质使其成为用于生物成像的有效载体。本文首先介绍了该介孔纳米材料制备方法与分类,其次探讨其在药物递送领域的智

收稿日期:2024-05-29

作者简介:封海波(1981-)男,教授,博士,研究方向:免疫调节、创新药物及兽药研制。Email:fenghaibo@126.com

基金项目:四川省自然科学基金杰出青年科学基金项目(2024NSFJQ0005);中央高校优秀人才培养项目(ZYN2024174)

能模型以及在生物成像领域构建相关荧光探针的应用,最后总结与展望了该介孔材料的应用研究进展中存在的不足及后续研究的重难点。

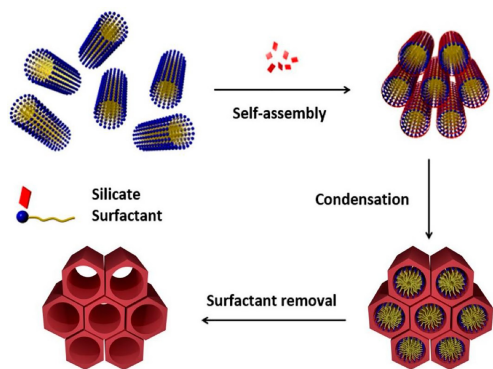


图 1 MCM-41 的合成^[6]

Fig. 1 Synthesis of MCM-41^[6]

1 介孔二氧化硅纳米颗粒的制备方法 与分类

1.1 介孔二氧化硅纳米颗粒的制备方法

溶胶-凝胶法:该方法是目前最常用的纳米颗粒制备方法,具有纳米颗粒分散性好,尺寸可控,反应条件温和且易于控制、避免结晶等优点。于水解或醇解等反应,将硅源前驱体滴入在溶剂逐渐形成溶胶,利用搅拌等较温和简单的反应条件,使溶胶转化为凝胶,热处理去除模板剂后干燥即可得到所需的固体。

水热合成法:该方法具有工艺简单、能够有效减少外界杂质进入、避免团聚等优点。此外,通过改变反

应条件,可以有效控制产物的尺寸和形态。Jansen 等^[7]人以水、正硅酸乙酯、三乙醇胺和四乙基氢氧化铵为原料,通过一定量的配比,通过水热合成法合成一种新型的介孔二氧化硅材料“TUD-1”,其在催化领域有很好的应用。

微波辅助合成法:该方法通过改良溶胶-凝胶法而来,即利用微波辐射对前驱体凝胶进行加热,能够快速促进结晶过程,增加成核数量,具有反应速度快、产率高等优势。然而,采用这种方法制备介孔二氧化硅纳米颗粒时,对孔径大小和结构的可控性较差^[8]。

1.2 MSNs 的分类

介孔二氧化硅纳米粒(MSNs)是一类具有良好形貌、稳定骨架和优异力学性能的多孔材料。该材料表面含有丰富的羟基,并可吸收水分子^[9],有序的介孔结构,较大的比表面积,易修饰的表面,光致发光性质^[10]。由于其优越的性能,目前广泛应用于催化^[11]、传感^[12]、光^[13]、环境治理^[14]等领域。

目前 IUPAC(国际纯粹和应用化学协会)将多孔材料按孔径尺寸划分为三类,见表 1。

表 1 按孔径划分介孔材料^[15]

Table 1 Mesoporous materials are divided by pore size^[15]

孔径 (nm)	<2	2~50	>50
分类	微孔材料	介孔材料	大孔材料

根据其外观形状以及内部结构,将 MSNs 分为以下几类,见表 2。

表 2 MSN 的常见类型^[16]

Table 2 Common types of MSNs^[16]

MSNs 类型	形态结构	孔径 (nm)	表面活性剂	参考文献
MCM-41	2D hexagonal $p6mm$	1.5~8	C_nTMA^+ ($n = 12 \sim 18$) ^a	[17-19]
MCM-48	3D cubic $Ia3d$	2~5	C_nTMA^+ ($n = 16$) $C_{16-12-16}$	[20-21]
MCM-50	Lamellar $p2$	2~5	C_nTMA^+ ($n = 16$)	[19, 22]
SBA-3	2D hexagonal $p6mm$	2~4	C_nTMA^+ ($n = 14 \sim 18$)	[19, 23]
SBA-15	2D hexagonal $p6mm$	5~10	Gemini surfactants ^b	[11, 24-25]
KIT-5	Cubic $Fm3m$	≈ 9.3	F127 ^c	[26-27]
FDU-12	Cubic $Fm3m$	10~27	F127	[28-29]

^a 烷基三甲基铵盐; ^b P123, P85, P65, Brij 97; ^c 泊洛沙姆

2 MSNs 药物递送系统的研究

近年来,MSNs 在药物递送领域作为药物载体成

为研究热点^[30],但是 MSNs 基体为刚性材料,其智能环境响应性较差^[31]。此外,基体表面仅存在单一的官

基因($-\text{Si}-\text{OH}$),药物的缓释作用难以达到理想效果,且单一的 MSNs 属于无机材料含有潜在的毒性,生物相容性较差。

除了单一的基团,形状、电荷、尺寸和某些分子的存在等表面性质也会影响 MSN 的生物相容性。与中性和阴离子相比,表面带正负 zeta 电位纳米粒子能引起更明显的免疫反应和细胞毒性而具有负 zeta 电位的 MSN 则更加容易与血清溶血素结合,迅速被网状内皮系统(reticuloendothelial systems, REs)中的巨噬细胞从细胞外或细胞内环境中清除^[32]。

为进一步拓宽其生物材料领域的应用,提高 MSNs 的生物相容性至关重要。表面改性是提高其生物相容性的关键步骤^[33-34]。如将聚合物、生物分子等通过接枝或者偶联的方式修饰在表面^[33]以降低表面毒性、提高载药率或达到药物缓释、控释、靶向细胞或者组织以及增加颗粒表面稳定性和抑制特定吸附的目的^[36]。

能够成功地将药物运输到特定位点而不损失其功能和结构是设计药物靶向递送系统的重要先决条件之一^[36-37]。目前该纳米材料的药物递送系统的设计思路是在构建药物递送系统时将药物装载入在 MSNs 的孔道里面,然后将孔道封堵,当药物进入机体时,在通过某种物理或化学方式将“阀门”自动打开,从而避免药物的提前释放,提高药物的利用效率,并降低药物对细胞的潜在毒性作用。

2.1 PH 值响应型

研究表明在肿瘤微环境中,各种信号通路的紊乱使细胞难以募集和发挥正常的生理功能,从而使新血管呈现出未成熟和高通透性的特点,促进恶性肿瘤缺氧和酸性微环境的形成^[38-39],呈现出弱酸性的特点。在 MSNs 外部修饰 pH 敏感的化学键或者大分子,从而实现药物在肿瘤组织的大量累积,对于肿瘤的治疗具有重要意义。

Wagner 等^[40]人通过对 MSN 的表面进行羧基功能化,将雷西莫特(Resiquimod, R848)装载进孔道,在孔道外部使用由 pH 响应的缩醛连接子和生物素-亲和素复合物封堵,在肿瘤环境中被树突状细胞溶酶体摄取后,pH 下降,生物素-亲和素复合物被分离出来,免疫激动剂 R848 释放,从而实现免疫激动剂对抗原呈递细胞的靶向递送(图 2)。

Chang^[41]等人将多柔比星(Doxorubicin, DOX)负载到 MSNs-COOH 的孔隙中,在介孔二氧化硅表面用聚乙烯亚胺(Polyethyleneimine, PEI)和茴香酰胺(AA-lipidoid, AA)进行改性封堵。DMPA 通过 AA 介导的受体内吞作用特异性进入肿瘤细胞。在细胞溶酶体的酸性环境中,PEI 的发生质子化反应,从 MSN 表面解离,包封的 DOX 则孔隙中稳定释放。体外和体内抗肿瘤实验和溶血实验表明,DMPA 可以准确靶向乳腺癌细胞,同时表现出优异的安全性,显示出巨大的肿瘤治疗潜力。

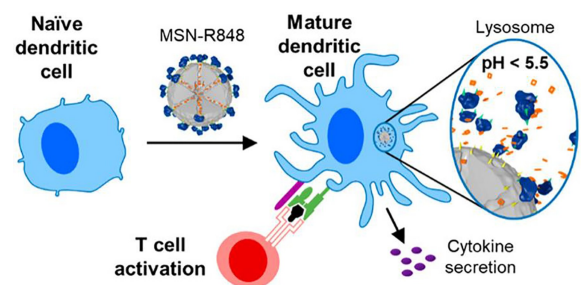


图 2 MSN-R848 作用示意图^[40]

Fig. 2 Schematic diagram of the MSN-R848 role^[40]

2.2 氧化还原型

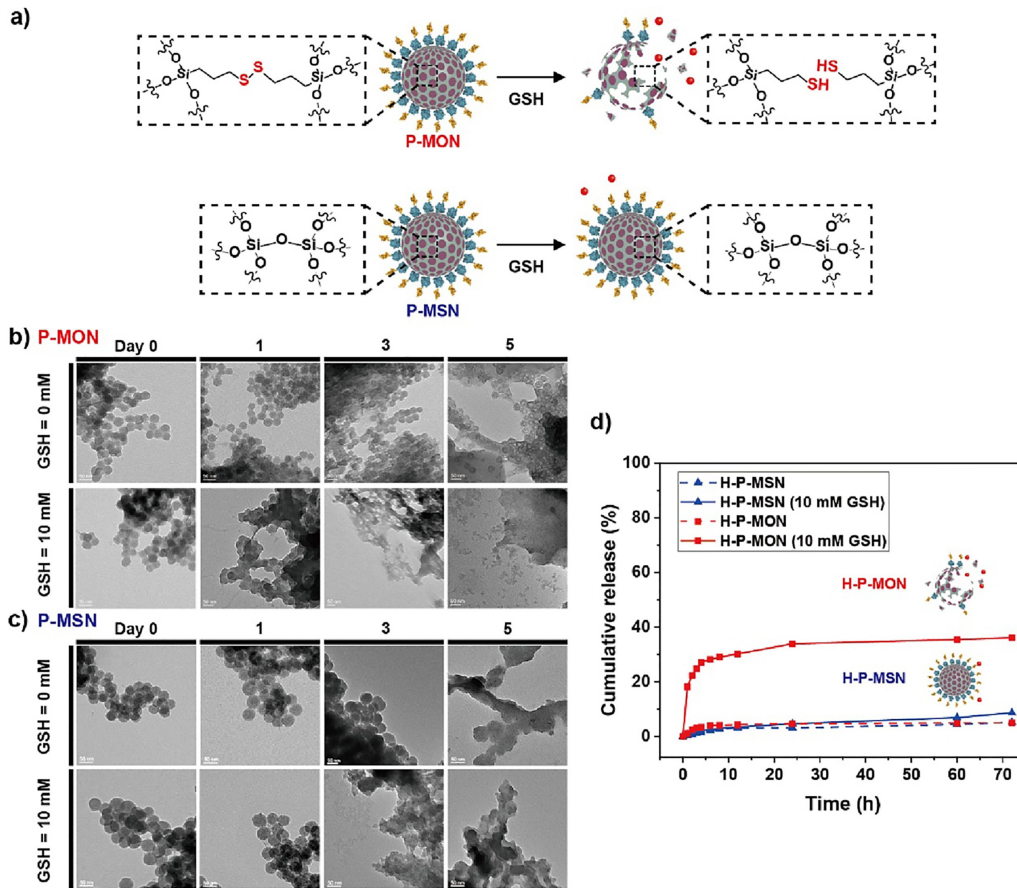
氧化还原型药物递送的主要原理是氧化还原敏感基团在被氧化或被还原后触发结构断裂或性质转变,从而实现药物在疾病部位的特异性释放,提高疗效。为了抵御疾病部位的氧化应激损伤,癌细胞通常会产生较高水平的抗氧化系统。其中,谷胱甘肽(Glutathione, GSH)是细胞抗氧化系统中最重要抗氧化剂之一。研究发现,当 GSH 缺失时,会破坏细胞的氧化还原稳态,导致活性氧(Reactive oxygen species, ROS)累积,进而引发细胞损伤甚至死亡。相比于正常组织,肿瘤组织中的 GSH 浓度较高^[42],由于 GSH 在低浓度下是稳定的,而在高浓度下可以使二硫键断裂,因此通过在介孔二氧化硅纳米颗粒上修饰二硫键或大分子,可以实现药物的控制释放。

Zhu 等^[43]人设计了一种基于 GSH 响应的介孔有机硅纳米颗粒药物递送系统,纳米药物可以借助静电涂层透明质酸(Hyaluronic acid, HA)主动靶向肿瘤细胞,并通过三苯基膦(Triphenylphosphine, TPP)残基与线粒体精确结合。在肿瘤内过度表达的 GSH 触发的 MONs 中二硫键的裂解后,释放出肉桂醛(Cinnamaldehyde, CA)分子,诱导线粒体周围原位过多的 ROS,

以激活氧化应激,从而诱导乳腺癌细胞凋亡和免疫原性细胞死亡.此外 MON-CA-TPP@HA 纳米药物可有效促进树突状细胞成熟和 CD8⁺T 细胞活化,调节 M1/M2 巨噬细胞比例,改善肿瘤免疫抑制微环境.

G. Yang 等^[44]人将 DOX 装入介孔有机硅纳米颗粒后,再将其外表面包覆谷胱甘肽-S-转移酶(Glu-

tathione S-transferases, GST) 融合的细胞特异性亲本体.该纳米颗粒能够有效靶向癌细胞并对细胞内的 GSH 具有高度反应性,从而发生明显的结构降解和 SS 键解离,从而促进抗癌药物 DOX 的释放诱导细胞死亡(图 3).



a) : 药物释放的示意图;b - c) : P - MON(b)和 P - MSN(c)的分散在 PBS 中和含 GSH 的 PBS 中的降解情况;
d) : 与 P - MSNs 相比,PBS(100μg/mL)中 P - MONs 的 DOX 的 GSH 控制释放曲线

图 3 颗粒的氧化还原响应降解,可有效释放孔隙负载药物^[42]

Fig 3 Redox-responsive degradation of particles for efficient release of pore-loaded drugs^[42]

2.3 光响应型

外源刺激响应的药物控释系统中,光照射是最有希望也是最为便利的触发因素之一,因为它能够轻松精确地控制更深的组织穿透力和更少的光损伤,特别是对于“治疗窗口”(650 ~ 900 nm)中的红光或近红外光^[45-47],光响应药物递送系统适用于化学-光动力联合治疗,因为光敏剂和化疗药物的控制释放可防止药物在生物环境中过早泄漏、降解.

Zhao 等^[48]人将光响应偶氮苯基团接枝在可生物降解的 MSNs 表面,并采用 β-环糊精改性聚合物作

为封端剂.体外实验证实,可见光触发偶氮苯的异构化,随后 CD-PMPC 从 MSNs 表面解离后释放药物. Yang 等^[49]人将光敏剂亚甲蓝(Methylene blue, MB)和 DOX 装载 MSNs 中,随后将聚乙二醇(Polyethylene glycol, PEG)修饰的二硒化物接枝到 MSNs 上.在低剂量红光照射下,Se-MSN-PEG@M&D 不仅实现了 MB 介导的光动力疗法(Photodynamic Therapy, PDT)诱导肿瘤细胞死亡,而且还通过 ROS 产生触发基质降解和药物释放,从而实现乳腺癌的协同化疗-光疗,增强免疫原性细胞死亡(Immunogenic cell death,

ICD)效应和机体抗肿瘤免疫反应。

2.4 多重刺激响应型

研究的持续深入以及对生理环境的不断探索,单一的响应性药物递送系统可能无法达到研究者们预期的药物效果,研究的热点聚焦在了多重刺激响应上面.该类型的药物递送系统,在药物的控释、缓释以及靶向病原体较单一的响应性型更加有效与精准。

Shi 等^[50]人设计了一种具有优异的光热性能和 pH 响应性的药物递送系统.将槲皮素(Quercetin, QR)装载入介孔二氧化硅颗粒中,颗粒表面修饰胶原蛋白(Collagen, COL)和多巴胺(Polydopamine, PDA).在 PDA 的光热效应和 QR 的抗肿瘤的协同作用下,该纳米颗粒表现出优秀的抗肿瘤能力.在 808 nm 激光照射下可在 10 min 内杀死人成骨肉瘤细胞(Saos - 2).此外, PDA 和 Col 的修饰使纳米颗粒具有优异的成骨活性。

Y. Zhang 等^[51]人将装载阿霉素的介孔二氧化硅纳米颗粒孔道外部使用聚多巴胺 Fe^{3+} 聚合物和 MnO_2 - 白蛋白 - 叶酸聚合物封堵.聚多巴胺和白蛋白作为“阀门”保护阿霉素免于过早泄漏.叶酸则提高了对叶酸受体过表达癌细胞的靶向能力.肿瘤细胞摄入纳米颗粒后,纳米颗粒的门控通道通过 GSH 和 pH 进行生物降解,从而实现抗癌药物的释放,并产生 Fe^{3+} 和 Mn^{2+} .随后,离子与 H_2O_2 相互作用,通过类芬顿反应产生高毒性羟基自由基($-OH$),以增强抗癌细胞功效。

W. -J. Zhang 等^[52]人报道了一种基于介孔二氧化硅的 ROS/GSH 双响应药物递送系统,通过缩合反应将 3 - 氨基丙基三乙氧基硅烷(3 - Aminopropyltriethoxysilane, APTES)功能化的 MCM - 41 与氧化还原反应交联剂(3,3 - diselenediyl dipropionic acid, DSeDPA)共轭,然后引入 PEI,以提高药物的吸收效率;同时封堵孔道,避免负载的药物过早释放.在高浓度 ROS 或 GSH 条件下,特别是在 GSH 条件下,由于 DSeDPA 的裂解和 PEI 的分离,孔道中的 5 - 氟尿嘧啶得以释放。

3 MSNs 生物成像的研究

生物医学造影剂用于增强特定(潜在靶向)生理区域的可视化.科学技术的发展,传统的造影剂在应

用上存在较多的局限性,多功能纳米材料在纳米医学、精准医学、癌症诊疗等广泛学科中受到广泛关注^[53].MSNs 由于其独特的物理化学性质使其成为用于生物成像的有效载体.较大的比表面积增加了载药能力,可调控的孔径和孔容使其可以适应不同的成像荧光探针,并且 MSNs 在紫外光和可见光以及近红外光为透明,且不干扰磁辐射,是一种优良的纳米成像平带,可以有效解决传统造影剂的固有缺点,包括在水中溶解度差、快速光漂白和稳定性低等问题^[54].

Casteleiro^[55]等人报道了一项 MSNs 在生物成像方面的应用.其制备过程包括三个步骤:1 合成外壳包覆二氧化硅外壳锰铁氧体纳米粒子($MnFe_2O_4 @ SiO_2$);2 合成可发射近红外的(3 - 巯基丙基)三甲氧基硅烷稳定化 AuNCs(MPTS - AuNCs);3 以十六烷基三甲基溴化铵(Hexadecyltrimethylammonium bromide, CTAB)为模板,以硅酸乙酯(Tetraethyl orthosilicate, TEOS)为硅源,将 $MnFe_2O_4 @ SiO_2$ 与 MPTS - AuNCs 共轭,得到 $MnFe_2O_4 @ SiO_2 @ AuNCs$,结合了二氧化硅包覆的 $MnFe_2O_4$ 超顺磁性内核和含有 AuNCs 的介孔二氧化硅外壳,可获得兼具光学和磁学响应的纳米粒子,保持了 AuNPs 的近红外光致发光特性和磁性能,在 300 K 时的饱和磁化率为 $13.4 \text{ emu} \cdot \text{g}^{-1}$,在室温下具有超顺磁性.这种具有优异光学和磁学特性的新型纳米复合材料在多模态成像方面具有巨大潜力。

目前,在获取疾病准确信息方面,基于单一模态生物成像纳米材料在生物成像中稍显不足,其使用受到一定限制.近年来,科研人员们致力于开发更为精确高效的多模态成像平台,并将其与药物结合,以实现疾病的诊断和治疗。

以 MSNs 为模板合成的近红外持续发光(NIR - NEL)纳米材料具有良好的生物相容性和无背景生物医学成像特性,作为肿瘤治疗诊断平台受到越来越多的关注.在过去的几十年中,许多研究主要集中在 NIR - MNL 纳米材料本身的生物成像性能,而不是协同地定制 MSNs 的孔体积以优化药物负载/释放性能,极大地限制了它们在肿瘤治疗诊断学中的潜在应用。

Y. -F. Gao 等^[56]人设计了一种高性能 $ZnGa_2O_4 : Cr^{3+}/Sn^{4+} @ MSNs$ 双功能纳米平台,成功克服了以上问题,并且 ZGOCS 与 MSNs 的质量比(MRZM)随着 MSNs 孔径的增加而增加,并且 ZGOCS@MSNs 的近

红外光谱性能随着 MRZM 的增加而增强,这表明 MRZM 在优化纳米球的近红外光谱性能方面起着重要作用. 体外和体内 NIR - NL 成像进一步证实了 NIR - NL 纳米球中的 MRZM 依赖性性能增强. 更重要的是,大孔 MSNs 保持了 NIR - SiO₂ 纳米球的介孔结构,在其表面进行 PEG 功能化后,不仅表现出优异的近红外 - MSNL 成像能力,而且还具有 DOX 负载能力,表现出出色的癌细胞杀伤效率.

Xing 等^[57] 人通过苯并咪唑衍生的荧光分子 (DHBM) 功能化的 MSNs,用于高灵敏度和选择性地检测 Cu²⁺. DHBM - MSN 对 Cu²⁺ 有明显的猝灭作用. DHBM - MSN 固态传感器具有良好的可回收性,二氧化硅骨架可以同时提高 DHBM 的光稳定性.

4 总结与展望

近年来,由于纳米技术的发展,其在生物材料方面的应用愈发突显出较好的治疗作用,介孔二氧化硅虽然在单独使用时由于其自身的缺点例如表面的 - Si - OH 基团的毒性等限制了其在生物材料方面的应用. 国内外的研究学者们针对此问题,在其表面进行功能化修饰后其生物相容性大大提高,且自身拥有较好的载药孔道,逐渐成为药物递送领域的焦点. 自 2001 年,Vallet-Regí 等人首次开创了 MSNs 在药物递送领域的研究至今,历经 20 年左右,MSNs 作为药物递送材料仍然面临巨大挑战. 后续对 MSNs 的研究或许应该从以下几个方面进行研究;(1) MSNs 简单、高效,但在大规模生产中仍然受到诸多限制,例如有效控制颗粒的样貌、孔径等问题.(2) 药物载体的可降解性是避免在生物系统中使用时潜在的有害影响的先决条件. 目前有文献报道称通过口服与静脉注射给药方式给药后能够在尿液和粪便检测到 MSNs^[56-57],体内降解速率与纳米颗粒的粒径大小呈现负相关^[58],但是其吸收、分布、代谢、排泄机制及半衰期时长等问题研究仍然不明确和深入.(3) 功能化的 MSNs 虽然拥有较好的生物相容性,目前有学者对其粒径对毒性的影响展开了相关研究,但是功能化修饰及 zeta 电位对其毒性问题(细胞毒性、基因毒性)依然很笼统,并未得到具体研究,目前依然局限于细胞层面或者动物层面,极大阻碍了 MSNs 在临床上的使用.(4) 目前对于 MSNs 生物材料的研究主要集中于药物递送以及

生物成像方面,在药物递送中,应着重研究粒径和表面性质、给药途径、给药剂量对其生物相容性及毒性问题的影响;在生物成像中,研究重点应着重放在精准治疗与联合治疗上面,从而取得更好的诊断与治疗效果. 相信在有关 MSNs 的研究不断深入和细化,上述的诸多问题将会得到有效研究与解决,MSNs 真正应用于临床的药物递送和生物成像则指日可待.

参考文献

- [1] LANGER R S, PEPPAS N A. Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems [J]. *Biomaterials*, 1981, 2(4): 201-214.
- [2] YANAGISAWA T, SHIMIZU T, KURODA K, et al. The Preparation of Alkyltrimethylammonium-Kanemite Complexes and Their Conversion to Microporous Materials [J]. *BCSJ*, 63(4): 988-992.
- [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: 710-712.
- [4] VALLET-REGÍ M, SCHÜTH F, LOZANO D, et al. Engineering mesoporous silica nanoparticles for drug delivery: Where are we after two decades? [J]. *Chemical Society Reviews*, 2022, 51(13): 5365-5451.
- [5] VALLET-REGÍ M, RÁMILA 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] MARTÍNEZ-EDO G, BALMORI A, PONTÓN I, et al. Functionalized ordered mesoporous silicas (MCM-41): Synthesis and applications in catalysis [J]. *Catalysts*, 2018, 8(12): 617.
- [7] JANSEN J C, SHAN Z, MASCHMEYER T, et al. A new templating method for three-dimensional mesopore networks [J]. *Chem Commun*, (8): 713-714.
- [8] GOLEZANI A S, FATEH A S, AHMAD MEHRABI H. Synthesis and characterization of silica mesoporous material produced by hydrothermal continues pH adjusting path way [J]. *Progress in Natural Science: Materials International*, 2016, 26(4): 411-414.
- [9] 魏建文. 介孔二氧化硅改性及其吸附 CO₂ 研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2008.
- [10] 徐秀彬. 自荧光介孔二氧化硅纳米粒子的制备及其用于多功能药物载体的研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2016.
- [11] TAGUCHI A, SCHÜTH F. Ordered mesoporous materials in catalysis [J]. *Microporous and Mesoporous Materials*, 2005, 77(1): 1-45.
- [12] RECHOTNEK F, FOLLMANN H D M, SILVA R. Mesoporous silica decorated with L-cysteine as active hybrid materials for electrochemical sensing of heavy metals [J]. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 2021, 9(6): 106492.
- [13] WANG Y B, HE J, LI X L, et al. Dendritic mesoporous silica & titania

- nanospheres (DMSTNs) coupled with amorphous carbon nitride (ACN) for improved visible-light-driven hydrogen production[J]. Applied Surface Science, 2021, 538:148147.
- [14] MUMTAZ K, IQBAL S, SHAHIDA S, et al. Synthesis and performance evaluation of diphenylcarbazide functionalized mesoporous silica for selective removal of Cr(VI) [J]. Microporous and Mesoporous Materials, 2021, 326:111361.
- [15] ZHANG J, BAI H, BAI M, et al. Bisphosphonate-incorporated coatings for orthopedic implants functionalization [J]. Mater Today Bio, 2023, 22:100737.
- [16] YUAN D, ELLIS C M, DAVIS J J. Mesoporous Silica Nanoparticles in Bioimaging [J]. Materials, 2020, 13(17):3795.
- [17] HUO Q S, MARGOLESE D I, STUCKY G D. Surfactant control of phases in the synthesis of mesoporous silica-based materials [J]. Chemistry of Materials, 1996, 8(5):1147-1160.
- [18] HUO Q, LEON R, PETROFF P M, et al. Mesostructure design with gemini surfactants; Supercage formation in a three-dimensional hexagonal array [J]. Science, 1995, 268(5215):1324-1327.
- [19] STEIN A, MELDE B J, SCHRODEN R C. Hybrid inorganic-organic mesoporous silicates—Nanoscope reactors coming of age [J]. Advanced Materials, 2000, 12(19):1403-1419.
- [20] ZHANG J Y, LUZ Z, GOLDFARB D. EPR studies of the formation mechanism of the mesoporous materials MCM-41 and MCM-50 [J]. The Journal of Physical Chemistry B, 1997, 101(36):7087-7094.
- [21] ANBIA M, SALEHI S. Removal of acid dyes from aqueous media by adsorption onto amino-functionalized nanoporous silica SBA-3 [J]. Dyes and Pigments, 2012, 94(1):1-9.
- [22] KRUK M, JARONIEC M, KO C H, et al. Characterization of the porous structure of SBA-15 [J]. Chemistry of Materials, 2000, 12(7):1961-1968.
- [23] ZHAO D Y, SUN J Y, LI Q Z, et al. Morphological control of highly ordered mesoporous silica SBA-15 [J]. Chemistry of Materials, 2000, 12(2):275-279.
- [24] KLEITZ F, LIU D N, ANILKUMAR G M, et al. Large cage face-centered-cubic $Fm\bar{3}m$ mesoporous silica; synthesis and structure [J]. The Journal of Physical Chemistry B, 2003, 107(51):14296-14300.
- [25] JAVAD KALBASI R, ZIRAKBASH A. Synthesis, characterization and drug release studies of poly(2-hydroxyethyl methacrylate)/KIT-5 nanocomposite as an innovative organic-inorganic hybrid carrier system [J]. RSC Advances, 2015, 5(16):12463-12471.
- [26] FAN J, YU C Z, LEI J, et al. Low-temperature strategy to synthesize highly ordered mesoporous silicas with very large pores [J]. Journal of the American Chemical Society, 2005, 127(31):10794-10795.
- [27] FAN J, YU C Z, GAO F, et al. Cubic mesoporous silica with large controllable entrance sizes and advanced adsorption properties [J]. Angewandte Chemie (International Ed in English), 2003, 42(27):3146-3150.
- [28] WAARA E R, IQBAL M N, ROBERT-NICOUD G, et al. Entrapping digestive enzymes with engineered mesoporous silica particles reduces metabolic risk factors in humans [J]. Advanced Healthcare Materials, 2020, 9(11):e2000057.
- [29] 蒋炜. pH 敏感型磁性二氧化硅纳米材料的制备及其性能研究 [D]. 南京:南京理工大学, 2017.
- [30] SLOWING I I, WU C W, VIVERO-ESCOTO J L, et al. Mesoporous silica nanoparticles for reducing hemolytic activity towards mammalian red blood cells [J]. Small, 2009, 5(1):57-62.
- [31] BHARTI C, NAGAICH U, PAL A K, et al. Mesoporous silica nanoparticles in target drug delivery system: A review [J]. International Journal of Pharmaceutical Investigation, 2015, 5(3):124-133.
- [32] JAFARI S, DERAKHSHANKHAH H, ALAEI L, et al. Mesoporous silica nanoparticles for therapeutic/diagnostic applications [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2019, 109:1100-1111.
- [33] YAN T S, HE J M, LIU R M, et al. Chitosan capped pH-responsive hollow mesoporous silica nanoparticles for targeted chemo-photo combination therapy [J]. Carbohydrate Polymers, 2020, 231:115706.
- [34] HUANG P, LIAN D Z, MA H L, et al. New advances in gated materials of mesoporous silica for drug controlled release [J]. Chinese Chemical Letters, 2021, 32(12):3696-3704.
- [35] TORCHILIN V P. Passive and active drug targeting; Drug delivery to tumors as an example [J]. Handbook of Experimental Pharmacology, 2010(197):3-53.
- [36] JIANG Z Y, ZHOU J, LI L H, et al. Pericytes in the tumor microenvironment [J]. Cancer Letters, 2023, 556:216074.
- [37] KIM I, CHOI S, YOO S, et al. Cancer-associated fibroblasts in the hypoxic tumor microenvironment [J]. Cancers, 2022, 14(14):3321.
- [38] WAGNER J, GÖBL D, USTYANOVSKA N, et al. Mesoporous silica nanoparticles as pH-responsive carrier for the immune-activating drug resiquimod enhance the local immune response in mice [J]. ACS Nano, 2021, 15(3):4450-4466.
- [39] CHANG J, MO L F, SONG J F, et al. A pH-responsive mesoporous silica nanoparticle-based drug delivery system for targeted breast cancer therapy [J]. Journal of Materials Chemistry B, 2022, DOI:10.1039/D1TB02828F.
- [40] XU J X, ZHANG J W, SONG J P, et al. Construction of multifunctional mesoporous silicon nano-drug delivery system and study of dual sensitization of chemo-photodynamic therapy *in vitro* and *in vivo* [J]. Journal of Colloid and Interface Science, 2022, 628:271-285.
- [41] ZHU L C, LI W Y, LIU C, et al. Glutathione-sensitive mesoporous nanoparticles loaded with cinnamaldehyde for chemodynamic and immunological therapy of cancer [J]. Journal of Materials Chemistry B, 2023, 11(36):8717-8731.
- [42] YANG G, KIM S, OH J Y, et al. Surface protein-retractable and redox-degradable mesoporous organosilica nanoparticles for enhanced cancer therapy [J]. Journal of Colloid and Interface Science, 2023, 649:1014-

- 1022.
- [43] JIANG Y Y, LI J C, ZHEN X, et al. Dual-peak absorbing semiconducting copolymer nanoparticles for first and second near-infrared window photothermal therapy: A comparative study [J]. *Advanced Materials*, 2018, 30(14): e1705980.
- [44] LEVY M, BERTRAM J R, ELLER K A, et al. Near-infrared-light-triggered antimicrobial indium phosphide quantum dots [J]. *Angewandte Chemie (International Ed in English)*, 2019, 58(33): 11414-11418.
- [45] ZHANG A M, HAI L, WANG T Z, et al. NIR-triggered drug delivery system based on phospholipid coated ordered mesoporous carbon for synergistic chemo-photothermal therapy of cancer cells [J]. *Chinese Chemical Letters*, 2020, 31(12): 3158-3162.
- [46] ZHAO W W, WANG H, WANG H M, et al. Light-responsive dual-functional biodegradable mesoporous silica nanoparticles with drug delivery and lubrication enhancement for the treatment of osteoarthritis [J]. *Nanoscale*, 2021, 13(13): 6394-6399.
- [47] ANG Y, CHEN F, XU N, et al. Red-light-triggered self-destructive mesoporous silica nanoparticles for cascade-amplifying chemo-photodynamic therapy favoring antitumor immune responses [J]. *Biomaterials*, 2022, 281: 121368.
- [48] SHI Q Y, LU Y, ZHANG G N, et al. Multifunctional mesoporous silica nanoparticles for pH-response and phototherapy enhanced osteosarcoma therapy [J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2022, 217: 112615.
- [49] ZHANG Y, ELTAYEB O, MENG Y T, et al. Tumor microenvironment responsive mesoporous silica nanoparticles for dual delivery of doxorubicin and chemodynamic therapy (CDT)
- [50] ZHANG W J, BABU A, YAN Y Z, et al. ROS/GSH dual-responsive selenium-containing mesoporous silica nanoparticles for drug delivery [J]. *Journal of Porous Materials*, 2023, 30(5): 1469-1484.
- [51] GAO M, ZENG J, LIANG K, et al. Interfacial assembly of mesoporous silica-based optical heterostructures for sensing applications [J]. *Advanced Functional Materials*, 2020, 30(9): 1906950.
- [52] SUN B, ZHEN X, JIANG X Q. Development of mesoporous silica-based nanoprobes for optical bioimaging applications [J]. *Biomaterials Science*, 2021, 9(10): 3603-3620.
- [53] CASTELEIRO B, ROCHA M, SOUSA A R, et al. Multifunctional nanoparticles with superparamagnetic Mn(II) ferrite and luminescent gold nanoclusters for multimodal imaging [J]. *Polymers*, 2023, 15(22): 4392.
- [54] GAO Y F, ZOU R, CHEN G F, et al. Large-pore mesoporous-silica-assisted synthesis of high-performance $ZnGa_2O_4: Cr^{3+}/Sn^{4+}$ @ MSNs multifunctional nanoplatform with optimized optical probe mass ratio and superior residual pore volume for improved bioimaging and drug delivery [J]. *Chemical Engineering Journal*, 2021, 420: 130021.
- [55] XING C C, DENG J L, FU W L, et al. Interfacially super-assembled benzimidazole derivative-based mesoporous silica nanoprobe for sensitive copper (II) detection and biosensing in living cells [J]. *Chemistry*, 2022, 28(6): e202103642.
- [56] LI L L, LIU T L, FU C H, et al. Biodistribution, excretion, and toxicity of mesoporous silica nanoparticles after oral administration depend on their shape [J]. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 2015, 11(8): 1915-1924.
- [57] CHO M, CHO W S, CHOI M, et al. The impact of size on tissue distribution and elimination by single intravenous injection of silica nanoparticles [J]. *Toxicology Letters*, 2009, 189(3): 177-183.
- (责任编辑:和力新,殷锋,付强,张阳,肖丽;英文编辑:周序林,郑玉才)