

介孔二氧化硅纳米粒的功能化修饰及其在药物研究中的应用^Δ

马博乐*,陈雨晴,祝星宇,陈洋洋,曹力源,阎雪莹[#](黑龙江中医药大学药学院,哈尔滨 150040)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)15-2156-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.15.32

摘要 目的:提高介孔二氧化硅纳米粒作为药物载体的性能,促进其在药物治疗中的应用。方法:以“介孔二氧化硅纳米粒”“功能化修饰”“药物”“Mesoporous silica nanoparticles”“Functionalized modification”“Drug”等为关键词,组合查询2012年1月—2018年3月在中国知网、万方数据、维普网、PubMed、SpringerLink、Elsevier等数据库中的相关文献,主要对介孔二氧化硅纳米粒的肿瘤靶向性修饰、内源性刺激响应性修饰、外源性刺激响应性修饰及其在药物研究中的应用进行论述。结果与结论:共检索到相关文献292篇,其中有效文献43篇。根据肿瘤部位的靶向受体(包括叶酸受体、线粒体受体、透明质酸受体等)和肿瘤内部微环境(包括酸性pH环境、还原性环境、多种酶环境等)以及外部环境刺激(包括温度变化、光和磁场等),采用肿瘤靶向性材料(如叶酸、线粒体靶向肽三苯基膦、转铁蛋白等)、内源性刺激响应性材料(如pH敏感性接头、二硫键、酶响应性材料等)、外源性刺激响应性材料(如温敏性材料聚N-异丙基丙烯酰胺、光敏性材料偶氮苯、超顺磁性四氧化三铁等)对介孔二氧化硅纳米粒进一步功能化修饰,可实现药物的特异性递送,避免药物提前释放,提升药物的抗肿瘤效率,提高药物的生物利用度。介孔二氧化硅纳米粒要应用于临床,还需要解决其大规模生产问题、稳定性问题以及在动物实验中的良好效果能否在临床重现的问题,此外对其毒性和体内分布、代谢过程也需进行深入研究。

关键词 介孔二氧化硅纳米粒;功能化修饰;药物;靶向性修饰;刺激响应性修饰

介孔二氧化硅纳米粒(Mesoporous silica nanoparticles, MSNs)因其独特的介孔结构和高比表面积,在药物传递系统(Drug delivery system, DDS)中显示出优于其他纳米载体(如脂质体、纳米球、聚合胶束等)的特点^[1]。且MSNs粒径可控、稳定性和生物相容性强,药物负载能力强^[2],在过去的10年中,以二氧化硅为基础的介孔材料成为研究热点^[3]。在当前的肿瘤治疗中,主要采用手

术治疗、放射治疗、化学药物治疗等方法,但却会产生严重的副作用。而纳米载体可通过实体瘤的高通透性和滞留效应(EPR效应)被动靶向^[4]或功能化修饰后主动靶向到肿瘤组织,使药物在肿瘤组织中富集,而对正常组织不产生过多的破坏^[5]。MSNs作为纳米载体,对药物分子的负载主要是利用氢键、物理吸附、静电作用和p-p堆积来实现,而这些作用力普遍较弱^[6]。介孔二氧化硅纳

大学,2017.

- [25] 石靖,齐荣荣,杨莉,等.大豆糖苷修饰阳离子脂质体的体外肝细胞靶向性[J].药学学报,2006,41(1):19-23.
- [26] 赵广波. D-甘露糖修饰的肺靶向盐酸伊立替康阳离子脂质体的研制[D].石家庄:河北医科大学,2011.
- [27] 杨振磊.肺靶向的磷酸特地唑啉阳离子脂质体的构建及体内外评价[D].济南:山东大学,2017.
- [28] 周育丹,李娟.用作基因载体的阳离子脂质体及其相关材料与制备技术[J].药学进展,2009,33(7):297-304.
- [29] 任翔,刘琨,张莉.星点设计-响应面法优化积雪草阳离子脂质体的处方[J].中国药房,2016,27(16):2272-2275.
- [30] 杜琳,刘知源,赵凌志.人参皂苷前体阳离子脂质体的制备及体外释放研究[J].吉林中医药,2017,37(10):1041-1045.
- [31] MAITANI Y, IGARASHI S, SATO M, et al. Cationic liposome (DC-Chol/DOPE=1:2) and a modified ethanol in-

jection method to prepare liposomes, increased gene expression[J]. *Int J Pharm*, 2007, 342(1/2):33-39.

- [32] PUPO E, PADRÓN A, SANTANA E, et al. Preparation of plasmid DNA-containing liposomes using a high-pressure homogenization-extrusion technique[J]. *J Control Release*, 2005, 104(2):379-396.
- [33] 刘凤,陈平圣.负载MMP-2 siRNA阳离子脂质体的制备及体外转染肝星状细胞的研究[EB/OL]. (2012-03-31) [2018-03-15]. <http://www.paper.edu.cn/releasepaper/content/201203-857>.
- [34] 张伟光,梁继宏,肖英慧,等.大豆磷脂阿奇霉素阳离子脂质体的制备及性质研究[J].中国酿造,2009,28(4):153-156.
- [35] 宋金春,黄岭,陈佳丽.肺靶向羟基喜树碱脂质体的制备及体外释药性质研究[J].中国药学杂志,2008,43(20):1564-1568.
- [36] 徐佳茗,夏学军,刘玉玲.紫杉醇新型制剂及临床研究进展[J].实用药物与临床,2016,19(4):510-517.

(收稿日期:2018-03-15 修回日期:2018-06-08)

(编辑:余庆华)

^Δ 基金项目:黑龙江省自然科学基金资助项目(No.ZD2016019)

* 硕士研究生。研究方向:缓释制剂、中药体内代谢、中药新药研发。电话:0451-87266988。E-mail:523319985@qq.com

[#] 通信作者:教授,博士。研究方向:缓释制剂、中药体内代谢、中药新药研发。电话:0451-87266988。E-mail:15159267@qq.com

米粒拥有内外两个表面,通过表面功能化的方法在内外表面修饰功能性基因以改善客体分子与表面之间的作用力^[7],不但能有效地控制药物负载量,还能改善药物释放速度^[6],满足不同的运载需要^[8]。近年来,研究者们积极探究基于MSNs药物载体的功能化修饰,以改善未修饰前MSNs生物降解速度较快、半衰期短^[9]、药物与MSNs之间作用力弱^[7]、对疏水性抗癌药物的负载和释放能力弱^[10]等缺点。笔者以“介孔二氧化硅纳米粒”“功能化修饰”“药物”“Mesoporous silica nanoparticles”“Functionalized modification”“Drug”等为关键词,组合查询2012年1月—2018年3月在中国知网、万方数据、维普网、PubMed、SpringerLink、Elsevier等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献292篇,其中有效文献43篇。现对MSNs的肿瘤靶向性修饰、内源性刺激响应性修饰、外源性刺激响应性修饰及其在药物研究中的应用进行论述,以期对MSNs的功能化修饰及其在药物研究中的应用提供参考。

1 靶向性修饰

在肿瘤的传统治疗过程中,药物会迅速分散到各组织和器官中,到达肿瘤组织的药物量一般较少。而对包载药物的纳米粒的修饰,可防止纳米粒快速消除,使靶向循环时间增长。此外,通过特异性配体或抗体对包载药物的纳米粒进行靶向性修饰,可使包载的药物分子与肿瘤组织、细胞的特定结构或靶点识别,完成对包载药物的特异性输送,提高肿瘤组织中药物的浓度。目前,常用的靶向材料有叶酸(FA)^[11]、透明质酸(HA)^[12]、蛋白质(如黏蛋白-1、转铁蛋白等)^[13-14]、多肽[如细胞膜穿透肽四羧基苯基卟啉(TCPP)和线粒体靶向肽三苯基膦(TPP)等]^[15-16]、多糖^[17]等。Qu Q等^[18]制备了平均粒径为68 nm的线粒体靶向MSNs。其通过在MSNs上的表面修饰TPP来实现靶向肿瘤细胞内线粒体的性质,并装载疏水性抗癌剂 α -生育酚琥珀酸酯(α -TOS)。其后在人宫颈癌HeLa细胞、人肝癌HepG2细胞及人胚肾HEK293正常细胞中评估了MSNs-TPP-TOS的细胞内摄取和线粒体靶向性。结果发现,MSNs-TPP-TOS表现出良好的细胞内摄取性能,与 α -TOS比较,通过MSNs靶向递送 α -TOS具有更高的抗癌率。Lv Y等^[19]将甘草次酸(GA)通过酰胺键共价修饰到MSNs的表面,制备了GA调控的靶向药物输送载体MSNs-GA并负载姜黄素(CUR)用于肝肿瘤靶向。结果,MSNs-GA显示出了对CUR的高负载能力,载药量为(8.78 ± 1.24)%。MSNs-GA-CUR的体外细胞试验的结果表明,与CUR比较,MSNs-GA-CUR通过特异性GA受体介导的内吞作用机制显著增强了对药物的细胞摄取和对肝癌细胞的细胞毒性作用,表明该体系对肝肿瘤具有选择性靶向作用。

2 内源性刺激响应性修饰

MSNs可运输和保护药物分子,为了防止包载于

MSNs中的药物过早释放,可使用刺激响应性材料将孔封闭。当其暴露于肿瘤内部环境[如pH、酶、谷胱甘肽(GSH)等]刺激时,MSNs的孔打开并将负载的药物释放。内源性刺激响应性MSNs能选择性地到达目标组织并以特定和受控的方式释放药物^[20],从而避免药物提前释放,有望成为肿瘤常规化疗的替代方案。

2.1 pH响应性修饰

作为理想的刺激响应性纳米系统,应能选择性识别肿瘤微环境并响应刺激以达到精确释放药物。肿瘤细胞外的组织中pH呈弱酸性,低于正常组织。当被肿瘤细胞内化时,纳米粒被包埋在溶酶体中,最终到达pH值4~5范围内的环境中^[21]。肿瘤微环境中的异常pH与MSNs的优点相结合,可为设计对pH信号敏感的纳米载体提供机会。使药物在肿瘤酸性环境中选择性释放的主要方法包括采用聚电解质、pH敏感性接头和酸可分解的无机材料对纳米粒进行修饰^[22]。Zhang Q等^[23]将聚乙二醇修饰在MSNs外表面后,将亚氨基二乙酸连接在中孔表面,再通过配位键顺序螯合二价铁和多柔比星(DOX),修饰后的MSNs在pH 5.0时的释放速度比在pH 7.4中快,显示出pH响应性释放性质。Zhang Q等^[23]在健康大鼠中的药动学研究中发现,与DOX溶液比较,MSNs-DOX具有较长的循环时间和较低的血浆清除率,这些结果表明具有pH响应释放能力的MSNs可避免药物在循环中的过早释放并且在肿瘤细胞内实现按需释放,其作为抗癌药物递送系统前景广阔。Xiao X等^[24]采用聚丙烯酸(PAA)作为pH响应性生物材料在MSNs表面上进行修饰,改善毒性较高的三氧化二砷(ATO)的药动学参数,以实现药物在酸性微环境中的释放,避免在循环中突释,降低毒副作用,提高抗肿瘤作用。在Xiao X等^[24]进行的药动学研究中,与游离ATO组比较,MSNs-PAA-ATO组的半衰期延长了1.3倍,曲线下面积增加了2.6倍,体外(SMMC-7721细胞系)和体内(H22异种移植瘤)抗肿瘤效力也显著增强,表明MSNs-PAA改善了ATO的毒副作用,增加了抗肿瘤效力。以上结果表明,pH响应性材料修饰的MSNs通过响应肿瘤部位酸性pH环境释放药物,可改善毒性抗癌药物药动学特性,有望成为高效、低毒副作用的纳米载体。

2.2 氧化还原响应性修饰

开发用于递送药物的氧化还原反应性载体是非常有效的治疗肿瘤的策略。氧化还原反应性DDS的基本原理是基于肿瘤组织和正常组织之间氧化还原剂GSH浓度的显著差异^[22]。内源性氧化还原剂GSH在细胞内液中浓度较高(比细胞外液高100~1 000倍),特别是在一些癌细胞中(与正常细胞比较至少高4倍)^[25]。作为氧化还原敏感性基团,二硫键在GSH的存在下易裂解,使其成为设计氧化还原反应性DDS的最佳受体位点^[22]。Chen X等^[14]将天然存在的蛋白质转铁蛋白(Tf)通过氧

化还原可裂解的二硫键修饰到 MSNs 的表面上,同时作为封端剂和靶向配体。研究发现,模型抗癌药 DOX 可在没有 GSH 的情况下有效地包封在 MSNs 中,当系统暴露于 GSH 中时,观察到 DOX 的爆发性释放,表明 Tf 具有良好的封盖效率,二硫键具有良好的氧化还原响应特性,从而实现了 DOX 在特定位点的按需释放,并为设计基于氧化还原反应性的 MSNs 载体提供了思路。Xiao D 等^[26]使用靶向肿瘤的治疗性肽[(RGDWW)2KC]修饰 MSNs 并用作封端剂,结果,纳米粒被癌细胞吸收后,癌细胞中高浓度的 GSH 使二硫键裂解,MSNs 表面的治疗性肽被释放,最终扩散到细胞质中发挥治疗作用。

2.3 酶响应性修饰

基于酶刺激响应性的 DDS 因其温和的反应条件和对正常组织的低副作用越来越受到关注^[27]。而肿瘤中过表达的酶^[28],也可被用作释放触发因子。Hu C 等^[29]通过赖氨酸-多巴胺的自聚合构建了聚(赖氨酸-多巴胺)(PLDA)修饰的 MSNs,并负载模型药物 DOX,形成 DOX-PLDA-MSNs。由于赖氨酸和多巴胺之间存在肽键,当 DOX-PLDA-MSNs 进入癌细胞后,可在癌细胞中酶的影响下降解肽键而有效释放药物,显示出明显的抗癌活性。笔者认为,这种简单的策略可以为构建酶响应性药物递送系统提供一个新的平台。Kumar B 等^[30]开发了一种基于 MSNs 的酶响应性材料,用于结肠癌药物的运输。其使用瓜尔胶(GG)对 MSNs 进行修饰并用作封端剂,之后负载模型药物 5-氟尿嘧啶(5-FU)。通过模拟结肠微环境发现,结肠酶可促进 GG 的生物降解,特异性地引发了 5-FU 的释放。GG-MSNs 系统也被证明在胃肠道不同模拟条件下,在不存在酶时可接近“零释放”^[30],从而避免药物的过早释放并在结肠癌细胞内定点释放。

2.4 多重刺激响应性修饰

由于肿瘤形成是一个复杂而多因素的过程,因此多重刺激响应性药物传送系统增加了提高抗癌效果的可能性。有两种类型的刺激响应性组合(例如 pH 和 GSH)修饰的智能 MSNs 系统已被广泛研究。Yang D 等^[31]开发了巯基和氨基修饰的多阶段反应性 SH/NH₂-MSNs 药物传送系统,同时 HA 衍生物被连接到 SH/NH₂-MSNs 上用于靶向递送二硫键并控制药物释放。该系统具有酶和氧化还原响应性,可以依次响应 HA 酶和 GSH 的细胞内刺激,防止药物在到达肿瘤组织前泄漏。Han N 等^[32]通过二硫键将疏水链修饰在 MSNs 上,随后加入 *d*- α -生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯,通过疏水性自组装,形成脂质层,作为封端剂。选择 DOX 作为模型药物进行包封,结果表明,这种混合型脂质封端的 MSNs 药物递送系统可以实现氧化还原和 pH 响应性释放,从而避免药物在到达特定位点之前过早释放并在癌细胞内释放 DOX。近年来,为了在复杂的血液循环和病理环境中更准确地释放药物,已经开发了三重甚至多个刺激响应性

纳米系统^[33-35]。

3 外源性刺激响应性修饰

MSNs 在递送药物分子时,也可响应外源性刺激,包括温度变化、光和磁场。当修饰后的 MSNs 暴露于这些外源性环境中时,MSNs 能准确释放药物到达肿瘤组织。这些物理性外源刺激在肿瘤治疗的替代方案中越来越受到关注。

3.1 温度刺激响应性修饰

温度响应性药物传递系统在肿瘤治疗中已被广泛研究,药物释放依赖于温度的变化。温度响应性 MSNs 通常由 MSNs 和表面修饰的热敏材料组成^[22],MSNs 作为药物载体,热敏材料响应温度变化,并控制 MSNs 孔内药物的释放。Gui R 等^[36]以 MSNs 为载药核心,以聚 *N*-异丙基丙烯酰胺-壳聚糖组成的温敏材料修饰,制备后该载体表现出显著的温度响应性。结果表明,在 42 °C(聚合物临界转变温度)环境下,模型药物 DOX 体外释放速度加快,并保持高抗癌活性,从而使得温度响应性 MSNs 在靶组织中具有快速释放药物和高抗癌能力。Wu X 等^[37]以 MSNs 为载药核心,表面以共聚物-脂质层作为温度响应性材料修饰,以 DOX 作为模型药物,结果证实,在 42 °C(共聚物临界转变温度)下 DOX 的释放率在 22 h 后达到 54%,显著高于室温下的释放率(25 °C 时为 15%)。以上结果表明,该 MSNs 药物载体具有温度响应释放能力,这种温度响应性释放能力对药物在肿瘤区域的释放具有潜在的应用前景。

3.2 光刺激响应性修饰

近年来已开发了多种光响应性 MSNs 系统,可实现特定波长(紫外线、可见光或近红外区域)下控制药物释放。Tarn D 等^[38]在 MSNs 上修饰了两种不同结构的光敏性材料偶氮苯,并连接 α -环糊精作为纳米“开关”,在紫外线照射后,偶氮苯发生光异构化并引发脱螺旋过程,其导致环糊精脱离将 MSNs 的孔暴露控制药物释放。结果表明,该系统具有光响应特性,从而说明在光照刺激下,可通过光响应性 MSNs 系统中的纳米“开关”控制药物在肿瘤部位的精准释放。

3.3 磁刺激响应性修饰

磁响应性 MSNs 依赖于外部磁场的影响,外部磁场在组织中具有高渗透性,不仅可将磁响应性 MSNs 精确地驱动到所需的位置,还能通过响应磁场刺激,达到控制药物释放的目的。Guisola E 等^[39]将磁性氧化铁修饰在 MSNs 基质中,并在表面涂覆聚合物。在交变磁场作用下,磁性纳米粒响应刺激,引起聚合物转变并因此释放 MSNs 内的模型药物 DOX。结果表明,在治疗 48 h 后,肿瘤生长抑制作用明显增强($P < 0.001$),说明这种磁响应性 MSNs 纳米载体在肿瘤治疗中的巨大潜力。Zhan J 等^[40]采用超顺磁性四氧化三铁修饰 MSNs,表面连接嵌段聚合物聚乙二醇-*b*-聚(天冬氨酸)并加载模型

光敏剂玫瑰红(RB)以增强光动力疗法治疗肿瘤的有效率。结果发现,在相同的RB浓度下,磁性纳米粒组比游离RB组诱导的细胞凋亡率高10倍,说明该磁响应性MSNs纳米载体可作为光敏剂促进剂,可提高光动力疗法治疗肿瘤的有效率。以上结果表明,磁场作为一种无创刺激,可为开发用于治疗肿瘤的磁响应性MSNs药物递送系统提供机会。

4 结语

本文概述了近年来开发的功能化修饰的MSNs用于药物研究的最新进展,MSNs易于修饰的表面结构为构建具有多功能的新一代纳米载体提供了优势,即以高效、受控、响应的方式输送药物到达肿瘤部位,提升药物的抗肿瘤效率,提高药物的生物利用度,避免了药物提前释放而造成的毒副作用。

近年来,基于MSNs的研究已不仅仅局限于药物治疗,在其他方面同样显示出了良好的作用,已开发了其在核磁共振成像^[41]、超声造影剂^[42]、疾病诊断^[43]等多方面的应用。尽管在多个领域中对MSNs的研究已经取得了巨大的进步,但要应用于临床,还需要解决MSNs的大规模生产问题、稳定性问题以及在动物实验中的良好效果能否在临床中重现的问题,对其毒性和体内分布、代谢过程也需进行深入研究。

基于功能化修饰的MSNs药物传递系统前景广阔,但解决临床应用过程中的实际问题,真正将MSNs应用于临床还需要药学工作者们对其进行生产放大研究,进行细胞毒性、DNA损伤、致畸性、体内代谢过程的补充评估,以确保该纳米粒的质量可控性和安全性、有效性。

参考文献

[1] TANG F, LI L, CHEN D. Mesoporous silica nanoparticles: synthesis, biocompatibility and drug delivery[J]. *Adv Mater*, 2012, 43(20):1504-1534.

[2] 卿云安,李瑞延,刘贯聪,等.介孔二氧化硅纳米载药的特性及其抗骨肉瘤的研究[J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(10):1596-1599.

[3] 李燕,耿雪,阎雪莹.介孔二氧化硅纳米粒的形貌对其与细胞相互作用及在生物体内行为的影响[J]. *中国药房*, 2016, 27(25):3582-3585.

[4] JHAVERI A, DESHPANDE P, TORCHILIN V. Stimuli-sensitive nanopreparations for combination cancer therapy [J]. *J Control Release*, 2014. DOI: 10.1016/j.jconrel.2014.05.002.

[5] CHEN Z, LI Z, LIN Y, et al. Bioresponsive hyaluronic acid-capped mesoporous silica nanoparticles for targeted drug delivery[J]. *Chemistry*, 2013, 19(5):1778-1783.

[6] 盖世丽.光磁功能化介孔SiO₂基材料的设计合成及其药物缓释性能研究[D]. 哈尔滨:哈尔滨工程大学, 2013.

[7] 刘长辉. DNA介导的功能化介孔二氧化硅的药物控释与生物传感研究[D]. 长沙:湖南大学, 2015.

[8] 王昕,滕兆刚,黄小银,等.介孔二氧化硅纳米粒传递肿瘤诊疗药物的研究进展[J]. *药学报*, 2013, 48(1):8-13.

[9] HON NK, SHAPOSHNIK Z, DIEBOLD ED, et al. Tailoring the biodegradability of porous silicon nanoparticles[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2012, 100(12):3416-3421.

[10] 颜建民,张裕卿.氨基化修饰介孔二氧化硅用于疏水性药物的负载和释放[J]. *化学工业与工程*, 2017, 34(3):43-49.

[11] KHOSRAVIAN P, SHAFIEE ARDESTANI M, KHOOBI M, et al. Mesoporous silica nanoparticles functionalized with folic acid/methionine for active targeted delivery of docetaxel[J]. *Onco Targets Ther*, 2016. DOI: 10.2147/OTT.S113815

[12] ZHANG Y, XU J. Mesoporous silica nanoparticle-based intelligent drug delivery system for bienzyme-responsive tumour targeting and controlled release[J]. *R Soc Open Sci*, 2018. DOI: 10.1098/rsos.170986.

[13] DRÉAU D, MOORE LJ, ALVAREZ-BERRIOS MP, et al. Mucin-1-antibody-conjugated mesoporous silica nanoparticles for selective breast cancer detection in a mucin-1 transgenic murine mouse model[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2016, 12(12):2172-2184.

[14] CHEN X, SUN H, HU J, et al. Transferrin gated mesoporous silica nanoparticles for redox-responsive and targeted drug delivery[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2017.01.010.

[15] CHENG YJ, ZENG X, CHENG DB, et al. Functional mesoporous silica nanoparticles (MSNs) for highly controllable drug release and synergistic therapy[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2016. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2016.04.051.

[16] PAN L, LIU J, HE Q, et al. Overcoming multidrug resistance of cancer cells by direct intranuclear drug delivery using TAT-conjugated mesoporous silica nanoparticles[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(11):2719-2730.

[17] LAI CH, LAI NC, CHUANG YJ, et al. Trivalent galactosyl-functionalized mesoporous silica nanoparticles as a target-specific delivery system for boron neutron capture therapy[J]. *Nanoscale*, 2013, 5(19):9412-9418.

[18] QU Q, MA X, ZHAO Y. Anticancer effect of α -tocopheryl succinate delivered by mitochondria-targeted mesoporous silica nanoparticles[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(50):34261-34269.

[19] LV Y, LI J, CHEN H, et al. Glycyrrhetic acid-functionalized mesoporous silica nanoparticles as hepatocellular carcinoma-targeted drug carrier[J]. *Int J Nanomedicine*, 2017. DOI: 10.2147/IJN.S135626.

[20] MARTÍNEZ-CARMONA M, COLILLA M, VALLET-REGÍ M. Smart mesoporous nanomaterials for antitumor therapy[J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2015, 5(4):1906-

1937.

- [21] JHAVERI A, DESHPANDE P, TORCHILIN V. Stimuli-sensitive nanopreparations for combination cancer therapy [J]. *J Control Release*, 2014.DOI: 10.1016/j.jconrel.2014.05.002.
- [22] SONG Y, LI Y, XU Q, et al. Mesoporous silica nanoparticles for stimuli-responsive controlled drug delivery: advances, challenges, and outlook[J]. *Int J Nanomedicine*, 2017.DOI:10.2147/IJN.S117495.
- [23] ZHANG Q, ZHAO H, LI D, et al. A surface-grafted ligand functionalization strategy for coordinate binding of doxorubicin at surface of PEGylated mesoporous silica nanoparticles: Toward pH-responsive drug delivery[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017.DOI: 10.1016/j.colsurfb.2016.10.018.
- [24] XIAO X, LIU Y, GUO M, et al. pH-triggered sustained release of arsenic trioxide by polyacrylic acid capped mesoporous silica nanoparticles for solid tumor treatment in vitro and in vivo[J]. *J Biomater Appl*, 2016, 31(1):23–35.
- [25] CUI Y, DONG H, CAI X, et al. Mesoporous silica nanoparticles capped with disulfide-linked PEG gatekeepers for glutathione-mediated controlled release[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2012, 4(6):3177–3183.
- [26] XIAO D, HU JJ, ZHU JY, et al. A redox-responsive mesoporous silica nanoparticle with a therapeutic peptide shell for tumor targeting synergistic therapy[J]. *Nanoscale*, 2016, 8(37):16702–16709.
- [27] RICA RDL, AILI D, STEVENS MM. Enzyme-responsive nanoparticles for drug release and diagnostics[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, 64(11):967–978.
- [28] ZHANG M, XU C, WEN L, et al. A hyaluronidase-responsive nanoparticle-based drug delivery system for targeting colon cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(24):7208–7218.
- [29] HU C, HUANG P, ZHENG Z, et al. A facile strategy to prepare an enzyme-responsive mussel mimetic coating for drug delivery based on mesoporous silica nanoparticles [J]. *Langmuir*, 2017, 33(22):5511–5518.
- [30] KUMAR B, KULANTHAIVEL S, MONDAL A, et al. Mesoporous silica nanoparticle based enzyme responsive system for colon specific drug delivery through guar gum capping[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017.DOI: 10.1016/j.colsurfb.2016.10.049.
- [31] YANG D, WANG T, SU Z, et al. Reversing cancer multidrug resistance in xenograft models via orchestrating multiple actions of functional mesoporous silica nanoparticles [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(34):22431–22441.
- [32] HAN N, ZHAO Q, WAN L, et al. Hybrid lipid-capped mesoporous silica for stimuli-responsive drug release and overcoming multidrug resistance[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7(5):3342–3351.
- [33] TAN LL, SONG N, ZHANG XA, et al. Ca²⁺, pH and thermo triple-responsive mechanized Zr-based MOFs for on-command drug release in bone diseases[J]. *J Mater Chem B*, 2015, 4(1):135–140.
- [34] AN X, ZHU A, LUO H, et al. Rational design of multi-stimuli-responsive nanoparticles for precise cancer therapy [J]. *ACS Nano*, 2016, 10(6):5947–5958.
- [35] CHEN S, JIANG F, CAO Z, et al. Photo, pH, and thermo triple-responsive spiropyran-based copolymer nanoparticles for controlled release[J]. *Chem Commun (Camb)*, 2015, 51(63):12633–12636.
- [36] GUI R, WANG Y, SUN J. Embedding fluorescent mesoporous silica nanoparticles into biocompatible nanogels for tumor cell imaging and thermo/pH-sensitive in vitro drug release[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2014.DOI: 10.1016/j.colsurfb.2014.01.044.
- [37] WU X, WANG Z, ZHU D, et al. pH and thermo dual-stimuli-responsive drug carrier based on mesoporous silica nanoparticles encapsulated in a copolymer-lipid bilayer [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2013, 5(21):10895–10903.
- [38] TARN D, FERRIS DP, BARNES JC, et al. A reversible light-operated nanovalve on mesoporous silica nanoparticles[J]. *Nanoscale*, 2014, 6(6):3335–3343.
- [39] GUIASOLA E, ASÍN L, BEOLA L, et al. Beyond traditional hyperthermia: in vivo cancer treatment with magnetic-responsive mesoporous silica nanocarriers[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(15):12518–12525.
- [40] ZHAN J, MA Z, WANG D, et al. Magnetic and pH dual-responsive mesoporous silica nanocomposites for effective and low-toxic photodynamic therapy[J]. *Int J Nanomedicine*, 2017.DOI:10.2147/IJN.S127528.
- [41] FAN W, SHEN B, BU W, et al. A smart upconversion-based mesoporous silica nanotheranostic system for synergistic chemo-/radio-/photodynamic therapy and simultaneous MR/UCL imaging[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(32):8992–9002.
- [42] CHEN F, MA M, WANG J, et al. Exosome-like silica nanoparticles: a novel ultrasound contrast agent for stem cell imaging[J]. *Nanoscale*, 2017, 9(1):402–411.
- [43] LIU J, LIU T, PAN J, et al. Advances in multicompartment mesoporous silica micro/nanoparticles for theranostic applications[J]. *Annu Rev Chem Biomol Eng*, 2018. DOI:10.1146/annurev-chembioeng-060817-084225.

(收稿日期:2018-03-26 修回日期:2018-05-18)

(编辑:余庆华)