

# 介孔纳米二氧化硅作为药物载体在癌症治疗中的应用

蔡幸美<sup>1) #</sup>, 商雨婷<sup>1) #</sup>, 王 澈<sup>1), 2) \*</sup>

<sup>(1)</sup> 辽宁师范大学 化学化工学院 药物化学系, 辽宁 大连 116029;

<sup>(2)</sup> 辽宁省生物技术与分子药物研发重点实验室, 辽宁 大连 116081)

**摘要** 介孔纳米二氧化硅作为抗肿瘤药物载体,在癌症治疗上的应用越来越受到关注。介孔纳米二氧化硅不仅可实现药物的有效递送,而且可显著提高药物的生物利用度。功能化介孔纳米二氧化硅还能提高药物对肿瘤细胞的靶向性,实现药物的特异性按需释放。该新型纳米载体在癌症治疗中具有非常广阔的应用前景。本文对介孔纳米二氧化硅作为药物载体在多种癌症治疗中的应用,以及不同表面修饰物对药物载体递送的影响和优势加以综述,并对功能化介孔纳米二氧化硅载体对提高药物抗癌活性和靶向性的积极作用提出了展望。

**关键词** 介孔纳米二氧化硅; 表面修饰; 癌症; 靶向性; 药物载体

**中图分类号** R943

## Application of Mesoporous Nano-Silica as Drug Carrier in Cancer Therapy

CAI Xing-Mei<sup>1) #</sup>, SHANG Yu-Ting<sup>1) #</sup>, WANG Che<sup>1), 2) \*</sup>

<sup>(1)</sup> College of Chemistry and Chemical Engineering, Liaoning Normal University, Dalian 116029, China;

<sup>(2)</sup> Key Laboratory of Biotechnology and Molecular Drug Development, Dalian 116081, Liaoning, China)

**Abstract** As a carrier of anti-tumor drugs, mesoporous nano-silica has attracted more and more attention in treating cancer. Mesoporous nano-silica can not only effectively deliver drugs, but also significantly improve the bioavailability of the drugs. Functionalized mesoporous nano-silica can also improve the targeting of drugs to tumor cells, leading to a drug-specific on-demand release. The new nanocarrier has a very broad application prospect in cancer therapy. In this paper, we review the application of mesoporous nano-silica as a drug carrier in the treatment of various cancers, and the effects and advantages of different surface modifiers on drug delivery. We also further envision the positive impacts of functionalized mesoporous nano-silica carriers on improving the anticancer activity and targeting of drugs.

**Key words** mesoporous silica nanoparticles (MSNs); surface modification; cancer; targeting; drug carrier

癌症治疗是当前的研究前沿和热点。治疗癌症最大的挑战是提高其肿瘤靶向性。即只杀死癌症细胞而不损伤邻近的健康细胞<sup>[1]</sup>。化疗或生化疗法是目前各种癌症的标准治疗策略<sup>[2]</sup>。然而,许多新化疗药物的水溶性和稳定性较差,口服生物利用度较低,限制了新型药物的临床应用<sup>[3]</sup>。为了克服这些不足,研究人员提出纳米颗粒载体系统以实现靶向药物递送<sup>[4]</sup>。目前,已被研究用来治疗癌症的纳米载体包括脂质体、共聚物、纳米复合物、金纳米棒、载有肽的纳米粒子、纳米氧化石墨烯、药物洗脱珠和空心碳纳米球<sup>[5-12]</sup>等。其中,介孔纳米二氧化硅(mesoporous silica nanoparticles, MSNs)载体的应用越来越广泛。

收稿日期: 2018-11-16; 修回日期: 2019-01-14; 接受日期: 2019-01-23  
2017年国家级和辽宁省大学生创新训练项目(No.201710165000031)  
和辽宁省教育厅重点实验室平台项目(No.L201683653)资助

\* 通讯作者 Tel:13050584072; E-mail: wangche126@126.com

# 共同第一作者

Received: November 16, 2018; Revised: January 14, 2019; Accepted: January 23, 2019

Supported by 2017 National and Liaoning Provincial College Students Innovation Training Program (No. 201710165000031) and Liaoning Provincial Department of Education Key Room Platform Project (No. L201683653)

\* Corresponding author Tel: 13050584072; E-mail: wangche126@126.com

# Co-first author

MSNs 不仅具有较大孔体积、比表面积和可调节的孔隙结构,还有高生物相容性和热稳定性等,因此,是抗癌药物的高效递送平台。MSNs 外表面上可用分子或聚合物进行修饰,允许包封的药物分子在特定响应性刺激中释放,更易于到达释放部位并实现按需输送<sup>[13, 14]</sup>。MSNs 外表面可以使用对 pH、光、磁场、温度、氧化还原和酶等外部刺激敏感的物质进行功能化。由于抗肿瘤药物大多具有毒性,因此合成具有环境响应性的、可控的药物释放体系对于提高靶向性和降低毒副反应有着特殊的意义<sup>[13, 15, 16]</sup>。

1 表面无修饰的介孔纳米二氧化硅作载体

MSNs 作为载体可将水溶性差、生物利用度低的药物包封,在不改变其生物活性的前提下,提高药物递送的效率。Juère 等<sup>[3]</sup>在 MCM-48 型二氧化硅纳米球的介孔中封装和释放白藜芦醇,发现包封在 MCM-48 纳米粒子中的白藜芦醇的渗透性增强,经过包封的白藜芦醇极大改善了物理化学性质和生物活性。非编码 RNA 基因治疗是对三阴性乳腺癌 (TNBC) 的一种替代治疗策略。其中,小分子干扰 RNA (siRNA) 在乳腺癌中表现出优异的治疗效果<sup>[17]</sup>。siRNA 基因疗法可有效抑制 TNBC 中最重要的化疗耐药诱导剂 *Bcl-2* 原癌基因和 p-糖蛋白基因表达,但 siRNA 的稳定性差限制了其抑癌作用的发挥。MSNs 可通过填充化疗药物和 siRNA,并有效地共同递送至肿瘤细胞以杀伤肿瘤。但是,表面无修饰的 MSNs 作为载体递送药物,虽可提高抗肿瘤药物的生物稳定性及恶性肿瘤细胞通透性,但肿瘤靶向性仍然不足,这就使得现在更多的研究致力于功能化 MSNs,以提高其肿瘤靶向性。

2 表面功能化的介孔纳米二氧化硅作载体

经表面修饰的 MSNs 作为载体,为药物递送至肿瘤细胞提供了更良好的机会,它不仅可完成特异性释放,按需释放,而且还可提高肿瘤靶向性。

2.1 靶向部分修饰 MSNs

2.1.1 肽修饰 MSNs 用肽修饰 MSNs 现已被广泛利用,它可以在酶或某些癌细胞过表达受体存在下实现特异性靶向释放。Liu 等<sup>[18]</sup>发现,含吡咯菁绿 (ICG) 的 tLyp-1 肽功能化介孔二氧化硅包被 GNR (I-TMSG),可靶向光热治疗试剂到达肿瘤细胞。裸金纳米棒 (GNR) 上的介孔二氧化硅涂层为 MSG,经过 tLyp-1 肽功能化形成 TMSG,再加入 ICG 得到 I-TMSG。肿瘤归巢七肽作为配体选择性地靶向细胞表

面上的神经毡蛋白,从而成功实现了主动靶向和配体介导的内吞作用。同一年,You 等<sup>[19]</sup>使用具有癌症靶向配体 Arg-Gly-Asp 肽 (RGD) 的不同类型 (聚乙二醇 PEG 和聚醚酰亚胺 PEI) 的聚合物来修饰 MSNs,并且将官能化纳米系统用作奥沙利铂 (OXA) 的药物载体,发现 PEG 和 PEI 对介孔纳米二氧化硅纳米体系的聚合物表面修饰显著提高了 OXA 的抗癌效果。此后又有人设计了一种载有 IR-820 (近红外, NIR, 染料,在 NIR 照射下,诱导光热和光动力效应,引起癌细胞凋亡) 的 MSNs,其覆盖用环孢菌素 A (CsA) 修饰的载有硼的聚乙二醇化脂质双层,通过 EPR (enhanced permeation and retention) 效应到达肿瘤部位,表面的功能化聚乙二醇可用于组合不同类型的配体,以有效地将纳米颗粒递送至靶位点<sup>[20]</sup>。近期,与 EphA2 跨膜蛋白 (erythropoietin-producing hepatocellular A-type, Eph 受体是最大的受体酪氨酸激酶家族,分为 A 型和 B 型, EphA2 在大多数乳腺癌细胞中过表达) 特异性结合的序列 YSAYPDSVPMMSK (YSA) 归巢肽功能化的 MSN 被研究推出。EphA2 受体在大多数乳腺癌细胞中过表达,而 EphA2 靶向分子是 YSA,所以使用 MSNs-YSA 药物递送系统为肿瘤特异性靶向提供了良好的机会<sup>[21]</sup>。

2.1.2 非肽物质修饰 MSNs 除了肽以外,经叶酸 (FA), n-乙酰基葡萄糖胺, MUC1 适体, N-石墨烯量子点和乳糖胺化等修饰后的 MSNs also 具有很高的靶向性。

Liu 等<sup>[22]</sup>提出,中空介孔纳米二氧化硅 (HMSNs) 作为载体,用于包封和靶向释放达卡巴嗪 (DTIC) 以根除黑素瘤。HMSNs 不仅可以作为载体,而且还能通过增强抗肿瘤免疫应答来治疗癌症。在 HMSNs 中引入羧基来提高药物负载,进一步涂布脂质体以增加稳定性并控制药物的释放。随后,进一步包封作为黑素瘤活性靶标的叶酸移植脂质体,以控制和靶向释放药物。Sarkar 等<sup>[1]</sup>发现,叶酸修饰载有槲皮素的 MSNs,促进了更高的细胞摄取,并确保对叶酸受体过表达的乳腺癌细胞的靶向递送。叶酸与 MSNs 的结合有助于诱导细胞凋亡,并限制乳腺癌细胞的迁移,而不会对正常细胞产生任何显著毒性,增强生物利用度并减少疏水性药物的水溶性问题。

装载有阿霉素的叶酸或 n-乙酰基葡萄糖胺 (n-acetyl glucosamine, NAG) 官能化的 MSNs,比游离药物具有更高的亲和力,细胞摄取更多,经过 NAG 修饰的纳米颗粒极大的增强了 GLUTs (glucose

transporter proteins) 转运蛋白的肿瘤靶向性<sup>[23]</sup>。装载番红 O 的 MSNs, 用氨基官能化并用带负电的黏蛋白 1 (mucin 1, MUC1 适体, 是乳腺癌中过度表达的细胞表面蛋白质) 进行门控 (S1-apMUC1), 可用于在肿瘤细胞与非肿瘤细胞中的特异性靶向和货物释放, S1 为 3-氨基三乙氧基硅烷。MUC1 适体不仅作为看门人, 还作为靶向单元在体内模型中将纳米颗粒引导至肿瘤细胞<sup>[24]</sup>。

MSNs 可用作超声波 (US) 处理后诱导细胞凋亡的高效声敏剂。将抗癌药物阿霉素 DOX 封装在 MSNs 内部, 使其具有化疗-SDT 协同作用, 而后将 m-HA (methacrylated hyaluronic acid) 覆盖在 MSNs 表面以提高其肿瘤靶向能力。体外和体内实验结果表明, DOX @ MSNs-HA 具有满足肿瘤细胞蓄积和抗肿瘤活性的能力<sup>[25]</sup>。MSNs 用蓝色荧光 N-石墨烯量子点涂覆, 装载药物 DOX, 最后涂覆透明质酸 (hyaluronic acid, HA) 可以特异性靶向肿瘤细胞并将 DOX 释放到肿瘤细胞中。对于人宫颈癌 (HeLa) 靶向和摄取, HA 骨架能够特异性识别 CD-44, 而 CD-44 是在 HeLa 细胞表面上过表达的完整膜糖蛋白<sup>[26]</sup>。

新型乳糖胺化介孔二氧化硅纳米粒子 (Lac-MSNs) 可用于去唾液酸糖蛋白受体 (ASGPR) 靶向抗癌药物递送。肝癌细胞膜上的 ASGPR (asialoglycoprotein receptor) 有助于识别 Lac-MSNs 上的乳糖, 并通过 ASGPR 介导的内吞作用增加细胞摄取。体外细胞毒性测定表明, Lac-MSNs 运输的 DTX (docetaxel) 以时间和浓度依赖性方式, 有效抑制两种去唾液酸糖蛋白受体阳性肝癌细胞 HepG2 和 SMMC7721 细胞的生长<sup>[27]</sup>。

## 2.2 响应性物质修饰 MSNs

化学触发剂例如阴离子、氧化还原分子、pH 和酶等具有控制释放功能而被开发, 物理刺激如温度、磁和光线也因远程激活的可能性而受到关注。将这些刺激响应性物质用于修饰 MSNs, 显示出许多优势, 这是一种有前景的纳米载体。

**2.2.1 温度响应性物质** 将介孔纳米二氧化硅用限定温度下熔化的封端分子来修饰, 可达到温控释放的目的。Aznar 等<sup>[28]</sup>将 MSNs 作为无机支架, 并且外表面用十八烷基三甲氧基硅烷官能化来形成抑制药物释放的疏水层。烷基链不能闭合孔隙, 但适合通过色散力与石蜡相互作用设置疏水层, 阻塞毛孔并在一定温度下实现药物释放, 达到定制温度递送。

**2.2.2 磁响应性物质** 磁性纳米颗粒 (magnetic nanoparticles, MNPs) 已被认为是药物递送的理想候选者<sup>[29]</sup>。通过施加外部磁场 (external magnetic fields, EMFs) 可以增强 MNPs 的细胞内化和肿瘤积累。在羧基官能化的磁性中孔二氧化硅纳米粒子 (M-MSNs) 装载更昔洛韦 (ganciclovir, GCV), 然后将 PEG-g-PLL 连接到 M-MSNs 的表面上, 以提供 TK 质粒吸收的正电荷, 发现其在体外和体内表现出优越的磁靶向和磁热疗增强的自杀基因治疗性能。

**2.2.3 光响应性物质** Liu 等<sup>[30]</sup>报道了基于介孔二氧化硅涂层的上转换纳米颗粒 (upconverting nanoparticles, UCNP) 结构 (UCNP @ mSiO<sub>2</sub>), 该材料具有 NIR 光触发抗癌药物释放的特点。将“光机械”偶氮苯基团 (偶氮) 作为“搅拌器”加入到二氧化硅中孔内后, TAT 肽 (transcription activator) 就会结合到纳米粒子的表面, 从而增强细胞摄取。最后, 将抗癌药 Dox 装载到中孔内 (Dox-UCNP @ mSiO<sub>2</sub>-偶氮), Dox 能够附着于二氧化硅, 通过改变 NIR 光照强度或持续时间, 将很好地控制抗癌药物的释放量。而 2014 年, 又有人研究肽 p160 共轭介孔二氧化硅纳米粒子, 并加载光敏剂竹红菌素 (hypocrellin B, HB), 发现纳米复合材料对癌细胞具有较好的选择性, 在体外光动力疗法中具有较高细胞毒性<sup>[31]</sup>。

**2.2.4 氧化还原响应性物质** 介孔二氧化硅经二硫键修饰后, 可被肿瘤细胞中的谷胱甘肽裂解, 达到肿瘤部位后实现控释。2014 年, Lee 等<sup>[32]</sup>研发了 Fmoc-CGGC-SS-Si, 由于其分子内二硫键诱导的转角样构象, 而在生理条件下表现出零释放特性而无任何刺激。加入谷胱甘肽 (GSH) 后, MSNs 中的客体分子通过二硫键还原诱导的构象转化, 从转角状态转变为随机结构而被释放。随后, Gong 等<sup>[33]</sup>采用二硫键连接体, 将聚乙二醇功能化的 MSNs 作为新型药物输送载体, 成功合成 DOX @ MSNs-SS-PEG。谷胱甘肽是一种能够还原二硫键的关键硫醇三肽, 可以对二硫键起反应, 形成氧化还原响应性, 使其能够在肿瘤细胞的特定时间内释放药物。近期, Park 等<sup>[34]</sup>用羧基团修饰二氧化硅表面, 加载 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 后, 通过碳二亚胺化学反应, 用含有二硫键的胱胺改性的羧甲基纤维素 (CMC) 来密封 MSNs 的孔。由于这些键是切割位点, 过表达还原剂的细胞能够切割胱胺修饰的 CMC, 并释放包封的药物。此外, 将亲水性聚 (环氧乙烷) 嵌段和疏水性聚 (环氧丙烷) 嵌段组成的三嵌段共聚物 (Pluronic P123) 稳定地涂覆在 MSNs 上, 二硫键作为“门控开关”赋予药物递送系统氧化还原



反应性,高浓度 GSH (glutathione) 裂解二硫键。在这种情况下,疏水链被释放,P123 失去支持并从 MSNs 表面脱离,释放药物<sup>[35]</sup>。

**2.2.5 酶响应性物质** 肿瘤细胞中过表达的组织蛋白酶 B 可特异性水解肽键,实现酶响应性的药物释放。MSNs 作为载体,装载番红 O 和 C9h 肽两个门控纳米颗粒,并且用  $\epsilon$ -聚赖氨酸作为链烷基转移的生物分子门封端。在酶存在下,由于酶诱导的  $\epsilon$ -聚赖氨酸水解,可观察到显著的有效负载递送<sup>[36]</sup>。使用烷氧基硅烷系链, $\alpha$ -环糊精 ( $\alpha$ -cyclodextrin,  $\alpha$ -CD) 和多功能肽制备 MSNs 上的多功能轮烷,在随后通过多功能肽(组织蛋白酶 B 响应功能的叠氮基-GFLGR7RGDS)来修饰,发现在肿瘤细胞的晚期,内体和溶酶体中过表达的组织蛋白酶 B 可以特异性地水解纳米管的 GFLG 序列,所以加载 DOX 的 MSNs 显示出药物释放行为<sup>[37]</sup>。Tukappa 等<sup>[38]</sup>提出,可以选择性递送罗丹明 B 和多柔比星的聚谷氨酸(PGA)封端的 MSNs 的开发。PGA 封端的 MSNs 在水性环境中保持封闭,但由于 PGA 中肽键的水解,它们能够在链霉菌蛋白酶存在下递送药物。聚 L-谷氨酸 (polyglutamic acid, PGA) 在血浆中具有较好的稳定性,并且易于被溶酶体酶组织蛋白酶 B 降解,从而释放药物。de la Torre 等<sup>[39]</sup>研究了载有染料番红 O (S1-P) 或细胞毒性药物多柔比星 (S2-P) 的 MCM-41 纳米颗粒中孔支架,并通过组织蛋白酶 B 酶,过表达选择性水解的肽序列封端。组织蛋白酶 B 靶向肽序列仅在体外和细胞试验中,在组织蛋白酶 B 存在下打开并释放药物。

**2.2.6 pH 响应性物质** 肿瘤细胞大多数位于微酸性的环境,使用聚丙烯酸 (polyacrylic, PAA)、聚多巴胺 (polydopamine, PDA) 以及一些其他 pH 响应性物质来官能化 MSNs 后,包封的药物在中性环境中被阻断,而在肿瘤部位释放,抗肿瘤效果会显著提高。

将抗癌药物依托泊苷 (ETS) 封装在用 pH 响应性聚丙烯酸功能化的 MCM-41 载体表面可用于治疗癌症,ETS-MCM-41-PAA NPs 对前列腺癌细胞,即 PC-3 和 LNCaP 的细胞毒性高于游离 ETS,这归因于它们的缓慢和持续释放行为,这证实了 PAA-MSNs 作为 pH 响应载体具有巨大潜力,且在癌症治疗领域具有广阔的前景<sup>[40]</sup>。Martínez-Carmona 等<sup>[41]</sup>开发了一种多功能纳米装置,基于载有 DOX 的 MSN 作为纳米平台,连接 pH 敏感层和靶向配体,通过酸可切割锚定到 MSNs 表面的聚丙烯酸组成缩醛连接子,嫁接植物凝集素伴刀豆球蛋白 A (the plant lectin

concanavalin A, ConA), 以增加纳米载体对癌细胞的选择性,并保持了健康细胞的活力,与游离药物相比,抗肿瘤效果提高了 8 倍。

装载 DOX 的 PDA 修饰的 MSNs 即将用于膀胱癌治疗。PDA 涂层作为 MSNs 表面修饰物,对 pH 值非常敏感,药物分子在中性条件下极易在 MSNs 中被阻断,并在较低的 pH 值下释放。然后,将 CSNRDARRC 作为靶向肽部分与 DOX 加载的 MSNs @ PDA 的 PDA 涂层生物缀合,获得 DOX 的 MSNs @ PDA-PEP 的药物,由于特异性识别而具有高靶向效率<sup>[42]</sup>。Cheng 等<sup>[13]</sup>成功地合成了一种叶酸官能化聚多巴胺修饰的纳米颗粒 (MSNs @ PDA-PEG-FA) 新系统,用于靶向宫颈癌治疗的持续控制递送阿霉素。pH 敏感的 PDA 涂层作为把关者,可以增强治疗性抗癌效果,并且对正常细胞的潜在损伤降到最低。叶酸 (folic acid, FA) 可选择性结合叶酸受体 (folate receptors, FR), 而 FR 通常在多种人类癌细胞的表面上过度表达,因此提高了药物递送的靶向性。

氨基功能化的 MSNs (MSNs-APTS) 用 pH 敏感接头 4-胍基苯甲酸 (HBA) 修饰,以增强光敏剂 RB (rose bengal, 在 532 nm 光照射下具有高光量子效率) 和 DOX 向肿瘤细胞的输送,并且通过使用单波长连续波激光照射,来促进化学-光动力协同治疗,然后通过脲键将 DOX 连接到接头上,可作为化学试剂和保护隐蔽剂来防止 RB 的渗漏<sup>[43]</sup>。基于 FeOOH 簇负载的介孔二氧化硅纳米粒子 (Fe @ MSNs) 可以响应肿瘤的酸性微环境,触发顺磁性 Fe<sup>3+</sup> 离子的释放,从而开启肿瘤区域的 T1 MRI 信号。此外,Fe @ MSNs 的中孔结构使它们成为有效的药物载体,可以提供用于癌症治疗的化学治疗药物<sup>[44]</sup>。以盐酸雷洛昔芬 (raloxifene hydrochloride, RAL) 为模型药物,合成壳聚糖涂覆的 MSNs,可形成具有控制释放性质的 pH 响应性纳米颗粒。壳聚糖移植的 MSNs 对血液相容性的 MCF-7 细胞的优异行为证实了其靶向癌症治疗中的优势<sup>[45]</sup>。

### 2.3 其他辅助纳米颗粒官能化 MSNs

研究人员们越来越致力于癌症治疗药物的控制释放,不仅研究靶向部分和响应性物质的修饰,也利用其他辅助纳米颗粒来修饰 MSNs 载体。

Liang 等<sup>[46]</sup>通过酰胺键成功合成了简单但多功能的奥沙利铂前药 Oxa (IV)-MSNs-TPGS 释放系统。前药和 TPGS (d- $\alpha$ -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate, 其含有聚乙二醇 (PEG) 和 d- $\alpha$ -生育酚琥

珀酸酯(VES))的缀合为系统提供稳定性,增加了细胞内药物的积累,可在癌细胞的微环境中受控释放。

介孔纳米二氧化硅骨架内掺入 Cy5 荧光团,并加载抗癌药物替莫唑胺(temozolomide, TMZ),使用静电相互作用,将颗粒表面用靶向 miR221 的聚精氨酸-肽核酸(R8-PNA)缀合物修饰,可用于治疗神经胶质瘤,miRNA 靶标 miR221 已被证明可以使胶质瘤细胞对替莫唑胺(TMZ)敏感<sup>[47]</sup>。

将 MSNs 表面用含有三苯基磷(triphenylphosphonium, TPP)和抗生素肽(KLAKLAK)<sub>2</sub>的线粒体靶向治疗剂(Tpep)通过二硫键修饰,再通过静电相互作用涂上电荷反转聚阴离子聚乙二醇封闭-2,3-二甲基马来酸酐改性的聚 L-赖氨酸(PEG-PLL(DMA)),可显著增强细胞摄取。内吞作用后,由于在细胞内谷胱甘肽存在下裂解二硫键,药物可从纳米颗粒中释放,随后分别诱导肿瘤细胞线粒体和细胞核的特异性损伤,具有显着的协同抗肿瘤作用<sup>[48]</sup>。

3 问题与展望

难溶或生物利用度低的药物递送需要智能输送载体,而介孔纳米二氧化硅似乎是非常有前途的候选物。功能化介孔纳米二氧化硅作为不同响应性门控载体,不仅增强了药物的负载能力、靶向能力、生物和血液相容性,而且能以最小化药物剂量达到更高的药物效力。现阶段已有许多由不同分子或聚合物修饰的介孔纳米二氧化硅,正在实验室研究取得优异的成果,但是在临床应用上的报道较少。当前介孔纳米二氧化硅作为载药体系仍然存在以下主要问题,需要在今后的工作中进一步深入探索与研究:

(1)尽管介孔二氧化硅纳米载药系统在载药能力上已经有了巨大的改善,但是其生物相容性和肿瘤靶向性仍有待进一步提高。某些仿生学修饰,如类红细胞膜包裹等方法,已经逐渐引起人们的关注,此外,根据肿瘤细胞膜的生物物理学特性,对载药体系进行多肽等阳离子修饰以提高其肿瘤靶向性和细胞膜通透能力,也有望成为今后研究的热点;

(2)在提高整体给药的生物相容性和靶向性的基础上,还需要继续对不同类型的功能性介孔二氧化硅纳米载药体系的体内代谢动力学特征进行深入的探索,明确纳米载药体系的组织分布特征和清除特性,这不仅有助于进一步研发针对特定组织肿瘤的组织靶向性载药体系,而且可以为防止或降低载

药体系的全身性毒副作用提供有益的参考;

(3)最后,对于不同类型功能性介孔二氧化硅纳米载药体系与细胞之间的相互作用的详细分子机制,以及动力学过程仍然需要深入探索,了解纳米载药体系穿透细胞膜的分子生物学和细胞生物学机制、纳米载药体系在细胞内(包括细胞器和细胞核)的活动和清除过程;我们还应关注介孔二氧化硅纳米载药体系如何深入肿瘤组织深部,以达到根除肿瘤的目的。

致谢 感谢查阅相关文献并一同参与综述讨论的朱芷谊、许艳、李睿、高睿。

参考文献(References)

[ 1 ] Sarkar A, Ghosh S, Chowdhury S, *et al.* Targeted delivery of quercetin loaded mesoporous silica nanoparticles to the breast cancer cells [ J ]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, **1860** ( 10 ): 2065-2075

[ 2 ] Wang C, Dong S, Zhang L, *et al.* Cell surface binding, uptake and anticancer activity of L-K6, a lysine/leucine-rich peptide, on human breast cancer MCF-7 cells [ J ]. *Sci Rep*, 2017, **7** ( 1 ): 8293

[ 3 ] Juère E, Florek J, Bouchoucha M, *et al.* In vitro dissolution, cellular membrane permeability and anti-inflammatory response of resveratrol-encapsulated mesoporous silica nanoparticles [ J ]. *Mol Pharm*, 2017, **14** ( 12 ): 4431-4441

[ 4 ] Florek J, Caillard R, Kleitz F. Evaluation of mesoporous silica nanoparticles for oral drug delivery-current status and perspective of MSNs drug carriers [ J ]. *Nanoscale*, 2017, **9** ( 40 ): 15252-15277

[ 5 ] Deveci P, Taner B, Albayati SHM. Mesoporous silica and chitosan based pH-sensitive smart nanoparticles for tumor targeted drug delivery [ J ]. *J Inclusion Phenomena Macroscopic Chem*, 2017, **89** ( 1-2 ): 15-27

[ 6 ] M GA, C SK, Henry LJK, *et al.* Atrial natriuretic peptide-conjugated chitosan-hydrazone- mPEG copolymer nanoparticles as pH-responsive carriers for intracellular delivery of prednisone [ J ]. *Carbohydr Polym*, 2017, **157**: 1677-1686

[ 7 ] Arami S, Mahdavi M, Rashidi MR, *et al.* Apoptosis induction activity and molecular docking studies of survivin siRNA carried by Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-PEG-LAC-chitosan-PEI nanoparticles in MCF-7 human breast cancer cells [ J ]. *J Pharm Biomed Anal*, 2017, **142**: 145-154

[ 8 ] Wang Y, Zhong Z, Xu S, *et al.* pH, redox and photothermal tri-responsive DNA/ polyethylenimine conjugated gold nanorod as nanocarrier for specific intracellular co-release of doxorubicin and chemosensitizer pyronaridine to combat multidrug resistant cancer [ J ]. *Nanomed-Nanotechnol*, 2017, **13**( 5 ): 1785-1795

[ 9 ] Haggag YA, Matchett KB, Dakir el-H, *et al.* Nano-encapsulation of a novel anti-Ran-GTPase peptide for blockade of regulator of chromosome condensation 1 ( RCC1 ) function in MDA-MB -231 breast cancer cells [ J ]. *Int J Pharm*, 2017, **521**( 1-2 ): 40-53

[ 10 ] Yang D, Feng L, Dougherty CA, *et al.* In vivo targeting of metastatic breast cancer via tumor vasculature-specific nanographene oxide [ J ]. *Biomaterials*, 2016, **104**: 361-371

[ 11 ] Ludwig JM, Gai Y, Sun L, *et al.* SW43-DOX ± loading onto drug-eluting bead, a potential new targeted drug delivery platform for systemic and locoregional cancer treatment-An in vitro evaluation [ J ]. *Mol Oncol*, 2016, **10**( 7 ): 1133-1145

[ 12 ] Wang L, Sun Q, Wang X, *et al.* Using hollow carbon nanospheres as a light-induced free radical generator to overcome chemotherapy resistance [ J ]. *J Am Chem Soc*, 2015, **137** ( 5 ): 1947-1955

- [13] Cheng W, Nie J, Xu L, *et al.* pH-sensitive delivery vehicle based on folic acid-conjugated polydopamine-modified mesoporous silica nanoparticles for targeted cancer therapy [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, **9**(22): 18462-18473
- [14] Rogers R, Kanvinde S, Boonsith S, *et al.* The practicality of mesoporous silica nanoparticles as drug delivery devices and progress toward this goal [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2014, **15**(5): 1163-1171
- [15] 刘聪颖, 胡建华, 杨东, 等. 多重响应性介孔二氧化硅纳米微球的制备及载药研究 [J]. *化学学报* (Liu CY, Hu JH, Yang D, *et al.* Preparation and drug-loading of multi-responsive mesoporous silica nanospheres [J]. *Acta Chim Sin*), 2009, **67**(8): 843-849
- [16] 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, **152**: 77-84
- [17] Darvishi B, Farahmand L, Majidzadeh-AK. Stimuli-responsive mesoporous silica NPs as non-viral dual siRNA/chemotherapy carriers for triple negative breast cancer [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2017, **7**: 164-180
- [18] Liu Y, Xu M, Chen Q, *et al.* Gold nanorods/mesoporous silica-based nanocomposite as theranostic agents for targeting near-infrared imaging and photothermal therapy induced with laser [J]. *Int J Nanomedicine*, 2015, **10**: 4747-4761
- [19] You Y, Hu H, He L, *et al.* Differential effects of polymer-surface decoration on drug delivery, cellular retention, and action mechanisms of functionalized mesoporous silica nanoparticles [J]. *Chem Asian J*, 2015, **10**(12): 2744-2754
- [20] Thapa RK, Nguyen HT, Gautam M, *et al.* Hydrophobic binding peptide-conjugated hybrid lipid-mesoporous silica nanoparticles for effective chemo-photothermal therapy of pancreatic cancer [J]. *Drug Deliv*, 2017, **24**(1): 1690-1702
- [21] Liu Z, Tao Z, Zhang Q, *et al.* YSA-conjugated mesoporous silica nanoparticles effectively target EphA2-overexpressing breast cancer cells [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2018, **81**(4): 687-695
- [22] Liu Q, Xu N, Liu L, *et al.* Dacarbazine-loaded hollow mesoporous silica nanoparticles grafted with folic acid for enhancing anti-metastatic melanoma response [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, **9**(26): 21673-21687
- [23] Kumar P, Tambe P, Paknikar KM, *et al.* Folate/N-acetyl glucosamine conjugated mesoporous silica nanoparticles for targeting breast cancer cells: A comparative study [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017, **156**: 203-212
- [24] Pascual L, Cerqueira-Coutinho C, García-Fernández A, *et al.* MUC1 aptamer-capped mesoporous silica nanoparticles for controlled drug delivery and radio-imaging applications [J]. *Nanomedicine*, 2017, **13**(8): 2495-2505
- [25] Ding Y, Song Z, Liu Q, *et al.* An enhanced chemotherapeutic effect facilitated by sonication of MSN [J]. *Dalton Trans*, 2017, **46**(35): 11875-11883
- [26] Gui W, Zhang J, Chen X, *et al.* N-Doped graphene quantum dot@mesoporous silica nanoparticles modified with hyaluronic acid for fluorescent imaging of tumor cells and drug delivery [J]. *Microchim Acta*, 2018, **185**(1): 66
- [27] Quan G, Pan X, Wang Z, *et al.* Lactosaminated mesoporous silica nanoparticles for asialoglycoprotein receptor targeted anticancer drug delivery [J]. *J Nanobiotechnol*, 2015, **13**: 7. doi:10.1186/s12951-015-0068-6
- [28] Aznar E, Mondragón L, Ros-Lis JV, *et al.* Finely tuned temperature-controlled cargo release using paraffin-capped mesoporous silica nanoparticles [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2011, **50**(47): 11172-11175
- [29] Wang Z, Chang Z, Lu M, *et al.* Shape-controlled magnetic mesoporous silica nanoparticles for magnetically-mediated suicide gene therapy of hepatocellular carcinoma [J]. *Biomaterials*, 2018, **154**: 147-157
- [30] Liu J, Bu W, Pan L, *et al.* NIR-triggered anticancer drug delivery by upconverting nanoparticles with integrated azobenzene-modified mesoporous silica [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2013, **52**(16): 4375-4379
- [31] Yang Y, Wang A, Jia Y, *et al.* Peptide p160-coated silica nanoparticles applied in photodynamic therapy [J]. *Chem Asian J*, 2014, **9**(8): 2126-2131
- [32] Lee J, Kim H, Han S, *et al.* Stimuli-responsive conformational conversion of peptide gatekeepers for controlled release of guests from mesoporous silica nanocontainers [J]. *J Am Chem Soc*, 2014, **136**(37): 12880-12883
- [33] Gong H, Xie Z, Liu M, *et al.* Research on redox-responsive mesoporous silica nanoparticles functionalized with PEG via a disulfide bond linker as drug carrier materials [J]. *Colloid Polym Sci*, 2015, **293**(7): 2121-2128
- [34] Park K, Park SS, Yun YH. Mesoporous silica nanoparticles functionalized with a redoxresponsive biopolymer [J]. *J Porous Mater*, 2017, **24**(5): 1215-1225
- [35] Sha L, Wang D, Mao Y, *et al.* Hydrophobic interaction mediated coating of Pluronic on mesoporous silica nanoparticle with stimuli responsiveness for cancer therapy [J]. *Nanotechnology*, 2018, **29**(34): 345101
- [36] de la Torre C, Domínguez-Berrocal L, Murguía JR, *et al.*  $\epsilon$ -polylysine-capped mesoporous silica nanoparticles as carrier of the C9h peptide to induce apoptosis in cancer cells [J]. *Chemistry*, 2018, **24**(8): 1890-1897
- [37] Cheng YJ, Luo GF, Zhu JY, *et al.* Enzyme-induced and tumor targeted drug delivery system based on multifunctional mesoporous silica nanoparticles [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, **7**(17): 9078-9087
- [38] Tukappa A, Ultimo A, de la Torre C, *et al.* Polyglutamic acid-gated mesoporous silica nanoparticles for enzyme-controlled drug delivery [J]. *Langmuir*, 2016, **32**(33): 8507-8515
- [39] de la Torre C, Mondragón L, Coll C, *et al.* Cathepsin-B induced controlled release from peptide-capped mesoporous silica nanoparticles [J]. *Chemistry*, 2014, **20**(47): 15309-15314
- [40] Saroj S, Rajput SJ. Tailor-made pH-sensitive polyacrylic acid functionalized mesoporous silica nanoparticles for efficient and controlled delivery of anti-cancer drug Etoposide [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2018, **44**(7): 1198-1211
- [41] Martínez-Carmona M, Lozano D, Colilla M, *et al.* Lectin-conjugated pH-responsive mesoporous silica nanoparticles for targeted bone cancer treatment [J]. *Acta Biomater*, 2018, **65**: 393-404
- [42] Yan T, Cheng J, Liu Z, *et al.* pH-Sensitive mesoporous silica nanoparticles for chemo- photodynamic combination therapy [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2018, **161**: 442-448
- [43] Wei Y, Gao L, Wang L, *et al.* Polydopamine and peptide decorated doxorubicin-loaded mesoporous silica nanoparticles as a targeted drug delivery system for bladder cancer therapy [J]. *Drug Deliv*, 2017, **24**(1): 681-691
- [44] Huang G, Liu R, Hu Y, *et al.* FeOOH-loaded mesoporous silica nanoparticles as a theranostic platform with pH-responsive MRI contrast enhancement and drug release [J]. *Sci China Chem*, 2018, **61**(7): 806-811
- [45] Shah PV, Rajput SJ. Facile synthesis of chitosan capped mesoporous silica nanoparticles: A pH responsive smart delivery platform for raloxifene hydrochloride [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2018, **19**(3): 1344-1357
- [46] Liang C, Wang H, Zhang M, *et al.* Self-controlled release of Oxaliplatin prodrug from d- $\alpha$ -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS) functionalized mesoporous silica nanoparticles for cancer therapy [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2018, **525**: 1-10
- [47] Bertucci A, Prasetyanto EA, Septiadi D, *et al.* Combined delivery of temozolomide and anti-miR221 PNA using mesoporous silica nanoparticles induces apoptosis in resistant glioma cells [J]. *Small*, 2015, **11**(42): 5687-5695
- [48] Luo GF, Chen WH, Liu Y, *et al.* Multifunctional enveloped mesoporous silica nanoparticles for subcellular co-delivery of drug and therapeutic peptide [J]. *Sci Rep*, 2014, **4**: 6064