科学通报 2015 年 第 60 卷 第 12 期: 1104 ~ 1124
评 述 www.scichina.com csb.scichina.com
《中国科学》杂志社 SCIENCE CHINA PRESS

功能化介孔硅纳米载体的设计及其应用

雒国凤, 陈巍海, 卓仁禧, 张先正*

武汉大学化学与分子科学学院, 生物医用高分子材料教育部重点实验室, 武汉 430072
* 联系人, E-mail: xz-zhang@whu.edu.cn

2015-02-02 收稿, 2015-03-10 接受, 2015-03-31 网络版发表
国家自然科学基金(51125014, 51233003)和武汉大学博士研究生自主科研基金(2014203020201, 2014203020204)资助

摘要 随着纳米技术的飞速发展, 纳米材料因其优良的物理化学性能在生物医学领域表现出巨大的应用潜力, 已被广泛应用于药物/基因传递、疾病诊断、以及组织工程修复等, 尤其在纳米抗癌制剂的研究中占有独特的地位. 其中, 介孔硅纳米粒子(mesoporous silica nanoparticle, MSN)因其独特的优良性能, 如合成方法简单易行、重复性好、纳米粒子尺寸及介孔孔径均一可调、比表面积高、孔体积大、表面易进行功能化修饰、具有良好的生物相容性、能够有效负载诊疗制剂, 而被广泛应用于构建药物控制释放系统. 这种以介孔硅纳米粒子为基底构建的多功能智能响应载体系统能够有效运载抗肿瘤药物, 其能够在到达病变部位以前保持"零释放"性能, 而在进一步靶向功能基介导下特异性达到肿瘤部位或细胞后, 在特异性刺激信号作用下响应性释放药物. 这种将抗癌药物特异性传递至靶位点的方式, 能够极大程度地发挥药物治疗效果, 有效降低抗癌药物毒副作用, 提高药物利用率, 从而为高效抗肿瘤治疗提供保障. 本文综述了刺激响应型介孔硅纳米粒子在抗癌纳米医学中的系列应用, 着重介绍用于智能药物释放和肿瘤靶向治疗的介孔硅纳米粒子的多种功能化构建策略.

关键词
介孔硅纳米粒子
智能可控
药物传递
靶向治疗
多功能化

纳米技术(nanotechnology)是指在纳米尺寸(从几纳米到几百纳米)范围内, 研究纳米材料(如金属、金属氧化物、碳材料和半导体材料)因结构和组成而展现出新颖的物理、化学、生物学特性的技术, 已广泛应用于催化、分离、传感器、光学、能源、电子等领域[1~8]. 伴随着纳米技术的快速发展, 纳米医学(nanomedicine)显示出旺盛的生命力. 它是将纳米技术与化学、生物学、医学和材料学融合发展而形成的新兴学科, 已被广泛用于生物医学领域, 如用作药物/基因传递系统、疾病诊断探针以及组织工程修复材料等[9~13].

目前, 癌症仍是人类最致命的杀手之一, 且发病率和死亡率不断上升. 传统的抗肿瘤药物经静脉注射或口服后, 只有少量有效的药物分子可以循环到达癌变部位, 导致药物利用率低, 需频繁给药. 这种治疗方式不仅会促使肿瘤细胞产生耐药性, 还会因药物分子缺乏特异性识别作用而被正常组织摄取, 产生严重的组织器官毒副作用. 抗癌纳米医学致力于实现早期癌症诊断及高效抗癌效果, 使癌症治疗更有效、也更安全. 其中, 智能纳米药物传递系统(drug delivery system, DDS)凭借其优良特性能够实现有效荷载抗癌药物、靶向传递及响应性释放抗癌药物, 已成为抗癌纳米医学研究的前沿领域之一[14,15]. 目前, 许多基于有机纳米载体的药物传递系统已经发展到临床应用阶段, 如脂质体、高分子胶束和蛋白质纳米颗粒等(DaunoXome, Myocet, Doxil, Abroxane等)已被美国食品和药物管理局(FDA)批准认证为商业化临床抗肿瘤治疗载体, 可以大幅提高抗癌药物的生物利用度[16,17]. 然而, 有机纳米载体本身的不稳定性及低载药率极大地限制了它在临床中的应用[18].

引用格式: 雒国凤, 陈巍海, 卓仁禧, 等. 功能化介孔硅纳米载体的设计及其应用. 科学通报, 2015, 60: 1104–1124
Luo G F, Chen W H, Zhuo R X, et al. The design and application of functionalized mesoporous silica nanocarrier (in Chinese). Chin Sci Bull, 2015, 60: 1104–1124, doi: 10.1360/N972015-00126

相比之下，无机纳米粒子因其具有高热/化学稳定性及在生理条件下不易被降解的特性而受到科研工作者的广泛重视. 其中，介孔硅纳米粒子(mesoporous silica nanoparticle, MSN)因其独特的优良性质，包括纳米粒子尺寸及介孔孔径均一可调、比表面积高、孔体积大、表面易进行功能化修饰、具有良好的生物相容性、能够有效负载诊疗制剂，而被广泛应用于构建智能响应性多功能药物载体[19~22]. 本文主要综述了刺激响应型MSN的功能化构建策略及多功能MSN在智能可控药物释放和肿瘤靶向治疗方面的应用.

1 刺激响应型介孔硅纳米载体的功能化构建

MSN的大比表面积及孔径、孔容积决定了其高效药物负载能力. 在介孔硅孔道外引入响应性纳米阀(gatekeeper)可在紧密包裹药物分子实现“零提前释放”的同时，实现在特定刺激响应下定时、定量释放药物于靶位点，提高药物利用率，降低毒副作用. 2001年，Vallet-Regi等人[23]首次将MCM-41型介孔硅材料用作抗炎药物布洛芬的缓释载体，但是此载药系统不能准确控制药物的释放行为，并存在药物提前泄漏的问题. 2003年, Fujiwara课题组[24,25]利用香豆素作为阀门，将药物分子有效封装在介孔硅孔道内部，实现了光调控的可逆控制药物释放. 同时, Lin课题组[26]以硫化镉量子点为纳米塞封堵介孔硅孔道，构建了还原响应触发释放系统(图1)，该无机纳米粒子包封的介孔硅智能控释系统在非触发条件下可维持较长时间“零预释放”；而在外界还原条件刺激下阀门开启，释放出包封药物. 此后，介孔硅药物载体进入快速发展的时代，设计刺激响应型的介孔硅纳米药物控释系统成为新的研究热点. 多种物理/化学刺激，如pH[27~33]、温度[34~37]、氧化还原[38~44]、生物化学信号[45~47]、光[48~53]、磁[54]等被用于调节纳米阀的开-闭，构建相应智能响应型介孔硅纳米载体.

1.1 pH响应型

相较于正常的身体组织和血液pH(~7.4)，肿瘤组织由于高糖酵解速率及高二氧化碳浓度而呈现出偏酸性微环境(pH 6.0~7.0)，在细胞内涵体(pH 5.5)、溶酶体(pH<5.5)等细胞器中呈现更强的酸性环境[55~57]. 鉴于此，将这种pH阶梯变化的特性与MSN的优势结合起来可构建肿瘤微环境触发的药物控制释放体系. 大量的研究工作报道了通过在MSN表面修饰酸响应超分子纳米阀门、pH敏感键、酸可降解材料或者聚电解质来实现对多种分子(例如药物、染料)的pH响应控制释放.

大环合成受体(如环糊精、葫芦脲、冠醚等)与其客体分子通过超分子自组装形成的准轮烷类分子机器已被广泛用作介孔硅纳米阀门. Kim课题组[58]利用环糊精与聚乙烯亚胺组成的络合物制备了pH敏感超分子纳米阀门，以实现对有机小分子钙黄绿素的可控释放. 该体系中，环糊精/聚乙烯亚胺准轮烷在碱性条件下(pH~11)可稳定存在于介孔硅表面，从而阻挡内载分子的释放. 当pH<5时，聚乙烯亚胺因质子化作用而与环糊精的包络作用减弱，导致环糊精从

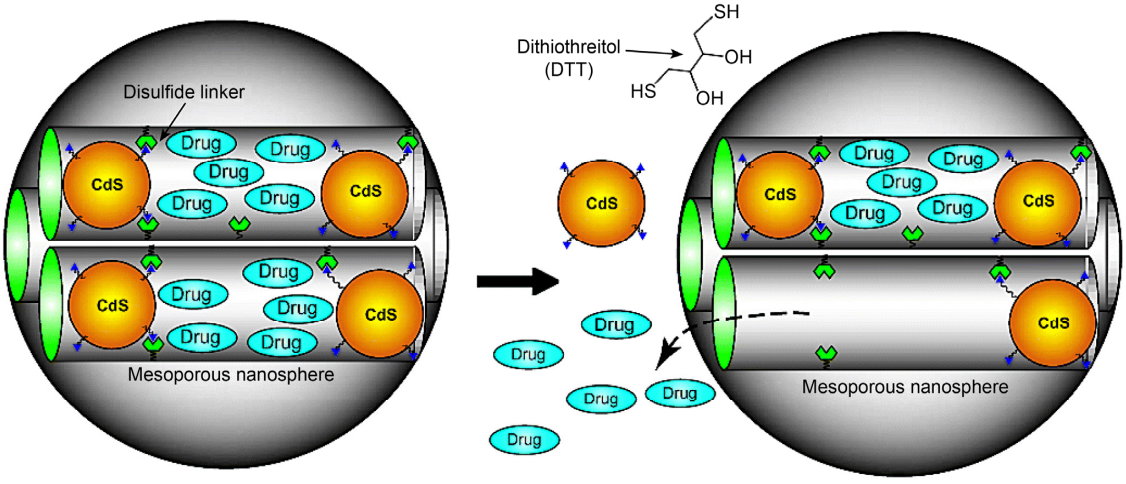


图 1 (网络版彩色)智能可控介孔硅药物控释系统用于药物包封及控制释放[26]

Figure 1 (Color online) Mesoporous silica nanoparticles based drug delivery system for drug encapsulating and controlled release[26]

聚醚酰亚胺(PEI)分子链中脱除，释放染料分子. Zink课题组[59,60]基于苯胺与环糊精间超分子作用力的pH可调性构建了智能纳米阀门，该方法易于合成、操作简单，适用于细胞内内涵体/溶酶体较低pH条件下的有效药物释放. 另外，他们[61]还深入研究了基于葫芦脲准轮烷的纳米阀门，利用葫芦脲与修饰于介孔硅表面的三胺烷基分子轴承形成的双稳态轮烷构建pH“时钟”型纳米阀门(图2(a)). 该轮烷结构中，葫芦脲可在三胺烷基分子秆上随pH变化发生移动，从而调控阀门的开启. 相比于之前报道的葫芦脲/双胺烷基分子轮烷结构，该纳米阀门能够精确控制药物分子在细胞内弱酸性溶酶体中的释放.

pH敏感连接键(如缩醛键、腙键、酯键等)能够在酸性条件下断裂，常被引入到pH响应性介孔硅纳米载体中. Liu等人[64]通过酸不稳定的缩醛键将金纳米粒子封堵于介孔硅表面，构建酸响应纳米阀门. 在中性pH条件下，缩醛键保持稳定，药物分子由于金纳米粒子的封堵而滞留在介孔孔道内. 当处于酸性条件时，缩醛键的水解导致金纳米粒子封盖(cap)离去，从而释放药物分子. 另外，Fe_3O_4纳米粒子也被报道通过酸敏感硼酸酯键修饰于介孔硅表面用作封盖来可逆调控荷载药物的释放[65].

酸可降解材料也成为构建pH响应纳米阀门的研究重点. 2011年，Muhammad等人[62]将ZnO量子点修饰于介孔硅表面制备了pH响应型介孔硅药物载体(图2(b)). ZnO量子点制备方法简单，价格低廉，并且表现出灵敏的酸响应性. 它在pH 7.4的条件下能够稳定存在，而当pH<5.5时便会迅速溶解，并且酸解生成

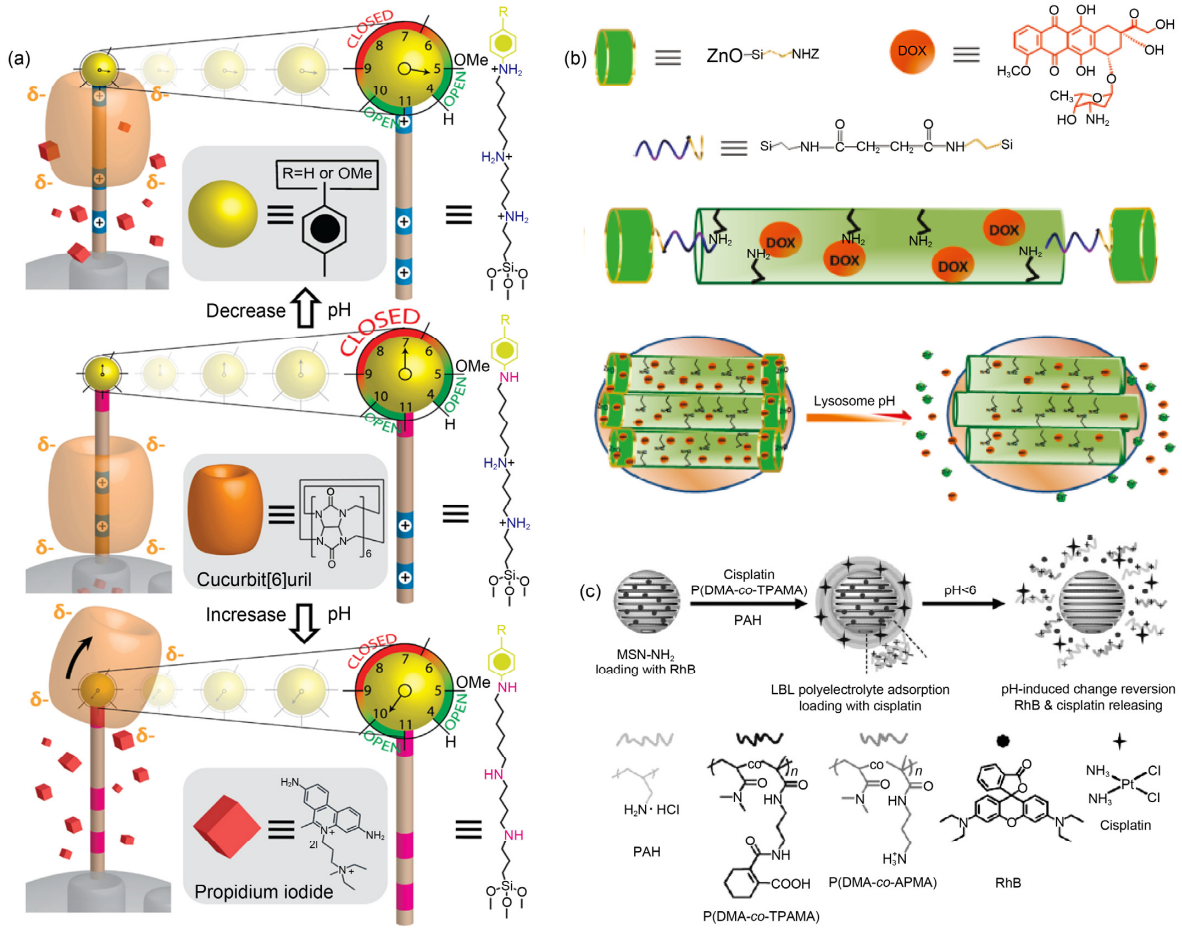


图 2 (网络版彩色)(a) 基于葫芦脲的双稳态轮烷 pH“时钟”型纳米阀门的设计[61]; (b) 基于酸可降解 ZnO 量子点构建的 pH 敏感纳米阀[62]; (c) pH 响应性层层自组装聚电解质多层膜-介孔硅药物控释系统[63]

Figure 2 (Color online) (a) Design of pH clock-operated mechanized nanovalve based on cucurbit uril[61]; (b) fabrication of pH-responsive nanovalve based on acidic dissolution of ZnO nanolids[62]; (c) pH-responsive drug delivery system of polyelectrolyte multilayer-coated mesoporous silica nanoparticles[63]

的Zn^{2+}能够诱导细胞内产生活性氧(ROS)而导致细胞凋亡. 因此, ZnO量子点不仅可以用作介孔硅载体的纳米阀、用来封堵孔口、防止药物过早释放, 还能在细胞内酸性条件下降解、将孔打开释放药物, 并且自身表现出诱导细胞凋亡的能力, 从而有效提高肿瘤治疗的效果. 随后, Che课题组[66]将酸可降解的金属-有机配位聚合物包裹于介孔硅表面, 实现抗肿瘤药物拓扑替康的pH响应控制释放.

另外, 将聚电解质通过物理吸附或共价键合到介孔硅表面也可制备pH刺激响应阀门[67~69]. Liu课题组[63]通过静电吸引层层自组装方式, 在介孔硅表面包裹酸可瓦解的聚电解质多层膜来调控顺铂及罗丹明的可控释放. 如图2(c)所示, 多层膜中的负电性聚电解质具有pH刺激响应电荷反转性能, 即环境pH由7.4转变到5~6时, 该聚电解质由初始的负电性转变为正电性, 进而导致聚电解质多层膜因电荷排斥作用而解体, 从而实现pH调控的药物释放. Hong等人[70]应用可逆加成-断裂链转移(RAFT)方法将丙烯酸单体聚合到介孔硅表面. 聚丙烯酸对环境pH非常敏感, 在较高pH条件下(pH>8.0)表现出良好的水溶性; 而当处于较低pH环境中时(pH<4.0), 溶解性大大降低、甚至形成沉淀, 因此在介孔硅表面形成的pH响应性聚丙烯酸层能够可逆控制纳米阀的开-闭. 实验结果证实降低环境pH, 药物释放速率显著加快.

1.2 温度响应型

与正常组织相比, 肿瘤组织微环境的另一个显著特点是其较高的局部组织温度[71~73]. 因此, 在介孔硅表面修饰温敏性材料, 可通过温度变化引发的热敏材料结构转变来调控介孔孔道的开-闭, 实现抗癌药物在肿瘤组织部位特异性释放. 2008年, Chung等人[74]将温敏性聚合物聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)(PNIPAAm)通过RAFT聚合修饰到介孔硅表面来调控客体分子的包载与释放. PNIPAAm是典型的温度敏感性聚合物, 当环境温度高于其低临界溶解温度(LCST)时, PNIPAAm分子链为疏水性的, 能够在介孔硅表面收缩聚集形成致密包裹层, 从而将药物封堵于介孔硅孔道中; 而当环境温度低于LCST时, PNIPAAm转变为亲水性柔顺链, 这种伸展的链构象能够使药物分子顺利从孔中扩散释放出来. Lin课题组[75]将聚(*N*-异丙基丙烯酰胺-*co*-甲基丙烯酸)(P(NIPAm-*co*-MAA))修饰于介孔硅纳米粒子表面及介孔孔壁上, 构建温度/pH双重刺激响应癌症诊疗多功能纳米体系. 当环境温度低于其LCST时, PNIPAAm为亲水性, 介孔硅孔道被伸展的分子链填充, 从而阻止了内载药物的释放; 而当环境温度高于其LCST时, PNIPAAm分子链为疏水性, 坍缩在孔壁及表面上, 孔道打开, 药物分子扩散出来.

2011年, Aznar等人[76]利用石蜡在特定温度下熔解的性质制备了温度响应型控释体系. 他们将十八烷基三甲氧基硅烷修饰到介孔硅表面, 单纯的烷基链不足以堵住纳米孔道, 但却能够与石蜡分子相互作用形成疏水层包覆到介孔硅表面封堵孔口. 当温度升高到熔点以上时, 石蜡溶化并从纳米粒子表面脱离, 从而将孔打开释放出包封的药物.

此外, Qu课题组[77]和Bein课题组[78]均报道了利用双螺旋DNA在特定熔融温度下解螺旋的性质构建核酸-介孔硅控制释放体系(图3). 他们将双螺旋DNA固定于介孔硅表面作为堵孔纳米阀, 封堵客体分子于介孔孔道中. 升高温度(>45℃)时, 双螺旋DNA散开而导致纳米阀结构破坏, 孔道打开. 类似地, Chang等人[79]将双螺旋寡聚核酸(dsDNA)或siRNAs修饰到介孔硅包覆的金纳米棒纳米粒子表面, 利用金纳米棒的近红外光热效应进一步提高温敏性载体的温度响应性, 实现药物及siRNA在特定时间及空间的精准释放.

1.3 还原响应型

大多数肿瘤细胞内谷胱甘肽(GSH)浓度比细胞外高100~1000倍(细胞外: ~2 μmol/L, 细胞内: ~10 mmol/L)[80,81], 这种细胞内外存在的氧化还原电位可被用作“纳米阀”的刺激响应信号, 调控介孔孔道的开启. 还原响应型纳米阀一般是通过在结构中引入

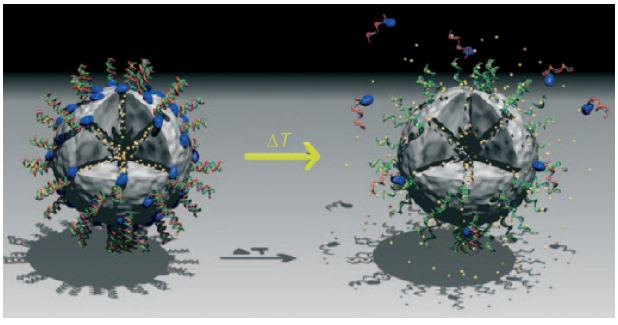


图 3 (网络版彩色)温度敏感型核酸-介孔硅控制释放体系[78]

Figure 3 (Color online) Thermal-responsive nucleic acid-mesoporous silica drug delivery system[78]

还原可断裂的二硫键来实现，当处于细胞外较低GSH浓度时，“纳米阀”稳定封堵于介孔硅孔口，一旦被内吞进入细胞后，二硫键在GSH等还原物质作用下断裂，导致“纳米阀”从介孔硅表面脱离，从而将孔打开释放出包封的药物.

基于此，许多研究工作已将无机纳米粒子“纳米阀”(如CdS[26], Fe_3O_4[82], Au[83]等)，通过含有二硫键的中间体共价连接到介孔硅表面，构建还原响应控释体系. 另外，通过二硫键引入大环分子化合物也被报道用于构建还原响应纳米阀. Kim等人[84]利用含二硫键的中间体通过点击化学的方式将β-环糊精固定于介孔硅表面，用于封堵孔道阻止药物分子扩散. 当载体进入细胞后，细胞内的还原性物质GSH会使二硫键断裂，β-环糊精从介孔硅表面脱离，药物被释放出来. 为了进一步提高载体性能，Lee课题组[85]将能够发生荧光共振能量转移(FRET)的分子对引入纳米阀中，用来实现对药物释放的实时监控. 如图4所示，首先将半胱氨酸通过羧基-氨基缩合修饰到氨基化介孔硅表面，在半胱氨酸的巯基端修饰金刚烷，而在其氮端修饰香豆素分子，最后通过环糊精与金刚烷的主客体作用引入异硫氰酸荧光素(FITC)标记的环糊精纳米阀封堵于介孔硅表面阻止药物扩散. 其中，香豆素与FITC分子产生的FRET作用可实时监控包载药物的释放，二硫还原敏感键可实现特异性还原响应控制释放. 当药物被封堵于介孔硅孔道中时，用405 nm光照射该载药系统，由于香豆素到荧光素的FRET效应只发出FITC在520 nm处的荧光；而当载体处于细胞内GSH还原条件下，FITC-环糊精因二硫键断裂而从介孔硅表面脱离，药物被释放出来；同时FRET效应被破坏，再次用405 nm光照射则只发出香豆素在450 nm的荧光，以此实现对药物释放的实时监控. 此外，Lee等人[86]将二硫键引入到可发生构象转变的Fmoc-CGGC多肽分子中，构建还原调控纳米阀. 该多肽阀门中多肽分子因C与C中的巯基氧化形成二硫敏感键而呈现折叠结构，能够有效封堵孔口. 在GSH等还原条件下，二硫键断裂，多肽分子则转变为不能有效封堵孔口的无规结构，从而开启阀门.

除此之外，介孔硅表面还可接枝高分子聚合物，将其通过含二硫键的小分子交联形成致密聚合物层来实现药物包载. 当二硫键在还原条件下断裂后，聚合物层变的松散而将孔打开，使得药物分子能够从孔中扩散出来. Feng课题组[87]通过片段缩合(RAFT)将*N*-羟基琥珀酰亚胺连接到介孔硅表面形成聚合物层，加入胱胺形成双硫交联的致密网络结构来阻止药物释放，并实现还原响应性控释. 类似的，Palanikumar等人[88]将正电性聚合物通过静电吸附作用包裹在载有抗癌药物阿霉素的介孔硅表面，随后引入含二硫键的小分子将包裹层交联，并在其表面引入RGD靶向肽. 该体系不仅能够特异性靶向癌细胞进行药物传递，还可进一步实现细胞内药物释放，提高肿瘤治疗效果.

1.4 生物、化学分子响应型

生物分子，如酶、葡萄糖、抗原和适配子等具有独特的生物活性和良好的生物相容性，许多响应型介孔硅纳米阀便是基于这些生物分子的特异性识别作用而构建的.

(ⅰ) 酶响应型. 由于病变组织较于正常组织常会存在一些过度表达的酶，为此，酶触释放是研究较为广泛的一类生物刺激. 其中，多肽是涉及生物体内

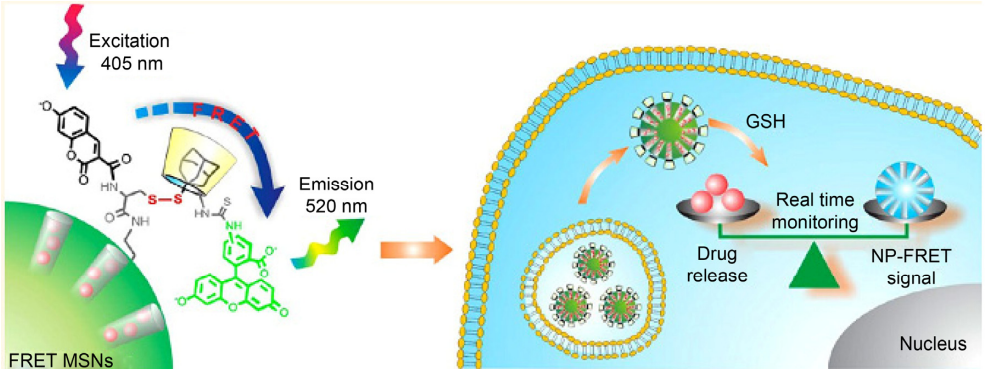


图 4 (网络版彩色)还原敏感型“纳米阀”用于可控药物释放及实时监测[85]

Figure 4 (Color online) Redox-responsive nanovalve for real-time monitoring of drug release[85]

各种细胞功能的生物活性物质，一些由特定氨基酸序列形成的多肽易被体内特定的蛋白酶水解，许多生物响应性载体便是基于酶可降解多肽构建的. 2010年，Heise课题组[89]率先在介孔硅表面利用固相合成技术修饰了Fmoc-Asp-Ala-Ala-Arg序列(图5(a)). Fmoc基团较大的空间体积及π-π堆叠相互作用可以有效封堵孔口. 当加入嗜热菌蛋白酶时，多肽序列中Ala-Ala间的酰胺键可被特异性切断而将Fmoc基团从纳米粒子表面脱除，进而将孔打开释放内载分子. 随后，Martínez-Máñez课题组[93]通过点击化学将一段可被蛋白水解酶特异性切断的十八肽修饰于介孔硅表面来合成酶调控的纳米阀. 结果表明，在没有酶时，该系统表现出良好的“零释放”性能，而加入酶时，内载荧光分子快速释放，表现出显著的酶诱导释放性能. 此外，他们还深入研究了糖类作为纳米阀封堵介孔硅孔道的酶触响应控制释放体系[94~96]，首先将乳糖修饰于介孔硅表面，发现其能够很好地封堵荧光分子于介孔孔道中，而在β-*D*-半乳糖苷酶存在下表现出良好的酶触释放性能. 随后，他们研究了一系列不同的糖类衍生物固定的介孔硅纳米载体在药物控释方面的性能，结果发现这些糖类封盖不仅能够有效封堵孔道，还能被胰酶或β-*D*-半乳糖苷酶水解而打开孔道、释放出包封药物. 同时，这些纳米阀因可被细胞内溶酶体酶水解而实现细胞内特异性酶触响应药物释放. 类似地，利用低聚半乳糖能够被衰老细胞中特有的β-半乳糖苷酶水解的性质可构建相应的半乳糖-介孔硅纳米载体，实现药物在衰老细胞中的特异性释放.

除此之外，Zink课题组[97]利用α-环糊精与三乙二醇形成的轮烷(其中三乙二醇末端酯联金刚烷)构建

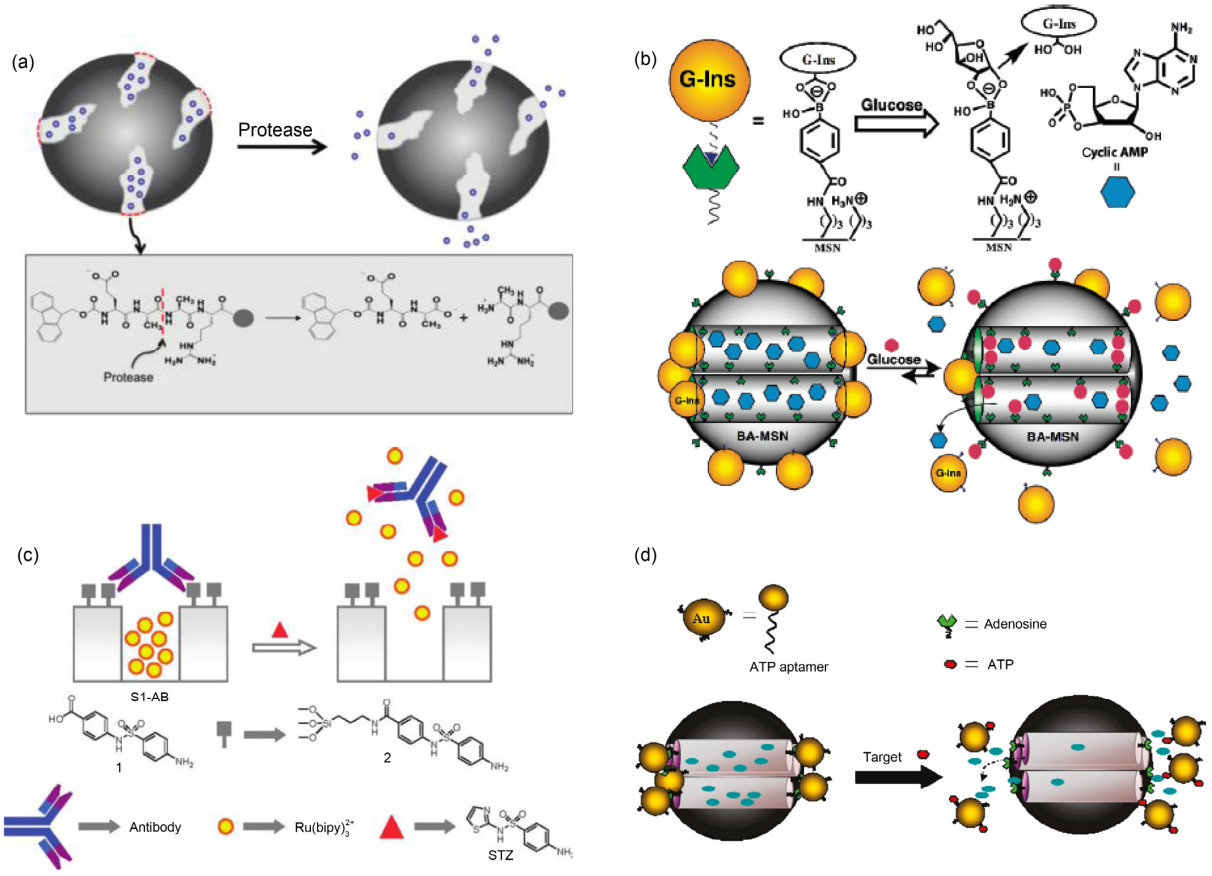


图 5 (网络版彩色)(a) 基于 Fmoc-Asp-Ala-Ala-Arg 构建的酶敏感纳米阀[89]; (b) 葡萄糖响应纳米载体用于胰岛素及 cAMP 的控制释放[90]; (c) 抗原响应型纳米阀[91]; (d) 基于核酸-适配子特异性相互作用的介孔硅控释体系[92]

Figure 5 (Color online) (a) Design of enzyme-responsive nanovalve based on Fmoc-Asp-Ala-Ala-Arg peptide[89]; (b) glucose-responsive nanodevice for controlled release of insulin and cyclic AMP[90]; (c) antigen-responsive nanovalve[91]; (d) fabrication of mesoporous silica nanocontainer based on nucleic acid-aptamer specific interaction[92]

了新型的酶响应“冒顶扣带”纳米阀. 正常生理条件下, 由于金刚烷的封堵作用, 环糊精稳定穿于三乙二醇链上; 而当加入猪肝酯酶后, 金刚烷酯键特异性水解导致“冒顶扣带”脱除, 从而使环糊精从三乙二醇上脱落, 实现酶介导的阀门开启. Mas等人[98]则在二乙烯三胺基丙基三甲氧基硅烷修饰的介孔硅表面通过静电吸附作用引入三磷酸腺苷(ATP)分子堵孔. ATP在碱性磷酸酶存在下水解而将孔打开释放药物. 此外, Bein课题组[99]构建了基于生物素(Biotin)-亲和素(Avidin)相互作用的蛋白酶响应控制释放体系. Biotin-Avidin相互作用是自然界中发现的最强非共价相互作用, 其形成的巨大三维结构复合物能够有效封堵介孔硅孔道, 阻止药物分子扩散. 在胰蛋白酶作用下, Avidin被特异性水解, 进而开启孔道阀门, 释放药物. Qian等人[100]报道了一种端粒酶响应介孔硅释放体系. 该体系中DNA包封的介孔硅纳米粒子用作荧光探针, 介孔硅孔道内壁修饰有荧光猝灭剂(BHQ), 用于猝灭孔道内包载的荧光素客体分子的荧光. 在细胞内端粒酶及脱氧核糖核苷三磷酸(dNTPs)存在下, 用作阀门的DNA链延长一段与自身序列互补的重复序列, 导致DNA阀门因自身互补形成双链而从介孔硅表面脱离, 释放荧光分子. 通过监控从介孔硅内释放出的荧光素的荧光, 可有效检测细胞内端粒酶活性的. 此外, 酶响应聚合物也可固定于介孔硅表面以实现生物响应药物传递. Singh等人[101]将基质金属蛋白酶(MMP)底物肽引入到包裹于介孔硅表面的聚合物分子中用于构建酶敏感控制释放体系. 该纳米载体不仅表现出体内循环时间长及生物稳定性好的优势, 还能在肿瘤位点MMP刺激下定点释放抗肿瘤药物阿霉素, 达到特异性杀死肿瘤细胞的目的.

(ⅱ) 葡萄糖响应型. 葡萄糖响应型纳米阀门一般是通过竞争置换机制来调控阀门的开-闭. Zhao等人[90]开发了葡萄糖响应介孔硅双重药物传送系统用于胰岛素和环磷酸腺苷(cAMP)的精确控制释放(图5(b)). 他们将葡萄糖酸改性的胰岛素(G-Ins)蛋白通过可逆共价硼酸酯键固定在4-羧基苯硼酸修饰的介孔硅表面, 并作为封盖将cAMP封堵于介孔硅孔道内. 由于苯硼酸与糖类的邻二醇相互作用形成的环酯比与无环二醇作用形成的酯更稳定, 在糖类(如葡萄糖)存在的条件下, G-Ins被竞争置换下来将孔道打开, 同时也使cAMP从介孔中释放出来. 这种双重释放系统(有效释放胰岛素和cAMP)的设计具有良好生物相容性, 并可在细胞内有效运作, 为胰岛素自我调节释放及协同治疗糖尿病提供了新的思路. Kim课题组[102]则用β-环糊精封堵苯硼酸修饰的介孔硅用于对钙黄绿素的可控释放. 由于苯硼酸与糖的相互作用强于其与β-环糊精的作用, 为此, 加入糖便可将环糊精替换下来, 从而有效释放钙黄绿素. 2012年, Chen等人[103]基于酶与其底物的相互作用, 将葡萄糖氧化酶(GOD)抑制剂*D*-(+)-葡萄糖胺修饰于介孔硅表面构建了葡萄糖响应竞争性控制释放体系. 葡萄糖酶与*D*-(+)-葡萄糖胺相互作用形成的复合物可有效阻挡内载分子向外扩散, 而葡萄糖与GOD的酶-底物高度有效的结合会使GOD因竞争作用从介孔硅表面脱除并释放包封的客体分子. 2013年, Wu等人[104]利用甘露糖与伴刀豆球蛋白(Con A)在钙、锰离子存在下特异性结合来封堵介孔硅孔道, 构建葡萄糖/pH双响应型控释系统. 此系统中, Con A四聚体纳米阀不仅能够在肿瘤或者炎症组织酸性条件下解离为二聚体和单体而开启, 还可在较高血糖浓度下因葡萄糖与Con A的竞争结合使阀门打开, 触发药物释放.

(ⅲ) 抗原响应型. 抗体-抗原特异性结合相互作用也可用于构建刺激响应性纳米阀门. Climent等人[91]通过半抗原与抗体的特异性识别相互作用, 在固定有半抗原的介孔硅表面引入抗体纳米阀, 形成纳米级封盖封堵介孔硅孔道(图5(c)). 在没有抗原时, 该纳米载体表现出良好的“零释放”特性; 当与抗体具有更高亲和力的抗原存在时, 便会与半抗原发生竞争而将介孔硅表面的抗体选择性替换下来, 在加入抗原5 h后, 约有80%的客体分子被释放出来.

(ⅳ) 适配子-靶物质响应型. 适配子是一类能够与特定靶物质进行高亲和性、特异性结合的单链寡聚核苷酸(DNA或RNA)[105]. 相比于抗体, 适配子更容易获得, 且其稳定性好、不易变性、易于功能化修饰. 为此, 适配子-靶物质特异性结合的这种作用已被广泛应用于生物分析、生物技术和纳米科技, 一些基于适配子-靶物质相互作用的控制响应释放体系也应运而生. 2010年, Martínez-Máñez课题组[106]将一段带负电的寡核苷酸(O1)与氨基化介孔硅纳米粒子相互作用, 通过静电吸附形成寡聚核苷酸封盖的介孔硅纳米储存器. 当另外一段与O1高度互补的核酸序列(O2)存在时, O1与O2特异性结合使O1从介孔硅表面剥离下来, 将孔道打开, 释放包载药物. Zhu等人[92]构建了一种新型的ATP-靶相互作用的智能纳米

系统(图5(d)). 他们将ATP衍生物固定于MSN表面，引入ATP适配子修饰的金纳米粒子作为纳米阀，通过适配子与ATP衍生物特异性识别作用封堵介孔硅孔道. 然而，外加的ATP分子能够与金纳米粒子表面ATP适配子进行更高亲和力的结合，导致金纳米粒子由于强竞争取代作用而从介孔硅表面脱除，从而打开孔道释放药物. 类似地，Özalp和Schäfer[107]利用这种ATP-适配子相互作用构建了适配子纳米阀门，用于可逆控制介孔硅孔道的开-闭.

（V）化学分子响应型. 2010年，Liu等人[108]报道了一种通过化学分子信号刺激调控纳米阀门开启的控制释放体系，将三甲基胺修饰于金纳米粒子表面制得带正电的纳米颗粒，通过静电吸附作用封堵于负电性介孔硅表面. 当加入能够与三甲基胺具有高亲和力的空穴配体时，金纳米粒子表面的正电性被屏蔽，导致金纳米粒子从介孔硅表面脱离而将孔打开. 在之前Kim课题组[86]报道的多肽构象转变纳米阀门中，所引入的Fmoc-CGGC多肽序列在正常条件下是无规构象，不能有效封堵孔口，只有在Zn^{2+}存在下，通过螯合作用将多肽分子折叠回来才能有效封堵介孔硅孔道. 而当Zn^{2+}在乙二胺四乙酸二钠(EDTA)存在下被清除时，多肽分子因使其回折的作用力被破坏而重新转变为无规构象，从而实现化学刺激调控的药物释放.

1.5 光响应型

除了利用肿瘤组织/细胞微环境的特性来构建智能响应纳米载体外，外源性刺激(如光、磁、超声、热等)由于具有更好的时空可控性而被广泛用作智能响应的刺激信号. 光响应介孔硅“纳米阀”是利用光响应基团在特定波长光照下发生断裂或异构，导致封堵基团从介孔硅表面离去来实现包封药物的释放. 目前，应用于介孔硅控释体系的光响应型“纳米阀”主要有偶氮苯衍生物类、香豆素衍生物类、邻硝基苄基衍生物类.

偶氮苯存在顺式、反式2种异构体. 在可见光条件下，偶氮苯为反式结构，与环糊精超分子作用力较强，可以形成稳定络合物；而当受到紫外光照射时，则变为顺式结构，同环糊精作用极弱，导致络合物解离[109,110]. 这种可逆光致异构转变已被广泛应用于光刺激响应载体中. 基于此，Zink课题组[111]率先报道了基于环糊精-偶氮苯光响应介孔硅“纳米阀”. 他们将芘分子标记的环糊精通过主客体超分子作用力封堵于修饰有偶氮苯的介孔硅表面，包封荧光分子于孔道中. 通过测定紫外光激发下溶液中芘与介孔硅中包载的罗丹明分子的荧光强度，验证了该系统的光响应释放过程. 随后，Zhao课题组[112]进一步构建了一种新型光响应轮烷滑动纳米阀. 如图6(a)所示，他们将一段含偶氮苯且末端以萘二磺酸为塞子的杆与β-环糊精形成的轮烷固定于介孔硅表面. 其中，萘二磺酸基团的封端作用能够阻止β-环糊精从分子杆上脱落，偶氮苯光致顺反异构会使其在杆上来回滑动：紫外光照射下，光异构为顺式的偶氮苯与环糊精作用很弱，导致环糊精处于与硅孔较近的三唑/乙烯醇基团位置，有效封堵硅孔；可见光照射下，转变为反式结构的偶氮苯与环糊精作用力强，使得环糊精滑动至与介孔硅较远的距离，从而使阀门开启，实现光响应的可控释放. 随后，Zink课题组[115]用金刚烷作为封端塞子构建了类似的可逆滑动纳米阀门，并研究了其对不同尺寸的药物分子的载控能力. 此外，通过偶氮苯修饰制备的光响应物质也可用于构建光刺激响应载体. Yuan等人[116]利用偶氮苯修饰的核酸构建了光刺激响应DNA双链“纳米阀”. 其中，反式偶氮苯分子呈平面型结构，能够顺利插入DNA相邻的碱基对而不破坏DNA双链的稳定结构；顺式偶氮苯较大的空间位阻可破坏DNA双链间碱基配对作用而导致双链不稳定解离. DNA双链的杂化与解离可通过不同波长光照改变偶氮苯构型来实现，从而可逆调控阀门的开关状态.

香豆素衍生物对光刺激响应快，既可被能量较高的紫外单光子激发，也可以被穿透性较好的近红外双光子激发. 另外，香豆素类衍生物本身被激发所发出的荧光可用于生物成像，这些特点使其更适合应用在生物医用领域[117,118]. 2003年，Fujiwara课题组[24,25]首次利用光控可逆调节香豆素衍生物分子间的二聚实现有机分子在介孔硅内的包裹、储存和释放. 2013年，Zink课题组[113]利用光可断裂的香豆素衍生物合成了双光子响应“冒顶扣带”纳米阀(图6(b)). 他们将光可切断的香豆素分子共价接于介孔硅表面，大环分子环糊精与香豆素通过非共价作用封堵孔道. 这种香豆素衍生物可在376 nm单光子或者800 nm双光子激发下断裂，导致环糊精封盖与内载分子同时释放.

邻硝基苄基是一类常用的光响应保护基团，能

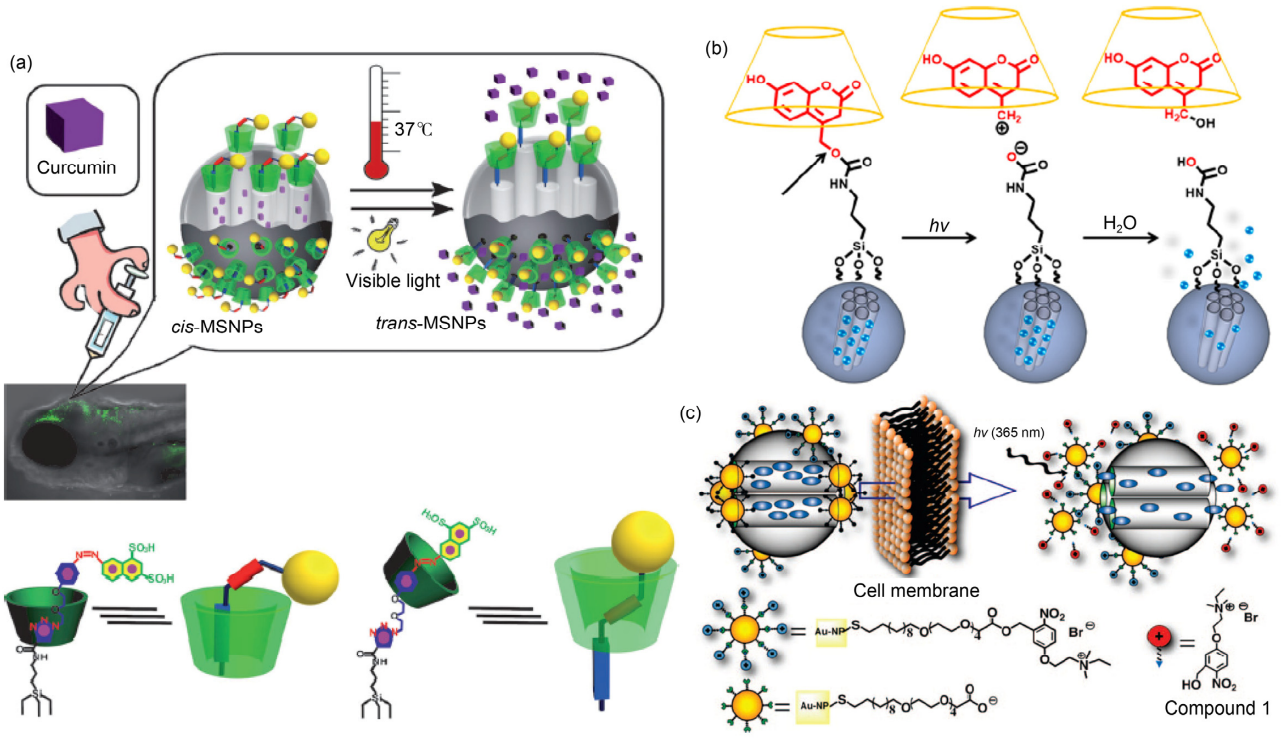


图 6 (网络版彩色)(a) 基于环糊精-偶氮苯构建的光响应滑动纳米阀[112]; (b) 基于光可断裂香豆素衍生物合成的"冒顶扣带"纳米阀[113]; (c) 基于光敏感邻硝基苄基衍生物构建的纳米金-介孔硅光控释放体系[114]

Figure 6 (Color online) (a) Photo-responsive nanovalve based on cyclodextrin-azobenzene rotaxane[112]; (b) preparation of snap-top nanovalve based on photo-cleavable coumarin derivative[113]; (c) gold-capped mesoporous silica nanoparticles for photo-controlled drug release based on photo-responsive *o*-nitrobenzyl derivative[114]

够在紫外光照射下发生断裂. Lin课题组[114]报道了基于金纳米颗粒的光敏感"纳米阀"(图6(c)). 他们利用硫代癸烷基-四乙二醇酯-二甲基苄基乙基硝基溴化胺(TUNA)修饰制得表面带有正电荷的金纳米粒子, 通过静电吸附作用封堵于带负电的介孔硅孔道外. 在紫外光照射下, TUNA光裂解为硫代癸烷基-四乙二醇羧酸盐(TUEC), 使得金纳米粒子表面转变为负电性, 从而导致其由于电荷排斥作用从介孔硅表面脱离, 释放客体分子. 同时, TUNA分子能够有效促进介孔硅纳米粒子被细胞内吞, 能够实现药物分子在细胞内的可控释放. 此外, Kim课题组[119]将β-环糊精通过一段含光响应基团邻硝基苄酯的中间体连接在介孔硅表面作为门控开关. 紫外光照射下, 邻硝基苯酯与介孔硅间的化学键断裂, 导致环糊精脱落, 孔道打开.

1.6 磁响应型

外加磁场不仅可以将载药纳米粒子准确定位到病灶组织, 还可以作为外部刺激来触发药物分子从运载体系中释放, 提高靶区药物浓度, 并减轻对正常组织的损伤. 此外, 这种非侵入性或者远程控制电磁效应对人体危害小, 并能够避免体内环境的影响, 更适用于生物体内的药物传递. 2011年, Chen等人[54]构建了基于超顺磁性Fe_3O_4纳米阀的介孔硅运载体系, 将2,3-二巯基琥珀酸修饰的超顺磁性纳米粒子通过酰胺化共价连接到包载有药物分子的氨基化介孔硅表面, 用于阻止药物分子扩散. 在外部磁场触发下, Fe_3O_4纳米塞因化学键的断裂而被除去, 导致药物喜树碱(CPT)的快速释放. 体系中的Fe_3O_4纳米粒子既可作为封盖防止药物泄漏, 还是很好的磁共振成像造影剂. 同时, 细胞内磁触发释放的抗癌药物可用于癌症治疗, 负载的荧光分子FITC可用于荧光生物成像. 这种多功能集于一身的纳米载体在癌症诊疗中具有潜在的应用前景.

除单纯磁触发响应外, 超顺磁纳米粒子在交变磁场作用下吸收热量产生的热能也可用于药物控释, 还可发挥其热疗效能实现协同治疗. 2012年, Zink课题组[36]将Fe_3O_4纳米粒子掺杂到PNIPAAM修饰的介

孔硅表面，利用Fe_3O_4在交变磁场下产生的热能调控聚合物链构象转变，实现运载物质的可控释放．随后，Vallet-Regí课题组[120]利用DNA双链在其熔融温度以上解链的性质，构建了磁热触发刺激响应介孔硅药物输送系统(图7)．该系统中，他们用修饰有核酸互补链的超顺磁氧化铁纳米粒子与寡核苷酸修饰的介孔硅纳米粒子相互作用，利用寡核苷酸与其互补链杂化形成稳定双螺旋结构封堵硅孔．在外部交变磁场作用下，磁氧化铁纳米粒子吸收热量使温度升高，一旦温度达到47℃，DNA双链解体使孔道打开，释放装载的荧光素分子．该磁性响应是可逆的，即温度升高时触发荧光素释放，而当温度稳定后荧光素释放受到阻碍，同时能够结合磁热效应治疗癌症，实现肿瘤联合治疗．

1.7 多重刺激响应型

相较于传统单一刺激，双重或多重控释响应系统因其更高的灵敏性而受到广泛关注．由于多种环境差异性因素同时存在于病变部位与正常组织间，因此，设计能同时对2种或2种以上外界刺激产生响应的载体能够弥补单一环境响应载体的不足，实现对疾病的综合化治疗．2009年，Liu等人[121]开发了一种基于环糊精超分子化学的多重响应聚合物阀门，将修饰有β-环糊精的柔顺聚合物链固定于介孔硅表面，并在偶氮苯二聚桥连体下形成网状聚合物包裹层，阻止药物分子扩散．该阀门系统可在3种触发下打开：(1) 紫外光照条件下，偶氮苯翻转，环糊精-偶氮苯轮烷结构解体孔道打开；(2) 当外加α-环糊精时，偶氮苯二聚桥连体被竞争置换下来使聚合物网状结构破坏而将孔道打开；(3) 在还原条件下，连接β-环糊精的二硫键断裂，交联分子脱落实现还原响应开启．Du课题组[122,123]则利用DNA双螺旋结构在特定酶及温度升高条件下被破坏的性质，通过引入二硫键构建了核酸-介孔硅三重响应控释体系．此外，Zink课题组[124]基于环糊精超分子化学构建了pH/还原双重敏感纳米阀，用于程序性控制2种不同大小分子的释放．如图8所示，他们用含二硫键的中间体将环糊精共价连接于介孔硅表面．大环分子环糊精可有效封堵较大尺寸分子扩散，但尺寸较小的分子依然能够通过其内腔自由扩散．因此进一步选用甲基橙作为

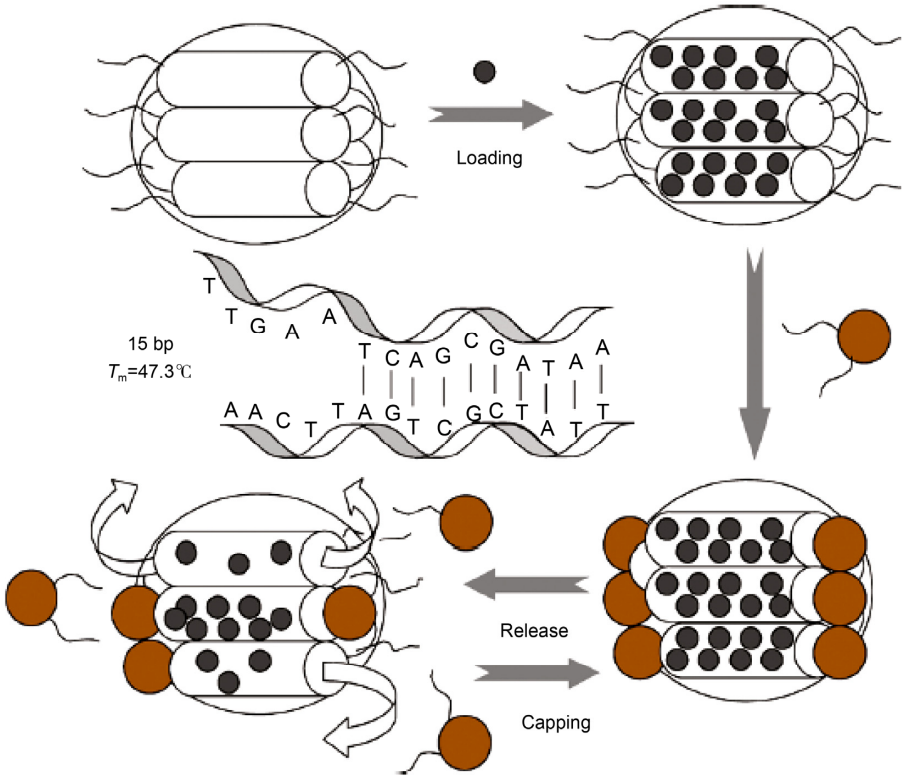


图 7 (网络版彩色)磁热响应型介孔硅控制释放体系[120]

Figure 7 (Color online) Magnetic-responsive mesoporous silica nanoparticle based drug delivery system[120]

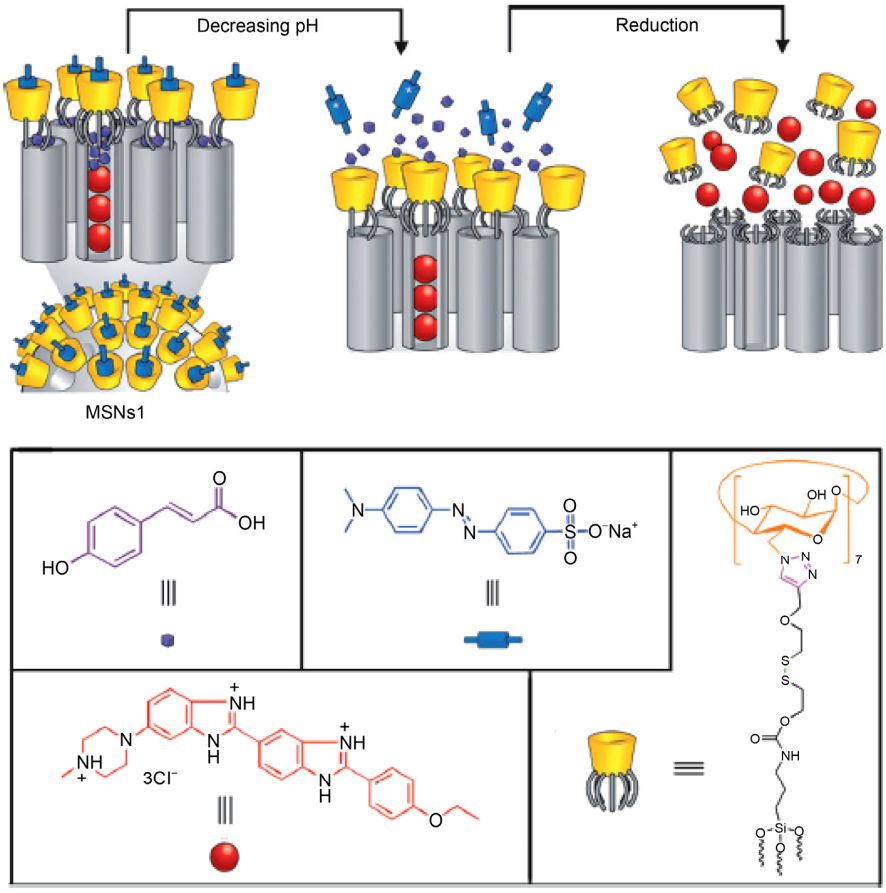


图 8 (网络版彩色)pH/还原双重敏感纳米阀的构建及对不同尺寸大小药物分子的可控释放[124]

Figure 8 (Color online) Design of pH/redox dual-responsive nanovalve and the controlled release of size-selected cargos[124]

塞子插入环糊精内腔阻止小尺寸药物向外扩散. 这种双重响应阀门可以分别控制不同大小分子的释放: 在偏酸性条件下, 甲基橙因质子化与环糊精作用减弱而脱离, 释放小尺寸药物; 进一步在还原条件下双硫断裂, 环糊精从介孔硅表面离去, 释放较大尺寸药物. 这种载体为肿瘤联合治疗中智能递进释放不同药物提供了新的平台.

上述几种多重响应控释系统能够在某种方式独立作用下将孔打开释放运载药物. 随后, 科学家们设计了一类具有良好控释效果的逻辑门控开关, 它并不依赖于病变组织固有的刺激, 而是通过感受器控制单元(control unit)将环境中某种信号(input)转变为新的刺激因素, 在此新生刺激信号触发下导致阀门开启(output)(图9(a))[125]. 例如, He等人[126]通过引入光诱导的氢氧根离子发射器设计了一种基于i-motif DNA阀门的控制释放体系. i-motif DNA是一种四链构型DNA, 能够有效封堵介孔硅孔道, 而其在pH升高时解链为单链结构可实现阀门开启. 然而一般病变组织(如癌症、炎症部位)微环境偏酸性, 不能实现i-motif DNA链构象转变. 该体系中, i-motif DNA封堵的介孔硅中不仅包封客体分子, 其孔壁还修饰了羟基孔雀石绿(MGCB). MGCB在紫外光照射解离产生氢氧根离子, 导致溶液pH升高, 而在黑暗条件下, 能够再度结合周围氢氧根离子, 使溶液的pH降低. 这种光调控pH的变化使得DNA在四链与单链间反复变化, 从而可逆调控介孔孔道的开-闭. 此外, Zink课题组[127]利用光酸在光激发下发生质子转移设计了光调控pH响应型智能载体. 2014年, Díez等人[125]进一步构建了一种新型的两面性纳米金-介孔硅控释体系(图9(b)). 其中, 表面修饰有葡萄糖氧化酶和酯酶的金纳米粒子用作控制单元, 与pH响应介孔硅运载系统相连形成逻辑门控系统. 当酶底物葡萄糖、丁酸乙酯、或2种输入信号同时存在下, 在金纳米粒子表面发生酶-底物水解反应导致周围pH降低, 进一步

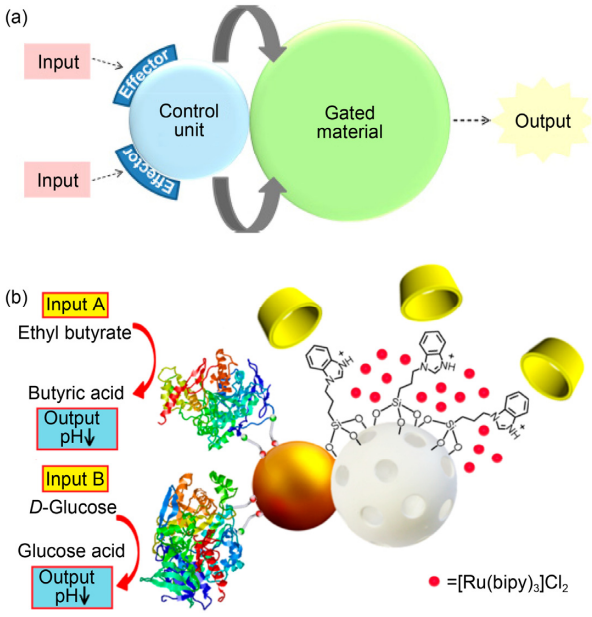


图 9 (网络版彩色)(a) 逻辑门控开关原理; (b) 构建于两面性纳米金-介孔硅纳米粒子的逻辑门控开关的设计[125]

Figure 9 (Color online) (a) The mechanism of logic gate; (b) towards the design of logic gate on janus-type gold-mesoporous silica nanoparticles[125]

触发介孔硅pH响应纳米阀门开启、释放药物.

2 多功能修饰的介孔硅纳米粒子

纳米载体在传递过程中需要克服多种生理屏障: (1) 载体在血液循环过程中需保持物理化学稳定, 不被体内防御系统清除, 能够顺利穿透肿瘤血管进入肿瘤组织; (2) 载体在肿瘤组织中富集, 特异性识别并黏附于肿瘤细胞表面; (3) 载体被特定细胞摄取, 并在细胞质中释放药物/基因; (4) 治疗剂到达靶位点作用并发挥疗效.

此外, 大多数的纳米载体在到达肿瘤组织或细胞质中便会被刺激信号触发而释放药物/基因. 然而, 基因或大多数抗癌药物的最终目的地是特定的细胞器. 众所周知, 细胞核是整个细胞的"心脏", 它储存着大量的遗传信息并控制遗传信息的转录翻译过程, 因此成为许多抗癌制剂的靶点. 例如, 基因治疗的目的在于将治疗基因传递入靶细胞核用以矫正有缺陷的基因、抑制有害基因的表达、弥补基因缺失等, 从而达到治疗的目的[128]. 此外, 一些抗癌化疗药物, 如阿霉素也需要在细胞核内发生作用[129]. 除此之外, 线粒体作为细胞的"能量工厂"调控着细胞存活、繁殖、程序性死亡的多种过程. 特异性破坏线粒体将导致细胞彻底死亡, 为此线粒体也成为许多治疗剂的作用靶点[130]. 由此可见, 只有将药物/基因传递至靶位点才能极大程度地发挥其治疗效果.

为克服以上多重生理障碍达到理想的治疗效果, 纳米载体必须能保证较高的稳定性, 紧密包载药物, 使其在到达靶部位前实现"零释放", 以减小因药物泄露而产生的对正常组织的毒副作用, 同时还需要能够特异性识别靶向肿瘤组织、细胞及细胞器, 并在靶位点特异性刺激下触发药物/基因释放. 为达到这些要求, 通常需要对介孔硅纳米粒子进行多功能化修饰. 介孔硅表面富含OH-活性基团, 易进行特定生物和化学修饰, 这为构建多功能纳米载体提供了保障(图10).

2.1 "隐身"保护层修饰

纳米载体进入机体后存在广泛的蛋白吸附, 身体防御机制将其视作外来物而通过免疫系统将其快速清除. 为了延长载体在血液中循环时间, "隐身"保护层修饰赋予载体的隐形能力可大大减少纳米颗粒与血液中蛋白质或巨噬细胞的非特异性结合, 提高其在肿瘤部位的富集. 聚乙二醇(PEG)官能化已被视作一种为载体提供"隐形"属性的有效方法, 其隐形能力归因于其分子链密度及构象对血液蛋白及巨噬细胞造成的空间位阻排斥作用[132]. 纳米粒子表面PEG链分子量大小、构象及密度是影响其隐形能力的关键因素. 因此, 寻求最佳分子量及密度的PEG分子修饰成为减小纳米粒子非特异性蛋白吸附的关键. He等人[133]将不同分子量大小的PEG按不同的接枝密度修饰于介孔硅表面来研究其对血清蛋白(HSA)吸附的影响. 结果发现, 使用PEG修饰的分子量不能低于10 k, 且分子量为10~20 k的PEG在修饰密度分别为0.75%及0.075%(质量百分比)条件下, 能够达到最佳的抗蛋白吸附效果. 在最佳抗蛋白吸附条件下, PEG化介孔硅被THP-1巨噬细胞吞噬量很小, 且其与人红细胞的溶血作用很低, 验证了PEG化对介孔硅产生的有效隐形作用.

此外, 具有亲水阴、阳离子基团的两性离子聚合物也被广泛用于阻抗非特异性蛋白吸附[134,135]. 相比于PEG, 两性离子聚合物具有更高的稳定性, 此外, 其分子链中含有的大量功能基(–COOH, $–NH_2$)有助于进一步修饰多种生物分子. Zhu等人[136]在介孔硅表面共价接枝聚羧基内铵盐, 发现其巨噬细胞摄取量明显低于未修饰的纳米粒子, 通过引入cRGD靶向肽,

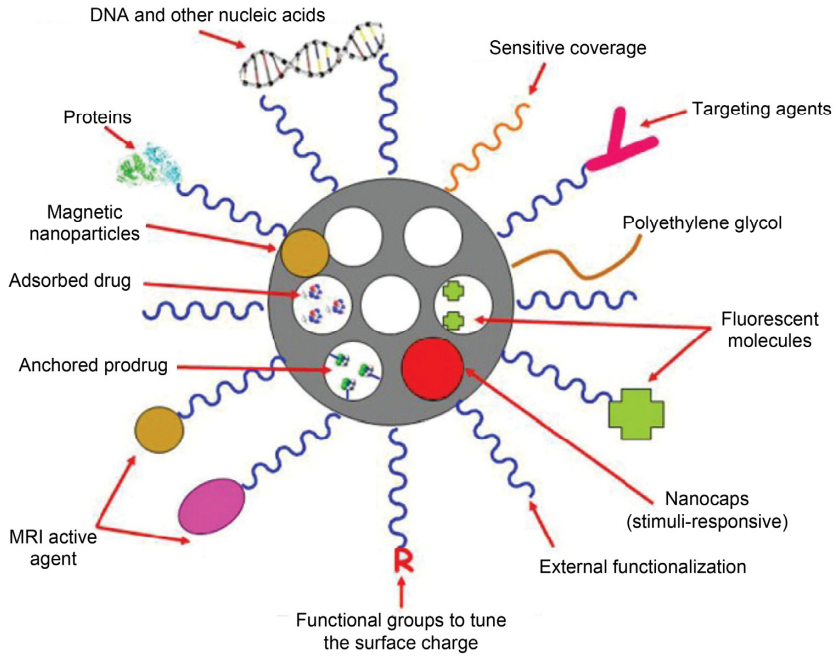


图 10 (网络版彩色)介孔硅纳米粒子多功能化修饰[131]

Figure 10 (Color online) Multifunctionality of mesoporous silica nanoparticles[131]

可进一步实现肿瘤细胞特异性靶向传递.

2.2 “靶向”功能修饰

将抗癌制剂选择性定位在目标位置并发挥作用在癌症治疗中尤其重要. 纳米载体可利用其表面电荷及亲疏水性等通过肿瘤组织的增强渗透/滞留作用(EPR效应)被动靶向富集到肿瘤组织, 还可以通过表面修饰生物靶向分子, 如抗体、适体、叶酸(FA)、转铁蛋白、多肽等, 主动靶向到细胞表面过度表达相应受体的肿瘤细胞, 将药物准确送入靶细胞中. 研究发现, 叶酸受体在多种癌细胞(如卵巢癌、子宫内膜癌、结肠直肠癌、乳腺癌、肺癌、肾细胞癌等)表面过度表达[137~139]. 肿瘤细胞与正常细胞间的这种显著区别使得叶酸成为极具吸引力的靶向配体. Tamanoi课题组[140,141]对比研究了叶酸修饰介孔硅(FA-MSN)与无靶向MSN在体内的分布情况以及肿瘤抑制效果. 结果发现, 纳米粒子表面修饰叶酸后, 能够特异性靶向进入叶酸受体过度表达的SK-BR-3细胞中, 而在无叶酸受体过表达的MCF-7细胞中吞噬量明显较少. 利用此靶向载体运载抗肿瘤药物喜树碱(CPT), 能够将CPT有效运载至荷瘤小鼠体内肿瘤组织部位, 并能够显著抑制肿瘤生长. Zhao课题组[142,143]在还原响应β-环糊精-介孔硅纳米载体表面进行了进一步功能化修饰, 通过引入PEG及叶酸靶分子使载药纳米粒子在提高稳定性的同时能够实现肿瘤靶向药物传递. Mou课题组[144]利用单克隆抗体特异性识别细胞表面过表达的抗原, 研究发现抗体修饰的MSN可通过受体介导的内吞作用靶向进入BT-474乳腺癌细胞, 并从内涵体中逃逸进入细胞质. Zhang课题组[145]将一段含RGD重复序列的多肽通过二硫键接于介孔硅表面用作纳米阀门, 将药物靶向释放到$\alpha_v\beta_3$整合素过表达的神经胶质瘤(U87 MG)细胞中. Ashley等人[146]构建了一种新型的模拟原始细胞结构的介孔硅-脂质双层多功能纳米载体. 其中, 介孔硅内部大的孔体积能够有效包封客体分子, 而脂质双层不仅能够提高纳米粒子的稳定性, 还能作为模板修饰多种生物分子, 如在运载有siRNA治疗基因的介孔硅-脂质双层多功能纳米粒子表面修饰靶向肽(SP94)及溶酶体融合肽(H5WYG)可以克服基因运载中的多重生理障碍, 实现肿瘤特异性靶向、促进内涵体/溶酶体逃逸, 并最终运载基因到肿瘤细胞质中实现基因表达, 从而有效抑制细胞生长、诱导细胞凋亡.

纳米粒子表面电性对其在体内循环有着重要的影响. 正电性的纳米粒子容易吸附蛋白分子而发生聚集, 并由于与负电性细胞膜具有较高亲和力而容易被机体快速清除. 相对而言, 负电性的载体则表现

出较长的血液循环时间[147,148]. 基于此, Chen等人[149]在氨基化MSN表面通过静电吸附作用包裹聚丙烯酸(PAA)分子实现药物封堵, 并用来屏蔽正常细胞的非特异性吞噬. 在pH~5.5的酸性条件下, PAA因氢键断裂而从纳米粒子表面脱离. 纳米粒子由负电性转变为正电性, 而后经由负电性细胞膜内吞进入细胞, 实现肿瘤特异性靶向. Shi课题组[150,151]深入研究了表面经多肽类生物靶向分子修饰的MSN对肿瘤特异性药物传递的作用. 他们将具有核定位功能的多肽序列(TAT肽)修饰于不同尺寸的MSN表面, 结果发现该功能化修饰能够带动小尺寸硅纳米粒子(<50 nm)顺利进入细胞核, 并将抗癌药物DOX传递至细胞核内. 这种将抗癌药物直接递送至核区作用位点的方式大大降低了药物的毒副作用, 提高了药物对肿瘤细胞的杀伤能力, 同时在克服肿瘤细胞的多药耐药性方面体现出显著优势. 在此基础上, 他们在该纳米载体表面进一步引入RGD肿瘤归巢肽, 在实现肿瘤脉管靶向及细胞靶向的同时, 进一步实现核靶向药物传递[152,153]. 与传统单重靶向载体相比, 这种逐步递进靶向药物输送模式可显著增加药物在核内的富集量, 有效地抑制了肿瘤生长(图11).

2013年, Zhang等人[154]报道了一种集多重功能于一身的信封型介孔硅基纳米载体(MEMSN)用于肿瘤触发靶向药物传递. 如图12所示, 他们用β-环糊精修饰的介孔硅构建还原敏感型药物控释系统, 再分别引入与环糊精发生主客体相互作用的金刚烷(Ad)客体分子、RGD靶向基团、MMP底物肽PLGVR、聚阴离子聚天冬氨酸(PASP)“隐身”保护层. PASP负电保护层可屏蔽正常细胞对载体的吞噬; 一旦到达MMP高表达的肿瘤位点, PLGVR即被切断导致“隐身”保护层脱离露出RGD靶向肽; 载体经受体介导的内吞作用进入肿瘤细胞, 并在细胞内GSH还原作用下将孔打开, 释放抗癌药物. 该类具有肿瘤触发靶向性能的多功能信封型介孔硅纳米药物控释系统实现了肿瘤识别和治疗的复合功能.

3 结语

作为新一代具有良好生物化学特性的无机纳米载体, MSN能够通过表面化学修饰, 实现体内长循环、智能可控及靶向传递等多重功能. 本文详细介绍了MSN作为药物控释载体的多种不同响应类型, 包括pH、温度、还原、生物化学分子、光、磁及多重刺激等. 其中, 研究较为广泛的是内源刺激(如pH、温度、生物分子等)响应型介孔硅载体. 然而, 内源刺

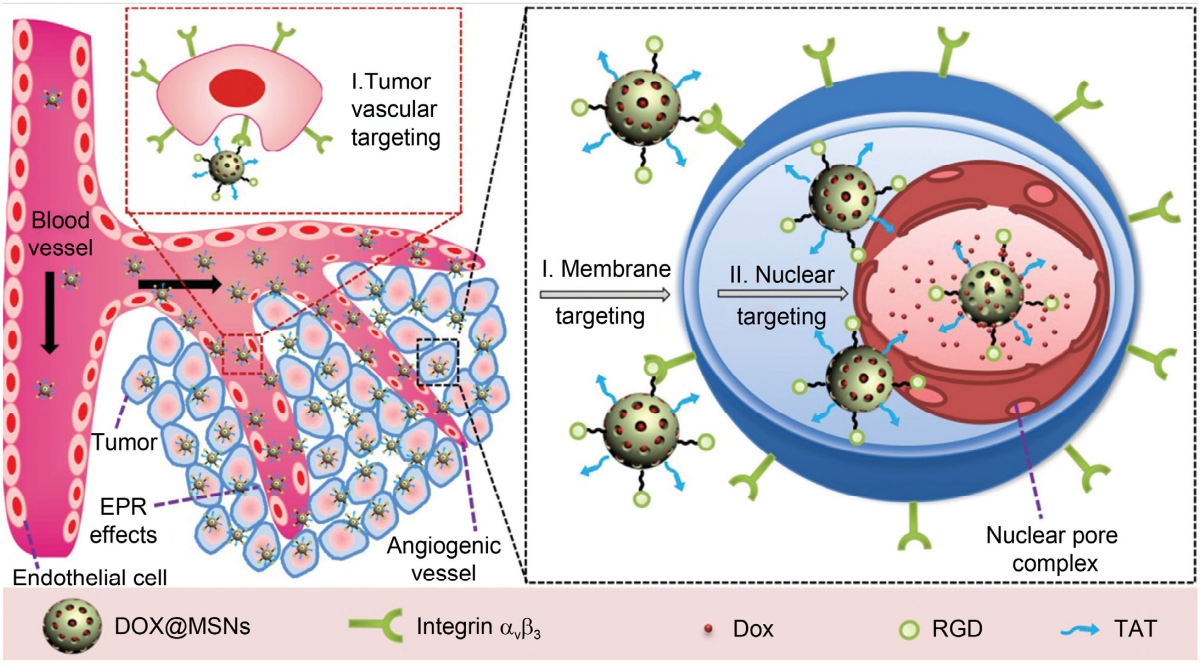


图 11 (网络版彩色)多肽功能化介孔硅纳米粒子用于肿瘤脉管靶向、细胞靶向、核靶向药物传递[152]

Figure 11 (Color online) Peptide-functionalized mesoporous silica nanoparticles for tumor vasculature, cell membrane, and nucleus sequential targeted durg delivery[152]

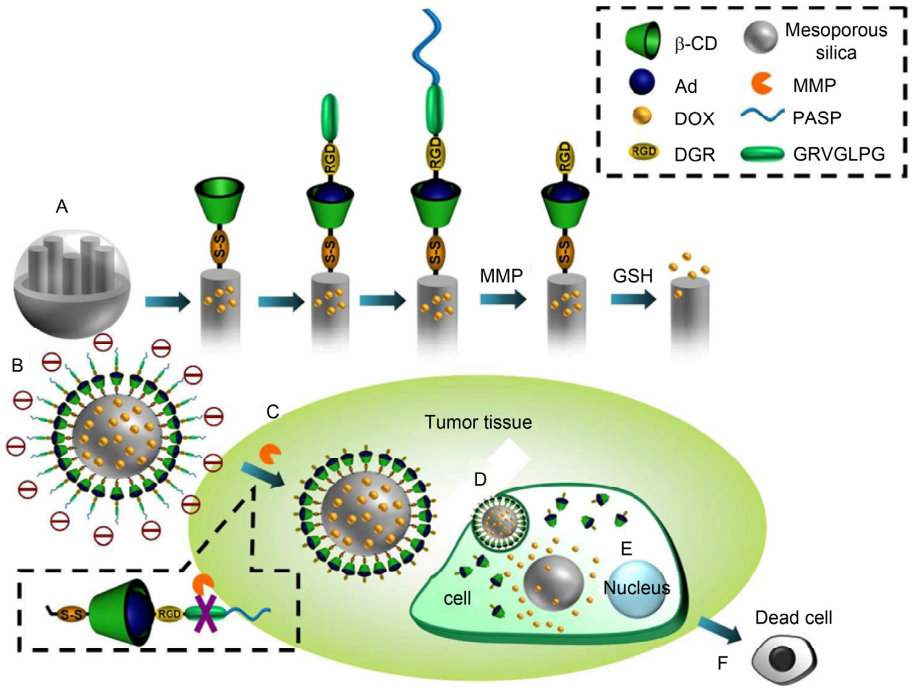


图 12 (网络版彩色)信封型介孔硅基纳米载体用于肿瘤触发靶向药物传递[154]

Figure 12 (Color online) Envelope-type mesoporous silica nanocontainers for tumor-triggered targeting drug delivery[154]

激因素在体内差别很小, 使得内源刺激响应载体在实际应用受到极大限制. 相比较而言, 外源刺激(光、磁等)的远程可控性使其具有更为广阔的应用前景. 但在实际应用中, 实施外源刺激的时空位置难以准确定位, 需进一步引入指示定位功能部件, 这将使载体的设计更为复杂化. 因此, 我们可以通过设计多重刺激响应载体来弥补单一刺激响应的不足, 提高载体灵敏性, 实现更精准的药物控制释放.

此外, 本文分析总结了MSN作为智能载体在癌症治疗中的应用及在克服药物传递过程中的生理屏障而进行的多功能化修饰策略, 以实现高效肿瘤治疗. 目前, 大量的研究工作推动了MSN在生物医药领域的应用, 但实现体内临床应用仍有较大困难. 其一, 多功能介孔硅纳米载体在体内复杂的生理环境条件下, 各功能部分难以按理想的模式发挥各自功效, 这成为其体内应用的一大障碍. 其二, 尽管许多的体内研究结果表明MSN具有较好的生物相容性, 易于通过尿液、粪便排出体外, 并能够代谢为可被机体清除的硅酸盐类, 然而其降解速率非常缓慢, 且能够快速广泛富集于内皮网状系统如肝、脾中, 这将导致不可避免的生物毒性, 而成为目前科学研究面临的最突出的问题. 因此, 探索新的靶向功能基团修饰于介孔硅表面用于增强药物在特定细胞或细胞器中的富集同时减少在内皮网状系统器官中的累积量至关重要. 更重要的是, 寻求新的更有效的靶向策略将更大程度地提高肿瘤细胞主动靶向内吞而减小正常细胞或组织的非特异性摄取, 进而实现针对不同患者疾病的用药需求. 最后, 目前的研究工作主要集中于载体的生物安全分析及肿瘤诊断治疗应用, 体内生物学评价仍处于发展阶段, 体内研究依然较少并仅限于小动物模型, 缺乏临床人体试验. 另外, 体内活体试验除了要分析主要的器官/组织, 还要测试一些特别的方面(例如神经毒性和生殖毒性), 才能更全面地评价介孔硅纳米载体的生物安全问题.

尽管介孔硅纳米载体用于临床生物医用还有很长的路要走, 但科研工作者通过孜孜不倦的努力, 在介孔硅载体用于疾病治疗(抗肿瘤、抗HIV、血液纯化、抗心血管疾病等)、诊断及成像等方面取得了令人瞩目的成果, 显示了其在临床应用中的巨大潜力. 本文通过对硅基纳米载体构建方式的概述, 有助于人们设计和制备具有特定结构和性能的多功能药物载体, 为提高抗癌治疗效果提供了更多思路.

参考文献

1 Riehemann K, Schneider S W, Luger T A, et al. Nanomedicine-challenge and perspectives. Angew Chem Int Ed, 2009, 48: 872–897
2 Kim B Y, Rutka J T, Chan W C. Nanomedicine. N Eng J Med, 2010, 363: 2434–2443
3 Daniel M C, Astruc D. Gold nanoparticles: Assembly, supramolecular chemistry, quantum-size-related properties, and applications toward biology, catalysis, and nanotechnology. Chem Rev, 2004, 104: 293–346
4 Love J C, Estroff L A, Kriebel J K, et al. Self-assembled monolayers of thiolates on metals as a form of nanotechnology. Chem Rev, 2005, 105: 1103–1169
5 Ferrari M. Cancer nanotechnology: Opportunities and challenges. Nat Rev Cancer, 2005, 5: 161–171
6 Hamley I W. Nanotechnology with soft materials. Angew Chem Int Ed, 2003, 42: 1692–1712
7 Biju V, Itoh T, Ishikawa M. Delivering quantum dots to cells: Bioconjugated quantum dots for targeted and nonspecific extracellular and intracellular imaging. Chem Soc Rev, 2010, 39: 3031–3056
8 Lu A H, Salabas E L, Schuth F. Magnetic nanoparticles: Synthesis, protection, functionalization, and application. Angew Chem Int Ed, 2007, 46: 1222–1244
9 Vallet-Regi M, Balas F, Arcos D. Mesoporous materials for drug delivery. Angew Chem Int Ed, 2007, 4: 7548–7558
10 Koo H, Huh M S, Ryu J H, et al. Nanoprobes for biomedical imaging in living systems. Nano Today, 2011, 6: 204–220
11 Lee K Y, Mooney D J. Hydrogels for tissue engineering. Chem Rev, 2001, 101: 1869–1879
12 Wang X, Chen H, Chen Y, et al. Perfluorohexane-encapsulated mesoporous silica nanocapsules as enhancement agents for highly efficient high intensity focused ultrasound (HIFU). Adv Mater, 2012, 24: 785–791
13 Rima W, Sancey L, Aloy M T, et al. Internalization pathways into cancer cells of gadolinium-based radiosensitizing nanoparticles. Biomaterials, 2013, 34: 181–195
14 Doane T L, Burda C. The unique role of nanoparticles in nanomedicine: Imaging, drug delivery and therapy. Chem Soc Rev, 2012, 41: 2885–2911
15 Egusquiaguirre S P, Igartua M, Hernandez R M, et al. Nanoparticle delivery systems for cancer therapy: Advances in clinical and preclinical research. Clin Transl Oncol, 2012, 14: 83–93
16 Wagner V, Dullaart A, Bock A K, et al. The emerging nanomedicine landscape. Nat Biotechnol, 2006, 24: 1211–1217
17 Peer D, Karp J M, Hong S, et al. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. Nat Nanotechnol, 2007, 2: 751–760
18 Elsabahy M, Wooley K L. Design of polymeric nanoparticles for biomedical delivery applications. Chem Soc Rev, 2012, 41: 2545–2561
19 Yang P, Gai S, Lin J. Functionalized mesoporous silica materials for controlled drug delivery. Chem Soc Rev, 2012, 41: 3679–3698
20 Tang F, Li L, Chen D. Mesoporous silica nanoparticles: Synthesis, biocompatibility and drug delivery. Adv Mater, 2012, 24: 1504–1534
21 Ambrogio M W, Thomas C R, Zhao Y L, et al. Mechanized silica nanoparticles: A new frontier in theranostic nanomedicine. Acc Chem Res, 2011, 44: 903–913
22 He Q, Shi J. MSN anti-cancer nanomedicines: Chemotherapy enhancement, overcoming of drug resistance, and metastasis inhibition. Adv Mater, 2014, 26: 391–411
23 Vallet-Regi M, Rámila A, del Real R P, et al. A new property of MCM-41: Drug delivery system. Chem Mater, 2001, 13: 308–311
24 Mal N K, Fujiwara M, Tanaka Y. Photocontrolled reversible release of guest molecules from coumarin-modified mesoporous silica. Nature, 2003, 421: 350–353
25 Zhu Y, Fujiwara M. Installing dynamic molecular photomechanics in mesopores: A multifunctional controlled-release nanosystem. Angew Chem Int Ed, 2007, 46: 2241–2244
26 Lai C Y, Trewyn B G, Jeftinija D M, et al. A mesoporous silica nanosphere-based carrier system with chemically removable CdS nanoparticle caps for stimuli-responsive vontrolled release of neurotransmitters and drug molecules. J Am Chem Soc, 2003, 125: 4451–4459
27 Yang K N, Zhang C Q, Wang W, et al. pH-responsive mesoporous silica nanoparticles employed in controlled drug delivery systems for cancer treatment. Cancer Bio Med, 2014, 11: 34–43
28 Lee C H, Cheng S H, Huang I P, et al. Intracellular pH-responsive mesoporous silica nanoparticles for the controlled release of anticancer chemotherapeutics. Angew Chem Int Ed, 2010, 49: 8214–8219
29 Fu J, Chen T, Wang M, et al. Acid and alkaline dual stimuli-responsive mechanized hollow mesoporous silica nanoparticles as smart nanocontainers for intelligent anticorrosion coating. ACS Nano, 2013, 7: 11397–11408
30 Hu Y, Cai K, Luo Z, et al. Layer-by-layer assembly of β-estradiol loaded mesoporous silica nanoparticles on titanium substrates and its implication for bone homeostasis. Adv Mater, 2010, 22: 4146–4150
31 Zhang P, Wu T, Kong J L. *In situ* monitoring of intracellular controlled drug release from mesoporous silica nanoparticles coated with pH-responsive charge-reversal polymer. ACS Appl Mater Interfaces, 2014, 6: 17446–17453

32 Zhao Y L, Li Z, Kabehie S, et al. pH-operated nanopistons on the surfaces of mesoporous silica nanoparticles. J Am Chem Soc, 2010, 132: 13016–13025

33 Aznar E, Coll C, Marcos M D, et al. Borate-driven gatelike scaffolding using mesoporous materials functionalised with saccharides. Chem Eur J, 2009, 15: 6877–6888

34 de la Torre C, Agostini A, Mondragón L, et al. Temperature-controlled release by changes in the secondary structure of peptides anchored onto mesoporous silica supports. Chem Commun, 2014, 50: 3184–3186

35 Hong C Y, Li X, Pan C Y. Smart core-shell nanostructure with a mesoporous core and a stimuli-responsive nanoshell synthesized via surface reversible addition-fragmentation chain transfer polymerization. J Phys Chem C, 2008, 112: 15320–15324

36 Baeza A, Guisasola E, Ruiz-Hernández E, et al. Magnetically triggered multidrug release by hybrid mesoporous silica nanoparticles. Chem Mater, 2012, 24: 517–524

37 Liu C, Guo J, Yang W, et al. Magnetic mesoporous silica microspheres with thermo-sensitive polymer shell for controlled drug release. J Mater Chem, 2009, 19: 4764–4770

38 Porta F, Lamers G E, Morrhayim J, et al. Folic acid-modified mesoporous silica nanoparticles for cellular and nuclear targeted drug delivery. Adv Healthcare Mater, 2013, 2: 281–286

39 Porta F, Lamers G E, Zink J I, et al. Peptide modified mesoporous silica nanocontainers. Phys Chem Chem Phys, 2011, 13: 9982–9985

40 Xiao D, Jia H Z, Zhang J, et al. A dual-responsive mesoporous silica nanoparticle for tumor-triggered targeting drug delivery. Small, 2014, 10: 591–598

41 Nadrah P, Maver U, Jemec A, et al. Hindered disulfide bonds to regulate release rate of model drug from mesoporous silica. ACS Appl Mater Interfaces, 2013, 5: 3908–3815

42 Wang A, Guo M, Wang N, et al. Redox-mediated dissolution of paramagnetic nanolids to achieve a smart theranostic system. Nanoscale, 2014, 6: 5270–5278

43 Zhu C L, Song X Y, Zhou W H, et al. An efficient cell-targeting and intracellular controlled-release drug delivery system based on MSN-PEM-aptamer conjugates. J Mater Chem, 2009, 19: 7765–7770

44 Gayam S R, Wu S P. Redox responsive Pd(II) templated rotaxane nanovalve capped mesoporous silica nanoparticles: A folic acid mediated biocompatible cancertargeted drug delivery system. J Mater Chem B, 2014, 2: 7009–7016

45 Agostini A, Mondragón L, Coll C, et al. Dual enzyme-triggered controlled release on capped nanometric silica mesoporous supports. ChemistryOpen, 2012, 1: 17–20

46 Sun Y L, Zhou Y, Li Q L, et al. Enzyme-responsive supramolecular nanovalves crafted by mesoporous silica nanoparticles and choline-sulfonatocalix[4]arene[2]pseudorotaxanes for controlled cargo release. Chem Commun, 2013, 49: 9033–9035

47 Climent E, Martínez-Máñez R, Maquieira A, et al. Antibody-capped mesoporous nanoscopic materials: Design of a probe for the selective chromo-fluorogenic detection of finasteride. ChemistryOpen, 2012, 1: 251–259

48 Zhang R, Li L, Feng J, et al. Versatile triggered release of multiple molecules from cyclodextrin-modified gold-gated mesoporous silica nanocontainers. ACS Appl Mater Interfaces, 2014, 6: 9932–9936

49 Lai J, Mu X, Xu Y, et al. Light-responsive nanogated ensemble based on polymer grafted mesoporous silica hybrid nanoparticles. Chem Commun, 2010, 46: 7370–7372

50 Aznar E, Marcos M D, Martínez-Máñez R, et al. pH- and photo-switched release of guest molecules from mesoporous silica supports. J Am Chem Soc, 2009, 131: 6833–6843

51 Wen Y, Xu L, Wang W, et al. Highly efficient remote controlled release system based on light-driven DNA nanomachine functionalized mesoporous silica. Nanoscale, 2012, 4: 4473–4476

52 Croissant J, Maynadier M, Gallud A, et al. Two-photon-triggered drug delivery in cancer cells using nanoimpellers. Angew Chem Int Ed, 2013, 52: 13813–13817

53 Frasconi M, Liu Z, Lei J, et al. Photoexpulsion of surface-grafted ruthenium complexes and subsequent release of cytotoxic cargos to cancer cells from mesoporous silica nanoparticles. J Am Chem Soc, 2013, 135: 11603–11613

54 Chen P J, Hu S H, Hsiao C S, et al. Multifunctional magnetically removable nanogated lids of Fe_3O_4-capped mesoporous silica nanoparticles for intracellular controlled release and MR imaging. J Mater Chem, 2011, 21: 2535–2543

55 Mo R, Sun Q, Xue J, et al. Multistage pH-responsive liposomes for mitochondrial-targeted anticancer drug delivery. Adv Mater, 2012, 24: 3659–3665

56 Zhang J, Xu X D, Liu Y, et al. Design of an “active defense” system as drug carriers for cancer therapy. Adv Funct Mater, 2012, 22: 1704–1710

57 Du J Z, Du X J, Mao C Q, et al. Tailor-made dual pH-sensitive polymer-doxorubicin nanoparticles for efficient anticancer drug delivery. J Am Chem Soc, 2011, 133: 17560–17563

58 Park C, Oh K, Lee S C, et al. Controlled release of guest molecules from mesoporous silica particles based on a pH-responsive polypseudorotaxane motif. Angew Chem Int Ed, 2007, 46: 1455–1457
59 Du L, Liao S, Khatib H A, et al. Controlled-access hollow mechanized silica nanocontainers. J Am Chem Soc, 2009, 131: 15136–15142
60 Meng H, Xue M, Xia T, et al. Autonomous *in vitro* anticancer drug release from mesoporous silica nanoparticles by pH-sensitive nanovalves. J Am Chem Soc, 2010, 132: 12690–12697
61 Angelos S, Khashab N M, Yang Y W, et al. pH clock-operated mechanized nanoparticles. J Am Chem Soc, 2009, 131: 12912–12914
62 Muhammad F, Guo M, Qi W, et al. pH-triggered controlled drug release from mesoporous silica nanoparticles via intracelluar dissolution of ZnO nanolids. J Am Chem Soc, 2011, 133: 8778–8781
63 Wan X, Zhang G, Liu S. pH-disintegrable polyelectrolyte multilayer-coated mesoporous silica nanoparticles exhibiting triggered co-release of cisplatin and model drug molecules. Macromol Rapid Commun, 2011, 32: 1082–1089
64 Liu R, Zhang Y, Zhao X, et al. pH-responsive nanogated ensemble based on gold-capped mesoporous silica through an acid-labile acetal linker. J Am Chem Soc, 2010, 132: 1500–1501
65 Gan Q, Lu X, Yuan Y, et al. A magnetic, reversible pH-responsive nanogated ensemble based on Fe_3O_4 nanoparticles-capped mesoporous silica. Biomaterials, 2011, 32: 1932–1942
66 Xing L, Zheng H, Cao Y, et al. Coordination polymer coated mesoporous silica nanoparticles for pH-responsive drug release. Adv Mater, 2012, 24: 6433–6437
67 Yuan L, Tang Q, Yang D, et al. Preparation of pH-responsive mesoporous silica nanoparticles and their application in controlled drug delivery. J Phys Chem C, 2011, 115: 9926–9932
68 Sun J T, Hong C Y, Pan C Y. Fabrication of PDEAEMA-coated mesoporous silica nanoparticles and pH-responsive controlled release. J Phys Chem C, 2010, 114: 12481–12486
69 Liu R, Liao P, Liu J, et al. Responsive polymer-coated mesoporous silica as a pH-sensitive nanocarrier for controlled release. Langmuir, 2011, 27: 3095–3099
70 Hong C Y, Li X, Pan C Y. Fabrication of smart nanocontainers with a mesoporous core and a pH-responsive shell for controlled uptake and release. J Mater Chem, 2009, 19: 5155–5160
71 Quan C Y, Chen J X, Wang H Y, et al. Core-shell nanosized assemblies mediated by the α-β cyclodextrin dimer with a tumor-triggered targeting property. ACS Nano, 2010, 4: 4211–4219
72 Mura S, Nicolas J, Couvreur P. Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery. Nat Mater, 2013, 12: 991–1003
73 Ganta S, Devalapally H, Shahiwala A, et al. A review of stimuli-responsive nanocarriers for drug and gene delivery. J Control Release, 2008, 126: 187–204
74 Chung P W, Kumar R, Pruski M, et al. Temperature responsive solution partition of organic-inorganic hybrid poly(*N*-isopropylacrylamide)-coated mesoporous silica nanospheres. Adv Funct Mater, 2008, 18: 1390–1398
75 Zhang X, Yang P, Dai Y, et al. Multifunctional up-converting nanocomposites with smart polymer brushes gated mesopores for cell imaging and thermo/pH dual-responsive drug controlled release. Adv Funct Mater, 2013, 23: 4067–4078
76 Aznar E, Mondragón L, Ros-Lis J V, et al. Finely tuned temperature-controlled cargo release using paraffin-capped mesoporous silica nanoparticles. Angew Chem Int Ed, 2011, 50: 11172–11175
77 Chen C, Geng J, Pu F, et al. Polyvalent nucleic acid/mesoporous silica nanoparticle conjugates: Dual stimuli-responsive vehicles for intracellular drug delivery. Angew Chem Int Ed, 2011, 50: 882–886
78 Schlossbauer A, Warncke S, Gramlich P M, et al. A programmable DNA-based molecular valve for colloidal mesoporous silica. Angew Chem Int Ed, 2010, 49: 4734–4737
79 Chang Y T, Liao P Y, Sheu H S, et al. Near-infrared light-responsive intracellular drug and siRNA release using Au nanoensembles with oligonucleotide-capped silica shell. Adv Mater, 2012, 24: 3309–3314
80 Saito G, Swanson J A, Lee K D. Drug delivery strategy utilizing conjugation via reversible disulfide linkages: Role and site of cellular reducing activities. Adv Drug Deliv Rev, 2003, 55: 199–215
81 Wang K, Luo G F, Liu Y, et al. Redox-sensitive shell cross-linked PEG–polypeptide hybrid micelles for controlled drug release. Polym Chem, 2012, 3: 1084–1090
82 Giri S, Trewyn B G, Stellmaker M P, et al. Stimuli-responsive controlled-release delivery system based on mesoporous silica nanorods capped with magnetic nanoparticles. Angew Chem Int Ed, 2005, 44: 5038–5044
83 Torney F, Trewyn B G, Lin V S Y, et al. Mesoporous silica nanoparticles deliver DNA and chemicals into plants. Nat Nanotechnol, 2007, 2: 295–300
84 Kim H, Kim S, Park C, et al. Glutathione-induced intracellular release of guests from mesoporous silica nanocontainers with cyclodextrin gatekeepers. Adv Mater, 2010, 22: 4280–4283

85 Lai J, Shah B P, Garfunkel E, et al. Versatile fluorescence resonance energy transfer-nased mesoporous silica nanoparticles for real-time monitoring of drug release. ACS Nano, 2013, 7: 2741–2750
86 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 Am Chem Soc, 2014, 136: 12880–12883
87 Liu R, Zhao X, Wu T, et al. Tunable redox-responsive hybrid nanogated ensembles. J Am Chem Soc, 2008, 130: 14418–14419
88 Palanikumar L, Choi E S, Cheon J Y, et al. Noncovalent polymer-gatekeeper in mesoporous silica nanoparticles as a targeted drug delivery platform. Adv Funct Mater, 2014, 25: 957–965
89 Thornton P D, Heise A. Highly specific dual enzyme-mediated payload release from peptide-coated silica particles. J Am Chem Soc, 2010, 132: 2024–2028
90 Zhao Y, Trewyn B G, Slowing I I, et al. Mesoporous silica nanoparticle-based double drug delivery system for glucose-responsive controlled release of insulin and cyclic AMP. J Am Chem Soc, 2009, 131: 8398–8400
91 Climent E, Bernardos A, Martínez-Máñez R, et al. Controlled delivery systems using antibody-capped mesoporous nanocontainers. J Am Chem Soc, 2009, 131: 14075–14080
92 Zhu C L, Lu C H, Song X Y, et al. Bioresponsive controlled release using mesoporous silica nanoparticles capped with aptamer-based molecular gate. J Am Chem Soc, 2011, 133: 1278–1281
93 Coll C, Mondragón L, Martínez-Máñez R, et al. Enzyme-mediated controlled release systems by anchoring peptide sequences on mesoporous silica supports. Angew Chem Int Ed, 2011, 50: 2138–2140
94 Bernardos A, Aznar E, Marcos M D, et al. Enzyme-responsive controlled release using mesoporous silica supports capped with lactose. Angew Chem Int Ed, 2009, 48: 5884–5887
95 Bernardos A, Mondragon L, Aznar E, et al. Enzyme-responsive intracellular controlled release using nanometric silica mesoporous supports capped with "saccharides". ACS Nano, 2010, 4: 6353–6358
96 Agostini A, Mondragón L, Bernardos A, et al. Targeted cargo delivery in senescent cells using capped mesoporous silica nanoparticles. Angew Chem Int Ed, 2012, 51: 10556–10560
97 Patel K, Angelos S, Dichtel W R, et al. Enzyme-responsive snap-top covered silica nanocontainers. J Am Chem Soc, 2008, 130: 2382–2383
98 Mas N, Arcos D, Polo L, et al. Towards the development of smart 3D "gated scaffolds" for on-command delivery. Small, 2014, 10: 4859–4864
99 Schlossbauer A, Kecht J, Bein T. Biotin-avidin as a protease-responsive cap system for controlled guest release from colloidal mesoporous silica. Angew Chem Int Ed, 2009, 48: 3092–3095
100 Qian R, Ding L, Ju H. Switchable fluorescent imaging of intracellular telomerase activity using telomerase-responsive mesoporous silica nanoparticle. J Am Chem Soc, 2013, 135: 13282–13285
101 Singh N, Karambelkar A, Gu L, et al. Bioresponsive mesoporous silica nanoparticles for triggered drug release. J Am Chem Soc, 2011, 133: 19582–19585
102 Lee J, Lee J, Kim S, et al. Sugar-induced release of guests from silica nanocontainer with cyclodextrin gatekeepers. Bull Korean Chem Soc, 2011, 32: 1357–1360
103 Chen M, Huang C, He C, et al. A glucose-responsive controlled release system using glucose oxidase-gated mesoporous silica nanocontainers. Chem Commun, 2012, 48: 9522–9524
104 Wu S, Huang X, Du X. Glucose- and pH-responsive controlled release of cargo from protein-gated carbohydrate-functionalized mesoporous silica nanocontainers. Angew Chem Int Ed, 2013, 52: 5580–5584
105 Ellington A D, Szostak J W. *In vitro* selection of RNA molecules that bind specific ligands. Nature, 1990, 346: 818–822
106 Climent E, Martínez-Máñez R, Sancenón F, et al. Controlled delivery using oligonucleotide-capped mesoporous silica nanoparticles. Angew Chem Int Ed, 2010, 49: 7281–7283
107 Özalp V C, Schäfer T. Aptamer-based switchable nanovalves for stimuli-responsive drug delivery. Chem Eur J, 2011, 17: 9893–9896
108 Liu R, Liao P, Zhang Z, et al. A water-soluble deep cavitand acts as a release trigger for a supramolecular nanocap. Chem Mater, 2010, 22: 5797–5799
109 Dugave C, Demange L. *Cis-trans* isomerization of organic molecules and biomolecules: implications and applications. Chem Rev, 2003, 103: 2475–2532
110 Xiao W, Chen W H, Xu X D, et al. Design of a cellular-uptake-shielding "plug and play" template for photo controllable drug release. Adv Mater, 2011, 23: 3526–3530
111 Ferris D P, Zhao Y L, Khashab N M, et al. Light-operated mechanized nanoparticles. J Am Chem Soc, 2009, 131: 1686–1688
112 Yan H, Teh C, Sreejith S, et al. Functional mesoporous silica nanoparticles for photothermal-controlled drug delivery *in vivo*. Angew Chem Int Ed, 2012, 51: 8373–8377

113 Guardado-Alvarez T M, Devi L S, Russell M M, et al. Activation of snap-top capped mesoporous silica nanocontainers using two near-infrared photons. J Am Chem Soc, 2013, 135: 14000–14003
114 Vivero-Escoto J L, Slowing I I, Wu C W, et al. Photoinduced intracellular controlled release drug delivery in human cells by gold-capped mesoporous silica nanosphere. J Am Chem Soc, 2009, 131: 3462–3463
115 Tarn D, Ferris D P, Barnes J C, et al. A reversible light-operated nanovalve on mesoporous silica nanoparticles. Nanoscale, 2014, 6: 3335–3343
116 Yuan Q, Zhang Y, Chen T, et al. Photon-manipulated drug release from a mesoporous nanocontainer controlled by azobenzene-modified nucleic acid. ACS Nano, 2012, 6: 6337–6344
117 Furuta T, Wang S S, Dantzker J L, et al. Brominated 7-hydroxycoumarin-4-ylmethyls: Photolabile protecting groups with biologically useful cross-sections for two photon photolysis. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96: 1193–1200
118 Lin Q, Bao C, Cheng S, et al. Target-activated coumarin phototriggers specifically switch on fluorescence and photocleavage upon bonding to thiol-bearing protein. J Am Chem Soc, 2012, 134: 5052–5055
119 Park C, Lee K, Kim C. Photoresponsive cyclodextrin-covered nanocontainers and their sol-gel transition induced by molecular recognition. Angew Chem Int Ed, 2009, 48: 1275–1278
120 Ruiz-Hernández E, Baeza A, Vallet-Regí M. Smart drug delivery through DNA/magnetic nanoparticle gates. ACS Nano, 2011, 5: 1259–1266
121 Liu R, Zhang Y, Feng P. Multiresponsive supramolecular nanogated ensembles. J Am Chem Soc, 2009, 131: 15128–15129
122 Zhou S, Sha H, Liu B, et al. Integration of simultaneous and cascade release of two drugs into smart single nanovehicles based on DNA-gated mesoporous silica nanoparticles. Chem Sci, 2014, 5: 4424–4433
123 Zhou S, Du X, Cui F, et al. Multi-responsive and logic controlled release of DNA gated mesoporous silica vehicles functionalized with intercalators for multiple delivery. Small, 2014, 10: 980–988
124 Wang C, Li Z, Cao D, et al. Stimulated release of size-selected cargos in succession from mesoporous silica nanoparticles. Angew Chem Int Ed, 2012, 51: 5460–5465
125 Díez P, Sánchez A, Gamella M, et al. Toward the design of smart delivery systems controlled by integrated enzyme-based biocomputing ensembles. J Am Chem Soc, 2014, 136: 9116–9123
126 He D, He X, Wang K, et al. A photon-fueled gate-like delivery system using i-motif DNA functionalized mesoporous silica nanoparticles. Adv Funct Mater, 2012, 22: 4704–4710
127 Guardado-Alvarez T M, Russell M M, Zink J I. Nanovalve activation by surface-attached photoacids. Chem Commun, 2014, 50: 8388–8390
128 van der Aa M A, Mastrobattista E, Oosting R S, et al. The unclear pore complex: The gateway to successful nonviral gene delivery. Pharm Res, 2006, 23: 447–459
129 Mizutani H, Tada-Oikawa S, Hiraku Y, et al. Mechanism of apoptosis induced by doxorubicin through the generation of hydrogen peroxide. Life Sci, 2005, 76: 1439–1451
130 Verma M, Kagan J, Sidransky D, et al. Opinion—Proteomic analysis of cancer-cell mitochondria. Nat Rev Cancer, 2013, 3: 789–795
131 Colilla M, González B, Vallet-Regí M. Mesoporous silica nanoparticles for the design of smart delivery nanodevices. Biomater Sci, 2013, 1: 114–134
132 Owens D E, Peppas N A. Opsonization, biodistribution, and pharmacokinetics of polymeric nanoparticles. Int J Pharm, 2006, 307: 93–102
133 He Q, Zhang J, Shi J, et al. The effect of PEGylation of mesoporous silica nanoparticles on nonspecific binding of serum proteins and cellular responses. Biomaterials, 2010, 31: 1085–1092
134 Mi L, Jiang S. Integrated antimicrobial and nonfouling zwitterionic polymers. Angew Chem Int Ed, 2014, 53: 1746–1754
135 Keefe A J, Jiang S. Poly(zwitterionic)protein conjugates offer increased stability without sacrificing binding affinity or bioactivity. Nat Chem, 2011, 4: 59–63
136 Zhu Y, Sundaram H S, Liu S, et al. A robust graft-to strategy to form multifunctional and stealth zwitterionic polymer-coated mesoporous silica nanoparticles. Biomacromolecules, 2014, 15: 1845–1851
137 Sudimack J, Lee R J. Targeted drug delivery via the folate receptor. Adv Drug Deliv Rev, 2000, 41: 147–162
138 Elnakat H, Ratnam M. Distribution, functionality and gene regulation of folate receptor isoforms: Implications in targeted therapy. Adv Drug Deliv Rev, 2004, 56: 1067–1084
139 Low P S, Henne W A, Doorneweerd D D. Discovery and development of folic-acid-based receptor targeting for imaging and therapy of cancer and inflammatory diseases. Acc Chem Res, 2008, 41: 120–129
140 Lu J, Liong M, Li Z, et al. Biocompatibility, biodistribution, and drug-delivery efficiency of mesoporous silica nanoparticles for cancer therapy in animals. Small, 2010, 6: 1794–1805
141 Lu J, Li Z, Zink J I, et al. *In vivo* tumor suppression efficacy of mesoporous silica nanoparticles-based drug-delivery system: Enhanced efficacy by folate modification. Nanomedicine, 2012, 8: 212–220
142 Zhang Q, Liu F, Nguyen K T, et al. Multifunctional mesoporous silica nanoparticles for cancer-targeted and controlled drug delivery. Adv Funct Mater, 2012, 22: 5144–5156

143 Zhang Q, Wang X, Li P, et al. Biocompatible, uniform, and redispersible mesoporous silica nanoparticles for cancer-targeted drug delivery *in vivo*. Adv Funct Mater, 2014, 24: 2450–2461
144 Tsai C P, Chen C Y, Hung Y, et al. Monoclonal antibody-functionalized mesoporous silica nanoparticles (MSN) for selective targeting breast cancer cells. J Mater Chem, 2009, 19: 5737–5743
145 Li Z Y, Hu J J, Xu Q, et al. A redox-responsive drug delivery system based on RGD containing peptide-capped mesoporous silica nanoparticles. J Mater Chem B, 2015, 3: 39–44
146 Ashley C E, Carnes E C, Epler K E, et al. Delivery of small interfering RNA by peptide-targeted mesoporous silica nanoparticle-supported lipid bilayers. ACS Nano, 2012, 6: 2174–2188
147 Mok H, Park J W, Park T G. Enhanced intracellular delivery of quantum dot and adenovirus nanoparticles triggered by acidic pH via surface charge reversal. Bioconjugate Chem, 2008, 19: 797–801
148 Yang X Z, Du J Z, Dou S, et al. Sheddable ternary nanoparticles for tumor acidity-targeted siRNA delivery. ACS Nano, 2012, 6: 771–781
149 Chen X, Soeriyadi A H, Lu X, et al. Dual bioresponsive mesoporous silica nanocarrier as an "AND" logic gate for targeted drug delivery cancer cells. Adv Funct Mater, 2014, 24: 6999–7006
150 Pan L, He Q, Liu J, et al. Nuclear-targeted drug delivery of TAT peptide-conjugated monodisperse mesoporous silica nanoparticles. J Am Chem Soc, 2012, 134: 5722–5725
151 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. Biomaterials, 2013, 34: 2719–2730
152 Pan L, Liu J, He Q, et al. MSN-mediated sequential vascular-to-cell nuclear-targeted drug delivery for efficient tumor regression. Adv Mater, 2014, 26: 6742–6748
153 Pan L, Liu J, Shi J. Intranuclear photosensitizer delivery and photosensitization for enhanced photodynamic therapy with ultralow irradiance. Adv Funct Mater, 2014, 24: 7318–7327
154 Zhang J, Yuan Z F, Wang Y, et al. Multifunctional envelope-type mesoporous silica nanoparticles for tumor-triggered targeting drug delivery. J Am Chem Soc, 2013, 135: 5068–5073

The design and application of functionalized mesoporous silica nanocarrier

LUO GuoFeng, CHEN WeiHai, ZHUO RenXi & ZHANG XianZheng

Key Laboratory of Biomedical Polymers of Ministry of Education, College of Chemistry and Molecular Sciences, Wuhan University, Wuhan 430072, China

With the rapid development of nanotechnology, nanomaterials with unique physical and chemical characteristics, have offered tremendous potential for biomedical application. Among them, mesoporous silica nanoparticles (MSNs), a class of well-established nanoplatforms with different structures and compositions, have been widely used to develop drug delivery systems owing to their unique physical-chemical properties, such as tunable particle/pore size, high surface area and pore volume, easy surface modification, remarkable stability and biocompatibility, and high drug loading efficiency. Moreover, MSN-based nanocarriers with "zero premature release" property have proven to be excellent devices for drug delivery. A variety of fluorescent dyes and pharmaceutical drugs were encapsulated in MSNs for controlled release. In addition, numerous efforts have been made to develop smart nanovalves on the surface of MSN to provide on-command release of drug in response to different stimuli, including light, enzymes, pH, redox, temperature, and competitive molecules. Furthermore, the outer surface of MSN can be modified with various functional groups, that play critical roles (stealth or targeting) in overcoming the multistage barriers found in the drug delivery process. Fabrication of MSN-based, multifunctional, stimuli-responsive drug delivery systems can effectively encapsulate anticancer drugs and can maintain "zero premature release" before reaching the diseased site. Once they arrive at the tumor site with the aid of targeting groups, the nanodevice can be activated by a specific stimulus to release the drug. The delivery of anticancer drugs to a specific target site can alleviate toxic side effects and improve the therapeutic index of drugs; thus, achieving significantly enhanced anticancer efficiency. Herein, we reviewed various strategies for the design of stimuli-responsive, MSN-based drug delivery systems, and multifunctional MSN for targeted cancer therapy.

mesoporous silica nanoparticles, stimuli-responsive, drug delivery, targeted therapy, multifunctional

doi: 10.1360/N972015-00126