

## 基于介孔二氧化硅的多功能纳米 药物输送体系研究进展\*

郝晓红<sup>1)</sup> 张翠妙<sup>1)</sup> 刘小龙<sup>1)</sup> 梁兴杰<sup>2)</sup> 贾光<sup>1)\*\*</sup> 张金超<sup>1)\*\*</sup>

<sup>1)</sup> 河北大学化学与环境科学学院, 药物化学与分子诊断教育部重点实验室, 河北省化学生物学重点实验室, 保定 071002;

<sup>2)</sup> 国家纳米科学中心, 中国科学院纳米生物效应与安全性重点实验室, 北京 100190

**摘要** 介孔二氧化硅因具有有序介孔结构、比表面积大、生物相容性好及表面易于修饰等特点, 在生物医药等领域显示出了极大的应用前景, 目前, 基于介孔二氧化硅的纳米药物输送体系已成为众多科研工作者研究的热点. 本文讨论了靶向修饰及成像等多功能化的介孔二氧化硅药物输送体系的研究进展, 同时详细介绍了一系列具有特定形态结构(如中空/摇铃状、纳米管等)的介孔二氧化硅基载药体系的制备、表面修饰及其在药物输送、释放等领域的应用研究. 最后, 对目前介孔二氧化硅基药物输送体系(主要包括具有特定形态结构的介孔二氧化硅药物载体、多功能复合药物载体及可生物降解的介孔二氧化硅药物输送体系等)在实际应用中存在的问题进行了分析并对其未来的发展前景进行了展望.

**关键词** 介孔二氧化硅, 药物输送, 多功能化, 形貌控制

**学科分类号** Q5

**DOI:** 10.3724/SP.J.1206.2013.00303

纳米科技的发展及纳米药物输送体系的建立使得医药领域很多传统难题得以解决, 纳米诊疗体系相比于传统药物, 其靶向性、生物利用度等都有很大提高, 同时此类新型体系可以改善药物稳定性及药物释放动力学行为, 从而更大程度地提高治疗效果并减小副作用. 因此, 开发新型、多样化的纳米药物输送体系是贯穿纳米生物学的重要课题. 目前, 常见的药物载体有脂质体、高分子聚合物、金纳米颗粒(Au)、介孔二氧化硅(MSN)、量子点(QD)等. 近年来, 无机纳米粒子因其具有光、电、磁等独特性质、尺寸形貌可控性好、比表面积大等一系列优点, 引起了人们的广泛关注. 其中, 介孔二氧化硅由于具有有序且连续可调的介孔结构、大的比表面积、优良的生物相容性及表面功能基团易于被修饰等特性, 更是成为药物输送体系研究的热点<sup>[1-6]</sup>.

介孔二氧化硅纳米颗粒的研究始于 20 世纪 90 年代, Yanagisawa 和 Kresge 分别在 1990 和 1992 年合成了具有六方、立方孔道, 孔径为 2~10 nm 的 MCM-41、MCM-48 型介孔二氧化硅材料, 并将其用于工业催化. 目前常用的合成方法有溶胶-凝胶法、水热合成法、相转变法、沉淀法和微波合成

法等. 其中, 应用最多的是溶胶-凝胶法和水热合成法, 这两种方法主要是以有机硅源为原料, 以有机表面活性剂为模板来形成纳米颗粒, 然后再通过溶剂萃取或高温煅烧过程去除模板, 形成具有介孔结构的纳米二氧化硅颗粒<sup>[7-9]</sup>. 由于介孔二氧化硅具有骨架结构稳定、孔径规则且在 2~50 nm 范围内连续可调、表面富含羟基易于修饰等优点, 因此可以有效装载和输送不同大小和种类的药物<sup>[10-11]</sup>.

通过改变介孔二氧化硅的结构参数, 如孔径、比表面积和比孔容等, 可以实现对药物释放的改善<sup>[2]</sup>. Vallet-Regi 等<sup>[13]</sup>以 C<sub>16</sub>TAB 和 C<sub>12</sub>TAB 为模板, 合成了不同孔径的 MCM-41, 并装载疏水性药

\* 国家自然科学基金(21271059, 21301046, 51302062), 高等学校博士点基金(20111301110004), 河北省自然科学基金(B2012201074), 中国博士后科学基金资助项目(2013M530119), 河北省高等学校科学技术研究优秀青年基金项目(Y2012007), 河北省高校百名优秀创新人才支持计划项目.

\*\* 通讯联系人.

张金超. Tel: 0312-5079525, E-mail: jc Zhang6970@163.com

贾光. Tel: 0312-5079359, E-mail: guangjia2001@163.com

收稿日期: 2013-07-01, 接受日期: 2013-09-10

物布洛芬, 实现了对布洛芬的缓慢释放, 为介孔硅作为药物载体开辟了新纪元. 之后, 出现了大量关于介孔二氧化硅材料用于载药的报道. Vallet-Regí 等<sup>[14]</sup>又以 SBA-15 为载体研究了阿莫西林的负载和缓释, 他们进一步研究发现介孔二氧化硅的负载率与药物浓度、体系 pH 和溶剂等有密切关系. 另一方面, 不同官能团修饰的介孔二氧化硅对药物的吸附释放性能有很大影响, 原因在于修饰的官能团与药物的特定基团之间会产生氢键、静电等相互作用. Zeng 等<sup>[15]</sup>比较了以 3- 氨基丙基三乙氧基硅烷 (APS) 修饰和以氨基修饰的介孔二氧化硅的药物负载和释放性能, 发现氨基修饰能显著提高载药率, 延长释放周期. Tang 等<sup>[16]</sup>采用羧基修饰介孔二氧化硅负载含有氨基的法莫替丁分子, 发现羧基的量是影响载药量的关键因素, 原因在于修饰的羧基可以与法莫替丁分子中的氨基产生电荷相互作用. 综合上述结果发现, 选择性地对介孔二氧化硅进行表面功能化修饰, 可以实现对不同药物的负载和缓慢释放.

随着科技的发展和人们对治疗水平要求的提高, 常常要求在到达病灶部位之前做到“零释放”, 以减小药物的毒副作用, 这也为修饰方法的多样性及高效性提出了新的挑战, 因此智能性药物输送系统应运而生. 目前, 常见的智能性药物控释体系主要是修饰球形介孔二氧化硅使其可以基于一定的刺激而实现药物的控制释放, 从而使此类药物传输系统具有刺激响应性特性, 包括化学响应、物理响应及生物分子响应. 化学性刺激响应主要包括 pH 响应性、离子强度响应性、溶剂响应性和氧化 - 还原响应性等; 物理响应性主要包括超声响应性、温度响应性、磁响应性等; 生物响应性主要包括酶反应响应和基于受体识别的响应. 目前对介孔二氧化硅控释体系总结性文章已有较多<sup>[17-20]</sup>, 本文不再叙述.

近些年随着疾病尤其是癌症诊疗的高效化, 药物载体的功能化修饰也趋多样化, 并已成功实现了靶向、成像、诊断和治疗等多种功能. 因此, 多功能化的介孔纳米二氧化硅药物输送体系是一类具有极大应用价值的新型纳米药物输送体系<sup>[21-22]</sup>. 另一方面, 纳米材料合成方法、表面修饰技术的多样性及形貌结构控制的精确性等都有了极大发展, 介孔二氧化硅的形态结构也更加丰富. 目前的文献报道中已成功制备出棒状、管状、椭球状、笼状、薄膜状、中空及夹心态等多种新颖结构的介孔二氧化硅

材料, 并对其在药物输送及改善药物释放动力学等领域进行了深入探讨. 本文将对多功能化及特殊形态结构的介孔二氧化硅纳米药物输送体系的研究进展进行阐述.

## 1 多功能化介孔二氧化硅用于药物输送

大量研究和报道证明介孔二氧化硅具有很好的生物相容性、水溶性和稳定的化学性质, 其易于功能化的表面及以利于装载药物分子的大孔容, 可以加以靶向分子、磁性粒子、荧光分子等修饰组装成具有多功能化的药物输送体系<sup>[23]</sup>. 按功能化修饰的不同, 多功能化介孔二氧化硅输送体系可以分为靶向修饰(如连接生物分子叶酸、多肽分子, 磁性修饰)和荧光修饰(如荧光染料、量子点、稀土发光材料等), 这些多功能纳米药物输送体系可以有效地集靶向、成像、诊断及治疗于一体<sup>[24-25]</sup>.

### 1.1 靶向修饰的多功能介孔二氧化硅纳米输送体系

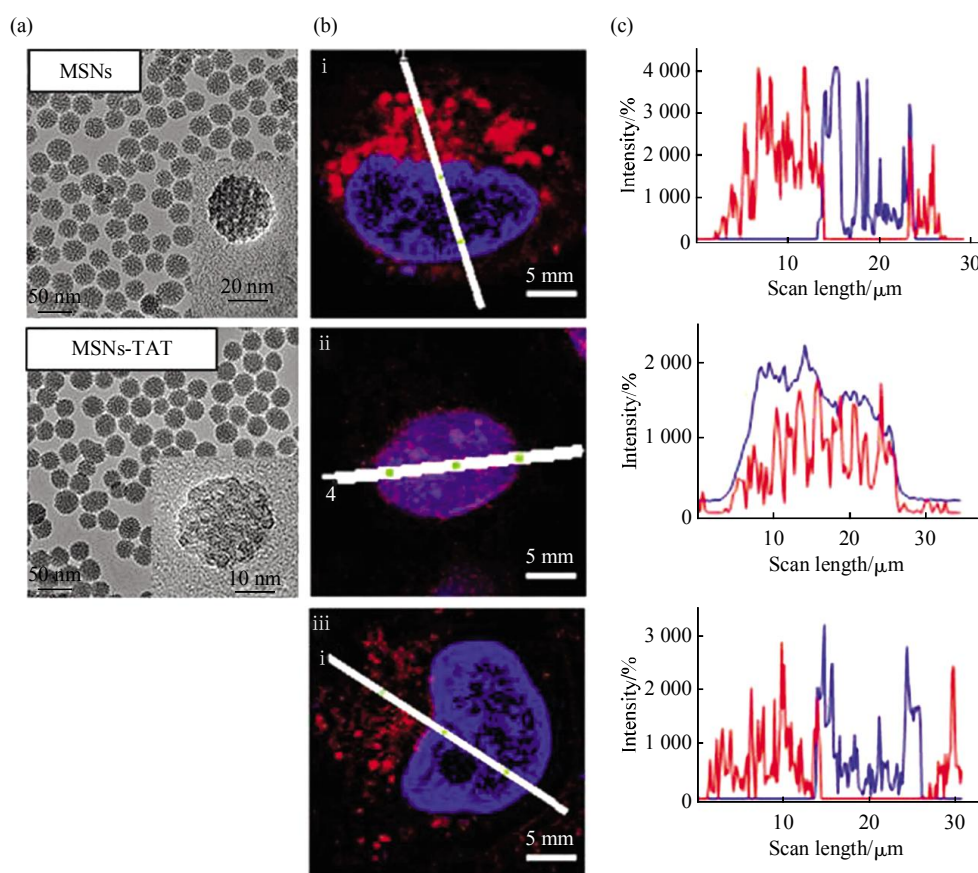
相比于传统药物, 纳米药物输送体系的定位性、时效性、功效性等都有大幅提高. 以癌症为例, 目前常用的治疗手段有手术治疗、化学治疗、基因治疗、放射治疗、热疗、光动力学治疗等, 这些治疗方法虽然在一定程度上对患者起到了缓解症状、延长寿命的作用, 但由于药物不能有效区分病灶部位和正常组织, 对正常细胞及组织也产生严重的伤害, 因此副作用巨大. 而纳米药物输送体系本身具有独特的尺寸效应, 还可以对其功能化修饰, 从而实现对病灶部位的靶向聚集. 纳米药物输送体系的靶向性传递包括被动靶向和主动靶向两种方式, 被动靶向即纳米输送体系通过肿瘤组织 EPR 效应优先富集肿瘤组织的过程; 主动靶向即纳米输送体系通过偶联特异性配体或抗体成分, 与细胞表面特异受体结合, 从而实现在靶向组织的积累<sup>[26-27]</sup>. 肿瘤细胞可以无限增殖与一些基因、细胞因子及蛋白质的过表达密切相关, 这些信息为设计含有智能识别位点的靶向药物提供了依据, 目前常用的靶向分子包括抗体片段及分子、肿瘤细胞高表达的与受体相对应的配体如叶酸<sup>[28-29]</sup>、蛋白质(转铁蛋白等)、多肽分子 RGD<sup>[30-31]</sup>、TAT<sup>[32-33]</sup>、多糖(半乳糖、甘露糖)等. 目前, 介孔二氧化硅材料被认为是一种传输抗癌药物及靶向分子的优良载体.

Morelli 等<sup>[34]</sup>以 PEG 为模板合成了介孔二氧化硅, 并修饰以叶酸形成靶向药物输送体系 MSN-FOL. 以叶酸受体阳性 HeLa 细胞和阴性的 HEK293 细胞为模型, 发现载顺铂的 MSN-FOL 对

HeLa 细胞有强的生长抑制作用, 表明该体系具有选择性的靶向作用. Xie 等<sup>[35]</sup>以羧基对介孔二氧化硅表面进行修饰, 构建了叶酸调控的靶向药物输送体系, 同时连接近红外荧光染料作为标记分子用于阿霉素的输送, 此复合体系不仅可以有效地靶向细胞、提高细胞对药物的摄取, 还可以活体成像, 从而实现诊断、治疗一体化.

Zhang 等<sup>[22]</sup>通过二硫键以  $\beta$ - 环糊精、多肽分子

RGD 和 MMP 等对介孔二氧化硅进行表面修饰, 当体系到达 MMP 高表达的肿瘤细胞(肿瘤组织为酸性环境)时, 二硫键断裂, 从而实现智能化释放药物. Pan 等<sup>[36]</sup>在介孔二氧化硅表面修饰具有细胞核靶向作用的 TAT 多肽分子, 并以耐药细胞株为模型, 实验证明, 该靶向体系可以大大提高耐药细胞对药物的摄取, 并且药物在细胞核部位大量聚集, 因此可以达到更好的治疗效果(图 1).



**Fig. 1** TEM images CLSM images, and line-scanning fluorescence profiles of MSNs and MSNs-TAT systems<sup>[36]</sup>

**图 1** 介孔二氧化硅和链接靶向多肽分子体系的 TEM、激光共聚焦荧光显微镜照片及荧光强度的线性分布<sup>[36]</sup>

(a) 介孔二氧化硅(MSNs)和链接靶向多肽分子 TAT 的 MSNs-TAT TEM 图. (b, c) MCF-7/ADR 与 DOX-MSNs (i), DOX-MSNs-TAT(ii)和游离 DOX(iii)孵育 4 h 的激光共聚焦荧光显微镜照片(b)及荧光强度的线性分布(c). 蓝色荧光表示 DAPI 的细胞核, 红色荧光为阿霉素, 阿霉素浓度为 5 g/L.

磁靶向给药体系是靶向药物输送体系中应用很广泛的一种, 主要由纳米级磁性材料、骨架材料和药物组成. 而介孔二氧化硅是一种优良的骨架材料, 它可以与磁性物质结合, 通过靶区暴露于磁场中就能控制这种载体在体内的分布. 将此药物运输体系通过静脉注射进入到体内后, 在一定外加磁场的作用下, 通过磁性纳米粒子的导航, 使药物定

向移动到病灶部位, 从而达到治疗的目的. 另外, 磁性修饰的介孔二氧化硅材料不仅在药物控释体系显示出优良的性质, 在多功能体系也有突出的优势<sup>[37-38]</sup>. 具有磁性的介孔纳米药物输送体系可以作为核磁共振成像(MRI)的造影剂, 也可以在外磁场作用下靶向药物传输或者通过超声波作用产生热效应而消融病变组织. Chen 等<sup>[39]</sup>在纳米尺度内设计

了介孔二氧化硅基生物材料, 极大地提高了医学中高强度聚焦超声(HIFU)无创手术的治疗效果, 通过纳米生物技术在低超声功率治疗的同时起到了高效消融病变组织的目的. 另外, Chen 等<sup>[40]</sup>还利用介孔二氧化硅、 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 、量子点独特的磁、光等功能特性, 通过纳米自组装技术制备了具有生物成像和靶向药物传输功能的纳米药物传输体系, 在癌症的诊断、治疗领域具有巨大的应用前景.

## 1.2 成像多功能介孔二氧化硅纳米输送体系

将磁性纳米颗粒与介孔  $\text{SiO}_2$  纳米粒子复合, 可以作为核磁共振成像 (MRI) 的造影剂. 韩国 Hyeon 课题组制备了一系列  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  修饰的介孔二氧化硅复合体系<sup>[41-43]</sup>, 并将其应用于核磁共振成像、药物输送等. 研究发现, 表面修饰了 PEG 的  $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{mSiO}_2$  纳米颗粒静脉注射至荷瘤小鼠后可以通过 EPR 效应富集到肿瘤部位, 24 h 后仍然有较强的造影性能, 以磁性纳米粒子和荧光染料共修饰的介孔  $\text{SiO}_2$  纳米粒子, 也显示出良好的造影功能和阿霉素传输的性能, 静脉注射纳米复合体系后, 荷瘤小鼠的肿瘤通过 MRI-T2 成像可以清晰显示, 并且包覆在载体中的阿霉素有效杀死了肿瘤细胞.

钆(Gd)的螯合物是临床应用较广泛的一种造影剂<sup>[44]</sup>, 但有报道 Gd 剂造影剂会引起肾源性表皮硬化症、过敏反应和肾源性纤维化硬皮病<sup>[45]</sup>, 因此 Gd 的排出或替换成为人们一直探寻的问题. Vivero-Escoto 等<sup>[46]</sup>将 Gd 的螯合物通过具有氧化还原响应性的二硫键与介孔二氧化硅共价连接, 以 PEG 和酰胺键修饰制备了可以靶向成像的体系. 通过人的结肠癌细胞和胰腺癌细胞实验及成像实验表明, 该体系具有良好的生物相容性和靶向性, 可用于体内外的核磁共振成像, 且在有效的刺激下, Gd 可以较快速度清除并通过肾脏排出体外. Mn(II)具有 5 个未成对电子, 具有高的弛豫时间, Chen 等<sup>[47]</sup>利用原位氧化-还原法在介孔  $\text{SiO}_2$  纳米粒子的孔道中引入 Mn 的顺磁中心, 并用于阿霉素的药物输送. 结果显示, 该结构的造影性能已接近临床上使用的 Gd 络合物, 它有效解决了 Mn 基 MRI-T1 造影性能差的难题, 同时动物实验显示有更多的化疗药物被传输和滞留在肿瘤部位.

另外, 将荧光成像的功能赋予介孔  $\text{SiO}_2$  纳米粒子, 可以利用荧光成像的特点对疾病进行高灵敏度探测, 并可以通过荧光成像来跟踪监测载体在体的位置和药物的释放情况. He 等<sup>[48]</sup>将 SBA15 型介孔二氧化硅与有机染料罗丹明 B 相结合设计一种

新型的纳米药物载体, 研究表明, 此载药体系显示出良好的药物缓释性能, 与单一丹酚酸 B 药物相比, 在肝纤维化的治疗过程中具有更好的效果.

Kim 等<sup>[49]</sup>通过纳米合成技术将单分散的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米晶和 CdSe/ZnS 量子点共同嵌入到介孔二氧化硅纳米球中, 并详细研究了此多功能纳米药物传输体系对布洛芬药物分子的控释行为. Hou 等<sup>[50]</sup>采用静电纺丝法制备了  $\text{NaYF}_4: \text{Yb}^{3+}, \text{Er}^{3+}@ \text{SiO}_2$  纳米纤维, 研究表明此介孔复合材料可以作为优良的药物传输载体. 另外, 在药物释放过程中可以通过材料上转换发光强度的变化来监测和示踪药物的释放情况.

Xu 等<sup>[51]</sup>以 CTAB 分子为模板剂, 在具有转换发光性质的稀土纳米粒子  $\text{Gd}_2\text{O}_3: \text{Er}^{3+}$  表面包覆了有序六方介孔结构的二氧化硅壳层, 并将其作为载体装载药物布洛芬, 同时借助稀土纳米粒子的发光性质对药物的释放行为进行了监测. Lee 等<sup>[52]</sup>利用修饰以脲键的磁性颗粒及荧光染料构建了具有两种成像模式, 并可以 pH 响应性释放药物的介孔二氧化硅纳米体系.

## 2 特殊形态的介孔二氧化硅药物输送体系

### 2.1 中空/摇铃状介孔二氧化硅

近期, 具有空心结构的介孔二氧化硅纳米材料, 如内部完全中空 (hollow) 或内部有部分空穴的摇铃型 (rattle type) 及蛋黄-蛋壳型 (yolk-shell type) 的介孔二氧化硅纳米粒子, 吸引了越来越多的关注<sup>[10, 53-58]</sup>. 相比于传统的介孔二氧化硅纳米材料, 空心介孔二氧化硅粒子内部存在空穴结构, 密度低、面积体积比大, 因此, 中空结构的介孔二氧化硅材料的内部空腔可以承载更多药物和具有持续释放的行为<sup>[59-60]</sup>. 另外, 此类材料巨大的内部空腔可以使其与不同类型的功能性无机纳米材料以及环境响应性水凝胶等相结合来制备多功能复合纳米药物载体, 从而可以更好地实现药物的靶向、智能释放及对释放过程的监测. 因此, 具有上述中空结构的介孔二氧化硅材料成为纳米药物载体领域的研究热点.

模板法是制备空心纳米粒子的一种通用合成方法<sup>[61]</sup>. Shi 课题组<sup>[62-63]</sup>利用硬模板、软模板及双模板方法合成了多种球状、椭球状中空介孔纳米二氧化硅材料. 他们发现, 中空介孔结构装载药物能力比传统的 MCM-41 型高, 进一步通过表面修饰可以有效提高纳米颗粒与药物之间的相互作用, 从而更有效装载药物及控制药物释放. Zhu 等<sup>[64]</sup>以单分散

的碳纳米球作为硬模板，合成了介孔二氧化硅包覆四氧化三铁的摇铃型结构纳米球。制备过程中，首先用一步法水热制备了吸附有铁前驱体的碳纳米球，然后加入二氧化硅前驱体正硅酸乙酯 (TEOS) 与表面活性剂分子十八烷基三甲基溴化铵 (C<sub>18</sub>TMS)，经过溶胶-凝胶聚合反应，在碳球表面沉积一层二氧化硅外壳。最后通过煅烧处理，除去形成空心结构的碳球模板和形成介孔结构的 C<sub>18</sub>TMS 模板，再经氢气还原，将其中的铁还原成具有较强磁性的四氧化三铁，最终得到了介孔二氧化硅包覆四氧化三铁的摇铃型结构。Huang 等<sup>[65]</sup>通过“内保护外钝化”的策略制备了多层结构的介孔二氧化硅，而且壳与壳之间的距离可以通过改变核大小及刻蚀时间等来调控，该多层结构用于成像、

载药及多种药物共同输送，又一次丰富了多功能纳米载药体系。

随后，Chen 等<sup>[10, 66]</sup>又通过“结构选择性刻蚀”的方法制备了空心介孔二氧化硅纳米颗粒。他们首先合成核壳结构的双层二氧化硅纳米粒子，其中内核为实心非孔结构，外层是介孔结构，再通过碳酸钠溶液及高温煅烧处理，最终得到空心的介孔二氧化硅纳米颗粒。他们也进一步将此种合成策略应用于合成以四氧化三铁或金纳米粒子为核、介孔二氧化硅为外壳的的摇铃型结构的复合纳米材料 Au@mSiO<sub>2</sub>、Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>@mSiO<sub>2</sub> 以及 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@mSiO<sub>2</sub> 纳米结构，该多功能体系不仅可以用于诊断治疗多种疾病，而且可以实现药物的靶向和控制释放(图 2)。

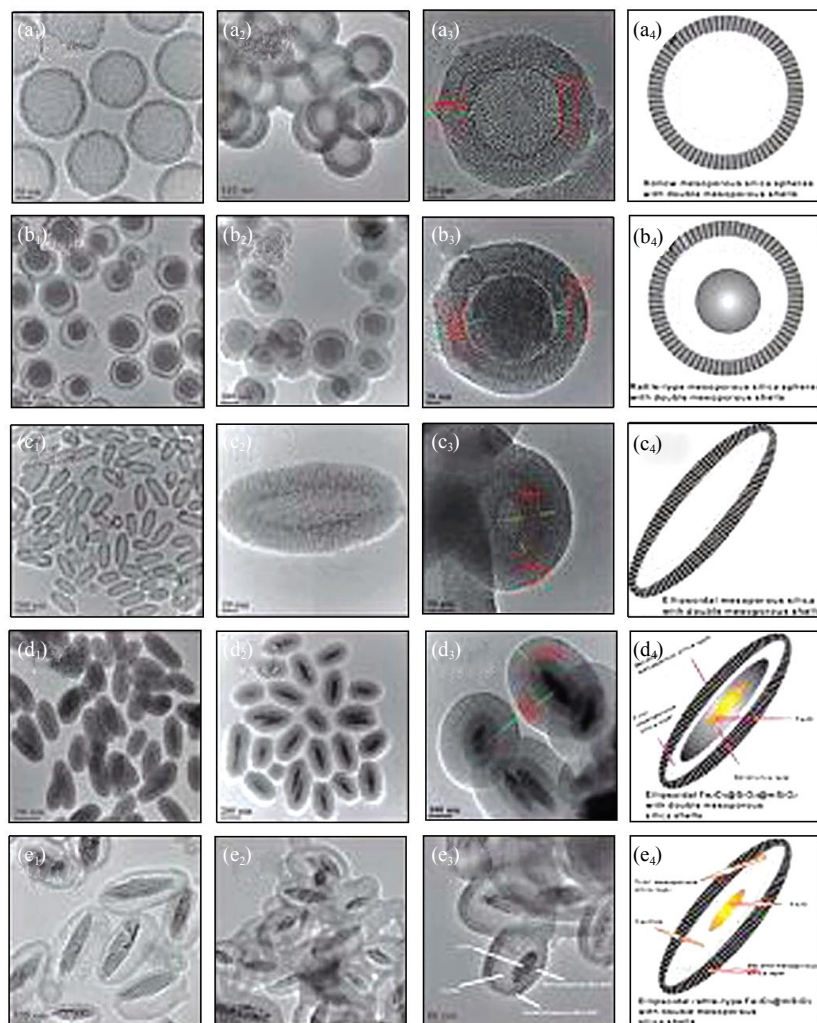


Fig. 2 TEM images and schematic diagrams (a<sub>4</sub>~e<sub>4</sub>) of hollow mesoporous silica materials

图 2 不同形态结构的介孔中空二氧化硅材料的 TEM 图

具有单层(a<sub>1</sub>)、双层(a<sub>2</sub>, a<sub>3</sub>)壳的中空介孔二氧化硅，夹心单层(b<sub>1</sub>)、双层(b<sub>2</sub>, b<sub>3</sub>)壳夹心介孔二氧化硅，单层(c<sub>1</sub>)、双层(c<sub>2</sub>, c<sub>3</sub>)壳的椭球状中空介孔二氧化硅，Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>@SiO<sub>2</sub> (d<sub>1</sub>)，Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>@SiO<sub>2</sub>@mSiO<sub>2</sub> (d<sub>2</sub>)，Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>@mSiO<sub>2</sub>@mSiO<sub>2</sub> (d<sub>3</sub>)，夹心型 Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>@mSiO<sub>2</sub> (e<sub>1</sub>)，Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>@mSiO<sub>2</sub>@mSiO<sub>2</sub> (e<sub>2</sub> 和 e<sub>3</sub>)。a<sub>4</sub>, b<sub>4</sub>, c<sub>4</sub>, d<sub>4</sub> 和 e<sub>4</sub> 为相应结构的示意图<sup>[10]</sup>。

Kang 等<sup>[67]</sup>设计合成了具有分层结构的摇铃型  $Gd_2O_3: Eu^{3+}@P(NIPAm-co-AAm)@SiO_2$  多功能复合纳米药物载体, 研究表明, 因为钆离子的存在, 样品可以作为 T1-核磁共振成像造影剂, 同时药物的释放情况可以通过载药体系发光强度的变化来进行监测. 另外, 温敏性 P(NIPAm-co-AAm)水凝胶可实现药物分子在不同温度下的控制释放, 且该复合物具有良好的生物相容性. Zhang 等<sup>[68]</sup>则以“表面保护刻蚀”的思路制备了摇铃型结构的 Porous-SiO<sub>2</sub>@void@porous-SiO<sub>2</sub> 纳米粒子. 这种纳米粒子由一个介孔结构的二氧化硅外壳和一个可自由移动的介孔二氧化硅核组成. 他们首先在内外两层二氧化硅表面组装了聚合物分子聚乙烯吡咯烷酮(PVP), PVP 分子在刻蚀过程中起到了分别保护外壳和内核二氧化硅表面的作用, 然后使刻蚀试剂选择性地对粒子内部结构进行刻蚀, 从而得到了这种摇铃型纳米结构. Liu 等<sup>[69]</sup>制备了三明治结构的有机-无机杂化二氧化硅纳米球, 其中, 中间层是正硅酸乙酯与有机硅烷共缩聚形成的, 通过氢氟酸对中间层和最外层的刻蚀而形成介孔外壳包覆的摇铃型结构. 将此材料作为多烯紫杉醇(docetaxel)药物的载体, 用于动物体内肝癌治疗的研究, 与应用单纯的泰索帝(taxotere)药物相比(抑瘤率 57%), 应用装载多烯紫杉醇的纳米输送体系具有更加有效的治疗效果, 其抑瘤率高达 72%.

## 2.2 介孔二氧化硅纳米管

介孔二氧化硅纳米管由于其结构优势, 近年来也广泛应用于生物医药领域. 此类材料区别于其他纳米管, 表现为不仅有管的内、外表面, 同时还有介孔孔道腔面, 另外对孔道方向的调控也对载药及药物释放具有重要影响<sup>[70-71]</sup>. Wu 等<sup>[72]</sup>在手性分子存在的条件下, 合成了由表面活性剂自组装调控的手性介孔二氧化硅纳米管. Yu 等<sup>[73]</sup>采用物理机械锤击方法将 Au、Ag、PLGA 沉积于介孔二氧化硅纳米管表面制成封装型介孔二氧化硅纳米管, 并以染料分子为模型研究了其药物的装载及示踪. 由于在封装分子与药物之间没有化学作用, 因此它为制备多功能智能纳米管在生物医学领域的应用提供了新思路.

Yang 等<sup>[74]</sup>以针状碳酸钙纳米颗粒为模板通过溶胶-凝胶法制备了介孔二氧化硅纳米管、氨基化介孔二氧化硅纳米管及量子点修饰的氨基化介孔二氧化硅纳米管. 通过布洛芬的装载及释放发现, 三种材料的载药量相当, 而量子点修饰的氨基化介孔

二氧化硅纳米管则具有 pH 及离子响应性质, 从而得到了可控释放药物的多功能化载体.

Wang 等<sup>[75]</sup>利用晶种生长法在介孔二氧化硅纳米管开口处特异性地生成金纳米环, 然后通过 1~18 硫醇(C<sub>18</sub>-SH)对该纳米环表面修饰, 并用来封装纳米管中的药物. 同时, 由于金纳米环表面的 C<sub>18</sub>-SH 在管口处形成不稳定疏水盖子, 一般条件下被封装在管内的药物不会渗漏出来, 而在细胞内谷胱甘肽(GSH)存在时, GSH 与 C<sub>18</sub>-SH 发生竞争性结合, 并且可以将其从金纳米环上替换下来, 管口由疏水性变成亲水性从而使药物得以释放. 以抗药性的 MCF-7 为模型, 体内外实验均证明, 该种纳米载体能够有效地提升阿霉素药物的药效, 逆转抗药性, 从而更有效地抑制实体瘤生长.

## 3 结论与展望

介孔二氧化硅以其独特的性能, 在生物医药等领域显示出了极大的应用前景, 也将给临床诊断和治疗带来突飞猛进的发展. 目前, 基于介孔二氧化硅的药物输送体系在尺寸、形态、结构等方面都可以较精确地控制, 而在靶向传输、控释药物及多功能化的发展也取得了丰硕的成果, 但要想进一步取得实际应用, 需要注意以下几个方面的问题:

首先, 不同尺寸、修饰的介孔二氧化硅及其复合体系与血液、组织、机体免疫系统、遗传系统等相互作用及影响缺乏深入研究及明确的结论, 应该更多地不同动物模型、不同实验规模上证明其对机体的影响, 为临床应用提供数据支持.

其次, 多功能化介孔二氧化硅药物输送体系仍是研究的一大重点. 从纳米诊疗体系的应用角度讲, 应该通过运用合理的合成技术、表面修饰方法等对材料的结构、形貌、功能等进行调控和拼接, 从而满足不同的临床需求并实现疾病的早发现、早诊断和高效治疗.

最后, 开发研制生物降解的介孔二氧化硅药物输送体系是今后发展的一个重要方向. 现有研究表明, 介孔二氧化硅在肝脏、脾脏等存在严重的生物富集, 小鼠实验结果也发现, 介孔二氧化硅会引起肝脏的细胞坏死、炎症等反应<sup>[76]</sup>. Yamashita 等<sup>[77]</sup>发现 70 nm 的二氧化硅颗粒可以被胎盘吸收进入胎儿的肝脏、大脑等, 妨碍胎儿的正常生长, 甚至在高浓度时还会有一系列并发症. 然而, 目前可生物降解的介孔二氧化硅药物输送体系研究尚少. 2012 年, Mitchell 等<sup>[78]</sup>以溶胶-凝胶法合成了掺杂铁离

子的中空介孔二氧化硅纳米颗粒, 通过配合物螯合作用将颗粒中的铁离子从纳米颗粒中去除, 从而引起纳米颗粒降解. 2013年, Zhang等<sup>[79]</sup>在合成过程中同时加入药物和硅源试剂, 利用一步法合成了药物-二氧化硅复合纳米颗粒, 从而实现了药物在释放的同时纳米颗粒也发生解体, 有效地降低了纳米颗粒的生物富集, 但其治疗效果等还缺乏系统研究.

目前将纳米诊疗体系应用于纳米医学领域的研究很多, 但进一步走向临床应用还需要开展更多细致的工作, 相信通过广大科研工作者的不懈努力, 难题将被逐渐克服, 疾病的诊断、治疗也将更高效.

### 参 考 文 献

- [1] Li Z, Barnes J C, Bosoy A, *et al.* Mesoporous silica nanoparticles in biomedical applications. *Chem Soc Rev*, 2012, **41**(7): 2590–2605
- [2] Lee J E, Lee N, Kim T, *et al.* Multifunctional mesoporous silica nanocomposite nanoparticles for theranostic applications. *Acc Chem Res*, 2011, **44**(10): 893–902
- [3] Yang P P, Gai S, Lin J. Functionalized mesoporous silica materials for controlled drug delivery. *Chem Soc Rev*, 2012, **41**(9): 3679–3698
- [4] Yang P P, Quan Z W, Lu L L, *et al.* Luminescence functionalization of mesoporous silica with different morphologies and applications as drug delivery systems. *Biomaterials*, 2008, **29**(6): 692–702
- [5] Tang F Q, Li L, Chen D. Mesoporous silica nanoparticles: synthesis, biocompatibility and drug delivery. *Adv Mater*, 2012, **24**(12): 1504–1534
- [6] Xing L, Zheng H Q, Cao Y Y, *et al.* Coordination polymer coated mesoporous silica nanoparticles for pH-responsive drug release. *Adv Mater*, 2012, **24**(48): 6433–6437
- [7] 王 旭. 新型 pH 敏感型药物缓释系统. 河南: 河南大学药学院, 2011  
Wang X. Study on The Novel pH-Sensitive and Sustainable Drug Delivery System. Henan: College of Pharmaceutical Science, Henan University, 2011
- [8] Huo Q, Margolese D I, Stucky G D. Surfactant control of phases in the synthesis of mesoporous silica-based materials. *Chem Mater*, 1996, **8**(5): 1147–1160
- [9] Trewyn B G, Slowing I I, Giri S, *et al.* Synthesis and functionalization of a mesoporous silica nanoparticle based on the sol-gel process and applications in controlled release. *Acc Chem Res*, 2007, **40**(9): 846–853
- [10] Chen Y, Chen H R, Ma M, *et al.* Double mesoporous silica shelled spherical/ellipsoidal nanostructures: Synthesis and hydrophilic/hydrophobic anticancer drug delivery. *J Mater Chem*, 2011, **21**(14): 5290–5298
- [11] He Q J, Shi J L. Mesoporous silica nanoparticle based nano drug delivery systems: synthesis, controlled drug release and delivery, pharmacokinetics and biocompatibility. *J Mater Chem*, 2011, **21**(16): 5845–5855
- [12] Manzano M, Vallet-Regí M. New developments in ordered mesoporous materials for drug delivery. *J Mater Chem*, 2010, **20**(27): 5593–5604
- [13] Vallet-Regí M, Ramila A, Del Real R P, *et al.* A new property of MCM-41: drug delivery system. *Chem Mater*, 2001, **13**(2): 308–311
- [14] Vallet-Regí M, Balas F, Arcos D. Mesoporous materials for drug delivery. *Angew Chem Int Ed*, 2007, **46**(40): 7548–7558
- [15] Zeng W, Qian X F, Yin J, *et al.* The drug delivery system of MCM-41 materials *via* co-condensation synthesis. *Mater Chem Phys*, 2006, **97**(2–3): 437–441
- [16] Tang Q L, Xu Y, Wu D, *et al.* Hydrophobicity-controlled drug delivery system from organic modified mesoporous silica. *Chem Lett*, 2006, **35**(5): 474–475
- [17] Delcea M, Mghwald H, Skirtach A G. Stimuli-responsive LbL capsules and nanoshells for drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011, **63**(9): 730–747
- [18] Cotr K K, Belowich M E, Liong M, *et al.* Mechanised nanoparticles for drug delivery. *Nanoscale*, 2009, **1**(1): 16–39
- [19] 王文谦, 陈林峰, 温永强, 等. 基于介孔二氧化硅纳米颗粒的可控释放体系. *化学进展*, 2013, **25**(5): 677–691  
Wang W Q, Chen L F, Wen Y Q, *et al.* *Prog Chem*, 2013, **25**(5): 677–691
- [20] He Q, Shi J. Mesoporous silica nanoparticle based nano drug delivery systems: synthesis, controlled drug release and delivery, pharmacokinetics and biocompatibility. *J Materials Chemistry*, 2011, **21**(16): 5845–5855
- [21] Lu J, Li Z X, 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**(2): 212–220
- [22] 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**(13): 5068–5073
- [23] Mai W X, Meng H. Mesoporous silica nanoparticles: A multifunctional nano therapeutic system. *Integr Biol*, 2013, **5**(1): 19–28
- [24] Lee J E, Lee N, Kim T, *et al.* Multifunctional mesoporous silica nanocomposite nanoparticles for theranostic applications. *Acc Chem Res*, 2011, **44**(10): 893–902
- [25] Rosenholm J M, Meinander A, Peuhu E, *et al.* Targeting of porous hybrid silica nanoparticles to cancer cells. *ACS Nano*, 2008, **3**(1): 197–206
- [26] Maeda H, Matsumura Y. EPR effect based drug design and clinical outlook for enhanced cancer chemotherapy. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011, **63**(3): 129–130
- [27] Brannon-Peppas L, Blanchette J O. Nanoparticle and targeted systems for cancer therapy. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004, **56**(11): 1649–1659
- [28] 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**(24): 5144–5156
- [29] Ceresa C, Nicolini G, Rigolio R, *et al.* Functionalized mesoporous silica nanoparticles: A possible strategy to target cancer cells reducing peripheral nervous system uptake. *Curr Med Chem*, 2013, **20**(12): 2589–2600
- [30] Ferris D P, Lu J, Gothard C, *et al.* Synthesis of biomolecule-modified mesoporous silica nanoparticles for targeted hydrophobic drug delivery to cancer cells. *Small*, 2011, **7**(13): 1816–1826
- [31] Fang I J, Slowing I I, Wu K C W, *et al.* Ligand conformation dictates membrane and endosomal trafficking of arginine-glycine-aspartate (RGD)-functionalized mesoporous silica nanoparticle. *Chem Eur J*, 2012, **18**(25): 7787–7792
- [32] Pan L M, Liu J N, He Q J, *et al.* Overcoming multidrug resistance

- of cancer cells by direct intranuclear drug delivery using TAT-conjugated mesoporous silica nanoparticles. *Biomaterials*, 2013, **34**(11): 2719–2730
- [33] Chen Y P, Chen C T, Hung Y, *et al.* A new strategy for intracellular delivery of enzyme using mesoporous silica nanoparticles: superoxide dismutase. *J Am Chem Soc*, 2013, **135**(4): 1516–1523
- [34] Morelli C, Maris P, Sisci D, *et al.* PEG-templated mesoporous silica nanoparticles exclusively target cancer cells. *Nanoscale*, 2011, **3**(8): 3198–3207
- [35] Xie M, Shi H, Li Z, *et al.* A multifunctional mesoporous silica nanocomposite for targeted delivery, controlled release of doxorubicin and bioimaging. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2013, **110**(1): 138–147
- [36] Pan L M, Liu J N, He Q J, *et al.* Overcoming multidrug resistance of cancer cells by direct intranuclear drug delivery using TAT-conjugated mesoporous silica nanoparticles. *Biomaterials*, 2013, **34**(11): 2719–2730
- [37] Plank C, Zelphati O, Mykhaylyk O. Magnetically enhanced nucleic acid delivery. Ten years of magnetofection-progress and prospects. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011, **63**(14): 1300–1331
- [38] Kim J, Kim H S, Lee N, *et al.* Multifunctional uniform nanoparticles composed of a magnetite nanocrystal core and a mesoporous silica shell for magnetic resonance and fluorescence imaging and for drug delivery. *Angew Chem Int Ed*, 2008, **47**(44): 8438–8441
- [39] Chen Y, Chen H R, Sun Y, *et al.* Multifunctional mesoporous composite nanocapsules for highly efficient MRI-guided high-intensity focused ultrasound cancer surgery. *Angew Chem Int Ed*, 2011, **50**(52): 12505–12509
- [40] Chen Y, Chen H R, Zhang S J, *et al.* Multifunctional mesoporous nanoellipsoids for biological bimodal imaging and magnetically targeted delivery of anticancer drugs. *Adv Funct Mater*, 2011, **21**(2): 270–278
- [41] Kim J, Lee J E, Lee J, *et al.* Magnetic fluorescent delivery vehicle using uniform mesoporous silica spheres embedded with monodisperse magnetic and semiconductor nanocrystals. *J Am Chem Soc*, 2006, **128**(3): 688–689
- [42] Kim J, Kim H S, Lee N, *et al.* Multifunctional uniform nanoparticles composed of a magnetite nanocrystal core and a mesoporous silica shell for magnetic resonance and fluorescence imaging and for drug delivery. *Angew Chem Int Ed*, 2008, **47**(44): 8438–8441
- [43] Lee J E, Lee N, Kim H, *et al.* Uniform mesoporous dye-doped silica nanoparticles decorated with multiple magnetite nanocrystals for simultaneous enhanced magnetic resonance imaging, fluorescence imaging, and drug delivery. *J Am Chem Soc*, 2010, **132**(2): 552–557
- [44] Terreno E, Castelli D D, Viale A, *et al.* Challenges for molecular magnetic resonance imaging. *Chem Rev*, 2010, **110**(5): 3019–3042
- [45] Tromsdorf U I, Bruns O T, Salmen S C, *et al.* A highly effective, nontoxic T-1 MR contrast agent based on ultrasmall PEGylated iron oxide nanoparticles. *Nano Lett*, 2009, **9**(12): 4434–4440
- [46] Vivero-Escoto J L, Taylor-Pashow K M L, Huxford R C, *et al.* Multifunctional mesoporous silica nanospheres with cleavable Gd(III) chelates as MRI contrast agents: synthesis, characterization, target-specificity, and renal clearance. *Small*, 2011, **7**(24): 3519–3528
- [47] Chen Y, Chen H, Zhang S, *et al.* Structure-property relationships in manganese oxide - mesoporous silica nanoparticles used for T1-weighted MRI and simultaneous anti-cancer drug delivery. *Biomaterials*, 2012, **33**(7): 2388–2398
- [48] He Q, Zhang J, Chen F, *et al.* An anti-ROS/hepatic fibrosis drug delivery system based on salvianolic acid B loaded mesoporous silica nanoparticles. *Biomaterials*, 2010, **31**(30): 7785–7796
- [49] Kim J, Lee J E, Lee J, *et al.* Magnetic fluorescent delivery vehicle using uniform mesoporous silica spheres embedded with monodisperse magnetic and semiconductor nanocrystals. *J Am Chem Soc*, 2006, **128**(3): 688–689
- [50] Hou Z, Li C, Ma P, *et al.* Electrospinning preparation and drug-delivery properties of an up-conversion luminescent porous NaYF<sub>4</sub>:Yb<sup>3+</sup>, Er<sup>3+</sup>@silica fiber nanocomposite. *Adv Funct Mater*, 2011, **21**(12): 2356–2365
- [51] Xu Z H, Li C X, Ma P A, *et al.* Facile synthesis of an up-conversion luminescent and mesoporous Gd<sub>2</sub>O<sub>3</sub>:Er<sup>3+</sup>@nSiO<sub>2</sub>@mSiO<sub>2</sub> nanocomposite as a drug carrier. *Nanoscale*, 2011, **3**(2): 661–667
- [52] Lee J E, Lee D J, Lee N, *et al.* Multifunctional mesoporous silica nanocomposite nanoparticles for pH controlled drug release and dual modal imaging. *J Mater Chem*, 2011, **21**(42): 16869–16872
- [53] Tan L F, Chen D, Liu H Y, *et al.* A silica nanorattle with a mesoporous shell: An ideal nanoreactor for the preparation of tunable gold cores. *Adv Mater*, 2010, **22**(43): 4885–4889
- [54] Wang S N, Zhang M C, Zhang W Q. Yolk-shell catalyst of single Au nanoparticle encapsulated within hollow mesoporous silica microspheres. *ACS Catal*, 2011, **1**(3): 207–211
- [55] Zhang Q, Lee I, Ge J P, *et al.* Surface-protected etching of mesoporous oxide shells for the stabilization of metal nanocatalysts. *Adv Funct Mater*, 2010, **20**(14): 2201–2214
- [56] Zheng J, Wu B H, Jiang Z Y, *et al.* General and facile syntheses of metal silicate porous hollow nanostructures. *Chem Asian J*, 2010, **5**(6): 1439–1444
- [57] Tan L F, Chen D, Liu H Y, *et al.* A silica nanorattle with a mesoporous shell: An ideal nanoreactor for the preparation of tunable gold cores. *Adv Mater*, 2010, **22**(43): 4885–4889
- [58] Zhao W R, Chen H R, Li Y S, *et al.* Uniform rattle-type hollow magnetic mesoporous spheres as drug delivery carriers and their sustained-release property. *Adv Funct Mater*, 2008, **18**(18): 2780–2788
- [59] Zhang C M, Li C X, Peng C, *et al.* Facile and controllable synthesis of monodisperse CaF<sub>2</sub> and CaF<sub>2</sub>:Ce<sup>3+</sup>/Tb<sup>3+</sup> hollow spheres as efficient luminescent materials and smart drug carriers. *Chem Eur J*, 2010, **16**(19): 5672–5680
- [60] Feng Z G, Li Y S, Niu D C, *et al.* A facile route to hollow nanospheres of mesoporous silica with tunable size. *Chem Commun*, 2008, **2008**(23): 2629–2631
- [61] Chen D, Li L L, Tang F Q, *et al.* Facile and scalable synthesis of tailored silica "nanorattle" structures. *Adv Mater*, 2009, **21**(37): 3804–3807
- [62] Zhu Y F, Shi J L, Shen W H, *et al.* Preparation of novel hollow mesoporous silica spheres and their sustained-release property. *Nanotechnology*, 2005, **16**(11): 2633–2638.
- [63] Zhao W R, Lang M D, Li Y S, *et al.* Fabrication of uniform hollow mesoporous silica spheres and ellipsoids of tunable size through a facile hard-templating route. *J Mater Chem*, 2009, **19**(18): 2778–2783
- [64] Zhu Y F, Kockrick E, Ikoma T, *et al.* An efficient route to rattle-type Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub> hollow mesoporous spheres using colloidal carbon spheres templates. *Chem Mater*, 2009, **21**(12): 2547–2553
- [65] Huang C C, Huang W, Yeh C S. Shell-by-shell synthesis of multi-shelled mesoporous silica nanospheres for optical imaging and drug delivery. *Biomaterials*, 2011, **32**(2): 556–564



- [66] Chen Y, Chen H, Guo L, *et al.* Hollow/rattle-type mesoporous nanostructures by a structural difference-based selective etching strategy. *ACS Nano*, 2010, **4**(1): 529–539
- [67] Kang X J, Cheng Z Y, Yang D M, *et al.* Design and synthesis of multifunctional drug carriers based on luminescent rattle-type mesoporous silica microspheres with a thermosensitive hydrogel as a controlled switch. *Adv Funct Mater*, 2012, **22**(7): 1470–1481
- [68] Zhang Q, Ge J P, Goebel J, *et al.* Rattle-type silica colloidal particles prepared by a surface-protected etching process. *Nano Res*, 2009, **2**(7): 583–591
- [69] Liu T L, Li L L, Teng X, *et al.* Single and repeated dose toxicity of mesoporous hollow silica nanoparticles in intravenously exposed mice. *Biomaterials*, 2011, **32**(6): 1657–1668
- [70] Pei X F, Zhang J, Wang S B, *et al.* Organization of helical mesoporous silica nanotubes. *J Sol-Gel Sci Technol*, 2009, **50**(3): 397–402
- [71] Bian S W, Ma Z, Zhang L S, *et al.* Silica nanotubes with mesoporous walls and various internal morphologies using hard/soft dual templates. *Chem Commun*, 2009, **2009**(10): 1261–1263
- [72] Wu X, Ruan J, Ohsuna T, *et al.* A novel route for synthesizing silica nanotubes with chiral mesoporous wall structures. *Chem Mater*, 2007, **19**(7): 1577–1583
- [73] Yu J, Bai X, Suh J, *et al.* Mechanical capping of silica nanotubes for encapsulation of molecules. *J Am Chem Soc*, 2009, **131** (43): 15574–15575
- [74] Yang Y J, Tao X, Hou Q, *et al.* Fluorescent mesoporous silica nanotubes incorporating CdS quantum dots for controlled release of ibuprofen. *Acta Biomaterialia*, 2009, **5**(9): 3488–3496
- [75] Wang L L, Kim M, Fang Q L, *et al.* Hydrophobic end-gated silica nanotubes for intracellular glutathione-stimulated drug delivery in drug-resistant cancer cells. *Chem Commun*, 2013, **49**(31): 3194–3196
- [76] Liu T L, Li L L, Fu C H, *et al.* Pathological mechanisms of liver injury caused by continuous intraperitoneal injection of silica nanoparticles. *Biomaterials*, 2012, **33**(7): 2399–2407
- [77] Yamashita K, Yoshioka Y, Higashisaka K, *et al.* Silica and titanium dioxide nanoparticles cause pregnancy complications in mice. *Nat Nanotechnol*, 2011, **6**(5): 321–328
- [78] Pohaku Mitchell K K, Liberman A, Kummel A C, *et al.* Iron(III)-doped, silica nanoshells: a biodegradable form of silica. *J Am Chem Soc*, 2012, **134**(34): 13997–14003
- [79] Zhang S L, Chu Z Q, Yin C, *et al.* Controllable drug release and simultaneously carrier decomposition of SiO<sub>2</sub>-drug composite nanoparticles. *J Am Chem Soc*, 2013, **135**(15): 5709–5716

## Recent Advances of Mesoporous Silica Based Multifunctional Nano Drug Delivery Systems\*

HAO Xiao-Hong<sup>1</sup>, ZHANG Cui-Miao<sup>1</sup>, LIU Xiao-Long<sup>1</sup>, LIANG Xing-Jie<sup>2</sup>, JIA Guang<sup>1\*\*</sup>, ZHANG Jin-Chao<sup>1\*\*</sup>

<sup>1</sup> College of Chemistry & Environmental Science, Key Laboratory of Medicinal Chemistry and Molecular Diagnosis of the Ministry of Education, Chemical Biology Key Laboratory of Hebei Province, Hebei University, Baoding 071002, China;

<sup>2</sup> CAS Key Laboratory for Biomedical Effects of Nanomaterials and Nanosafety, National Center for Nanoscience and Technology, Beijing 100190, China)

**Abstract** Mesoporous silica materials have attracted much attention for their potential biomedical applications due to their tailored mesoporous structure, large surface area, good biocompatibility, and the ease of surface functionalization. In the past few years, the mesoporous silica based drug nanocarriers have become the research focus of many researchers. This article reviews the recent research advances of mesoporous silica based multifunctional drug delivery systems with targeting modification and bioimaging, and details the design, surface modification, and applications in drug delivery field of mesoporous silica based drug delivery systems with diverse morphologies (such as hollow/rattle-type, nanotubes, *etc.*). Finally, we analyze the existing problems in practical applications and outlook the future development trends of mesoporous silica based drug delivery systems (including the specific morphological, multifunctional hybrid, and biodegradable mesoporous silica drug delivery systems).

**Key words** mesoporous silica, drug delivery, multifunctional, morphology control

**DOI:** 10.3724/SP.J.1206.2013.00303

\* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundations of China (21271059, 21301046, 51302062), The Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education of China (20111301110004), the Natural Science Foundation of Hebei Province (B2012201074), The China Postdoctoral Science Foundation (2013M530119), the Outstanding Youth Fund Project of Hebei Education Department (Y2012007), and Hundred Excellent Innovation Talents Supporting Project in Hebei Province.

\*\*Corresponding author.

ZHANG Jin-Chao. Tel: 86-312-5079525, E-mail: jc Zhang6970@163.com

JIA Guang. Tel: 86-312-5079359, E-mail: guangjia2001@163.com

Received: July 1, 2013 Accepted: September 10, 2013