

介孔二氧化硅纳米粒的研究进展

唐佳民, 张瑞涛*

三峡大学 医学院, 湖北 宜昌 443000

摘要: 介孔二氧化硅纳米粒 (MSNs) 具有良好生物相容性、有序介孔结构、比表面积大、表面易修饰性等特点, 在很多生物医药领域显示出了极大的应用前景, 尤其是基于 MSNs 的纳米药物输送体系被广泛用于各种药物的递送。主要介绍 MSNs 和可降解 MSNs 的制备, 同时介绍了 MSNs 膜包被及官能团修饰在缓释控释药物中的应用, 最后探讨了 MSNs 递进到中空介孔二氧化硅纳米粒 (HMSNs) 的更大的应用前景。

关键词: 介孔二氧化硅纳米粒; 中空介孔二氧化硅纳米粒; 研究进展

中图分类号: R943

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2015)11-1422-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.11.028

Research progress on mesoporous silica nanoparticles

TANG Jia-min, ZHANG Rui-tao

College of medicine, China Three Gorges University, Yichang 443000, China

Abstract: Mesoporous silica nanoparticles (MSNs) has the characteristics of good biocompatibility, ordered mesoporous structure, large surface area, and surface characteristics of easy modification, so that MSNs show the great application prospect in many biomedical field. Especially nano drug delivery system based on MSNs is widely used in all kinds of drug delivery. The preparation of MSNs and biodegradable MSNs are summarized in this paper. At the same time, the application of membrane coating and functional group modification of MSNs in slow-release and controlled release drug are introduced. More applications from MSNs to the hollow mesoporous silica nanoparticles (HMSNs) are discussed.

Key words: mesoporous silica nanoparticles; hollow mesoporous silica nanoparticles; research progress

纳米制剂与常规药物相比, 具有增加药物溶解度、提高药物稳定性、缓释控释药物等多方面优势。随着纳米技术的飞速发展, 纳米制剂在各治疗领域如抗肿瘤药物研究中不断创新, 许多纳米药物已经获批上市, 显示出良好的应用前景。随着纳米载药系统不断被完善, 科研工作者研发出各种载体以适应不同药物递送需求, 其中介孔二氧化硅纳米粒 (MSNs) 作为药物递送载体, 吸引了越来越多人的关注。介孔二氧化硅因多孔性、比表面积大、便于修饰性、毒性低等特点, 得到广泛应用, 具有极大的开发前景, 但是介孔二氧化硅的载药容积有限, 在生物体内代谢慢, 装载的药物容易泄漏。科学家

在 MSNs 的基础上进一步扩展, 制备出中空介孔二氧化硅纳米粒 (HMSNs)。HMSNs 的空腔与介孔结构极大地增大了载药容积, 药物装载量得到了有效提升, 更可贵的是, 中空介孔二氧化硅特殊的双层结构能实现亲疏水性两种不同性质的药物的共封装, 为药物的联合治疗提供了新思路。随后出现的膜包被技术使科研工作者能够在阻止药物泄漏等问题上进行多种有益尝试。本文旨在介绍 MSNs 的制备、药物装载、药物释放、应用及其 HMSNs 发展中的新技术。

1 MSNs 的制备

自从 20 世纪 90 年代 Mobil 公司的科学家制备

收稿日期: 2015-10-08

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81202565)

作者简介: 唐佳民 (1991—), 男, 湖北天门人, 在读研究生, 研究方向为肿瘤药理学, E-mail: 306156716@qq.com

*通信作者 张瑞涛, 博士, 研究方向为分子药理学。Tel: (0717)6397198 E-mail: zrt0116@126.com

出高度有序孔道结构的介孔二氧化硅 MCM-41^[1]以来, MCM-48^[2]、SBA-15^[3]等介孔二氧化硅也相继被合成出来, 并应用于催化、吸附、分离、医药、能源等科研领域。由于各种表面活性剂的开发利用, 以及对溶胶-凝胶法的深层次研究, 合成的 MSNs 也各式各样。其中典型的 MCM-41 型 MSNs 的合成是以十六烷基三甲基溴化铵 (CTAB) 为模版胶束, 用 NaOH 调节 CTAB 水溶液成碱性, 正硅酸四乙酯 (TEOS) 缓慢滴加到溶液中, 在 80 °C 条件下水解形成 MSNs, 再以盐酸乙醇混合液萃取除掉 CTAB 即可^[4]。

一般的 MSNs 不易被代谢, 研究发现 MSNs 在体内需要 4 周才能被清除完全, 机体若来不及将其代谢完全, 容易在肝和脾内过多堆积, 对组织器官造成一定损伤^[5]。可降解的 MSNs 作为新颖且前景光明的载药工具应运而生。Shen 等^[6]制备的可降解的 MSNs 在递送药物后, 在体内一段时间内能够被快速清除, 避免了纳米粒在体内的过多堆积造成组织器官的损伤, 其制备方法也相当新颖: 以十六烷基三甲基氯化铵 (CTAC) 为模版胶束, TEOS 环己烷溶液在油水界面 (油相在上, 水相在下) 水解形成 MSNs, 再用硝酸铵乙醇溶液萃取除掉 CTAC 即得。可降解的 MSNs 在模拟生理条件的 Krebs 溶液中会随着时间的延长而逐渐从外向内降解, 在 4 d 后, MSNs 纳米粒消失, 降解完全。可降解的 MSNs 在制备过程中可以通过控制反应时间来控制纳米粒的尺寸, 调节 TEOS 的量或油相的种类来调节孔径的大小。可降解的 MSNs 不仅材料尺寸、孔径可调, 其独特的可降解性进一步优化了载体, 使其在疾病的诊断与治疗方面得到更好的应用。

可降解的 MSNs 是最近纳米材料领域研究的热点, Hao 等^[7]从另一思路制备出可降解的 MSNs, 即在 MSNs 中嵌入对酸敏感的羟基磷灰石 (MSNs/HAP)。MSNs/HAP 能稳定分散在 pH 7.4 的缓冲液中, 但是在 pH 5.0 的酸性缓冲液条件下, 羟基磷灰石逐渐溶解, 致使 MSNs 崩解, 12 h 后, MSNs 即可降解成小于 5 nm 的颗粒, 更容易被肾清除。

2 MSNs 的药物装载

MSNs 作为药物递送载体有着多方面的优势, 不仅生物相容性好, 毒性低, 巨大的比表面积使之能装载大量药物, 并且药物装载在 MSNs 里减少了药物对机体的毒副作用。很多临床药物亲水性差, 不易被机体吸收, 将药物装载在 MSNs 里改善了药

物的水溶性, 便于机体对药物的吸收利用。对 MSNs 表面进行不同的官能团修饰性能增强药物与 MSNs 的相互作用从而提高载药量。

Vallet-Regí 等^[8]在 2001 年首次报道了用 MCM-41 装载布洛芬, 展现出 MSNs 的高载药率。随后, MSNs 被证明能装载各种不同的药物, 如阿霉素、喜树碱、顺铂等小分子化疗药物^[9-11]和多肽、蛋白、DNA 等大分子药物^[6, 12-13]。并且 MSNs 作为药物递送载体相比于磷脂极其廉价, 也不会像聚合物纳米粒容易造成药物突释。MSNs 装载药物与介孔孔径有关, 如果药物分子大于介孔孔径, 则药物是不能有效被装载进 MSNs 里, 因此像蛋白、基因等大分子药物需要更大孔径的 MSNs 进行有效装载。一般的 MSNs 表面电荷呈负电性, Liu 等^[14-15]证明 MSNs 不能装载同样带负电性药物钙黄绿素, 并且制备了带正电的 MSNs 有效装载了钙黄绿素, MSNs 与药物的静电吸附能促进药物的装载。MSNs 装载药物不仅可以利用静电吸附提高包封率, 还可以对 MSNs 进行必要的官能团修饰, Balas 等^[16]报道了氨基化修饰的 MSNs 装载磷酸化的 Trp 多肽比无任何官能团修饰的 MSNs 提高了 10 倍的载药量, MSNs 表面不仅可以修饰上氨基基团, 还可以进行烷基化、羧基化修饰^[17]。本课题组研究发现 MSNs 装载药物还与装载体系有关, MSNs 在碱性条件下装载阿霉素可以达到 90% 的装载率, 但是在中性条件下只能达到 15%。MSNs 装载药物并不是任何药物都能进行有效包封, 需要综合考虑各种影响因素, 选择合适的条件才能达到预期实验效果。MSNs 不仅可以利用介孔载药, 也可以通过中间基团连上其他药物, 变向实现药物的共输送。

3 MSNs 的药物释放

随着对治疗水平要求的提高, 人们希望药物在到达病灶部位前实现“零释放”, 并且不被机体代谢掉, 而在病灶部位实行定点释放。但 MSNs 在载药和药物递送过程中药物容易泄漏, 纳米粒容易聚沉, 最终造成给药剂量不准, 达不到实验效果, 并且释放的药物可能产生毒副作用。随着研究的深入, 基于环境响应性的药物控释逐渐成为研究的热点。

3.1 膜包被 MSNs 缓释药物

膜包被 MSNs 是近些年来开发纳米载体的新技术, 磷脂作为细胞膜成分具有良好的生物相容性, 包被的 MSNs 具有更好的稳定性, 并且能达到缓释药物的效果。目前, 科学家正探索着用细胞膜

包被 MSNs, 利用不同细胞膜表面的特性发挥更加深远的作用。通过旋膜法制备磷脂包被的 MSNs (MSNs@lipid) [18], 在 MSNs 表面裹有一层致密磷脂, 阻止了药物的泄漏, 更是提高了纳米粒的生物相容性, MSNs 在体内也能够长循环。Liu 等 [14-15, 19] 对磷脂包被 MSNs 作了深入研究, 利用 MSNs 与磷脂表面电性差异, 通过静电作用共孵育制得 MSNs@lipid。在透射电镜下可以看到 MSNs 表面包被着一层约 5.5 nm 厚度的磷脂层。脂包被 MSNs 防止药物泄漏并不是唯一的方法。用细胞膜作为运输载体越来越多的被关注与研究, 与磷脂相似的红细胞膜也可以用来包被 MSNs [20-21], 红细胞膜包被的 MSNs 能躲避巨噬细胞的吞噬, 使药物在体内能够长循环, 也能增加树突状细胞对纳米粒的摄取, 引发免疫效应。Xuan 等 [22] 研究巨噬细胞膜包被的 MSNs 在透射电镜下可以清晰的看到 MSNs 外层的巨噬细胞膜结构。纳米粒在体内能阻止内皮网状系统的摄取, 促进药物长循环, 膜上的蛋白有靶向肿瘤部位的功能, 负载化疗药物的 MSNs 有效的抑制了肿瘤生长。

3.2 堵孔 MSNs 阻止药物泄露与环境响应性释放

MSNs 表面易修饰性不仅能使药物靶向到病灶部位, 还可以利用修饰上的基团堵住 MSNs 的介孔, 阻止药物突释, 甚至能利用病灶部位的特殊环境实现药物的定点释放。装载在孔道里的药物容易从孔道里泄漏出来, 而 MSNs 表面修饰的苯硼酸, 再与 β -环糊精通过硼酸酯键连接, β -环糊精就能堵住 MSNs 的孔, 将药物封闭在介孔内 [23]。苯硼酸酯在酸性或糖溶液中容易水解, 通过调节药物释放环境中的酸度与糖浓度, 可以实现药物的可控释放, 对于糖尿病与肿瘤的治疗有一定的借鉴性。修饰上苯硼酸的 MSNs 还可以通过中间体功能化多肽 (由聚阳离子细胞穿透肽 - 多聚精氨酸和基质金属蛋白酶 2 底物肽两部分组成) 与人体血清白蛋白 (HSA) 共价连接 [4]。HSA 密封于 MSNs 表面, 阻止了药物分子的泄漏。药物释放依赖于肿瘤部位过表达的基质金属蛋白酶 2 的作用, HSA 酶解, 从而靶向释放药物。通过双硫键接上 RGD 多肽的载药 MSNs 主动靶向肿瘤部位也能起到很大的效果 [24], 并能实现谷胱甘肽 (GSH) 还原敏感性释放。

4 MSNs 的应用

MSNs 作为纳米制剂给药, 既减小了药物毒性, 也增加了药物在体内的长循环。MSNs 多用于化疗

药物的装载治疗肿瘤, 以载阿霉素抗肿瘤应用较为常见, 其装载阿霉素输送药物到肿瘤部位, 使阿霉素不至于在体内被快速清除, 并且由于肿瘤部位血管丰富、血管壁间隙较宽、结构完整性差, 淋巴回流缺失, MSNs 容易穿透肿瘤血管到达肿瘤部位, 在肿瘤部位滞留释放药物杀伤肿瘤细胞 (EPR 效应)。在 MSNs 上修饰上 RGD 多肽或叶酸等, 不仅能依靠 EPR 效应被动靶向到肿瘤部位, 还能利用 RGD 或叶酸与肿瘤细胞表面的特异性受体结合起到主动靶向作用, 克服肿瘤的多重耐药 (MDR) 弊端 [25-26]。

化疗与热疗相结合是治疗肿瘤是一种新型方法, Fe_3O_4 纳米粒或 Au 纳米粒一般用于热疗治疗肿瘤。 Fe_3O_4 @MSN 或 Au@MSN [27-28] 的制备使化疗与热疗联合抗肿瘤成为更好的一种治疗手段。 Fe_3O_4 @MSN 还具有磁靶向功能, 通过外部磁场将纳米药物定向输送到病灶部位, 从而达到治疗目的。Au 纳米粒不仅用于热疗, 还可以用于肿瘤部位显像, Au@MSN 在化疗与热疗联合抗肿瘤的同时还能更方便的监测肿瘤生长状况。

5 HMSNs 的研究进展

MSNs 一般用于单一药物的递送, 又由于其有限的容积影响了药物装载量, 造成了应用的局限性。但是 HMSNs 的开发很好的弥补了这些缺点, 其特殊的双层结构可以装载两种药物, 便于药物的协同治疗, 空腔容积极大的扩大了载药空间, 使其能装载更多的药物, 既能达到给药剂量, 也减少了载体的用量, 避免了 HMSNs 在体内的过多聚集。与 MSNs 一样, HMSNs 的制备也有很多种方法。其中典型的方法是以实心二氧化硅 (sSiO_2) 为核心模版, CTAB 为介孔模版制备实心介孔硅, 再用碳酸钠溶蚀 sSiO_2 , 盐酸/乙醇 (1/10) 溶液除去 CTAB 即得 HMSNs [29]。还有诸如其他的方法: (1) PVP 软模版法合成 HMSN [30]: PVP 溶解在水中自组装成胶束, TEOS 加入其中反应生成介孔层, 再移除 PVP、CTAB 胶束即得 HMSNs; (2) 有机 HMSNs (HPMOs) 的制备 [31]: 以 sSiO_2 为模版, CTAB 自组装成胶束, 1,4-双(三乙氧基硅基)苯 (BETE) 加入其中生成介孔层, 再移除 CTAB, sSiO_2 即得; (3) 以高分子聚合物为核心模版, CTAB 为介孔模版, 再用硝酸铵乙醇溶液或者高温灼烧除掉核心与胶束即可 [32-33]。HMSNs 的介孔孔径大小对于药物装载非常重要, 科学家通过改变介孔模版或溶蚀 sSiO_2 的条件可以制备出 2.6~

12.6 nm 不同孔径的 HMSNs。不同孔径的 HMSNs 已被应用于小分子药物与大分子药物递送。

HMSNs 除结构与 MSNs 不一样外,其他性质基本一致,所以 HMSNs 同样存在药物泄漏问题,膜包被 HMSNs, β -环糊精, PBA-HSA 堵孔等方法相应的适用于 HMSNs。HMSNs 不仅完美的继承了 MSNs 优点,如制备的 $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{HMSN}^{[34]}$ 同样具有热疗与磁靶向功能,更是在 MSNs 基础上展现出更强大的功能。HMSNs 巨大的空腔结构是高载药量的保证,对阿霉素的载药率为 71.6~481.6 mg/g, HMSNs 竟高于 MSNs 的 3~15 倍,最大载药量达到了 1 129.2 mg/g^[35]。HMSNs 载药量的优势并不是只对阿霉素一种药物有效,对其他药物同样显示出高载药率, HMSNs 对布洛芬的最大载药率达到 1 133 mg/mg, 而 MSNs 则只有 330 mg/g。HMSNs 特殊的双层结构能共载亲疏水性两种药物,疏水性药物装载在疏水空腔内,亲水药物装载在亲水的介孔层内^[36],两种药物装载在不同位置而不能相互作用。HMSNs 对亲疏水性药物的共载已经得到一定的研究。HMSNs 对阿霉素与舒尼替尼共载^[35]和 HMSNs 对阿霉素与喜树碱两种化疗药^[36]的共载证实两药共输送的可行性。HMSNs 共载阿霉素与血卟啉将化药与光敏剂联合靶向肿瘤部位,协同杀伤肿瘤细胞,显示出化疗与光疗(特定波长的光照射产生单线态氧诱导肿瘤细胞凋亡)的良好的协同作用^[37]。HMSNs 装载两种不同药物的能力,使之用途更为广泛,如 HMSNs 对小分子化药与治疗基因^[38],小分子化学增敏剂与化药^[36],以及最近研究的靶向配体与化药^[39],显影剂与化药的共载^[40]。目前免疫治疗在抗肿瘤研究中极为热门,并且有着巨大的潜力可发掘, HMSNs 共载两种亲疏性多肽诱导机体免疫反应杀伤肿瘤, HMSNs 共载化药与免疫药物,从化疗与免疫结合的角度来杀伤肿瘤是我们正在探索的方向。

6 结语

MSNs 作为药物递送载体,以安全性、高载药量著称,在生物医药领域展现出极大的应用前景。HMSNs 的特殊结构对亲疏水药物的共包封,甚至对 3 种药物的共包封,将化疗与多种抗肿瘤手段联合,在治疗肿瘤方面开辟了新途径。可降解的 MSNs 已能成功制备,增加了给药剂型的安全性,但是科学家们希望制备出同样易降解的 HMSNs,优化载体,这将是需要解决的新问题。

参考文献

- [1] Kresge C T, Leonowicz M E, Roth W J J, *et al.* Ordered mesoporous molecular sieves synthesized by a liquid-crystal template mechanism [J]. *Nature*, 1992, 359(6397): 710-712.
- [2] Alfredsson V, Anderson M W. Structure of MCM-48 revealed by transmission electron microscopy [J]. *Chem Mater*, 1996, 8(5): 1141-1146.
- [3] Kruk M, Jaroniec M. Characterization of the Porous Structure of SBA-15 [J]. *Chem Mater*, 2000, 12(7): 1961-1968.
- [4] Liu J, Zhang B, Luo Z, *et al.* Enzyme responsive mesoporous silica nanoparticles for targeted tumor therapy *in vitro* and *in vivo* [J]. *Nanoscale*, 2015, 7(8): 3614-3626.
- [5] Liu T, Li L, Teng X, *et al.* Single and repeated dose toxicity of mesoporous hollow silica nanoparticles in intravenously exposed mice [J]. *Biomaterials*, 2011, 32(6): 1657-1668.
- [6] Shen D, Yang J, Li X, *et al.* Biphasic stratification approach to three-dimensional dendritic biodegradable mesoporous silica nanospheres [J]. *Nano Lett*, 2014, 14(2): 923-932.
- [7] Hao X, Hu X, Zhang C, *et al.* Hybrid Mesoporous silica-based drug carrier nanostructures with improved degradability by hydroxyapatite [J]. *ACS Nano*, 2015, 9(10): 9614-9625.
- [8] Vallet-Regi M, Rámila A, del Real R P, *et al.* A new property of MCM-41: drug delivery system [J]. *Chem Mater*, 2001, 13(2): 308-311.
- [9] Wang Y, Shi W, Song W S, *et al.* Tumor cell targeted delivery by specific peptide-modified mesoporous silica nanoparticles [J]. *J Mater Chem*, 2012, 22(29): 14608-14616.
- [10] Lu J, Li Z, Zink J L, *et al.* *In vivo* tumor suppression efficacy of mesoporous silica nanoparticles-based drug-delivery system: enhanced efficacy by folate modification [J]. *Nanomedicine*, 2012, 8(2): 212-220.
- [11] Ahn B, Park J, Singha K, *et al.* Mesoporous silica nanoparticle-based cisplatin prodrug delivery and anticancer effect under reductive cellular environment [J]. *J Mater Chem*, 2013, 1(22): 2829-2836.
- [12] Sardan M, Yildirim A, Mumcuoglu D, *et al.* Noncovalent functionalization of mesoporous silica nanoparticles with amphiphilic peptides [J]. *J Mater Chem*, 2014, 2(15): 2168-2174.
- [13] Yang H, Zheng K, Zhang Z, *et al.* Adsorption and protection of plasmid DNA on mesoporous silica nanoparticles modified with various amounts of organosilane [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2012, 369(1): 317-322.
- [14] Liu J, Stace-Naughton A, Jiang X, *et al.* Porous nanoparticle supported lipid bilayers (protocells) as delivery vehicles [J]. *J Am Chem Soc*, 2009, 131(4): 1354-1355.

- [15] Liu J, Jiang X, Ashley C, *et al.* Electrostatically mediated liposome fusion and lipid exchange with a nanoparticle-supported bilayer for control of surface charge, drug containment, and deliver [J]. *J Am Chem Soc*, 2009, 131(22): 7567-7569.
- [16] Balas F, Manzano M, Colilla M, *et al.* L-Trp adsorption into silica mesoporous materials to promote bone formation [J]. *Acta Biomater*, 2008, 4(3): 514-522.
- [17] She X D, Chen L J, L C P, *et al.* Functionalization of hollow mesoporous silica nanoparticles for improved 5-FU loading [J]. *J Nanomater*, 2015, 2015: 1-9.
- [18] Zhang X, Li F, Guo S, *et al.* Biofunctionalized polymer-lipid supported mesoporous silica nanoparticles for release of chemotherapeutics in multidrug resistant cancer cells [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(11): 3650-3665.
- [19] Liu J, Stace-Naughton A, Brinker C J. Silica nanoparticle supported lipid bilayers for gene delivery [J]. *Chem Commun (Camb)*, 2009(34): 5100-5102.
- [20] Roggers R A, Joglekar M, Valenstein J S, *et al.* Mimicking red blood cell lipid membrane to enhance the hemocompatibility of large-pore mesoporous silica [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2014, 6(3): 1675-1681.
- [21] Zhao Y, Sun X, Zhang G, *et al.* Interaction of mesoporous silica nanoparticles with human red blood cell membranes: size and surface effects [J]. *ACS Nano*, 2011, 5(2): 1366-1375.
- [22] Xuan M, Shao J, Dai L, *et al.* Macrophage cell Membrane camouflaged mesoporous silica nanocapsules for *in vivo* cancer therapy [J]. *Adv Healthc Mater*, 2015, 4(11): 1645-1652.
- [23] Yilmaz M D, Xue M, Ambrogio M W, *et al.* Sugar and pH dual-responsive mesoporous silica nanocontainers based on competitive binding mechanisms [J]. *Nanoscale*, 2015, 7(3): 1067-1072.
- [24] 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]. *J Mater Chem*, 2014, 3(1): 39-44.
- [25] Chen Y, Chen H, Shi J. Inorganic nanoparticle-based drug codelivery nanosystems to overcome the multidrug resistance of cancer cells [J]. *Mo Pharm*, 2014, 11(8): 2495-2510.
- [26] Rosenholm J M, Mamaeva V, Sahlgren C, *et al.* Nanoparticles in targeted cancer therapy: mesoporous silica nanoparticles entering preclinical development stage [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2012, 10(1): 111-120.
- [27] Chen P J, Hu S H, Hsiao C S, *et al.* Multifunctional magnetically removable nanogated lids of Fe₃O₄-capped mesoporous silica nanoparticles for intracellular controlled release and MR imaging [J]. *J Mater Chem*, 2011, 21(8): 2535-2543.
- [28] Jin X, Li H, Wang S, *et al.* Multifunctional superparamagnetic nanoshells: combining two-photon luminescence imaging, surface-enhanced Raman scattering and magnetic separation [J]. *Nanoscale*, 2014, 6(23):14360-14370.
- [29] Wu M Y, Chen Y, Zhang L X, *et al.* A salt-assisted acid etching strategy for hollow mesoporous silica/organosilica for pH-responsive drug and gene co-delivery [J]. *J Mater Chem*, 2015, 3(5): 766-775.
- [30] Zhu Y F, Shi J L, Chen H R, *et al.* A facile method to synthesize novel hollow mesoporous silica spheres and advanced storage property [J]. *Microporous Mesoporous Mat*, 2005, 84(1): 218-222.
- [31] Qian X Q, Wang W P, Kong W T, *et al.* Organic-inorganic hybrid hollow mesoporous organosilica nanoparticles for efficient ultrasound-based imaging and controlled drug release [J]. *J Nanomater*, 2014, 2014: 1-8.
- [32] Jiao Y F, Guo J, Shen S, *et al.* Synthesis of discrete and dispersible hollow mesoporous silica nanoparticles with tailored shell thickness for controlled drug release [J]. *J Mater Chem*, 2012, 22(34): 17636-17643.
- [33] Zhou X, Cheng X, Feng W, *et al.* Synthesis of hollow mesoporous silica nanoparticles with tunable shell thickness and pore size using amphiphilic block copolymers as core templates [J]. *Dalton Trans*, 2014, 43(31): 11834-11842.
- [34] Chen Y, Chen H, Guo L, *et al.* Hollow/rattle-type mesoporous nanostructures by a structural difference-based selective etching strategy [J]. *ACS Nano*, 2010, 4(1): 529-539.
- [35] Chen F, Hong H, Shi S, *et al.* Engineering of hollow mesoporous silica nanoparticles for remarkably enhanced tumor active targeting efficacy [J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 5080-5090.
- [36] Chen Y, Gao Y, Chen H R, *et al.* Engineering inorganic nanoemulsions/nanoliposomes by fluoride-silica chemistry for efficient delivery/co-delivery of hydrophobic agents [J]. *Adv Funct Mater*, 2012, 22(8): 1586-1597.
- [37] Wang T, Zhang L, Su Z, *et al.* Multifunctional hollow mesoporous silica nanocages for cancer cell detection and the combined chemotherapy and photodynamic therapy [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2011, 3(7): 2479-2486.
- [38] Chen A M, Zhang M, Wei D, *et al.* Co-delivery of doxorubicin and Bcl-2 siRNA by mesoporous silica nanoparticles enhances the efficacy of chemotherapy in multidrug-resistant cancer cells [J]. *Small*, 2009, 5(23): 2673-2677.
- [39] Pan L, He Q, Liu J, *et al.* Nuclear-targeted drug delivery of TAT peptide-conjugated monodisperse mesoporous silica nanoparticles [J]. *J Am Chem Soc*, 2012, 134(13): 5722-5725.
- [40] Jiang Z, Dong B, Chen B, *et al.* Multifunctional Au@mSiO₂/rhodamine B isothiocyanate nanocomposites: cell imaging, photocontrolled drug release, and photothermal therapy for cancer cells [J]. *Small*, 2013, 9(4): 604-612.