

# pH/氧化还原响应型药物缓释系统的构建及其性能研究

王新敬<sup>1</sup>, 吴怡<sup>1</sup>, 张嘉<sup>1</sup>, 尚宏周<sup>2\*</sup>, 安可心<sup>1</sup>, 张倩<sup>1</sup>

(1. 华北理工大学化学工程学院, 河北唐山 063210;

2. 华北理工大学材料科学与工程学院, 河北唐山 063210)

**摘要:**以氨基改性介孔二氧化硅纳米粒(MSN)为基质, 羧甲基壳聚糖(CMCS)为pH响应单体, 3,3'-二硫代二丙酸为偶联剂, 构建出一种pH/氧化还原双响应型药物载体MSN@CMCS。通过FT-IR、TGA、SEM、TEM、EDS、XRD、BET和Zeta电位分析载体的结构和性能。以槲皮素(QC)为药物模型, 考察纳米粒的吸附和释放能力。吸附性能测试结果表明, MSN@CMCS的平衡吸附量、载药率和包封率分别为133.8 mg/g、11.80%和44.60%。体外释药结果表明, QC@MSN@CMCS在pH为5和GSH浓度为20 mmol/L的环境下药物累积释放率分别为8.29%和13.71%, 说明该药物载体具有pH和氧化还原双重响应性, 可以实现药物的控制释放。

**关键词:**介孔二氧化硅; 药物载体; 双重响应; 药物缓释

中图分类号: TQ460.1

文献标志码: A

文章编号: 0253-4320(2023)06-0136-07

DOI: 10.16606/j.cnki.issn0253-4320.2023.06.025

## Construction and performance of pH/redox responsive drug delivery system

WANG Xin-jing<sup>1</sup>, WU Yi<sup>1</sup>, ZHANG Jia<sup>1</sup>, SHANG Hong-zhou<sup>2\*</sup>, AN Ke-xin<sup>1</sup>, ZHANG Qian<sup>1</sup>

(1. College of Chemical Engineering, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, China;

2. College of Material Science and Engineering, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, China)

**Abstract:** MSN@CMCS, a pH/redox dual-responsive drug carrier, is constructed by using amino-modified mesoporous silica nanoparticles (MSN) as the matrix, carboxymethyl chitosan (CMCS) as the pH-responsive monomer, and 3,3'-dithiodipropionic acid as the coupling agent. The structure and properties of the carrier is analyzed by means of FT-IR, TGA, SEM, TEM, EDS, XRD, BET, and zeta potential. Quercetin (QC) is taken as a drug model to investigate the adsorption and release ability of the nanoparticles. It is found through adsorption performance test that the equilibrium adsorption amount, drug loading rate and encapsulation rate of MSN@CMCS are 133.8 mg·g<sup>-1</sup>, 11.80% and 44.60%, respectively. The in vitro release results show that the cumulative drug release rate of QC@MSN@CMCS is 8.29% at pH = 5 and 13.71% at a GSH concentration of 20 mmol·L<sup>-1</sup>, indicating that the carrier has dual responsive to pH and redox, which can achieve controllable drug release.

**Key words:** mesoporous silica; drug carrier; dual response; drug delivery

癌症是全世界面临的重大公共卫生问题, 是世界第二大死亡原因<sup>[1]</sup>。癌症的治疗方法包括手术治疗<sup>[2-3]</sup>、放射治疗<sup>[4-5]</sup>、化学治疗<sup>[6]</sup>、基因治疗<sup>[7-8]</sup>、细胞免疫治疗<sup>[9]</sup>等, 其中化疗是目前癌症治疗中最常用和最有效的方法。但传统的小分子化疗药物溶解度低、半衰期短、体内选择性差, 不仅能杀死癌细胞, 也能杀死正常细胞, 并且持续的化学治疗会导致癌细胞对化疗药物产生耐受性, 严重制约了其临床应用<sup>[10-12]</sup>。为了克服这些缺陷, 具有生物相

容性的新型纳米材料包括纳米脂质体<sup>[13]</sup>、囊泡<sup>[14]</sup>、胶束<sup>[15]</sup>、碳纳米材料<sup>[16]</sup>与介孔二氧化硅材料<sup>[17]</sup>等引起了研究者的广泛关注。其中, 介孔二氧化硅由于比表面积大、孔隙容积小、毒副作用低、生物相容性好、表面活性基团多等优点, 已成为该领域的研究热点<sup>[18-20]</sup>。

与正常细胞相比, 癌细胞处有明显的微酸性、局部温度偏高、还原性强及特异性酶表达过高等特点<sup>[21]</sup>, 因此, 利用癌细胞组织与正常组织微环境的

收稿日期: 2022-06-25; 修回日期: 2023-04-11

基金项目: 河北省教育厅项目(JYG2019003); 唐山市科技局项目(21130201D)

作者简介: 王新敬(1998-), 女, 硕士研究生, 研究方向为新型医用(药用)载体, w1536953944@163.com; 尚宏周(1982-), 男, 博士, 教授, 研究方向为功能高分子材料的制备及应用, 通讯联系人, zhouzhou198213@163.com。

不同构建具有不同敏感响应型的载体,如 pH 响应<sup>[22]</sup>、还原响应<sup>[23]</sup>、温度响应<sup>[24]</sup>、磁响应<sup>[25]</sup>等,可以实现药物的靶向运输及可控释放,提高治疗效果。

笔者以正硅酸乙酯(TEOS)为硅源、十六烷基三甲基溴化铵(CTAB)为模板剂,制备了介孔二氧化硅纳米粒(MSN),并对其进行氨基改性,在其基础上引入氧化还原敏感的二硫键(-SS-)和 pH 敏感的羧甲基壳聚糖(CMCS),得到 pH/氧化还原双响应的药物载体。以槲皮素(QC)为模型药物,对其进行结构表征及吸附性能和缓释性能研究。

## 1 实验部分

### 1.1 实验药品与仪器

十六烷基三甲基溴化铵(CTAB)、正硅酸四乙酯(TEOS)、3-氨丙基三乙氧基硅烷(APTES)、3,3'-二硫代二丙酸、1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺(EDC)、N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)、羧甲基壳聚糖(CMCS)、槲皮素(QC)、谷胱甘肽(GSH),均为分析纯,上海麦克林生物化学有限公司生产;氢氧化钠、甲醇、无水乙醇、磷酸氢二钠、盐酸、磷酸二氢钠,均为分析纯,天津市永大化学试剂有限公司生产。

傅里叶变换红外光谱仪(FT-IR, AVATAR 360),美国尼高力公司生产;热重分析仪(TGA, STA449F3),德国耐驰公司生产;场发射扫描电子显微镜(SEM, S4800),日本日立公司生产;透射电子显微(TEM, Jem-2100F),日本电子株式会社生产;X射线衍射仪(XRD, D8 advance),德国布鲁克公司生产;比表面积分析仪(BET, Auto-sorb-iQA3200-4),美国康塔仪器公司生产;Zeta 电位及粒度分析仪(90Plus PALS),美国布鲁克海文公司生产;紫外-可见分光光度计(UV, UV755B),北京时代创客科技有限公司生产。

### 1.2 MSN@CMCS 的制备

#### 1.2.1 MSN 的制备

将 1.0 g CTAB、3.5 mL(2 mol/L) NaOH 溶液和 480.0 mL 去离子水加入到三口烧瓶中,80℃下磁力搅拌 30 min。待搅拌均匀后,将 5 mL TEOS 逐滴滴加至上述混合液中,继续反应 2 h。溶液冷却到室温后,离心(5 000 r/min)5 min 后收集产物,并用蒸馏水和乙醇多次洗涤至中性。最后,在 60℃真空干燥箱中干燥 12 h,得到 CTAB@MSN 样品。

取样品 1.0 g、盐酸 9 mL、甲醇 180 mL,依次加

入到三口烧瓶中,在 80℃下回流 8 h。将所得反应溶液离心、洗涤和干燥,即可得到 MSN。

#### 1.2.2 MSN-NH<sub>2</sub> 的制备

将 0.5 g MSN、5 mL APTES、50 mL 甲苯依次加入到 100 mL 的三口烧瓶中,在 80℃下回流 12 h。反应结束后,离心(5 000 r/min)5 min 后收集产物,并用无水乙醇多次洗涤,将沉淀置于 60℃烘箱中干燥 12 h,得到 MSN-NH<sub>2</sub> 样品。

#### 1.2.3 MSN-SS 的制备

将 0.1 g 3,3'-二硫代二丙酸和 50 mL 的水加入到三口烧瓶中,完全溶解后加入 0.3 g EDC 和 0.1 g NHS,在氮气保护下室温搅拌 6 h,完成羧基的活化。加入 0.1 g MSN-NH<sub>2</sub>,继续反应 4 h,经离心、洗涤和干燥后得到 MSN-SS。

#### 1.2.4 MSN@CMCS 的制备

将 0.1 g MSN-SS 和 50 mL 的水加入到三口烧瓶中,待其充分溶解后加入 0.3 g EDC、0.1 g NHS,室温搅拌。称取 0.2 g CMCS 溶于少量蒸馏水中,搅拌一段时间后,将其加入到上述溶液中,继续搅拌 8 h。反应结束后,离心、洗涤和干燥得到 MSN@CMCS。

### 1.3 MSN@CMCS 的吸附性能测试

#### 1.3.1 QC 标准曲线的建立

称取 101 mg 的 QC,用无水乙醇作溶剂配制 1.01 μg/mL 的 QC 储备液 A,量取 2.5 mL 的储备液 A 配制 101 μg/mL 的 QC 储备液 B。分别移取 0.5、0.75、1.0、1.25、1.5、1.75、2.0、2.25、2.5 mL 的贮存液 B,用无水乙醇定容至 25 mL,得到 2.02、3.03、4.04、5.05、6.06、7.07、8.08、9.09、10.1 μg/mL 的标准溶液,以无水乙醇作对照,在 374 nm 处测定各标准溶液的吸光度 A,各标准溶液吸光度的线性拟合结果如图 1 所示。QC 的标准曲线回归方程是: $A=0.06439C-0.00902$  ( $R^2=0.9992$ ),其中:A 为吸光度,C 为 QC 质量浓度。结果表明,QC 在 2.02~10.1 μg/mL 的质量浓度范围内具有较好的线性关系。

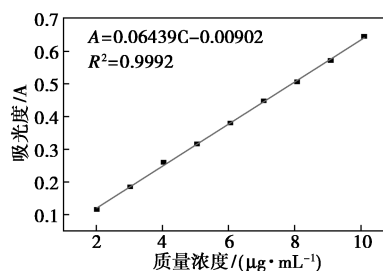


图 1 QC 的标准回归曲线

### 1.3.2 药物吸附实验

#### (1) MSN@CMCS 平衡吸附量的测定

在 30℃ 条件下,将 5 mg 的载体 MSN@CMCS 分别加入到 5 mL 不同初始质量浓度(10、20、50、100、300 μg/mL 和 500 μg/mL)的 QC 溶液中,水浴震荡 24 h,然后将上述上清液离心,检测溶液中 DOX 含量,并计算其平衡吸附量。

#### (2) 吸附时间对 MSN@CMCS 吸附量的影响

在室温条件下,将 5 mg 的 MSN@CMCS 加入 5 mL 300 μg/mL 的 QC 溶液中,水浴恒温振荡一段时间,在不同时间内(0.5、1、2、6、12、24 h)离心取上清液,测定 QC 质量浓度,并计算该药物载体的平衡吸附量、负载率和包封率:

$$Q_e = [(C_0 - C_e)V]/m \quad (1)$$

$$\text{载药率}(\%) = [(m_0 - m_1)/m_2] \times 100\% \quad (2)$$

$$\text{包封率}(\%) = [(m_0 - m_1)/m_0] \times 100\% \quad (3)$$

式中: $Q_e$  为平衡吸附量,mg/g; $C_0$  为 DOX 的初始质量浓度,mg/L; $C_e$  为 DOX 的剩余质量浓度,mg/L; $V$  为溶液体积,L; $m$  为 MSN@CMCS 的质量,g; $m_0$  为加入 QC 的质量; $m_1$  为溶液中剩余 QC 的质量; $m_2$  为 MSN@CMCS@QC 的质量。

### 1.4 MSN@CMCS 的释药性能测试

#### 1.4.1 不同 pH 下 MSN@CMCS 的体外释药性能研究

准确称量 3 份 5 mg 的 MSN@CMCS@QC,将其放置到截留分子质量为 14 000 透析袋中,将 5 mL 不同 pH(5.0、6.5 和 7.4)的 PBS 缓冲液分别加入到透析袋中,并置于离心管内,该管内装有对应 pH 的 35 mL 的 PBS 缓冲剂。在 30℃ 水浴震荡进行缓释。在特定时间移取上清液 3 mL,同时向离心管中添加 3 mL 相应 pH 的 PBS 缓冲剂,计算 QC 的释放速率。

累积释放速率的计算式为:

$$CRP(\%) = [(V_e \sum_{i=1}^{n-1} C_i + V_0 C_n)/m_{QC}] \times 100\% \quad (4)$$

其中:CRP 为 QC 的累积释放率,%; $V_e$  为 PBS 更换体积,L; $V_0$  为 PBS 总体积,L; $C_i$  为第  $i$  次取出溶液的 QC 质量浓度,mg/L; $m_{QC}$  为 MSN@CMCS@QC 的总质量,mg; $n$  为取出释放介质的次数。

#### 1.4.2 不同 GSH 下 MSN@CMCS 的体外释药性能研究

准确称取 2 份 5 mg 的 MSN@CMCS@QC,将其放置到截留分子质量为 14 000 透析袋中,并加入 5 mL 不同浓度 GSH(10 mmol/L 和 20 mmol/L)的

pH 为 5.0 的 PBS 缓冲液,分别置于离心管内,该管内装有对应浓度的 35 mL PBS 缓冲剂。在 30℃ 下水浴震荡进行缓释。在特定时间移取上清液 3 mL,同时向离心管中添加 3 mL 相应浓度的 PBS 缓冲剂,计算 QC 的释放速率。

## 2 结果与讨论

### 2.1 样品表征

#### 2.1.1 FT-IR 分析

采用 KBr 压片法对 MSN、MSN-NH<sub>2</sub>、MSN-SS 和 MSN@CMCS 进行红外光谱分析,结果如图 2 所示。从图 2 可以看出,在 3 448、958 cm<sup>-1</sup>处是 MSN 的 Si—OH 的伸缩振动峰,1 078、792 cm<sup>-1</sup>是 Si—O—Si 的非对称伸缩振动峰和 Si—O 键伸缩振动峰,证明 MSN 成功制备。通过 APTES 硅烷改性后得到的 MSN-NH<sub>2</sub> 在 2 985、2 923 cm<sup>-1</sup>附近分别有 CH<sub>2</sub> 非对称和对称伸缩振动峰,在 1 565 cm<sup>-1</sup>存在氨基的弯曲振动峰,1 429 cm<sup>-1</sup>处为 C—N 键的伸缩振动峰,在 687 cm<sup>-1</sup>处出现 N—H 的弯曲振动峰,同时 958 cm<sup>-1</sup>处的硅羟基特征峰消失,表示 —NH<sub>2</sub> 在 MSN 的表面成功接枝。采用 3,3'-二硫代二丙酸修饰后得到的 MSN-SS 在 1 741 cm<sup>-1</sup>处出现羧基的振动峰,说明 MSN-SS 被成功制备。采用羧甲基壳聚糖修饰后得到的 MSN@CMCS 在 1 648 cm<sup>-1</sup>处有明显的酰胺键特征峰,1 741 cm<sup>-1</sup>处的特征峰减弱,表

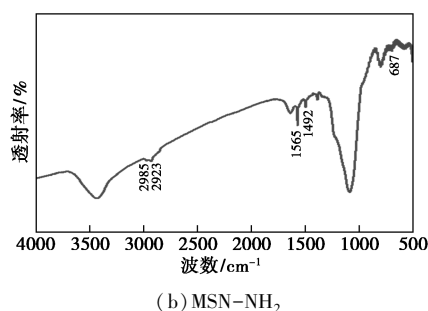
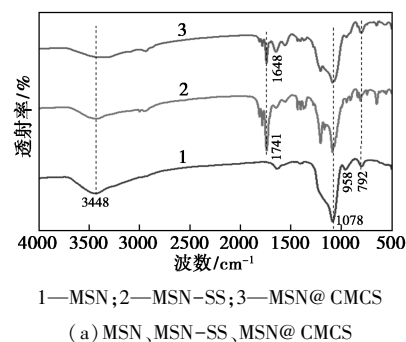


图 2 MSN、MSN-NH<sub>2</sub>、MSN-SS 及 MSN@CMCS 的红外谱图

明羧基基团减少,与CMCS的氨基发生酰胺化反应,证明MSN@CMCS成功制备<sup>[26-27]</sup>。

### 2.1.2 TGA分析

利用热重分析仪分析MSN和MSN@CMCS的热稳定性及有机物的含量,结果如图3所示。从图3中可以看出,MSN的质量损失为12.36%,其中在25~150℃下的失重是由于样品中物理吸附的水和残留溶剂的挥发;在150~800℃下的质量损失是模板剂CTAB的降解和硅羟基的脱水缩合反应。MSN@CMCS在200~800℃范围内质量大幅度降低,说明聚合物已成功修饰了MSN,失重率约为40.99%,这是因为表面修饰的CMCS发生了热分解。

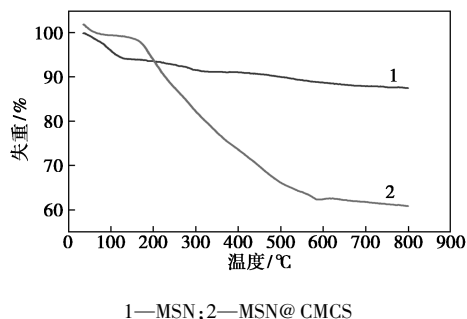
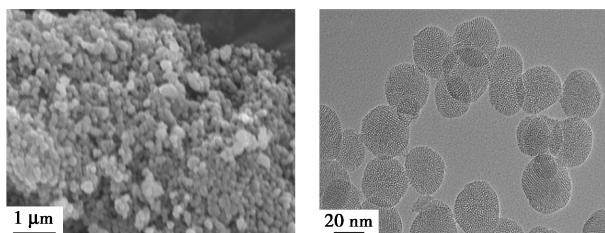


图3 MSN和MSN@CMCS的TGA曲线

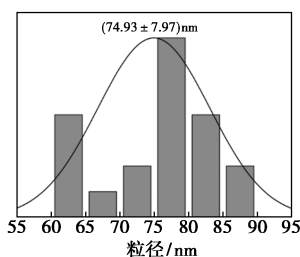
### 2.1.3 SEM和TEM分析

利用SEM和TEM对MSN的形貌进行分析,结果如图4所示。从图4(a)、图4(b)中可以看出,MSN为球形颗粒,具有长程有序介孔孔道,且孔道排列规整。另外从图4(c)中可以看出,MSN的平均粒径为74.93 nm。



(a) MSN的SEM图

(b) MSN的TEM图

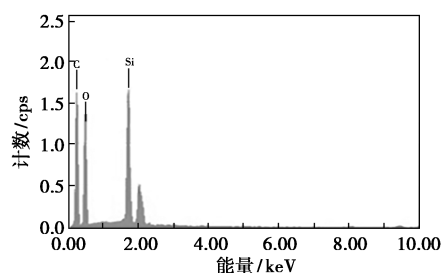


(c) MSN的粒径分布

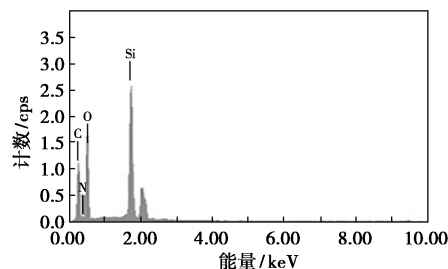
图4 MSN的SEM图、TEM图及其粒径分布

### 2.1.4 EDS分析

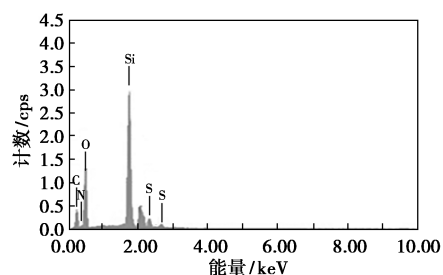
MSN、MSN-NH<sub>2</sub>、MSN-SS和MSN@CMCS的EDS谱图如图5所示。从图5(a)中可以看到C、O和Si的存在;从图5(b)中可以看到C、O、N和Si的存在;从图5(c)中可以看到C、O、N、S和Si的存在;从图5(d)中可以看到C、O、N、S和Si的存在,但可以看到C、N和O的质量分数增加,从而证明MSN、MSN-NH<sub>2</sub>、MSN-SS和MSN@CMCS成功制备。



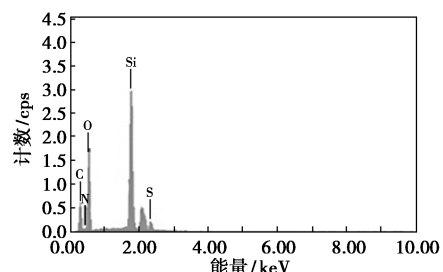
(a) MSN的EDS图



(b) MSN-NH<sub>2</sub>的EDS图



(c) MSN-SS的EDS图



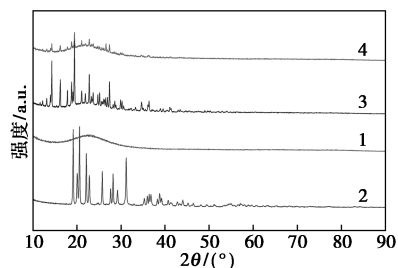
(d) MSN@CMCS的EDS图

图5 MSN、MSN-NH<sub>2</sub>、MSN-SS、MSN@CMCS的EDS谱图

### 2.1.5 XRD分析

通过X射线衍射仪对MSN、-SS、MSN-SS和

MSN@CMCS 进行晶型结构分析,结果如图 6 所示。



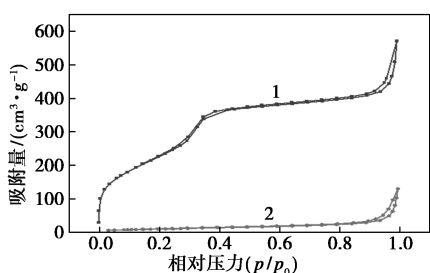
1—MSN;2—SS;3—MSN-SS;4—MSN@CMCS

图 6 MSN、-SS、MSN-SS 和 MSN@CMCS 的 XRD 图

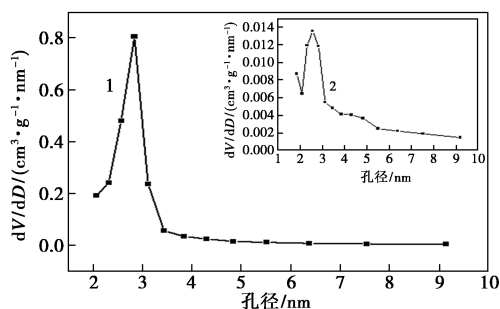
从图 6 中可以看出,MSN 在 23°的衍射峰对应 (200) 晶面,这属于典型的有序六方孔道结构,表明制备的 MSN 具有较好介孔有序性。-SS 的 X 射线衍射图中可以看到明显的衍射峰。MSN、-SS、MSN-SS 和 MSN@CMCS 的特征衍射峰强度逐渐减弱,说明通过聚合物包覆后的 MSN 在一定程度上影响了 MSN 的有序度,但还是保留了原有的二维六方相结构,同时也表明聚合物层完全覆盖在 MSN 表面<sup>[28]</sup>。

### 2.1.6 BET 分析

利用比表面积分析仪对 MSN、MSN@CMCS 的比表面积、孔体积和孔径进行检测,结果如图 7 和表 1 所示。



(a) N<sub>2</sub> 吸附/脱附曲线



(b) 孔径分布

1—MSN;2—MSN@CMCS

图 7 MSN 和 MSN@CMCS 的 N<sub>2</sub> 吸附/脱附曲线与孔径分布

表 1 MSNs 和 MSN@CMCS 的孔结构参数

样品	BET 比表面积/ (m <sup>2</sup> ·g <sup>-1</sup> )	孔径/ nm	孔体积/ (cm <sup>3</sup> ·g <sup>-1</sup> )
MSN	872.87	2.85	0.88
MSN@CMCS	36.37	2.56	0.19

从图 7(a) 中可以看出,MSN 的 N<sub>2</sub> 吸附/脱附曲线属于典型的 Langmuir IV 型等温曲线,当相对压力  $p/p_0 < 0.3$  时, N<sub>2</sub> 的吸附量缓慢增加;  $0.3 < p/p_0 < 0.4$  时, 吸附量随着相对压力的增大迅速上升, 形成一个陡峭台阶, 其原因是 MSNs 吸附的 N<sub>2</sub> 分子在孔道内发生毛细凝聚作用, 证明介孔结构存在; 当  $p/p_0 > 0.4$  时, N<sub>2</sub> 分子开始以单层到多层的方式吸附在介孔材料的外表面, 曲线较为平缓, 最后在相对压力  $p/p_0$  接近 1 时产生滞回环。同时, 从图 7(b) 中可以看出, MSN 的孔径集中在 2.82 nm 左右, 说明制备的 MSN 属于介孔材料。另外根据表 2 可知, MSN 的比表面积、孔径和孔体积分别为 872.87 m<sup>2</sup>/g、2.85 nm 和 0.88 cm<sup>3</sup>/g。与 MSN 相比, MSN@CMCS 的比表面积、孔径和孔体积分别下降到 36.37 m<sup>2</sup>/g、2.56 nm 和 0.19 cm<sup>3</sup>/g。比表面下降归因于聚合过程中有一部分聚合物也会进入孔道, 导致比表面和孔体积大幅度减小, 同时也从侧面证明了聚合物成功包覆在介孔二氧化硅表面<sup>[29-31]</sup>。

### 2.1.7 Zeta 电位分析

二氧化硅被成功改性后, 其表面电荷会发生变化。MSN、MSN-NH<sub>2</sub>、MSN-SS 和 MSN@CMCS 的电位如表 2 所示。

表 2 MSN、MSN-NH<sub>2</sub>、MSN-SS 和 MSN@CMCS 的 Zeta 电位值

样品	MSN	MSN-NH <sub>2</sub>	MSN-SS	MSN@CMCS
电位/mV	-20.63	13.84	-23.08	-21.89

从表 2 中可以看出, 通过 Zeta 电位及粒度分析仪测量发现, MSN 表面带负电荷, 其电势为 -20.63 mV, 这是因为 MSN 表面含有大量的氢氧基, 具有较低的电位。氨基接枝后, 电势增加为 13.84 mV, 这是因为氨基质子化造成的。在羧基和羧甲基壳聚糖修饰后, 电势分别为 -23.08 mV 和 -21.89 mV, 这是因为羧基发生脱质子化呈现 -COO<sup>-</sup>, 带负电荷。二氧化硅表面电位的变化, 印证了复合材料被成功合成。

## 2.2 MSN@CMCS 的吸附性能测试

### 2.2.1 MSN@CMCS 平衡吸附量的测定

MSN@CMCS 初始质量浓度对 QC 吸附性能的影响如图 8 所示。从图 8 中可以看出,在 QC 标准溶液质量浓度较低时,MSN@CMCS 对 QC 的吸附量随质量浓度的增加而增加,但当质量浓度达到 300  $\mu\text{g}/\text{mL}$  时,吸附量趋于平缓,平衡吸附量为 133.2  $\mu\text{g}/\text{mg}$ 。

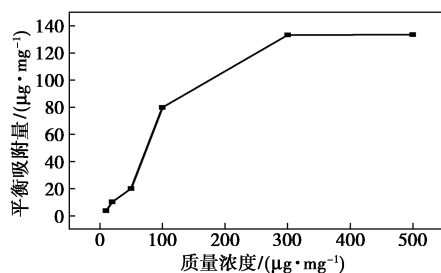


图 8 MSN@CMCS 初始质量浓度对 QC 吸附性能的影响

### 2.2.2 吸附时间对 MSN@CMCS 吸附量的影响

吸附时间对 MSN@CMCS 吸附性能影响如图 9 所示。从图 9 中可以看出,MSN@CMCS 对 QC 的吸附量随着时间的增加先逐渐增加后趋于平缓,在 12 h 左右基本达到平衡,由式(1)~式(3)计算得出 MSN@CMCS 的吸附平衡量为 133.8  $\text{mg}/\text{g}$ ,载药率为 11.80%,封装率为 44.60%。

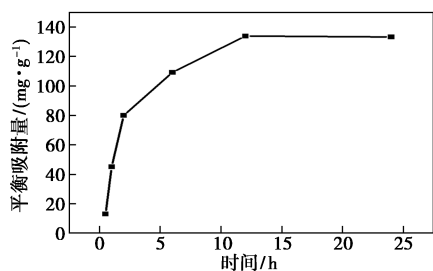


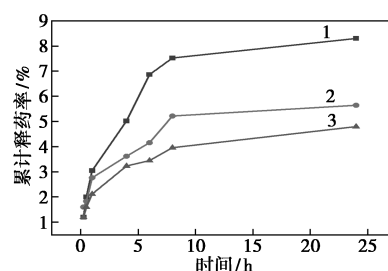
图 9 MSN@CMCS 在不同时间对 QC 的吸附曲线

## 2.3 MSN@CMCS 的释药性能测试

### 2.3.1 pH 对 MSN@CMCS 的体外释药性能的影响

pH 对 QC@MSN@CMCS 的药物释放行为的影响如图 10 所示。从图 10 中可以看出,MSN@CMCS 对 QC 的释放具有明显 pH 响应性。在  $\text{pH}=7.4$  的 PBS 缓冲溶液中(模拟人体健康组织细胞环境),QC@MSN@CMCS 在 24 h 内的药物累积释放率为 4.80%;在  $\text{pH}=6.5$  的 PBS 缓冲溶液中(模拟肿瘤组织体液),该药物载体中 QC 的累积释放率明显增加,达到 5.64%;在  $\text{pH}=5.0$  的 PBS 缓冲溶液中(模拟肿瘤组织内含体环境),QC@MSN@CMCS 累积

释放率达到 8.29%。说明 MSN@CMCS 具有 pH 响应性。羧甲基壳聚糖既带有羧基,又带有氨基。当  $\text{pH}=7.4$  时,羧甲基壳聚糖的羧基去质子化变成羧酸根带有大量的负电荷,当  $\text{pH}=6.5$  时羧甲基壳聚糖上的氨基质子化,与药物 QC 形成氢键,随着 pH 的减小,羧甲基壳聚糖上的氨基质子化的程度进一步的增加,与 QC 形成的氢键也进一步增多,因此经过 24 h 后,药物的累积释放速率有所增加,其累积释放率约为  $\text{pH}=7.4$  条件下的 1.73 倍。

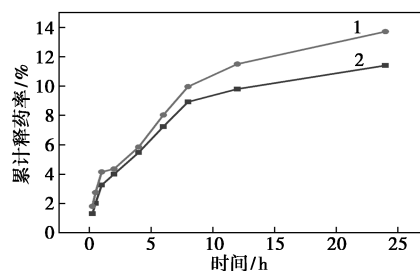


1— $\text{pH}=5.0$ ; 2— $\text{pH}=6.5$ ; 3— $\text{pH}=7.4$

图 10 pH 对 QC@MSN@CMCS 的药物释放行为的影响

### 2.3.2 GSH 浓度对 MSN@CMCS 的体外释药性能的影响

GSH 浓度(10、20  $\text{mmol}/\text{L}$ )对 QC@MSN@CMCS 的体外药物释放行为的影响如图 11 所示。从图 11 中可以看出,释药初期,药物释放的比较缓慢,这是因为此时的二硫键并没有被彻底破坏而封闭的羧甲基壳聚糖大分子链并没有被激活,释放的速度相对较慢。QC@MSN@CMCS 在 GSH 浓度为 10  $\text{mmol}/\text{L}$ 、 $\text{pH}$  为 5.0 时,该药物在 24 h 的累积释放速率为 11.40%;QC@MSN@CMCS 在 GSH 浓度为 20  $\text{mmol}/\text{L}$ 、 $\text{pH}$  为 5.0 时,24 h 时的药物累积释放率为 13.71%,这是因为二硫键会在较高浓度的 GSH 条件下发生断裂释放出药物。经实验证明,MSN@CMCS 具有良好的氧化还原响应性。



1—20  $\text{mmol}/\text{L}$ + $\text{pH}=5.0$ ; 2—10  $\text{mmol}/\text{L}$ + $\text{pH}=5.0$

图 11 GSH 浓度对 QC@MSN@CMCS 的体外药物释放行为的影响

### 3 结论

采用溶胶-凝胶法制备了 MSN,并以 MSN 为基质、3,3'-二硫代二丙酸为偶联剂、CMCS 为 pH 响应基团,制备出具有 pH/氧化还原双响应型药物载体 MSN@CMCS。利用 SEM、FT-IR、XRD、BET 等对其进行表征,证明了 MSN 的孔道规整有序,平均粒径为 74.93 nm,孔径为 2.85 nm,属于介孔材料;MSN@CMCS 是具有核壳结构的球状纳米粒,其孔径为 2.56 nm。当 QC 溶液初始质量浓度为 300  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、吸附时间为 12 h 时,MSN@CMCS 吸附量达到最大,平衡吸附量、载药率和包封率分别为 133.8 mg/g、11.80%和 44.60%。体外释放实验表明,QC@MSN@CMCS 在 pH 为 5 和 GSH 为 20 mmol/L、pH 为 5.0 的环境下药物累积释放率分别为 8.29%和 13.71%,说明该药物载体具有 pH 和氧化还原双重响应性,可以实现药物的可控释放。这些优点使得所制备的介孔二氧化硅给药系统具有良好的抗癌效果,在靶向治疗方面具有潜在的应用价值。

### 参考文献

- [1] Puyol M, Seoane J, Aguilar E, *et al.* World cancer research day: A call to action for a coordinated international research effort to prevent, diagnose and treat cancer [J]. *Clinical Cancer Research: an Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 2020, 27(4): 963-966.
- [2] Glatz T, Kulemann B, Kuvendjiska J, *et al.* Short-term and long-term outcomes of oesophagogastric surgery for cancer in obese and normal weight patients [J]. *ANZ Journal of Surgery*, 2020, 90(3): 277-282.
- [3] Nunobe S, Kumagai K, Ida S, *et al.* Minimally invasive surgery for stomach cancer [J]. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2016, 46(5): 395-398.
- [4] Read G H, Bailleul J, Vlashi E, *et al.* Metabolic response to radiation therapy in cancer [J]. *Molecular Carcinogenesis*, 2021, 61(2): 200-224.
- [5] Shah C, Bauer-Nilsen K, McNulty R H, *et al.* Novel radiation therapy approaches for breast cancer treatment [J]. *Seminars in Oncology*, 2020, 47(4): 209-216.
- [6] Masanori T, Takaki Y, Narikazu B, *et al.* Current status of perioperative chemotherapy for locally advanced gastric cancer and JCOG perspectives [J]. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2020, 50(5): 528-534.
- [7] Biagioni A, Skalamera I, Peri S, *et al.* Update on gastric cancer treatments and gene therapies [J]. *Cancer and Metastasis Reviews*, 2019, 38(3): 537-548.
- [8] 杨柳, 黄长江, 王名雪. 癌症的基因治疗研究进展 [J]. *医学信息*, 2020, 33(3): 1-5.
- [9] Hayes C. Cellular immunotherapies for cancer [J]. *Irish Journal of Medical Science*, 2020, 190(1): 41-57.
- [10] Rothan H A, Ambikabothly J, Ramasamy T S, *et al.* A preliminary study in search of potential peptide candidates for a combinational therapy with cancer chemotherapy drug [J]. *International Journal of Peptide Research & Therapeutics*, 2019, 25(1): 115-122.
- [11] Olov N, Bagheri-Khoulenjani S, Mirzadeh H. Combinational drug delivery using nanocarriers for breast cancer treatments: A review [J]. *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*, 2018, 106(8): 2272-2283.
- [12] Zhou P, Li Z, Xu D, *et al.* Cepharanthine hydrochloride improves cisplatin chemotherapy and enhances immunity by regulating intestinal microbes in mice [J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2019, 9: 225.
- [13] Okay S. Single-molecule characterization of drug delivery systems [J]. *Assay and Drug Development Technologies*, 2020, 18(1): 56-63.
- [14] Leidal A M, Debnath J. LC3-dependent extracellular vesicle loading and secretion (LDELS) [J]. *Autophagy*, 2020, 16(6): 1162-1163.
- [15] Carvalho A M, Teixeira R, Novoa-Carballal R, *et al.* Redox-responsive micellar nanoparticles from glycosaminoglycans for CD44 targeted drug delivery [J]. *Biomacromolecules*, 2018, 19(7): 2991-2999.
- [16] Rosa G, Tania H C, Miguel P, *et al.* Toxicity of carbon nanomaterials and their potential application as drug delivery systems: in vitro studies in Caco-2 and MCF-7 cell lines [J]. *Nanomaterials*, 2020, 10(8): 1617.
- [17] Ma X, Feng H H, Liang C Y, *et al.* Mesoporous silica as micro/nano-carrier: From passive to active cargo delivery, a mini review [J]. *Journal of Materials Science & Technology*, 2017, 33(10): 1067-1074.
- [18] He Y J, Shao L J, Hu Y, *et al.* Redox and pH dual-responsive biodegradable mesoporous silica nanoparticle as a potential drug carrier for synergistic cancer therapy [J]. *Ceramics International*, 2020, 47(4): 4572-4578.
- [19] Wei T T, Sheng M D, Liu C, *et al.* Fluorescent pH-responsive mesoporous silica nanoparticles with core-shell feature as a traceable delivery carrier for ibuprofen [J]. *ChemistrySelect*, 2020, 5(20): 6123-6130.
- [20] Bao W, Ma H, Wang N, *et al.* pH-responsive mesoporous silica drug delivery system for targeted cancer chemotherapy [J]. *Materials Technology*, 2021, 36(5): 308-316.
- [21] 杨梦然, 尚宏周, 来士胜, 等. 中空介孔硅基刺激响应型纳米药物载体的研究进展 [J]. *现代化工*, 2022, 42(4): 58-61.
- [22] 刘静怡, 周瑜, 彭家昱, 等. 酸响应两性亲性聚合物药物载体的研究进展 [J]. *高分子通报*, 2021(12): 22-30.
- [23] Flora B, Mohammad J A, Farnaz B, *et al.* Nano mesoporous silica for cancer treatment: ROS-responsive and redox-responsive carriers [J]. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2020, 57: 101510.
- [24] Ryo, Nemoto, Kei, *et al.* Liposomes with temperature-responsive reversible surface properties [J]. *Colloids & Surfaces B Biointerfaces*, 2019, 176: 309-316.

- Surface Science, 2021, 547: 149141–149149.
- [6] Wu S, Feng Q, Zhou S, *et al.* Core-shell shaped Ni(2) CoHCF@PPy microspheres from prussian blue analogues for high performance asymmetric supercapacitors [J]. Nanotechnology, 2021, 32(44): 445402–445412.
- [7] Huang Y, Li H, Wang Z, *et al.* Nanostructured Polypyrrole as a flexible electrode material of supercapacitor [J]. Nano Energy, 2016, 22: 422–438.
- [8] Dai Y, Liu C, Bai Y, *et al.* Framework materials for supercapacitors [J]. Nanotechnology Reviews, 2022, 11(1): 1005–1046.
- [9] Wang T, Wang Y, Zhang D, *et al.* Structural tuning of a flexible and porous polypyrrole film by a template-assisted method for enhanced capacitance for supercapacitor applications [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2021, 13(15): 17726–17735.
- [10] Zheng S, Xue H, Pang H. Supercapacitors based on metal coordination materials [J]. Coordination Chemistry Reviews, 2018, 373: 2–21.
- [11] Luo M, Dou Y, Kang H, *et al.* A novel interlocked Prussian blue/reduced graphene oxide nanocomposites as high-performance supercapacitor electrodes [J]. Journal of Solid State Electrochemistry, 2015, 19(6): 1621–1631.
- [12] Chee W K, Lim H N, Huang N M. Electrochemical properties of free-standing polypyrrole/graphene oxide/zinc oxide flexible supercapacitor [J]. International Journal of Energy Research, 2015, 39(1): 111–119.
- [13] Ruan Y, Chen L, Cui L, *et al.* PPy-modified prussian blue cathode materials for low-cost and cycling-stable aqueous zinc-based hybrid battery [J]. Coatings, 2022, 12(6): 779–791.
- [14] Wang J, Li X, Du X, *et al.* Polypyrrole composites with carbon materials for supercapacitors [J]. Chemical Papers, 2016, 71(2): 293–316.
- [15] Feng X, Yan Z, Li R, *et al.* The synthesis of shape-controlled polypyrrole/graphene and the study of its capacitance properties [J]. Polymer Bulletin, 2013, 70(8): 2291–2304.
- [16] Luo Y, Peng J, Yan Y. Self-induced cobalt-derived hollow structure Prussian blue as a cathode for sodium-ion batteries [J]. RSC Adv, 2021, 11(50): 31827–31833.
- [17] Arul N S, Han J I. Polypyrrole nanostructures//activated carbon based electrode for energy storage applications [J]. Journal of Materials Science: Materials in Electronics, 2019, 30(8): 7890–7900.
- [18] Haldar S, Rase D, Shekhar P, *et al.* Incorporating conducting polypyrrole into a polyimide COF for carbon-free ultra-high energy supercapacitor [J]. Advanced Energy Materials, 2022, 12(34): 2200754–2200770.
- [19] Fan Z, Zhu J, Sun X, *et al.* High density of free-standing holey graphene/PPy films for superior volumetric capacitance of supercapacitors [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2017, 9(26): 21763–21772.
- [20] Zhuo H, Hu Y, Chen Z, *et al.* Cellulose carbon aerogel/PPy composites for high-performance supercapacitor [J]. Carbohydr Polym, 2019, 215: 322–329.
- [21] Yang L, Shi M, Jiang J, *et al.* Heterogeneous interface induced formation of balsam pear-like PPy for high performance supercapacitors [J]. Materials Letters, 2019, 244: 27–30.
- [22] Kharade P M, Thombare J V, Kadam S L, *et al.* Layered PPy/Cr<sub>2</sub>O<sub>3</sub> as a supercapacitor electrode with improved electrochemical performance [J]. Journal of Materials Science: Materials in Electronics, 2017, 28(23): 17908–17916.
- [23] Song X, Song S, Wang D, *et al.* Prussian blue analogs and their derived nanomaterials for electrochemical energy storage and electrocatalysis [J]. Small Methods, 2021, 5(4): 2001000–2001036.
- [24] Zhang G, Yao H, Zhang F, *et al.* A high over-potential binder-free electrode constructed of Prussian blue and MnO<sub>2</sub> for high performance aqueous supercapacitors [J]. Nano Research, 2019, 12(5): 1061–1069.
- [25] Ma F, Li Q, Wang T, *et al.* Energy storage materials derived from Prussian blue analogues [J]. Sci Bull (Beijing), 2017, 62(5): 358–368.
- [26] Lee P K, Nia P M, Woi P M. Self-assembled Prussian blue-polypyrrole nanocomposites for energy storage application [J]. Journal of Applied Electrochemistry, 2019, 49(6): 631–638.
- [27] Zhu P, Li X, Yao H, *et al.* Hollow cobalt-iron prussian blue analogue nanocubes for high-performance supercapacitors [J]. Journal of Energy Storage, 2020, 31: 101544–101551.
- [28] Kjeldgaard S, Dugulan I, Mamakhel A, *et al.* Strategies for synthesis of Prussian blue analogues [J]. Royal Society Open Science, 2021, 8(1): 201779–201792.
- [29] Hurlbutt K, Wheeler S, Capone I, *et al.* Prussian blue analogs as battery materials [J]. Joule, 2018, 2(10): 1950–1960. ■
- [29] Lunter D J. Evaluation of mesoporous silica particles as drug carriers in hydrogels [J]. Pharmaceutical Development and Technology, 2017, 23(8): 826–831.
- [30] Amin A R M, Manteghi F, Haghverdi M. Synthesis and characterization of hollow mesoporous silica spheres and studying the load and release of dexamethasone [J]. Silicon, 2019, 11(3): 1401–1411.
- [31] Jadach B, Feliczak-Guzik A, Nowak I, *et al.* Modifying release of poorly soluble active pharmaceutical ingredients with the amine functionalized SBA-16 type mesoporous materials [J]. Journal of Biomaterials Applications, 2019, 33(9): 1214–1231. ■
- (上接第 142 页)
- [25] 支德福, 白宇超, 张琳, 等. 基于超顺磁 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 的磁响应型纳米药物载体的研究进展 [J]. 化学通报, 2017, 80(11): 987–994, 1060.
- [26] Li Q, Wang W, Hu G, *et al.* Evaluation of chitosan derivatives modified mesoporous silica nanoparticles as delivery carrier [J]. Molecules, 2021, 26(9): 2490.
- [27] 郭靖靖. 靶向介孔二氧化硅基材料用于骨感染诊疗一体化研究 [D]. 上海: 东华大学, 2021.
- [28] Saroj S, Rajput S J. Tailor-made pH-sensitive poly acrylic acid functionalized mesoporous silica nanoparticles for efficient and controlled delivery of anti-cancer drug Etoposide [J]. Drug Develop-