

多元响应介孔二氧化硅纳米药物递送体系构建及性能分析

朱家建, 俞吉阳, 茅张钰, 詹乐意, 罗奕欣, 杜轶君*

(绍兴文理学院元培学院绿色化学与制药工程重点实验室, 浙江 绍兴 312000)

摘要:采用共沉淀法制备了 Fe_3O_4 并作为 $\text{SA}@ \text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ 的磁性核心, 从而实现磁靶向。在 Fe_3O_4 表面包覆介孔二氧化硅得到 $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ 。此外, 将海藻酸钠修饰在介孔二氧化硅表面作为 pH 响应物质, 能够在低 pH 下解离并在其他情况下结合在介孔二氧化硅表面阻塞其孔道, 防止在中性 pH 下发生突释。利用傅里叶红外光谱仪 (FT-IR)、X 射线衍射仪 (XRD)、BET 分析仪、透射电镜 (TEM)、振动样品磁强计 (VSM) 和 Zeta 电位分析仪对该药物递送体系进行表征。盐酸阿霉素作为模型药物被负载在药物递送体系的介孔中, 用于评估药物递送体系的药物负载和释放能力。药物负载和释放研究表明, 载药量和封装率分别为 1.62% 和 24.31%; 在 pH 7.4 和 pH 5.0 的条件下, $\text{SA}@ \text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ 的累计释放率分别为 35.82% 和 88.51%, 表现出良好的 pH 响应性能。

关键词: 药物递送体系; pH 响应; 磁响应; 介孔二氧化硅; 盐酸阿霉素

中图分类号: TQ460.1

文献标志码: A

文章编号: 0253-4320(2024)11-0190-06

DOI: 10.16606/j.cnki.issn0253-4320.2024.11.034

Preparation and property analysis of multiple-responsive mesoporous silica nanoparticles for drug delivery

ZHU Jia-jian, YU Ji-yang, MAO Zhang-yu, ZHAN Le-yi, LUO Yi-xin, DU Yi-jun*

(Key Laboratory of Green Chemistry and Pharmaceutical Engineering, Yuanpei College, Shaoxing University, Shaoxing 312000, China)

Abstract: Fe_3O_4 is synthesized via the coprecipitation method, and utilized as the magnetic core of $\text{SA}@ \text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$, a drug delivery system, to achieve magnetic targeting. $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ is obtained by coating mesoporous silica onto the surface of Fe_3O_4 . Furthermore, sodium alginate is modified on the surface of mesoporous silica as a pH-responsive substance that dissociates at low pH and binds to the surface of mesoporous silica to block its pores and prevent burst release at neutral pH. The properties of this drug delivery system are characterized by means of FT-IR spectroscopy, X-ray diffraction, BET analysis, transmission electron microscopy (TEM), vibrating sample magnetometry (VSM), and zeta potential measurements. Additionally, doxorubicin hydrochloride served as a model drug is loaded into the mesopores of $\text{SA}@ \text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ to evaluate the loading and release capacity of this drug delivery system. It is verified that the drug loading rate and encapsulation efficiency are 1.62% and 24.31%, respectively. Moreover, the cumulative release rates of $\text{SA}@ \text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2@ \text{DOX}$ at pH 7.4 and pH 5.0 are 35.82% and 88.51%, respectively, indicating an excellent responsiveness to pH.

Key words: drug delivery system; pH-responsive; magnetic-responsive; mesoporous silica; doxorubicin hydrochloride

根据国际癌症研究机构发布的报告, 2020 年全球约有 1 930 万例新发癌症和约 1 000 万例因癌症导致的死亡。此外, 预计到 2040 年全球将有约 2 480 万例新发癌症^[1]。目前, 手术切除、放射治疗和化学药物治疗是肿瘤治疗的主要方法。然而, 传统化学药物常常存在多次剂量需求、作用靶点分布不足、药物利用率低以及快速产生耐药性等多个限制^[2-5]。近年来, 靶向药物具有较低剂量要求和通过靶向输送机制提高治疗效果的特点, 引起了越来越

越多的关注^[6-8]。

肿瘤微环境与正常组织环境相比存在着微酸性、较强的还原性等^[9-11]。因此, 根据肿瘤的特定特征开发靶向治疗策略对于肿瘤的治疗至关重要。介孔二氧化硅由于其良好的介孔结构、高稳定性、表面积大、显著药物负载能力和优异生物相容性成为有前景的药物载体^[12-16]。然而, 介孔二氧化硅存在着一定的缺陷, 如药物突释和非特异性药物释放问题^[6, 17-18]。 Fe_3O_4 由于其卓越的生物相容性、高安

收稿日期: 2024-02-04; 修回日期: 2024-09-12

基金项目: 绍兴文理学院元培学院大学生科技创新重点自然科学基金类项目 (9999430441)

作者简介: 朱家建 (2002-), 男, 本科生, 研究方向为药物递送, 1529423467@qq.com; 杜轶君 (1980-), 女, 博士, 副教授, 研究方向为化学和材料, 通讯联系人, 7511373@qq.com。

全性以及出色的靶向性能被广泛应用。然而, Fe_3O_4 容易发生团聚同时容易在酸的诱导下发生侵蚀。在 Fe_3O_4 表面包覆介孔二氧化硅可以有效防止团聚, 并通过形成稳定的 $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ 增强 Fe_3O_4 的化学稳定性^[19-21]。

在药物载体表面修饰特定的化学基团来提高药物载体递送的稳定性和靶向性受到了越来越多的关注。Gao 等^[22] 通过将 Fe_3O_4 掺入玫瑰状 TiO_2 表面, 设计出了分层结构, 从而产生显著的电和磁响应能力。Yuan 等^[23] 合成了介孔 $\text{SiO}_2@ \text{CaSiO}_3$ 空心球用于药物递送。在低 pH 条件下, 硅酸钙盐壳会降解, 减弱了药物载体与药物分子之间的相互作用, 导致了药物的快速释放, 从而达到 pH 靶向的作用。Rahmatolahzadeh 等^[24] 制备了装载槲皮素的介孔二氧化硅纳米颗粒, 采用在低 pH 的条件下分解二硫键的方式来调控释放以实现靶向释放的目的。Liu 等^[25] 合成了 MMPS 敏感性聚合物 PDDC, 使得药物载体由于肿瘤微环境中 MMPS 高表达从而实现靶向运输和增加细胞内药物浓度。Wang 等^[26] 设计了新型介孔二氧化硅纳米颗粒, 并利用 EGFR 抗体 CET 作为靶向物质封闭其中的通道, 实现谷胱甘肽响应以进行有效的药物递送。Jadhav 等^[27] 制备了 NIPAM-co-MPS 共聚物, 在较低临界溶液温度 (LCST) 以上其处于团状坍塌脱水状态, 这一特性用于负载药物的持续缓释。

盐酸阿霉素 (DOX) 是一种广谱抗生素, 对人体肿瘤具有重要的治疗作用。DOX 的主要作用方式涉及插入 DNA 中, 阻碍核酸的生物合成。DOX 对各种肿瘤细胞和正常组织细胞都表现出强大的细胞毒性, 因此其在发挥治疗作用的同时, 会发生严重的毒副作用^[6, 28-29]。将 DOX 负载在介孔二氧化硅纳米颗粒、脂质体和壳聚糖等药物载体中, 可以有效减轻毒性并增强其生物利用度。

海藻酸钠 (SA) 是从棕褐色的藻类如海带或裙带菜中提取, 由 β -D-甘露糖醛酸 (M) 和 α -L-古罗糖醛酸 (G) 通过 (1 \rightarrow 4) 键连接形成, 其分子结构含有羧基 ($-\text{COO}^-$)^[30]。在低 pH 下, SA 的分子链收缩, 从而降低了离子化程度和亲水性。然而, 当 pH 增加时, 分子链伸展, 导致其亲水性减少。因此, 海藻酸钠表现出明显的 pH 敏感性。由于其生物相容性、低毒性和 pH 敏感性, 在制药领域被广泛应用。

笔者采用共沉淀法合成了 Fe_3O_4 作为核心, 并在其表面包覆了介孔二氧化硅。随后, SA 分子被修饰在介孔二氧化硅表面, 从而使药物载体具有 pH

响应性能。DOX 作为模型药物负载在介孔二氧化硅的孔道中。SA@ $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ 既具有 pH 响应性能又具有磁响应特性, 在药物控释方面具有巨大前景, 为新高分子药物载体的设计提供了思路。

1 实验部分

1.1 实验材料

乙酸、 $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 、氢氧化铵、无水乙醇、乙酸乙酯和海藻酸钠 (SA), 中国医药集团化学试剂有限公司生产; 溴代十六烷基三甲基铵 (CTAB)、正硅酸四乙酯 (TEOS), 上海亿恩化工科技有限公司生产; 油酸, 天津北辰试剂厂生产; 甲醇, 河北优顿科技有限公司生产; 氢氧化钠 (NaOH), 西隆科学有限公司生产; 3-氨丙基三乙氧基硅烷 (APTES)、 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 、盐酸多柔比星 (DOX), 上海麦克林生化科技有限公司生产。

1.2 实验仪器

用 SK2200H 超声波清洗机对颗粒进行超声处理, 以确保颗粒均匀混合。用方形磁铁块进行颗粒分离。利用 H1650R 高速离心机 (9 000 r/min) 对样品进行离心处理。通过 S-40 恒速搅拌器搅拌样品。利用 Nicolet Nexus 110W 型傅里叶变换红外光谱 (FT-IR) 记录样品在 4000~400 cm^{-1} 之间的光谱信息。利用 Dutch Empyrean 型 X 射线衍射仪获得样品在 20~80° 之间的晶体结构信息。利用 JEM-2100F 型透射电子显微镜观察样品的显微形态。利用 MS-M-S10 10 通道标准磁力搅拌器搅拌样品。通过 Trace 核酸分析仪测定样品的吸光度。利用 ASAP 2020 PLUS 型比表面积和孔径分布测试仪分析材料的比表面积、孔容和孔径。利用 VSM 技术测试样品的磁性能。通过 Zeta 电位分析仪测试了样品的 Zeta 电位值。

1.3 Fe_3O_4 的制备

根据文献^[31] 中所述方法, 采用改进的共沉淀法合成了 Fe_3O_4 纳米颗粒。将 24 g $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 和 9.8 g $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 溶解在 100 mL 去离子水中, 并在氮气保护和 80°C 的条件下彻底混合均匀。随后, 将 50 mL 氨水迅速加入混合物中, 并在 80°C 下搅拌 30 min。然后, 用油酸修饰 Fe_3O_4 纳米颗粒。在混合物中加入 3.8 g 油酸, 并在相同温度下持续搅拌 1.5 h, 得到的产物经过去离子水洗涤至中性, 然后在烘箱中干燥 24 h。最终, 将 0.12 g Fe_3O_4 纳米颗粒分散在 20 mL 氯仿中, 得到质量浓度为 6.1 mg/mL Fe_3O_4 的氯仿分散液。

1.4 Fe₃O₄@SiO₂ 和 NH₂-Fe₃O₄@SiO₂ 的制备

改进文献 [31] 中所述的方法合成 Fe₃O₄@SiO₂。首先,将 4.5 mL 6.1 mg/mL 的 Fe₃O₄ 氯仿分散液在 70℃ 下进行超声处理,将分散液进一步分散和蒸发部分氯仿。同时,在 50℃ 下,将 1.3 g CTAB 溶解在 45 mL 去离子水中制备 CTAB 胶体溶液。然后,将 CTAB 胶体溶液加入到 Fe₃O₄ 氯仿分散液中,并在 50℃ 下继续超声分散 40 min,促使 Fe₃O₄ 从油相转移到水相。随后,在 70℃ 的水浴中蒸发残留的氯仿。之后,向混合物中加入 274.5 mL 去离子水和 3 mL 2 mol/L 氢氧化钠溶液。搅拌 10 min 后,逐滴滴加 4.5 mL TEOS 和 27 mL 乙酸乙酯,并持续搅拌 3 h 使其反应完全。最后通过离心洗涤洗去表面杂质,并在烘箱中干燥,通过磁分离收集带有磁性的 Fe₃O₄@SiO₂。

将 1.5 g Fe₃O₄@SiO₂ 加入到含有 12.5 mL 乙醇、12.5 mL 去离子水和 0.1 mL 醋酸的溶液中,在 60℃ 下加热 16 h,重复 3 次完全除去 Fe₃O₄@SiO₂ 中的 CTAB^[32]。随后,将得到的产物在 50℃ 下干燥 24 h。然后,在暗处将 0.03 g Fe₃O₄@SiO₂ 和 0.06 mL APTES 在 5 mL 甲醇中连续搅拌 12 h,混匀。最后,将产物用去离子水洗涤数次,并干燥 24 h 得到 NH₂-Fe₃O₄@SiO₂。

1.5 SA@Fe₃O₄@SiO₂ 的制备

将 0.03 g NH₂-Fe₃O₄@SiO₂ 和 0.2 mL 1% 的 SA 溶液加入 10 mL 去离子水中,暗处连续搅拌 12 h,得到 SA@Fe₃O₄@SiO₂。随后,用去离子水对 SA@Fe₃O₄@SiO₂ 进行多次离心洗涤以完全除去其表面残余的 SA,并在 50℃ 下干燥 24 h。

1.6 负载 DOX

将 0.03 g SA@Fe₃O₄@SiO₂ 和 0.5 mL 4 mg/mL DOX 溶液加入到 4.5 mL PBS 缓冲液中,在暗处室温搅拌 12 h,使 DOX 充分负载。12 h 后,用去离子水洗涤 SA@Fe₃O₄@SiO₂@DOX,并收集洗涤液。测定洗涤液在 233 nm 处的吸光度,计算载体的载药量和包封率。

$$\text{载药量}(\%) = [(m_0 - C_1 \times V_1) / m_1] \times 100\% \quad (1)$$

式中: m_0 为投入 DOX 的质量; C_1 为洗涤液中 DOX 的浓度; V_1 为洗涤液的体积; m_1 为 SA@Fe₃O₄@SiO₂ 样品的质量。

$$\text{包封率} E(\%) = (m_2 / m_0) \times 100\% \quad (2)$$

式中: m_0 为投入 DOX 的质量; m_2 为 SA@Fe₃O₄@SiO₂@DOX 中负载的 DOX 质量。

1.7 DOX 体外释放研究

在 2 支离心管中分别装入 10 mg 的 SA@Fe₃O₄@SiO₂@DOX 样品,同时在每支离心管内分别滴加 2 mL 不同 pH(pH 7.4 和 pH 5.0) 的 PBS 溶液。将 2 支离心管分别放置在 37℃ 的恒温振荡器中进行体外释放实验,分别在 1、2、3、4、8、12、24、36 h 和 48 h 时从每支离心管中取出 1 mL 上清液,并补充 1 mL 相同 pH 的 PBS 溶液。最后,用紫外分光光度法测定 233 nm 下的药物累计释放率:

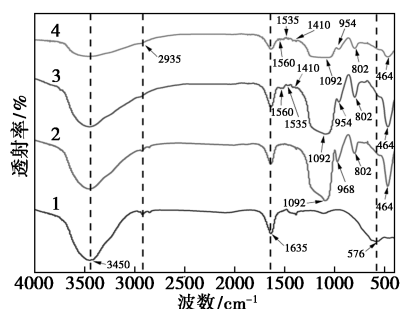
$$\text{累计释放率}(\%) = [(V_s \sum_{i=0}^{n-1} C_i + V_t C_n) / L] \times 100\% \quad (3)$$

式中: V_s 为采样体积; V_t 为释放介质的总体积; C_i 为 C_n 为时间点 i 时溶液中 DOX 的浓度 ($i = 0, 1, 2, \dots$); L 为 SA@Fe₃O₄@SiO₂@DOX 样品中 DOX 的原始质量。

2 结果与讨论

2.1 FT-IR 红外光谱

Fe₃O₄、Fe₃O₄@SiO₂、SA@Fe₃O₄@SiO₂ 和 SA@Fe₃O₄@SiO₂@DOX 的红外光谱图如图 1 所示。



1—Fe₃O₄; 2—Fe₃O₄@SiO₂; 3—SA@Fe₃O₄@SiO₂; 4—SA@Fe₃O₄@SiO₂@DOX

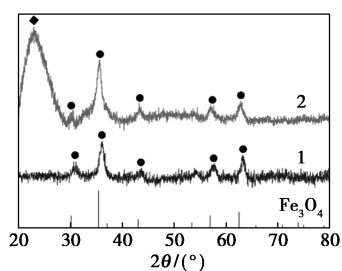
图 1 Fe₃O₄、Fe₃O₄@SiO₂、SA@Fe₃O₄@SiO₂ 和 SA@Fe₃O₄@SiO₂@DOX 的红外光谱图

从图 1 中谱线 1 可以看出,576 cm⁻¹ 处的峰对应 Fe—O 键的特征吸收。3 450 cm⁻¹ 和 1 635 cm⁻¹ 处的吸收峰分别为 O—H 键的伸缩振动和弯曲振动^[33]。从图 1 中谱线 2 可以看出,968 cm⁻¹ 和 954 cm⁻¹ 处的弱吸收峰可归因于 Si—OH 键的振动。1 092, 802 cm⁻¹ 和 464 cm⁻¹ 处的特征吸收峰对应于非对称和对称的 Si—O—Si 的伸缩振动和弯曲振动^[34]。证实了二氧化硅成功包覆在 Fe₃O₄ 表面。从图 1 中谱线 3 可以看出,1 535 cm⁻¹ 处的特征吸收峰为 N—H 弯曲振动。此外,在 1 560 cm⁻¹ 和 1 410 cm⁻¹ 处出现的特征吸收峰分别归属于非对称—COO⁻ 伸缩振动和对称—COO⁻ 伸缩振动。证实了 APTES 和

海藻酸已成功修饰在 $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ 表面。从图 1 中谱线 3 可以看出, $-\text{CH}_3$ 的伸缩振动出现在 2935 cm^{-1} 处, 同时, $\text{O}-\text{H}$ 键的伸缩振动峰减弱, 表明 DOX 成功负载在载体中^[23]。

2.2 XRD 分析

Fe_3O_4 和 $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ 的 XRD 图谱如图 2 所示。



1— Fe_3O_4 ; 2— $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$

图 2 Fe_3O_4 和 $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ 的 XRD 图

从图 2 中可以看出, 样品在 2θ 为 30.62° 、 36.12° 、 43.70° 、 54.04° 、 57.72° 和 63.26° 处特征吸收峰分别对应于具有尖晶石结构的 Fe_3O_4 (JCPDS No. 19-0629) 220、311、400、422、511 和 440 晶面。此外, 从图 2 中谱线 2 可以看出, X 射线衍射图显示出明显的宽衍射峰, 归因于无定型的二氧化硅, 同时, 在 23.02° 处可见明显的衍射峰, 证明二氧化硅成功地包覆在 Fe_3O_4 表面。另外, 根据 X 射线衍射图谱可知, 在包覆二氧化硅后, 与 Fe_3O_4 相关联的特征吸收峰没有发生明显改变, 表明包覆二氧化硅后 Fe_3O_4 的晶体结构未发生改变。

2.3 BET 分析

$\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ 的氮气吸附-脱附等温曲线如图 3 所示。

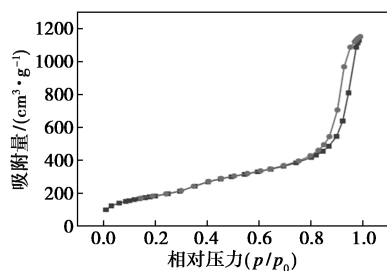
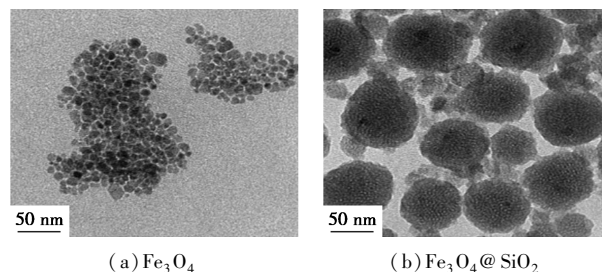


图 3 $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ 的 N_2 吸附-脱附等温曲线

从图 3 中可以看出, $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ 呈现出了 Langmuir IV 型等温曲线, 并具有 H1 型滞后环, 表明在 $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ 中存在有序介孔结构, 可有效负载药物。 $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ 的比表面积、孔容和孔径分别为 $660.639\text{ m}^2/\text{g}$ 、 $1.681\text{ cm}^3/\text{g}$ 和 9.330 nm 。因此, $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ 在负载药物方面具有广阔地应用前景。

2.4 TEM 表征

Fe_3O_4 和 $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ 的透射电镜图如图 4 所示。



(a) Fe_3O_4

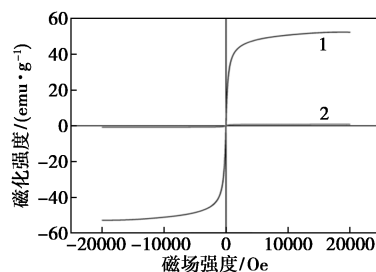
(b) $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$

图 4 Fe_3O_4 和 $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ 的 TEM 图

从图 4(a) 中可以看出, Fe_3O_4 的平均粒径约为 $10\sim 20\text{ nm}$ 。从图 4(b) 中可以看出, 经过介孔二氧化硅包覆后, $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ 呈现不规则球形, 且平均粒径约为 $70\sim 80\text{ nm}$ 。此外, 介孔二氧化硅壳层内存在明亮的有序通路, 表明 $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ 中存在有序介孔。同时, $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ 的壳层厚度约为 60 nm , 厚二氧化硅层使其磁性显著下降, 这可通过 VSM 分析证实。

2.5 VSM 分析

Fe_3O_4 和 $\text{SA}@ \text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2@ \text{DOX}$ 的磁化曲线如图 5 所示。



1— Fe_3O_4 ; 2— $\text{SA}@ \text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2@ \text{DOX}$

图 5 Fe_3O_4 和 $\text{SA}@ \text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2@ \text{DOX}$ 的磁化曲线

从图 5 中可以看出, Fe_3O_4 的饱和磁化强度为 52.290 emu/g , 而 $\text{SA}@ \text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2@ \text{DOX}$ 的饱和磁化强度为 0.832 emu/g 。这是因为由于 Fe_3O_4 被包封在介孔二氧化硅内部, 导致 Fe_3O_4 的组分比例减少, 从而降低了其饱和磁化强度^[2,35]。

Fe_3O_4 和 $\text{SA}@ \text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2@ \text{DOX}$ 的磁响应图如图 6 所示。从图 6(a) 和图 6(c) 中可以看出, 当 Fe_3O_4 迅速分散在乙醇中时, 表现为均匀的黑色溶液; 当 $\text{SA}@ \text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2@ \text{DOX}$ 迅速分散在乙醇中时, 则表现为均匀的橙色溶液。然而从图 6(b) 和图 6(d) 中可以看出, 引入方形磁块数秒后, 可以明显

观察到颗粒的聚集现象。

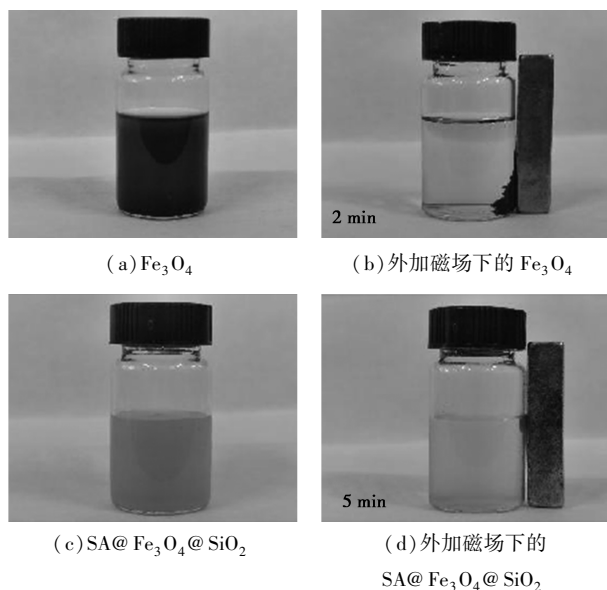


图 6 Fe_3O_4 、外加磁场下的 Fe_3O_4 、 $\text{SA@Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2@ \text{DOX}$ 和外加磁场下的 $\text{SA@Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2@ \text{DOX}$ 特征图

2.6 药物负载和体外释放研究

2.6.1 DOX 负载

采用紫外分光光度法测定在 233 nm 处 0.2、1、2、5、10、15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ DOX 溶液的吸光度,并绘制 DOX 溶液的标准曲线。随后,根据 DOX 溶液的标准曲线,拟合得到了线性回归方程 $y = 0.04143x + 0.03938$,相关系数 R^2 为 0.9999。经过测定,药物的负载量和包封率分别为 1.62% 和 24.31%。

2.6.2 体外释放研究

在 37°C 的环境条件下,不同 pH 条件下的 DOX 释放曲线如图 7 所示。

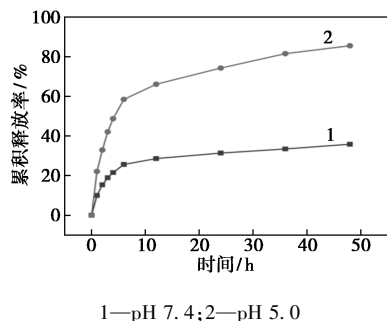


图 7 不同 pH 下 $\text{SA@Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2@ \text{DOX}$ 中 DOX 的释放特征

从图 7 中可以看出,在 pH 7.4 条件下,经过 48 h DOX 的累计释放率为 35.82%,而在 pH 5.0 条件下,药物的累计释放率显著增加至 88.51%,表明

$\text{SA@Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2@ \text{DOX}$ 在微酸性环境中的药物释放速度明显提高。这是因为在 $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ 表面修饰 SA 会封堵介孔,从而阻碍药物从递送体系中释放。然而,在微酸性环境中,SA 会发生解离,导致其与 $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2@ \text{DOX}$ 表面分离,从而引起负载药物的快速释放。

2.7 Zeta 电位分析

$\text{SA@Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ 的 Zeta 电位变化图如图 8 所示。

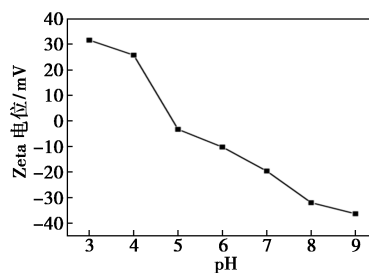


图 8 $\text{SA@Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ 的 Zeta 电位

从图 8 中可以看出,随着 pH 的增加,Zeta 电位逐渐减小。在 pH 为 7.4 时, $\text{SA@Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ 的 Zeta 电位为 -36.33 mV,比在 pH 5.0 时低,这是由于 $\text{SA@Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ 中 $-\text{NH}_2$ 脱质子和 $-\text{COOH}$ 离子化为 $-\text{COO}^-$ 。同时由于 DOX 具有阳离子化的性质,且 DOX 阳离子化后能够与 $\text{SA@Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ 产生强烈的静电作用力,能够逐渐增强其吸附能力。这种剧烈的静电作用导致 DOX 在 pH 7.4 时释放较少,而在 pH 5.0 时释放较多,这可在图 7 的体外释放研究中得到证实。

3 结论

成功合成了具有 pH 响应和磁响应的药物递送系统 $\text{SA@Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ 。 Fe_3O_4 作为磁核实现了磁靶向,同时 SA 作为 pH 响应物质实现了 pH 敏感性。利用 FT-IR、XRD、BET、TEM、VSM 和 Zeta 电位分析对多元响应药物递送系统进行了表征。 $\text{SA@Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ 呈不规则球形,比表面积为 $660.639 \text{ m}^2/\text{g}$ 。此外, $\text{SA@Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ 的饱和磁化强度为 $0.832 \text{ emu}/\text{g}$,表明其具有优异的磁靶向能力。另外,在 pH 7.4 下, $\text{SA@Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ 的 Zeta 电位为 -36.33 mV,与 pH 5.0 时的 Zeta 电位相比显著降低,进一步突显了 $\text{SA@Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ 的 pH 靶向性能。以 DOX 为模型药物研究了药物递送系统的载药量、包封率和体外释放能力。经过测定, $\text{SA@Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ 的载药量和包封率分别为 1.62% 和 24.31%。在 SA

修饰后, DOX 在 pH 7.4 时的累计释放率仅为 35.82%。相比较而言, DOX 在 pH 5.0 时的累计释放率显著增加至 88.51%, 表明 SA@Fe₃O₄@SiO₂ 具有显著的 pH 靶向性能, 在靶向递送方面具有广阔的前景。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2021, 71(3): 209–249.
- [2] Lai S, Wang H, Qiao N, *et al.* Preparation and properties of pH-responsive magnetic mesoporous silica drug carrier[J]. *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, 2022, 103(1): 139–150.
- [3] Hou X S, Wang H S, Mugaka B P, *et al.* Promising organelle targets for cancer diagnosis and treatment[J]. *Biomaterials Science*, 2018, 6(11): 2786–2797.
- [4] Tian X, Zhang L, Yang M, *et al.* Functional magnetic hybrid nanomaterials for biomedical diagnosis and treatment[J]. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 2018, 10(1): e1476.
- [5] Maier-Hauff K, Frank U, Nestler D, *et al.* Efficacy and safety of intratumoral thermotherapy using magnetic iron-oxide nanoparticles combined with external beam radiotherapy on patients with recurrent glioblastoma multiforme[J]. *Journal of Neuro-Oncology*, 2010, 103(2): 317–324.
- [6] Zhou J, Wen Z, Yan S, *et al.* Preparation and release properties of pH-sensitive mesoporous silica composite nanocarriers[J]. *Journal of Nanoparticle Research*, 2022, 24(3): 1–18.
- [7] Saranya S, Radha K V. Review of nanobiopolymers for controlled drug delivery[J]. *Polymer-plastics Technology and Engineering*, 2014, 53(15): 1636–1646.
- [8] Ghaem B, Sadeghi M, Bardajee G R. Synthesis of nano-polymer supported on nano-hydrogel chitosan base and its application for DOX delivery[J]. *Journal of Polymers and the Environment*, 2020, 28(9): 2457–2468.
- [9] Xu L, Zhao M, Gao W, *et al.* Polymeric nanoparticles responsive to intracellular ROS for anticancer drug delivery[J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2019, 181: 252–260.
- [10] John J V, Uthaman S, Augustine R, *et al.* PH/redox dual stimuli-responsive sheddable nanodaisies for efficient intracellular tumour-triggered drug delivery[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2017, 5(25): 5027–5036.
- [11] Jia X, Zhang Y, Zou Y, *et al.* Dual intratumoral redox/enzyme-responsive NO-releasing nanomedicine for the specific, high-efficacy, and low-toxic cancer therapy[J]. *Advanced Materials*, 2018, 30(30): 1704490.
- [12] Tabasi H, Mosavian M T H, Darroudi M, *et al.* Synthesis and characterization of amine-functionalized Fe₃O₄/mesoporous silica nanoparticles (MSNs) as potential nanocarriers in drug delivery systems[J]. *Journal of Porous Materials*, 2022, 29(6): 1817–1828.
- [13] Iraj S, Ganji F, Rashidi L. Surface modified mesoporous silica nanoparticles as sustained-release gallic acid nano-carriers[J]. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2018, 47: 468–476.
- [14] Tsai C H, Vivero-Escoto J L, Slowing I I, *et al.* Surfactant-assisted controlled release of hydrophobic drugs using anionic surfactant templated mesoporous silica nanoparticles[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(26): 6234–6244.
- [15] Farooq A, Shukur A, Astley C, *et al.* Titania coating of mesoporous silica nanoparticles for improved biocompatibility and drug release within blood vessels[J]. *Acta Biomaterialia*, 2018, 76: 208–216.
- [16] Shahabi S, Döscher S, Bollhorst T, *et al.* Enhancing cellular uptake and doxorubicin delivery of mesoporous silica nanoparticles via surface functionalization: effects of serum[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2015, 7(48): 26880–26891.
- [17] Nguyen T N T, Nguyen-Tran D H, Bach L G, *et al.* Surface PEGylation of hollow mesoporous silica nanoparticles via aminated intermediate[J]. *Progress in Natural Science: Materials International*, 2019, 29(6): 612–616.
- [18] Huang L, Wu J, Liu M, *et al.* Direct Surface Grafting of mesoporous silica nanoparticles with phospholipid choline-containing copolymers through chain transfer free radical polymerization and their controlled drug delivery[J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2017: 508, 396–404.
- [19] Wu C L, He H, Gao H J, *et al.* Synthesis of Fe₃O₄@SiO₂@polymer nanoparticles for controlled drug release[J]. *Science China Chemistry*, 2010, 53(3): 514–518.
- [20] Chen F H, Gao Q, Ni J Z. The Grafting and release behavior of doxorubicin from Fe₃O₄@SiO₂ core-shell structure nanoparticles via an acid cleaving amide bond: the potential for magnetic targeting drug delivery[J]. *Nanotechnology*, 2008, 19(16): 165103.
- [21] Santra S, Tapeç R, Theodoropoulou N, *et al.* Synthesis and characterization of silica-coated iron oxide nanoparticles in microemulsion: the effect of nonionic surfactants[J]. *Langmuir*, 2001, 17(10): 2900–2906.
- [22] Gao L, Zhang H, Li W, *et al.* Electro and magneto dual response of TiO₂@Fe₃O₄ core-shell composite nanoparticle[J]. *Journal of Materials Science: Materials in Electronics*, 2023, 34(2): 139.
- [23] Yuan M, Shi S, Luo Y, *et al.* Fabrication of mesoporous SiO₂@CA-SiO₃ hollow spheres as carriers for pH-sensitive drug delivery[J]. *Chemical Research in Chinese Universities*, 2021, 38: 999–1004.
- [24] Rahmatolahzadeh R, Hamadian M, Shagholani H, *et al.* Synthesis of Au/SiO₂ nanoparticles with highly porous structure as a pH-sensitive targeting drug carrier[J]. *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials*, 2017, 28(1): 187–194.
- [25] Liu X, Ma M. Matrix Metalloproteinases Responsive paclitaxel-chlorin e6 nanoparticles induce apoptosis of colon cancer cells[J]. *Chinese Journal of Pharmaceutical Biotechnology*, 2019, 26: 211–216.
- [26] Wang Y, Huang H Y, Yang L, *et al.* Cetuximab-modified mesoporous silica nano-medicine specifically targets EGFR-mutant lung cancer and overcomes drug resistance[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6(1): 25468.

输送与提升流速的作用,增加了颗粒进入换热管的比例,强化换热效果明显。

3 结论

以高硬废水-蒸氨废液为液相工质、不同规格氧化铝及聚甲醛粒子为阻垢颗粒,对多相流阻垢热泵蒸发系统的阻垢及强化换热性能进行了分析,得到以下结论:

(1)氧化铝颗粒的加入具有良好的除垢、阻垢及强化换热效果,当 $d=3\text{ mm}$ 、 $\rho=2\ 700\text{ kg/m}^3$ 、体积分数为10%时,可有效去除蒸发器已有垢层,将换热系数由结垢后的 $392.5\text{ W}/(\text{m}^2\cdot\text{K})$ 提升至 $1\ 712.2\text{ W}/(\text{m}^2\cdot\text{K})$,相比没结垢时提升了36.6%,且连续运行130 h换热系数不下降。

(2)粒径及密度较大的颗粒强化换热效果更好但流化状态较差,易导致颗粒沉积;颗粒自身导热性越好,强化换热效果越佳;本实验中 $d=3\text{ mm}$ 、 $\rho=2\ 700\text{ kg/m}^3$ 的氧化铝颗粒综合性能最佳。固体颗粒添加量的增加有助于提升强化换热效果,但加入过量易造成循环不畅,选取体积分数8%~10%较为适宜。

(3)不同颗粒分布形式在一定程度上均可提高换热系数,其中双层多孔分布器具有颗粒逐级运输的作用,增加了颗粒进入换热管的比例,强化换热效果较好。

参考文献

- [1] 陈晓文,张早校,陈二锋.换热设备污垢监测及预测研究进展[J].化工机械,2005,(1):60-64.
- [2] 俞天兰,彭德其,支校衡,等.冷凝器自转塑料纽带自动在线连续除垢防垢技术研究[J].制冷,2002,(2):12-14.
- [3] 张成治,胡志明.有机酸清洗剂去除换热设备污垢实验研究[J].能源研究与信息,2017,33(4):242-246.
- [4] 杨燕媛,梁积勋,郑盛果.物理加机械除垢方法在糖厂的应用[J].广西糖业,2018,(4):31-33.
- [5] 曹霞.去除水中硬度处理方法探讨[J].西南给排水,2012,34(5):37-40.
- [6] 杨祖荣.浅谈换热表面的成垢和控制方法[J].化学工程,1991,(2):19-23,18-3.
- [7] 周爱东,杨红晓,张志炳.超声波在防除结垢中的应用[J].应用化工,2005,(11):6-8.
- [8] 胡学文,许祥茂.非化学药剂阻垢技术分析研究[J].华东电力,2013,41(10):2195-2200.
- [9] 赵燕禹,姜峰,李修伦,等.蒸发装置防垢新技术及其在氯化钙生产中的应用[J].无机盐工业,2008,(8):59-61.
- [10] 马红钦,朱慧铭,谭欣,等.聚四氟乙烯在烧碱蒸发器防、除垢中应用的研究[J].氯碱工业,2002,(6):21-24.
- [11] Kollbach J, Dahm W, Rautenbach R. Continuous cleaning of heat exchanger with recirculating fluidized Bed[J].Heat Transfer Engineering, 1987, 8(4):26-32.
- [12] Rautenbach R, Erdmann C, St. Kolbach J. The fluidized bed technique in the evaporation of wastewaters with severe fouling/scaling potential-latest developments, applications, limitations [J]. Desalination, 1991, 81(1/3):285-298.
- [13] 李修伦,闻建平.三相流沸腾传热[J].高校化学工程学报,1995(4):326-331.
- [14] 贾原媛,高振楠,李修伦.三相循环流化床麦草浆黑液蒸发器的研究[J].中国造纸学报,2003,(1):64-67.
- [15] 王江涛.水平多管液固循环流化床中颗粒分布的研究[D].天津:河北工业大学,2012.
- [16] 林广周.液固循环流化床颗粒分布板的实验研究和数值模拟[D].天津:河北工业大学,2011.■
- [17] Ghosh S. Mesoporous silica-based nano drug-delivery system synthesis, characterization, and applications [M]. New York: Elsevier, 2019:285-317.
- [18] Jiang W, Wu J, Tian R. Synthesis and characterization of magnetic mesoporous core-shell nanocomposites for targeted drug delivery applications [J]. Journal of Porous Materials, 2016, 24(1):257-265.
- [19] Zadeh E N, Fozzoni S, Nejad E T, et al. Synthesis of Fe_3O_4 @MCM41 and Kaolinite coated with Ethyl 2-(3-(triethoxysilyl)propylamino)(phenyl)methyl)-3-oxobutanoate and their applications in heavy metal removal and drug delivery; optimization study using RSM [J]. Silicon, 2023, 15(11):4723-4750.
- [20] Malekzadeh A M, Ramazani A, Rezaei S J T, et al. Design and construction of multifunctional hyperbranched polymers coated magnetite nanoparticles for both targeting magnetic resonance imaging and cancer therapy [J]. Journal of Colloid and Interface Science, 2017, 490:64-73.■
- [21] Jadhav S A, Brunella V G, Scalapone D M, et al. Poly(NIPAM-Co-MPS)-grafted multimodal porous silica nanoparticles as reverse thermoresponsive drug delivery system [J]. Asian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2017, 12(3):279-284.
- [22] Singal P K, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy [J]. The New England Journal of Medicine, 1998, 339(13):900-905.
- [23] Ajzashokouhi A H, Bostan H B, Jomezadeh V, et al. A review on the cardioprotective mechanisms of metformin against doxorubicin [J]. Human & Experimental Toxicology, 2019, 39(3):237-248.
- [24] Kong Q, Guo C, Sun Y, et al. Preparation and characterization of NiO hollow fibers consisting of nanoparticles derived from alginate salt precursor [J]. Rare Metals, 2011, 30(S1):208-212.
- [25] Xu H, Cui L, Tong N, et al. Development of high magnetization Fe_3O_4 /polystyrene/silica nanospheres via combined miniemulsion/emulsion polymerization [J]. Journal of the American Chemical Society, 2006, 128(49):15582-15583.

(上接第195页)