

响应型生物降解磁性介孔二氧化硅 纳米粒子的制备与表征

傅研博, 张慧霞, 王瑞雪, 李文涛, 曹希传*
(中国矿业大学材料与物理学院, 江苏徐州 221116)

摘要: 为了克服传统纳米粒子在人体复杂环境中的副作用问题, 通过集成 pH/还原双响应释放、磁性靶向治疗 (MDT) 和高载药性能, 构建一种多功能可降解磁性药物递送系统。通过引入双[3-(三乙氧基硅)丙基]-四硫化物 (BTES) 构建二硫键交联的硅基骨架, 赋予粒子在肿瘤微环境高浓度谷胱甘肽 (GSH) 下的可控降解能力, 进一步通过硼氢化钠原位还原三氯化铁, 在粒子孔隙及表面生成铁, 实现磁性及负电表面, 从而增强对带正电药物的负载能力, 以及对磁性的靶向作用。选用盐酸阿霉素 (DOX) 作为药物模型, 通过模拟肿瘤与正常环境来表征其在人体内的药物释放机制, 粒子降解能力来推断药物的性能以及其安全性。还通过傅里叶红外光谱仪 (FT-IR)、X 射线衍射仪 (XRD)、透射电镜 (TEM) 和 Zeta 电位分析仪对该粒子进行多方面表征。

关键词: 介孔二氧化硅; 多元响应; 磁性粒子; 生物降解; 药物递送

中图分类号: TQ460.1

文献标志码: A

文章编号: 0253-4320(2026)03-0137-06

DOI: 10.16606/j.cnki.issn0253-4320.2026.03.023

Preparation and characterization of responsive biodegradable magnetic mesoporous silica nanoparticles

FU Yan-bo, ZHANG Hui-xia, WANG Rui-xue, LI Wen-tao, CAO Xi-chuan*

(School of Materials Science and Physics, China University of Mining and Technology, Xuzhou 221116, China)

Abstract: To overcome the side effects of traditional nanoparticles in complex human physiological environments, a multifunctional degradable magnetic drug delivery system was constructed by integrating pH/reduction dual-responsive release, magnetic targeting therapy (MDT), and high drug-loading capacity. By introducing Bis[3-(triethoxysilyl) propyl] tetrasulfide (BTES), a disulfide bond-crosslinked silica framework was formed, endowing the particles with controllable degradation capability under high glutathione (GSH) concentrations in the tumor microenvironment. Subsequently, iron was generated in situ within the particle pores and surface by sodium borohydride reduction of ferric chloride, achieving magnetism and a negatively charged surface. This enhanced the loading capacity for positively charged drugs and enabled magnetic targeting. Doxorubicin (DOX) was selected as the model drug. By simulating the tumor and normal tissue environments to characterize the drug release mechanisms and particle degradation capability within the human body, to infer the drug performance and its safety. Comprehensive characterization was performed using Fourier transform infrared spectrometer (FT-IR), X-ray diffractometer (XRD), transmission electron microscopy (TEM), and Zeta potential analyzer.

Key words: mesoporous silica; multi-responsive; magnetic nanoparticles; biodegradable; drug delivery

据国际癌症研究机构 (IARC) 2020 年发布的研究报告, 2020 年全球新发癌症病例达 1 930 万例, 较 2012 年的 1 400 万例增长近 38%, 年均增长率达 2.3%^[1]。然而癌症的治疗手段却不尽如人意, 传统的药物 [如盐酸阿霉素 (DOX) 等] 虽能有效杀伤患病组织, 但存在非靶向毒性, 导致心脏等器官损伤, 并可能诱发继发性肿瘤^[2-3]。因此, 为了面对未来可能出现的, 越来越多的癌症患者, 也同时是为了治愈当下的患者, 研发出一款靶向性强、安全性高、可控释放的新型药物递送系统迫在眉睫。在对癌症治

疗手段的研发过程中, 介孔二氧化硅 (MSNs) 以其高比表面积, 良好的生物相容性, 以及易功能化等特性成为药物载体的研究热点^[4-5]。普通的介孔二氧化硅粒子虽然具有简单易合成等优点, 但其释放机制过于单一, 靶向性过差, 容易受人体内部多变的情况, 以及药代动力学影响, 导致药物提前释放产生副作用, 只有少数粒子能够安全的把药物递送至指定部位^[5-6]。例如, 其依赖被动靶向 (EPR 效应) 易受肿瘤异质性影响, 且药物在正常组织中的非特异性释放导致毒害正常细胞^[5-7]。安全性有限, 尽管其

收稿日期: 2025-06-09; 修回日期: 2025-12-27

基金项目: 中国矿业大学省级大学生创新创业训练项目 (202410290235Y); 国家自然科学基金国际合作重点项目 (22120102001)

作者简介: 傅研博 (2004-), 男, 本科生, 研究方向为药物递送, 17839741355@163.com; 曹希传 (1966-), 男, 博士, 教授, 研究方向为纳米材料, 通讯联系人, xichuancao@cumt.edu.cn。

具有良好的相容性长期的积聚也会危害人体的健康。例如当介孔二氧化硅粒子浓度超过 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时,会对细胞生长产生抑制作用^[8-9],而双或多响应性的粒子就能很好的保证粒子携带的药物的运输,只有在均满足的情况下才会实现药物的完全释放,在人体的正常组织则减少释放,实现对药物的高效靶向运输^[10]。而一种可以在人体内降解的粒子意味着对人体更低的毒性,能够拓宽介孔二氧化硅的应用。

二硫键(S—S)是一种由两个半胱氨酸残基通过其巯基(—SH)形成的共价键。这种键在蛋白质折叠和稳定中起着关键作用,是蛋白质三维结构的重要组成部分^[11-12]。二硫键在人体内通常会在还原酶作用,酶促水解等条件下断裂^[13-14]。谷胱甘肽(GSH)和二硫苏糖醇(DTT)是常见的还原剂,它们通过提供还原力,将二硫键断裂为自由的巯基^[14-15]。以此为基础我们设计在硅源正硅酸四乙酯(TEOS)中掺入双[3-(三乙氧基硅)丙基]四硫化物(BTES),这样会使得形成的介孔二氧化硅内部带有二硫键^[16],而肿瘤细胞内部具有大量的GSH,因此可以使得粒子内部二硫键断裂,导致粒子坍塌,降低粒子沉积对人体的危害,还实现了对还原环境的响应^[17]。

铁作为人体重要的微量组成元素,承担着氧运输与贮存,免疫功能调节等重要作用^[18-19]。同时其具有磁性,可以通过外加磁场的方式减少其在人体内非肿瘤部位的滞留,并且加速药物的运输速度,使其能够快速在肿瘤部位的富集,增强了肿瘤被靶向的同时也可以降低其在人体的毒性^[6,20]。但过量的摄入铁元素会通过芬顿反应(Fenton Reaction)产生活性氧(ROS),导致氧化损伤和器官毒性,这也限制了其在人体内部应用时的使用。不过在外加磁场的作用下,其在肿瘤部位的富集也能实现对肿瘤部位的杀伤^[6,20-21]。因此我们需要减少铁的用量,减轻其带来的危害。这就对粒子的载药性能提出了更高的要求。

为了解决癌症给人们带来的危害,研究者们也开展了对介孔二氧化硅纳米粒子的多种功能的探索。Chen等^[10]通过双醛葡聚糖(DAD)并通过二硫键相互连接形成对还原环境响应的门控,又通过对pH敏感的希夫碱键实现对酸性环境响应,二者结合设计出双响应系统,实现对正常部分的保护。但其仍未能解决粒子在人体内其他部分滞留带来的危害,且该粒子不具有降解性能,长期使用导致粒子沉

积也同样危害人体健康^[5-6]。Guisasola等^[21]通过在介孔二氧化硅中嵌入氧化铁磁性纳米粒子并在其表面涂覆有工程化热响应聚合物(聚N-异丙基丙烯酰胺)组成磁性介孔二氧化硅纳米粒子,但其载药能力仅为2.5%的质量分数。Hasan等^[22]通过氨基/羧基功能化MSNs提升盐酸阿霉素(DOX)载药量,但其对药物的包覆能力有限,在pH=7.4的情况下,24h的释放率达30%,这意味如果缺乏外力指引,一旦在人体正常部位长时间滞留就会对滞留部位产生较大损伤^[4-5]。

基于以上,本文提出了一种响应型生物降解磁性高载药型粒子作为载药平台,在制作过程中引入BTES使得在粒子的骨架中形成S—S,赋予粒子可降解性,减少粒子沉积带来的危害。后再通过硼氢化钠(NaBH_4)还原三氯化铁(FeCl_3),通过原位还原生成富有磁性的铁,实现磁性靶向,并且所负载的铁携带较强的负电,加强了对携带正电的药物(DOX等)的负载能力,从而减少用量提高了安全性。并且,S—S可以对肿瘤部位的GSH响应,Fe可以对肿瘤部位的低pH响应,再结合以上多点实现对pH、GSH双重响应型、高载药型、磁性、可降解的粒子。为了使药物更好的进入粒子内部,体现粒子性能,本文选取DOX作为药物模型。DOX作为一种蒽环类抗生素,主要通过DNA损伤,自由基生成等来杀伤细胞,但也会对人体产生心脏毒性,骨髓抑制等副作用^[22-25]。本文通过采用其作为药物模型,设计粒子负载,释放DOX来探寻粒子的载药性能,并模拟粒子在人体正常部位,肿瘤部位的作用情况来判断粒子的安全性。

1 实验部分

1.1 实验材料

磷酸氢二钠(Na_2HPO_4)、磷酸二氢钠(NaH_2PO_4)、三乙醇胺(TEA)、六水合三氯化铁($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$)购自国药集团化学试剂有限公司。正硅酸四乙酯(TEOS)、双[3-(三乙氧基硅)丙基]-四硫化物(BTES)、还原型谷胱甘肽(GSH)、盐酸阿霉素(DOX)、硼氢化钠(NaBH_4)、水杨酸钠(NaSal)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、十六烷基三甲基溴化铵(CTAB)均购自北京伊诺凯有限公司。无水乙醇来自徐州标图仪器有限公司,去离子水为实验室自制。

1.2 实验仪器

移液器为德国Eppendorf公司的EpResearch型

号。集热式磁力加热搅拌器为常州朗越仪器制造有限公司的DF101S型。超声波清洗仪为昆山市超声仪器有限公司KQ2200DE型。高速离心冷冻机为德国Eppendorf公司的Centrifuge 5810R型。冷冻干燥机为西班牙Telstar公司的LYOQUEST-55型。电子分析天平为北京赛多利斯科学仪器公司的ABS135S型。透射电镜(TEM)是美国FEI公司的Tecnai G2 F20型。傅里叶红外变换光谱仪(FT-IR)是德国Bruker公司的80v&HYPERION 2000型。X射线衍射仪(XRD)是来自德国Bruker公司的D8 ADVANCE型。紫外-可见分光光度计(UV-Vis)是美国Thermo公司的Evolution型。数显恒温摇床是太仓市实验设备厂的THZ-22型。

1.3 可降解MSNs的合成

为了使粒子在人体内降解,降低对人体的毒性,通过在引入TEOS的同时引入BTES,将S-S引入SiO₂骨架中,通过肿瘤微环境内的高GSH,以及较低的pH来破坏二硫键,导致粒子坍塌,实现降解粒子从而使毒性降低以及实现对肿瘤区域的特异性响应。将68 mg的三乙醇胺(TEA)和25 mL的水在700 r/min的转速下80℃搅拌30 min,随后加入0.48 g的水杨酸钠(NaSal)继续搅拌30 min,再加入1.092 g的十六烷基三甲基溴化铵搅拌(CTAB)60 min。再通过蠕动泵添加提前混合好的并避光放置1 h的,并于使用前超声5 min的2 mL TEOS和1.6 mL BTES,混合12 h后得到粒子。在8 000 r/min下离心10 min,用无水乙醇洗涤3次、去离子水洗涤1次,冷冻干燥后得到粒子。将得到的粒子记作MSNs。

1.4 FeMSNs的合成

为了减少粒子在体内其他位置的滞留,降低对人体的伤害,提高药效,采用NaBH₄还原FeCl₃的方法引入具有磁性和强电负性的铁。取上述干燥后的粒子60 mg,与400 mg的聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、60 mL水混合,超声5 min。另取一个试管,加入30 mg六水合三氯化铁(FeCl₃·6H₂O)和1 mL去离子水,超声5 min,混合均匀。将上述两个试管液体混合均匀,并加入1 mL乙醇作溶剂,然后在氮气的保护下搅拌30 min排出氧气。再加入20 mg的NaBH₄,可以见到溶液逐渐变成黑色,说明了铁的生成。30 min后反应完成,对溶液进行离心,在8 000 r/min下离心10 min,乙醇3次,水1次。需要说明的是,粒子在醇洗过程中,接触无水乙醇后溶液会迅速变色,溶液由黑色会逐渐变色至黄棕色,表明粒子

中铁转化为羟基氧化铁(FeOOH)。冷冻干燥后得到粒子。将得到的粒子记作FeMSNs。

1.5 DOX标准曲线的绘制以及粒子的载药与释放

将5 mg DOX溶解于10 mL去离子水中,用移液枪分别取0.4、0.3、0.25、0.2、0.15、0.1、0.05 mL,并用去离子水定容至2 mL,即可得到浓度为200、150、125、100、75、50、25 μg/mL,测量480 nm的紫外光吸光值,得出DOX的标准曲线。

取10 mg FeMSNs粒子,分别加入2、4、8、12、16、20 mg DOX分散于10 mL且pH=7.4的PBS缓冲溶液中,在25℃下遮光摇床中持续震荡48 h,在8 000 r/min下离心10 min。分别于2、4、8、12、24、36、48 h取上清液测量480 nm的紫外光吸光值,得出载药曲线。将20 mg组得到的粒子记作DOX@FeMSNs。

将上一步得到的DOX@FeMSNs分散在溶解有15 mg GSH的10 mL且pH=5.0的PBS缓冲溶液中(体系内GSH浓度约为0.01 mol/L,下同)、溶解有15 mg GSH的10 mL且pH=7.4 PBS缓冲溶液中、不含GSH的10 mL且pH=5.0 PBS缓冲溶液、不含GSH的10 mL且pH=7.4的PBS缓冲溶液中。在25℃下遮光摇床中持续震荡48 h,分别取2、4、8、12、24、36、48 h的上清液,测量480 nm的紫外光吸光值得出释放DOX@FeMSNs曲线。

1.6 粒子可降解性能的验证

将10 mg MSNs分散在溶解有15 mg GSH的10 mL且pH=5.0 PBS缓冲溶液中,在25℃下遮光摇床中持续震荡,并在第3、5天离心分离出粒子,倒掉上清,并重新加入含15 mg GSH的10 mL且pH=5.0的PBS缓冲溶液来模拟肿瘤内部环境,在第1、4、7天取出试管离心后对沉淀,以及未经历降解的粒子进行透射电镜拍摄观察粒子形貌。

2 结果与讨论

2.1 FT-IR红外光谱

由图1可见,3 435 cm⁻¹处的峰为吸附水中的氢氧键的伸缩振动,载铁前后差距不大^[26-27]。2 925 cm⁻¹处及两侧小峰为C—H键的伸缩振动,来源于模板剂CTAB,载铁后强度明显下降,说明铁的掺杂阻碍了其振动,并且在负载过程中其含量减少^[26-28]。1 628 cm⁻¹处峰为吸附水分子的振动,变化较小,与3 435 cm⁻¹处峰相符^[26]。1 443 cm⁻¹处峰为C—N键的伸缩振动,载铁后强度下降变得更为尖锐与2 925 cm⁻¹处峰相符。1 084 cm⁻¹处峰为Si—O—Si

键的反对称伸缩振动,795 cm^{-1} 处峰为 Si—O—Si 键的对称伸缩振动,465 cm^{-1} 对应 Si—O—Si 键的弯曲振动峰,这 3 个峰前后均存在说明载铁后二氧化硅的骨架依旧存在,未被铁破坏^[26-27]。

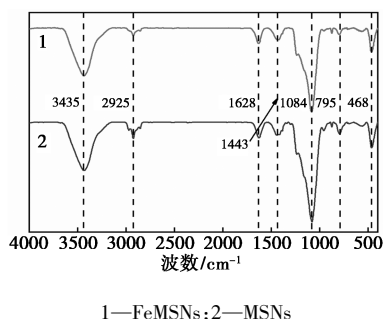


图 1 FeMSNs 和 MSNs 的红外光谱图谱

2.2 XRD 物相分析

图 2 中于 $2\theta=22.2^\circ$ 处存在一衍射宽峰,为二氧化硅的无定形特征峰,代表了粒子的主要结构为二氧化硅^[26-29]。对于 FeMSNs 的衍射图谱,可以清晰看到其在 $2\theta=22.2^\circ$ 处峰值远小于 MSNs,这表明由于铁的掺入破坏了二氧化硅的介孔排列结构导致衍射峰强度下降^[29]。在 $2\theta=44.8^\circ$ 处可见一微弱不明的轻微隆起,这是 0 价铁的特征衍射峰,但是由于粒子在清洗过程中接触大量乙醇,变成 FeOOH,致使在 $2\theta=35.3, 63.2^\circ$ 出现两处小峰^[30]。

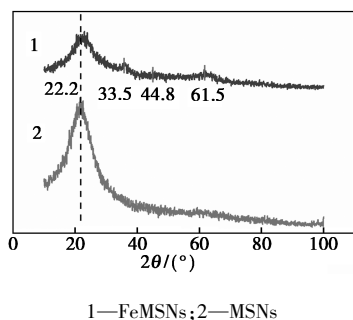


图 2 FeMSNs 和 MSNs 的 XRD 衍射图谱

2.3 电镜分析

图 3(a) 为 MSNs 的透射电镜图。从图中我们可以看到粒子的粒径约为 292.31 nm,同时也可见粒子具有较大且丰富的孔隙用于功能粒子的附着和药物的负载。图 3(b) 为 MSNs 在溶有 15 mg GSH (0.01 mol/L) 的 10 mL 且 pH=5.0 的 PBS 缓冲溶液中,在摇床中持续摇晃 24 h 后拍摄的透射电镜图,粒子较 0 h 时壁厚略有减薄,孔隙变大,但变化差距较小。图 3(c) 为 MSNs 在溶有 15 mg GSH (0.01 mol/L) 的 10 mL、pH=5.0 PBS 缓冲溶液中,在摇床中持续摇晃 96 h 后拍摄的透射电镜图,可以

看到相较于未经过降解的粒子壁厚明显减薄,并且部分粒子产生碎片,说明粒子开始逐步降解。图 3(d) 为 MSNs 在溶有 15 mg GSH (0.01 mol/L) 的 10 mL、pH=5.0 PBS 缓冲溶液中,在摇床中持续摇晃 168 h 后拍摄的透射电镜图,可以看到粒子在模拟肿瘤环境中,S—S 断裂,骨架坍塌,粒子分解成碎片,验证了粒子的可降解性能,减轻了对人体的毒性。

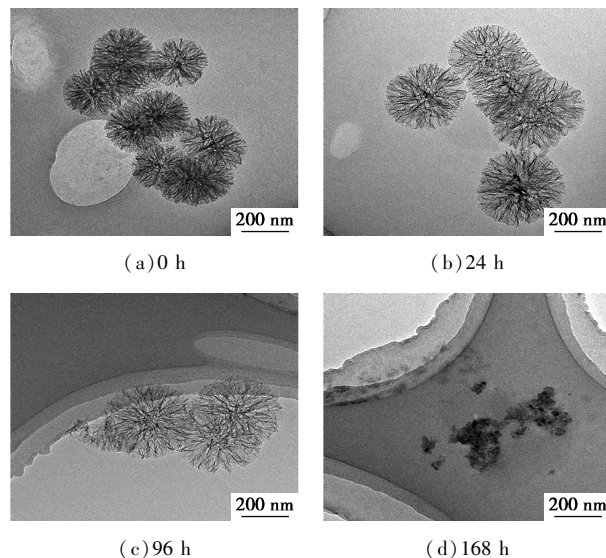


图 3 MSNs 在溶有 15 mg GSH (0.01 mol/L) 的 10 mL 且 pH=5.0 的 PBS 缓冲溶液中不同时长下的降解情况

2.4 粒子磁性分析

图 4(a) 中可见 FeMSNs 分散于水后形成黄色均匀溶液,这是由于内部部分的铁转化为 FeOOH,而在外加磁场下静置 10 min 后,图 4(b) 溶液颜色明显变浅,并且可以明显看到侧面有粒子吸附堆积在侧壁。表明了粒子具有磁性,可以实现磁性相关的治疗。

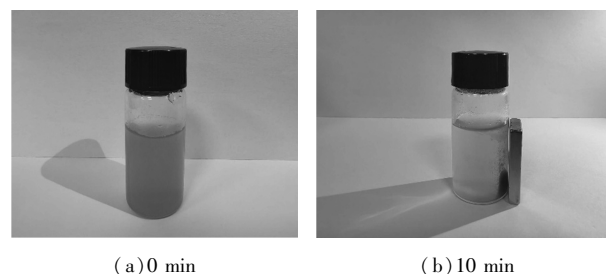


图 4 FeMSNs 分散于去离子水中在外加磁场作用下不同时间图

2.5 Zeta 电位分析

图 5 中 MSNs 的 Zeta 电位为 -26.47 mV, FeMSNs 的 Zeta 电位为 -103.13 mV, DOX@ FeMSNs 的 Zeta

电位为 18.10 mV, DOX 的 Zeta 电位为 12.08 mV。可以看到 MSNs 粒子带负电,而 DOX 呈带正电,通过二者所带相异电荷相互吸引,使得 DOX 进入粒子内部。而本文通过引入铁使得粒子所带负电急剧提高,大幅提升了粒子对 DOX 的负载量,随着带正电的 DOX 逐渐进入粒子内部粒子所带电荷升高,在饱和时达到正电,实现了药物的负载。

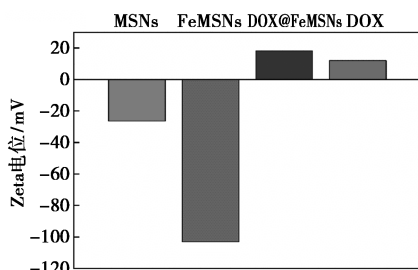


图5 粒子各个阶段的 Zeta 电位

2.6 载药性能分析

数据处理后算得吸光度(y)与浓度(x)的关系如式(1)所示:

$$y = 0.0153x + 0.1138 \quad (1)$$

方差 $R^2 = 0.9993$ (图 6), 说明该式子在 25~200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 区间具有较强的可靠性,为后续 DOX 的负载和释放的计算提供了基础。图 7 中虚线处我们可以观察到粒子在 24 h 就几乎完成全部的药物负载,后续虽仍有负载但效率极低,因此我们可以得出 FeMSNs 粒子对 DOX 的最佳载药时间为 24 h。对于曲线我们最后测得的吸光度为 2.362,根据式(2)可以换算出 48 h 后上清液浓度为 146.94 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

$$x = (y - 0.1138) / 0.0153 \quad (2)$$

通过式(3)可求得该粒子的负载能力:

$$\eta = (m_1 - CV) / m_2 \quad (3)$$

式中, η 为负载能力, mg/g ; m_1 为体系中 DOX 的总量, mg ; C 为上清液浓度, mg/mL ; V 为体系中 PBS 的体积, mL ; m_2 为体系中粒子质量, g 。最终得出粒子的负载能力为 1 853.06 mg/g , 远超普通的介孔二氧化硅性能。

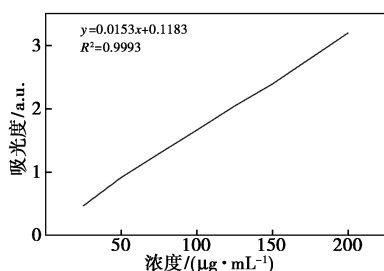
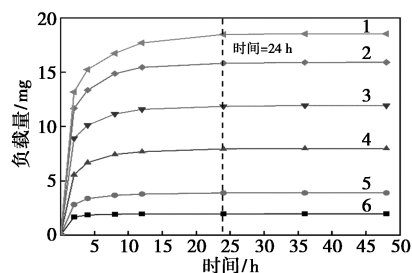


图6 在 480 nm 处测定的 DOX 的标准曲线



1—2 000 $\mu\text{g}/\text{mL}$; 2—1 600 $\mu\text{g}/\text{mL}$; 3—1 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$;
4—800 $\mu\text{g}/\text{mL}$; 5—400 $\mu\text{g}/\text{mL}$; 6—200 $\mu\text{g}/\text{mL}$

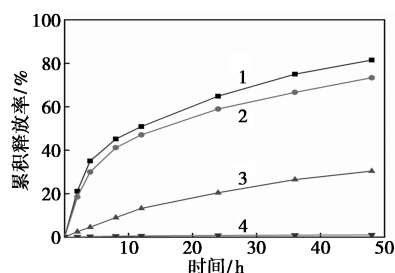
图7 10 mg FeMSNs 粒子分散在含有不同浓度 DOX 的 10 mL、 $\text{pH} = 7.4$ PBS 缓冲溶液的 48 h 负载曲线

2.7 释放曲线分析

以 $\text{pH} = 5.0$ 、 $\text{GSH} = 0.01 \text{ mol}/\text{L}$ 模拟肿瘤细胞的内部环境、以 $\text{pH} = 7.4$ 的 PBS 缓冲溶液模拟正常细胞环境,并设以 $\text{pH} = 5.0$ 、无 GSH 和 $\text{pH} = 7.4$ 、 $\text{GSH} = 0.01 \text{ mol}/\text{L}$ 的环境来验证粒子的多元响应能力,监测其是否能应对复杂的人体环境,不会受单一因素影响,提前释放药物,降低药效,危害人体健康安全。由图 8 中曲线 1 可知粒子在模拟肿瘤环境下 24 h 时释放率约为 64.85%,在 48 h 达到 81.52%。表明在低 pH 下和 GSH 的还原环境下,粒子中的 S—S 被破坏,粒子骨架减薄,坍塌,导致 DOX 被大量释放,对肿瘤部位进行杀伤,同时粒子内的铁在低 pH 下化为离子形式,不再占据孔隙,为药物的释放提供出口,同时为铁离子对细胞也存在杀伤作用,不仅实现了多元响应,还对药物与铁离子共同杀伤细胞提高了药效。由图 8 中曲线 4 可知对于 $\text{pH} = 7.4$ 的环境,24 h 释放率为 0.79%,在 48 h 下也仅有 1.03% 表明了粒子对正常细胞环境下药物释放效率极低,主要与粒子的强电负性对具有正电的 DOX 的强吸引能力,同时也与铁堵塞洞口,实现封堵有关,共同作用下保护了正常细胞,减少了药物的副作用。

由图 8 中曲线 2,3 可知对于 $\text{pH} = 7.4$ 、 $\text{GSH} = 0.01 \text{ mol}/\text{L}$ 和 $\text{pH} = 5.0$ 、无 GSH,在 24 h 的释放率分别为 58.98%、20.43%,在 48 h 的释放率分别为 73.34%、30.42%。可以看到 GSH 的影响作用大于 pH 的作用,这是因为 GSH 与粒子骨架内部的二硫键反应,使得粒子骨架坍塌导致药物释放。而 pH 对 Fe 和 S—S 均有影响,但对最主要的二硫键影响较 GSH 要更小,因此释放率更低,药物释放的主要来源是 Fe 内部吸引的,以及部分二硫键断裂导致的释放。通过这两条曲线,我们可以清晰地看到粒子尽管对还原环境释放较高可能产生危害,但对于人

体内的酸性环境具有较强的包覆作用,减少正常部位因产生酸性物质,引起药物释放,造成的危害。



1—pH=5.0, GSH=0.01 mol/L; 2—pH=7.4, GSH=0.01 mol/L;
3—pH=5.0; 4—pH=7.4

图 8 粒子在不同条件下的药物释放曲线

3 结论

成功合成了具有 pH/还原双响应、生物降解、磁性以及高载药性能的 FeMSNs。通过对 pH、GSH 的调控,成功表征了粒子在人体正常组织对药物的包覆能力,24 h 仅有 0.79% 的药物释放,和对肿瘤环境的特异性释放 24 h 时,释放率约为 64.85%,在 48 h 达到 81.52%,以及对 pH、还原的双重响应能力。通过 BTES 的掺杂,在肿瘤环境的模拟下实现了在 168 h 后粒子的可降解性能。通过外加磁场的作用,粒子 10 min 后吸附于壁上,证实了粒子的磁响应能力。通过 Zeta 电位的测定粒子由最初的 -26.47 mV 经过铁负载达到了 -103.13 mV,经过负载 DOX 达到 18.10 mV,最终测定负载能力为 1854.63 mg/g 实现了高载药性。粒子展现了优秀的性能,拥有广阔的应用场景。

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] Dulf P L, Mocan M, Coadă C A, *et al.* Doxorubicin-induced acute cardiotoxicity is associated with increased oxidative stress, autophagy, and inflammation in a murine model [J]. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 2023, 396(6): 1105–1115.
- [3] Kruseova J, Vicha A, Feriancikova B, *et al.* Possible mechanisms of subsequent neoplasia development in childhood cancer survivors: A review[J]. *Cancers*, 2021, 13(20): 5064.
- [4] Zhang C, Xie H, Zhang Z, *et al.* Applications and biocompatibility of mesoporous silica nanocarriers in the field of medicine[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13: 829796.
- [5] Florensa M, Llenas M, Medina-Gutiérrez E, *et al.* Key parameters for the rational design, synthesis, and functionalization of biocompatible mesoporous silica nanoparticles[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(12): 2703.
- [6] Barui S, Cauda V. Multimodal decorations of mesoporous silica nanoparticles for improved cancer therapy[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(6): 527.
- [7] Omabe K, Paris C, Lannes F, *et al.* Nanovectorization of prostate cancer treatment strategies: A new approach to improved outcomes [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(5): 591.
- [8] Yu T, Malugin A, Ghandehari H. Impact of silica nanoparticle design on cellular toxicity and hemolytic activity [J]. *ACS Nano*, 2011, 5(7): 5717–5728.
- [9] Van Elk M, Murphy B P, Eufrásio-da-Silva T, *et al.* Nanomedicines for advanced cancer treatments: Transitioning towards responsive systems[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2016, 515(1/2): 132–164.
- [10] Chen C, Sun W, Yao W, *et al.* Functional polymeric dialdehyde dextrin network capped mesoporous silica nanoparticles for pH/GSH dual-controlled drug release [J]. *RSC Advances*, 2018, 8(37): 20862–20871.
- [11] Echenique P. Introduction to protein folding for physicists [J]. *Contemporary Physics*, 2007, 48(2): 81–108.
- [12] Stoye C L. An investigation into the folding and assembly of engineered antibodies and novel antibody formats [D]. Glasgow: University of Glasgow, 2016.
- [13] Facciotti C. Make it and break it: Stimuli-responsive cyclodextrin-based complex coacervate core micelles [D]. Wageningen: Wageningen University and Research, 2019.
- [14] Urbánek T, Jäger E, Jäger A, *et al.* Selectively biodegradable polyesters: Nature-inspired construction materials for future biomedical applications [J]. *Polymers*, 2019, 11(6): 1061.
- [15] Robertson P D. Electrochemical fragmentation of proteins [D]. Christchurch: University of Canterbury, 2012.
- [16] Du X, Kleitz F, Li X, *et al.* Disulfide-bridged organosilica frameworks: Designed, synthesis, redox-triggered biodegradation, and nanobiomedical applications [J]. *Advanced Functional Materials*, 2018, 28(26): 1707325.
- [17] Xu T. Research progress based on regulation of tumor microenvironment redox and drug-loaded metal-organic frameworks [J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, 2022(1): 7302883.
- [18] Zucca F A, Segura-Aguilar J, Ferrari E, *et al.* Interactions of iron, dopamine and neuromelanin pathways in brain aging and Parkinson's disease [J]. *Progress in Neurobiology*, 2017, 155: 96–119.
- [19] Ni S, Yuan Y, Kuang Y, *et al.* Iron metabolism and immune regulation [J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 816282.
- [20] Castillo R R, Vallet-Regí M. Functional mesoporous silica nanocomposites: Biomedical applications and biosafety [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(4): 929.
- [21] Guisasaola E, Asín L, Beola L, *et al.* Beyond traditional hyperthermia: In vivo cancer treatment with magnetic-responsive mesoporous silica nanocarriers [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2018, 10(15): 12518–12525.

(下转第 149 页)

导致反应器内产电微生物种类较多,对微生物进行了定向选择,进而影响了微生物在阳极的多样性以及群落结构。

参考文献

- [1] Yadav A K, Dash P, Mohanty A, *et al.* Performance assessment of innovative constructed wetland-microbial fuel cell for electricity production and dye removal[J]. *Ecological Engineering*, 2012, 47: 126-131.
- [2] Tao M, Kong Y, Cao S, *et al.* Constructed wetland-Microbial fuel cell (CW-MFC) packed with suspended fillers to enhance denitrification with *Acorus calamus* biomass addition[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2024, 487: 150753.
- [3] 王义安,王超,林华,等.人工湿地与微生物燃料电池耦合系统的研究进展[J]. *现代化工*, 2021, 41(3): 21-25.
- [4] 白琪.内源电子供体加速喹啉生物降解与矿化[D].上海:上海师范大学,2015.
- [5] 孙瑶,赵金辉,姜成,等.人工湿地-微生物燃料电池耦合系统的研究现状与展望[J]. *现代化工*, 2017, 37(8): 60-63.
- [6] Huang L, He J, Jiang C, *et al.* Strategies to alleviate clogging in constructed wetlands: What can be learned from the microbial fuel cell coupled membrane bioreactor? [J]. *Journal of Cleaner Production*, 2023, 405: 136973.
- [7] Zubair M, Daud M, Mckay G, *et al.* Recent progress in layered double hydroxides (LDH)-containing hybrids as adsorbents for water remediation[J]. *Applied Clay Science*, 2017, 143: 279-292.
- [8] 张静,李玉霞,刘玉香.LDH改性电极强化CW-MFC耦合系统深度处理污水研究[J]. *现代化工*, 2024, 44(S2): 123-129.
- [9] Xu M, Wei J, Cui X, *et al.* High-efficiency electro-Fenton process based on in-situ grown CoFeCe-LDH@CFs free-standing cathodes: Correlation of cerium and oxygen vacancies with H₂O₂ [J]. *Chemical Engineering Journal*, 2023, 455(P2): 140922.
- [10] Djellali M, Kameche M, Kebaili H, *et al.* Synthesis of nickel-based layered double hydroxide (LDH) and their adsorption on carbon felt fibres: Application as low cost cathode catalyst in microbial fuel cell (MFC) [J]. *Environmental Technology*, 2021, 42(3): 492-504.
- [11] Saghir S, Xiao Z. Synergistic approach for synthesis of functionalized biochar for efficient adsorption of Lopinavir from polluted water[J]. *Bioresource Technology*, 2023, 391(PA): 129916.
- [12] 国家环境保护总局,水和废水监测分析方法编委会.水和废水监测分析方法第4版[M].北京:中国环境科学出版社,2002.
- [13] 梁茹婷.微电流耦合磁性LDH炭强化含酚废水厌氧降解的作用研究[D].杭州:浙江科技学院,2023.
- [14] Sun S, Zhang M, Gu X, *et al.* New insight and enhancement mechanisms for Feammox process by electron shuttles in wastewater treatment-a systematic review[J]. *Bioresource Technology*, 2022, 369: 128495.
- [15] Li J, Zeng W, Liu H, *et al.* Achieving deep autotrophic nitrogen removal from low strength ammonia nitrogen wastewater in aeration sponge iron biofilter: Simultaneous nitrification, Feammox, NDFO and Anammox [J]. *Chemical Engineering Journal*, 2023, 460: 141755.
- [16] 袁玉杰,赵亚乾,付晶森,等.CW-MFC中的电子流及对废水处理强化作用[J]. *中国给水排水*, 2021, 37(16): 27-34.
- [17] 秦歌,张轩波,余仁栋,等.人工湿地微生物燃料电池对典型PPCPs的去除研究[J]. *湿地科学与管理*, 2021, 17(4): 8-11.
- [18] 康达,汪素芳,岳秀萍.零价铁强化厌氧-MFC耦合降解喹啉效果影响探究[J]. *工业水处理*, 2018, 38(9): 17-20.
- [19] De Carluccio M, Sabatino R, Eckert E M, *et al.* Co-treatment of landfill leachate with urban wastewater by chemical, physical and biological processes: Fenton oxidation preserves autochthonous bacterial community in the activated sludge process[J]. *Chemosphere*, 2023, 313: 137578.
- [20] Liu K, Zhang Y, Xu W. Bioaugmentation of quinoline-degrading bacteria for coking wastewater treatment: Performance and microbial community analysis[J]. *Journal of environmental science and health Part A, Toxic/Hazardous Substances & Environmental Engineering*, 2022, 57(7): 11-19.
- [21] Nilsen T, Snipen L, Angell I, *et al.* Swarm and UNOISE outperform DADA2 and Deblur for denoising high-diversity marine seafloor samples[J]. *ISME Communications*, 2024, 4(1): ycae071. ■
- [22] Hasan M, Pathan M K M, Kabir M F. Functionalized mesoporous silica nanoparticles as potential drug delivery vehicle against colorectal cancer [J]. *Journal of Medical and Health Studies*, 2024, 5(3): 56-62.
- [23] Andrés C M C, de la Lastra J M P, Munguira E B, *et al.* Dual-action therapeutics: DNA alkylation and antimicrobial peptides for cancer therapy[J]. *Cancers*, 2024, 16(18): 3123.
- [24] Shin H J, Kwon H K, Lee J H, *et al.* Doxorubicin-induced necrosis is mediated by poly-(ADP-ribose) polymerase 1 (PARP1) but is independent of p53[J]. *Scientific Reports*, 2015, 5(1): 15798.
- [25] Sinha S J, Kumar B, Prasad C P, *et al.* Emerging research and future directions on doxorubicin: A snapshot [J]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2025, 26(1): 5-15.
- [26] Zhang Q, Chen C, Wang M, *et al.* Facile preparation of highly-dispersed cobalt-silicon mixed oxide nanosphere and its catalytic application in cyclohexane selective oxidation [J]. *Nanoscale Research Letters*, 2011, 6: 1-7.
- [27] Atabaev T S, Lee J H, Han D W, *et al.* Multicolor nanoprobe based on silica-coated gadolinium oxide nanoparticles with highly reduced toxicity [J]. *RSC Advances*, 2016, 6(24): 19758-19762.
- [28] Grządka E, Godek E, Słowik G, *et al.* Interactions between nanoclay, CTAB and linear/star shaped polymers [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(6): 3051.
- [29] Ebrahimi-Gatkash M, Younesi H, Shahbazi A, *et al.* Amino-functionalized mesoporous MCM-41 silica as an efficient adsorbent for water treatment: Batch and fixed-bed column adsorption of the nitrate anion [J]. *Applied Water Science*, 2017, 7: 1887-1901.
- [30] 刘静,顾天航,王伟,等.纳米零价铁在水相反应中的表面化学和晶相转化[J]. *化学学报*, 2019, 77(2): 121-129. ■

(上接第142页)