

空心硅酸锰纳米材料的制备及其在癌症诊疗中的应用

李博雅¹, 宋莹莹¹, 权 波^{1,2,3}

(1. 延边大学融合学院生物功能分子学, 吉林 延吉 133002; 2. 延边大学理学院化学系, 吉林 延吉 133002;
3. 延边大学化学国家级实验教学示范中心, 吉林 延吉 133002)

摘 要: 空心硅酸锰纳米材料是一种新型无机材料, 其形貌主要包括空心纳米球、纳米颗粒、核壳结构等。其中空心硅酸锰纳米材料具有高比表面积、大孔容、可调的孔尺寸等特性, 同时具有良好的生物相容性和可降解性, 已被应用于生物、医药等领域。综述了空心硅酸锰及其复合纳米材料的合成方法, 主要包括水热法和沉淀法, 并对所合成的材料形貌和尺寸进行了总结, 介绍了其在癌症诊断、癌症治疗以及癌症的联合诊疗等方面的应用, 对今后硅酸锰纳米材料的研究重点和发展方向进行了展望。

关键词: 空心硅酸锰; 合成; 磁共振成像; 癌症诊断; 癌症治疗

中图分类号: TB34 文献标志码: A 文章编号: 0454-5648(2022)11-3071-10

网络出版时间: 2022-09-29



Synthesis of Hollow Manganese Silicate Nanomaterials for Cancer Diagnosis and Therapy

LI Boya¹, SONG Yingying¹, QUAN Bo^{1,2,3}

(1. Interdisciplinary Program of Biological Functional Molecules, College of Integration Science, Yanbian University, Yanji 133002, Jilin, China; 2. Department of Chemistry, College of Science, Yanbian University, Yanji 133002, Jilin, China;
3. National Experimental Teaching Demonstration Center of Chemistry, Yanbian University, Yanji 133002, Jilin, China)

Abstract: Manganese silicate nanomaterials have attracted attention due to their high specific surface area, large pore volume, adjustable pore size and good biocompatibility. Manganese silicate nanomaterials with various morphologies such as hollow nanospheres, solid nanospheres, and core-shell nanospheres are synthesized. Hollow manganese silicate nanomaterials can be applied in cancer diagnosis, cancer therapy, synergistic cancer therapy, etc.. This review mainly introduced the synthesis and applications of manganese silicate nanomaterials. Moreover, the future prospects for development of manganese silicate nanomaterials were discussed.

Keywords: hollow manganese silicate; synthesis; magnetic resonance imaging; cancer diagnosis; cancer treatment

锰是人体生理代谢所必需的元素, 对包括免疫反应在内的各种生理过程至关重要^[1], 锰的摄取和排泄可以被生物系统有效地控制。Mn(II)具有 5 个未配对的电子, 有较长的电子弛豫时间, 其顺磁中心与水分子的接触增加了质子的纵向弛豫速率(r_1)^[1-3], 因此基于 Mn(II)的锰基纳米材料被认为是一种良好的磁共振成像造影剂(MRI CAs)。设计和合成高稳定性、高灵敏度的 Mn(II)配合物用于临床诊断和治疗仍是一个难题, 最近发展起来的纳米技术可以通

过构建氧化锰纳米颗粒体系(如 $\text{MnO}^{[4]}$ 、 MnO_2 ^[5]、 Mn_3O_4 ^[6]和 $\text{Mn}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ ^[7]等)来部分解决这一问题。对于已报道的氧化锰纳米颗粒体系, 大部分的锰顺磁中心被困在纳米晶线晶格中, 减少了 Mn(II)顺磁中心与水分子相互作用的机会^[8-9]。

人们开发了各种硅酸类材料应用于生物医疗中, 其中硅酸锰纳米材料具有良好的生物相容性和可降解性, 可应用于生物成像、控制药物释放、癌症诊断和抗癌治疗等生物医学中^[10]。近年来合成出

收稿日期: 2022-03-25。 修订日期: 2022-04-24。

基金项目: 国家自然科学基金(21601152)。

第一作者: 李博雅(1998—), 女, 硕士研究生。

通信作者: 权 波(1983—), 男, 博士, 教授。

Received date: 2022-03-25. Revised date: 2022-04-24.

First author: LI Boya (1998—), female, Master candidate.

E-mail: 2352197095@qq.com

Correspondent author: QUAN Bo (1983—), male, Ph.D., Professor.

E-mail: quanbo@ybu.edu.cn

了空心纳米球、纳米颗粒、核壳结构等, 具有独特结构的纳米材料。其中空心介孔形貌的硅酸锰纳米材料具有大的比表面积、多样的孔结构、可调的孔尺寸和特有的空心结构, 可以使水分子通过固有的介孔通道直接快速到达丰富的锰顺磁中心^[11–12], 增加了水分子与锰顺磁中心的相互作用, 增强了磁共振成像的纵向弛豫率。同时, 空心硅酸锰材料对肿瘤微环境(TME)中酸性条件和高谷胱甘肽(GSH)条件更加敏感, 加快了材料的生物降解, 使锰离子快速释放^[13], 所以空心硅酸锰被认为是一种有效的 pH/GSH 响应性 T₁-MRI 造影剂^[12]。空心硅酸锰纳米材料不仅可以在肿瘤细胞内的特殊环境下实现响应性生物降解, 还可以结合光动力疗法^[14]、化学动力疗法^[15]和化学疗法^[11]等, 改善肿瘤细胞 pH 和缺氧环境, 降低谷胱甘肽水平, 从而提高肿瘤的治疗效果。空心硅酸锰可以作为化疗药物传递载体, 由于其特有的空腔结构、大孔容和高孔隙体积, 为抗癌剂的负载提供了足够的空间, 这可以将药物治疗和疾病诊断同时结合在一起^[3]。

本工作介绍了空心硅酸锰及其复合材料的合成方法, 主要包括水热法^[8, 16–18]和化学沉淀法^[19–20], 并对硅酸锰纳米材料的尺寸与形貌进行了总结, 介绍了其在磁共振成像、药物的负载与释放、光热治疗、化学治疗等癌症的诊断与治疗领域的应用研究进展, 最后对空心硅酸锰纳米材料未来的研究发展进行了展望。

1 硅酸锰及其复合材料的合成方法

目前, 大部分硅酸锰纳米材料是利用水热法合成的, 这个方法通常是以纳米二氧化硅为硅源和模板, 高锰酸钾、醋酸锰、氯化锰等为无机前体, 在高温、高压的条件下, 通过“SiO₂ 牺牲和原位硅酸盐生长”法, SiO₂ 发生水解牺牲, 与锰前驱体反应结合, 可在原位生成硅酸锰, 根据 SiO₂ 模板进行生长会得到具有特殊结构的纳米硅酸锰材料^[11–13], 近年来, 通过水热法合成的硅酸锰纳米材料多为空心纳米球结构。另外, 也可以选择不同的硅源, 通过化学沉淀法, 合成硅酸锰纳米材料。

1.1 水热法

1.1.1 二氧化硅模板的影响 纳米二氧化硅作为模板影响硅酸锰纳米材料的形貌和尺寸, 调节二氧化硅的形貌和大小, 可制备出不同尺寸的空心纳米球、纳米颗粒、核壳结构等形貌的硅酸锰纳米材料^[8, 16–18, 21–27]。随着合成技术的完善, 二氧化硅模

板的尺寸逐渐由大于 200 nm 减小到 10 nm, 所合成的中空硅酸锰纳米球的尺寸也随之减小。这会使硅酸锰纳米材料的比表面积增加, 孔尺寸与孔结构发生改变, 从而使磁共振成像效果明显, 药物负载量增大, 对肿瘤细胞的诊疗效果整体提高。合成硅酸锰纳米材料所用的二氧化硅模板尺寸有多种, 在 10 nm 到 200 nm 粒径范围内选择具体的尺寸进行举例说明。

Chen 等^[22]是采用大于 200 nm 的中空介孔二氧化硅纳米颗粒为硬模板, 利用 KMnO₄ 氧化还原反应将 MnO_x 纳米粒子引入到二氧化硅纳米材料中, 制备了杂化的中空介孔复合纳米胶囊, 其比表面积为 267 m²/g。Li 等^[11]以尺寸为 130 nm 均匀的纳米二氧化硅为模板, 使用“二氧化硅牺牲和原位硅酸盐生长”的方法, 制备了单分散的介孔硅酸锰包覆二氧化硅的纳米粒子(MMSSN)。在 100 °C 水热条件下, 不使用任何碱试剂和表面活性剂, 使硅球表面水解的硅酸盐离子与醋酸锰溶液发生连续原位反应, 从而得到 MMSSN。图 1a 和图 1b 显示, 制备的 MMSSN 具有均匀的球形和高分散性, 平均直径为 150 nm, 是由一个二氧化硅核和一个厚度为 20 nm 的介孔层组成的, 通过测试得到 MMSSN 的比表面积为 221 m²/g。后来, Liu 等^[23]合成了空心硅酸锰纳米粒子, 是以 120 nm 的介孔二氧化硅纳米颗粒作为模板^[24], 将模板剂与 MnCl₂·4H₂O 和 NH₄Cl 分散在水中, 在连续搅拌下将 NH₃·H₂O 滴加到混合物中, 并在高压釜 180 °C 保持 24 h, 沉淀用水洗涤、干燥, 最终得到平均粒径为 120 nm 的空心硅酸锰纳米粒子。

Wu 等^[25]使用约为 100 nm 的介孔二氧化硅纳米球为模板, MnCl₂·4H₂O 为前驱体进行水热反应, 合成了形貌均匀的中空硅酸锰纳米球, 其直径约为 100 nm, 比表面积为 633 m²/g。通过扫描电子显微镜(SEM)和透射电子显微镜(TEM)的图像可以明显观察到其中空纳米球结构(图 1c 和图 1d)。从纳米球的 X 射线衍射中可以观察到 Mn_x(SiO₄)_y 的一些加宽峰, 表明锰与二氧化硅骨架之间是通过共价键结合的^[26]。元素映射图显示了锰、氧和硅元素的均匀分布, 证实了锰成功地结合到二氧化硅颗粒中, 合成了中空硅酸锰纳米球。Ma 等^[27]使用 80 nm 到 90 nm 的介孔二氧化硅纳米粒子为模板, 在水热条件下, 制备了尺寸约为 100 nm 的空心球状硅酸锰纳米粒子, 其内径约为 50 nm, 比表面积为 448.6 m²/g。通过对比发现, 随着二氧化硅模板粒径的减小, 合成

的空心硅酸锰纳米材料粒径也逐渐减小, 比表面积增大, 这能够提高空心纳米材料的应用性能, 所以调节二氧化硅模板的大小对合成空心硅酸锰纳米材料是有意义的。

随着合成技术的发展, 使用的纳米二氧化硅模板的尺寸逐渐减小到 20 nm 以下, 得到的硅酸锰纳米材料的尺寸也更小, 这与大尺寸的硅酸锰纳米颗粒相比, 比表面积增大, 药物负载量和与肿瘤环境接触速度也增加, 肿瘤诊断与治疗效果明显提高。

例如, Wang 等^[28]使用更小尺寸的二氧化硅(约 14.6 nm)合成了富含精氨酸的硅酸锰纳米气泡(AMSNs)。在水热条件下, 二氧化硅被水解生成硅酸, 然后形成锰离子附着的活性表面位点, 从而生成硅酸锰纳米气泡。制备的 AMSNs 的单个纳米气泡直径为 (6.2 ± 1.0) nm (图 2a 和图 2b), 并具有 $539.48 \text{ m}^2/\text{g}$ 的高比表面积和 $123.95 \text{ cm}^3/\text{g}$ 的孔体积, 在水相中分散良好, 合成过程简单, 可以很容易地扩大到克规模的 AMSNs 的生产。

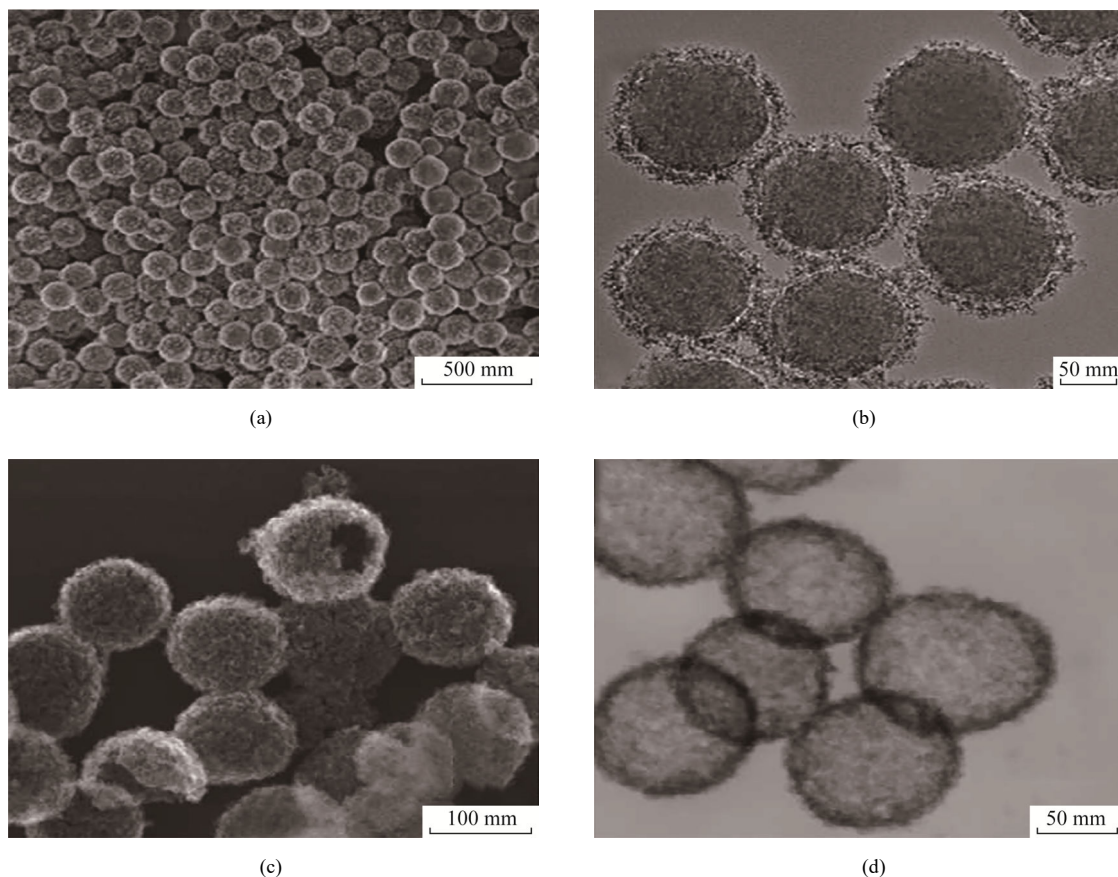


图 1 具有中空结构的硅酸锰纳米球: (a) SEM 照片, (b) TEM 照片^[11]; MMSSN 的结构表征: (c) SEM 和(d) TEM 照片^[25]
Fig. 1 Manganese silicate (MS) nanospheres with hollow structure were successfully synthesized, (a) SEM image, (b) STEM image^[11]; Structural characterization of MMSSNs: (c) SEM and (d) TEM images^[25]

Zhang 等^[12]提出了一种简便、高效的合成方法, 把 18 nm 左右的小尺寸二氧化硅纳米颗粒作为模板, 成功地制备出了超小空心硅酸锰纳米颗粒(UHMS)。首先, 利用氨基酸提供碱性环境合成小尺寸二氧化硅纳米颗粒^[29-30](图 2c), 然后将纳米二氧化硅作为硅源和模板, 在高温高压下通过“ SiO_2 牺牲和原位硅酸盐生长”法, 先在 SiO_2 表面形成空心硅酸锰纳米颗粒, 后 SiO_2 牺牲得到 UHMS^[31], 其合成过程如图 2e 所示。对其进行表征, 从透射电子显微镜图像中可以清楚地观察到 UHMS 纳米颗粒的单

一直径(6~8 nm)和空心纳米结构(图 2d)。进一步表征 UHMS 纳米粒子, 进行了氮气吸附/脱附测试, 证实了介孔结构的存在^[32-33], 其比表面积为 $480.14 \text{ m}^2/\text{g}$, 总孔容为 $0.12 \text{ cm}^3/\text{g}$ 。

1.1.2 掺杂元素的影响 此外, 在纳米硅酸锰的合成过程中引入铜、铁金属元素、量子点、光敏剂等, 形成多功能复合纳米材料, 可以实现癌症的协同诊断和治疗, 进一步提高硅酸锰纳米材料的综合性能。例如, Kim 等^[34]所合成的空心硅酸锰纳米颗粒(HMS)是通过制备 $\text{MnO}@\text{SiO}_2/\text{Cu}^{2+}$, 并选择性地

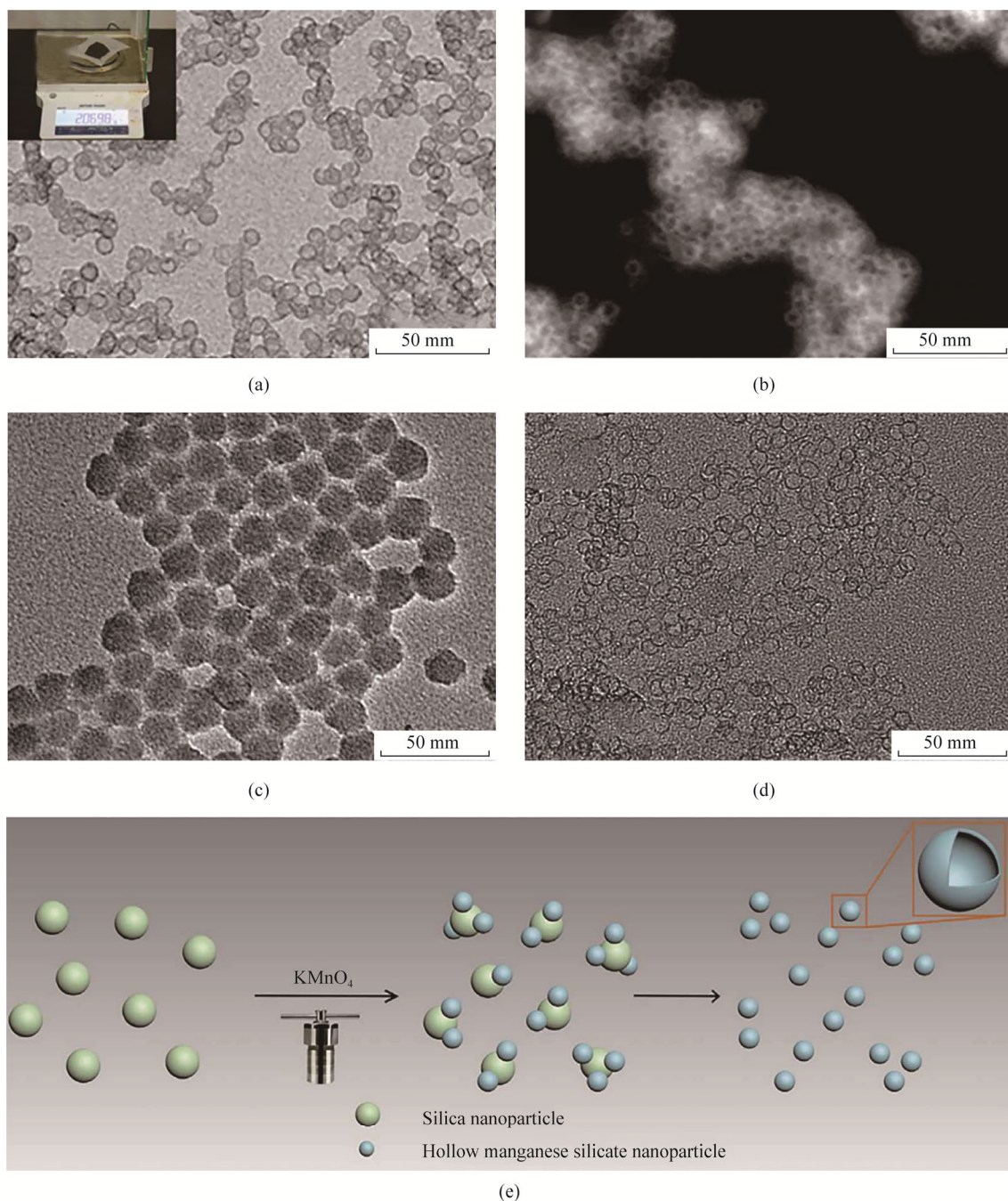


图2 (a) AMSNs 的 TEM 照片, 以及 AMSNs 的克级生产照片(插图), (b) AMSNs 的 TEM 照片^[28]; (c) 二氧化硅纳米粒子的 TEM 照片, (d) UHMS 纳米粒子的 TEM 照片, (e) UHMS 纳米颗粒的合成工艺示意图^[12]

Fig. 2 (a) TEM image of AMSNs, and photograph of the gram-scale production of AMSNs (inset), (b) TEM image of AMSNs^[28]; TEM images of (c) SiO₂, (d) UHMS, (e) Schematic illustration of synthetic procedure for UHMS nanoparticles^[12]

腐蚀外层的二氧化硅外壳来合成的^[35]。以含 Cu²⁺的 SiO₂ 为载体, 在固态高温退火条件下合成了具有蛋黄壳结构的纳米晶, 得到了空腔[(14±2) nm]内含 Cu 纳米晶[(9±1) nm]的中空硅酸锰[(39±2) nm]壳(图 3a)。后用聚乙二醇(PEG)改性中空硅酸锰纳米材料, 将其浸泡在 pH 值为 5.0 的缓冲悬浮液中时, Mn²⁺立即释放到溶液中, 游离 Mn²⁺浓度在 15 min 内迅速增加,

图 3b 为反应后的结构。Chen 等^[36]采用改进的化学模板刻蚀技术, 在水热条件下制备了分层的 FeMn(SiO₄) 空心纳米球。纳米球由大量纳米片组装而成, 表面粗糙, 具有中空结构, 直径约为 80 nm, 壳的厚度约为 5.5 nm。Xu 等^[37]开发了可生物降解的铜/锰硅酸盐纳米球包覆的铜系掺杂纳米颗粒, 用于三峰成像引导的化学动力疗法(CDT)和光动力疗法(PDT)

协同治疗。超小核中三掺杂 $\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$ ，壳体中最佳掺杂 $\text{Yb}^{3+}/\text{Ce}^{3+}$ ，使纳米材料在近红外光激发下实现超纯双模上转换和下转换发射。

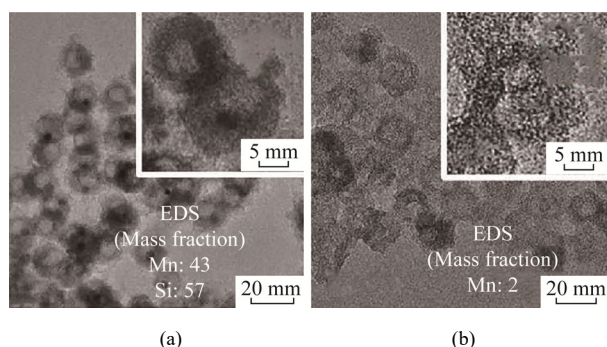


图 3 (a) HMS 的 TEM、HRTEM (插图) 照片, (b) 浸泡 15 min 后从 pH=5 柠檬酸盐缓冲溶液中分离的 HMS 的 TEM、HRTEM (插图) 照片^[34]

Fig. 3 (a) TEM, HRTEM (inset) images of HMS, (b) TEM, HRTEM (inset) images of HMS isolated from a pH=5 citrate buffer solution at 15 min after the immersion^[34]

1.2 沉淀法

化学沉淀法合成硅酸锰纳米材料是以硅酸盐或者二氧化硅作为硅源，进行一步快速沉淀反应，合成硅酸锰纳米颗粒。此方法具有反应温度较低、操作简单、节省时间、成本低等优点，但也存在生成

物均匀性较差、易发生硬团聚等缺点^[38]，通过改变反应物浓度、调节溶液 pH 可以有效改善这一情况。Li 等^[19]基于 Mn^{2+} 和 SiO_3^{2-} 在室温水溶液中一步快速沉淀的原理，采用一种简便、经济、环保的方法合成了硅酸锰纳米颗粒，其中 $\text{Mn}^{2+}/\text{SiO}_3^{2-}$ 的摩尔比为 1:1，在室温下没有任何其他添加剂，不需要进一步的表面修饰，所制备的硅酸锰纳米颗粒具有良好的亲水性，在水或磷酸缓冲溶液中呈现出分散良好的纳米团簇形态，每个纳米团簇由数十个硅酸锰颗粒 (20 nm) 组成。Palmai 等^[20]首先通过表面活性剂辅助水性方法制备具有扩大孔隙率和比表面积 of 的微孔二氧化硅纳米球，对其进行氨基官能化，后用 Mn^{2+} 沉积，得到平均直径为 (84 ± 5) nm，分散性良好的球形纳米颗粒。这是一种 Mn^{2+} 螯合微孔二氧化硅纳米球制备核磁共振成像造影剂的新方法，扩大了孔隙率和比表面积，以实现更高的顺磁原子有效载荷，并便于水的可及性。

不同的合成方法由于其使用的前驱体、模板、温度、压力等条件不同，所合成的硅酸锰纳米材料的尺寸、形貌、比表面积、孔容等也会不同，根据不同的合成方法得到的硅酸锰纳米材料的基本情况，如表 1 所示。

表 1 不同的合成方法合成的硅酸锰纳米材料的比较

Table 1 Comparison of manganese silicate nanomaterials synthesized by different synthesis methods

Silica size/nm	Precursor	Manganese silicate	Morphology	Particle size/nm	Specific surface area/($\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$)	Pore volume/($\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$)
10	KMnO_4	$\text{HMnOSi}^{[13]}$	Hollow nanospheres	15		
18		$\text{UHMS}^{[12]}$		6–8	480.14	0.12
14.6		$\text{AMSNs}^{[28]}$	Nanobubbles	6.2	539.48	123.95
80		$\text{MSNAs-TPP}^{[42]}$	Hollow nanospheres	100	416.70	
200		$\text{HMCNs}^{[22]}$		200	267.00	0.56
80–90	$\text{Mn}(\text{CH}_3\text{COO})_2$	$\text{MS HNSs}^{[27]}$	Hollow nanospheres	100	448.60	
130		$\text{MMSSN}^{[11]}$	Core-shell nanospheres	150	221.00	0.39
270		$\text{HMS}^{[39]}$	Nanobubbles	7–9	316.10	52.10
50		$\text{LDNPs@CMSNs}^{[37]}$	Core-shell nanospheres	50	152.69	1.18
84	MnCl_2	$\text{Mn-DTPA-MSNss}^{[20]}$	Mn(II) chelated microporous silica	84 ± 5		
86		$\text{UCNPs@MnSiO}_3^{[40]}$	Hollow nanospheres	86	537.00	
100		$\text{MS}^{[25]}$		100	633.00	
120		$\text{MSNs}^{[23]}$		120		
		$\text{HMS}^{[34]}$	Core-shell structure nanospheres	39 ± 2		
	MnSO_4	$\text{FeMn}(\text{SiO}_4)^{[36]}$	Hollow nanospheres	80	221.69	0.69
		$\text{MnSNs}^{[19]}$	Nanoclusters	20		
105		$\text{Au@HMnMSNs}^{[43]}$	Hollow mesoporous nanospheres	120	266.63	2.80

2 硅酸锰及其复合材料在癌症诊断和治疗中的应用

2.1 癌症的诊断

磁共振成像(MRI)是日常临床诊断癌症最常用的影像技术之一。在 MRI 中使用造影剂(CAs)可以提供更清晰、更放大的可检测器官的图像^[11]。由于 Mn(II)具有特殊的电子结构和较长的电子弛豫时间,所以基于 Mn(II)的纳米材料被认为是最有前途的 T₁-MRI 造影剂^[40]。现已报道了硅酸锰纳米粒子可以作为磁共振成像造影剂,而且造影效果良好。其作用机制有 2 种: 1) 在肿瘤细胞微环境中,低 pH 环境会导致硅酸锰纳米材料结构的破坏,引起原始的 Mn(II)释放; 2) 细胞内高 GSH 环境会发生氧化还原过程[从 Mn(III), Mn(IV)到 Mn(II)]^[19],导致更多 Mn(II)的释放。这种 pH/GSH 响应机制,将促进 Mn(II)顺磁中心与水分子之间的接触,从而增加 r_1 , 增强 T₁-MRI CAs 在肿瘤检测中的性能^[12]。

Zhang 等^[12]开发了具有高 r_1 值的 UHMS 纳米颗粒作为 pH/GSH 响应型 T₁-MRI 造影剂。UHMS 纳米粒子具有丰富且均匀分布的 Mn(II)顺磁中心,超小的空心结构和较大的比表面积相结合,促进了水分子与 Mn(II)顺磁中心的直接相互作用。同时, UHMS 纳米颗粒对 pH/GSH 独特的响应机制促进了 Mn²⁺的释放,使其具有超高的纵向弛豫速率,在 pH/GSH 响应的纵向弛豫时间(T₁) 加权磁共振成像中表现出色。为了提高 UHMS 纳米粒子的生物相容性和分散性稳定性,进行了 PEG 修饰,测定了该纳米粒子在含或不含 GSH 的缓冲溶液中以及不同 pH 值下的磁共振弛豫率。在 pH=7.4 时, UHMS@PEG 纳米颗粒在缓冲溶液中的 r_1 值为 1.99 mmol·L⁻¹·s⁻¹。当 pH=5.4 时, r_1 值显著增加到 10.131 mmol·L⁻¹·s⁻¹。当 pH 值=5.4, 同时加入谷胱甘肽时, r_1 值达到 13.476 mmol·L⁻¹·s⁻¹。不同条件下的 MRI 信号直接地证实了 T₁-MRI 的对比度效应。这种在低 pH 值和高 GSH 条件下灵敏度的明显提高可以归因于 UHMS@PEG 纳米颗粒的解体和氧化还原过程引起的 Mn²⁺浓度的增加。UHMS@PEG 纳米粒子作为一种有效的 pH/GSH 响应型 T₁-MRI CA, 具有超高的弛豫速率, 具有很大的临床应用潜力。

Li 等^[19]报道了一种新型的硅酸锰纳米粒子, 具有高的纵向弛豫率, 用于癌症诊断。在弱酸性或谷胱甘肽水环境中, Mn²⁺可以很容易地从亲水性硅酸锰中释放出来, 并能接触到水分子, 这使材料在体

外和体内都具有高效的 pH/GSH 响应性 T₁-MRI 性能, 如图 4。Kim 等^[32]展示了空心硅酸锰纳米颗粒, 在生理酸性条件下产生 Mn²⁺的突发性释放, 通过深入的体内 MR 成像研究和免疫组织化学研究, 在肝脏肿瘤定性中显示出磁共振成像的高效性。Li 等^[11]报道的 MMSSN 具有高纵向弛豫率, 是一种 pH/GSH 刺激响应性的 T₁-MRI CA。硅酸锰壳赋予 MMSSN 天然的、丰富的、均匀分布的 Mn(II)顺磁中心, 同时, 存在的介孔结构和较大的比表面积, 使得水分子能够通过固有的介孔通道直接快速到达丰富的 Mn 顺磁中心, 显著提高了纵向弛豫率。

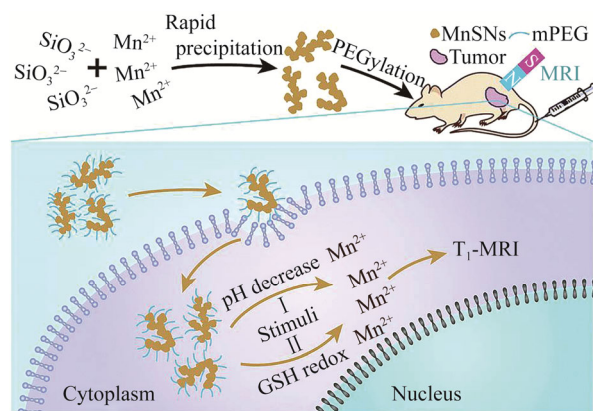


图 4 MnSNs 的合成过程示意图及其作为 pH/GSH 响应 T₁-MRI CA 用于肿瘤成像的生物学应用^[19]

Fig. 4 Schematic illustration of the synthetic procedure for MnSNs and their biomedical application as pH/GSH-responsive T₁-MRI CAs for tumor imaging^[19]

Chen 等^[22]设计了一种氧化锰基中空介孔二氧化硅纳米材料, 是通过锰的 pH 响应型动态 T₁ 加权磁共振成像, 以有效响应和检测肿瘤酸性微环境。由于氧化锰纳米粒子在弱酸性条件下的溶解特性, 锰基介孔 T₁-MRI CAs 的弛豫速率 r_1 可达 8.81 mmol·L⁻¹·s⁻¹, 比中性条件下提高了 1.1 倍, 几乎是商用 Gd(III)络合剂的 2 倍。Chen 等^[10]报道了一种无毒的氧化锰/介孔二氧化硅基 T₁-MRI CAs, 其成像性能与商用 Gd 基造影剂相当。其特殊的纳米孔, 很大限度地提高了水分子的锰顺磁中心的可及性, 增强了磁共振成像性能, 合成的氧化锰/介孔二氧化硅基作为 T₁-MRI 的高性能 CAs 在体内和体内均得到了良好的响应。

不同合成方法所得的纳米硅酸锰的形貌与尺寸不同, 从而导致 Mn(II)顺磁中心与水分子之间的接触时间不同, 所得的 T₁-MRI 的 r_1 不同, 表 2 表示的是不同纳米硅酸锰在 pH=7.4 和 pH=5.4 条件下测得的 r_1 值。

表 2 不同硅酸锰材料纵向弛豫率(r_1)值的对比
Table 2 Comparison of longitudinal relaxation rate (r_1) values of different manganese silicate materials

Material	pH=7.4	pH=5.4	References
Mn-MSNs	0.450	2.280	[10]
MMSSN	0.910	4.340	[11]
UHMS	1.991	10.131	[12]
MnSNs	1.140		[19]
HMCNs	0.790	8.810	[22]
FeMn(SiO ₄)	0.600	1.920	[36]
AMSNs	0.160	4.590	[28]
Mn-DTPA-MSNSS		7.180	[20]

2.2 癌症的治疗

空心硅酸锰纳米球由于其本身性质可以作为抗癌药物的载体,实现对癌症的治疗。目前开发新型、多功能、疗效高、副作用小的给药系统是肿瘤治疗迫切需要的^[41],开发的空心硅酸锰纳米材料可以实现抗癌药物的装载与释放,与普通的介孔纳米材料相比,其不仅具有较大的比表面积和孔容,而且具有良好的生物相容性、体内循环性、生物可降解性以及对于癌症细胞的特异性识别和靶向性^[11]。

由于硅酸锰纳米材料对癌症细胞的酸性环境和高 GSH 环境有特殊响应,当硅酸锰纳米材料在正常细胞中循环时,其结构不被改变,对正常细胞的毒性较小,只有当其进入到癌症细胞中时,材料结构发生变化甚至崩解,可释放抗癌药物,实现对癌症细胞的靶向治疗。Li 等^[11]所介绍的介孔硅酸锰包裹的二氧化硅纳米颗粒可作为化疗药物的载体,其高的孔容为抗癌剂的负载提供了足够的空间,当其进入到癌症细胞内时,与硅酸锰外壳接触的外界环境发生改变,影响了药物分子和孔表面之间静电相互作用,从而导致药物释放。Chen 等^[27]设计了中空介孔二氧化硅纳米颗粒的氧化锰基材料,其良好的介孔和大的中空内部可以将抗癌药物包裹并输送到细胞内,通过纳米颗粒介导的内吞过程、细胞内药物释放和 P-糖蛋白抑制/ATP 耗竭来规避肿瘤细胞的耐药性,恢复药物的抗增殖作用。

另一方面,当空心硅酸锰纳米材料中掺杂光敏剂、其他金属等元素时,会通过 PDT、CDT 等方法实现对肿瘤细胞的抑制以及对癌细胞的杀死。PDT 是一种新兴的、极具发展前景的非侵入性肿瘤治疗方案^[44],主要是通过光敏剂在光照下产生活性氧物质来杀死肿瘤细胞,如超氧阴离子自由基($\cdot\text{O}_2^-$)和羟自由基($\cdot\text{OH}$)^[45]。Nafujjama^[13]开发了由空心硅酸

锰纳米颗粒和光敏剂组成的纳米复合材料,提供了一种智能纳米系统,产生大量的 O_2 以改善缺氧的肿瘤微环境,并增强 PDT 在靶向癌症治疗中的疗效。CDT 依赖于在亚铁离子(Fe^{2+})或其他类芬顿离子的催化下,过氧化氢(H_2O_2)产生氧化 $\cdot\text{OH}$ 的原位 Fenton-like 反应^[15, 23]。锰具有多价态和高自旋的特征,是典型的 Fenton-like 催化剂,能够发挥 Fenton-like 活性,使 H_2O_2 生成 $\cdot\text{OH}$,改变肿瘤细胞内的缺氧环境,从而杀死肿瘤细胞。CDT 是由 TME 中的内源化学能而不是外部能量输入触发的,有效地避免了 PDT 在穿透肿瘤组织过程中能量的快速衰减。

2.3 癌症的诊疗

硅酸锰纳米材料可同时实现癌症细胞的诊断与治疗,首先材料本身释放出的 Mn(II)可有效实现癌症细胞的磁共振成像效果,其次当硅酸锰材料作为载体与量子点、光敏剂、其他金属元素结合时,可实现光动力疗法、化学动力学疗法、化学疗法等联合治疗。例如, Feng 等^[40]提出了一种多功能纳米粒子,该纳米粒子以介孔硅酸锰包覆的上转换纳米粒子为载体,负载高荧光的石墨相氮化碳量子点,这种量子点同时作为光敏药物和显像剂,后用聚乙二醇进行表面修饰,使其具有良好的生物相容性和长期的体内循环性能。利用合成纳米颗粒的固有性能,实现了上转换发光、计算机断层扫描和磁共振成像等多模态成像,有利于通过实时监测提供有效的治疗信息。材料存在的量子点作为光敏剂可有效实现体内光动力治疗,达到对肿瘤细胞的抑制,并且对被治疗的小鼠的正常细胞没有明显的毒性。因此,这项工作提供了一种具有多功能的纳米粒子新模式,不仅有良好效果的成像效果,在光动力疗法抑制肿瘤方面的成效也较为显著,这种新型多功能纳米颗粒实现了成像引导的光动力学抗癌治疗。多功能纳米粒子的合成过程和对癌症细胞诊疗过程如图 5 所示。

在成像引导的联合治疗方面,活性氧(ROS)参与的光动力疗法和化学动力学疗法的整合,在战胜恶性肿瘤方面有着广阔的前景,但 2 种方法往往受到过表达的谷胱甘肽和肿瘤微环境中缺氧的限制。在此, Liu 等^[46]报道了可生物降解的包覆介孔硅酸铜/锰纳米球(mCMSNs),它可以通过单线态氧($^1\text{O}_2$)的产生和谷胱甘肽激活的 Fenton 反应增强 ROS 的产生,显示出良好的 CDT/PDT 协同治疗效果。mCMSNs 能够通过分解 H_2O_2 产生 O_2 来缓解缺氧的

TME, 而 O_2 在光子的激发下可以与样品反应生成 $^1O_2$ 。谷胱甘肽引发的 mCMSNs 降解导致 Fenton-like 的 Mn^{2+} 和 Cu^+ 离子释放, 产生 $\cdot OH$ 。缓解肿瘤细胞缺氧环境和消耗细胞内大量的谷胱甘肽, 扰乱了肿瘤微环境和细胞抗氧化防御系统, 在体外和体内获得了出色的肿瘤靶向治疗效果, 肿瘤细胞生长受到明显抑制。此外, 释放的 Mn^{2+} 也可以作为一种先进的癌症磁共振成像造影剂。因此, 光敏剂、Fenton 药物提供者和 MRI 对比效应以及 TME 的调节多种

作用因素一起, 能够使 mCMSNs 实现 MRI 监测的增强 CDT/PDT 协同治疗。同样, Xu 等^[37]在开发可生物降解的硅酸铜/硅锰纳米球的基础上掺杂了稀土元素, 实现了三模成像引导的 CDT/PDT 协同治疗。在这种纳米药物中, 实现了 TME 改变、双金属硅酸盐光敏剂和 Fenton-like 纳米催化剂, 从而实现了高效的肿瘤治疗。这为合理设计基于具有增强抗癌作用的单一多金属硅酸盐纳米材料的 TME 响应和 ROS 相关的治疗策略提供了范例。

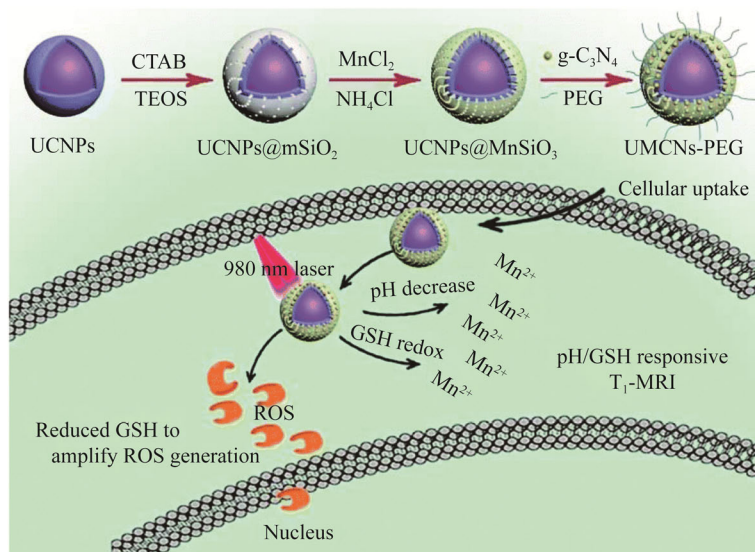


图5 多功能纳米粒子合成过程示意图及其用于成像引导光动力治疗的治疗诊断功能^[40]

Fig. 5 Schematic for the synthetic procedure of UMCNs-PEG and its theranostic functions for imaging-guided photodynamic therapy^[40]

3 结论与展望

硅酸锰纳米材料主要是通过水热法合成的, 在高温高压的条件下, 以二氧化硅为硅源和模板, 通过“ SiO_2 牺牲和原位硅酸盐生长”法合成的, 另外也可以通过化学沉淀法, 选择不同的硅源进行合成。水热法是在高压反应釜中进行反应, 密闭的空间减少了外界的干扰, 提高了硅酸锰纳米颗粒的纯度。近几年, 利用水热法已经合成了小尺寸的硅酸锰纳米颗粒, 但其以水为溶剂, 不使用大尺寸的表面活性剂(油酸), 纳米颗粒会出现聚集、分散性不好的现象, 仍需探究不同合成方法与表面改性的方法, 提高硅酸锰纳米材料的稳定性和生物相容, 改善硅酸锰纳米材料的性能。

水热法合成硅酸锰纳米材料的影响因素很多, 例如, 二氧化硅模板的尺寸与形貌, 反应温度、反应时间等, 了解并控制这些因素, 是制备特定形貌

硅酸锰的必然。目前在硅酸锰材料的合成与制备方面虽然取得了一定的进展, 但合成技术还不完善, 想要精确控制其形貌与尺寸, 制备出形貌丰富、尺寸更小的纳米粒子仍具有挑战性。

硅酸锰纳米材料同时结合了纳米二氧化硅和不同价态锰离子的优点, 在磁共振成像、药物装载与释放等癌症的诊断和治疗方面有着很好的应用前景, 但在成像引导的光热治疗、化学治疗等癌症的协同治疗方面处于初步阶段, 仍需进一步研究。

参考文献:

- [1] HORNING K J, CAITO S W, TIPPS K G, et al. Manganese is essential for neuronal health[J]. *Annu Rev Nutr*, 2015, 35(1): 71–108.
- [2] BOTAR R, MOLNAR E, TRENCSENYI G, et al. Stable and inert Mn(II)-based and pH-responsive contrast agents[J]. *J Am Chem Soc*, 2020, 142(4): 1662–1666.
- [3] DING B B, ZHENG P, JIANG F, et al. MnO_x nanospikes as nanoadjuvants and immunogenic cell death drugs with enhanced antitumor immunity and antimetastatic effect[J]. *Angew Chem Int Ed*,

- 2020, 59(38): 16381–16384.
- [4] XIANG Y, LI N L, GUO L J, et al. Biocompatible and pH-sensitive MnO-loaded carbonaceous nanospheres (MnO@CNSs): A theranostic agent for magnetic resonance imaging-guided photothermal therapy[J]. Carbon, 2018, 136: 113–124.
- [5] VERONIAINA H, WU Z, QI X. Innate tumor-targeted nanozyme overcoming tumor hypoxia for cancer theranostic use[J]. J Adv Res, 2021, 33: 201–213.
- [6] JAIN P, PATEL K, JANGID A K, et al. Biotinylated Mn₃O₄ nanocuboids for targeted delivery of gemcitabine hydrochloride to breast cancer and MRI applications[J]. Int J Pharm, 2021, 606: 120895.
- [7] YANG X Y, ZHOU Z G, WANG L, et al. Folate conjugated Mn₃O₄@SiO₂ nanoparticles for targeted magnetic resonance imaging *in vivo*[J]. Mater Res Bull, 2014, 57: 97–102.
- [8] LIN L S, SONG J, SONG L, et al. Simultaneous Fenton-like ion delivery and glutathione depletion by MnO₂-based nanoagent to enhance chemodynamic therapy[J]. Angew Chem Int Ed, 2018, 57(18): 4902–4906.
- [9] LU C, ZHANG C, WANG P, et al. Light-free generation of singlet oxygen through manganese-thiophene nanosystems for pH-responsive chemiluminescence imaging and tumor therapy[J]. Chem, 2020, 6(9): 2314–2334.
- [10] CHEN Y, CHEN H R, ZHANG S J, et al. Structure-property relationships in manganese oxide-mesoporous silica nanoparticles used for T₁-weighted MRI and simultaneous anti-cancer drug delivery[J]. Biomaterials, 2012, 33(7): 2388–2398.
- [11] LI X W, ZHAO W R, LIU X H, et al. Mesoporous manganese silicate coated silica nanoparticles as multi-stimuli-responsive T₁-MRI contrast agents and drug delivery carriers[J]. Acta Biomater, 2016, 30: 378–387.
- [12] ZHANG J Y, JIN M S, PARK Y I, et al. Facile synthesis of ultra-small hollow manganese silicate nanoparticles as pH/GSH-responsive T₁-MRI contrast agents[J]. Ceram Int, 2020, 46(11): 18632–18638.
- [13] NAFIJJAMAN M, CHUNG S-J, KALASHNIKOVA I, et al. Biodegradable hollow manganese silicate nanocomposites to alleviate tumor hypoxia toward enhanced photodynamic therapy[J]. ACS Appl Bio Mater, 2020, 3(11): 7989–7999.
- [14] ZHU D, ZHU X H, REN S Z, et al. Manganese dioxide (MnO₂) based nanomaterials for cancer therapies and theranostics[J]. J Drug Target, 2021, 29(9): 911–924.
- [15] WANG H J, BREMNER D H, WU K H, et al. Platelet membrane biomimetic bufalin-loaded hollow MnO₂ nanoparticles for MRI-guided chemo-chemodynamic combined therapy of cancer[J]. Chem Eng J, 2020, 382: 122848.
- [16] MURALI A, LOKHANDE G, DEO K A, et al. Emerging 2D nanomaterials for biomedical applications[J]. Mater Today, 2021, 50: 276–302.
- [17] 李博, 杨童, 刘锦, 等. 二氧化锰纳米材料在肿瘤诊疗领域的应用研究进展[J]. 山东化工, 2021, 50(18): 45–50.
LI Bo, YANG Tong, LIU Jin, et al. Shandong Chem Ind (in Chinese), 2021, 50(18): 45–50.
- [18] 秦艳晖, 黄容琴. 介孔碳纳米球在肿瘤诊疗中的研究进展[J]. 中国药理学杂志, 2021, 56(14): 1109–1117.
QIN Yanhui, HUANG Rongqin. Chin J Pharm (in Chinese), 2021, 56(14): 1109–1117.
- [19] LI X W, ZHAO W R, LIU Y J, et al. Facile synthesis of manganese silicate nanoparticles for pH/GSH-responsive T₁-weighted magnetic resonance imaging[J]. J Mater Chem B, 2016, 4(24): 4313–4321.
- [20] PALMAI M, PETHO A, NAGY L N, et al. Direct immobilization of manganese chelates on silica nanospheres for MRI applications[J]. J Colloid Interf Sci, 2017, 498: 298–305.
- [21] 王帅, 宋方祥, 张黎, 等. 不同形貌介孔二氧化硅纳米材料控制制备及应用研究进展[J]. 硅酸盐通报, 2019, 38(7): 2109–2117.
WANG Shuai, SONG Fangxiang, ZHANG Li, et al. J Bull Chin Ceram Soc (in Chinese), 2019, 38(7): 2109–2117.
- [22] CHEN Y, YIN Q, JI X, et al. Manganese oxide-based multifunctionalized mesoporous silica nanoparticles for pH-responsive MRI, ultrasonography and circumvention of MDR in cancer cells[J]. Biomaterials, 2012, 33(29): 7126–7137.
- [23] LIU C H, CAO Y, CHENG Y, et al. An open source and reduce expenditure ROS generation strategy for chemodynamic/photodynamic synergistic therapy[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 1735.
- [24] ZHANG K, XU L L, JIANG J G, et al. Facile large-scale synthesis of monodisperse mesoporous silica nanospheres with tunable pore structure[J]. J Am Chem Soc, 2013, 135(7): 2427–2430.
- [25] WU J F, QIN C, MA J G, et al. An immunomodulatory bioink with hollow manganese silicate nanospheres for angiogenesis[J]. Appl Mater Today, 2021, 23: 101015.
- [26] YU L D, CHEN Y, WU M Y, et al. “Manganese extraction” strategy enables tumor-sensitive biodegradability and theranostics of nanoparticles[J]. J Am Chem Soc, 2016, 138(31): 9881–9894.
- [27] MA H, YU Q, QU Y, et al. Manganese silicate nanospheres-incorporated hydrogels: starvation therapy and tissue regeneration[J]. Bioact Mater, 2021, 6(12): 4558–4567.
- [28] WANG S, LI F, QIAO R, et al. Arginine-rich manganese silicate nanobubbles as a ferroptosis-inducing agent for tumor-targeted theranostics[J]. ACS Nano, 2018, 12(12): 12380–12392.
- [29] QUAN B, CHOI K, KIM Y H, et al. Near infrared dye indocyanine green doped silica nanoparticles for biological imaging[J]. Talanta, 2012, 99: 387–393.
- [30] QUAN B, LEE C, YOO J S, et al. Facile scalable synthesis of highly monodisperse small silica nanoparticles using alkaline buffer solution and their application for efficient sentinel lymph node mapping[J]. J Mater Chem B, 2017, 5(3): 586–594.
- [31] YU S-H, QUAN B, JIN A H, et al. Hollow nanostructured metal silicates with tunable properties for lithium ion battery anodes[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2015, 7(46): 25725–25732.
- [32] QUAN B, JIN A, YU S H, et al. Solvothermal-derived S-doped graphene as an anode material for sodium-ion batteries[J]. Adv Sci, 2018, 5(5): 1700880.
- [33] CHEN Z H, KIM C, ZENG X B, et al. Characterizing size and porosity of hollow nanoparticles: SAXS, SANS, TEM, DLS, and adsorption isotherms compared[J]. Langmuir, 2012, 28(43): 15350–15361.
- [34] KIM J G, JANG M S, KUMARI N, et al. Differential characterization of hepatic tumors in MR imaging by burst-released Mn²⁺-ions from hollow manganese-silicate nanoparticles in the liver[J]. Biomaterials, 2020, 230: 119600.
- [35] KIM J G, KIM S M, LEE I S. Mechanistic Insight into the Yolk@Shell transformation of MnO@Silica nanospheres incorporating Ni²⁺ ions toward a colloidal hollow nanoreactor[J]. Small, 2015, 11(16): 1930–1938.
- [36] CHEN J, ZHANG W J, GUO Z, et al. pH-responsive iron manganese silicate nanoparticles as T₁-T₂* dual-modal imaging probes for tumor diagnosis[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2015, 7(9): 5373–5383.

- [37] XU J, SHI R, CHEN G, et al. All-in-one theranostic nanomedicine with ultrabright second near-infrared emission for tumor-modulated bioimaging and chemodynamic/photodynamic therapy[J]. *ACS Nano*, 2020, 14(8): 9613–9625.
- [38] 王金敏, 于红玉, 马董云. 纳米二氧化锰的制备及其应用研究进展[J]. *无机材料学报*, 2020, 35(12): 1307–1314.
WANG Jinmin, YU Hongyu, MA Dongyun. *J Inorg Mater (in Chinese)*, 2020, 35(12): 1307–1314.
- [39] YEC C C, ZENG H C. Nanobubbles within a microbubble: Synthesis and self-assembly of hollow manganese silicate and its metal-doped derivatives[J]. *ACS Nano*, 2014, 8(6): 6407–6416.
- [40] FENG L L, HE F, DAI Y L, et al. Multifunctional UCNPs@MnSiO₃@g-C₃N₄ nanoplatfrom: improved ROS generation and reduced glutathione levels for highly efficient photodynamic therapy[J]. *Biomater Sci*, 2017, 5(12): 2456–2467.
- [41] XI J, HUANG Y, CHEN J, et al. Artesunate-loaded poly (lactic-co-glycolic acid)/polydopamine-manganese oxides nanoparticles as an oxidase mimic for tumor chemo-catalytic therapy[J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 181: 72–81.
- [42] XIE C, CEN D, WANG H, et al. Hierarchical nanoclusters with programmed disassembly for mitochondria-targeted tumor therapy with MR imaging[J]. *Biomater Sci*, 2021, 9(24): 8189–8201.
- [43] SUN K, HU J, MENG X, et al. Reinforcing the induction of immunogenic cell death *via* artificial engineered cascade bioreactor-enhanced chemo-immunotherapy for optimizing cancer immunotherapy[J]. *Small*, 2021, 17(37): 2101897.
- [44] DU W X, LIU T Z, XUE F F, et al. Confined nanoparticles growth within hollow mesoporous nanoreactors for highly efficient MRI-guided photodynamic therapy[J]. *Chem Eng J*, 2020, 379: 122251.
- [45] 王海梅, 田启威, 杨仕平. 谷胱甘肽和二氧化锰的氧化还原反应在生物领域上的应用[J]. *上海师范大学学报(自然科学版)*, 2020, 49(2): 203–218.
WANG Haimei, TIAN Qinwei, YANG Shiping. *J Shanghai Normal Univ (Nat Sci, in Chinese)*, 2020, 49(2): 203–218.
- [46] LIU C, WANG D, ZHANG S, et al. Biodegradable biomimic copper/manganese silicate nanospheres for chemodynamic/photodynamic synergistic therapy with simultaneous glutathione depletion and hypoxia relief[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(4): 4267–4277.