中空介孔硅基抗肿瘤药物递送系统研究进展

马　华[1]，乔　宁[2*]，尚宏周[2]，孙晓然[3]，张学丽[2]
（1. 华北理工大学药学院，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；
3. 华北理工大学化学工程学院，河北唐山 063210）

摘要：中空介孔硅纳米粒是一种同时具有空心核与介孔壳结构的无机多孔材料。中空介孔硅纳米粒的空心核结构能提高药物装载量，且表面存在大量的硅烷醇基团，易被功能化，是良好的药物载体材料。该文综述了以中空介孔硅纳米粒为药物载体材料构建的智能响应性纳米递药系统，归纳、总结了内源性刺激（pH值、氧化还原微环境、酶）、外源性刺激（温度、光、磁）和多重刺激响应性中空介孔硅基抗肿瘤药物递送系统的研究进展，分析了其生物相容性和安全性，并展望发展前景。

关键词：抗肿瘤药；中空介孔硅；缓释；刺激响应性递药系统；纳米粒
中图分类号：TQ460.1；R943　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)09-1302-08
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.09.003

Research Progress of Hollow Mesoporous Silica-based Drug Delivery System of Antineoplastics

MA Hua[1], QIAO Ning[2*], SHANG Hongzhou[2], SUN Xiaoran[3], ZHANG Xueli[2]
(*1. College of Pharmacy, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210;*
2. College of Materials Science and Engineering, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210;
3. College of Chemical Engineering, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210)

ABSTRACT: Hollow mesoporous silica nanoparticles are inorganic porous materials with both hollow core and mesoporous shell structures. The hollow mesoporous silica nanoparticles are ideal drug carrier materials due to their hollow core structure which can improve the drug loading capacity and a large number of surface silanol groups which can be easily functionalized. This paper reviews the intelligent responsive drug delivery system constructed with hollow mesoporous silica nanoparticles as drug carriers, summarizes the research progress of endogenous stimuli (pH value, redox microenvironment, enzymes), exogenous stimuli (temperature, light, magnetism), and multi-stimuli responsive hollow mesoporous silica-based drug delivery system of antineoplastics, analyzes its biocompatibility and safety, and gives an outlook on its development.

Key Words: antineoplastics; hollow mesoporous silicon; sustained-release; stimulus-responsive drug delivery system; nanoparticle

恶性肿瘤严重危害人类健康与生命，在我国的发病率呈逐年上升的趋势。当前治疗恶性肿瘤的主要手段有手术切除、放射治疗、化学药物治疗（简称“化疗”）[1]。传统的化疗药物存在生物利用率低、非特异性靶向、生物安全性差等缺陷，会对正常组织产生严重毒性[2]。因此，为实现肿瘤的精准治疗、提高药效、减轻不良反应，亟需探索安全、有效且可精准靶向肿瘤细胞或组织的智能递药系统。近年来，随着纳米技术的飞速发展，智能响应性纳米材料已可对机体微环境或生理变化做出响应，调控药

收稿日期：2022-09-27
基金项目：河北省教育厅科学技术研究项目（JYG2020002）、唐山市功能高分子材料基础创新团队项目（21130201D）
作者简介：马　华（1998—），女，硕士研究生，专业方向：药物缓释载体的性能。
通信作者：乔　宁（1987—），女，讲师，从事药物共晶、药物载体材料、生物医用高分子材料研究。
E-mail：qiaoning@ncst.edu.cn

物的靶向释放，逐渐成为肿瘤治疗领域的研究热点。

中空介孔硅纳米粒（hollow mesoporous silicon nanoparticles，HMSN）由于具有优异的性能，如密度低、比表面积大、孔径可调、生物相容性好及稳定性好等，在恶性肿瘤治疗领域受到了广泛关注[3]。HMSN是一种同时具有空心核与介孔壳结构的无机多孔材料。其空心核结构有利于提高载药量，壳表面存在大量硅烷醇基团，易实现功能化[4]。因此，HMSN是良好的药物载体材料。直接以HMSN作为药物载体存在药物提前泄露、缺乏特异性、靶向性较差等严重缺陷。为此，研究者考虑通过构建智能HMSN纳米递药系统来实现对肿瘤的靶向治疗。

刺激响应是构建智能药物递送系统常用的方法。由于肿瘤组织和正常组织在微环境方面存在差异，如pH值、氧化还原反应电位，以及酶和小分子物质的种类等，可将这些差异作为内源性刺激信号。另外，还可利用外部物理刺激，如温度、光、磁场等作为外源性刺激信号。利用上述刺激信号构建的智能响应性HMSN纳米递药系统[5]，能实现药物的靶向递送，从而显著减轻化疗药物的不良反应、增加生物利用度、提高疗效。本综述归纳了近几年智能响应性HMSN纳米递药系统在恶性肿瘤治疗方面应用的研究进展，并评价了载体材料的生物相容性和安全性，以期为抗肿瘤药物纳米制剂的研发提供参考。

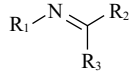
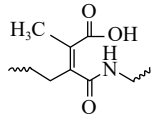
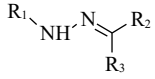
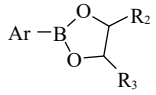
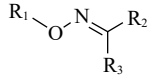
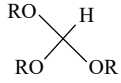
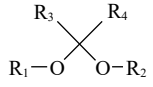
1 内源性刺激响应性HMSN递药系统

1.1 pH响应性HMSN递药系统

与正常组织的pH值（约7.4）相比，肿瘤细胞因为异常的能量代谢，乳酸含量较高，导致肿瘤组织周围形成了微酸性环境，pH值一般为6.5～7.0[6]。此外，内涵体和溶酶体中也显示出较强的酸性环境（pH<5.5）。根据pH值差异，可设计基于HMSN的pH响应性药物递送系统，实现药物定点释放。由于HMSN表面易被氨基、硫醇基、羧基

表1 响应肿瘤细胞微环境的pH敏感结构

Tab.1 pH-sensitive Structures in Response to Tumor Cell Microenvironment

响应部位	pH敏感聚合物	pH敏感连接键		
		名称	化学结构	响应的pH值范围
肿瘤细胞微环境（pH 6.5～7.0）	1）聚组氨酸 2）聚磺酰胺 3）聚β-氨基酯	1）亚胺键		5.0～7.0
		2）马来酰胺键		6.2～6.9
内涵体/溶酶体（pH<5.5）	1）马来酸衍生物 2）羧化聚缩水甘油 3）丙烯酸衍生物	1）腙键		5.0～6.0
		2）硼酸酯键		5.0～6.0
		3）肟键		4.5～6.0
		4）原酸酯键		5.0～6.0
		5）缩醛/缩酮		4.0～6.0

等官能团修饰，因此可采用 pH 敏感的化学键（如腙键、亚胺键、缩醛键、硼酸酯键等）直接连接药物和 HMSN；也可用 pH 敏感的聚合物材料（如聚组氨酸、聚磺酰胺、聚 β- 氨基酯、马来酸衍生物等）将药物包裹在 HMSN 的表面 [7]（如表 1 所示）。

CHEN 等 [8] 用亚胺键连接 HMSN 与透明质酸（HA），并负载多柔比星（DOX）和光敏剂孟加拉玫瑰红（rose bengal，RB），得药物递送系统 RB-DOX@HMSN-N=C-HA。体外药物释放试验证明其具有良好的 pH 响应性，可能为高效的恶性肿瘤治疗提供了一个新途径。SHAO 等 [9] 通过在 HMSN 表面涂覆 pH 敏感性的聚多巴胺（PDA）并接枝甲氧基聚乙二醇胺（mPEG-NH_2），获得了载药系统 HMSN-PDA-PEG。体外释放试验表明，PDA 膜在生理条件下可以较好地包覆纳米材料，而在接近肿瘤环境的酸性条件下时，PDA 涂层脱落，药物释放。

1.2　氧化还原响应性 HMSN 递药系统

谷胱甘肽（GSH）是生物体内广泛存在的还原剂。在正常细胞中，GSH 含量通常为 2 ～ 20 μmol/L，但在肿瘤细胞内则高达 2 ～ 20 mmol/L，是正常细胞的 100 ～ 1 000 倍 [10]。这种 GSH 浓度差异为肿瘤病灶处化疗药物的响应性释放提供了有利条件。二硫键是氧化还原响应体系中研究较多的化学键，可被高浓度的 GSH 还原为硫醇而迅速断裂，实现药物的还原响应性释放 [11]。

TIAN 等 [12] 通过二硫键将转铁蛋白（Tf）锚定在 HMSN 表面，从而靶向肿瘤部位，并可作为封堵剂防止药物在体循环过程中泄漏。该载体被用于负载模型药物 DOX，制得了兼具肿瘤靶向和 GSH 响应性的纳米药物递送系统。在 GSH 的作用下，该体系中的二硫键断开，使 Tf 从介孔表面脱离，释放 DOX。CHEN 等 [13] 将牛血清白蛋白（BSA）和叶酸（FA）依次与 HMSN 耦合，用于 DOX 的控释。BSA 作为“守门员”可防止药物过早释放，受到高浓度 GSH 刺激时则释放药物，而 FA 则具有肿瘤靶向作用。

1.3　酶响应性 HMSN 递药系统

与正常组织相比，肿瘤细胞中有一些酶过表达 [14]，如表 2 所示。当治疗分子通过共价键或物理方法被封装于纳米粒内部时，肿瘤微环境中一些过表达的酶可破坏递药系统的结构或使递药载体中的连接键断裂，使药物释放。近年来，一系列基于这种酶浓度差异的 HMSN 酶响应性递药系统被构建。

ZHAO 等 [15] 使用二硫键将带正电的 PEI 碳点纳米颗粒（CD_{PEI}）接枝到 HMSN 的介孔口上充当“守门员”，将药物捕获在空心腔内，并通过静电相互作用将 HA 嫁接到 HMSN 表面。在 GSH 和透明质酸酶存在的条件下，CD_{PEI} 和 HA 脱离载体表面，实现药物靶向递送。CAI 等 [16] 用偶氮键将壳聚糖（CS）连接到 HMSN 表面封堵介孔，并负载模型药物 DOX，制备了基于 HMSN 的结肠特异性酶响应性药物递送系统 HMSN-N=N-CS。当有结肠酶存在时，HMSN 和 CS 之间的偶氮键被裂解，表现出酶响应性药物释放行为。

2　外源性刺激响应性 HMSN 递药系统

纳米载体还可通过各种外界环境刺激（如温度、光、磁场等）来控制药物的释放。这种外部刺激可

表 2　肿瘤组织异常表达的酶的底物及其应用

Tab.2　Substrates and Applications of Enzymes Abnormally Expressed in Tumor Tissues

酶类型	高表达部位	裂解底物	功能
基质金属蛋白酶	肿瘤细胞微环境	多肽（GPLGIAGQ、GPLGV、PVGLIG）	作靶点、设计穿膜肽衍生物、肿瘤细胞外酶响应性释药、破坏肿瘤细胞侵袭的组织学屏障
组织蛋白酶B	肿瘤细胞的溶酶体	多肽（GFLG）、二肽［缬氨酸-丙氨酸（Val-Ala）、缬氨酸-瓜氨酸（Val-Cit）］	肿瘤细胞内酶响应性快速释药、用作肿瘤诊断和治疗的酶活化纳米探针、作为治疗肿瘤的新靶标
α-淀粉酶	肿瘤细胞微环境或炎症部位	多糖，如淀粉	酶促作用下使药物释放
透明质酸酶	肿瘤细胞微环境	HA	靶向输送药物、有利于光动力学治疗肿瘤
β-葡萄糖醛酸苷酶	肿瘤坏死区域	葡萄糖醛酸	降低毒性、提高肿瘤组织靶向性

应用于特定部位或器官，使纳米载体在通过目标位置或器官时响应外部刺激，实现治疗药物的靶向释放[17]。

2.1 温度响应性 HMSN 递药系统

通过在纳米载体中引入热敏性聚合物，如聚 *N*- 异丙基丙烯酰胺（PNIPAM）、聚 *N*- 乙烯基己内酰胺（PNVCL），可制得对温度敏感的纳米载体[18]。这些聚合物在响应温度变化时会发生构象变化，使纳米载体结构的完整性被破坏，从而释放药物[19]。通常，构建的温敏性纳米载体在温度≤ 37 ℃时稳定，在温度 >40 ℃时发生构象变化，释放药物。

HU 等[20] 在 HMSN 表面接枝聚（*N*- 丙烯酰甘氨酰胺 -*co*-*N*- 苯基丙烯酰胺），并装载 DOX 和光热转换剂吲哚菁绿，用于肿瘤光热治疗。用近红外光辐射肿瘤部位后，温度升高、聚合物坍塌，从而打开 HMSN 的孔道，使药物释放。热 - 化学疗法的协同作用有助于提高抗肿瘤效率，为智能药物递送系统的设计提供了一种新策略。PENG 等[21] 以 HMSN 为核，以 *N*-（3,4- 二羟基苯乙基）甲基丙烯酰胺（DMA）和 *N*- 异丙基丙烯酰胺（NIPAM）合成的温敏性共聚物为壳，构建温度响应性复合纳米粒。在较低 pH 值和较高温度下，聚合物外壳收缩，导致 HMSN 的孔道打开，药物可快速释放。

2.2 光响应性 HMSN 递药系统

光是一种洁净、高效、无创的刺激源。光响应性载体主要从光裂解、光热疗法和光诱导疏水性 - 亲水性转变 3 个方面实现光响应治疗[22]，具有非侵入性、可控性好、远程操作性强及响应精准等优点[23]，已被广泛用于恶性肿瘤治疗。

NIU 等[24] 以 HMSN 为载体材料，用 CS 和硫化铜（CuS）纳米点进行表面功能化，包覆模型药物 DOX，得到 HMSN-CS-DOX@CuS。在近红外光照射下，CuS 纳米点会产生光热效应，加速药物释放。该研究为近红外光增强的协同化学 - 光热治疗开辟了一条新途径。基于包含单线态氧（$^1O_2$）响应的桥接有机烷氧基硅烷和包裹氧化石墨烯量子点（GOQD）的有机硅纳米粒子，FAN 等[25] 开发了一种新型的光响应性可降解中空介孔有机硅纳米平台，在光照过程中，GOQD 产生的 $^1O_2$ 导致纳米载体降解，使负载的抗肿瘤药物有效释放，达到杀伤肿瘤细胞的目的。

2.3 磁响应性 HMSN 递药系统

将磁热疗法与基于 HMSN 的药物递送系统相结合是一种治疗恶性肿瘤的新兴技术。通过静态磁场引导具有磁性的纳米载体移动到肿瘤部位，并利用交变磁场产生的局部热量使载体表面的热敏分子发生构象变化，可实现药物的控制释放[26]。以 Fe_3O_4/Fe 为核心的 HMSN 具有强顺磁性，不仅具有磁靶向能力，还能提高磁共振成像中粒子的对比度[27]。

ASGHAR 等[28] 将甲基丙烯酰胺（MAm）改性的热敏性聚合物 PNIPAM［P（NIPAM-MAm）］涂覆在 HMSN 表面用作外壳，将超顺磁性的 Fe_3O_4 纳米粒嵌入聚合物外壳中，负载抗肿瘤药 DOX，构建了磁响应性载药纳米粒。该纳米载体不仅可提供磁靶向能力，还可利用外加磁场进行磁热化疗。在外加磁场的作用下，因受到涡电流效应、磁滞效应和奈尔弛豫等的影响，磁响应性载药粒子会发热，继而热敏性聚合物在热刺激下发生疏水性相互作用而塌陷或收缩，最终实现药物的响应性释放。该研究制备的纳米复合材料显示出作为靶向治疗和控释药物的潜力。SHI 等[29] 将氧化铁纳米颗粒载入 HMSN 止，然后用 PDA 涂覆在颗粒表面制备的磁响应性递药系统，显示出良好的胶体稳定性，R1 弛豫性和近红外吸收功能增强，可用于多峰能量宽带波治疗恶性肿瘤的研究。

3 多重刺激响应性 HMSN 递药系统

基于人体多变的体内环境，研究者设计了能够响应 2 种或以上刺激的多重响应性智能递药系统，以实现对肿瘤的智能化、多功能化治疗，在肿瘤的联合治疗中应用潜力巨大。

YANG 等[30] 使用吡啶（Py）改性的 HMSN 为载体（HMSN-Py），以羧基化［5］芳烃功能化的硫化铜纳米粒（CP5-CuS）作为门控实体和光热剂，通过主客体作用将 CP5-CuS 修饰在 HMSN-Py 表面，并用 FA 改性的聚乙二醇（FA-PEG）包覆，制成具有温度、pH 值、竞争性结合以及近红外四重响应

的多功能超分子药物递送平台——FA-mPEG@CP5-CuS@HMSN-Py 纳米颗粒（FAPCH NPs），该颗粒在体外和体内均显示出有效的协同化学 - 光热疗效，为多模式协同治疗恶性肿瘤提供了帮助。CHAI 等[31] 用一种具有生物相容性的、PDA 涂层的金属二卤化物片（$MoSe_2$）包裹 HMSN，制备了 PDA-$MoSe_2$@HMSN，用以负载 DOX 并探究其抗肿瘤活性。结果表明，在弱酸性的肿瘤环境下，低 pH 值可诱导 PDA 断裂，近红外光照射产生的局部高温则可使 $MoSe_2$ 纳米片的振动，从而实现 DOX 的响应性释放。CHEN 等[32] 基于化学 - 光热治疗与同源靶向治疗相结合的“化学同源”机制，成功制备了具有二硫键桥网络的 HMSN，用 CuS 纳米晶对其进行装饰，同时用相变材料（phase change material，PCM）1- 十四烷醇作为封堵剂，并负载抗肿瘤药物 DOX，构建了双重刺激响应性递药系统 HMSN@CuS/DOX@PCM。PCM 的温度响应性和 CuS 的光热效应使近红外光触发的化学药物释放和光热疗法得以实现。

JIAO 等[33] 以 HMSN 为药物载体，通过二硫键将聚合物 CS 接枝在 HMSN 表面，再将 PEG 接到 CS 表面，构建了 GSH/pH 值双重响应性递药系统 HMSN-SS-CS@PEG，并用于负载 DOX。当处于低 pH 值和高浓度 GSH 环境时，该体系中的 CS 发生质子化、二硫键断裂、孔道打开，释放 DOX。LI 等[34] 通过二硫键将生物相容性的杂化材料（CuS@BSA）锚定在 HMSN 表面，制得的 CuS@BSA-HMSN 对 DOX 的负载能力较好，并表现出 pH 值、GSH、近红外光的三重响应性。该纳米技术在多重刺激响应性药物递送和光声成像引导的肿瘤协同治疗方面潜力巨大。

屈正阳[35] 将亲水性聚乙二醇单甲醚（MPEG）和温敏性 PNIPAM 混合形成聚合物壳层，通过酸敏性的亚胺键将其接枝到 HMSN 上，并负载抗肿瘤药 DOX，构建了温度、pH 值双重响应性智能药物递送系统。当该纳米粒进入组织或血液中时，PNIPAM 因其低临界溶解温度（lower critical solution temperature，LCST）低于人体正常温度，聚合物链段塌陷，包覆在 HMSN 表面，防止 DOX 提早泄露。当该系统进入肿瘤微酸环境时，聚合物壳层脱离 HMSN，孔洞被打开，可实现 DOX 的大量释放。

张娟[36] 以碳酸酐酶 IX（G250）为靶向剂，通过二硫键将 G250 抗体和 HMSN 连接，并负载 DOX。G250 抗体可特异性地与肿瘤细胞表面高表达的 G250 抗原结合，实现主动靶向。载药粒子进入肿瘤细胞后，在高浓度 GSH 的环境中，二硫键断裂，从而释放药物。

CHANG 等[37] 使用 Fe_3O_4 纳米粒构建磁性 HMSN 递药系统。将氮、硫掺杂的石墨烯量子点（NS-GQDs）和 PEI 接枝到 HMSN 表面，再分别用靶向配体 HA 和 FA 进一步修饰，得到 2 种复合颗粒（HMSN-NS-GQDs-PEI-HA 和 HMSN-NS-GQDs-PEI-FA），最后分别负载抗肿瘤药藤黄酸。体外释放试验表明，这 2 种载药复合颗粒均具有近红外光和 pH 响应性的释药行为，并均表现出磁靶向功能。

4　HMSN 递药系统的生物相容性和安全性

药物载体临床应用中的关键问题是能否有效地将治疗分子运送到体内的肿瘤部位，以及如何提高治疗效果并减轻不良反应。因此，生物相容性和安全性是 HMSN 作为药物载体用于临床之前必须要考虑的问题。

WANG 等[38] 以 HeLa 荷瘤小鼠为模型，腹腔注射 35 mg/kg 的 HMSN，进行了生物安全性评价。治疗期间未观察到荷瘤小鼠体质量的下降；苏木精 - 伊红（hematoxylin-eosin，H&E）染色分析结果也显示，未观察到给药后小鼠发生明显的器官损伤和炎症病变。MOGHADDAM 等[39] 为了探究负载 DOX 的 HMSN 对人乳腺癌细胞（MCF-7 细胞）的毒性，采用 CCK-8 比色法检测负载 DOX 的纳米颗粒的毒性，并与游离 DOX 进行比较。结果表明，HMSN 浓度为 0 ～ 1 000 μg/mL 时，完整的中空粒子孵育 24 h 后对 MCF-7 细胞的毒性低。综上所述，在一定的剂量和浓度范围内，HMSN 的体内外研究结果均显示其具有良好的生物相容性和安全性。

目前，基于 HMSN 递药系统的动物体内抗肿

瘤研究中，常见的给药途径有灌胃、腹腔注射、尾静脉注射[40—45]。相较于其他给药途径，静脉注射可使药物直接进入血液循环，起效迅速，但由于人体复杂的生理环境，若 HMSN 粒径过大或用量较多，静脉注射存在引起血管堵塞的风险；并且，静脉注射可能损伤血管壁，引起血管内膜炎症，引起血栓性浅静脉炎，对人体造成伤害。因此，未来基于 HMSN 递药系统的临床应用中，可以考虑采用口服给药方式，避免注射带来的风险。

5 结论与展望

目前，利用内源性、外源性刺激设计合适的智能药物递送系统来控制药物在病灶部位的释放，已成为研究者们关注的热点。HMSN 具有生物相容性良好、孔径可调节、粒径可控及表面易修饰等特性。以 HMSN 为载体材料制备的刺激响应性递药系统，在响应内、外界刺激时可实现药物的定点释放，提高药物的生物利用度，减小不良反应，在恶性肿瘤治疗方面具有广泛的应用。然而，基于 HMSN 的智能递药系统还存在一些不足，可从以下几个方面进行优化和改进：(1) 优化 HMSN 的合成步骤，简化制备方法，使之易于工业化生产；(2) 设计可控性更强的载体，以调控药物的递送与释放速率；(3) 对于 HMSN，体内生物学评价仍处于发展阶段，体内研究较少并仅限于小动物模型，应对药物载体进行全面、系统的体内应用研究，深入了解载药体系在生物体内的药理作用，考察载体材料在体内吸收、分布、代谢、排泄过程等。为更全面地评价 HMSN 的生物安全性问题，除了要分析其对主要组织、器官的毒性外，还应对其神经毒性和生殖毒性进行测试分析。

参考文献：

[1] 周建芬, 陆伟跃. 用于肿瘤靶向治疗的前体药物研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2021, **52**(5): 16.

[2] KAUSHIK N, BORKAR S B, NANDANWAR S K, *et al*. Nanocarrier cancer therapeutics with functional stimuli-responsive mechanisms [J]. *J Nanobiotechnol*, 2022, **20**(1): 1-23.

[3] CORMA A, BOTELLA P, RIVERO-BUCETA E. Silica-based stimuli-responsive systems for antitumor drug delivery and controlled release [J]. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(1): 110.

[4] ZHOU Y, XU Q, LI C, *et al*. Hollow mesoporous silica nanoparticles as nanocarriers employed in cancer therapy: a review [J]. *Front Mater Sci*, 2020, **14**(4): 373-386.

[5] LI L, YANG W W, XU D G. Stimuli-responsive nanoscale drug delivery systems for cancer therapy [J]. *J Drug Target*, 2019, **27**(4): 423-433.

[6] JING X D, HU H, SUN Y Z, *et al*. The intracellular and extracellular microenvironment of tumor site: the trigger of stimuli-responsive drug delivery systems [J]. *Small Methods*, 2022, **6**(3): e2101437.

[7] ZHUO S J, ZHANG F, YU J Y, *et al*. pH-sensitive biomaterials for drug delivery [J]. *Molecules*, 2020, **25**(23): 5649.

[8] CHEN K, CHANG C, LIU Z H, *et al*. Hyaluronic acid targeted and pH-responsive nanocarriers based on hollow mesoporous silica nanoparticles for chemo-photodynamic combination therapy [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2020, **194**: 111166.

[9] SHAO M, CHANG C, LIU Z H, *et al*. Polydopamine coated hollow mesoporous silica nanoparticles as pH-sensitive nanocarriers for overcoming multidrug resistance [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019, **183**: 110427.

[10] 戴亮亮. 纳米介孔硅及聚合物胶束智能药物递送系统制备与抗肿瘤效应研究[D]. 重庆: 重庆大学博士学位论文, 2018.

[11] ALSEHLI M. Polymeric nanocarriers as stimuli-responsive systems for targeted tumor (cancer) therapy: recent advances in drug delivery [J]. *Saudi Pharm J*, 2020, **28**(3): 255-265.

[12] TIAN Y, GUO R R, JIAO Y F, *et al*. Redox stimuli-responsive hollow mesoporous silica nanocarriers for targeted drug delivery in cancer therapy [J]. *Nanoscale Horiz,* 2016, **1**(6): 480-487.

[13] CHEN H, ZHANG Y, XIN X Y, *et al*. FA-BSA gated redox-triggered hollow mesoporous silica hybrid nanocapsule delivery system [J]. *Micropor Mesopor Mater*, 2021, **319**: 111033.

[14] SUN Y Z, DAVIS E. Nanoplatforms for targeted stimuli-responsive drug delivery: a review of platform materials and stimuli-responsive release and targeting mechanisms [J].

Nanomaterials (Basel), 2021, **11**(3): 746.

[15] ZHAO Q F, WANG S Y, YANG Y, *et al*. Hyaluronic acid and carbon dots-gated hollow mesoporous silica for redox and enzyme-triggered targeted drug delivery and bioimaging [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, **78**: 475-484.

[16] CAI D F, HAN C Y, LIU C, *et al*. Chitosan-capped enzyme-responsive hollow mesoporous silica nanoplatforms for colon-specific drug delivery [J]. *Nanoscale Res Lett*, 2020, **15**(1): 1-13.

[17] MAJUMDER J, MINKO T. Multifunctional and stimuli-responsive nanocarriers for targeted therapeutic delivery [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2021, **18**(2): 205-227.

[18] JADHAV S A, SCALARONE D. Thermoresponsive polymer grafted porous silicas as smart nanocarriers [J]. *Aust J Chem*, 2018, **71**(7): 477-481.

[19] GU M J, WANG X, TOH T B, *et al*. Applications of stimuli-responsive nanoscale drug delivery systems in translational research [J]. *Drug Discov Today*, 2018, **23**(5): 1043-1052.

[20] HU W, BAI X W, WANG Y P, *et al*. Upper critical solution temperature polymer-grafted hollow mesoporous silica nanoparticles for near-infrared-irradiated drug release [J]. *J Mater Chem B*, 2019, **7**(38): 5789-5796.

[21] PENG W L, ZHANG Z P, RONG M Z, *et al*. Core-shell structure design of hollow mesoporous silica nanospheres based on thermo-sensitive PNIPAM and pH-responsive catechol-Fe^{3+} complex [J]. *Polymers* (Basel), 2019, **11**(11): 1832.

[22] SANEJA A, KUMAR R, ARORA D, *et al*. Recent advances in near-infrared light-responsive nanocarriers for cancer therapy [J]. *Drug Discov Today*, 2018, **23**(5): 1115-1125.

[23] 张小娟, 李文星. 用于肿瘤光热治疗的纳米材料研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2016, **47**(8): 1065-1069.

[24] NIU S W, ZHANG X J, WILLIAMS G R, *et al*. Hollow mesoporous silica nanoparticles gated by chitosan-copper sulfide composites as theranostic agents for the treatment of breast cancer [J]. *Acta Biomater*, 2021, **126**: 408-420.

[25] FAN J, ZHANG Z P, WANG Y R, *et al*. Photo-responsive degradable hollow mesoporous organosilica nanoplatforms for drug delivery [J]. *J Nanobiotechnol*, 2020, **18**(1): 91.

[26] CHANG D, MA Y Y, XU X X, *et al*. Stimuli-responsive polymeric nanoplatforms for cancer therapy [J]. *Front Bioeng Biotech*, 2021, **9**: 707319.

[27] WANG Y, GU H C. Core-shell-type magnetic mesoporous silica nanocomposites for bioimaging and therapeutic agent delivery [J]. *Adv Mater*, 2015, **27**(3): 576-585.

[28] ASGHAR K, QASIM M, DHARMAPURI G, *et al*. Thermoresponsive polymer gated and superparamagnetic nanoparticle embedded hollow mesoporous silica nanoparticles as smart multifunctional nanocarrier for targeted and controlled delivery of doxorubicin [J]. *Nanotechnology*, 2020, **31**(45): 455604.

[29] SHI M H, ZHANG J L, LI J C, *et al*. Polydopamine-coated magnetic mesoporous silica nanoparticles for multimodal cancer theranostics [J]. *J Mater Chem B*, 2019, **7**(3): 368-372.

[30] YANG J, DAI D H, LOU X Y, *et al*. Supramolecular nanomaterials based on hollow mesoporous drug carriers and macrocycle-capped CuS nanogates for synergistic chemo-photothermal therapy [J]. *Theranostics*, 2020, **10**(2): 615-629.

[31] CHAI S, KAN S F, SUN R, *et al*. Fabricating polydopamine-coated $MoSe_2$-wrapped hollow mesoporous silica nanoplatform for controlled drug release and chemo-photothermal therapy [J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, **13**: 7607-7621.

[32] CHEN J J, WANG Y T, MA B Y, *et al*. Biodegradable hollow mesoporous organosilica-based nanosystems with dual stimuli-responsive drug delivery for efficient tumor inhibition by synergistic chemo-and photothermal therapy [J]. *Appl Mater Today*, 2020, **19**: 100655.

[33] JIAO J, LI X, ZHANG S, *et al*. Redox and pH dual-responsive PEG and chitosan-conjugated hollow mesoporous silica for controlled drug release [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2016, **67**: 26-33.

[34] LI D J, ZHANG T, MIN C W, *et al*. Biodegradable theranostic nanoplatforms of albumin-biomineralized nanocomposites modified hollow mesoporous organosilica for photoacoustic imaging guided tumor synergistic therapy [J]. *Chem Eng J*, 2020, **388**: 124253.

[35] 屈正阳. 基于中空介孔二氧化硅的双重响应智能药物载体的构筑及其性质研究[D]. 沈阳: 辽宁大学硕士学位论文, 2022.

[36] 张 娟. 中空介孔二氧化硅纳米粒子靶向给药系统的构建[D]. 徐州: 中国矿业大学博士学位论文, 2018.

[37] CHANG Z L, YANG Y X, ZHAO B, *et al*. Dual-targeting

magnetic fluorescent mesoporous organosilicon hollow nanospheres for gambogic acid loading, sustained release and anti-tumor properties [J]. *J Mol Liq*, 2022, **360**: 119412.

[38] WANG H Y, ZHANG Y, REN X H, *et al*. HA targeted-biodegradable nanocomposites responsive to endogenous and exogenous stimulation for multimodal imaging and chemo-/photothermal therapy[J]. *Nanoscale*, 2021, **13**(2): 886-900.

[39] MOGHADDAM S P H, YAZDIMAMAGHANI M, GHANDEHARI H. Glutathione-sensitive hollow mesoporous silica nanoparticles for controlled drug delivery [J]. *J Control Release*, 2018, **282**: 62-75.

[40] 薛慧颖. 脂包被中空介孔硅联合递送阿霉素及miR-375治疗肝癌的研究[D]. 武汉: 华中科技大学硕士学位论文, 2017.

[41] LI T T, GENG T J, MD A, *et al*. Novel scheme for rapid synthesis of hollow mesoporous silica nanoparticles (HMSNs) and their application as an efficient delivery carrier for oral bioavailability improvement of poorly water-soluble BCS type Ⅱ drugs [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019, **176**: 185-193.

[42] CAO Y, WU C, LIU Y, *et al*. Folate functionalized pH-sensitive photothermal therapy traceable hollow mesoporous silica nanoparticles as a targeted drug carrier to improve the antitumor effect of doxorubicin in the hepatoma cell line SMMC-7721 [J]. *Drug Deliv*, 2020, **27**(1): 258-268.

[43] CHEN Q, CHEN Y N, ZHANG W J, *et al*. Acidity and glutathione dual-responsive polydopamine-coated organic-inorganic hybrid hollow mesoporous silica nanoparticles for controlled drug delivery [J]. *ChemMedChem*, 2020, **15**(20): 1940-1946.

[44] FANG J F, WANG Q, YANG G J, *et al*. Albumin-MnO_2 gated hollow mesoporous silica nanosystem for modulating tumor hypoxia and synergetic therapy of cervical carcinoma [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019, **179**: 250-259.

[45] ZENG X W, LIU G, TAO W, *et al*. A drug-self-gated mesoporous antitumor nanoplatform based on pH-sensitive dynamic covalent bond [J]. *Adv Funct Mater*, 2017, **27**(11): 1605985.