介孔二氧化硅材料的药学应用进展

闫　洁[1,2]，顾丰华[1,2]*

（1. 中国医药工业研究总院创新药物与制药工艺国家重点实验室，上海 200437；2. 上海市生物物质成药性评价技术服务平台，上海 200437）

摘要：介孔二氧化硅纳米颗粒（MSNs）具有可调节的孔径和孔结构、高比表面积、良好的生物相容性，作为递送载体可提高药物稳定性、实现药物控释、改善难溶性药物的溶解和生物利用度。文章总结了 MSNs 作为药物载体的优势，综述了 MSNs 近年来在药物递送、疾病治疗中的应用，并展望了 MSNs 的应用前景。

关键词：介孔二氧化硅纳米颗粒；药物递送；肿瘤治疗；神经退行性疾病；研究进展

中图分类号：TQ127.2；R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)12-1628-06

引用：闫　洁，顾丰华．介孔二氧化硅材料的药学应用进展［J］．中国医药工业杂志，2024, 55(12)：1628-1633．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.12.004

Progress in Pharmaceutical Applications of Mesoporous Silica Materials

YAN Jie[1,2], GU Fenghua[1,2]*

(*1. State Key Lab. of New Drug and Pharmaceutical Process, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200437; 2. Shanghai Technical Service Platform for Biological Material Druggability Evaluation, Shanghai 200437*)

ABSTRACT: Mesoporous silica nanoparticles (MSNs) have adjustable pore diameters and pore structures, high specific surface areas, as well as good biocompatibility. As a delivery carrier, MSNs can enhance drug stability, realize the controlled release of drugs, and improve the solubility and bioavailability of poorly soluble drugs. This review summarizes the advantages of MSNs as drug carriers, introduces the applications of MSNs in drug delivery and disease treatment in recent years, and anticipates the application prospects of MSNs.

Key Words: mesoporous silica nanoparticle; drug delivery; tumor treatment; neurodegenerative disease; research progress

介孔二氧化硅纳米颗粒（mesoporous silica nanoparticles，MSNs）具有可调节的孔径和孔结构、高比表面积、良好的生物相容性，自被开发以来就备受研究者关注，在药物递送系统、催化与吸附、蛋白质分离等方面都有广泛应用。MSNs 作为药物载体，可提高药物稳定性、实现药物控释、改善难溶性药物的溶解和生物利用度。不仅如此，MSNs 表面丰富的硅醇基使其易于表面修饰和功能化，可拓展刺激响应性和靶向性等功能，进一步提高药物的有效性和安全性。

本综述旨在总结基于 MSNs 载药系统的优势，介绍其主流合成方法，并重点归纳、阐述其在疾病治疗中的应用，以期为 MSNs 在药物递送方面的研发提供参考。

1　MSNs 载药系统的优势

MSNs 的介孔结构使其具有巨大的比表面积和比孔容，从而加强了载药能力；并且，得益于表面丰富的、易于修饰的硅醇基，通过表面修饰还可使 MSNs 获得靶向性、功能性[1]。

研究[2]显示，MSNs 的孔径大小、孔形态和表面电荷是影响核酸药物吸附和释放的重要参数。孔径 10 ～ 20 nm 的 MSNs，可利用阳离子官能团［如氨基

收稿日期：2023-12-05

作者简介：闫　洁（1997—），女，硕士研究生，专业方向：神经精神药理。

通信作者：顾丰华（1978—），男，副研究员，从事神经精神药理研究。E-mail：279295798@qq.com

丙基三乙氧基硅烷（3-aminopropyltriethoxysilane，APTES）或聚赖氨酸］修饰形成阳离子层以吸附核酸药物，实现对核酸药物的高负载，适用于递送siRNA和miRNA。

表面修饰时大分子会堵塞MSNs的介孔通道，但通过合理的设计，可利用大分子响应内源性或外源性刺激的作用，实现药物的靶向递送，提高药效并减轻不良反应。KUNDU等[3]在MSNs表面修饰聚丙烯酸［poly(acrylic acid)，PAA］和叶酸（folic acid，FA），构建了肿瘤靶向的pH响应性递送系统，并用于负载伞形酮。研究显示，该递送系统具有良好的pH响应性和肿瘤细胞靶向性，能促进药物在肿瘤组织中的吸收并诱导肿瘤细胞凋亡。与游离伞形酮相比，该递送系统在体内外均显示出显著的抗肿瘤效果，且未表现出明显的系统毒性。

此外，细胞对MSNs的摄取效率取决于其尺寸，而MSNs的尺寸高度可控，是其作为载体的重要优势。值得注意的是，不同尺寸和结构的MSNs有不同的理化特性，在体内显示出的生物相容性也不同，在用于药物递送时需重点关注MSNs的生物相容性、体内降解方式和清除率等[4]。

2 MSNs的合成技术

MSNs的合成主要有模板法和溶胶-凝胶法。模板法是制备MSNs的传统方法，能通过调节模板粒径、表面活性剂种类和用量来控制孔径，操作简单，所得产品形貌可控；但明显缺点是需要经煅烧去除模板剂，常用的煅烧条件为550 ℃、6 h，且煅烧温度、时间均有可能影响模板剂的去除效果[5]。溶胶-凝胶法是目前实验室制备MSNs的主要方法，制备体系较成熟，对实验室设备要求较低，所得产物的粒度分布广、分散性好、表面基团易调节[6]。但相比于模板法，溶胶-凝胶法的产量低且成本高，想要提高产量就需扩大反应器容积，然而这会相应导致溶胶体系内部分布不均匀，进而造成分散性下降。因此，该法目前仅限于实验室制备，难以工业放大。

目前MSNs的主要产品包括M41S系列和SBA系列。MCM-41是M41S系列中的典型代表，通常以液晶模板法合成，即在强碱条件下，将十六烷基三甲基溴化铵（hexadecyl trimethyl ammonium bromide，CTAB）溶液与硅酸四乙酯（tetraethyl orthosilicate，TEOS）在80 ℃下反应，再经煅烧处理后得到[7—8]。SBA系列中较常见的是SBA-15、SBA-16等。以SBA-15为例，其合成采用溶胶-凝胶法，将聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷三嵌段共聚物（Pluronic 123，P123）溶于盐酸中，于35 ℃搅拌至溶解，加入三乙氧基硅烷，于35 ℃反应24 h，烘干（90 ℃，过夜），所得白色粉末用盐酸和水洗涤、过滤，烘干（90 ℃，过夜），再置600 ℃烘箱中12 h，以去除P123，即得SBA-15[9]。

改变合成时的工艺参数可改变产物结构。因此，可通过改变工艺条件而获得不同形貌的MSNs，以达到最高的使用效率[10]。表1[11—13]列举了几种热门的MSNs产品，并对比了主要属性。

3 MSNs在药学研究中的应用

3.1 神经退行性疾病

在神经退行性疾病的治疗应用中，MSNs需要重点考虑2个方面：安全性和BBB穿透能力。

当前，关于MSNs对神经系统影响的研究较少，主要原因是其表面丰富的硅醇基团可能引发安全性问题。硅醇基团可与细胞膜组分相互作用，进而导致细胞裂解、死亡。有研究[14]报道，MSNs的表面化学性质对其生物分布和生物相容性有很大影响。但SADEGHNIA等[15]研究显示，MSNs对大鼠肾上腺髓质嗜铬瘤分化细胞株（PC12细胞）的细胞活力

表1 MSNs的类型及其特性

Tab.1 Types and Characteristics of MSNs Products

MSNs类型	名称	模板	平均孔径/nm	孔体积/($m^3 \cdot g^{-1}$)	参考文献
M41S系列	MCM-41	CTAB	2.0～9.0	>1.000	［11］
	MCM-48	CTAB	2.0～4.5	>1.000	
SBA系列	SBA-15	P123	5.6	0.638	［12］
	SNA-16	Pluronic F127	5.6	0.361	
KIT系列	KIT-5	Pluronic F127	4.03	0.790	［13］

和氧化应激标志物无显著影响，说明安全性良好。

BAGHIROV 等[16]研究显示，用 PEG-PEI 共聚物包被 MSNs 可增强细胞摄取。尽管该纳米系统跨细胞单层的运输率较低，但小鼠经尾静脉注射该纳米系统后，可在脑血管中检测到 MSNs，且未见 BBB 损伤。SHEN 等[17]也开发了 1 种 PLA 包裹的 MSNs 系统用于递送白藜芦醇。该系统结合了低密度脂蛋白受体（low-density lipoprotein receptor，LDLR）配体肽，增强了穿越 BBB 的胞吞作用。这也进一步证实了 MSNs 可以作为神经退行性疾病治疗药物的有效载体。

3.2 恶性肿瘤

MSNs 是尺寸可控、易表面功能化的多功能纳米平台，可作为载体用于肿瘤的诊断和治疗[18]。

纳米材料多通过肝脏代谢，会在肝脏中蓄积[19]。由于 EPR 效应，尺寸小于 200 nm 的纳米颗粒会在肿瘤部位蓄积。因此，MSNs 纳米平台具有肝肿瘤被动靶向性。此外，表面修饰靶向配体的 MSNs 也可通过主动靶向作用在肿瘤组织中蓄积[20]，具有治疗、诊断肝肿瘤的潜力。肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）的临床诊断方法主要包括临床特征、诊断影像学和肝活检[21]，但这些方法在 HCC 的早期诊断中效果不佳。因此，大多数 HCC 患者在晚期才被确诊，预后差、死亡率较高。刘桂莲[22]以介孔有机二氧化硅纳米粒子为载体、沸石咪唑酯骨架 -8（zeolitic imidazolate framework-8，ZIF-8）为封孔剂、吲哚菁绿（indocyanine green，ICG）为光敏剂、双氯芬酸（diclofenac acid，DC）为葡萄糖转运蛋白抑制剂，构建了 1 种肿瘤微环境刺激响应性多功能药物递送系统。该纳米递药系统能通过 EPR 效应在肿瘤部位蓄积，并通过内吞作用进入肿瘤细胞中。由于肿瘤组织的 pH 值低于正常组织，纳米材料表面的 ZIF-8 壳层会在该酸性条件下降解，裸露出二硫键与肿瘤细胞内过表达的谷胱甘肽（glutathione，GSH）发生氧化还原反应，使纳米粒裂解，最终释放出 DC 和 ICG，同时实现对肿瘤的荧光成像和治疗作用。杨涵等[23]成功制备了共负载 ICG 和索拉非尼（sorafenib，S）的介孔二氧化硅（mesoporous silica，$mSiO_2$）上转换纳米颗粒（upconversion nanoparticles，UCNP），命名为（ICG+S）@UCNP$mSiO_2$，将 UCNP 的荧光成像作用、ICG 的光热效应及索拉非尼的靶向治疗作用有机结合于该纳米载体中，形成了肝癌诊疗一体化纳米复合体系。研究表明，（ICG+S）@UCNP$mSiO_2$ 表现出优异的荧光稳定性和灵敏的温度响应性，并且显示了良好的生物安全性和肿瘤杀伤效果。

近年来，肿瘤免疫疗法的发展为恶性肿瘤治疗带来了新希望。MSNs 被认为是潜力巨大的、可增强肿瘤免疫治疗效果的纳米载药平台。MSNs 可作为免疫调节支架，在避免伤害正常、健康细胞的同时触发肿瘤细胞免疫周期的激活。MSNs 还能作为疫苗佐剂，用于构建、开发肿瘤疫苗，递送肿瘤抗原和病原体相关分子模式至抗原呈递细胞，然后使 T 细胞启动、增殖、运输、浸润和识别肿瘤细胞[24]。

上述研究证明了 MSNs 用于不同的协同治疗方案以及作为佐剂或疫苗的潜力，未来可成为肿瘤患者新的治疗选择。

3.3 心血管系统疾病

近年来，细胞膜仿生 MSNs 的策略被用于动脉粥样硬化（atherosclerosis，AS）治疗。细胞膜仿生纳米颗粒保留了原细胞膜的生物学特性，不仅可躲避免疫系统的清除，还可提高纳米颗粒的靶向性，减轻不良反应。JIN 等[25]制备了肝素（heptin，HP）修饰的周期性介孔二氧化硅纳米颗粒（periodic mesoporous silica nanoparticles，PMS），能够选择性地去除血液中的低密度脂蛋白胆固醇（low density lipoprotein cholesterol，LDL-C）。在体外试验中，PMS-HP 可选择性地吸附小鼠血浆中的 LDL-C，同时避免干扰血浆蛋白和高密度脂蛋白胆固醇（high density lipoprotein cholesterol，HDL-C）等有益成分。与现有的脂质吸附技术相比，PMS-HP 具有更好的生物相容性。MA 等[26]选择 AS 病灶中巨噬细胞表面高度表达的特异性受体 CD44 作为分子探针的靶标，将能与 CD44 结合的透明质酸（hyaluronic acid，HA）修饰到含有钆（Gd）剂的 MSN 表面，构建了能靶向识别 AS 病灶的磁共振成像纳米探针 HA-Gd_2O_3@MSN，并使用溶血试验和兔动脉硬化

模型等证明了 HA-Gd_2O_3@MSN 的良好生物相容性和靶向性。在研究人员的不懈努力下，MSNs 给药系统在 AS 等心血管疾病的诊断和治疗上将有很大的发展前景，可为 AS 的准确诊断和有效治疗提供更多思路和新的技术手段 [27]。

3.4 糖尿病

有研究 [28] 表明，基于二氧化硅的纳米材料在糖尿病的治疗和诊断中具有潜力。OROVAL 等 [29] 开发了 1 种新的葡萄糖敏感性胰岛素控释系统，使用二氧化硅微球负载异硫氰酸荧光素（fluorescein isothiocyanate，FITC）标记的胰岛素（insulin，Ins），在得到的 FITC-Ins 纳米载体表面修饰了功能化的 1- 丙基 -1*H*- 苯并咪唑基团，并使用环糊精（cyclodextrin，CD）修饰的葡萄糖氧化酶（glucose oxidase，GOx）包合物（CD-GOx）封端。当 GOx 将葡萄糖转化为葡萄糖酸时，会使局部 pH 值降低，导致苯并咪唑基团质子化，从而造成苯并咪唑基团与 CD-GOx 之间的脱离，最终释放药物。该系统中，FITC-Ins 的传递量与葡萄糖浓度有关，可在使用相对少量材料的情况下释放适量的胰岛素，使血糖浓度降至正常水平。总体来说，MSNs 可能在未来设计糖尿病治疗药物的释放系统中开辟新的途径。

3.5 其他

除了上述提及的热门研究方向外，MSNs 在多个研究领域也是研究热点。例如，骨质疏松症是十分常见的骨科类疾病 [30]。LOZANO 等 [31] 研究证明，与游离的多效生长因子（pleiotrophin，PTN）相比，载 PTN 的 MSNs 可显著增加细胞活力、矿化程度以及碱性磷酸酶和 Runt 相关转录因子 2（Runt-related transcription factor 2，Runx2）的表达量，促进 MC3T3-E1 小鼠前成骨细胞和人骨髓间充质干细胞（human bone marrow mesenchymal stem cells，hMSCs）的分化，是一种改善骨再生和骨质疏松的可能治疗方法。

MSNs 在口腔修复材料中的应用同样潜力很大。包被生物活性玻璃的二氧化硅微球可诱导牙本质小管闭塞和再矿化，从而治疗牙本质过敏并预防龋齿发生。此外，MSNs 还可以作为共递送平台，负载氯己定（chlorhexidin，CHX）的纳米银修饰的 MSNs（Ag-MSNs@CHX）已被证明能发挥更有效的抗生物膜作用，并显著降低 CHX 对口腔上皮细胞的毒性 [32]。

雄激素源性脱发（androgenic alopecia，AGA）是常见的脱发原因之一。ZHANG 等 [33] 制备了负载槲皮素的铜 / 锌双掺杂 MSNs 的纳米复合微针贴片，可用于 AGA 的联合疗法。该微针穿透皮肤后会逐渐溶解，释放出槲皮素、铜离子和锌离子，协同促进毛囊干细胞的血管生成和活化，以此促进毛发再生。

4 MSNs 的代谢与降解

虽然 MSNs 已在上述研究实例中展现出巨大的发展前景，但也有研究 [34] 报道 MSNs 的缓慢生物降解性可能引发严重的颗粒生物累积，产生生物安全性问题。MSNs 在代谢过程中遵循 2 个主要途径：尿排泄，以及肝胆和粪便排泄；其降解速率又取决于两方面参数：颗粒特性（表面积、粒径、孔径、形貌、缩合度、亲疏水性、表面官能团等）和降解介质特性（蛋白质存在与否、相应浓度等）。粒径超过 6 nm 或含有重金属的纳米颗粒可被肝脏和脾脏迅速清除；小尺寸（<5.5 nm）纳米颗粒会被泌尿系统快速代谢。颗粒的形状会影响它们在体内的动力学和降解速率，通常短棒形 MSNs 的清除速度慢于长棒形 MSNs。MSNs 表面不同的官能团也会影响降解速率 [35]。因此，纳米粒子在体内的停留时间可通过控制其颗粒特性来调节，以利于 MSNs 在临床治疗中的应用。

5 总结与展望

本文综述了 MSNs 在药学研究领域中的应用。MSNs 作为新兴的纳米颗粒，具有优异的载药能力、高度可调的尺寸、良好的生物相容性、可控的降解时间，使其在实现药物缓控释、联合治疗以及精准治疗等方面表现出巨大的潜力。但考虑到 MSNs 多变的特性，当前对其毒性的研究尚不充分，除动物安全性试验外，还需进行人体安全性试验，以确保 MSNs 应用于临床的安全性。

参考文献：

[1] ALYASSIN Y, SAYED E G, MEHTA P, *et al*. Application

of mesoporous silica nanoparticles as drug delivery carriers for chemotherapeutic agents [J]. *Drug Discov Today*, 2020, **25**(8): 1513-1520.

[2] HADDICK L, ZHANG W, REINHARD S, *et al*. Particle-size-dependent delivery of antitumoral mirna using targeted mesoporous silica nanoparticles [J]. *Pharmaceutics*, 2020, **12**(6): 505.

[3] KUNDU M, CHATTERJEE S, GHOSH N, *et al*. Tumor targeted delivery of umbelliferone via a smart mesoporous silica nanoparticles controlled-release drug delivery system for increased anticancer efficiency [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, **116**: 111239.

[4] MANZANO M, VALLET-REGÍ M. Mesoporous silica nanoparticles for drug delivery [J]. *Adv Funct Mater*, 2019, **30**(2): 1902634.

[5] 马傲雪, 曾丹林, 黄　刚, 等. 二氧化硅空心微球的制备及应用研究进展 [J/OL]. 化工新型材料, 2024, **52**(8): 46-50.

[6] 赵文超, 杨润泽, 肖沛文, 等. 二氧化硅微球制备方法研究进展 [J]. 功能材料, 2024, **55**(5): 5038-5046.

[7] LI Q P, ZHOU Y. Brief history, preparation method, and biological application of mesoporous silica molecular sieves: a narrative review [J]. *Molecules*, 2023, **28**(5): 2013.

[8] XU B L, LI S S, SHI R, *et al*. Multifunctional mesoporous silica nanoparticles for biomedical applications [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, **8**(1): 435.

[9] ZAUŠKA Ľ, BEŇOVÁ E, URBANOVÁ M, *et al*. Adsorption and release properties of drug delivery system naproxen-SBA-15: effect of surface polarity, sodium/acid drug form and pH [J]. *J Funct Biomater*, 2022, **13**(4): 275.

[10] 杨　康, 曾　舒, 张　怡, 等. 二氧化硅表观形貌对聚丙烯/二氧化硅复合材料性能的影响 [J]. 塑料工业, 2023, **51**(11): 63-68.

[11] KUMAR D, SCHUMACHER K, DU FRESNE VON HOHENESCHE C, *et al*. MCM-41, MCM-48 and related mesoporous adsorbents: their synthesis and characterisation [J]. *Colloids Surf A*, 2001, **187/188**: 109-116.

[12] ESPERANZA ADROVER M, PEDERNERA M, BONNE M, *et al*. Synthesis and characterization of mesoporous SBA-15 and SBA-16 as carriers to improve albendazole dissolution rate [J]. *Saudi Pharm J*, 2020, **28**(1): 15-24.

[13] JAVAD KALBASI R, ZIRAKBASH A. Synthesis, characterization and drug release studies of poly(2-hydroxyethyl methacrylate)/KIT-5 nanocomposite as an innovative organic–inorganic hybrid carrier system [J]. *RSC Adv*, 2015, **5**(16): 12463-12471.

[14] NARAYAN R, NAYAK U Y, RAICHUR A M, *et al*. Mesoporous silica nanoparticles: a comprehensive review on synthesis and recent advances [J]. *Pharmaceutics*, 2018, **10**(3): 118.

[15] SADEGHNIA H R, ZOLJALALI N, HANAFI-BOJD M Y, *et al*. Effect of mesoporous silica nanoparticles on cell viability and markers of oxidative stress [J]. *Toxicol Mech Methods*, 2015, **25**(6): 433-439.

[16] BAGHIROV H, KARAMAN D, VIITALA T, *et al*. Feasibility study of the permeability and uptake of mesoporous silica nanoparticles across the blood-brain barrier [J]. *PLoS One*, 2016, **11**(8): e0160705.

[17] SHEN Y, CAO B, SNYDER N R, *et al*. ROS responsive resveratrol delivery from LDLR peptide conjugated PLA-coated mesoporous silica nanoparticles across the blood-brain barrier [J]. *J Nanobiotechnology*, 2018, **16**(1): 13.

[18] LI T T, SHI S X, GOEL S, *et al*. Recent advancements in mesoporous silica nanoparticles towards therapeutic applications for cancer [J]. *Acta Biomater*, 2019, **89**: 1-13.

[19] CHEN Z Y, WAN L H, YUAN Y, *et al*. pH/GSH-dual-sensitive hollow mesoporous silica nanoparticle-based drug delivery system for targeted cancer therapy [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2020, **6**(26): 3375-3387.

[20] LI Z L, HAN J, YU L D, *et al*. Synergistic sonodynamic/chemotherapeutic suppression of hepatocellular carcinoma by targeted biodegradable mesoporous nanosonosensitizers [J]. *Adv Funct Mater*, 2018, **28**(26): 1800145.

[21] PENG X Q, LIN G, ZENG Y, *et al*. Mesoporous silica nanoparticle-based imaging agents for hepatocellular carcinoma detection [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, **9**: 749381.

[22] 刘桂莲. 多功能介孔二氧化硅纳米探针在成像介导肿瘤治疗中的应用初探 [D]. 桂林: 广西师范大学硕士学位论文, 2022.

[23] 杨　涵, 陈星濛, 高俊潇, 等. 上转换介孔二氧化硅多功能肝癌诊疗纳米复合体系的构建 [J]. 生物医学工程研究, 2019, **38**(1): 1-6.

[24] ESCRICHE-NAVARRO B, ESCUDERO A, LUCENA-SÁNCHEZ E, *et al*. Mesoporous silica materials as an emerging tool for cancer immunotherapy [J]. *Adv Sci*, 2022, **9**(26): e2200756.

[25] JIN H, LU W B, ZHANG Y H, *et al*. Functionalized periodic mesoporous silica nanoparticles for inhibiting the

progression of atherosclerosis by targeting low-density lipoprotein cholesterol [J]. *Pharmaceutics*, 2024, **16**(1): 74.

[26] MA R F, HAO L G, CHENG J N, *et al*. Hyaluronic acid-modified mesoporous silica nanoprobes for target identification of atherosclerosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, **702**: 149627.

[27] SHA X, DAI Y, SONG X X, *et al*. The opportunities and challenges of silica nanomaterial for atherosclerosis [J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, **16**: 701-714.

[28] MARINHEIRO D, MARTEL F, FERREIRA B J M L, *et al*. Silica-based nanomaterials for diabetes mellitus T reatment [J]. *Bioengineering* (Basel), 2022, **10**(1): 40.

[29] OROVAL M, DÍEZ P, AZNAR E, *et al*. Self-regulated glucose-sensitive neoglycoenzyme-capped mesoporous silica nanoparticles for insulin delivery [J]. *Chemistry*, 2017, **23**(6): 1353-1360.

[30] REID I R, BILLINGTON E O. Drug therapy for osteoporosis in older adults [J]. *Lancet*, 2022, **399**(10329): 1080-1092.

[31] LOZANO D, LEIVA B, GÓMEZ-ESCALONILLA I S, *et al*. Pleiotrophin-loaded mesoporous silica nanoparticles as a possible treatment for osteoporosis [J]. *Pharmaceutics*, 2023, **15**(2): 658.

[32] FANG L X, ZHOU H X, CHENG L, *et al*. The application of mesoporous silica nanoparticles as a drug delivery vehicle in oral disease treatment [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, **13**: 1124411.

[33] ZHANG Z Z W B, LI W B, CHANG D, *et al*. A combination therapy for androgenic alopecia based on quercetin and zinc/copper dual-doped mesoporous silica nanocomposite microneedle patch [J]. *Bioact Mater*, 2022, **24**: 81-95.

[34] ZHANG Y L, LIN X, CHEN X X, *et al*. Strategies to regulate the degradation and clearance of mesoporous silica nanoparticles: a review [J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, **19**: 5859-5878.

[35] YANG G B, PHUA S Z F, BINDRA A K, *et al*. Degradability and clearance of inorganic nanoparticles for biomedical applications [J]. *Adv Mater*, 2019, **31**(10): e1805730.

（上接第 1618 页）

[9] 吴雪伶, 赵 翔, 孟淑芳. CAR-T 细胞治疗产品中复制型病毒的风险分析及控制 [J]. 中国药事, 2018, **32**(7): 879-885.

[10] 颜若曦. 生物制品生产设备检查要点探析 [J]. 现代药物与临床, 2024, **39**(2): 497-502.

[11] 颜若曦. 液体除菌过滤技术检查要点探析 [J]. 中国医药导刊, 2022, **24**(6): 613-617.

[12] 翟铁伟, 颜若曦, 王立杰. 工艺验证检查缺陷分析 [J]. 中国药物评价, 2021, **38**(5): 380-382.

[13] 王 雪, 马岩松, 韦 薇, 等. 自体 CAR-T 类治疗产品产能研究关注点浅析 [J]. 中国新药杂志, 2023, **32**(24): 2447-2451.

[14] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 药品 GMP 指南：无菌制剂下册 [M]. 第 2 版. 北京 : 中国医药科技出版社, 2023.

[15] 颜若曦. 无菌工艺模拟试验中常见问题和检查要点分析研究 [J]. 现代药物与临床, 2022, 9(9): 2135-2141.

[16] 国家药品监督管理局. 无菌工艺模拟试验指南（无菌制剂）[EB/OL]. (2018-7-31)[2024-08-01]. https://www. nmpa. gov. cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20180911170301439. html.

[17] 颜若曦. 无菌药品污染控制策略要点探析 [J]. 医药导报, 2023, **42**(9): 1424-1429.

[18] PDA. Technical report No.62: recommended practices for manual aseptic processes [EB/OL]. [2024-08-01]. https://www. pda. org/bookstore/product-detail/2007-tr-62-manual-aseptic-processes.

[19] 颜若曦. 药品生产洁净环境监测要点的研究与分析 [J]. 中国医药工业杂志, 2023, **54**(10): 1510-1516.

[20] 颜若曦. 药品生产企业质量保证系统要点分析 [J]. 医药导报, 2022, **41**(1): 132-135.