

分类号: TB3

学号: 20212007062

密级: 内部1年

单位代码: 10759

# 石河子大学

## 硕士学位论文



### 二氧化硅基刺激响应型药物递送系统 的构筑及性能研究

学位申请人	裘银伟
指导教师	李永生 教授 杨盛超 教授
申请学位门类级别	工学硕士
学科、专业名称	化学工程与技术
研究方向	生物医药材料
所在学院	化学化工学院

中国·新疆·石河子

2024年6月

分类号: TB3  
学号: 20212007062

密级: 内部一年  
单位代码: 10759

# 石河子大学

## 硕士学位论文



### 二氧化硅基刺激响应型药物递送系统 的构筑及性能研究

学位申请人	裘银伟
指导教师	李永生 教授 杨盛超 教授
申请学位门类级别	工学硕士
学科、专业名称	化学工程与技术
研究方向	生物医药材料
所在学院	化学化工学院

中国·新疆·石河子

2024年6月

**Construction and performance study of silica-based stimuli-responsive  
drug delivery system**

A Dissertation Submitted to

**Shihezi University**

In Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of

**Master of Engineering**

By

**Qiu Yinwei**

**(Chemical Engineering and Technology)**

Dissertation Supervisor: **Prof. Li Yongsheng**

**Prof. Yang Shengchao**

June, 2024

# 石河子大学学位论文独创性声明及使用授权声明

## 学位论文独创性声明

本人所提交的学位论文是在我导师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含其他个人已经发表或撰写过的研究成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中作了明确的说明并表示谢意。

研究生签名：蔡银伟

时间：2024年5月15日

## 使用授权声明

本人完全了解石河子大学有关保留、使用学位论文的规定，学校有权保留学位论文并向国家主管部门或指定机构送交论文的电子版和纸质版。有权将学位论文在学校图书馆保存并允许被查阅。有权自行或许可他人将学位论文编入有关数据库提供检索服务。有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

研究生签名：蔡银伟

时间：2024年5月15日

导师签名：杨盛超

时间：2024年5月15日

## 摘要

癌症已成为全球重大的公共卫生问题。近年来，纳米医学在肿瘤治疗中的应用备受关注，其中介孔二氧化硅纳米材料（MSN）具有可调节的尺寸和形态、高比表面积、良好的生物相容性和易于表面修饰等特性，被视为潜在的药物递送载体。而癌症治疗中的主要挑战之一是提高药物疗效的同时降低其对正常组织的毒副作用，刺激性响应药物递送系统可以响应周边微环境，以可控的方式在靶点按需释放药物，克服传统癌症治疗中的局限性。本文通过设计不同响应类型的药物递送系统，利用肿瘤微环境的特性及外源刺激，提高癌症治疗的效果和安全性。具体的研究内容如下：

### （1）具有 ROS、pH 和温度多重刺激性响应的纳米粒子的构筑及性能研究

为提升对抗癌药物的精确和可控释放，同时最大限度地减少不良反应，通过瞬时纳米沉淀法（FNP）合成了高比表面积的介孔二氧化硅纳米粒子（ $1448.75 \text{ m}^2/\text{g}$ ），并进行官能团的修饰和聚合物壳层的包裹，设计了一种能感知和响应多种肿瘤微环境刺激（ROS、pH 和温度）的药物递送系统：(H)MSN-TK@P(CMCS-co-NIPAM/AM)。该系统展现出优异的载药效率（37.75%），在正常环境条件下基本不释放药物（0.96%），而在多种刺激条件下对药物的释放率可达 58.33%，实现了对药物的可控释放，同时可以保持良好的生物相容性和对癌细胞较高的杀伤效率。

### （2）具有叶酸靶向和 $\text{H}_2\text{O}_2$ 响应驱动的中空棒状纳米马达的构筑及性能研究

为提升纳米药物载体的主动性和选择性，通过模板法合成了中空棒状介孔二氧化硅纳米粒子（HRMSN，长径比为 2.5），并进行过氧化氢酶的修饰和叶酸的连接，设计了一种可以响应肿瘤微环境、具有靶向效果的纳米马达药物递送系统：HRMSN-Catalase-FA。相比于常规的 MSN，HRMSN 展现出更高的载药率（31.92%）和更易细胞内化的特性，该系统可进行自主运动，在  $\text{H}_2\text{O}_2$ （1.5 wt%）存在的条件下其平均运动速率约为  $4 \mu\text{m}/\text{s}$ 。并且由于 FA 的靶向作用，纳米粒子中药物对癌细胞的半致死浓度（ $\text{IC}_{50}$ ）可从  $10.86 \mu\text{g}/\text{mL}$  降低至  $6.08 \mu\text{g}/\text{mL}$ ，降低了对正常细胞的毒副作用。

### （3）具有光热效应和 Urea 响应驱动的不对称纳米马达的构筑及性能研究

为克服单一的治疗手段对癌症的疗效作用不明显，存在药物耐药性的问题，通过调控原料比例，利用 FNP 合成了不对称结构的介孔二氧化硅纳米颗粒（AMSN），随后包裹聚多巴胺并通过戊二醛的共价作用连接脲酶，设计了一种光热辅助协同治疗癌症的纳米马达药物递送系统：AMSN@PDA-Urease。该系统在 100 mM 尿素浓度下，其平均运动速率约为  $2.2 \mu\text{m}/\text{s}$ 。在近红外光照射下，溶液温度在 20 min 时可升至  $44.9^\circ\text{C}$ ，具有显著的光热效果，可进一步增强纳米马达的运动速率和药物释放率（50.64%），同时纳米粒子中药物对癌细胞的  $\text{IC}_{50}$  值也从  $8.53 \mu\text{g}/\text{mL}$  降低至  $4.78 \mu\text{g}/\text{mL}$ ，进一步提升了对癌细胞的杀伤效率。

**关键词：**介孔二氧化硅；瞬时纳米沉淀法；多重刺激响应；纳米马达；药物递送系统

## Abstract

Cancer has become a major global public health issue. In recent years, the application of nanomedicine in tumor treatment has attracted much attention, among which mesoporous silica nanomaterials (MSN) have adjustable size and morphology, high specific surface area, good biocompatibility, and easy surface modification, and are considered as potential drug delivery carriers. One of the main challenges in cancer treatment is to improve drug efficacy while reducing its toxic side effects on normal tissues. Stimuli-responsive drug delivery systems can respond to the surrounding microenvironment and release drugs on demand at the target in a controllable manner, overcoming the limitations of traditional cancer treatment. In this thesis, the drug delivery systems with different response types were designed to take advantage of the characteristics of the tumor microenvironment and exogenous stimuli to improve the efficacy and safety of cancer therapy. The specific research contents are as follows:

(1) Construction and performance study of nanoparticles with multiple stimulatory responses of ROS, pH and temperature

To improve the precise and controllable release of anti-cancer drugs while minimizing adverse reactions, mesoporous silica nanoparticles with high specific surface area (1448.75 m<sup>2</sup>/g) were synthesized by Flash nanoprecipitation (FNP), and functional groups were modified and polymer shells were encapsulated to design the drug delivery system that can perceive and respond to various tumor microenvironment stimuli (ROS, pH, and temperature): (H)MSN-TK@P(CMCS-co-NIPAM/AM). The system exhibited excellent drug loading efficiency (37.75%), with almost no drug release under normal environmental conditions (0.96%). However, under various stimulation conditions, the drug release rate could reach 58.33%, achieving controllable drug release while maintaining good biocompatibility and high killing efficiency against cancer cells.

(2) Construction and performance study of hollow rod-shaped nanomotors driven by folate targeting and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> response

To enhance the proactivity and selectivity of nanomedicine carriers, hollow rod-shaped mesoporous silica nanoparticles (with a length to diameter ratio of 2.5) were synthesized using the template method, and modified with catalase and linked with folate. The nanomotor drug delivery system, HRMSN-Catalase-FA, was designed to respond to the tumor microenvironment and had targeted effects. Compared to conventional MSN, HRMSN exhibited the higher drug loading rate (31.92%) and easier internalization characteristics. The system could perform autonomous movement, with an average movement rate of about 4 μm/s in the presence of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1.5 wt%). And due to the targeting effect of FA, the half lethal concentration (IC<sub>50</sub>) of

drugs in nanoparticles against cancer cells ranged from 10.86  $\mu\text{g/mL}$  to 6.08  $\mu\text{g/mL}$  and reduced the toxic side effects on normal cells.

(3) Construction and performance study of asymmetric nanomotors driven by photothermal effect and urea response

To overcome the problem of poor therapeutic effect of a single treatment method on cancer and drug resistance, asymmetric mesoporous silica nanoparticles (AMSN) were synthesized using FNP by adjusting the proportion of raw materials. Then, polydopamine was encapsulated and connected to urease through the covalent action of glutaraldehyde. The nanomotor drug delivery system for photothermal assisted synergistic treatment of cancer was designed: AMSN@PDA-Urease. At the concentration of 100 mM urea, the average movement rate of the system was approximately 2.2  $\mu\text{m/s}$ . Under near-infrared light irradiation, the solution temperature rose to 44.9°C at 20 minutes, showing the significant photothermal effect, which could further enhance the movement rate and drug release rate of the nanomotor (50.64%). At the same time, the  $\text{IC}_{50}$  value of the drug in the nanoparticles on cancer cells also reduced from 8.53  $\mu\text{g/mL}$  to 4.78  $\mu\text{g/mL}$  and further enhanced the killing efficiency against cancer cells.

**Key words:** Mesoporous silica; Flash nanoprecipitation; Multiple stimulus response; Nanomotor; Drug delivery system

# 目录

摘要.....	I
<b>Abstract</b> .....	II
第 1 章 绪论.....	1
1.1 引言.....	1
1.2 常见载药纳米粒子.....	2
1.2.1 脂质纳米粒子.....	2
1.2.2 聚合物纳米粒子.....	2
1.2.3 无机纳米粒子.....	3
1.3 介孔二氧化硅的合成方法.....	4
1.3.1 蒸发诱导自组装.....	4
1.3.2 电化学辅助溶胶-凝胶法.....	5
1.3.3 微波辅助方法.....	5
1.3.4 淬灭方法.....	6
1.3.5 瞬时纳米沉淀法.....	6
1.3.6 超声辅助方法.....	7
1.3.7 生物合成法.....	7
1.4 刺激响应型药物递送系统类型.....	8
1.4.1 pH 响应递送系统.....	8
1.4.2 氧化还原反应响应递送系统.....	9
1.4.3 酶响应递送系统.....	10
1.4.4 光响应递送系统.....	11
1.4.5 其他刺激响应递送系统.....	12
1.5 自驱动微纳米马达.....	12
1.5.1 气泡驱动.....	13
1.5.2 自热泳驱动.....	13
1.5.3 超声驱动.....	14
1.6 选题依据及研究内容.....	15
1.6.1 研究目的.....	15
1.6.2 技术路线图.....	15
1.6.3 研究内容.....	16
第 2 章 实验药品与仪器.....	17

2.1 实验药品 .....	17
2.2 实验仪器 .....	19
第 3 章 具有 ROS、pH 和温度多重刺激性响应的纳米粒子的构筑及性能研究 .....	20
3.1 前言 .....	20
3.2 实验部分 .....	21
3.2.1 MSN 的制备 .....	21
3.2.2 MSN-TK 的制备 .....	22
3.2.3 MSN-TK@P(CMCS-co-NIPAM/AM)的制备 .....	22
3.2.4 纳米粒子的结构表征 .....	22
3.2.5 纳米粒子的药物负载实验 .....	23
3.2.6 纳米粒子的溶血测试 .....	23
3.2.7 (H)MSN-TK@P(CMCS-co-NIPAM/AM)-DOX 的药物释放实验 .....	24
3.2.8 细胞对 MSN-TK@P(CMCS-co-NIPAM/AM)-DOX 的摄取实验 .....	24
3.2.9 细胞毒性实验 .....	25
3.3 结果与讨论 .....	25
3.3.1 纳米粒子的结构表征 .....	25
3.3.2 纳米粒子的载药性能分析 .....	30
3.3.3 (H)MSN-TK@P(CMCS-co-NIPAM/AM)-DOX 的释药性能分析 .....	31
3.3.4 纳米粒子的生物相容性和细胞实验分析 .....	33
3.4 本章小结 .....	34
第 4 章 具有叶酸靶向和 H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 响应驱动的中空棒状纳米马达的构筑及性能研究 .....	35
4.1 前言 .....	35
4.2 实验部分 .....	37
4.2.1 中空 MSN 的制备 .....	37
4.2.2 中空 MSN-Catalase 的制备 .....	37
4.2.3 中空 MSN-Catalase-FA 的制备 .....	38
4.2.4 纳米粒子的结构表征 .....	38
4.2.5 HRMSN-Catalase-FA 的运动轨迹分析实验 .....	38
4.2.6 HRMSN-Catalase-FA 的药物负载实验 .....	39
4.2.7 纳米粒子的溶血测试 .....	39
4.2.8 HRMSN-Catalase-FA-DOX 的药物释放实验 .....	39
4.2.9 细胞对纳米粒子的摄取实验 .....	39
4.2.10 细胞毒性实验 .....	39
4.3 结果与讨论 .....	40
4.3.1 纳米粒子的结构表征 .....	40

4.3.2 HRMSN-Catalase-FA 的运动性能分析.....	44
4.3.3 HRMSN-Catalase-FA-DOX 的释药性能分析.....	45
4.3.4 纳米粒子的生物相容性和细胞实验分析.....	46
4.4 本章小结.....	51
第 5 章 具有光热效应和 Urea 响应驱动的不对称纳米马达的构筑及性能研究.....	52
5.1 前言.....	52
5.2 实验部分.....	54
5.2.1 AMSN 的制备.....	54
5.2.2 AMSN@PDA 的制备.....	54
5.2.3 AMSN@PDA-Urease 的制备.....	54
5.2.4 纳米粒子的结构表征.....	54
5.2.5 AMSN@PDA-Urease 光热性能的测试.....	54
5.2.6 AMSN@PDA-Urease 的运动轨迹分析实验.....	55
5.2.7 AMSN@PDA-Urease 的药物负载实验.....	55
5.2.8 纳米粒子的溶血测试.....	55
5.2.9 AMSN@PDA-Urease-DOX 的药物释放实验.....	55
5.2.10 细胞对纳米粒子的摄取实验.....	55
5.2.11 细胞毒性实验.....	55
5.3 结果与讨论.....	56
5.3.1 纳米粒子的结构表征.....	56
5.3.2 AMSN@PDA-Urease 的光热性能分析.....	60
5.3.3 AMSN@PDA-Urease 的运动性能分析.....	62
5.3.4 AMSN@PDA-Urease-DOX 的释药性能分析.....	64
5.3.5 纳米粒子的生物相容性和细胞实验分析.....	64
5.4 本章小结.....	68
第 6 章 结论与展望.....	69
6.1 结论.....	69
6.2 展望.....	70
参考文献.....	71
致谢.....	81
作者简介.....	82

## 第 1 章 绪论

### 1.1 引言

众所周知，癌症已经严重危害人类的生命健康和财产安全，虽然纳米医学中研发的纳米药物，已经成为治疗癌症中的一项有效措施<sup>[1]</sup>，其在改善疗效和安全性方面表现出明显的优势。但在实际的临床治疗中，化疗依旧是目前癌症治愈过程中最常见的手段之一<sup>[2-4]</sup>，抗癌药物所起到的治疗效果仍然很差，因为其缺乏对癌细胞特异性的靶向能力，容易被血液循环所清除，药物很难达到病变部位，以及载体本身具有严重的毒副作用等问题阻碍了癌症的治疗效果<sup>[5]</sup>。解决这些问题的一种有希望的方法就是探究一种合适的药物载体，在保证载体本身低毒性的同时，能够高效负载抗癌药物，响应肿瘤微环境，并且利用内、外源刺激释放药物，提升靶向能力和癌症的治疗效果，降低对正常组织细胞的额外毒副作用。经过几年的研究与发展，纳米粒子（NPs）已经被证实具有巨大的潜在应用价值<sup>[6,7]</sup>。

NPs 能够有效包裹一些溶解度低的抗癌药物，并且提升其稳定性能，使其更容易被细胞摄取，从而提升跨膜运输的效果，延长在血液循环中的时间，进一步提高安全性和对病灶部位的治疗效果<sup>[8,9]</sup>。出于这些因素，研究人员开展了一系列针对 NPs 的研究，如图 1-1 所示，在药物递送、基因编码和调节免疫系统等领域都取得了不错的进展<sup>[10,11]</sup>。

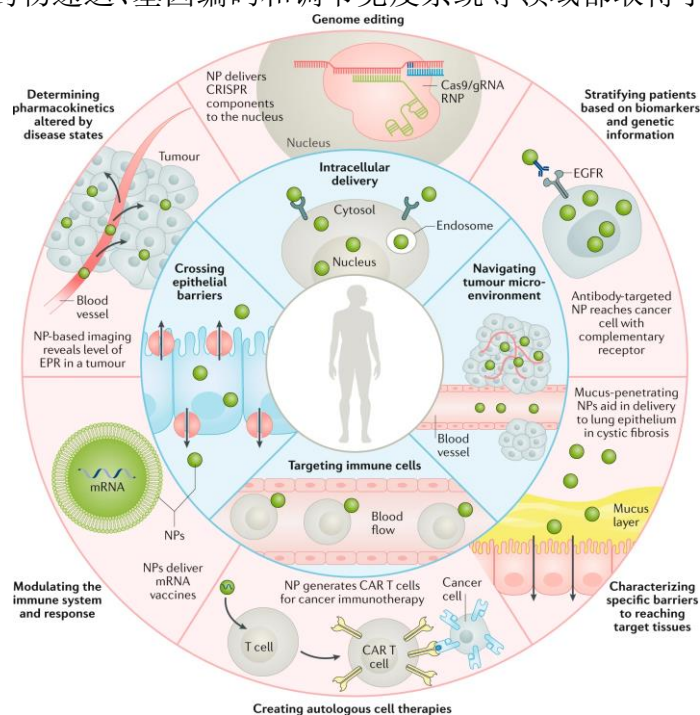


图 1-1 NPs 在生物医学方面的应用<sup>[11]</sup>

Figure 1-1 The application of NPs in biomedical fields <sup>[11]</sup>

## 1.2 常见载药纳米粒子

如图 1-2 所示，常见的载药纳米粒子主要分为脂质纳米粒子、聚合物纳米粒子以及无机纳米粒子。

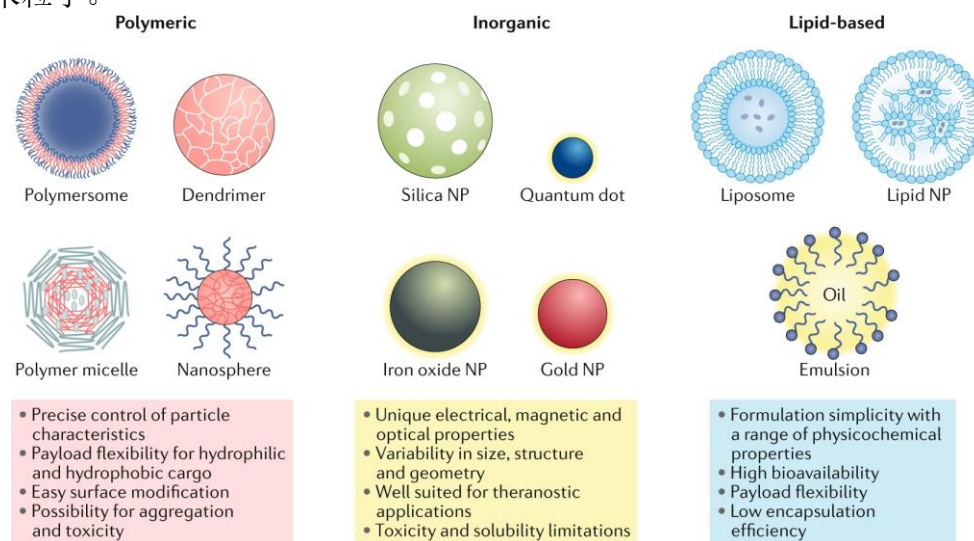


图 1-2 NPs 的常见分类<sup>[11]</sup>

Figure 1-2 Common classification of NPs<sup>[11]</sup>

### 1.2.1 脂质纳米粒子

脂质 NPs 合成途径及合成原料相对简单，基本上通过自组装形成，因此它具有各种结构形态，其中最典型的形态是一种球形结构，其至少含有一个脂质双分子层，形成的内部空腔可以用来装载药物。同时脂质 NPs 具有优异的生物相容性，不会引起明显的免疫反应，以及微小的尺寸和表面性质的可调性，使其成为一种可行的药物递送载体<sup>[12,13]</sup>。由于这些原因，脂质 NPs 是美国食品药品监督管理局（FDA）批准的最常见的一类纳米药物材料<sup>[14]</sup>。但脂质 NPs 的稳定性容易受到各种环境因素的影响（温度、pH 和离子强度等），且存在无法装载一些大分子类药物以及容易被人体的血液循环所清除的劣势，一定程度上限制了其在药物递送系统中的发展。

### 1.2.2 聚合物纳米粒子

聚合物 NPs 是一种通过合成天然或合成材料来制备的纳米级载体，因此也可以通过适当控制原材料来降低聚合物 NPs 本身的毒性问题，同时还可以调节其组成和表面性质，引入靶向配体或者功能基团，实现其多功能化的特性<sup>[15]</sup>。同时聚合物 NPs 是一种灵活的药物递送载体，既可以将药物在合成过程中封装在 NPs 的核心之处，也可以通过化学偶联与 NPs 的表面相连接。并且对各种不同类型的药物能够进行有效负载，包括但不

限于亲水和疏水的化合物，一些大分子量的药物（疫苗和蛋白质等）<sup>[16-19]</sup>。但某些聚合物 NPs 的合成制备过程比较复杂且成本较高，无法控制特定的反应条件，极大的影响了其大规模生产和应用<sup>[20,21]</sup>。

### 1.2.3 无机纳米粒子

无机 NPs（金、二氧化硅等）可以通过调节其形状、大小和表面性质来实现对药物的负载和释放，从而提高药物的利用度和靶向性。此外，由于一些无机材料具有优异的光学、磁性或热性能等，它们还可以用于生物成像、热疗和磁共振成像等诊断和治疗应用，在药物递送领域发挥着重要的作用<sup>[22]</sup>。无机 NPs 还填补了部分有机材料不稳定的缺陷，然而大部分无机 NPs 普遍存在着溶解度低及毒性的问题，限制了其在药物递送系统及临床方面的应用<sup>[23,24]</sup>。

在这种情况下，结构尺寸小于 500 nm 的介孔二氧化硅纳米颗粒（MSN）为多用途药物递送应用提供了卓越的性能。它们可以通过化学官能团化进一步修饰，增强表面功能化能力，并具有更好的孔隙度来承载药物，而不会对二氧化硅框架产生任何干扰<sup>[25,26]</sup>。并且 MSN 已被 FDA 授予“公认安全（GRAS）”的地位，在疾病治疗过程中，被认为是当今时代最适合用于临床应用的纳米平台<sup>[27]</sup>。图 1-3 举例说明了 MSN 在给药研究中的各种益处、特性和生物学应用，总之 MSN 平台具有很大的灵活性和功能化能力，可用于靶向和控释药物递送<sup>[28,29]</sup>。

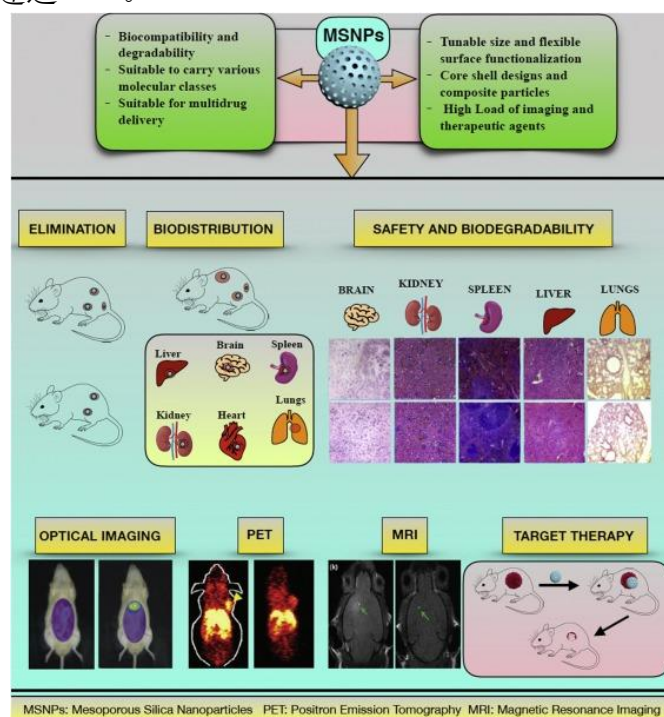


图 1-3 MSN 在生物学应用中的分类、特性和应用<sup>[30]</sup>

Figure 1-3 Classification, characteristics, and applications of MSN in biological applications<sup>[30]</sup>

### 1.3 介孔二氧化硅的合成方法

1968年, Stober 率先合成了球形单分散微米级二氧化硅颗粒<sup>[31]</sup>, 自此许多研究人员通过改变反应条件来改进他的工艺, 以获得稳定的、单分散的、有序的纳米级二氧化硅颗粒<sup>[32,33]</sup>。目前 MSN 常见的合成原理如图 1-4 所示, 十六烷基三甲基溴化铵 (CTAB) 球形胶束在临界胶束浓度(CMC)处形成, 加入酸/碱催化剂后滴入正硅酸四乙酯 (TEOS), TEOS 水解生成原位二氧化硅单体。这些单体在胶束上凝聚, 硅胶单体进一步在胶束上共凝聚形成致密的 Si-O-Si 网络, 去除胶束模板后, 得到称为 MSN 的多孔纳米结构。

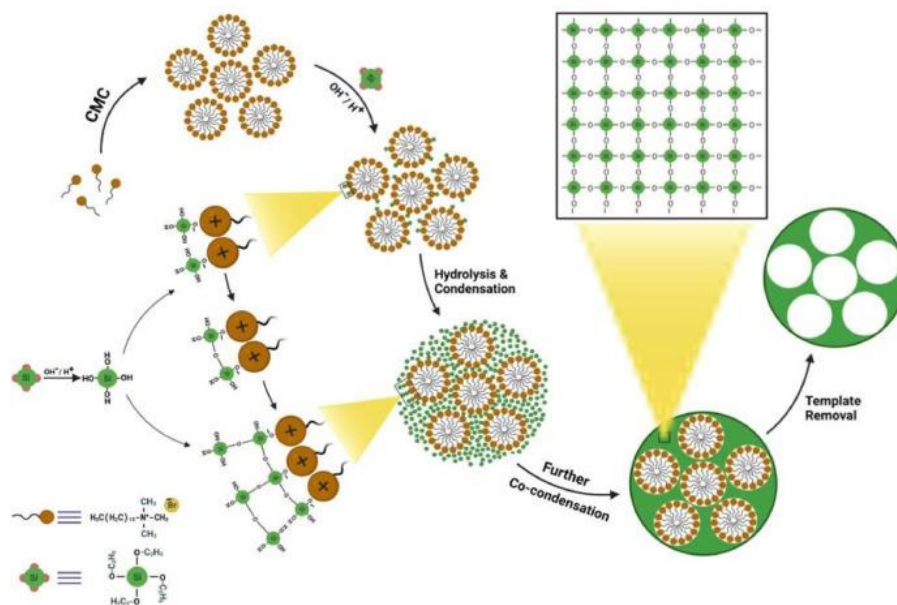


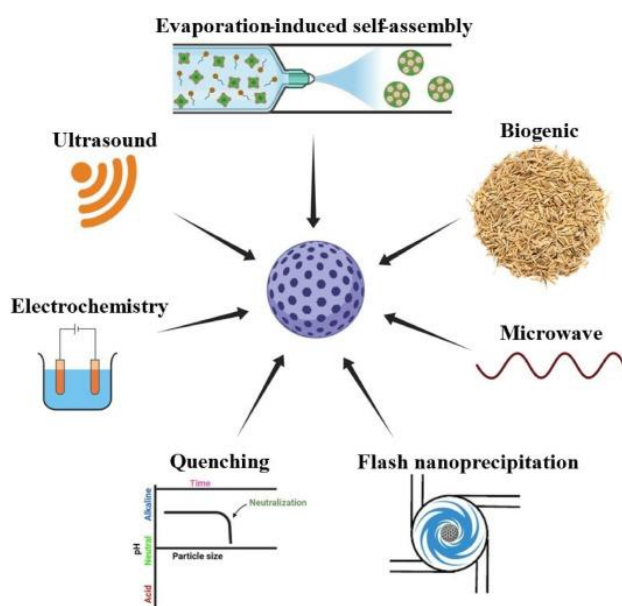
图 1-4 MSN 的合成示意图<sup>[34]</sup>

Figure 1-4 Schematic diagram of MSN synthesis<sup>[34]</sup>

如图 1-5 所示, 常见的 MSN 合成方法有蒸发诱导自组装、电化学辅助溶胶-凝胶法、微波辅助方法、淬火方法、瞬时纳米沉淀法、超声辅助方法和生物合成法。

#### 1.3.1 蒸发诱导自组装

蒸发诱导自组装 (EISA) 是一种由于溶剂蒸发而使所有反应物在液-气界面发生浓度变化的技术<sup>[35]</sup>。将模板剂、二氧化硅前驱体与催化剂在乙醇/水组成的溶剂中混合制备前驱体溶液, 利用气溶胶发生器形成单分散的液滴, 通过改变孔大小来控制液滴的大小。然后溶剂被蒸发, 同时改变蒸发温度, 使胶束的形成和二氧化硅-表面活性剂的共组装同时发生, 进一步形成液晶中间相, 并向液滴核心方向呈放射状向内生长, 最终去除模板后形成微球。Jing 等人<sup>[36]</sup>在 pH=2.4 的条件下, 以纤维素纳米晶体悬浮液为模板, TEOS 为硅源, 采用 EISA 法制备了纤维素纳米晶体/二氧化硅复合膜, 去除纳米晶体模板后形成了介孔二氧化硅膜 (MSF)。

图 1-5 MSN 的多种合成方法<sup>[34]</sup>Figure 1-5 Multiple synthesis methods of MSN<sup>[34]</sup>

### 1.3.2 电化学辅助溶胶-凝胶法

电化学辅助溶胶-凝胶法是将电位施加到浸入含有表面活性剂的前驱体溶液中的电极上，表面活性剂负责产生胶束组装所需的羟基离子，并催化先前生产的二氧化硅单体的缩聚反应，在工作电极上形成 MSF 层，所施加的电势可以持续一定时间，因此可以通过改变电沉积的持续时间来调节 MSF 的厚度<sup>[37,38]</sup>。Ding 等人<sup>[39]</sup>利用电化学辅助溶胶-凝胶法，分别使用三种不同的工作电极，即氧化铟锡导电玻璃、镀金玻璃和不锈钢电极，制备了 MSN。首先将 pH=2.6 的 TEOS 和 CTAB 组成的前驱体溶液在搅拌条件下陈化 2.5 h。将工作电极、Ag/Ag 氯化物、饱和氯化钾和不锈钢片浸入老化溶液中，施加恒电流，导致 MSF 在衬底表面沉积。将电极从溶液中取出后，剥离沉积的材料，用水清洗，离心，干燥过夜，最后煅烧形成 MSN。该方法简便、快速、低成本，无需碱催化剂即可实现克量级的 MSN 的工业化生产。

### 1.3.3 微波辅助方法

与传统加热相比，微波辅助方法可以快速均匀地加热样品，从而在前驱体溶液中形成均匀的成核中心（二氧化硅单体在模板上缩聚开始）<sup>[40]</sup>。Bian 等人<sup>[41]</sup>通过改性合成了介孔硅棒，首先将孔径为 0.2  $\mu\text{m}$  的聚碳酸酯膜置于开口容器中，将 1 mL 含有 Pluronic P123 共聚物、盐酸、乙醇和 TEOS 的前驱体溶液倒在其上，然后将装有聚碳酸酯膜的开口容器置于另一个大容器中，密封，用微波炉在 40 $^{\circ}\text{C}$  下微波 60 min。制备了直径为 200

nm、长度为  $9\ \mu\text{m}$ 、孔径为  $6\ \text{nm}$  的聚碳酸酯膜硅棒。与传统的溶胶法相比，该方法具有合成时间短、能形成高度有序孔隙的特点。

### 1.3.4 淬灭方法

淬灭的原意是指由于分子中电子激发态的减少，荧光团和淬灭剂之间的分子接触导致荧光发射减少。但在材料合成中，淬灭是指减少某一过程/反应的影响因素，或中断该过程，使其不进入最后阶段的方法。Fowler 等人<sup>[42]</sup>采用淬灭法制备 MSN，按照传统的 MSN 制备方法，但在加入 TEOS 后，通过加入过量的水来淬灭反应。淬灭后 60 s，加入 HCl 溶液中和反应介质的 pH 值，降低反应的碱度，从而停止 TEOS 的水解。表征结果表明，制备的微球具有较低的有序结构，并且通过延迟酸碱中和步骤，可以得到大粒径的微球，因此在反应混合物中加入 TEOS 后，可以通过优化水解时间来控制微球的粒径。

### 1.3.5 瞬时纳米沉淀法

瞬时纳米沉淀法 (FNP) 是指两种或者多种不同方向，不同速率的液体在反应器内快速混合，产生局部过饱和从而使纳米颗粒成核的方法，其中一种液体能够溶解溶质和稳定分子，而另一种液体需要包含作为溶解的溶质和稳定剂的溶剂<sup>[43,44]</sup>。Fu 等人<sup>[45]</sup>组合了两个多入口涡流混合器，保证每个漩涡混合器通道连接一个注射器。第一个混合器中两支注射器用于注射氨，其余两支注射器中，一支装有 CTAB 加模型药物阿维菌素的乙醇溶液，另一支即第四支注射器装有纯水。将四根注射器中的液体在混合器中注入并快速混合，产生装载阿维菌素的 NPs，然后将其填充到另一组涡流混合器的一支注射器中，而其他三支注射器分别由氨、乙醇和 TEOS 组成。最后将这些液体注射到混合器中 ( $v=27\ \text{mL/min}$ )，产生了负载阿维菌素的 MSN。此外还可以通过改变反应物液体的组成来控制硅壳层的厚度和内腔的大小，并且在不增加载药步骤的情况下实现了高载药量。

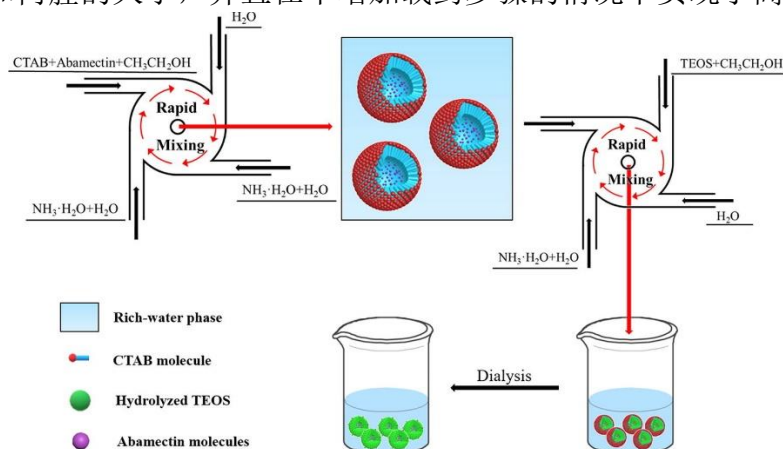


图 1-6 瞬时纳米沉淀法合成 MSN 的流程示意图<sup>[45]</sup>

Figure 1-6 Schematic diagram of the process for synthesizing MSN by FNP<sup>[45]</sup>