

# 中空有序介孔有机硅的研究进展: 制备及在肿瘤治疗中的应用

张文君<sup>1</sup>, 赵雪莹<sup>1</sup>, 吕江维<sup>1</sup>, 曲有鹏<sup>2</sup>

(1. 哈尔滨商业大学 药学院, 哈尔滨 150076; 2. 哈尔滨工业大学 生命科学与技术学院, 哈尔滨 150080)

**摘要:** 随着介孔材料和生物医学的不断发展, 中空有序介孔有机硅(HPMOs)作为一种新型介孔硅材料, 具有高比表面积、高载药量、良好的生物相容性、多功能的有机-无机杂化框架、较低的细胞毒性以及可生物降解等特点, 受到广泛关注, 以 HPMOs 为载体的药物递送系统得到多方持续开发, 为肿瘤治疗提供了新的策略。本文综述了近年来 HPMOs 的合成进展, 介绍了 HPMOs 的种类, 对硬模板法、液界面组装法和界面重组与转化法进行了详细的阐述, 并总结了其在肿瘤治疗中的应用进展。最后对其作为药物载体所面临的挑战及未来的发展趋势作了展望, 以期 HPMOs 的制备及在肿瘤治疗中的应用研究提供参考。

**关键词:** 中空有序介孔有机硅; 硬模板法; 液界面组装法; 界面重组与转化法; 肿瘤治疗; 综述

中图分类号: TB34 文献标志码: A

## Progresses on Hollow Periodic Mesoporous Organosilicas: Preparation and Application in Tumor Therapy

ZHANG Wenjun<sup>1</sup>, ZHAO Xueying<sup>1</sup>, LÜ Jiangwei<sup>1</sup>, QU Youpeng<sup>2</sup>

(1. School of Pharmacy, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China; 2. School of Life Science and Technology, Harbin Institute of Technology, Harbin 150080, China)

**Abstract:** With the development of mesoporous materials and biomedicine, hollow periodic mesoporous organosilicas (HPMOs), as a new type of mesoporous silicon material, stands out among many mesoporous materials because of its high specific surface area, high drug loading, good biocompatibility, multifunctional organic-inorganic hybrid framework, low cytotoxicity and biodegradability. Drug delivery systems based on HPMOs have been continuously developed, it provides a new strategy for tumor treatment. This article summarized the synthetic progress of HPMOs in recent years, briefly introduced the types of HPMOs, mainly expounded the hard template method, liquid interface assembly method and interface recombination-transformation method, and summarized its application in tumor therapy. Finally, challenges and future development trends as a drug carrier were prospected, in order to provide reference for the preparation and application of HPMOs in tumor therapy.

**Key words:** hollow periodic mesoporous organosilicas; hard template method; liquid-interface assembly method; interfacial recombination-transformation method; tumor therapy; review

收稿日期: 2022-07-23; 收到修改稿日期: 2022-09-14; 网络出版日期: 2022-09-15

基金项目: 国家重点研发计划(MB20160087); 2019 年哈尔滨商业大学青年人才专项计划项目(2019CX12)

National Key Research and Development Program (MB20160087); Special Program for Young Talents of Harbin University of Commerce 2019 (2019CX12)

作者简介: 张文君(1982-), 女, 博士, 副教授. E-mail: wenjun0501@126.com

ZHANG Wenjun (1982-), female, PhD, associate professor. E-mail: wenjun0501@126.com

通信作者: 吕江维, 副教授, E-mail: pp198259@163.com

LÜ Jiangwei, associate professor. E-mail: pp198259@163.com

介孔材料具有较大的比表面积和孔容、可调节的孔径及多样的骨架等特性, 在吸附、分离、催化、储能、可再生技术及生物传感技术等方面应用广泛<sup>[1-4]</sup>, 介孔材料的合成与应用一直都是国内外学者的研究热点。自 1992 年 Oil 研究小组首次合成介孔二氧化硅以来, 人们已开发了多种类型的介孔二氧化硅, 这类介孔材料具有有序多孔的结构、高比表面积、大孔容、孔径可调、可功能化及良好的生物相容性等优点, 被广泛应用于物理、化学及生物医学等领域<sup>[5-12]</sup>。

近年来研究者开发了一些新型介孔二氧化硅材料, 例如: ① 中空型介孔二氧化硅 (Hollow Mesoporous Silica, HMSNs), 由于其独特的空腔结构能够负载更多的客体分子, 且表面具有丰富的 Si-OH 键便于化学修饰, 与传统介孔二氧化硅相比载药量更大, 可广泛应用于缓控释、防腐、催化、电化学、农业、生物医学等领域<sup>[13-17]</sup>; ② 周期性介孔二氧化硅 (Periodic Mesoporous Organosilicas, PMOs), 其无机骨架内部桥接了有机功能基团, 也可结合各种有机基团形成双功能或多功能 PMOs, 所形成的 PMOs 中有机-无机组分均匀分布在倍半硅烷骨架  $(R'O)_3Si-R-Si(OR')_3$  ( $R$  为有机桥联基团,  $R'$  为甲基或者乙基等) 中, 使其具有独特的光学和电学特性, 与传统介孔二氧化硅相比, PMOs 生物相容性和稳定性更好、细胞毒性更低, 且引入不同的有机基团后 PMOs 的亲/疏水性、酸碱性及空间效应等都会相应改变, 因此在催化、吸附、生物医学等领域具有良好的应用前景<sup>[18-25]</sup>; ③ HPMOs, 具有高比表面积、可调节的孔径、高载药量、高生物安全性、高化学/水热稳定性、良好的生物相容性、可生物降解性, 以及多功能且低密度的有机-无机杂化框架等特性, 兼具 HMSNs 和 PMOs 的优点, 在细胞成像、药物缓控释和药物递送等方面的应用前景更加广阔<sup>[26-29]</sup>。

本文主要介绍了三种不同结构的 HPMOs, 详述了三种制备方法, 总结了其在肿瘤治疗中的应用, 并展望了在医药领域的发展前景和挑战(图 1)。

## 1 HPMOs 的种类

在 HPMOs 的合成过程中, 可以通过改变反应条件来控制其最终形态, 合成的 HPMOs 按其最终形态可以分为球形和非球形, 其中球形 HPMOs 按壳层数不同<sup>[30-31]</sup>又可分为以下三种(图 2): ① 单壳 HPMOs, 即为传统意义上的空心结构, 由空腔和一层介孔有机硅壳构成; ② 蛋黄壳 HPMOs, 其结构

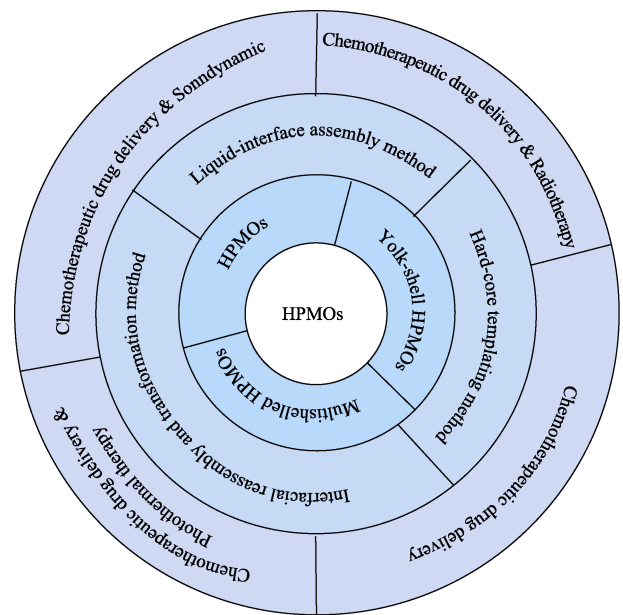


图 1 HPMOs 的制备方法及其在肿瘤治疗中的应用

Fig. 1 Preparation of HPMOs and their application in tumor therapy

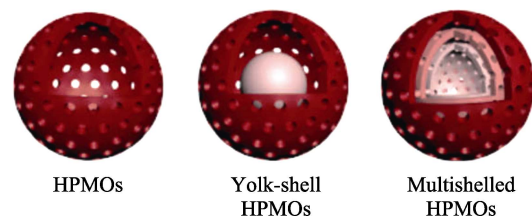


图 2 单壳、蛋黄壳和多壳 HPMOs 结构示意图

Fig. 2 Structures of HPMOs, yolk-shell HPMOs and multishelled HPMOs

与单壳 HPMOs 相比, 在空腔中多一个核芯。从结构来看, 可分为核芯是实心球体或者是同样具有介孔结构的球体, 即蛋黄壳 HPMOs; 从组成来看, 可分成核壳材料相同和核壳材料不同的蛋黄壳 HPMOs, 可利用不同的核芯材料制备出功能各异的蛋黄壳 HPMOs。如以金纳米材料<sup>[32]</sup>作为核芯, 利用其近红外光吸收性能和优异的光热转换效率实现化疗-光热协同治疗; 以  $Fe_3O_4$ <sup>[33]</sup>胶体粒子作为核芯制备的磁性蛋黄壳 HPMOs, 具有良好的乳液稳定性和可回收性; ③ 多壳 HPMOs, 其结构比单壳 HPMOs 多一层或几层介孔有机硅壳。多壳 HPMOs 大多通过多界面重组与转化法合成。

Chen 等<sup>[34]</sup>通过改变蚀刻剂 HF 的浓度成功得到单壳 HPMOs 和蛋黄壳 HPMOs。Teng 等<sup>[35]</sup>用界面重组与转化方法成功制备了壳数可控(1~4)的 HPMOs, 以表面活性剂十六烷基三甲基溴化铵 (Cetyltrimethylammonium Bromide, CTAB) 为结构导向剂, 利用溶胶凝胶过程制备 PMOs, 并通过控制加入有机硅前驱体的次数来形成对应壳层数的高交

联有机硅界面, 然后 120 °C 加热, 完成界面重组与转化的过程, 最终除去表面活性剂, 得到不同壳层数的单分散 HPMOs。

在上述三种常见的 HPMOs 类型基础上, 研究者们还制备出氟改性后具有超疏水性能的树莓型 HPMOs<sup>[36]</sup>及可变形的薄壳 HPMOs 纳米胶囊<sup>[37]</sup>, 但对这两种新型 HPMOs 材料的研究还不够充分, 其中可变形 HPMOs 纳米胶囊具有较大的研究价值, 对其进一步探索将加快介孔材料的发展。

## 2 HPMOs 的制备方法

在介孔材料众多的特性中, 结构、形态可控的特点尤为重要。不同种类介孔硅的性能都取决于其结构, 而结构又取决于制备方法。HMSNs 的制备重点在于空腔的形成, 通常采用模板法(硬模板、软模板及自模板法)通过焙烧、萃取或加入蚀刻剂形成空腔, 喷雾干燥法则可直接形成空心结构<sup>[38-41]</sup>。PMOs 制备的重点在于如何使有机基团桥接在其骨架上, 一般采用有序介孔有机硅法, 通过桥联倍半硅氧烷前驱体的水解和共缩合来合成 PMOs<sup>[42-44]</sup>。而本文介绍的 HPMOs 的合成要同时兼顾空腔的形成和有机基团的桥接, 其合成思路可分为两种: ①需要一个核芯模板, 在其基础上沉积有机硅壳, 之后除去核芯模板; ②不需核芯模板, 采用一种可以直接得到空心结构的方法。常用的合成 HPMOs 的方法主要有硬模板法、液界面组装法(又称软模板法)及界面重组与转化法。

### 2.1 硬模板法

制备 HPMOs 的硬模板法(图 3)与制备传统介孔二氧化硅的硬模板法在思路相似, 二者都利用了模板原有的形状, 在其中加入所需的前驱体后再除去模板以获得目标产物。硬模板法一般分为四个步骤: ①制备核芯模板, ②包覆 PMOs 外壳, ③除去核芯模板, ④除去表面活性剂。

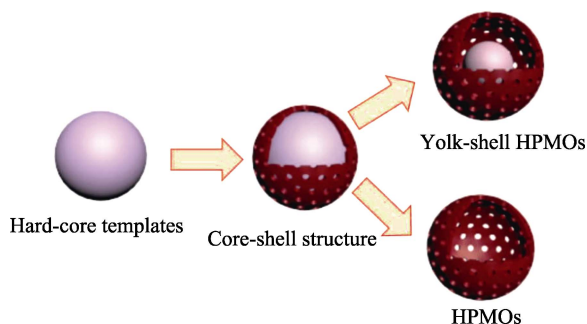


图 3 蛋黄壳和单壳 HPMOs 的合成策略

Fig. 3 Synthetic processes for yolk-shell structured HPMOs and HPMOs

2010 年 Guo 等<sup>[45]</sup>首次以聚苯乙烯(Polystyrene, PS)乳胶球为核芯模板制备了单分散且粒径均匀的 HPMOs: 通过乳液聚合法制备单分散的 PS 球, 以 CTAB 为结构导向剂, 1,2-双(三甲氧基硅基)乙烷(1,2-bis(trimethoxysilyl)ethane, BTME)为有机硅源, 通过  $\text{NH}_4\text{OH}$  催化的溶胶-凝胶过程使 PMOs 层包覆于 PS 上, 然后用  $\text{HCl}$ /乙醇溶剂萃取除去 CTAB, 以四氢呋喃为蚀刻剂除去 PS, 得到空腔直径为 140 nm、孔径为 2.42 nm 的 HPMOs。Yang 等<sup>[46]</sup>以 1,2-双(三乙氧基硅基)乙烷(1,2-bis(triethoxysilyl)ethane, BTSE)为有机硅源合成了单壳 HPMOs 和蛋黄壳 HPMOs, 并在蛋黄壳空腔中引入具有磁性的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米粒子作为磁分离净化器, 用于处理工业废水。2013 年 Chen 等<sup>[34]</sup>首次提出利用硅刻蚀策略制备不同的 HPMOs: 首先通过 Stöber 方法制备以正硅酸乙酯(Tetraethyl Orthosilicate, TEOS)为硅源的  $\text{SiO}_2$  芯, 在碱性条件下以 CTAB 为结构导向剂, 分别以 1,4-双(三乙氧基硅基)苯(1,4-bis(triethoxysilyl)benzene, BTEB)、BTSE、双(三乙氧基硅基)乙烯(Bis(triethoxysilyl)ethylene, BTEEE)为前驱体, 再分别以  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液及  $\text{HF}$  水溶液为蚀刻剂制备不同的 HPMOs。研究发现, 随  $\text{HF}$  量增大(125~1000  $\mu\text{L}$ )蚀刻程度逐渐增大, 先后形成了蛋黄壳和单壳的两种 HPMOs(图 4), 且与 BTSE 和 BTEEE 壳层相比, 蚀刻剂更难通过 BTEB 壳层扩散。这种硅刻蚀策略的原理是 TEOS 和各种双硅烷化有机前驱体之间具有化学同源性, 二者会水解缩合得到  $\text{SiO}_2@$ PMOs 核壳结构, 壳中的  $\text{Si-C-Si}$  键比纯介孔二氧化硅芯中的  $\text{Si-O-Si}$  键更稳定, 在蚀刻剂存在的情况下, 核芯  $\text{Si-O-Si}$  键会被优先刻蚀形成空腔。常用的蚀刻剂有  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液和  $\text{HF}$  溶液, 二者各有优缺点, 碱性  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  刻蚀是一个可逆的化学过程, 即碱性条件下  $\text{Si-O-Si}$  键断裂会伴随着不同硅酸盐低聚物间的键合; 相比之下,  $\text{HF}$  刻蚀是一个非常快且不可逆的过程, 但会产生毒性副产物气态四氟化硅( $\text{SiF}_4$ )。

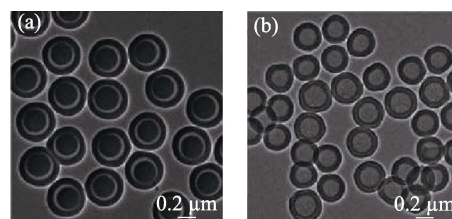


图 4 通过  $\text{HF}$  蚀刻获得的(a)蛋黄壳 HPMOs 和(b)单壳 HPMOs 的 TEM 照片<sup>[34]</sup>

Fig. 4 TEM images of (a) yolk-shell HPMOs and (b) HPMOs obtained by  $\text{HF}$  etching<sup>[34]</sup>

Shi 研究组<sup>[26]</sup>提出了一种盐辅助酸刻蚀的方法制备 HPMOs, 以类酸和无机盐为蚀刻剂, 该反应不可逆且精确可调, 与碱性  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  刻蚀相比更为温和, 与 HF 刻蚀相比不会产生毒性副产物。实验以  $\text{SiO}_2$  纳米粒子( $\text{SiO}_2$  Nanoparticles, SNs)为核芯模板, 在碱性条件下以 CTAB 为结构导向剂、BTEB 为有机硅源、使用  $\text{H}_2\text{SO}_4$  或  $\text{H}_2\text{SO}_4$  与  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  的混合物为蚀刻剂合成不同内部结构的 HPMOs。2016 年 Koike 等<sup>[47]</sup>首次采用一种无表面活性剂的方法, 以不同直径的 SNs 为核芯模板, 将其分散于一定量的水和 L-精氨酸中, 分别以 BTSE、BTME、BTEB 为有机硅源, NaOH 溶液为蚀刻剂, 得到不同空腔直径的 HPMOs。该研究发现, 保持有机硅前驱体的水解速率小于 SNs 表面的共缩合速率是避免单独形成微小有机硅纳米粒子而获得特征核壳结构的关键。Wang 等<sup>[48]</sup>利用有机硅辅助选择性刻蚀技术, 采用 3-巯基丙基三甲氧基硅烷(3-Mercaptopropyltrimethoxysilane, MPTMS)和氰乙基三乙氧基硅烷(Cyanoethyltriethoxysilane, CTES)共缩合工艺, 乙烯基三乙氧基硅烷(Vinyltriethoxysilane, VTES)和 CTES 分别作为牺牲模板和造孔剂, 以乙烯基  $\text{SiO}_{1.5}$  为核芯, NaOH 水溶液为蚀刻剂合成了单分散的 HPMOs, 经过碱处理后 VTES 和 CTES 都可被去除。Li 等<sup>[49]</sup>以  $\text{SiO}_2$ 、双(3-乙氧基硅基丙基)四硫化物(Bis[3-(triethoxysilyl)propyl]tetrasulfide, BTES)为双有机硅源, 合成了苯和硫醚桥接的双壳 HPMOs。Huang 等<sup>[50]</sup>以介孔二氧化硅球(Mesoporous Silica Spheres, MSNs)为核芯模板, BTES 为有机硅前驱体,  $95\text{ }^\circ\text{C}$  下以氨水为蚀刻剂, 制得了直径 100 nm 左右的 HPMOs, 并通过调节 BTES/TEOS 的比例来控制介孔孔径以选择合适的封孔分子。

硬模板法合成 HPMOs 的关键因素有: ①蚀刻剂用量, 在其他条件相同的情况下改变蚀刻剂的用量可得到不同形态的 HPMOs, 但当蚀刻剂用量增加到一定程度时, 会彻底破坏有机硅壳, 无法形成完整的 HPMOs; ②刻蚀温度, 适当升高刻蚀温度可以减小 HPMOs 的直径; ③核芯模板尺寸和有机硅源浓度, 核芯模板尺寸越大合成的 HPMOs 空腔直径越大, 需要注意的是使用大尺寸模板时要增加有机硅源的浓度, 以防止有机硅壳发生塌陷。

## 2.2 液界面组装法

液界面组装法也称为软模板法, 大体上分为三步: ①在反应溶液中形成大量的液滴或胶束, 形成高度稳定的界面; ②有机硅前驱体与表面活性剂在界面上共组装形成壳; ③除去表面活性剂。与硬模

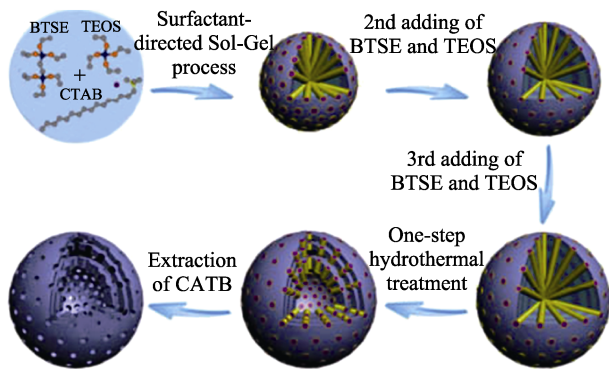
板法相比, 软模板法不需要任何牺牲模板和腐蚀性或有毒的蚀刻剂, 且步骤简单、操作方便。

2006 年 Lu 等<sup>[51]</sup>首次报道了以氟碳表面活性剂  $[\text{C}_3\text{F}_7\text{O}(\text{CF}_2\text{CF}_2)_2\text{CF}_2\text{O}]_2\text{CF}_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_3\text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{CH}_3\text{I}$ ,  $\text{FC}_4$ ]和 CTAB 为“双模板”, 以 BTME 为有机硅前驱体的液界面组装法合成乙烷桥接的 HPMOs。其原理是  $\text{FC}_4$  和有机硅可以通过囊泡模板(Vesicle Template, VT)过程自组装成囊泡; 同时, 有机二氧化硅和 CTAB 复合胶束通过液晶模板(Liquid Crystal Template, LCT)过程进一步包裹囊泡形成“成核”位点, 决定了最终的壳结构。合成的 HPMOs 粒径在 300~500 nm 之间, 空腔直径在 100~150 nm 之间, 具有高度有序的二维六方结构, 但颗粒间存在一定程度的团聚现象。Ma 等<sup>[52]</sup>采用基于水包油型乳化液的液界面转化法制备了 HPMOs, 大体分为三步: ①将 CTAB 溶于水、乙醇、氨水和癸烷的混合液中, 超声使其转化为水包油型乳液; ②添加 BTSE, 其逐渐水解形成带负电荷的低聚物, 与 CTAB 通过静电作用在油滴上共组装并相互交联形成介孔有机硅壳; ③利用溶剂萃取法除去 CTAB。得到的 HPMOs 具有高交联度(77%), 较低的溶血性、细胞毒性及良好的分散性和稳定性, 并具有明显有序的六方介孔结构、径向定向的介孔表面。通过调节 BTSE 的用量可控制 HPMOs 的直径、空腔尺寸和壳层厚度, 当增加 BTSE 用量时, 由于 BTSE 具有疏水性, 其渗入乳状液滴中会使液滴变大即球形模板变大, 故在形成较大空心的同时也会增加壳层厚度。Ma 等<sup>[53]</sup>首次报道了以有机硅前驱体为油相, 采用基于水包油型微乳液体系的液界面组装方法制备了粒径约为 100 nm 的径向定向介孔 HPMOs。与乳液液滴相比, 微乳液液滴具有良好的热力学稳定性, 其利用 BTSE 的水解缩合反应构建球壳, 利用 CTAB 的模板化作用在球壳中形成有序的介孔结构, 通过连续反应消耗有机硅源形成内部中空结构, 室温下只需 1 h 即可形成 HPMOs, 这种方法更加简便、有效且易于扩大生产。该研究发现, 当  $V_{\text{EtOH}/\text{water}}$  降低时, 油滴的曲率发生改变使颗粒尺寸和壳层厚度减小; 向反应体系中加入少量辛烷(0.02 mL)会使空腔变大、整体粒径变小, 但辛烷的加入量过多( $>0.2\text{ mL}$ ), 会使反应体系变为不稳定的乳液体系。

## 2.3 界面重组与转化法

界面重组与转化法是指在一定条件下 PMOs 自发地由实心结构转变为中空结构的方法<sup>[54]</sup>, 主要用于合成多壳 HPMOs, 大致分为 3 个步骤: ①通过溶胶-凝胶过程制备 PMOs; ②水热处理; ③除去表面活性剂(图 5)。



图 5 界面重组与转化法制备 HPMOs 的过程<sup>[35]</sup>Fig. 5 Preparation process of HPMOs by interface recombination-transformation method<sup>[35]</sup>

界面重组与转化法的原理为: 当有机硅前驱体被完全消耗后, 反应还继续进行, 此时 PMOs 表面的 Si-OH 和 Si-OR 在碱性条件的催化下形成高交联的外层, 按所需壳层数进行多次有机硅沉积以形成多个高交联的界面, 水处理后 PMOs 中低交联的部分溶解并重组, 形成空腔和新的交联界面, 再通过溶剂萃取法除去表面活性剂得到最终的多壳 HPMOs<sup>[55]</sup>。与硬模板法和液界面组装法相比, 该方法既不需要考虑蚀刻剂的危害也不需要顾及液滴的稳定性。

2014 年 Teng 等<sup>[56]</sup>首次提出界面重组与转化法并成功合成了蛋黄壳 HPMOs。研究发现, 在乙醇水溶液中形成的 PMOs, 水处理后会形成完好的空腔结构。Teng 等<sup>[57]</sup>以 TEOS、1,4-双(三乙氧基硅基)丙烷四硫醚 (1,4-bis(triethoxysilyl)propane tetrasulfide, TESPTS)、BTEB 为前体合成 PMOs, 在 150 °C 水处理 12 h 后得到了三杂化的蛋黄壳

HPMOs。当 CTAB 浓度增加、 $V_{\text{EtOH/water}}$  降低时, 硅烷和有机硅前驱体水解以及 CTAB 的共组装速度加快, 会使 HPMOs 直径减小; TEOS 衍生的二氧化硅在水热处理过程中比有机硅更易溶解, 故提高 TEOS/有机硅前驱体比值有利于有机硅的合成。Zhang 等<sup>[58]</sup>采用界面重组与转化法, 以 CTAB 为结构导向剂, 首先以 TESPTS 为有机硅源制备了硫醚桥接的 PMOs, 在其基础上再以 BTSE 为有机硅源继续反应, 然后经 120 °C 水处理 6 h 得到外层乙烷内层硫醚桥接的双壳 HPMOs, 用其包载顺铂 (Cisplatin, CDDP) 和阿霉素 (Doxorubicin, DOX) 两种药物, 结果表明使用相同浓度的药物时, 双壳层 HPMOs 比对应单壳层 HPMOs 的治疗效果更好。Yu 等<sup>[59]</sup>采用界面重组与转化方法, 首先由 CTAB 导向的共组装过程合成乙烷桥接的 PMOs, 再分别加入含苯基和硫醚基团的有机硅前驱体合成杂交的三壳 PMOs, 160 °C 水处理 3 h, 最后除去 CTAB 得到介孔壳厚分别为 10、13、23 nm 的杂交三壳 HPMOs。研究表明可以通过改变结构导向剂用量或  $V_{\text{EtOH/water}}$  来调控 HPMOs 的直径。

表 1 对硬模板法、液界面组装法和界面重组与转化法在合成策略方面的异同、影响因素及优缺点四个方面进行了总结比较, 可以看出在一定条件下, 不同的蚀刻剂种类、蚀刻温度和时间、水处理温度和时间, 会形成两种类型的 HPMOs (单壳和蛋黄壳); 结构导向剂的用量和  $V_{\text{EtOH/water}}$  可控制 HPMOs 的直径; 有机硅源用量、有机硅源和 TEOS 的比值分别与壳厚和介孔孔径成正比。

硬模板法是使用最广泛的方法, 但成本高、耗

表 1 HPMOs 制备方法的比较

Table 1 Comparison of preparation methods of HPMOs

	Hard-core templating method	Liquid-interface assembly method	Interfacial reassembly and transformation method
Synthesis strategy	Difference	①Using solid particles as template ②Etchant required	①No sacrificial template required ②No etchant required
	Similarity	The surfactant was extracted by HCl/EtOH solution	
Influence factor	①Amount and type of etchant ②Etching temperature ③SNs size and organosilicon source concentration	Stability of droplets or micelles	Hydrothermal time and temperature
Advantages	Easy to control cavity diameter	①No sacrificial template required ②No etchant required ③Simple operation	①No sacrificial template required ②No etchant required
Disadvantages	①High costs ②Cumbersome operation ③Some of etchants are toxic	①Stability of droplets or micelles should be considered	High temperature of hydrothermal process

时长, 且使用的部分蚀刻剂会产生毒性副产物; 液界面组装法要考虑作为模板的液滴或胶束的稳定性; 与前两种方法相比, 界面重组与转化法可以自发形成空腔, 但相关研究报道较少, 需要更多研究者进行深入研究。在今后的研究中, 可从寻找安全无毒的蚀刻剂和具有良好稳定性的液滴或胶束两方面对 HPMOs 的制备方法进行探索。

### 3 HPMOs 在肿瘤治疗中的应用

在肿瘤治疗中, 传统的给药途径存在选择性低、药物溶解性差、消除快、对健康组织伤害大等问题<sup>[60]</sup>, 而以纳米材料为载体的药物递送系统 (Drug Delivery System, DDS) 可以将化疗药物递送到靶点, 提高其生物利用度并减少副作用, 还可结合红外光、超声及 X 射线等外源刺激实现联合治疗, 达到更好的治疗效果。

与其他介孔硅相比, HPMOs 具有更好的生物相容性、较低的细胞毒性和较高的载药量, 使其在化疗药物递送方面得到了广泛应用。本文介绍的 DDS 一般将化疗药物封装在 HPMOs 空腔中, 按需要加入封孔分子堵住介孔孔口, 以防止药物在递送过程中泄漏。除单一药物化疗外, 可实现多药物共同递送, 也可包载光敏剂、声敏剂等实现多模式联合治疗<sup>[60-62]</sup>, 或修饰靶向配体实现精准肿瘤靶向。DDS 通过内吞作用进入肿瘤细胞后, 肿瘤微环境 (Tumor Microenvironment, TME) 具有的酸性生态位、缺氧生态位、免疫微环境、代谢微环境等会触发药物释放<sup>[63]</sup>, 针对其不同的特性可以设计不同类型的 DDS。本文主要介绍了 pH 响应、氧化还原响应、光热响应等三种类型 DDS 在药物化疗及其与光热疗法、声动力疗法、放射疗法联合治疗中的应用。

#### 3.1 化疗药物递送系统

以 HPMOs 为载体的 DDS 可将药物靶向递送到肿瘤细胞, 提高抗肿瘤药物在体内的生物利用度, 减少其副作用, 显著增强药物化疗的效果。本文介绍了三种化疗药物递送系统在肿瘤治疗中的应用。

##### 3.1.1 pH 响应性 DDS

由于肿瘤组织的 pH 明显低于正常组织, 故 pH 响应性药物递送系统便成为癌症治疗的有效手段之一。pH 响应性药物递送系统中药物的释放可能与载体骨架与所负载药物间的疏水相互作用、氢键、 $\pi-\pi$  堆叠或离子键有关<sup>[26, 64]</sup>。

Chen 等<sup>[34]</sup>首次将 HPMOs 应用到纳米生物医学领域, 提高了抗肿瘤细胞转移药物的递送效率。药

物的疏水性导致体内生物利用度低, 治疗效果不佳, 而 HPMOs 空腔对疏水药物有较高的负载能力。该研究利用 HPMOs 递送抗转移药物水飞蓟宾, 载药量达到 142.8 mg/g, 从抗迁移、抗侵袭、抗创面愈合和抗血管形成四个方面进行分析, 对比了使用载药 HPMOs、空白 HPMOs 和单用水飞蓟宾的效果, 结果表明载药 HPMOs 在上述四个方面的效果都要强于空白 HPMOs 和单用水飞蓟宾, 这也表明 HPMOs 可以提高疏水药物的生物利用度和治疗效果。载药 HPMOs 通过内吞作用进入肿瘤细胞, 一部分被溶酶体吞噬, 其他释放到细胞质中, 内部酸性环境触发药物通过壳中介孔释放, 抑制与肿瘤细胞转移相关的蛋白如 MMP-9、Snail、uPA 的表达, 达到抗肿瘤细胞转移的作用 (图 6)。

Wu 等<sup>[26]</sup>报道了一种抗癌药物和基因共递送的方法, 用 3-氨丙基三乙氧基硅烷 (3-Aminopropyltriethoxysilane, APTES) 修饰 HPMOs, 将 P-糖蛋白 (P-glycoproteins, P-gp) 调节因子 shRNA 和抗癌药物 DOX 共同递送, 避免癌细胞出现多药耐药性并提高细胞内 DOX 浓度的协同作用, 带负电荷的 shRNA 通过静电相互作用吸附在 HPMOs 颗粒表面, 而 DOX 被包载于空腔中, 通过耐药癌细胞的内吞作用进入细胞内部, shRNA 可以抑制 P-gp 的表达, 将药物阈值降低到诱导细胞凋亡所需的水平, 从而增强 DOX 耐药乳腺癌细胞对 DOX 的敏感性, 同时细胞内酸性环境触发空腔内药物释放, 实现 pH 响应性药物递送, 达到理想的治疗效果。

##### 3.1.2 氧化还原响应性 DDS

TME 中谷胱甘肽 (Glutathione, GSH) 水平高于正常细胞, GSH 主要通过二硫键的形成和断裂以及与过量 ROS 反应来控制细胞还原环境, 故含有二硫键的 DDS 被广泛应用于肿瘤靶向治疗, 多数研究都用该 DDS 同时递送磁共振造影剂以实现肿瘤诊断<sup>[65]</sup>。

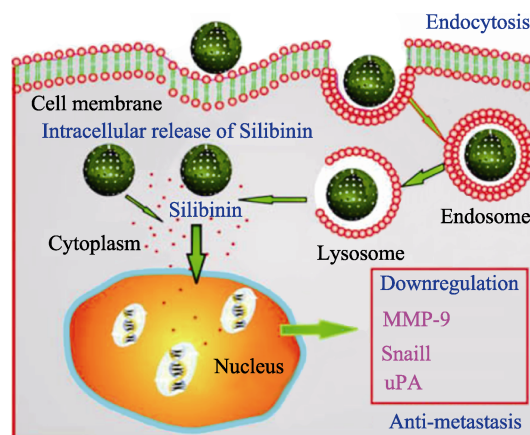


图 6 HPMOs 的药物递送过程<sup>[34]</sup>

Fig. 6 Drug delivery process of HPMOs<sup>[34]</sup>



Chen 等<sup>[28]</sup>在巯基化 HPMOs 表面修饰锰离子来增强磁共振效果,再用其包载甲酰胺酰基转移酶环脱氨酶(Formamide Acyltransferase Cyclic Deaminase, FTCD)用于靶向治疗肝细胞癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)。该 DDS 能显著降低细胞内四氢呋喃水平,诱导 ROS 生成和线粒体氧化应激,促进细胞色素 C 向细胞质释放,激活 Caspase-9/Caspase-3 凋亡途径使 HCC 细胞凋亡,体外实验表明 GSH 浓度(0~10 mmol/L)越高,FTCD 的释放率(55.6%~74.3%)越大,且当载药的 HPMOs 溶液浓度增加,T1 信号强度增强,观察到的信噪比显著增强。Wu 等<sup>[66]</sup>设计了一种靶向/级联纳米递送系统,用苯甲醛功能化的二硫键桥接 HPMOs 包载  $Mn_2(CO)_{10}$ (包封率为 37.5%),再利用氨基功能化过的酶催化剂葡萄糖氧化酶(Glucose Oxidase, GOD)与醛基的共价作用将 GOD 桥接到 HPMOs 表面封住介孔孔道,最后使其与精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arginine-glycine-aspartic acid, RGD)共轭得到完整的靶向/级联递送系统(直径为 100.8 nm),当该 DDS 进入肿瘤细胞时,GSH 诱导 HPMOs 快速降解,酸性的 TME 促使  $Mn_2(CO)_{10}$  释放生成 CO 和  $Mn^{2+}$ , GOD 解离生成葡萄糖酸和  $H_2O_2$ ,  $Mn^{2+}$  可以使磁共振信号增强,最终实现磁共振监测的恶性肿瘤靶向有效气体治疗。Huang 等<sup>[50]</sup>制备了粒径小于 50 nm 的可生物降解 HPMOs,包载抗癌药物 DOX(载药量达 20.4%),用  $Fe_3O_4$  和  $Gd_2O_3$  合成的 FG 杂化纳米粒子封孔后,再让肿瘤靶向配体 RGD 共轭到 HPMOs 表面,TME 中的 GSH 使 HPMOs 降解并触发药物释放,而 FG 纳米粒子会使肿瘤细胞的  $r_2/r_1$  比率(7.01)低于正常组织(19.13),以使磁共振成像中肿瘤细胞亮度高于正常组织。

### 3.1.3 光热响应性 DDS

pH 响应和氧化还原响应都由内部 TME 触发药物释放,而光热响应则是在 HPMOs 上修饰光敏剂或热敏剂,由外界的光和热触发药物释放。

Fan 等<sup>[67]</sup>以 9,10-二烷氧基蒽(9,10-dialkoxyanthracene, DN)为有机硅前驱体,利用氧化石墨烯量子点(Graphene Oxide Quantum Dots, GOQDs)进行表面修饰,合成了光响应性可降解的 HPMOs(图 7),当光照射时,GOQD 产生的  $^1O_2$  与有机硅壳中的 DN 基团通过[4+2]环加成机制反应,形成稳定的内过氧化物,在后续的质子催化反应中自发分解,生成的 9,10-蒽醌(AQ)使 HPMOs 完全降解,进一步释放 DOX,载药量为 112 mg/g。

## 3.2 联合治疗

单一的药物化疗效果往往并不理想,随着纳米

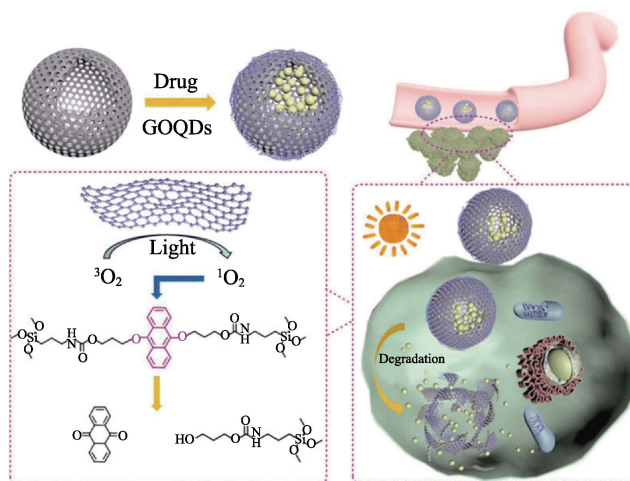


图 7 光响应型药物递送系统的 DOX 释放过程<sup>[67]</sup>

Fig. 7 DOX release process of photoresponsive drug delivery system<sup>[67]</sup>

医学的发展,许多研究者将药物化疗与其他肿瘤治疗手段联合应用以期得到更好的抗肿瘤效果,极大地拓宽了 HPMOs 材料在抗肿瘤方面的应用。

### 3.2.1 化疗药物递送联合光热疗法

光热疗法是通过光热转换诱导热疗帮助杀死肿瘤细胞<sup>[68-69]</sup>。用 HPMOs 同时递送抗癌药物及热敏剂或光敏剂即可实现化疗药物递送和光热疗法的联合治疗。

Zhang 等<sup>[70]</sup>利用 HPMOs 递送化疗药物二硫仑(Disulfiram),并将超小型光热 CuS 颗粒整合到有机硅壳表面,包载药物的 HPMOs 通过细胞内吞作用进入肿瘤细胞,酸性的肿瘤微环境触发二硫仑释放,同时近红外光照射下 CuS 产生的  $Cu^{2+}$  将二硫仑激活,生成剧毒的二乙基二硫代氨基甲酸酯(Diethyl-dithiocarbamate, DTC)-铜络合物增强抗癌活性。该研究中药物包封率达到 20.9%,癌细胞抑制率达到 94.9%,实现了光热协同原位抗癌,实现了良好的抗癌效果。2019 年 Yang 等<sup>[71]</sup>首次采用“原位骨架生长”的方法将热敏性聚合物(Thermosensitive Polymer, TP)茈二酰亚胺(Perylene Diimide, PDI)嫁接在有机硅骨架中,产生的“硅壳屏蔽效应”可增加 HPMOs 载药量,还能提高 PDI 的光声成像(Photoacoustic imaging)和光热性能,用其包载抗癌药物 SN38 (HMPDINs),PDI 在近红外光照射下产生热量,触发 TP 变形,以控制肿瘤区域的药物释放,实现化疗和光热治疗协同抗癌(图 8)。

Tang 等<sup>[72]</sup>将一种典型的 CO 释放分子  $Mn_2(CO)_{10}$  包载在被 Mo(VI)基聚氧金属酸盐(Polyoxometalate, POM)和聚乙二醇(Polyethylene glycol, PEG)共功能化的 HPMOs(CO-PEG/POM-HPMOs)上,实现肿瘤

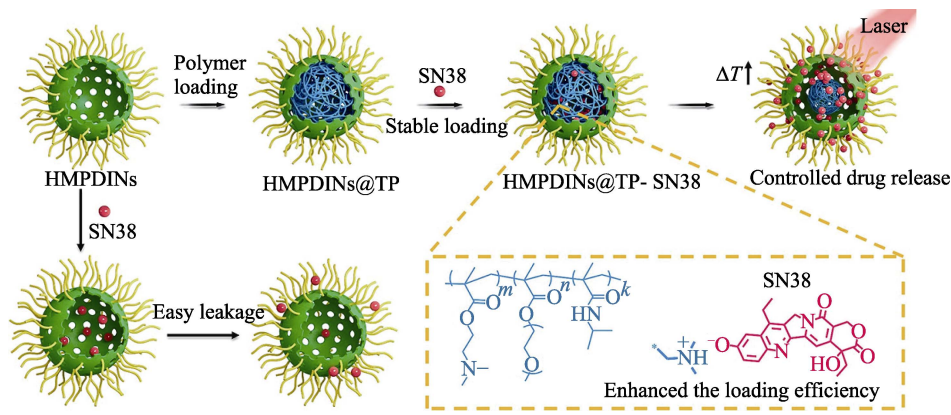


图 8 光控制药物释放的聚合方案<sup>[71]</sup>

Fig. 8 Scheme of the polymerization within HMPDINs for photocontrolled drug release<sup>[71]</sup>

特异性 CO 和光热疗协同治疗, 使抗癌效果更加显著。其抗癌原理是: 在 TME 的酸性条件下 POM 的分子间氢键可以驱动 CO-PEG/POM-HPMOs 自组装使其聚集, 增加肿瘤细胞对 CO-PEG/POM-HPMOs 的摄取, 同时在 TME 的还原性条件下驱动 Mo(VI) 还原成 Mo(V), 使其具有光热转换和光声成像性能, 进一步触发空腔内 CO 气体的释放(图 9)。

### 3.2.2 化疗药物递送联合声动力疗法

声动力疗法是在光动力疗法基础上开发的一种新兴的 ROS 介导的抗肿瘤策略, 克服肿瘤缺氧是实现声动力疗法过程的关键<sup>[73]</sup>。通过以 HPMOs 为载体的 DDS 同时递送声敏剂和纳米催化剂或纳米酶, 介导过氧化氢(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)分解原位生成 O<sub>2</sub>, 可实现化疗药物递送和声动力疗法的联合治疗。

Piao 等<sup>[74]</sup>采用硬模板法, 以 CTAC 为表面活性剂, BTES 为有机硅源合成了直径为 90 nm 的硫醚桥接 HPMOs, 将纳米酶成分 MnO<sub>x</sub> 和声敏剂原卟啉整合到 HPMOs 上, 并修饰 RGD 以提高其肿瘤细胞靶向性。该 DDS 进入肿瘤细胞后, MnO<sub>x</sub> 催化肿瘤细胞内过氧化氢(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)分解产生氧气以缓解肿瘤缺氧, 同时为超声诱导产生 ROS 提供了充足的氧源, 并显著增强声动力疗法的功效。Zou 等<sup>[75]</sup>采用硬模

板法, 以 CTAC 为表面活性剂, 双(3-三乙氧基甲硅烷基丙基)二硫化物 (Bis(3-triethoxysilylpropyl)disulfide, BTDS) 为有机硅源、NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O 为蚀刻剂合成了 HPMOs, 用其包载声敏剂血卟啉甲醚并在表面修饰呼吸抑制剂 3-溴丙酮酸盐(3-bromopyruvate, 3BP)。该 DDS 进入肿瘤细胞后, 酸性环境和 GSH 触发 3BP 和声敏剂释放, 超声激活声敏剂。3BP 通过干扰呼吸过程显著降低细胞内耗氧率, 从而缓解肿瘤缺氧、增产 <sup>1</sup>O<sub>2</sub>, 并快速消耗细胞内能量物质 ATP, 同时诱导自噬。ROS 产生和 ATP 供应限制, 导致自噬从自我保护转变为促死亡, 进而促进细胞凋亡, 增强声动力疗法的治疗效果。

### 3.2.3 化疗药物递送联合放射疗法

放射疗法是在放射线作用下摧毁肿瘤, 不受深度的限制, 是肿瘤治疗中最常用的方式之一<sup>[76]</sup>。

Fan 等<sup>[76]</sup>用小尺寸的(50 nm 以下)生物可降解硫醚桥接的 HPMOs 包载叔丁基过氧化氢(TBHP)和五羰基铁[Fe(CO)<sub>5</sub>](TBHP/Fe(CO)<sub>5</sub>-HPMOs)。在 X 射线照射下 TBHP 内部过氧键裂解产生·OH, 进一步攻击 Fe(CO)<sub>5</sub> 释放 CO。整个过程不依赖氧, 克服了传统放疗依赖氧的缺点, 实现 CO 气体和放射动力疗法的协同治疗。Lu 等<sup>[77]</sup>提出了一种基于“旁观者效应”的“气泡增强氧扩散”策略, 以实现全肿瘤氧合, 从而显著增强辐射。用直径为 50 nm 的二硫键桥接的 HPMOs 包载全氟戊烷(Perfluoropentane, PFP) 和超小 CuS 纳米颗粒, 借助于近红外激光触发的轻度热疗产生的 PFP 气化, 还增强了肿瘤细胞对纳米颗粒的吸收, 显著缓解肿瘤细胞缺氧。该 DDS 实现了正电子发射断层成像/光声成像/超声成像的多模成像和肿瘤中的快速氧扩散, 从而显著增强了 X 射线辐射的抗肿瘤效果。

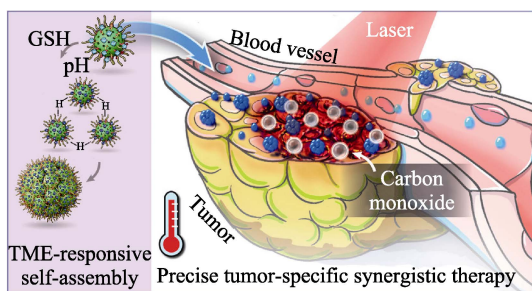


图 9 还原响应型药物递送系统的 CO 释放过程<sup>[72]</sup>

Fig. 9 CO release process of reduction responsive drug delivery system<sup>[72]</sup>



## 4 总结与展望

HPMOs 材料的出现, 扩大了介孔硅材料的应用范围, 其中空结构、有机无机杂化骨架以及均匀的介孔结构在药物递送方面展现出巨大的潜力。目前, 不同结构的 HPMOs 材料作为药物递送载体被广泛应用于肿瘤治疗研究, 不同响应性的化疗药物递送系统在肿瘤的药物化疗及其与光热疗法、声动力疗法、放射疗法的联合治疗中都极大提高了药物的生物利用度, 显著增强了抗肿瘤效果。随着研究深入, 这些 DDS 逐渐成熟, 但仍有一些不足之处, 如:

1) 大尺寸 HPMOs 的肿瘤积聚效果不理想, 会导致药效降低。在具备大尺寸内部空腔、有机无机杂化框架及表面可修饰这些优点的同时, 会导致 HPMOs 的整体尺寸稍大, 多为 100~600 nm, 而目前所报道的小尺寸 HPMOs (<50 nm) 的制备方法较少, 但尺寸过小又会导致载药量降低, 所以在保证载药量的同时, 还需进一步研究小尺寸 HPMOs 的制备方法。目前报道的用于治疗肿瘤的 HPMOs 大多为单壳或蛋黄壳结构, 而多壳 HPMOs 尺寸较大, 用于治疗肿瘤时往往受限, 因此需要进一步研究, 另外, 多壳 HPMOs 的不同壳层间是否能够包载不同药物实现联合用药也需进一步探索。

2) 介孔孔径较小。目前所报道的 HPMOs 材料其壳层上的介孔孔径大多为 2~5 nm, 这极大限制了其在递送大分子物质方面的应用, 在未来的研究中, 可以从合成大介孔孔径 HPMOs 和对小介孔孔径 HPMOs 进行扩孔两方面进行更深入的研究, 而随着介孔孔径增大, 封孔分子的选择范围也会变大, 这将有利于监测药物的释放并进一步扩大 HPMOs 的应用范围。

3) 虽然小尺寸 (<50 nm) HPMOs 具有良好的生物相容性、较低细胞毒性及可生物降解等特点, 作为药物递送载体在肿瘤治疗方面有显著疗效, 但也只是停留在临床前研究阶段, 需要大量的临床试验来验证其在人体内的治疗效果。

随着研究者的不断探索, 介孔硅材料也会不断发展, 相信在不久的将来以 HPMOs 为载体的药物递送系统会广泛应用于临床治疗, 为更多被疾病困扰的患者带去希望。

### 参考文献:

- [1] MALGRAS V, ATAEE-ESFAHANI H, WANG H, *et al.* Nanoarchitectures for mesoporous metals. *Advanced Materials*, 2016, **28(6)**: 993–1010.
- [2] LI W, LIU J, ZHAO D. Mesoporous materials for energy conversion and storage devices. *Nature Reviews Materials*, 2016, **1(6)**: 16023–17.
- [3] LINARES N, SILVESTRE-ALBERO A M, SERRANO E, *et al.* Mesoporous materials for clean energy technologies. *Chemical Society Reviews*, 2014, **43(22)**: 7681–7717.
- [4] YANG X, QIU P, YANG J, *et al.* Mesoporous materials-based electrochemical biosensors from enzymatic to nonenzymatic. *Small*, 2021, **17(9)**: 1904022–16.
- [5] MANZANO M, VALLET-REGÍ M. Mesoporous silica nanoparticles for drug delivery. *Advanced Functional Materials*, 2020, **30(2)**: 1902634–13.
- [6] ZHOU Y, QUAN G, WU Q, *et al.* Mesoporous silica nanoparticles for drug and gene delivery. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2018, **8(2)**: 165–177.
- [7] THI H, NGUYEN Q, HOANG T, *et al.* Functionalized mesoporous silica nanoparticles and biomedical applications. *Materials Science and Engineering: C*, 2019, **99**: 631–656.
- [8] GNANAMOORTHY P, ANANDHAN S, PRABU V A. Natural nanoporous silica frustules from marine diatom as a biocarrier for drug delivery. *Journal of Porous Materials*, 2014, **21(5)**: 789–796.
- [9] SZCZEŚNIAK B, CHOMA J, JARONIEC M. Major advances in the development of ordered mesoporous materials. *Chemical Communications*, 2020, **56(57)**: 7836–7848.
- [10] PANG L B, WANG D P. Drug carrier based on mesoporous borosilicate glass microspheres: preparation and performance. *Journal of Inorganic Materials*, 2022, **37(7)**: 780–786.
- [11] MA H, TAO J H, WANG Y N, *et al.* Gold nanoparticles supported on silica & titania hybrid mesoporous spheres and their catalytic performance regulation. *Journal of Inorganic Materials*, 2022, **37(4)**: 404–412.
- [12] PAN S, LI Y S, SHI J L. Facile synthesis of dendritic mesoporous silica nanoparticles for Co-loading of doxorubicin and hemoglobin. *Journal of Inorganic Materials*, 2018, **33(10)**: 1097–1102.
- [13] ZEA C, ALCÁNTARA J, BARRANCO-GARCÍA R, *et al.* Synthesis and characterization of hollow mesoporous silica nanoparticles for smart corrosion protection. *Nanomaterials*, 2018, **8(7)**: 478.
- [14] BAO Y, WANG T. Recent advances in fabrication and sustained/controlled-release application of hollow silica microspheres. *Journal of Inorganic Materials*, 2016, **31(12)**: 1269–1278.
- [15] MOGHADDAM S P H, YAZDIMAMAGHANI M, GHAND-EHARI H. Glutathione-sensitive hollow mesoporous silica nanoparticles for controlled drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 2018, **282**: 62–75.
- [16] GAO Y, ZHANG Y, HE S, *et al.* Fabrication of a hollow mesoporous silica hybrid to improve the targeting of a pesticide. *Chemical Engineering Journal*, 2019, **364**: 361–369.
- [17] TIAN M, LONG Y, XU D, *et al.* Hollow mesoporous silica nanotubes modified with palladium nanoparticles for environmental catalytic applications. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2018, **521**: 132–140.
- [18] ZHAO D Y, WAN Y, ZHOU W Z, *et al.* Ordered mesoporous molecular sieve materials, 2013. Beijing: Higher education press, 2013: 397–426.
- [19] LIN F, MENG X, WU L, *et al.* Inorganic salt assisted self-assembly of periodic mesoporous organosilicas with various structures under alkaline conditions. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2019, **2019(38)**: 4063–4069.
- [20] GOTO Y, MIZOSHITA N, WAKI M, *et al.* Synthesis and applications of periodic mesoporous organosilicas//Abderrazzak D, Masakazu A. *Chemistry of Silica and Zeolite-Based Materials*. Elsevier, 2019: 1–25.

- [21] CROISSANT J G, CATTOËN X, MAN M W C, *et al.* Syntheses and applications of periodic mesoporous organosilica nanoparticles. *Nanoscale*, 2015, **7(48)**: 20318–20334.
- [22] PARK S S, MOORTHY M S, HA C S. Periodic mesoporous organosilica (PMO) for catalytic applications. *Korean Journal of Chemical Engineering*, 2014, **31(10)**: 1707–1719.
- [23] WANG W, LOFGREEN J E, OZIN G A. Why PMO? Towards functionality and utility of periodic mesoporous organosilicas. *Small*, 2010, **6(23)**: 2634–2642.
- [24] YANG Q H, LIU J, ZHONG H, *et al.* Progress in the periodic mesoporous organosilicas. *Journal of Inorganic Materials*, 2009, **24(4)**: 641–649.
- [25] ZENG Y L, CHEN J J, TIAN Z F, *et al.* Preparation of mesoporous organosilica-based nanosystem for *in vitro* synergistic chemo- and photothermal therapy. *Journal of Inorganic Materials*, 2020, **35(12)**: 1365–1372.
- [26] WU M, CHEN Y, ZHANG L, *et al.* A salt-assisted acid etching strategy for hollow mesoporous silica/organosilica for pH-responsive drug and gene co-delivery. *Journal of Materials Chemistry B*, 2015, **3(5)**: 766–775.
- [27] TENG Z, LI W, TANG Y, *et al.* Mesoporous organosilica hollow nanoparticles: synthesis and applications. *Advanced Materials*, 2019, **31(38)**: 1707612–24.
- [28] CHEN J, YANG Y, LIN B, *et al.* Hollow mesoporous organosilica nanotheranostics incorporating formimidoyltransferase cyclodeaminase (FTCD) plasmids for magnetic resonance imaging and tetrahydrofolate metabolism fission on hepatocellular carcinoma. *International Journal of Pharmaceutics*, 2022, **612**: 121281–11.
- [29] CHUNLING L, XIYU Z, MENG C, *et al.* Application of hollow mesoporous organosilica nanoparticles as pH and redox double stimuli-responsive nanocontainer in the controlled release of corrosion inhibitor molecules. *Progress in Organic Coatings*, 2021, **159**: 106437–12.
- [30] QIU P, MA B, HUNG C T, *et al.* Spherical mesoporous materials from single to multilevel architectures. *Accounts of Chemical Research*, 2019, **52(10)**: 2928–2938.
- [31] SHAO Y, SONG J, LI X, *et al.* Synthesis of noble metal M@YSiO<sub>2</sub> yolk-shell nanoparticles with thin organic/inorganic hybrid outer shells via an aqueous medium phase. *Langmuir*, 2021, **37(23)**: 7237–7245.
- [32] WU J, LIU Y, TANG Y, *et al.* Synergistic chemo-photothermal therapy of breast cancer by mesenchymal stem cell-encapsulated yolk-shell GNR@HPMOs-PTX nanospheres. *Applied Materials & Interfaces*, 2016, **8(28)**: 17927–17935.
- [33] YU L, PAN P, ZHANG Y, *et al.* Nonsacrificial self-template synthesis of colloidal magnetic yolk-shell mesoporous organosilicas for efficient oil/water interface catalysis. *Small*, 2019, **15(14)**: 1805465–9.
- [34] CHEN Y, XU P, CHEN H, *et al.* Colloidal HPMO nanoparticles: silica-etching chemistry tailoring, topological transformation, and nano-biomedical applications. *Advanced Materials*, 2013, **25(22)**: 3100–3105.
- [35] TENG Z, SU X, ZHENG Y, *et al.* A facile multi-interface transformation approach to monodisperse multiple-shelled periodic mesoporous organosilica hollow spheres. *Journal of the American Chemical Society*, 2015, **137(24)**: 7935–7944.
- [36] WANG C, SANG G, RONG Y, *et al.* Unexpected phenomenon in a conventional system: synthesis of raspberry-like hollow periodic mesoporous organosilica with controlled structure in one continuous step. *New Journal of Chemistry*, 2021, **45(15)**: 6651–6660.
- [37] TENG Z, WANG C, TANG Y, *et al.* Deformable hollow periodic mesoporous organosilica nanocapsules for significantly improved cellular uptake. *Journal of the American Chemical Society*, 2018, **140(4)**: 1385–1393.
- [38] BAO Y, SHI C, WANG T, *et al.* Recent progress in hollow silica: template synthesis, morphologies and applications. *Microporous and Mesoporous Materials*, 2016, **227**: 121–136.
- [39] BAO Y, SHI C H, MA J Z. Fabrication of hollow silica spheres and their effect on water vapor permeability of waterborne polyurethane film. *Journal of the Chinese Ceramic Society*, 2015, **43(1)**: 35–41.
- [40] LIU X, JIAO Z, SONG T, *et al.* Surfactant-assisted selective etching strategy for generation of rattle-like mesoporous silica nanoparticles. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2017, **490**: 497–504.
- [41] CHO Y S. Fabrication of hollow or macroporous silica particles by spray drying of colloidal dispersion. *Journal of Dispersion Science and Technology*, 2016, **37(1)**: 23–33.
- [42] ZHANG W J, LIANG X L, LYU J W, *et al.* Synthesis and biomedicine application progress of periodic mesoporous organosilicas. *Fine Chemicals*, 2022, **39(02)**: 236–246.
- [43] KARIMI B, GANJI N, POURSHIANI O, *et al.* Periodic mesoporous organosilicas (PMOs): from synthesis strategies to applications. *Progress in Materials Science*, 2021, **125**: 100896–90.
- [44] HUANG X, LI W, WANG M, *et al.* A facile template route to periodic mesoporous organosilicas nanospheres with tubular structure by using compressed CO<sub>2</sub>. *Scientific Reports*, 2017, **7(1)**: 45055–11.
- [45] GUO W, WANG J, LEE S J, *et al.* A general pH-responsive supramolecular nanovalve based on mesoporous organosilica hollow nanospheres. *Chemistry-a European Journal*, 2010, **16(29)**: 8641–8646.
- [46] YANG L, GUO H, WANG L, *et al.* A facile “polystyrene-dissolving” strategy to hollow periodic mesoporous organosilica with flexible structure-tailorability. *Microporous and Mesoporous Materials*, 2017, **239**: 173–179.
- [47] KOIKE N, CHAIKITTISILP W, SHIMOJIMA A, *et al.* Surfactant-free synthesis of hollow mesoporous organosilica nanoparticles with controllable particle sizes and diversified organic moieties. *Royal Society of Chemistry Advances*, 2016, **6**: 90435–90445.
- [48] WANG Y, WANG P, CHEN L, *et al.* Organosilane-assisted selective etching strategy for fabrication of hollow/rattle-type mesoporous organosilica nanospheres. *Journal of Solid State Chemistry*, 2018, **266**: 279–285.
- [49] LI C L, ZHAO X, MENG C, *et al.* Application of hollow mesoporous organosilica nanoparticles as pH and redox double stimuli-responsive nanocontainer in the controlled release of corrosion inhibitor molecules. *Progress in Organic Coatings*, 2021, **159**: 106437.
- [50] HUANG L, FENG J, FAN W, *et al.* Intelligent pore switch of hollow mesoporous organosilica nanoparticles for high contrast magnetic resonance imaging and tumor-specific chemotherapy. *Nano-Micro Letters*, 2021, **21(22)**: 9551–9559.
- [51] DJOJOPUTRO H, ZHOU X F, QIAO S Z, *et al.* Periodic mesoporous organosilica hollow spheres with tunable wall thickness. *Journal of the American Chemical Society*, 2006, **128(19)**: 6320–6321.
- [52] MA X, ZHANG J, DANG M, *et al.* Hollow periodic mesoporous organosilica nanospheres by a facile emulsion approach. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2016, **475**: 66–71.
- [53] MA N, DENG Y, LIU W, *et al.* A one-step synthesis of hollow periodic mesoporous organosilica spheres with radially oriented mesochannels. *Chemical Communications*, 2016, **52(17)**: 3544–3547.
- [54] TENG Z, LI W, TANG Y, *et al.* Mesoporous organosilica hollow nanoparticles: synthesis and applications. *Advanced Materials*, 2019, **31(38)**: 170762.

- [55] TENG Z, SU X, LEE B, *et al.* Yolk-shell structured mesoporous nanoparticles with thioether-bridged organosilica frameworks. *Chemistry of Materials*, 2014, **26(20)**: 5980–5987.
- [56] TENG Z, WANG S, SU X, *et al.* Facile synthesis of yolk-shell structured inorganic-organic hybrid spheres with ordered radial mesochannels. *Advanced Materials*, 2014, **26(22)**: 3741–3747.
- [57] TENG Z, ZHANG J, LI W, *et al.* Facile synthesis of yolk-shell-structured triple-hybridized periodic mesoporous organosilica nanoparticles for biomedicine. *Small*, 2016, **12(26)**: 3550–3558.
- [58] ZHANG J, WENG L, SU X, *et al.* Cisplatin and doxorubicin high-loaded nanodrug based on biocompatible thioether-and ethane-bridged hollow mesoporous organosilica nanoparticles. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2018, **513**: 214–221.
- [59] YU R, TAO J, SHAO L, *et al.* Facile synthesis of hybridized triple-shelled hollow mesoporous organosilica nanoparticles. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 2022, **131**: 104122–7.
- [60] GUAN L, CHEN J, TIAN Z, *et al.* Mesoporous organosilica nanoparticles: degradation strategies and application in tumor therapy. *View*, 2021, **2(5)**: 20200117–22.
- [61] ZHOU Y, XU Q, LI C, *et al.* Hollow mesoporous silica nanoparticles as nanocarriers employed in cancer therapy: a review. *Frontiers of Materials Science*, 2020, **14(4)**: 373–386.
- [62] ANIS T, KHURSHID A, FAKHAR-E-ALAM M, *et al.* Hollow multicomponent capsules for biomedical applications: a comprehensive review. *Journal of Cluster Science*, 2022: <https://doi.org/10.1007/s10876-022-02272-z>.
- [63] JIN M Z, JIN W L. The updated landscape of tumor microenvironment and drug repurposing. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2020, **5(1)**: 1052–1067.
- [64] LI Y, WANG Z, WEI Q, *et al.* Non-covalent interactions in controlling pH-responsive behaviors of self-assembled nanosystems. *Polymer chemistry*, 2016, **7(38)**: 5949–5956.
- [65] MOLLAZADEH S, MACKIEWICZ M, YAZDIMAMAGHANI M. Recent advances in the redox-responsive drug delivery nanoplatforms: a chemical structure and physical property perspective. *Materials Science and Engineering: C*, 2021, **118**: 111536–13.
- [66] WU J, MENG Z, EXNER A, *et al.* Biodegradable cascade nanocatalysts enable tumor-microenvironment remodeling for controllable CO release and targeted/synergistic cancer nanotherapy. *Biomaterials*, 2021, **276**: 121001–13.
- [67] FAN J, ZHANG Z, WANG Y, *et al.* Photo-responsive degradable hollow mesoporous organosilica nanoplatforms for drug delivery. *Journal of Nanobiotechnology*, 2020, **18**: 91–14.
- [68] LIU X, SU H, SHI W, *et al.* Functionalized poly (pyrrole-3-carboxylic acid) nanoneedles for dual-imaging guided PDT/PTT combination therapy. *Biomaterials*, 2018, **167**: 177–190.
- [69] BARKAT A, BEG S, PANDA S K, *et al.* Functionalized mesoporous silica nanoparticles in anticancer therapeutics. *Seminars in Cancer Biology*, 2021, **69**: 365–375.
- [70] ZHANG H, SONG F, DONG C, *et al.* Co-delivery of nanoparticle and molecular drug by hollow mesoporous organosilica for tumor-activated and photothermal-augmented chemotherapy of breast cancer. *Journal of Nanobiotechnology*, 2021, **19**: 290–13.
- [71] YANG Z, FAN W, ZOU J, *et al.* Precision cancer theranostic platform by *in situ* polymerization in perylene diimide-hybridized hollow mesoporous organosilica nanoparticles. *Journal of the American Chemical Society*, 2019, **141(37)**: 14687–14698.
- [72] TANG W, FAN W, WANG Z, *et al.* Acidity/reducibility dual-responsive hollow mesoporous organosilica nanoplatforms for tumor-specific self-assembly and synergistic therapy. *Nano Materials*, 2018, **12(12)**: 12269–12283.
- [73] LI L, LIN H, LI D, *et al.* Ultrasound activated nanosensitizers for sonodynamic therapy and theranostics. *Biomedical Materials*, 2021, **16(2)**: 022008–17.
- [74] ZHU P, CHEN Y, SHI J. Nanoenzyme-augmented cancer sonodynamic therapy by catalytic tumor oxygenation. *Nano*, 2018, **12(4)**: 3780–3795.
- [75] ZOU W, HAO J, WU J, *et al.* Biodegradable reduce expenditure bioreactor for augmented sonodynamic therapy *via* regulating tumor hypoxia and inducing pro-death autophagy. *Journal of Nanobiotechnology*, 2021, **19(1)**: 418–15.
- [76] FAN W, LU N, SHEN Z, *et al.* Generic synthesis of small-sized hollow mesoporous organosilica nanoparticles for oxygen-independent X-ray-activated synergistic therapy. *Nature Communications*, 2019, **10**: 1241–14.
- [77] LU N, FAN W, YI X, *et al.* Biodegradable hollow mesoporous organosilica nanotheranostics for mild hyperthermia-induced bubble-enhanced oxygen-sensitized radiotherapy. *Nano*, 2018, **12(2)**: 1580–1591.