

多功能介孔氧化硅基纳米诊疗剂的研究进展

施剑林, 陈 雨, 陈航榕

(中国科学院 上海硅酸盐研究所, 高性能陶瓷与超微结构国家重点实验室, 上海 200050)

摘 要: 无机介孔纳米生物材料在药物靶向输送、组织工程、基因传输治疗、分子影像、无创手术增效治疗等医学领域具有广阔的应用前景, 对于诸如癌症等重大疾病的早期诊断与高效治疗具有重要的意义。本文以医学应用需求为背景, 以纳米合成化学为基础, 从多功能介孔纳米生物材料的设计入手, 结合本课题组的研究进展, 综述了介孔基纳米诊疗剂的研究现状和未来发展的趋势。通过对介孔 SiO_2 纳米粒子进行功能化修饰, 赋予其特定的功能, 不仅可以作为临床分子影像(核磁共振成像、荧光成像以及各种成像模式的复合)的造影剂对疾病进行诊断, 并能同时高效地包覆和传输药物对疾病进行治疗(化疗、基因治疗、光动力学治疗或者无创手术治疗)。随着纳米生物技术的发展 and 纳米合成化学的进步, 设计和制备具有特定功能的满足临床需求的介孔氧化硅基纳米生物材料, 并系统地评价其细胞生物学效应和生物安全性, 将会真正实现其在临床上的应用, 从而造福人类。

关 键 词: 介孔; 纳米材料; 纳米诊疗剂; 生物材料; 分子影像; 癌症; 综述

中图分类号: TQ174 文献标识码: A

Progress on the Multifunctional Mesoporous Silica-based Nanotheranostics

SHI Jian-Lin, CHEN Yu, CHEN Hang-Rong

(State Key Laboratory of High Performance Ceramics and Superfine Microstructure, Shanghai Institute of Ceramics, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200050, China)

Abstract: Inorganic mesoporous nano-biomaterials have broad application potentials in molecular imaging, targeted drug delivery, tissue engineering, gene therapy, and non-invasive surgical therapy, *etc.*, which are of great significance in the early diagnosis and efficient therapy of serious diseases such as cancer. This article reviews the most recent research advances and outlooks future development trends of mesoporous nanotheranostics based on clinical requirements, the principle of nano-synthetic chemistry and the design strategy of multifunctional mesoporous nano-biomaterials, by combining the recent achievements of our group. By integrating various functions into mesoporous silica nanoparticles to endow them with special capabilities, the mesoporous nanotheranostics could act as the contrast agents for clinical molecular imaging (magnetic resonance imaging, fluorescent imaging and the combinations of various imaging modalities), as well as the carriers for the encapsulation and delivery of drugs for the therapy of diseases (chemotherapy, gene therapy, photodynamic therapy and non-invasive surgical therapy). With the development of bio-nanotechnology and nano-synthetic chemistry, mesoporous nanotheranostics are expected to satisfy the clinical requirements following the systematic investigation of their biological effects and

收稿日期: 2012-02-11; 收到修改稿日期: 2012-04-10

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(2011CB707905); 国家自然科学基金(51132009, 50823007, 51072212, 51102259); 国家杰出青年科学基金(51225202); 上海市纳米专项基金(11nm0506500)
National Key Basic Research Program (973 Program) of China (2011CB707905); National Natural Science Foundation of China (51132009, 50823007, 51072212, 51102259); China National Funds for Distinguished Young Scientists (51225202); Shanghai Science and Technology Commission (11nm0506500)

作者简介: 施剑林(1963-), 男, 博士, 研究员. E-mail: jlshi@mail.sic.ac.cn

bio-safety, and finally find their applications in clinical practices to benefit human beings.

Key words: mesoporous; nanomaterials; nanotheranostics; biomaterials; molecular imaging; cancer; review

纳米生物技术在人类健康、生物医药等领域有重要的应用价值,并带来了巨大经济效益,是国际材料科学和生物技术领域的前沿交叉学科和热点课题。伴随着科学技术的发展和人们对健康的更高追求,如何准确有效地实现对疾病的早期诊断,并有效地对疾病进行治疗,同时又能够使诊断和治疗的副作用降到最低,是人们理想的医学诊断治疗途径。为了实现这一目标,必须具备高灵敏度成像技术实现对特定疾病的快速精确诊断,以及治疗药物的靶向输运,使得药物能够直达病灶并对正常器官不产生影响。设计和制备具有诊断与治疗功能一体化的新型纳米诊疗剂(Nanotheranostics)是最理想的解决途径之一^[1-3]。

纳米诊疗剂是指通过纳米合成技术制备出具备诊断与治疗双重特性的多功能纳米药物载体^[1,3]。这种载体的优点在于注射这一药剂后,可以辅助临床诊断技术精确地定位和诊断病变部位,并能够携带治疗药物杀死病变细胞,同时可以通过后续的临床诊断成像技术实时跟踪疾病的治疗过程和效果,为进一步调整治疗方案提供更加精确的信息。制备这一类纳米生物材料的通用方法为以医药领域中的应用为导向、以纳米合成化学为基础,通过在纳米尺度设计和合成具有不同形貌、组成、结构与性质的生物材料。鉴于纳米诊疗剂在纳米医药中优异的性能和巨大的应用前景,目前它已经成为国际纳米生物医药领域中的研究热点之一。

在各种已经开发出的纳米诊疗剂体系中,由于有机材料载体自身固有的热、化学稳定性差的缺陷,导致包覆的药物容易在人体中因为有机载体的分解而产生药物的爆炸式释放,并且有机载体存在着药物包覆量偏低的缺点。具有孔道结构的无机纳米药物载体具有高的药物装载量、易于改性的内外孔道、良好的热和化学稳定性,在重大疾病的早期诊断和靶向药物输送上已经显示出特有的优势^[4-7]。

自从 1992 年 Mobil 公司的科学家首次成功制备出具有高度有序孔道结构的 MCM 系列介孔材料以来^[8],介孔材料在催化、吸附、分离、医药、能源等领域显示出广阔的应用前景。介孔材料具有大的比表面积、高的孔容、可调的孔径以及可控的形貌,特别是氧化硅(SiO_2)基的介孔材料具有良好的生物相容性与可降解性,近几年在药物输送、分子影像、基因治疗、组织工程等生物医药技术领域的研究越

来越受到人们的重视^[5-7,9-10]。

2001 年 Vallet-Regi 等^[11]首次报道了布洛芬(ibu)药物包覆到 MCM41 型介孔 SiO_2 材料孔道内部具有药物缓释的特性,引发了基于介孔材料的生物医学应用的研究。各种结构、形貌的介孔 SiO_2 纳米粒子(Mesoporous Silica Nanoparticles, MSNs)被制备出来作为药物输运的载体,同时各种药物,如消炎药、亲/疏水抗癌药、抗菌药、基因、抗肝纤维化药物等选择介孔材料为载体进行药物的靶向输运。此外,发展了基于介孔 SiO_2 孔道的不同药物控释方法^[4,12]。在介孔材料细胞生物学效应方面,介孔 SiO_2 作为药物输运的载体从最初简单的细胞层面的表征逐渐转入到体内生物相容性的评价,包括细胞毒性、血液相容性、降解性、体内分布、代谢等,并初步开展了药代动力学和药效学的相关研究^[10,13-16]。

纳米合成化学的发展也为在纳米尺度对介孔 SiO_2 进行功能化设计来制备介孔基纳米诊疗剂提供了理论和方法学的基础。相比于传统的介孔 SiO_2 纳米药物输送体系,功能化设计可以根据实际临床应用的需求使载体具有各种特殊功能。介孔基纳米诊疗剂最为显著的特点是具有医学造影和辅助性药物治疗的双重功能。例如具有磁性的介孔纳米药物输送体系可以作为核磁共振成像(MRI)的造影剂,也可以在外磁场作用下靶向药物传输或者磁引起的热疗^[17-19];具有荧光成像功能的介孔纳米药物输送体系可以在药物输送的同时,进行荧光生物成像来示踪、监测载体的位置和药物释放情况^[20]。本文结合本课题组的研究内容和介孔基纳米诊疗剂的最近进展,综述了其在 MRI、荧光成像、以及磁光、磁热等多模式成像和药物传输等生物医学领域中的应用研究,以及近期在新型高强度聚焦超声(HIFU)微创手术治疗中的最新进展。

1 介孔纳米诊疗剂在 MRI 中的应用

1.1 MRI- T_2 造影剂

磁性介孔 SiO_2 纳米粒子是研究最早,也是目前研究最多的介孔基复合纳米生物材料。磁性材料的复合可以将磁特性引入到介孔 SiO_2 中,赋予其磁靶向、磁热疗以及作为 T_2 加权 MRI(MRI- T_2)的造影剂。虽然磁靶向与磁热疗有潜在的临床应用前景,但是由于其技术相对不成熟,研究也相对较少。而研究

最多的是利用磁性介孔 SiO_2 材料用于临床上比较成熟的 MRI-T₂ 造影剂。

将磁性材料复合到介孔 SiO_2 中的有两种途径: 一种是采用溶胶-凝胶法, 在磁性纳米粒子的表面包覆上一层介孔 SiO_2 层(包覆法); 另一种是在介孔 SiO_2 的表面共价修饰上磁性纳米粒子(修饰法)。最经典的包覆法通常采用特殊的有机长链硅烷偶联剂(Octadecyltrimethoxysilane, C_{18}TMS)或者阳离子表面活性剂(Cetyltrimethylammonium bromide, C_{16}TAB)为孔结构导向剂。本课题组^[21]在 2005 年首次采用 C_{18}TMS 制备出纳米尺度的磁性 $\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2@m\text{SiO}_2$ 复合材料, 并初步探索了其作为布洛芬药物载体的性能。研究结果显示介孔孔道的存在实现了布洛芬的包封和在模拟体液中的缓慢释放, 并且磁性 Fe_3O_4 内核的存在赋予载体在磁场作用下磁操控的能力。随后赵东元课题组采用相似的制备工艺, 利用 C_{16}TAB 为造孔剂成功地制备出 $\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2@m\text{SiO}_2$ 纳米粒子^[22]。韩国的 Hyeon 教授课题组^[23-24]采用表面活性剂为媒介, 将单分散的疏水 Fe_3O_4 从油相转移到水相, 之后通过溶胶-凝胶过程, 在疏水的 Fe_3O_4 纳米粒子的表面包覆上一层介孔 SiO_2 壳层($\text{Fe}_3\text{O}_4@m\text{SiO}_2$)。该方法中 C_{16}TAB 起着双重作用: 一为疏水 Fe_3O_4 纳米晶的相转移媒介, 二为介孔结构的导向剂。研究发现在 $\text{Fe}_3\text{O}_4@m\text{SiO}_2$ 表面修饰上聚乙二醇(PEG)分子后, 其可以通过 EPR(Enhanced Permeability and Retention)效应富集到荷瘤小鼠肿瘤部位并作为 MRI-T₂ 造影剂对肿瘤进行成像(弛豫率 $r_2=245 \text{ mM}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$)^[24]。静脉注射 24 h 后, 依然可以观察到肿瘤部位的造影性能。最近, 我们课题组通过基于“结构差异选择性刻蚀法”制备出铃铛型 $\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{Void}@m\text{SiO}_2$ 纳米粒子, 该纳米粒子以磁性 Fe_3O_4 为内核, 介孔 SiO_2 为壳层, 在核与壳的中间存在着巨大的空腔结构^[17]。这三个代表性的结构特征具有不同的功能: 磁性内核可以作为 MRI-T₂ 的造影剂($r_2=137.8 \text{ mM}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$), 介孔 SiO_2 壳层为药物分子的传输和缓释提供了通道, 巨大的空腔为存储大量的客体药物分子提供了空间(阿霉素的负载量为 20%, 负载效率接近 100%)^[17]。

将磁性纳米粒子修饰到预先制备的介孔 SiO_2 纳米粒子的表面是制备磁性介孔 SiO_2 复合材料的另一个途径。这一方法的优点是磁性材料修饰的多少可以根据需要进行调控, 并且整个纳米粒子的粒径可以根据起始介孔 SiO_2 的尺度进行调控, 利用了介孔 SiO_2 的尺寸和形貌调控工艺相对比较成熟的优点。韩国 Hyeon 课题组将磁性纳米粒子修饰到荧

光染料掺杂的介孔 SiO_2 纳米粒子的表面($m\text{SiO}_2@/\text{Fe}_3\text{O}_4$), 并研究了其作为 MRI-T₂ 造影剂和阿霉素传输载体的性能^[25]。研究结果显示注射了 $m\text{SiO}_2@/\text{Fe}_3\text{O}_4$ 纳米粒子后, 荷瘤小鼠的肿瘤通过 MRI-T₂ 成像可以更加清晰地显示出来, 并且包覆在载体中的阿霉素药物引起了肿瘤细胞的死亡^[25]。最近, 刘昌胜教授和施剑林研究员合作, 利用磁性纳米粒子为阀门, 在介孔 SiO_2 纳米粒子的孔道口用可逆的硼酸酯键用磁性 Fe_3O_4 纳米粒子将药物封在孔道内, 在不同的 pH 下通过硼酸酯键的水解实现了药物的酸响应控释^[26]。

1.2 MRI-T₁ 造影剂

在 T₁ 加权 MRI(MRI-T₁)过程中, 水分子与造影剂顺磁中心的接触机会和相互作用会直接影响 MRI-T₁ 的性能^[27-29]。根据这一原理, 为了提高造影剂的 MRI-T₁ 性能, 就需要尽可能大程度地分散造影剂的顺磁中心, 提高其与水分子的接触机会。介孔材料由于具有均匀可调的孔径大小、大的比表面积和孔容量, 因此是分散造影剂顺磁中心最好的载体材料之一。

临床上使用最广泛的 MRI-T₁ 造影剂为钆(Gd)的络合物^[28]。因此将介孔 SiO_2 材料与 Gd 的络合物相复合, 有望得到高性能的 Gd 基 MRI-T₁ 造影剂。Lin 等^[29]将 Gd-Si-DTTA 成功修饰到传统的 MCM41 型介孔 SiO_2 纳米粒子的孔道中, 得到了高性能 MRI-T₁ 造影剂(Gd-MSNs)。体外研究结果表明弛豫率 r_1 值可达 $28.8 \text{ mM}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ (3.0 T) 和 $10.2 \text{ mM}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ (9.4 T)。体内实验表明 Gd-MSNs 可以有效地对血管进行 MRI-T₁ 成像, 并且可以在高剂量下对软组织进行 MRI-T₂ 成像。Huang 等^[30]在 MSNs 的孔道中修饰上 Gd-DTPA 络合物, 可用于 MRI-T₁ 对干细胞的标记。

虽然基于 Gd^{3+} 的 MRI-T₁ 造影剂在临床上得到了广泛的使用, 但是由于 Gd 元素不是人体所必需的元素, 其潜在的毒性也越来越引起人们的重视。美国食品药品监督管理局(FDA)警告说注射 Gd 剂造影剂会引起肾源性表皮硬化症、过敏反应和肾源性纤维化硬皮病^[31-33], 因此人们一直在寻找可以替代 Gd^{3+} 的新型 MRI-T₁ 造影剂。最近引起人们关注的 MRI-T₁ 造影剂为基于 Mn 元素的配合物或者纳米粒子^[34-36]。 Mn(II) 具有五个未成对电子, 具有高的弛豫时间, 因此具有良好的 MRI-T₁ 造影性能。而且 Mn 元素为人体不可缺少的稀有元素, 其广泛地参与了人体的新陈代谢, 并且它在体内的动态平衡容易被生物体所控制。Hyeon 等^[37]在空心 MnO 纳米粒子

的表面包裹上一层介孔 SiO_2 层用于脂肪间充质干细胞的示踪。然而这种设计思路得到的 MRI- T_1 造影剂的性能比较低, r_1 值只有 $0.99 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ 。其主要原因是由于介孔层在表面的包覆屏蔽了部分空心 MnO 纳米粒子的顺磁中心, 并且部分 MnO 晶格中的 Mn 的顺磁中心也被屏蔽, 与水分子的接触机会被大大缩减了^[34]。Chou 等^[35]进一步系统地考察了实心 MnO 、空心 MnO 、实心 $\text{MnO}@m\text{SiO}_2$ 和空心 $\text{MnO}@m\text{SiO}_2$ 作为 MRI- T_1 造影剂的性能, 并利用介孔的孔道负载上 Ir(III) 的配合物作为光敏剂用于光动力学治疗。然而, 虽然介孔孔道的存在有利于水分子的扩散, 增大了水分子与 Mn 的顺磁中心的接触机会, 但是实心 MnO ($r_1=0.17 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$)、空心 MnO ($r_1=0.92 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$)、实心 $\text{MnO}@m\text{SiO}_2$ ($r_1=0.16 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) 和空心 $\text{MnO}@m\text{SiO}_2$ ($r_1=0.2 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) 的 MRI- T_1 造影性能仍远远低于临床使用的 Gd 的络合物^[35]。

最近本课题组基于 MRI- T_1 成像原理, 详细考察介孔材料的合成工艺, 发展了一种新型的原位氧化-还原法在介孔 SiO_2 纳米粒子的孔道中引入 Mn 的顺磁中心, 有效解决了 Mn 基 MRI- T_1 造影性能差的难题^[38]。整个材料的设计与制备过程如图 1 所示, 在介孔 SiO_2 的制备过程中需要利用表面活性剂自组装形成的胶束制造出介孔孔道结构。通过引入强氧化性的 MnO_4^- 离子与有还原性的表面活性剂有机分子发生氧化-还原反应, 在介孔的孔道中原位生成均匀分散在孔道中的 MnO_x 纳米粒子, 并可以通过调控 Mn 的价态来改善 MRI- T_1 造影的性能。这种结构利用具有大比表面积的介孔孔道分散 Mn 的顺磁中心, 提高其与水分子的接触机会, 因此具有良好的 MRI- T_1 造影性能。对于 MCM41 型 MSNs, r_1 值可达 $2.28 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$; 对于 SBA15 型 MSNs, r_1 值可达 $3.11 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ 。该 Mn 基 MRI- T_1 造影剂的 r_1 值已

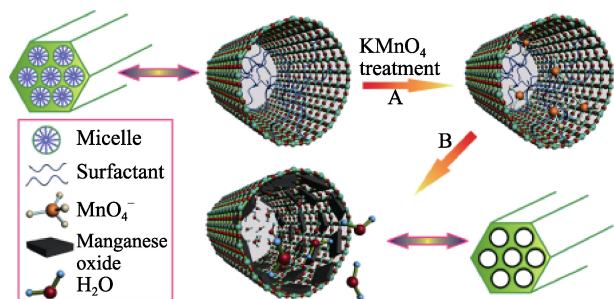


图 1 通过氧化-还原法制备 Mn 顺磁中心均匀分散的介孔 SiO_2 (Mn-MSNs) 的示意图^[38]

Fig. 1 Schematic representation for the preparation of manganese oxide-dispersed MSNs (Mn-MSNs) by the oxidation-reduction strategy^[38]

经接近临床上使用的 Gd 的络合物^[38]。大的比表面积和高的孔容又使其对抗癌药物(盐酸阿霉素)具有 pH 响应缓慢释放药物的特性。体内动物模型实验结果显示有更多的化疗药物被传输和滞留在肿瘤部位^[38]。由于介孔材料的制备一般都需要使用有机表面活性剂分子为模板, 因此利用这种方法可以得到一大类基于 Mn 元素和介孔结构的 MRI- T_1 造影剂。值得注意的是, 如合成 Gd 的配合物修饰在介孔孔道中的原理一样, 通过介孔孔道来修饰上 Mn 的络合物来提高 Mn 基 MRI- T_1 造影性能也是一条好的途径, 值得继续探索。

2 介孔基纳米诊疗剂用于荧光成像

每一种临床成像模式都有各自的优点和缺陷。例如 MRI 的空间分辨率比较高, 但是其灵敏度相对比较差。而荧光成像具有经济、灵敏度高、效率高等优点, 并且可以在体原位观察载体的位置和药物释放情况, 因此作为分子影像的一种重要成像模式, 荧光成像在临床疾病的诊断中占有重要的地位。近些年随着纳米合成化学的发展, 制备了各种具有不同组成、结构和荧光特性的生物材料, 例如有机荧光素、半导体量子点(Quantum Dots, QDs)、上转换稀土纳米晶和硅量子点等等。如果能将这些荧光材料与介孔材料相结合, 就能够赋予介孔材料药物输运和荧光成像的双重特性。以有机荧光素为例, Lo 等^[20]将 FDA 批准临床使用的一种近红外有机荧光素-吡啶花青素通过静电作用吸附到三甲胺修饰的介孔 SiO_2 的孔道中, 用作为一种近红外光生物成像的造影剂用于体荧光成像。然而有机荧光素存在着量子产率较低和容易光淬灭的缺点。由于半导体 QDs 具有可调的荧光发射波长、宽的激发光谱、高的量子产率和光稳定性, 因此其在细胞标记和活体荧光成像中得到了广泛的应用。例如 Pan 等^[39]将 QDs(CdSe/ZnS)包裹在介孔 SiO_2 内核中, 表面利用脂质体包裹并且 PEG 化后用于癌细胞的成像和标记。但是半导体量子点由于使用了以 Cd 为代表的重金属, 其毒性问题不容忽视。

另外, 稀土掺杂的上转换纳米生物材料在 980 nm 激光的激发下可以通过不同稀土离子的掺杂发射出从紫外到近红外波段的荧光。相比于半导体 QDs, 稀土掺杂的上转换荧光材料不含有诸如 Cd 元素的毒性大的重金属, 因此生物安全性更高。Qian 等^[40]成功地制备出 $\text{NaYF}_4:\text{Yb/Er}@m\text{SiO}_2@m\text{SiO}_2$ 纳米粒子, 并在介孔孔道中负载上光敏剂锌酞菁。在 980 nm 激

光的激发下, $\text{NaYF}_4:\text{Yb}/\text{Er}$ 纳米粒子不仅可以发射出可见光用于细胞标记与荧光成像, 而且发出的可见光可以用于活化光敏剂产生单线态氧杀死癌细胞。此外, 稀土荧光纳米粒子可以通过改变稀土离子共掺的种类调节激发和发射光的波长, 最终可以得到近红外激发和近红外发射的荧光纳米粒子, 提高激发光的组织穿透深度和避免人体自发荧光的干扰, 因此稀土掺杂的荧光介孔纳米诊疗剂在荧光成像中有更广泛的应用前景。

虽然上转换荧光纳米粒子比含重金属 Cd 的半导体 QDs 的毒性低, 但是由于稀土元素非人体必需元素, 过量摄取后的安全性问题仍不容忽视。相对来说, 荧光硅(Si)量子点由于在组成上只含有硅元素, 因此其毒性更低, 生物安全性更好。如果能够将 Si 量子点与介孔 SiO_2 相复合, 得到的材料不仅具有荧光成像和药物输送的功能, 而且具有更高的安全性。本课题组通过一种自下而上的自组装方法, 在合成介孔 SiO_2 的过程中引入三乙氧基硅烷为特殊的硅源, 通过高温后处理脱氢产生大量的氧空位, 从而产生由于氧缺失得到的荧光特性(图 2)^[41]。荧光光谱显示该荧光 MSNs 的发射光谱比较宽, 并且其荧光强度可以通过提高后期的煅烧温度得到增强(图 3a 和 3b)。并进一步成功地运用制备出的荧光 MSNs 用于癌细胞的标记和阿霉素药物胞内输运(图 3c、3d 和 3e)。虽然在荧光纳米生物材料中, Si 量子点材料生物安全性最高, 但是其荧光特性相对于半导体 QDs 和上转换稀土纳米晶而言还比较差。因此基于 Si 量子点荧光材料的后期发展方向为如何改善和提高其荧光特性, 使得荧光特性(包括激发和发射峰的波长、强度、量子产率和稳定性)能够适合体内荧光生物成像。

3 具有多模式生物学成像特性的介孔基纳米诊疗剂

通过在纳米尺度的设计, 在对介孔 SiO_2 单一功能化的基础上, 能够将更多的功能复合到介孔 SiO_2 纳米粒子中可以赋予载体更多特殊的性能。例如将荧光成像的功能赋予磁性介孔 SiO_2 纳米粒子, 可以使得载体能够通过高空间分辨率的 MRI 来对疾病的发展进行监控外, 还可以利用荧光成像的特点对疾病进行高灵敏度探测, 并可以通过荧光成像来跟踪监测载体在体的位置和药物的释放情况。在制备磁/光双功能介孔 SiO_2 时, 可以将磁性 Fe_3O_4 和荧光 CdSe/ZnS 同时包覆到介孔 SiO_2 的内核中^[23], 也可以在 $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{mSiO}_2$ 的介孔 SiO_2 壳层中引入近红外光发射的 Nd^{3+} 和 Yb^{3+} 共掺的配合物^[42], 或者在 $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{mSiO}_2$ 的表面引入 GdTe 量子点^[19]。本课题组采用一种基于静电相互作用原理的层层自组装法成功地以带正电荷的聚电解质为媒介将带有负电荷的 CdTe 量子点组装到 $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{mSiO}_2$ 纳米粒子的表面, 得到一种新型的集磁/光双模式成像和药物传输性能的多功能介孔纳米诊疗剂(MFNEs), 并且荧光强度可以通过组装包覆的 CdTe 层数来调控(图 4(a))^[19]。该纳米结构中的荧光 QDs 可以用于癌细胞的标记(图 4(b)), 磁性 Fe_3O_4 内核可以用于 MRI-T₂ 成像(图 4(c₁)~4(c₄)), 并且介孔孔道中负载的阿霉素药物的释放具有 pH 响应的特性。

本课题组^[43]还采用稀土离子共掺杂的多功能 $\text{NaYF}_4:\text{Tm}/\text{Yb}/\text{Gd}$ 上转换荧光纳米粒子为内核, 在其表面包覆上一层均匀可控的介孔 SiO_2 壳层($\text{NaYF}_4:\text{Tm}/\text{Yb}/\text{Gd}@\text{mSiO}_2$, 图 5(a))。 $\text{NaYF}_4:\text{Tm}/\text{Yb}/\text{Gd}$

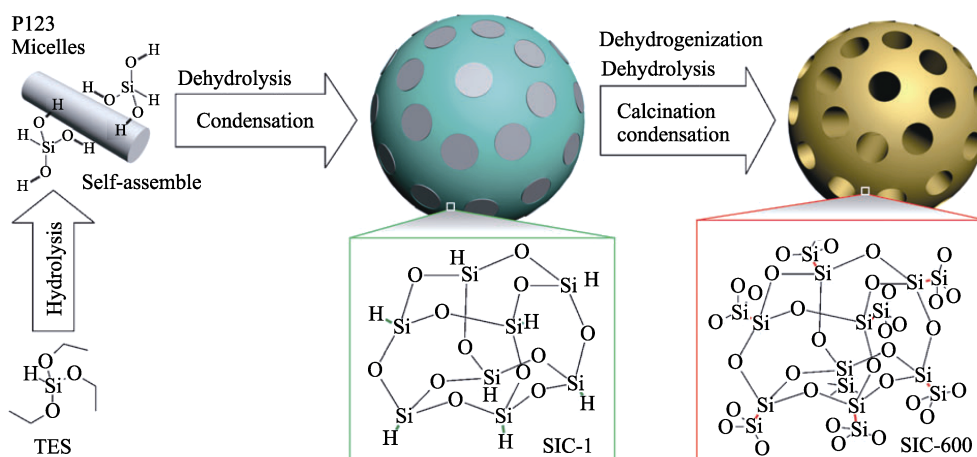


图 2 氧缺失产生荧光特性的介孔 SiO_2 的制备示意图^[41]

Fig. 2 Schematic illustration of the synthesis of oxygen-deficient fluorescent MSNs^[41]

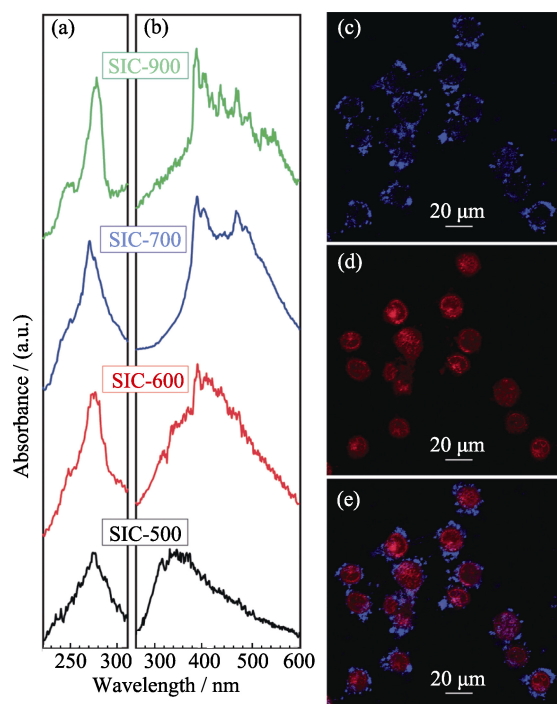


图 3 氧缺失的荧光介孔 SiO_2 的激发(a)和发射(b)光谱图; 荧光 MSNs 用于细胞标记(c)和阿霉素传输(d)的共聚焦图像 (图像 e 是图像 c 和图像 d 的融合图像)^[41]

Fig. 3 (a) Luminescent excitation and (b) emission spectra of oxygen-deficient fluorescent MSNs; (c) cell labeling and (b) doxorubicin delivery by obtained fluorescent MSNs (e is the merged figure of c and d)^[41]

除了具有上转换荧光特性以外, 由于 Gd 粒子的引入, 使得其具有 MRI- T_1 成像的功能, 因此得到的 $\text{NaYF}_4:\text{Tm}/\text{Yb}/\text{Gd}@\text{mSiO}_2$ 是具有荧光成像和

MRI- T_1 成像双功能的多模式造影剂, 而且介孔 SiO_2 层的包覆可以包封、存储和输送治疗药物。体外和体内动物模式的实验结果显示 $\text{NaYF}_4:\text{Tm}/\text{Yb}/\text{Gd}@\text{mSiO}_2$ 可以对癌细胞进行标记(图 5(b))和活体荧光成像(图 5(d)), 并且实现对荷瘤大鼠肿瘤部位的 MRI- T_1 成像($r_1=3.07 \text{ mM}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$, 图 5(c))。

在前期工作基础上, 本课题组进一步将具有近红外光吸收和热效应的 Au 纳米棒通过两步化学自组装法组装到 $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{mSiO}_2$ 纳米粒子的表面(图 6(a))得到一种 Au 棒复合的磁性介孔纳米药物载体(GMMNs), 赋予其近红外光热成像、光学暗场细胞成像、MRI 成像、热/化疗协同治疗的特性^[44]。体内实现结果表明, 由于 Au 纳米棒的引入, 在 808 nm 激光的激发下, GMMNs 能够吸收近红外光, 并产生热量, 用于生物热成像和热疗(图 6(b)、6(c)和 6(d))。当负载了化疗药物阿霉素后, 近红外光引起的热效应以及化疗药物的毒性发生协同抑制和杀死癌细胞的效应(抑制率为 54%, 大于两种分别作用效应的加和抑制率 43%, 图 6(e))^[44]。

4 介孔基纳米诊疗剂在无创治疗 HIFU 中的应用

随着纳米生物技术的发展, 前期的研究结果发现介孔基纳米诊疗剂已经在传统的分子影像进行疾

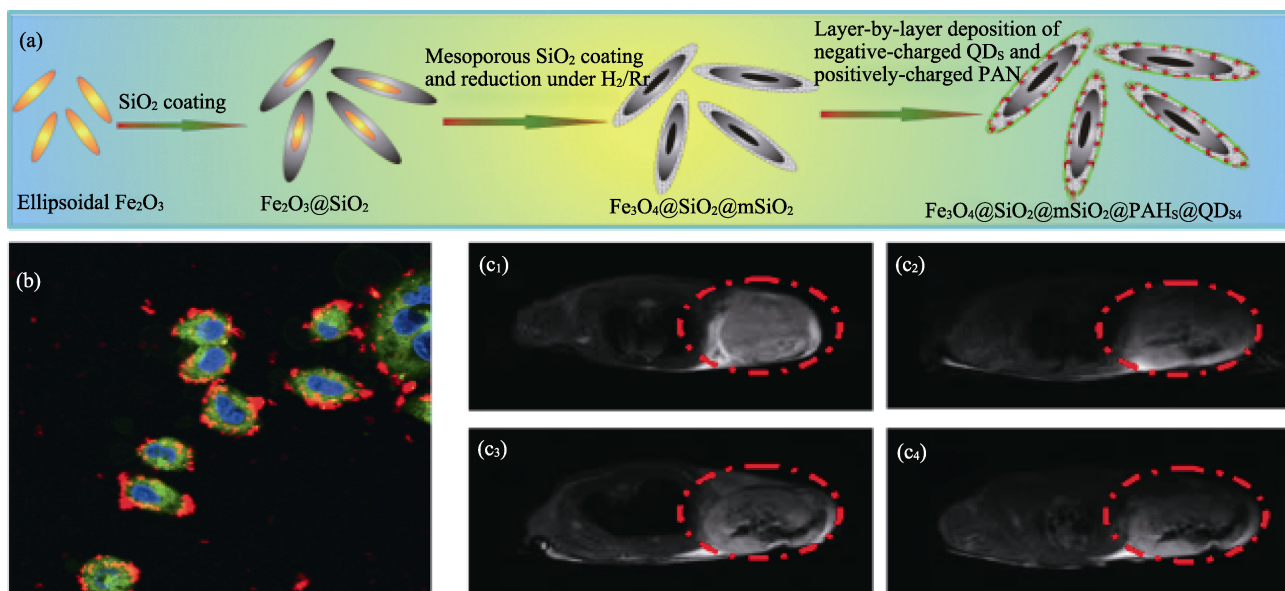


图 4 (a)MFNEs 的制备示意图; (b)MFNEs 标记乳腺癌细胞 MCF-7 的共聚焦显微镜照片; (c₁-c₄)体内荷瘤大鼠注射 MFNEs 前(c₁)和注射后(c₂: 0.5 h, c₃: 1 h, c₄: 1.5 h)的 MRI- T_2 图像^[19]

Fig. 4 (a) Synthetic procedures of MFNEs; (b) Confocal fluorescent microscopic images of breast cancer MCF-7 cells labeled with MFNEs; (c₁-c₄) *In vivo* MRI of a tumor-bearing mouse before (c₁) and after injection of MFNEs for different time intervals (c₂: 0.5 h, c₃: 1 h, c₄: 1.5 h)^[19]

病的诊断和药物输送进行药物治疗等领域展示出了良好的应用前景。最近本课题组^[18,45-46]的研究结果首次表明通过在纳米尺度对介孔纳米生物材料进行设计, 可以提高医学中高强度聚焦超声(HIFU)无创手术治疗的效果。HIFU 作为典型的无创手术治疗技术, 已经在临床上针对子宫肌瘤的消融治疗得到了广泛的应用。其工作的原理在于通过体外换能器发出的超声波能够穿透人体组织, 并聚集到目标靶向病变部位, 产生热效应和空化效应杀死病变细胞, 从而达到手术消融病变组织的目的^[47-49]。然而, 使用过大的超声功率会引起声通道上正常组织的损伤, 而小功率又不能产生消融组织的目的。除了高昂的仪器设备的升级外, 通过纳米生物技术可以在低超声功率治疗的同时起到高效消融组织的目的。

本课题组首先基于氟-硅化学利用“结构差异选择性刻蚀法”制备出具有空心结构的介孔 SiO_2 纳米粒子, 并利用巨大的空腔结构包覆和传输生物相容性的氟碳化合物(全氟己烷, PFH)作为 HIFU 治疗的增效剂^[45-46]。如 7(a)图所示, 在超声的引导下, 体外换能器发出的超声可以聚焦到体内靶向组织。一般效果评价方式有两种, 分别为体外脱气牛肝实验和体内动物模型实验。实验结果显示装载了 PFH 的介孔 SiO_2 空心球(PFH-IMNCs/PBS, 165.5 mm^3)注射后因 HIFU 辐照消融的体积远远大于注射磷酸盐缓冲液(PBS, 32.1 mm^3)、PFH 分散在 PBS 中(PFH/PBS, 44.2 mm^3)和

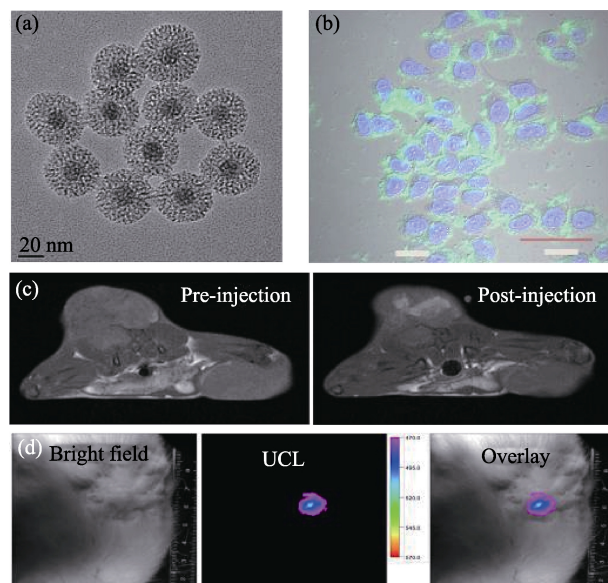


图 5 (a) $\text{NaYF}_4:\text{Tm}/\text{Yb}/\text{Gd}@\text{mSiO}_2$ 的 TEM 照片; (b) $\text{NaYF}_4:\text{Tm}/\text{Yb}/\text{Gd}@\text{mSiO}_2$ 标记 MCF-7 细胞的共聚焦显微镜照片; (c) 荷瘤大鼠在注射 $\text{NaYF}_4:\text{Tm}/\text{Yb}/\text{Gd}@\text{mSiO}_2$ 前(左图)后(右图)的 MRI-T₁ 图像; (d) 荷瘤大鼠在注射 $\text{NaYF}_4:\text{Tm}/\text{Yb}/\text{Gd}@\text{mSiO}_2$ 后的上转换活体荧光图像, 从左到右分别为明场、荧光和融合后的图像^[43]

Fig. 5 (a) TEM images of $\text{NaYF}_4:\text{Tm}/\text{Yb}/\text{Gd}@\text{mSiO}_2$ nanocomposites; (b) Confocal images of MCF-7 cells incubated with $\text{NaYF}_4:\text{Tm}/\text{Yb}/\text{Gd}@\text{mSiO}_2$; (c) *In vivo* MRI-T₁ images of tumor (left: pre-injection, right: post-injection); (d) *In vivo* upconversion luminescence imaging of a tumor-bearing mouse after local injection at the tumor site, from left to right: bright field, upconversion luminescence and overlay images^[43]

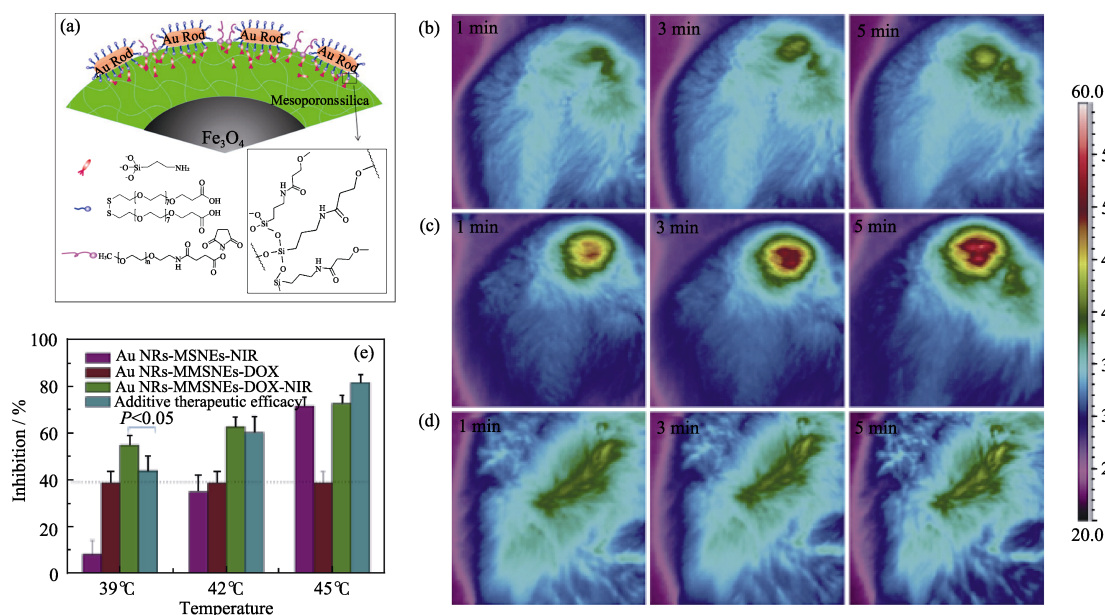


图 6 (a) Au 棒复合的磁性介孔纳米药物载体(GMMNs)的微观结构示意图; (b-d) 注射 GMMNs 后肿瘤部位在 $1 \text{ W}/\text{cm}^2$ (b) 和 $2 \text{ W}/\text{cm}^2$ (c) 的 808 nm 激光辐照下不同时间后的热成像监控图像, 其中(d)为注射 PBS 参照样在 $2 \text{ W}/\text{cm}^2$ 的 808 nm 激光辐照下热成像监控图像; (e) 不同处理条件下 MCF-7 细胞生长被抑制的速率, 其中紫色为 GMMNs-NIR, 红色为 GMMNs-DOX, 绿色为 GMMNs-DOX-NIR^[44]

Fig. 6 (a) Microscopic structure of GMMNs; (b-d) Thermographic surveillance of photothermal heating at different time points in GMMNs-injected tumor under $1 \text{ W}/\text{cm}^2$ (b) and $2 \text{ W}/\text{cm}^2$ (c) irradiations and PBS solution-injected tumor under $2 \text{ W}/\text{cm}^2$ irradiation (d); (e) Comparison of inhibition rates for MCF cells treated by GMMNs-NIR (purple), GMMNs-DOX (red) and GMMNs-DOX-NIR (green)^[44]

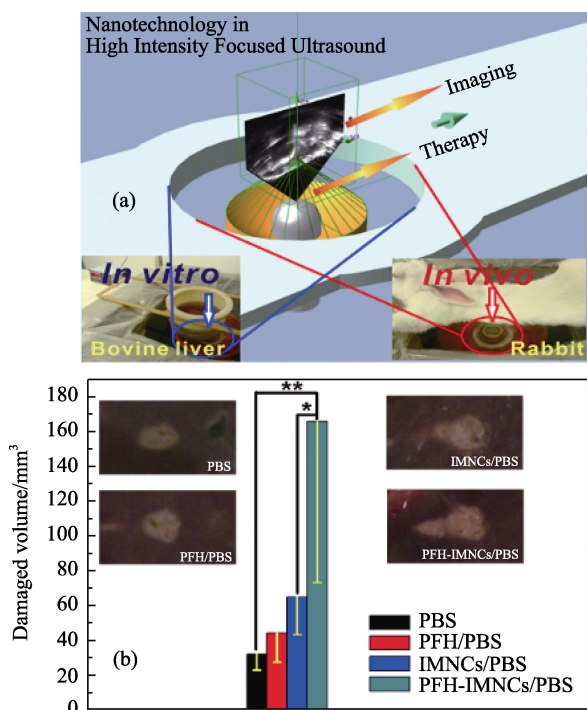


图 7 (a)超声引导下 HIFU 治疗的示意图。通过超声成像, 为 HIFU 的辐照寻找治疗的靶点, 治疗过程又可以通过超声成像进行监控。体外实验以脱气牛肝为 HIFU 辐照评价基体, 体内实验以兔子为模型动物; (b)将 PBS(200 μL)、PFH/PBS(200 μL)、IMNCs/PBS(200 μL)和 PFH-IMNCs/PBS(200 μL)注射到脱气牛肝后, 在相同的 HIFU 辐照条件下(150 W/cm², 5 s; * $P < 0.1$, ** $P < 0.05$)组织消融体积, 其中 b 中的插图为不同实验条件下消融后组织的数码照片图^[45]

Fig. 7 (a) Schematic illustration of the high intensity focused ultrasound (HIFU) therapeutic principle. The HIFU radiates to the targeted site of the body and the process is monitored by the outside ultrasound imaging. The *ex vivo* experiment was conducted using bovine liver as a radiation substrate (left digital picture) while the *in vivo* experiment was carried out using rabbits as a model animal (the right digital picture); (b) Coagulated tissue volume of bovine liver by the intra-tissue injection of different agents such as PBS (200 μL), PFH/PBS (200 μL), IMNCs/PBS (200 μL) and PFH-IMNCs/PBS (200 μL) under the same irradiation power and duration (150 W/cm², 5 s; * $P < 0.1$, ** $P < 0.05$). Insets in b are the macroscopic appearances of bovine liver tissues exposed to HIFU with or without using the synergistic agents^[45]

介孔 SiO₂ 空心球分散在 PBS 中(IMNCs/PBS, 64.9 mm³), 说明装载了 PFH 的介孔 SiO₂ 空心球可以有效地提高超声能量在组织中的沉积, 增强 HIFU 的治疗效果, 作为增效剂起到增效治疗的目的(图 7b)^[45]。

另一方面, 在进行 HIFU 治疗前如果能更加精确地定位靶向病变组织, 从而为超声能量的沉积提供靶点。实现这一目标不仅可以提高 HIFU 的治疗效果, 而且可以更大程度地减小 HIFU 治疗带来的副作用。目前临床上有两种成像和诊断的模式被整

合到 HIFU 治疗中, 分别为超声成像(US)与 MRI 导向下 HIFU 治疗^[50]。相比较而言, MRI 比 US 具有更高的空间分辨率能更加准确地为 HIFU 定位治疗位点。基于 MRI 导向下的 HIFU 治疗的特点, 设计了一种多功能介孔纳米复合胶囊(Mesoporous Composite Nanocapsules, MCNCs), 并将 MCNCs 作为具有 MRI 导航功能的 HIFU 增效剂。通过将 Mn 的顺磁中心均匀地分散到介孔 SiO₂ 空心球的壁上, 赋予载体材料 MRI-T₁ 造影的性能。载体巨大的空腔为高效地负载和传输客体分子提供了空间^[18]。实验结果显示, 通过耳静脉注射包覆 PFH 的 MCNCs (PFH-MCNCs/PBS)后, 兔的 VX2 肿瘤可以更加清晰地在 MRI-T₁ 图像中观察到, 且其与正常组织的边界明显(图 8a₁-8a₄、8b₁-8b₄、8c₁-8c₄), 这就为后续 HIFU 的辐照提供了精确的治疗位点。并且肿瘤组织中的 MRI-T₁ 信号随着时间延长逐渐增强(图 8(d)), 说明载体可以通过被动靶向和 EPR 效应进入肿瘤组织。体内 HIFU 增效结果表明注射了 PFH-MCNCs/PBS(10.2 mm³)的肿瘤组织损伤体积远远大于注射了 PBS(1.1 mm³)和 MCNCs/PBS(3.7 mm³)的兔 VX2 肿瘤模型(图 8e)^[18]。

5 结论与展望

随着材料科学与生物医学技术交叉学科的不断发展, 临床上遇到的越来越多的医学难题可以通过纳米生物技术去解决, 这也进一步促进了纳米合成化学的发展。通过在纳米尺度对材料的结构进行设计, 运用化学合成的原理对材料的结构和形貌进行裁剪, 去满足不同的临床需求, 是今后纳米生物技术的发展趋势。基于介孔纳米生物材料的多功能诊疗剂的发展为重大疾病的早期诊断和高效治疗提供了新的途径。本文以介孔纳米诊疗剂的医药应用领域分类, 从材料的设计角度出发, 综述了其在 MRI、荧光成像、热成像、各种成像模式的复合, 以及 HIFU 增效治疗中的最新研究进展。

从介孔纳米诊疗剂的制备角度来说, 以临床应用的需求为指导, 通过各种制备方法, 将各种功能性分子、化学官能团或者纳米粒子通过共价偶联、静电吸附、层层包裹等合成策略(或者这些方法的联合)复合到介孔 SiO₂ 中, 可以得到一系列具有不同功能且能满足临床特定需要的介孔纳米诊疗剂, 并且通过材料组成、结构和形貌调控进一步提高其性能和生物安全性; 从纳米诊疗剂的应用角度来说, 介孔纳米诊疗剂在对疾病的诊断上除了在已经探索

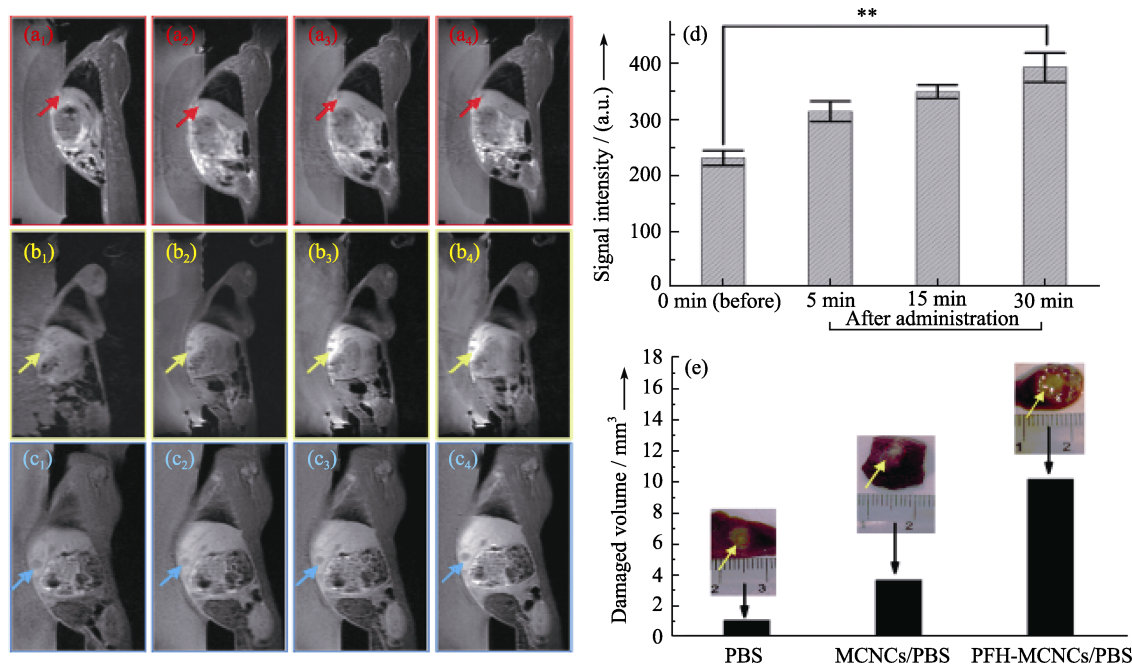


图 8 耳静脉注射不同试剂前(a₁, b₁和c₁)后(5 min: a₂, b₂和c₂; 15 min: a₃, b₃和c₃; 30 min: a₄, b₄和c₄)兔 VX2 肿瘤模型的 MRI-T₁ 图像(PBS: a₁-a₄; MCNCs/PBS: b₁-b₄; PFH-MCNCs/PBS: c₁-c₄), 箭头指向肿瘤部位; (d)注射 PFH-MCNCs/PBS 前后肿瘤部位的 MRI-T₁ 信号值(** $P < 0.005$); (e)在辐照功率为 150 W/cm², 辐照时间为 5 s 的条件下体内兔 VX2 肿瘤部位消融坏死的体积, 其中插图为相应的肿瘤消融组织的数码照片^[18]

Fig. 8 *In vivo* T₁-weighted MR imaging of rabbits bearing VX2 liver tumor before (a₁, b₁ and c₁) and after (5 min: a₂, b₂ and c₂; 15 min: a₃, b₃ and c₃; 30 min: a₄, b₄ and c₄) administration of different agents (PBS: a₁-a₄; MCNCs/PBS: b₁-b₄; PFH-MCNCs/PBS: c₁-c₄) *via* ear vein. Arrows indicate the tumor. (d) T₁-weighted MRI signal intensities of tumor tissue before and after intravenous administration of PFH-MCNCs/PBS (** $P < 0.005$); (e) *In vivo* coagulated necrotic tumor volume by MRI-guided HIFU exposure under the irradiation power of 150 W/cm² and duration of 5 s in rabbit liver tumors after receiving different agents *via* ear vein (inset: digital pictures of tumor tissue after HIFU exposure)^[18]

的 MRI、荧光成像、热成像等技术领域有重要的应用前景, 将来在超声成像、CT 成像、光声成像和放射性核素成像等诊断模式中也会有重要的应用。在治疗上, 介孔纳米诊疗剂除了传统的药物输送、基因转染、光动力学治疗、HIFU 增效治疗等领域发挥作用, 今后在声动力学治疗、抑制癌细胞多药耐药性、抗癌细胞转移等新兴领域也会有所作为。

当然, 目前介孔纳米诊疗剂在纳米医用中的应用还处于研究阶段, 要真正实现介孔纳米诊疗剂进一步走向临床应用还需要更多细致的工作去做。除了通过纳米合成化学对介孔纳米诊疗剂的结构等进行裁剪外, 应该更多地关注介孔纳米诊疗剂的各种细胞生物学效应。系统深入地评价其生物安全性, 包括血液相容性、组织相容性、降解性、体内分布、代谢、生殖毒性、神经毒性、遗传毒性等。目前国际上关于这方面的研究尚处于起步阶段, 相关报道极少, 可供参考的数据不多, 然而这些研究非常重要。只有在不同的动物模型上证明使用介孔纳米诊疗剂是安全的, 才有可能走向临床试验和后期的实际应用。

参考文献:

- [1] Lammers T, Aime S, Hennink W E, *et al.* Theranostic nanomedicine. *Accounts Chem. Res.*, 2011, **44**(10): 1029–1038.
- [2] Kievit F M, Zhang M Q. Cancer nanotheranostics: improving imaging and therapy by targeted delivery across biological barriers. *Adv. Mater.*, 2011, **23**(36): H217–H247.
- [3] Lammers T, Kiessling F, Hennink W E, *et al.* Nanotheranostics and image-guided drug delivery: current concepts and future directions. *Mol. Pharm.*, 2010, **7**(6): 1899–1912.
- [4] Slowing II, Vivero-Escoto J L, Wu C W, *et al.* Mesoporous silica nanoparticles as controlled release drug delivery and gene transfection carriers. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2008, **60**(11): 1278–1288.
- [5] Vallet-Regi M, Balas F, Arcos D. Mesoporous materials for drug delivery. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, **46**(40): 7548–7558.
- [6] Liong M, Angelos S, Choi E, *et al.* Mesoporous multifunctional nanoparticles for imaging and drug delivery. *J. Mater. Chem.*, 2009, **19**(35): 6251–6257.
- [7] Wang S B. Ordered mesoporous materials for drug delivery. *Micro.*

- Meso. Mater.*, 2009, **117(1/2)**: 1–9.
- [8] Kresge C T, Leonowicz M E, Roth W J, *et al.* Ordered mesoporous molecular-sieves synthesized by a liquid-crystal template mechanism. *Nature*, 1992, **359(6397)**: 710–712.
- [9] Piao Y, Burns A, Kim J, *et al.* Designed fabrication of silica-based nanostructured particle systems for nanomedicine applications. *Adv. Funct. Mater.*, 2008, **18(23)**: 3745–3758.
- [10] He Q J, Shi J L. Mesoporous silica nanoparticle based nano drug delivery systems: synthesis, controlled drug release and delivery, pharmacokinetics and biocompatibility. *J. Mater. Chem.*, 2011, **21(16)**: 5845–5855.
- [11] Vallet-Regi M, Ramila A, del Real R P, *et al.* A new property of MCM-41: drug delivery system. *Chem. Mater.*, 2001, **13(2)**: 308–311.
- [12] Coti K K, Belowich M E, Liong M, *et al.* Mechanised nanoparticles for drug delivery. *Nanoscale*, 2009, **1(1)**: 16–39.
- [13] Lu J, Liong M, Li Z X, *et al.* Biodistribution, and drug-delivery efficiency of mesoporous silica nanoparticles for cancer therapy in animals. *Small*, 2010, **6(16)**: 1794–1805.
- [14] Li L L, Tang F Q, Liu H Y, *et al.* *In vivo* delivery of silica nanorattle encapsulated docetaxel for liver cancer therapy with low toxicity and high efficacy. *ACS Nano*, 2010, **4(11)**: 6874–6882.
- [15] He Q J, Zhang J M, Shi J L, *et al.* The effect of PEGylation of mesoporous silica nanoparticles on nonspecific binding of serum proteins and cellular responses. *Biomaterials*, 2010, **31(6)**: 1085–1092.
- [16] Huang X L, Li L L, Liu T L, *et al.* The shape effect of mesoporous silica nanoparticles on biodistribution, clearance, and biocompatibility *in vivo*. *ACS Nano*, 2011, **5(7)**: 5390–5399.
- [17] Chen Y, Chen H R, Zeng D P, *et al.* Core/shell structured hollow mesoporous nanocapsules: a potential platform for simultaneous cell imaging and anticancer drug delivery. *ACS Nano*, 2010, **4(10)**: 6001–6013.
- [18] Chen Y, Chen H R, Sun Y, *et al.* Multifunctional mesoporous composite nanocapsules for highly efficient MRI-guided high-intensity focused ultrasound cancer surgery. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **50(52)**: 12505–12509.
- [19] Chen Y, Chen H R, Zhang S J, *et al.* Multifunctional mesoporous nanoellipsoids for biological bimodal imaging and magnetically targeted delivery of anticancer drugs. *Adv. Funct. Mater.*, 2011, **21(2)**: 270–278.
- [20] Lee C H, Cheng S H, Wang Y J, *et al.* Near-infrared mesoporous silica nanoparticles for optical imaging: characterization and *in vivo* biodistribution. *Adv. Funct. Mater.*, 2009, **19(2)**: 215–222.
- [21] Zhao W R, Gu J L, Zhang L X, *et al.* Fabrication of uniform magnetic nanocomposite spheres with a magnetic core/mesoporous silica shell structure. *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127(25)**: 8916–8917.
- [22] Deng Y, Qi D, Deng C, *et al.* Superparamagnetic high-magnetization microspheres with an $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ core and perpendicularly aligned mesoporous SiO_2 shell for removal of microcystins. *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130(1)**: 28–29.
- [23] Kim J, Lee J E, Lee J, *et al.* Magnetic fluorescent delivery vehicle using uniform mesoporous silica spheres embedded with monodisperse magnetic and semiconductor nanocrystals. *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128(3)**: 688–689.
- [24] Kim J, Kim H S, Lee N, *et al.* Multifunctional uniform nanoparticles composed of a magnetite nanocrystal core and a mesoporous silica shell for magnetic resonance and fluorescence imaging and for drug delivery. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, **47(44)**: 8438–8441.
- [25] Lee J E, Lee N, Kim H, *et al.* Uniform mesoporous dye-doped silica nanoparticles decorated with multiple magnetite nanocrystals for simultaneous enhanced magnetic resonance imaging, fluorescence imaging, and drug delivery. *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132(2)**: 552–557.
- [26] Gan Q, Lu X Y, Yuan Y A, *et al.* A magnetic, reversible pH-responsive nanogated ensemble based on Fe_3O_4 nanoparticles-capped mesoporous silica. *Biomaterials*, 2011, **32(7)**: 1932–1942.
- [27] Viswanathan S, Kovacs Z, Green K N, *et al.* Alternatives to gadolinium-based metal chelates for magnetic resonance imaging. *Chem. Rev.*, 2010, **110(5)**: 2960–3018.
- [28] Terreno E, Castelli D D, Viale A, *et al.* Challenges for molecular magnetic resonance imaging. *Chem. Rev.*, 2010, **110(5)**: 3019–3042.
- [29] Taylor K M L, Kim J S, Rieter W J, *et al.* Mesoporous silica nanospheres as highly efficient MRI contrast agents. *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130(7)**: 2154–2155.
- [30] Hsiao J K, Tsai C P, Chung T H, *et al.* Mesoporous silica nanoparticles as a delivery system of gadolinium for effective human stem cell tracking. *Small*, 2008, **4(9)**: 1445–1452.
- [31] Penfield J G, Reilly R F. What nephrologists need to know about gadolinium. *Nat. Clin. Pract. Nephrol.*, 2007, **3(12)**: 654–668.
- [32] Tromsdorf U I, Bruns O T, Salmen S C, *et al.* A highly effective, nontoxic T-1 MR contrast agent based on ultrasmall PEGylated iron oxide nanoparticles. *Nano Lett.*, 2009, **9(12)**: 4434–4440.
- [33] Perez-Rodriguez J, Lai S, Ehst B D, *et al.* Nephrogenic systemic fibrosis: incidence, associations, and effect of risk factor assessment-report of 33 cases. *Radiology*, 2009, **250(2)**: 371–377.
- [34] Na H B, Lee J H, An K J, *et al.* Development of a T-1 contrast agent for magnetic resonance imaging using MnO nanoparticles. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, **46(28)**: 5397–5401.
- [35] Peng Y K, Lai C W, Liu C L, *et al.* A new and facile method to prepare uniform hollow MnO /functionalized mSiO_2 core/shell

- nanocomposites. *ACS Nano*, 2011, **5** (5): 4177–4187.
- [36] Schladt T D, Shukoor M I, Schneider K, *et al.* Au@MnO nanoflowers: hybrid nanocomposites for selective dual functionalization and imaging. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, **49**(23): 3976–3980.
- [37] Kim T, Momin E, Choi J, *et al.* Mesoporous silica-coated hollow manganese oxide nanoparticles as positive T(1) contrast agents for labeling and MRI tracking of adipose-derived mesenchymal stem cells. *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**(9): 2955–2961.
- [38] Chen Y, Chen H, Zhang S, *et al.* Structure-property relationships in manganese oxide - mesoporous silica nanoparticles used for T1-weighted MRI and simultaneous anti-cancer drug delivery. *Biomaterials*, 2012, **33** (7): 2388–2398.
- [39] Pan J, Wan D, Gong J L. PEGylated liposome coated QDs/mesoporous silica core-shell nanoparticles for molecular imaging. *Chem. Commun.*, 2011, **47**(12): 3442–3444.
- [40] Qian H S, Guo H C, Ho P C L, *et al.* Mesoporous-silica-coated up-conversion fluorescent nanoparticles for photodynamic therapy. *Small*, 2009, **5**(20): 2285–2290.
- [41] He Q J, Shi J L, Cui X Z, *et al.* Synthesis of oxygen-deficient luminescent mesoporous silica nanoparticles for synchronous drug delivery and imaging. *Chem. Commun.*, 2011, **47**(28): 7947–7949.
- [42] Feng J, Song S Y, Deng R P, *et al.* Novel multifunctional nanocomposites: magnetic mesoporous silica nanospheres covalently bonded with near-infrared luminescent lanthanide complexes. *Langmuir*, 2010, **26**(5): 3596–3600.
- [43] Liu J, Bu W, Zhang S, *et al.* Controlled synthesis of uniform and monodisperse upconversion core/mesoporous silica shell nanocomposites for bimodal imaging. *Chem. Eur. J.*, 2012, **18**(8): 2335–2341.
- [44] Ma M, Chen H, Chen Y, *et al.* Au capped magnetic core/mesoporous silica shell nanoparticles for combined photothermo-/chemo-therapy and multimodal imaging. *Biomaterials*, 2012, **33**(3): 989–998.
- [45] Chen Y, Gao Y, Chen H, *et al.* Engineering inorganic nanoemulsions/nanoliposomes by fluoride-silica chemistry for efficient delivery/Co-delivery of hydrophobic agents. *Adv. Funct. Mater.*, 2012, **22**(8): 1586–1597.
- [46] Wang X, Chen H, Chen Y, *et al.* Perfluorohexane-encapsulated mesoporous silica nanocapsules as enhancement agents for highly efficient high intensity focused ultrasound (HIFU). *Adv. Mater.*, 2012, **24**(6): 785–791.
- [47] Takegami K, Kaneko Y, Watanabe T, *et al.* Heating and coagulation volume obtained with high-intensity focused ultrasound therapy: comparison of perflutren protein-type A microspheres and MRX-133 in rabbits. *Radiology*, 2005, **237**(1): 132–136.
- [48] Kennedy J E, Haar G R, Cranston D. High intensity focused ultrasound: surgery of the future? *Br. J. Radiol.*, 2003, **76**(909): 590–599.
- [49] Bailey M R, Khokhlova V A, Sapozhnikov O A, *et al.* Physical mechanisms of the therapeutic effect of ultrasound - a review. *Acoust. Phys.*, 2003, **49** (4): 369–388.
- [50] Hynynen K. MRI-guided focused ultrasound treatments. *Ultrasonics*, 2010, **50** (2): 221–229.

作者学术成就介绍:

施剑林, 中国科学院上海硅酸盐研究所研究员, 博士生导师, 现主要从事无机纳米材料, 介孔材料与介孔主客体复合材料的合成、非均相催化性能, 介孔纳米生物材料的可控合成及其生物相容性、多功能化和药物输运等方面的研究。发表 SCI 论文 330 余篇, 他引为 7200 余次, H-index 为 41。获国家自然科学基金二等奖一项(2011 年度), 上海市自然科学一等奖(2008)和科技进步一等奖(2009)各一项; 中科院自然科学二等奖(1998)、上海市科技进步二等奖(2006)及中国材料学会材料科学技术二等奖(2006)各一项(均列第一), 以及中国青年科技奖、中科院青年科学家奖、上海市自然科学牡丹奖等奖励。