

核壳结构羟基磷灰石/介孔二氧化硅纳米颗粒的 制备及其药物释放研究

宋晶晶¹, 陈波¹, 林开利²

(1. 华东师范大学 化学与分子工程学院, 上海 200241; 2. 同济大学口腔医学院 上海牙组织修复与再生工程技术研究中心, 上海 200072)

摘 要: 核壳纳米颗粒是一种具有独特结构和性能的复合纳米材料, 在催化、生物医学和光子晶体等领域具有重要应用前景。本工作以羟基磷灰石(HAp)纳米颗粒作为核体、十六烷基三甲基溴化铵(CTAB)作为介孔模板剂, 采用改进的 Stöber 包覆法制备具有介孔结构的核壳 HAp@mSiO₂ 新型纳米颗粒。通过控制正硅酸四乙酯(TEOS)的浓度及其水解和缩合动力学, 可以有效调控 HAp 表面包覆的 mSiO₂ 壳层厚度。经 TEM、EDS、XRD、FT-IR 及 BET 一系列测试可知, 制备得到的 HAp@mSiO₂ 纳米颗粒具有比表面积大、孔径尺寸窄且分布均匀等特点。同时, 以布洛芬作为模板药物, 将制备得到的材料应用于药物释放实验, 发现该核壳材料还具有良好的药物控制性能和 pH 响应特性, 且可以通过改变 mSiO₂ 壳层厚度对药物释放速率进行有效调控。

关 键 词: 核壳结构; 羟基磷灰石; 介孔二氧化硅; 药物释放; pH 响应

中图分类号: TQ1741 文献标识码: A

Core-shell Structured Hydroxyapatite/Mesoporous Silica Nanoparticle: Preparation and Application in Drug Delivery

SONG Jing-Jing¹, CHEN Bo¹, LIN Kai-Li²

(1. School of Chemistry and Molecular Engineering, East China Normal University, Shanghai 200241, China; 2. Shanghai Engineering Research Center of Tooth Restoration and Regeneration, School & Hospital of Stomatology, Tongji University, Shanghai 200072, China)

Abstract: Core-shell nanoparticle is a kind of composite nanomaterials with unique structure and properties, which has important application prospects in the fields of catalysis, biomedicine and photonic crystal, *etc.* A new kind of materials, core-shell structured HAp@mSiO₂ nanoparticles with mesoporous were prepared by improved Stöber coating method using hydroxyapatite (HAp) nanoparticles as core and cetyltrimethylammonium bromide (CTAB) as mesoporous template. By controlling concentration of tetraethyl orthosilicate (TEOS) and its hydrolysis and condensation kinetics, the thickness of mSiO₂ shell coating on the core HAp surface could be well regulated. The results of TEM, EDS, XRD, FT-IR, and BET testing show that the prepared HAp@mSiO₂ nanoparticles have the characteristics of high specific surface area, narrow pore size and uniform distribution. And using the Ibuprofen as model drug, the prepared materials were tested for drug adsorption and release experiments. It is found that the obtained core-shell structured materials also have good drug control properties and pH response characteristics, and can effectively control the drug release

收稿日期: 2017-08-07; 收到修改稿日期: 2017-09-06

基金项目: 国家自然科学基金(81672134); 上海市科委项目(15441905300, 17510710800)

National Natural Science Foundation of China (81672134); Shanghai Science and Technology Commission Project (15441905300, 17510710800)

作者简介: 宋晶晶(1992-), 女, 硕士研究生. E-mail: 809078682@qq.com

通讯作者: 陈波, 副教授. E-mail: bchen@chem.ecnu.edu.cn; 林开利, 教授. E-mail: linkaili@tongji.edu.cn; lklecnu@aliyun.com

rate and release amount through altering the mSiO₂ shell thickness.

Key words: core-shell structure; hydroxyapatite; mesoporous silica; drug release; pH response

在众多功能纳米结构材料中,核壳纳米材料以其独特的结构优势受到广泛关注,例如以无机纳米磁性材料或贵金属(Fe₃O₄、Au、 α -Fe₂O₃等)为核心物质的核-壳纳米颗粒(Core-Shell Nanoparticles, CSNs)^[1-2];将 SiO₂、TiO₂等无机材料均匀地包覆于 PS、PMMA 等聚合物微球表面,得到具有不同性能的核壳纳米微球^[3-4]。这种独特的结构可以将不同功能的组分有效组合于一体,与单组分相比,核壳纳米材料通常表现出更好的稳定性和分散性,使其在能量储存、催化、吸附、光学和药物传递等方面具有特殊的性能和良好的应用前景,已经成为化学、材料科学和生物医学工程等学科的研究热点之一^[5-8]。核壳材料的常用的制备方法有模板法、水热法、电化学法、超声波法和溶胶-凝胶(Sol-Gel)法等^[9]。其中, Sol-Gel 法具有工艺简单、成本低廉的优点,在核壳结构材料制备领域受到广泛关注。

羟基磷灰石[Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂, HAp]是人体天然骨的无机组分,具有优良的生物相容性和骨传导性,被广泛用作骨修复材料和药物载体,并应用于蛋白分离及环境有毒有害物质的吸附分离领域^[10-12]。然而, HAp 纳米颗粒的吸附效率仍然较低,极大限制了这类材料在药物载体、催化和环境修复等领域的应用。复合技术是改善和调控纳米材料性能的重要途径。HAp 与其它具有磁性、光学、电学及催化特性组分的复合受到了广泛关注,例如, Chen 等^[13]通过银掺杂提高了 HAp 骨修复材料的抗菌性能; Sun 等^[14]研究了 HAp 负载 Au 贵金属用作高活性催化剂; Lin 等^[15]合成了中空磁性 HAp 微球用于提高材料的药物装载效率,以及磁性和 pH 响应特性。Zhu 等^[16]合成了新型中空羟基磷灰石微球/壳聚糖复合载体并将其用于药物控制释放。

全硅中空分子筛(M41S)自 1992 年被发现以来,以其比表面积高、孔径可控、无毒及生物相容性好等优点,被广泛应用于催化、分离、传感器、染料激光器及药物输送等领域^[17-19]。近年来,介孔二氧化硅作为壳体与其它功能性材料复合制备核壳纳米材料也成为该领域的研究热点^[20-22]。

本工作以 HAp 作为内核,采用改进的 Stöber 法包覆二氧化硅壳层的经典方法^[23],制备出核壳结构的 HAp@mSiO₂ 纳米颗粒,且通过改变 TEOS 的添加量对 mSiO₂ 壳层厚度进行有效调控,并进一步探讨了 HAp@mSiO₂ 纳米颗粒的药物控制释放性能。

1 实验方法

1.1 药品及试剂

四水合硝酸钙(Ca(NO₃)₂·4H₂O, 99%)、磷酸氢二铵((NH₄)₂HPO₄, 99%)、正硅酸四乙酯(TEOS)、十六烷基三甲基溴化铵(CTAB)、无水乙醇和氨水均为分析纯,购于国药集团化学试剂有限公司。布洛芬(ibu)为分析纯,购自上海阿拉丁试剂有限公司。

1.2 核 HAp 纳米棒的制备

采用水热法制备单分散的 HAp 纳米棒^[13]:分别配制 0.50 mol/L 的 Ca(NO₃)₂ 水溶液和 0.30 mol/L 的 (NH₄)₂HPO₄ 水溶液,并用氨水分别调节溶液的 pH=10.5,按 Ca/P=1.67(摩尔比)的比例,在搅拌条件下将(NH₄)₂HPO₄ 水溶液逐滴滴入 Ca(NO₃)₂ 水溶液中,滴加过程用氨水维持反应体系的 pH 为 10.5。物料滴加完毕后,将白色溶液转移到 100 mL 聚四氟乙烯内衬的不锈钢水热反应釜中,密封并在 180℃ 下水热处理 24 h。自然冷却至室温后经抽滤、3 次去离子水和 2 次无水乙醇洗涤后在 120℃ 干燥 24 h 得到 HAp 纳米棒。

1.3 核壳结构 HAp@mSiO₂ 纳米颗粒的制备

称取 0.10 g HAp 纳米棒分散在 56 mL 无水乙醇中,并超声处理 30 min。随后加入 14 mL 去离子水(醇和水的比例为 4:1)、1.0 mL 氨水溶液(28wt%)和 0.073 g CTAB 混合溶液中,并向上述溶液中分别滴加 100、120 和 200 μ L 的 TEOS, 30℃ 水浴反应 12 h,离心分离并醇洗 4 次,得到 HAp@CTAB-SiO₂ 粉末。再经 60℃ 干燥 12 h、550℃ 煅烧 6 h 得到不同厚度介孔壳层的 HAp@mSiO₂ 纳米颗粒,分别标记为 HAp@mSiO₂-1, HAp@mSiO₂-2, HAp@mSiO₂-3。

1.4 物理性质表征

采用 JEM-2100F 型透射电子显微镜(TEM, 日本)、Rigaku Ultima IV 型 X 射线衍射仪(XRD, 日本)、Nicolet iS50 型傅立叶变换红外光谱仪(FT-IR, 美国)和 Tristar3020 型比表面积及孔径分析仪(BET, 美国)对产物进行分析表征。

1.5 药物装载和释放性能实验

将制备得到的 HAp@mSiO₂ 作为药物载体,以 IBU 作为模型药物,研究 HAp@mSiO₂ 核壳结构纳米颗粒的药物装载和控制释放及 pH 响应性能。首先,分别称取 60 mg 不同壳层厚度的 HAp@mSiO₂

加入到 IBU 浓度为 1 mg/mL 的 25 mL 无水乙醇溶液中, 密封后在室温下振荡 24 h 达到吸附平衡状态, 离心醇洗 3 次, 并在 60℃ 干燥 12 h, 得到负载 IBU 的 HAp@mSiO₂ 样品。然后, 将上述负载药物后的样品分别置于 10 mL pH 为 7.4 和 5.0 的磷酸盐缓冲水溶液 (PBS) 释放介质中, 37℃ 水浴摇床中振荡, 在给定时间点取出 5 mL 反应液体同时补充 5 mL 的新鲜缓冲液。通过 UV-Vis 光谱仪器测得波长在 222 nm 处的吸光度, 从而比较不同壳层厚度样品的药物控释及 pH 响应特性。

2 结果与讨论

2.1 核壳材料的微观形貌

图 1 是内核 HAp 及具有不同壳层厚度的核壳结构 HAp@mSiO₂ 纳米颗粒的 TEM 照片。从图 1(a) 和(b)可以看出, 内核 HAp 呈单分散, 具有光滑的表

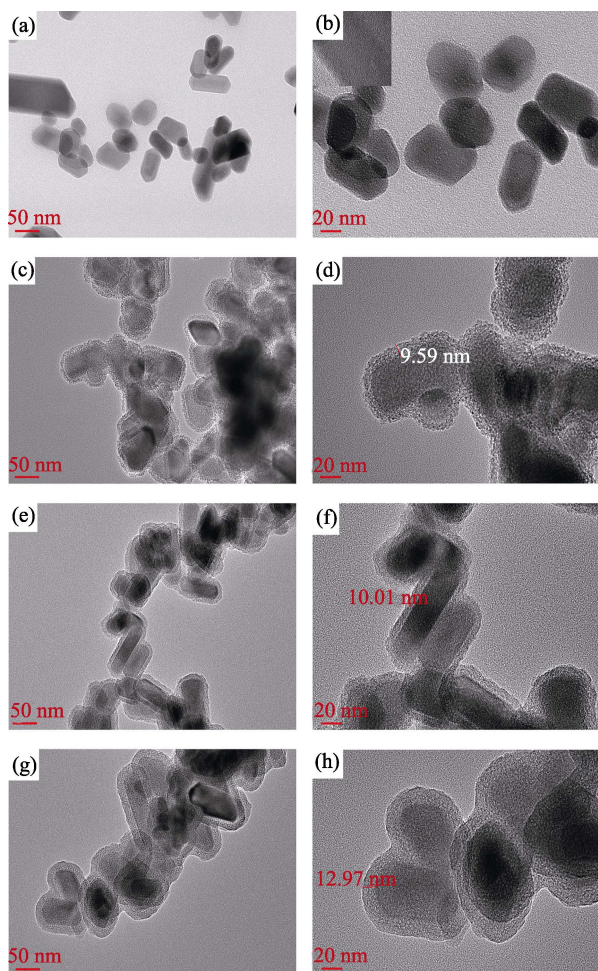


图 1 内核 HAp 及包覆不同壳层的 HAp@mSiO₂ 的 TEM 照片
Fig. 1 TEM images of the kernel HAp and HAp@mSiO₂ coated with different shells
(a, b) HAp; (c, d) HAp@mSiO₂-1; (e, f) HAp@mSiO₂-2; (g, h) HAp@mSiO₂-3

面和短棒状形态, 直径为 20~35 nm、长度为 60~260 nm, 长径比约为 3~7。从图 1(c)~(h)可以看出, mSiO₂ 没有单独成核, 而是作为壳层包覆在 HAp 纳米棒表面, 呈现出明显的核壳结构; 复合颗粒几乎是单分散的, 且 mSiO₂ 包覆层厚度均匀, 并伴有明显的介孔孔道结构。100、120 和 200 μ L TEOS 添加量对应的 mSiO₂ 包覆壳层厚度分别为 9.59 nm (图 1(d))、10.01 nm (图 1(f)) 和 12.97 nm (图 1(h)), 这说明通过改变 TEOS 的添加量可以有效调控 mSiO₂ 包覆壳层的厚度^[24]。

图 2 是 HAp@mSiO₂-2 的 EDS 图谱, 证明制备的样品中含 Ca、P、O、Si 四种元素, 其中 Ca 和 P 元素是内核 HAp 的主要组成元素, Si 元素则是壳体 mSiO₂ 的主要组成元素, 而含量最高的 O 则来源于核壳两部分。结合图 1 的 TEM 图像进一步说明了 mSiO₂ 壳层成功地包覆于 HAp 纳米棒的表面。

2.2 核壳材料的物相

图 3 是内核 HAp、HAp@mSiO₂-1、HAp@mSiO₂-2 和 HAp@mSiO₂-3 的 XRD 图谱。内核 HAp 的 XRD 图谱 (图 3(a)) 有六个特征衍射峰, 依次出现在 $2\theta=26.1^\circ$ 、 31.7° 、 32.2° 、 34.4° 、 46.8° 、 49.5° , 没有出现其它杂质峰, 与标准 HAp 物相 (JCPDS 09-0432) 相符^[25]。

核壳结构的 HAp@mSiO₂ 也出现相同的衍射峰 (图 3(b)~(d)), 且包覆 mSiO₂ 壳层后, 在 $2\theta=22.00^\circ$ 处出现了 SiO₂ 的特征峰。由于包覆了 mSiO₂ 非晶壳层, 内核 HAp 的特征峰强度减弱, 且随着壳层厚度的增加, 内核 HAp 的特征峰强度不断递减, 进一步证实 mSiO₂ 壳层厚度随 TEOS 添加量的增加而增大。

2.3 核壳材料的 FT-IR 分析

为了研究核壳样品的精细结构及组成, 对样品进行了 FT-IR 分析。图 4 是内核 HAp 及不同壳层厚

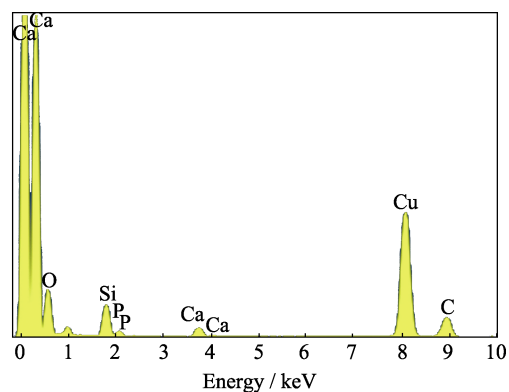


图 2 介孔二氧化硅包覆后 HAp@mSiO₂-2 的 EDS 图谱
Fig. 2 EDS pattern of HAp@mSiO₂-2 after mesoporous silica coating

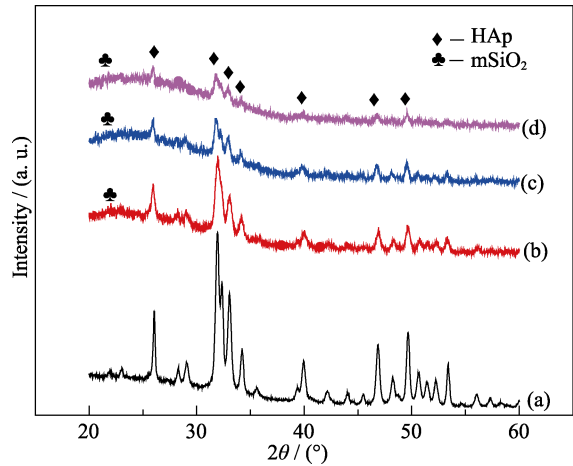


图 3 核 HAp 及不同壳层厚度 HAp@mSiO₂ 的 XRD 图谱
Fig. 3 XRD patterns of core HAp and HAp@mSiO₂ with different shell thicknesses
(a) HAp; (b) HAp@mSiO₂-1; (c) HAp@mSiO₂-2; (d) HAp@mSiO₂-3

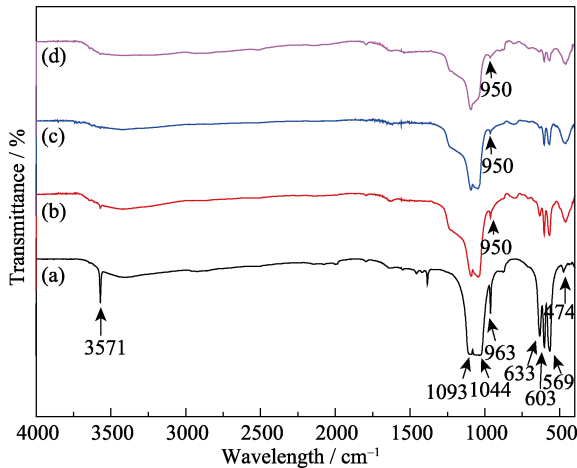


图 4 核 HAp 及不同壳层厚度 HAp@mSiO₂ 的红外谱图
Fig. 4 FT-IR spectra of core HAp and HAp@mSiO₂ with different shell thicknesses
(a) HAp; (b) HAp@mSiO₂-1; (c) HAp@mSiO₂-2; (d) HAp@mSiO₂-3

度的 HAp@mSiO₂ 的 FT-IR 吸收光谱图, 谱图中的 474(ν_2)、569(ν_4)、603(ν_4)、963(ν_1)、1044(ν_3) 和 1093(ν_3) cm^{-1} 归属于 PO_4^{3-} 的特征峰^[25-26]; 3571 cm^{-1} (ν -OH)和 633 cm^{-1} (δ -OH)处的吸收峰则归属于 HAp 的特征-OH 吸收峰^[13]。从图 4(b)~(d)谱图可以看出, 包覆壳层后, 950 cm^{-1} 出现 Si-OH 峰, 表明 HAp 表面的羟基与 Si 结合, 形成了 Si-OH 键, 这进一步说明 mSiO₂ 包覆于 HAp 表面。且核壳结构中 -OH 的谱峰强度随着壳厚度的增加而逐渐降低, 进一步支持了壳层厚度随 TEOS 添加量的增加而增大的结论, 并与 TEM 和 XRD 的分析结果相一致。

2.4 核壳材料的孔结构及表面性质

为了证明存在介孔结构, 对内核 HAp 及具有不同壳层厚度的核壳结构 HAp@mSiO₂ 纳米颗粒进行了比表面积及孔径分析。图 5(a)是纯相 HAp 纳米棒

表 1 内核 HAp 及不同 HAp@mSiO₂ 样品的孔径、比表面积及壳层厚度比较

Table 1 Pore size, specific surface area, and shell thickness for kernel HAp and different HAp@mSiO₂ samples

Samples	$V_p/(\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1})$	$S_{\text{BET}}/(\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1})$	D_p/nm	Shell thickness/nm
HAp	1.024	69.7	1.689	—
HAp@mSiO ₂ -1	0.608	653.4	1.929	9.59
HAp@mSiO ₂ -2	0.591	666.6	2.188	10.01
HAp@mSiO ₂ -3	0.467	714.1	2.450	12.97

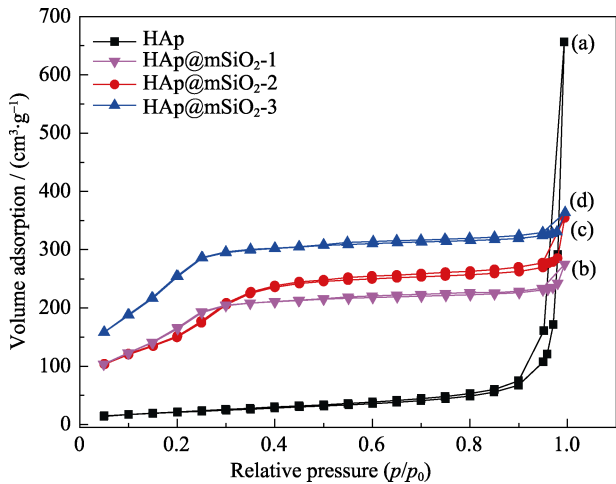


图 5 内核 HAp 及不同壳层厚度 HAp@mSiO₂ 的 N₂-吸脱附图
Fig. 5 N₂ adsorption/desorption isotherms for core HAp and HAp@mSiO₂ with different shell thicknesses
(a) HAp; (b) HAp@mSiO₂-1; (c) HAp@mSiO₂-2; (d) HAp@mSiO₂-3

的 N₂ 吸脱附等温线, 具有狭缝状孔的典型 H₄ 型磁滞回线, 其比表面积仅为 69.7 m^2/g (表 1)。图 5(b)~(d) 为包覆壳层后得到的 HAp@mSiO₂ 吸附等温线, 均为 IV 型曲线, 在相对压力(p/p_0)0.3~0.8 的范围内, 存在 H₁ 型墨水瓶状的滞后环, 说明存在介孔结构^[27]。且包覆 mSiO₂ 壳层后的材料具有较高的比表面积, 其比表面积达到 653.4~714.1 m^2/g , 且壳层越厚, 比表面积越大, 比纯 HAp 纳米棒约提高了 8~9 倍。三组样品中, HAp@mSiO₂-3 的壳层厚度最大, 其比表面积也是最大的, 达到 714.1 m^2/g 。另外, 制备得到的核壳结构材料具有较窄的孔隙分布, 孔径为 1.929~2.450 nm, 且孔径随壳层厚度的增加而增大。研究表明, 制备得到的核壳结构 HAp@mSiO₂ 纳米材料具有较大的比面积和良好的孔道结构, 为其用作储存药物分子的宿主提供了良好的条件。

2.5 核壳材料的药物装载与释放性能

IBU 的校准曲线符合朗伯-比尔定律:

$$A=0.04709 \times C + 0.0594 \quad (1)$$

其中 A 是吸光度, C 是 IBU 的浓度($\mu\text{g}/\text{mL}$)。另外, 24 h 后吸收的药物总量可以用下式表示:

$$\text{Amount of drug loaded}=(A-B)/A \times 100\% \quad (2)$$

其中 A 和 B 分别表示初始和最终药物浓度。根据上述公式, 24 h 后药物吸附达到平衡后, 就可计算出 HAp 及不同厚度核壳材料的 IBU 负载量分别为 99.83%、98.35%、98.33%和 98.30%。在体外药物释放试验中, 基于以下等式计算释放的 IBU 的校正浓度^[28]:

$$C_{\text{icorr}} = C_t + \frac{v}{V} \sum_{i=0}^{t-1} C_i \quad (3)$$

C_{icorr} 是 t 时刻的校正浓度, C_t 是 t 时刻的测量浓度, v 是所采样品的体积, V 是溶出介质的总体积。基于上述三个公式, 可以得到在 PBS(pH=7.4)的释放介质中, 不同壳层厚度 HAp@mSiO₂ 载体的药物累积释放曲线如图 6 所示, 内核 HAp 起初呈现“爆发”式释放, 在 0.5 h 释放量就达到了 21.79%。释放到 pH=7.4 的 PBS 中 IBU 的平均累积量都随着 mSiO₂ 壳层厚度的增加而降低, 72 h 后, 不同壳层厚度载体中 IBU 的累积释放量分别为 46.58%、41.53%和 34.77%。研究结果显示核壳结构 HAp@mSiO₂ 材料的高比表面积和介孔孔道结构良好地调控了药物分子的持续缓慢释放^[14]。同时 mSiO₂ 包覆层的厚度随着 TEOS 添加量的增加而增加, 进而提高了药物释放抗力。HAp@mSiO₂-3 的壳层最厚, 比表面积最大, 使得吸附在内核表面的药物分子离开表面并释放到介质中的路径变长、阻力变大, 其药物释放抗力更强。研究结果表明, 可以通过调节壳层厚度有效调控药物释放速率。

图 7 为 IBU 从 HAp@mSiO₂-2 的复合药物载体到 PBS (pH=7.4 和 5.0) 中不同时间的累积释放曲线。相比之下, IBU 在 pH=5.0 的 PBS 介质中的释放速率

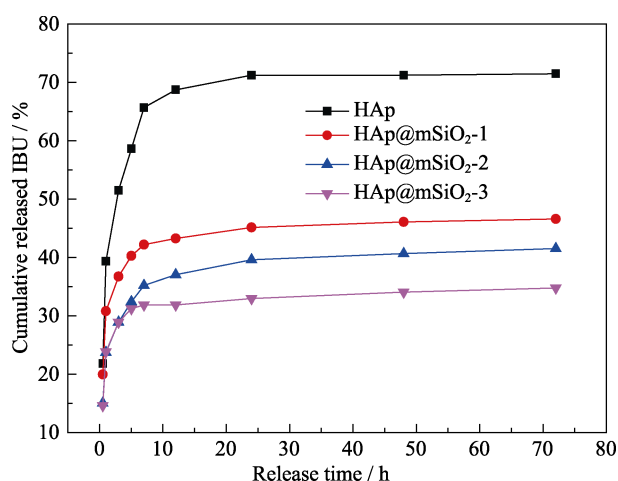


图 6 核 HAp 及不同壳层厚度 HAp@mSiO₂ 吸附 IBU 后的累积释放量

Fig. 6 Cumulative IBU release from core HAp and HAp@mSiO₂ with different shell thicknesses in the release media of PBS (pH=7.4)

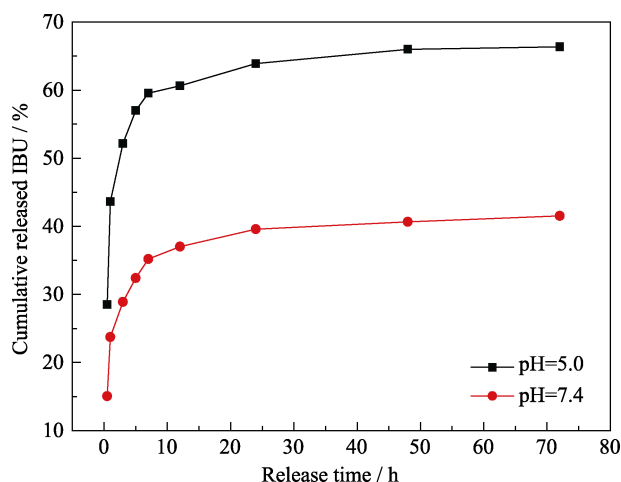


图 7 HAp@mSiO₂-2 在不同 pH 的释放介质下吸附 IBU 后的累积释放量

Fig. 7 Cumulative IBU release from HAp@mSiO₂-2 in the release media of PBS with different pH

和累积释放百分比较高, 72 h 后, 累积释放量达到了 66.36%, 与 pH=7.4 中相比, 提高了约 60%, 表明制备得到的 HAp@mSiO₂ 核壳载体具有 pH 响应特性。这是由于在酸性 pH 下, HAp 溶解度较好, 随着 pH 的降低, HAp 的溶解度逐渐增加, 导致吸附于内核表面的药物释放速率加快; 同时, pH 的降低还会促使 mSiO₂ 介孔孔道打开, 使得客体释放速率随之加快^[29]。

3 结论

通过改进的 Stöber 法成功合成了具有核-壳结构的 HAp@mSiO₂ 纳米颗粒, 该材料具有比表面积大、孔径窄、分布均匀和壳层厚度可调控的优点。HAp 纳米棒的药物释放速率快, 初期 3 h 的累积释放量即可达到 58.60%; mSiO₂ 的包覆修饰可显著降低 HAp 载体的药物突释行为, 且可以通过改变 mSiO₂ 壳层厚度实现对药物释放速率的有效调控。即 mSiO₂ 包覆层的厚度随着 TEOS 添加量的增加而增加, 其药物释放抵抗力也随之增强。相比之下, 添加 200 μL TEOS 制备的 HAp@mSiO₂-3 壳层厚度最大, 比表面积最大, 药物吸附及控制缓释效果更佳。同时, HAp@mSiO₂ 纳米颗粒药物载体还具有对 pH 敏感响应特性。研究结果表明, 制备得到的 HAp@mSiO₂ 纳米颗粒在药物控释中具有良好的应用潜力。

参考文献:

- [1] JAE YUN-KIM, JI EUN-LEE, JIN WOO-LEE, *et al.* Magnetic fluorescent delivery vehicle using uniform mesoporous silica spheres embedded with monodisperse magnetic and semiconductor

- nanocrystals. *Journal of the American Chemical Society*, 2006, **128**(3): 688–689.
- [2] LIANG ZHI-JIAN, ANDREI SUSHA, FRANK CARUSO. Gold nanoparticle-based core-shell and hollow spheres and ordered assemblies thereof. *Chemistry of Materials*, 2003, **15**(16): 3176–3183.
- [3] ZHANG KAI, ZHENG LIN-LI, ZHANG XUE-HAI, *et al.* Silica-PMMA core-shell and hollow nanospheres. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2006, **277**(1): 145–150.
- [4] ZHOU JUAN, CHEN MIN, QIAO XIAO-GUANG, *et al.* Facile preparation pethod of SiO₂/PS/TiO₂ multilayer core-shell hybrid microspheres. *Langmuir*, 2006, **22**(24): 10175–10179.
- [5] CAI WEI-QUAN, YU JIA-GUO, CHENG BEI, *et al.* Synthesis of boehmite hollow core/shell and hollow microspheres via sodium tartrate-mediated phase transformation and their enhanced adsorption performance in water treatment. *The Journal of Physical Chemistry C*, 2009, **113**(33): 14739–14746.
- [6] CHEN YU, CHEN HANG-RONG, ZENG DE-PING, *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.
- [7] GE JIAN-PING, HU YONG-XING, YIN YA-DONG. Highly tunable superparamagnetic colloidal photonic crystals. *Angewandte Chemie International Edition*, 2007, **119**(39): 7572–7575.
- [8] HUANG XIAO-QING, TANG SHAO-HENG, LIU BI-JU, *et al.* Enhancing the photothermal stability of plasmonic metal nanoplates by a core-shell architecture. *Advanced Materials*, 2011, **23**(30): 3420–3425.
- [9] CHAUDHURI GHOSH RAJIB, PARIA SANTANU. Core/shell nanoparticles: classes, properties, synthesis mechanisms, characterization, and applications. *Chemical Reviews*, 2012, **112**(4): 2373–2433.
- [10] LIN KAI-LI, PAN JIA-YONG, CHEN YI-WEI, *et al.* Study the adsorption of phenol from aqueous solution on hydroxyapatite nanopowders. *Journal of Hazardous Materials*, 2009, **161**(1): 231–240.
- [11] ZHI WEI, SHI FENG, LI JING-YU, *et al.* Surface microstructure on hydroxyapatite spherules and its regulation on stem cells. *Journal of Inorganic Materials*, 2017, **32**(3): 319–325.
- [12] ZHU YU-FANG, ZHU MIN, XIN CHEN, *et al.* Hydroxyapatite whisker-reinforced composite scaffolds through 3D printing for bone repair. *Journal of Inorganic Materials*, 2017, **32**(8): 837–844.
- [13] CHEN W, LIU Y, COURTNEY H, *et al.* *In vitro* anti-bacterial and biological properties of magnetron co-sputtered silver-containing hydroxyapatite coating. *Biomaterials*, 2006, **27**(32): 5512–5517.
- [14] SUN HAO, SU FANG-ZHENG, NI JI, *et al.* Gold supported on hydroxyapatite as a versatile multifunctional catalyst for the direct tandem synthesis of imines and oximes. *Angewandte Chemie International Edition*, 2009, **48**(24): 4390–4393.
- [15] LIN KAI-LI, CHEN LEI, LIU PEI-YI, *et al.* Hollow magnetic hydroxyapatite microspheres with hierarchically mesoporous microstructure for pH-responsive drug delivery. *CrystEngComm*, 2013, **15**(15): 2999–3008.
- [16] ZHU KAI-PING, SUN JING, YE SONG, *et al.* A novel hollow hydroxyapatite microspheres/chitosan composite drug carrier for controlled release. *Journal of Inorganic Materials*, 2016, **31**(4): 434–442.
- [17] LAI CHENG-YU, TREWYN B G, JEFTINJA D M, *et al.* A mesoporous silica nanosphere-based carrier system with chemically removable CdS nanoparticle caps for stimuli-responsive controlled release of neurotransmitters and drug molecules. *Journal of the American Chemical Society*, 2003, **125**(15): 4451–4459.
- [18] SHI JIAN-LIN, ZHANG LIN-XIA. Nanocomposites from ordered mesoporous materials. *Journal of Materials Chemistry*, 2004, **14**(5): 795–806.
- [19] YU CHENG-ZHOU, FAN JIE, TIAN BO-ZHI, *et al.* Morphology development of mesoporous materials: a colloidal phase separation mechanism. *Chemistry of Materials*, 2004, **16**(5): 889–898.
- [20] QI MEI-LI, QI JIA, XIAO GUI-YONG, *et al.* Effect of surfactants on the morphology of hydroxyapatite fibers. *Journal of Inorganic Materials*, 2016, **31**(4): 726–730.
- [21] LIU CONG-YING, GUO JIA, YANG WU-LI, *et al.* Magnetic mesoporous silica microspheres with thermo-sensitive polymer shell for controlled drug release. *Journal of Materials Chemistry*, 2009, **19**(27): 4764–4770.
- [22] SUK BON YOON, KWONNAM SOHN, JEONG YEONY KIM, *et al.* Fabrication of carbon capsules with hollow macroporous core/mesoporous shell structures. *Advanced Materials*, 2002, **14**(1): 19–21.
- [23] LI WEI, ZHAO DONG-YUAN. Extension of the Stöber method to construct mesoporous SiO₂ and TiO₂ shells for uniform multifunctional core-shell structures. *Advanced Materials*, 2013, **25**(1): 142–149.
- [24] AHMED MOHAMED EL-TONI, SHU YIN, TSUGIO SATO. Control of silica shell thickness and microporosity of titania-silica core-shell type nanoparticles to depress the photocatalytic activity of titania. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2006, **300**(1): 123–130.
- [25] FOWLER B. Infrared studies of apatites. I. Vibrational assignments for calcium, strontium, and barium hydroxyapatites utilizing isotopic substitution. *Inorganic Chemistry*, 1974, **13**(1): 194–207.
- [26] HAO LI-JING, YANG HUI, ZHAO NA-RU, *et al.* Hydrothermal synthesis of hydroxyapatite fibers precipitated by propionimide. *Journal of Inorganic Materials*, 2013, **28**(1): 63–68.
- [27] KANG XIAO-JIAO, CHENG ZI-YONG, LI CHUN-XIA, *et al.* Core-shell structured up-conversion luminescent and mesoporous NaYF₄: Yb³⁺/Er³⁺@nSiO₂@mSiO₂ nanospheres as carriers for drug delivery. *The Journal of Physical Chemistry C*, 2011, **115**(32): 15801–15811.
- [28] HIDEO HATA, SHUUYA SAEKI, TATSUO KIMURA, *et al.* Adsorption of taxol into ordered mesoporous silicas with various pore diameters. *Chemistry of Materials*, 1999, **11**(4): 1110–1119.
- [29] ZHAO CHUN-XIA, YU LEI, ANTON P J MIDDELBERG. Magnetic mesoporous silica nanoparticles end-capped with hydroxyapatite for pH-responsive drug release. *Journal of Materials Chemistry B*, 2013, **1**(37): 4828–4833.