第38卷第1期
2022年1月

无 机 化 学 学 报
CHINESE JOURNAL OF INORGANIC CHEMISTRY

Vol.38 No.1
93-102

pH调控Y型分子筛负载阿霉素纳米药物制备及与MM-231细胞的作用

任 晶*,[1] 闫锦慧[1] 张安懿[1] 闫宇星[1] 王存存[1] 李 林*,[1,2]

([1]太原师范学院化学系,晋中 030619)

([2]山西省腐植酸工程技术研究中心,晋中 030619)

摘要: 针对抗肿瘤小分子药物靶向性差、疗效低和毒副性大等缺陷,我们以Y型分子筛(YMS)为基体、阿霉素(DOX)为药物模型,通过pH调控,借助氢键和范德华力等物理作用力制备得到高负载Y型分子筛纳米药物体系(YMS-DOX)。采用UV-Vis、FT-IR、粒径和电位测试及荧光光谱证实YMS-DOX成功制备,且DOX的负载率可高达99.61%。体外药物释放测试发现YMS-DOX具有pH响应释放特性,在肿瘤环境中(pH=4.5)的药物释放量为正常生理环境(pH=7.4)中的3.8倍,表明其具有良好的药物输送特性。此外,利用流式细胞术和MTT测试法探究了YMS-DOX对乳腺癌细胞(MM-231)和树突细胞(DC)的细胞凋亡和毒性,结果表明YMS-DOX可以诱导肿瘤细胞凋亡,且可降低对正常细胞的毒副作用。

关键词: Y型分子筛; 阿霉素; pH调控; 高负载; 乳腺癌治疗

中图分类号: O647.33; TB34 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-4861(2022)01-0093-10

DOI: 10.11862/CJIC.2022.019

pH Regulated Nanomedicine Based on Y-Type Molecular Sieve Loading Doxorubicin: Preparation and Interaction with MM-231 Cells

REN Jing*,[1] YAN Jin-Hui[1] ZHANG An-Yi[1] YAN Yu-Xing[1] WANG Cun-Cun[1] LI Lin*,[1,2]

([1]*Department of Chemistry, Taiyuan Normal University, Jinzhong, Shanxi* 030619, *China*)

([2]*Humic Acid Engineering and Technology Research Center of Shanxi Province, Jinzhong, Shanxi* 030619, *China*)

Abstract: To overcome the shortcomings of poor antitumor drug targeting, low efficacy, and high toxicity, a pH regulated drug delivery system (YMS-DOX) through hydrogen bonds and van der Waals force was constructed to acquire high drug loading capacity and better therapeutic efficiency based on Y-type molecular sieve (YMS) as nano-carrier and doxorubicin (DOX) as the model drug. The successful formation of YMS-DOX was confirmed by using UV-Vis, FT-IR, particle size and potential measurement, and fluorescence spectroscopy. Interestingly, with the assistance of citric acid buffer solution (pH=9.0), YMS nanocarrier loading DOX achieved nearly 99.61% loading efficiency. *In vitro* drug release showed that YMS had low premature drug release under physiological conditions (pH=7.4), while greatly enhanced in the tumor microenvironment (pH=4.5) 3.8 times compared to normal tissue, indicating YMS-DOX can be effectively released in the tumor site. Excitingly, when dendritic (DC) cells and breast cancer (MM-231) cells were treated with YMS-DOX, the results demonstrated that YMS-DOX preferentially accumulated much more in tumor cells than in normal cells, which implies that YMS-DOX can selectively kill tumor cells. In addition, assessment by flow cytometry apoptosis assay illustrated that YMS-DOX could induce cell apoptosis and inhibit cell migration.

Keywords: Y-type molecular sieve; doxorubicin; pH regulating; high loading; breast cancer therapy

收稿日期:2021-07-14。收修改稿日期:2021-10-19。

山西省自然科学基金青年基金(No.201801D221440)、山西省高等学校科技成果转化培育项目(No.2020CG048)、山西省高等学校科技创新计划项目(No.2021L434)和太原师范学院大学生创新创业训练项目(No.CXCY2129,CXCY2130)资助。

*通信联系人。E-mail:lilin@tynu.edu.cn,jing2008_1231@126.com

0 引 言

乳腺癌具有患者年轻化、发病率及死亡率高的特点，不仅威胁到个人身体健康和生命安全，而且严重影响我国乃至世界经济、社会发展[1]。国际癌症研究机构(IARC)2020年2月发布了全球癌症统计报告，这份报告显示乳腺癌排在女性罹患癌症的第一位。据IARC估计，到2040年全球乳腺癌确诊患者人数将达到310万[2]。目前，手术和化疗是治疗乳腺癌最常用的方法[3-4]。然而，化疗虽可杀灭肿瘤细胞，但在治疗过程中，患者会出现身体疲乏、心脏中毒、肝功异常等情况，严重影响患者生活质量，限制其在临床上的广泛应用[5-6]。为了提供最优化的肿瘤患者给药治疗方式，20世纪60年代中期研究者提出了药物缓释及靶向性治疗策略[7]。即利用肿瘤和正常组织之间的高通透、高滞留(EPR)效应、pH值差异性、谷胱甘肽含量不同等区别，将药物定向转运到肿瘤组织，实现药物对正常细胞的低毒副作用，从而有效提高癌症治疗效率[8-13]。

纳米技术的出现为早日攻克癌症提供了新的视野，利用纳米材料的优势将抗癌药物阿霉素(DOX，结构见图1)、顺铂、甲氨蝶呤、紫杉醇等设计为负载药物输送体系已经成为研究热潮[14-20]。例如：Rao等设计、合成了两亲性嵌段聚合物负载DOX的纳米药物输送体系(COPY-DOX)，并且研究了它的抗肿瘤功效[21]。Fan等把水分散性好的富勒烯作为纳米载体，制备出多功能性抗肿瘤前药体系，该体系有主动靶向性、光动力治疗和pH响应化疗3个特性[22]。尽管纳米药物输送体系已经被大量开发，但其在肿瘤微环境中释放药物的特性却不尽如人意，并且其抗肿瘤效果也比游离的DOX弱，且生物相容性也有待继续研究。

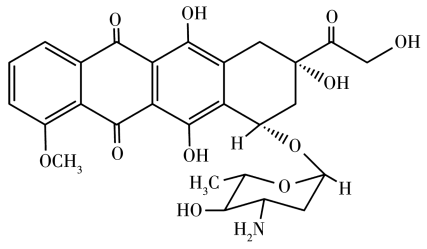


图1 DOX的结构

Fig.1 Structure of DOX

Vallet-Regi等于2001年首次提出硅基介孔材料能够用于药物缓释，之后科研人员就展开了大量研究[23]。如探究介孔载体表面性质、孔径、形貌等对其载药释药性能影响[24-26]。分子筛孔道均匀、表面基团丰富、稳定性高和无毒等特点使其在生物医药方面的应用备受关注[27-30]。综合各项研究成果发现：介孔分子筛不仅可以作为药物载体成为临床上的首选纳米材料，而且还提供了安全保障，这一点对临床医学至关重要。如Wen等研究了ZSM-5负载DOX以及pH对药物释放的影响[31]；Abasian等研究了PLA/chitosan/NaX/Fe_3O_4/DOX纳米纤维复合物对H1355细胞的杀伤力作用，结果表明其可有效杀死75%的肿瘤细胞[32]。虽然上述分子筛-DOX纳米药物体系均取得一定成效，但其药物负载量还不是令人十分满意，且其合成过程繁琐，生物相容性及抗肿瘤效率还有待提高。

为了得到一种制备过程绿色简单，且具有高负载率和低毒副作用的分子筛纳米药物，我们以Y型分子筛(YMS)作为基体，通过不同pH、不同负载时间和不同DOX加入量等实验探究最佳负载条件，将DOX借助氢键和范德华力等负载在YMS上制备出高负载纳米药物体系(YMS-DOX)。对YMS和YMS-DOX进行了功能基团、粒径和电位等表征，证实YMS-DOX药物体系成功制备。以人乳腺癌细胞(MM-231)和树突细胞(DC)为模型，经细胞毒性试验和流式细胞术测试表明，YMS-DOX具有缓释药物作用，能有效杀死肿瘤细胞，且可降低对正常细胞的毒副作用。

1 实验部分

1.1 实验材料

YMS(粒径约200 nm)由太原理工大学赠送。柠檬酸($C_6H_{10}O_8$)和磷酸氢二钠($Na_2HPO_4\cdot12H_2O$)购自上海阿拉丁试剂有限公司。DOX购自合肥博美生物科技有限责任公司。MM-231和DC细胞由山西医科大学提供。3-(4,5-二甲基噻唑-2)-2,5-二苯基四氮唑溴盐(MTT)购自北京索莱宝科技有限公司。

1.2 YMS-DOX纳米药物制备及DOX负载量测定

称取1.0 mg YMS[33]，首先用无水乙醇超声高速离心洗涤2次，随后加入1.0 mL pH=9.0的缓冲溶液($C_6H_{10}O_8$和$Na_2HPO_4\cdot12H_2O$调配)，超声分散0.5 h。接着加入0.2 mg DOX，混合均匀后置于WIGGENS(WH220-R)型红外线加热电磁搅拌器(德国)上室温反应20.0 h。待反应结束，高速离心并用去离子水洗涤2~3次，直到上清液接近无色为止。待洗涤完

毕,将YMS-DOX纳米颗粒用冷冻干燥机干燥备用,用棕色试剂瓶收集所有洗涤液,避光储存,此YMS-DOX为最佳制备条件所得样品。

借助UV-Vis吸收光谱法[34]和标准曲线计算DOX负载量。在2.0 mL的EP管中将1.0 mg·mL^{-1}的DOX溶液用pH=9.0的缓冲液依次稀释到10、20、30、40、50、60 μg·mL^{-1}。然后用紫外可见分光光度计检测DOX的吸光度,以吸光度值为纵坐标,DOX浓度为横坐标,绘制DOX的标准曲线。

1.3　pH、作用时间和加入量对YMS-DOX负载量的影响

称取10份1.0 mg的YMS,首先用无水乙醇超声高速离心洗涤2次,随后分别加入1.0 mL pH为3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0、10.0、11.0和12.0的缓冲溶液($C_6H_{10}O_8$和$Na_2HPO_4·12H_2O$调配),超声分散0.5 h。接着加入0.2 mg DOX,混合均匀后置于红外线加热电磁搅拌器上室温反应20.0 h。待反应结束,高速离心并用去离子水洗涤2~3次,直到上清液接近无色为止。将YMS-DOX纳米颗粒置于冷冻干燥机干燥备用,用棕色试剂瓶收集所有洗涤液,避光储存。通过测定DOX在480 nm处吸光度,利用ε_{DOX}=11 500 L·mol^{-1}·cm^{-1}计算出上清液中DOX含量,DOX加入总量与上清液中DOX含量的差值即为YMS中DOX负载量。

称取5份1.0 mg的YMS,首先用无水乙醇超声高速离心洗涤2次,随后加入1.0 mL pH=9.0的缓冲溶液($C_6H_{10}O_8$和$Na_2HPO_4·12H_2O$调配),超声分散0.5 h。接着加入0.2 mg DOX,混合均匀后置于红外线加热电磁搅拌器上室温下依次反应0.5、1.0、4.0、12.0和20.0 h,待反应结束,后续操作如上所述。

称取6份1.0 mg的YMS,首先用无水乙醇超声高速离心洗涤2次,随后加入1.0 mL pH=9.0的缓冲溶液($C_6H_{10}O_8$和$Na_2HPO_4·12H_2O$调配),超声分散0.5 h。随后依次分别加入0.1、0.2、0.4、0.5、0.8和1.0 mg的DOX,混合均匀后置于红外线加热电磁搅拌器上室温反应20.0 h,待反应结束,后续按上述操作处理。

1.4　YMS-DOX纳米药物形貌、粒径和光谱表征

取少量YMS和按照最佳条件制备得到的YMS-DOX(下同,不再特别说明)加入无水乙醇中,超声分散0.5 h后,将样品分别滴至数个铜网上,风干,借助FEI Tecnai F30型透射电子显微镜(TEM,荷兰)对其形貌进行观察,加速电压200 kV。

取少量YMS和YMS-DOX加入到蒸馏水中,超声分散0.5 h后,利用Nano ZS90马尔文激光粒度散射仪(英国)于25 ℃和90°测其粒径和ζ电位。

取YMS、YMS-DOX和DOX分别加入到磷酸缓冲盐溶液(PBS)中,超声分散0.5 h,随后借助日立U-3900紫外可见吸收光谱仪(日本)测定其吸光度,扫描范围为800~200 nm。借助日立F-7000荧光光谱仪(日本)测定其荧光光谱图,设置激发波长为480 nm,发射波长扫描范围为500~700 nm,狭缝均设为5 nm。取冷冻干燥好的YMS-DOX与KBr混合,研磨压片,采用热电Nicolet Is5型红外光谱仪(美国)表征样品骨架结构,判断YMS负载DOX是否成功。

取少量干燥好的YMS和YMS-DOX研磨成粉末,借助理学Rigaku Ultima Ⅳ型X射线衍射仪(XRD,日本)测定样品结构,采用Cu靶$K\alpha$射线(λ=0.154 18 nm),管电压40 kV,管电流40 mA,扫描步长0.02°,扫描范围10°~80°。

1.5　YMS-DOX纳米药物体外释药

称取4份1.0 mg YMS-DOX纳米药物,分别加入1.0 mL pH为4.5、5.5、6.5和7.4的PBS,超声分散0.5 h后,移入透析袋中,两端封口,随后将透析袋置于分别装有9.0 mL相对应的PBS的50.0 mL离心管中,避光置于恒温振荡仪中孵育(温度37.0 ℃,转速150.0 r·min^{-1})。按照设定的不同时间间隔从离心管中取出2.0 mL透析液,按照文献方法[33]测定DOX负载量,待测定结束后,再将2.0 mL透析液转移回离心管中,重复上述操作,待48.0 h后,计算并绘制药物释放累积曲线。

1.6　YMS-DOX细胞毒性和凋亡测试

将处于对数生长期的MM-231和DC细胞按每孔5.0×10^{3}个细胞分别接种于96孔板中,待细胞完全贴壁后,分别加入含不同质量浓度的YMS、YMS-DOX和DOX的培养液继续孵育培养,每组以未处理的细胞作为空白对照,分别培养24、48、72、96 h后,采用MTT法,测试细胞存活率[35]。

将处于对数生长期的MM-231细胞以每盘2.0×10^{5}个细胞分别接种于35.0 mm培养皿中,孵育过夜。待细胞贴壁后,分别加入含YMS(25.1 μg·mL^{-1})、YMS-DOX(25.1 μg·mL^{-1},等量于5.0 μg·mL^{-1} DOX)和DOX(5.0 μg·mL^{-1})的培养液继续孵育72 h。待孵育结束,用0.25%胰酶消化,离心(1 000 r·min^{-1})5.0 min,收集细胞,加入凋亡检测试剂,随后借助流式细胞仪测定[36]。

2 结果与讨论

2.1 YMS-DOX的制备及DOX负载量测定

为设计和开发出高负载、低毒副作用、高疗效以及低成本的分子筛药物输送体系，我们以pH=9.0的缓冲溶液作为反应介质，将YMS与DOX混合，通过物理吸附作用制备得到高负载纳米药物体系(图2)。由于DOX的pK_a=8.3，反应介质的pH=9.0，DOX的氨基在反应介质中以—NH_2形式存在，而YMS表面有—OH，DOX分子中的—NH_2与YMS分子表面的—OH可通过范德华力和氢键相结合[34]，即得到YMS-DOX纳米药物。

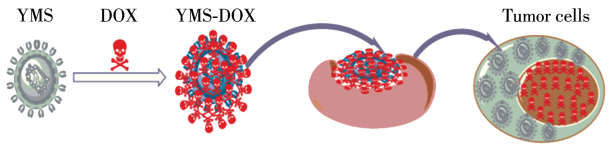
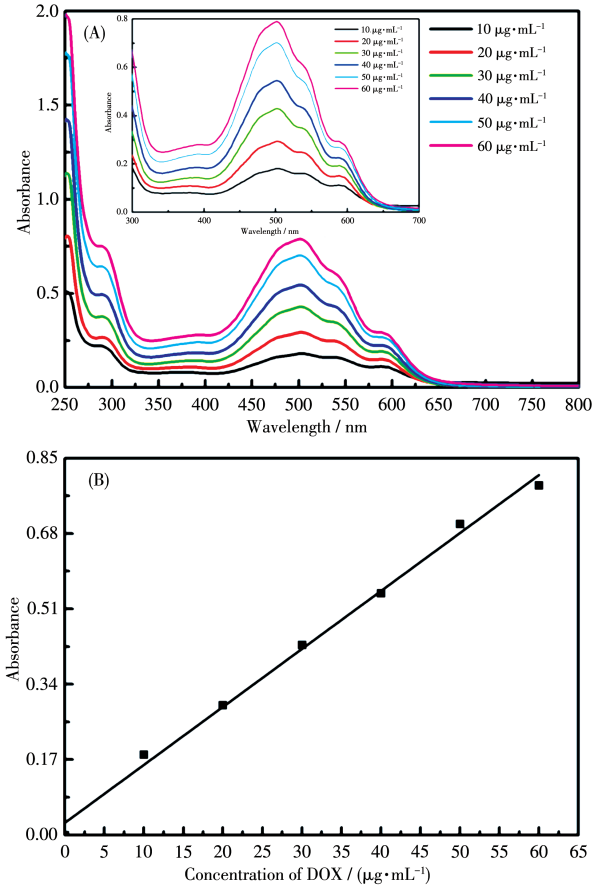


图2 YMS-DOX用于肿瘤药物输送示意图

Fig.2 Scheme of YMS-DOX nanomedicine for drug delivery

DOX负载量的测定通过UV-Vis吸收光谱法进行。首先通过标准曲线得到DOX的吸光度(A)与其浓度(c)的关系。图3A为DOX的UV-Vis谱图，图3B为DOX标准曲线。由图可知，DOX在0~60 μg·mL^{-1}范围内的吸光度与浓度有很好的线性关系，线性回归方程为A=0.013 08c+0.027 61，R^2=0.994 1。利用该标准曲线，可以计算得到在pH=9.0时YMS对DOX的负载量。

之后，我们探究了pH对DOX负载量(根据ε_{DOX}计算)的影响(图4A和4B)。由图可知，在pH=3~12范围内，DOX的负载量随pH增大呈现出先增大后减小的趋势，当pH=9.0时，DOX负载量达到最大。由于DOX的摩尔吸光系数在不同介质中有细微的差别，当确定了最佳pH后，为了排除此细微影响，使pH=9.0的最佳条件下DOX的负载量数据更加准确，我们利用标准曲线计算pH=9.0条件下，不同时间和加入量对负载量的影响。如图4C和4D所示，DOX负载量随时间延长而增加，20.0 h后负载量达到最大，该吸附动力学可较好地拟合为假一级动力学，速率常数为0.122 h^{-1}。图4E和4F显示了DOX加入量对DOX负载量的影响。由图可知，pH=9.0时，DOX负载量随DOX加入量增加而增加，且呈现出很好的线性关系(Y=0.993 5c+0.436 9，R^2=0.999 9)。当DOX加入量为200 μg时，YMS负载



pH=9.0

图3 DOX在缓冲液中的UV-Vis谱图(A)和标准曲线(B)

Fig.3 UV-Vis spectra (A) and standard curve (B) of DOX in buffer solution

DOX量为(199.22±1.98) μg·mg^{-1}，DOX负载率可高达99.61%。

2.2 YMS-DOX的表征

利用XRD对YMS和YMS-DOX进行表征，结果如图5A所示。图中位于10.35°、15.81°、20.43°、23.85°、27.21°、31.39°、32.47°的衍射峰与文献报道一致[31]，表明所制备的YMS纯度较好。在负载DOX后(图5B)，上述位置的衍射峰依然存在，说明YMS的立方结构没有发生大的改变；然而，衍射峰的锐度略有下降，表明与纯YMS相比，负载DOX后YMS的结晶度有所降低。

此外利用TEM对YMS和YMS-DOX的形貌进行了观察(图6)，由图可看到，YMS在吸附DOX之前，呈现出清晰的孔道，在吸附DOX之后，孔道模糊，表面出现黑点，表明YMS-DOX纳米药物成功制备。

此外，通过马尔文粒度仪分别测定了YMS和YMS-DOX的粒径大小和ζ电位，结果见图7。我们

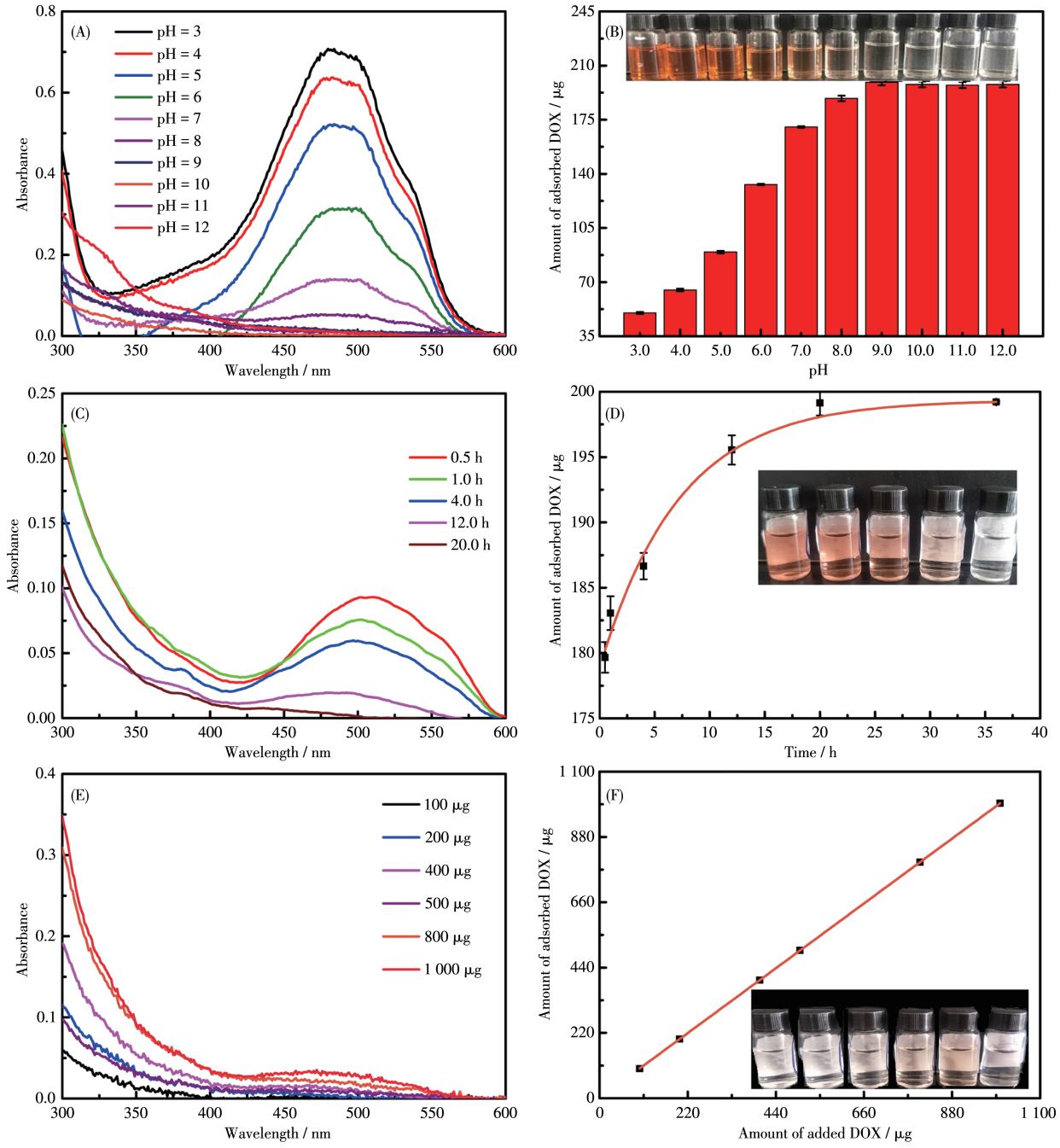


图4　pH对YMS负载DOX的影响(A、B); pH=9时, 时间(C、D)及DOX加入量(E、F)对YMS负载DOX的影响

Fig.4　Effect of pH on YMS loading DOX (A, B); Time (C, D) and the amount of added DOX (E, F) on YMS loading DOX when pH=9

发现与YMS粒径相比,YMS-DOX粒径增大到了约500.0 nm,这可能是由于DOX在碱性条件下会发生自聚集形成DOX纳米颗粒,附着于YMS表面,使其粒径发生一个大的改变。YMS负载DOX前后的ζ电位分别为(−33.2±0.23) mV和(−29.5±0.12) mV,这可能是由于DOX与YMS发生静电引力作用,消耗了YMS表面羟基,所以表面电位增大,上述结论表明DOX成功负载在YMS表面。

YMS、DOX和YMS-DOX的UV-Vis谱图如图8A所示。YMS-DOX在480 nm处有一个小的DOX特征峰,证实了YMS-DOX成功制备。图8B是YMS-DOX的红外光谱图,其中3 456 cm^{-1}处为—OH的伸缩振动峰,1 487 cm^{-1}处为—NH_2的伸缩振动峰,1 471 cm^{-1}处出现了DOX的特征伸缩振动峰,由此说明DOX已经成功负载在YMS上。三者的荧光光谱如图8C所示,游离的DOX荧光强度很大,但是负载到

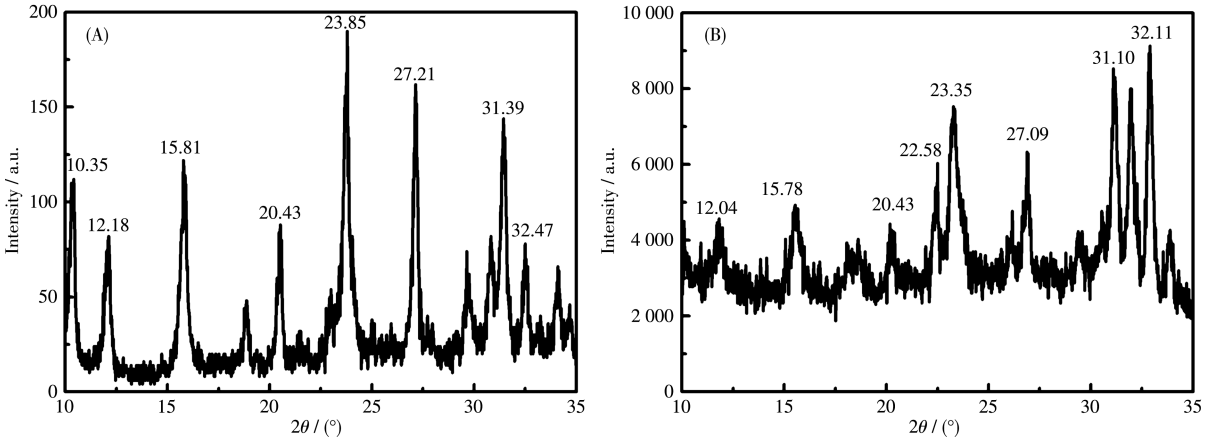


图5 YMS (A)和YMS-DOX (B)的XRD图

Fig.5 XRD patterns of YMS (A) and YMS-DOX (B)

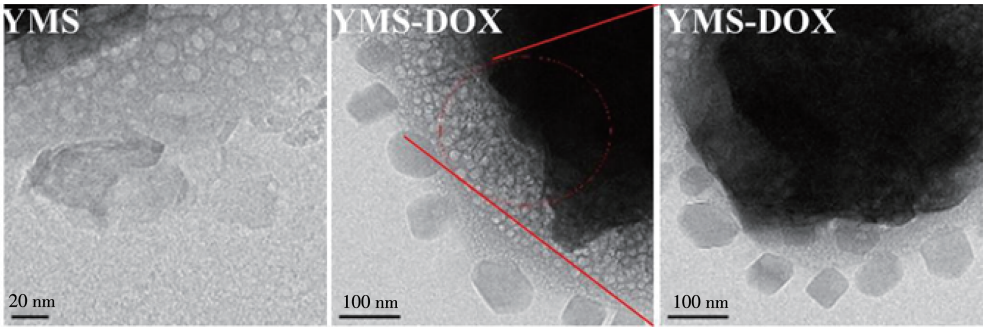


图6 YMS和YMS-DOX的TEM图

Fig.6 TEM images of YMS and YMS-DOX

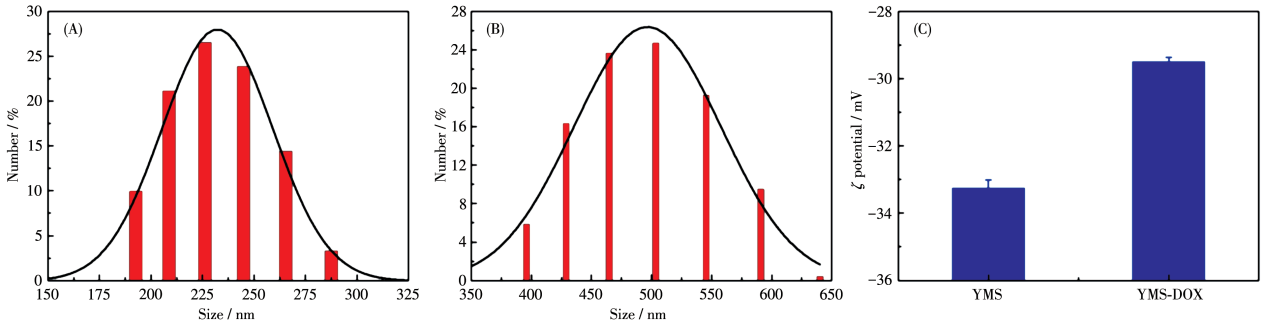


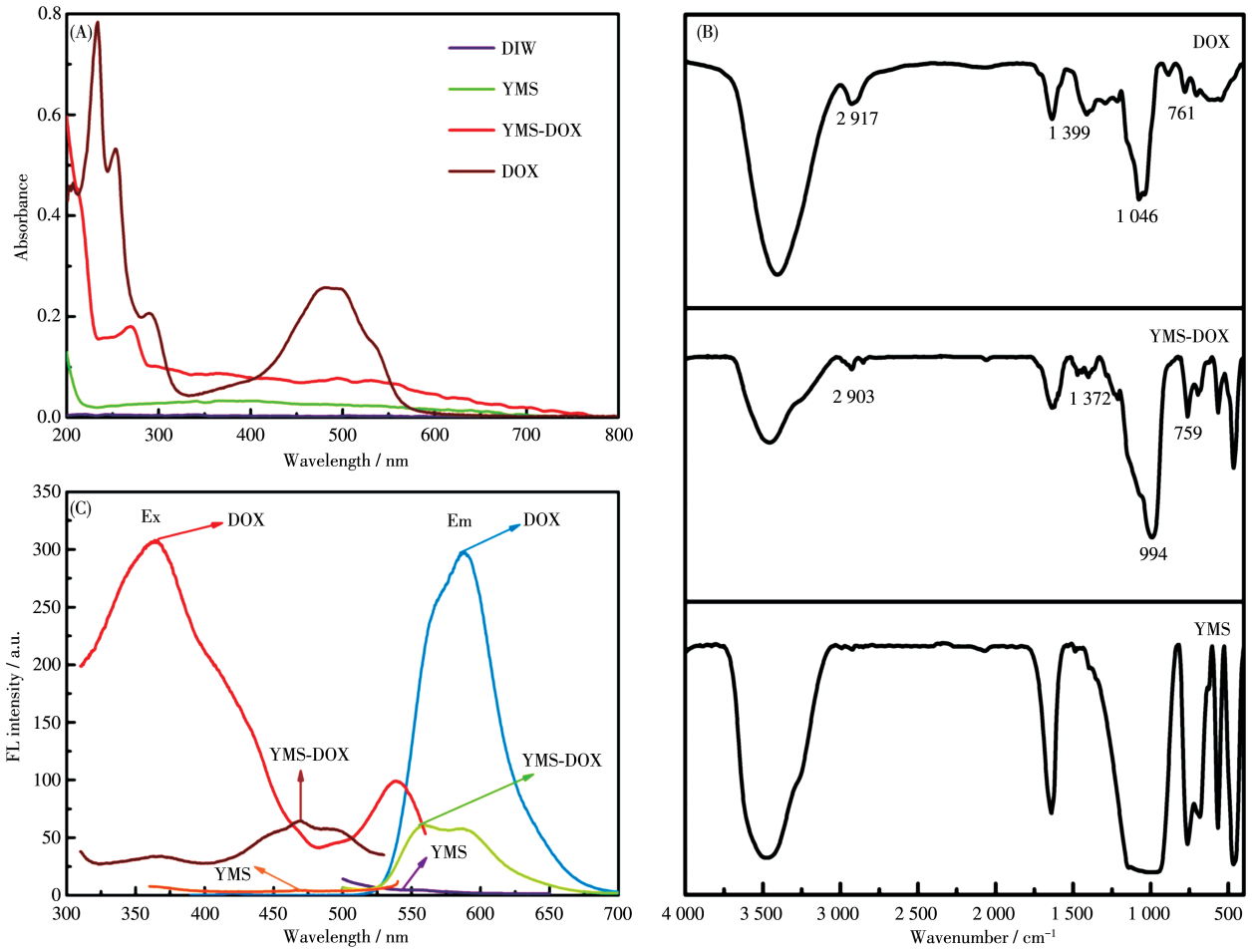
图7 YMS (A)和YMS-DOX (B)的粒径; YMS和YMS-DOX的ζ电位 (C)

Fig.7 Particle sizes of YMS (A) and YMS-DOX (B); ζ potentials of YMS and YMS-DOX (C)

YMS上之后,YMS-DOX的荧光强度减弱,这是荧光共振能量转移造成的,这也证实了YMS-DOX的成功制备。

2.3 YMS-DOX的体外释药

为了验证YMS-DOX药物释放是否也受pH调控,采用体外透析法研究了其药物释放行为,结果如图9所示。由图可知,经过48.0 h后,YMS-DOX在pH=7.4(模拟生理环境)时药物释放率约为12.0%,而随着酸性逐渐增强,DOX释放量逐渐增加,且先呈现出一个药物快速释放过程,随后进入缓释状态,拟合得出释放速率常数k_d为0.134 h^{-1},半衰期$t_{1/2}$为5.2 h,而游离DOX的$t_{1/2}$为0.37 h,前者约为后者的14倍,表明YMS-DOX具有较好的药物缓释特性。此外在pH=4.5的酸性环境中(模拟肿瘤细胞内环境),药物释放率达到约46.0%,是pH=7.4条件下的3.8倍,这是由于在肿瘤酸性环境中,范德华力作用



DIW: deionized water

图8　YMS、DOX和YMS-DOX的UV-Vis (A)、红外 (B)和荧光 (C)谱图

Fig.8　UV-Vis (A), FT-IR (B), and fluorescence (C) spectra of YMS, DOX, and YMS-DOX

和氢键可被H^+破坏,从而使YMS高效大量释放DOX。上述结果表明,与游离DOX相比,YMS-DOX可显著降低对正常组织的毒副作用。

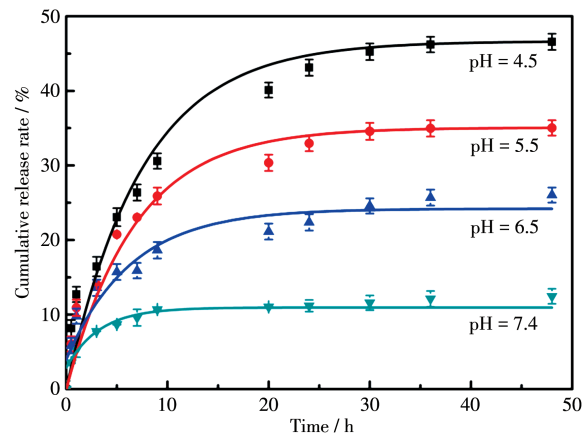


图9　YMS-DOX纳米药物的体外药物释放曲线

Fig.9　*In vitro* drug release curves of YMS-DOX nanomedicine

2.4　YMS-DOX的细胞毒性及凋亡测试

通过MTT法测试细胞毒性,探究不同时间、不同浓度下YMS-DOX作用于MM-231和DC细胞,对各自细胞杀伤率的影响,如图10所示。可以看出,随着作用时间和浓度的增加,YMS-DOX对MM-231的杀伤率逐渐上升。当浓度为2.8 μg·mL^{-1}时,杀伤率最强。如图11所示,相比于DOX,YMS-DOX对DC细胞的细胞杀伤率有所下降,说明YMS-DOX可降低DOX对正常细胞的杀伤力。

通过流式细胞术进行细胞凋亡检测,如图12所示。图12A为纳米载体YMS对细胞凋亡的影响,结果发现并未引起细胞显著凋亡,与空白细胞组(图12D)大致相同,表明YMS具有高生物兼容性;反观YMS-DOX(图12B)和DOX(图12C)均引起大量细胞凋亡,且主要诱导细胞晚期凋亡。图12E为细胞凋

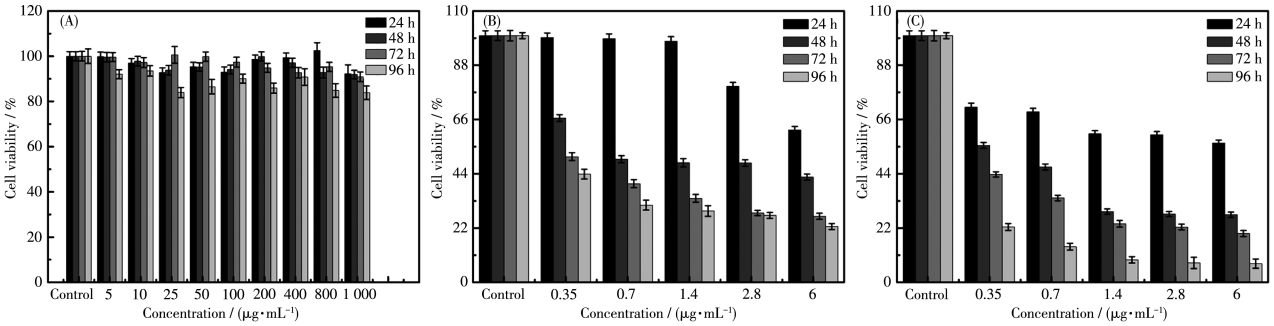


图10 YMS (A)、YMS-DOX (B)和DOX (C)对MM-231细胞的MTT毒性测试

Fig.10 Effects of YMS (A), YMS-DOX (B), and DOX (C) on MM-231 cells viability by MTT assay

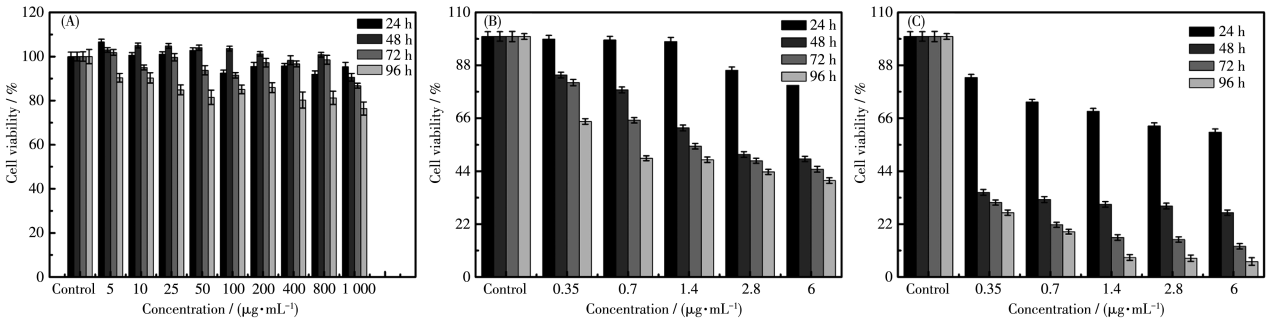


图11 YMS (A)、YMS-DOX (B)和DOX (C)对DC细胞的MTT毒性测试

Fig.11 Effects of YMS (A), YMS-DOX (B), and DOX (C) on DC cells viability by MTT assay

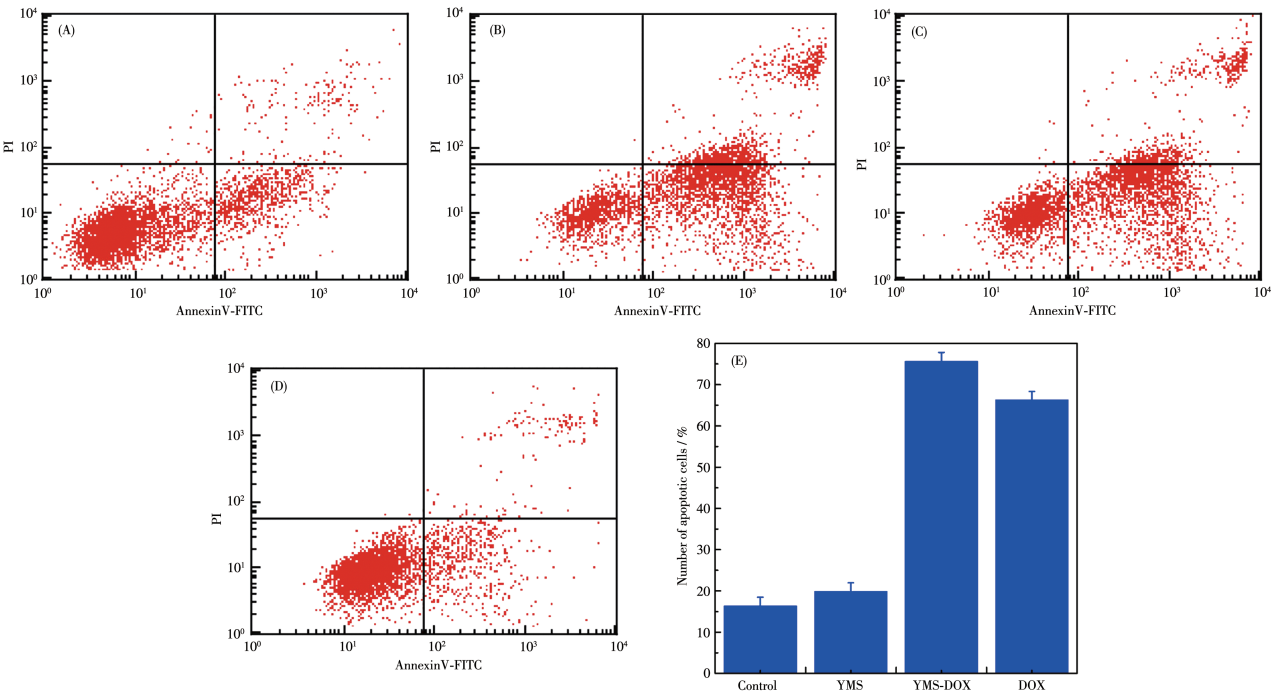


图12 (A) YMS、(B) YMS-DOX和(C) DOX对MM-231细胞的凋亡测试及(D) 作为对照组的未处理细胞;
(E) 根据(A~D)的数据所作细胞凋亡柱状图

Fig.12 Cell apoptosis of MM-231 cells treated with (A) YMS, (B) YMS-DOX, and (C) DOX for 72.0 h, and (D) MM-231 cells untreated as control; (E) Cell apoptosis histogram for (A-D)

亡柱状图,当孵育处理细胞时间为72.0 h时,YMS-DOX引起75.6%的细胞凋亡,DOX为66.3%,这一现象表明YMS-DOX能有效提高DOX对肿瘤细胞的凋亡诱导作用,且具有缓释功效,从而提高肿瘤治疗功效。这一结论与细胞毒性测试相一致。

3　结　论

借助氢键和范德华力等作用力,通过绿色简单的方法制备出pH调控的满足EPR效应的Y型分子筛高负载纳米药物。探究了pH、时间和DOX加入量对YMS负载DOX的影响,发现在pH=9.0,DOX加入量为0.2 mg且负载时间为20.0 h的最佳条件下,负载率可高达99.61%。体外药物释放研究发现,YMS-DOX可将DOX大量释放于肿瘤组织,而在正常组织中释药率低,暗示其可有效杀死肿瘤细胞。通过流式细胞术研究了YMS-DOX对MM-231细胞凋亡的影响,结果发现YMS-DOX可将药物缓慢释放于细胞内,进而诱导细胞凋亡,表明其具有良好的细胞杀伤力。综上,我们介绍了一种基于分子筛的肿瘤可激活药物传输体系,为高负载纳米药物体系的合成提供了新的设计思路和理论支持。

参考文献:

[1]Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer Statistics, 2019. *CA-Cancer J. Clin.*, **2019**,**69**(1):7-34

[2]Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer Statistics, 2020. *CA-Cancer J. Clin.*, **2020**,**70**(1):7-30

[3]Sethi A, Singh R P, Yadav N, Banerjee M. Synthesis, Spectroscopic Analysis (FT-IR, UV and NMR) and DFT Analysis of Novel Prodrugs of Pregnane, Their Apoptotic Activity in Cervical Cancer Cell Lines. *J. Mol. Struct.*, **2018**,**1166**:54-62

[4]陈碧云, 张业荣, 王磊, 王芳芳. 基于交替隐式有限差分法的快速早期乳腺癌时域微波断层成像. *物理学报*, **2016**,**65**(14):144101-144110
CHEN B Y, ZHANG Y R, WANG L, WANG F F. Microwave Tomography for Early Breast Cancer Detection Based on the Alternating Direction Implicit Finite Difference Time-Domain Method. *Acta Phys. Sin.*, **2016**,**65**(14):144101-144110

[5]Li G C, Cao X Y, Li Y N, Qiu Y Y, Li Y N, Liu X J, Sun X X. MicroRNA-374b Inhibits Cervical Cancer Cell Proliferation and Induces Apoptosis through the p38/ERK Signaling Pathway by Binding to JAM-2. *J. Cell. Physiol.*, **2018**,**233**(9):7379-7390

[6]李林, 许鑫汝, 李英奇, 张彩凤. 靶向纳米钴石-甲氨蝶呤药物体系制备及与MCF-7细胞作用. 高等学校化学学报, **2019**,**40**(9):1998-2004
LI L, XU X R, LI Y Q, ZHANG C F. Preparation of Targeting Nanodiamond-Metaminopterone Drug System and Its Interaction with MCF-7 Cells. *Chem. J. Chinese Universities*, **2019**,**40**(9):1998-2004

[7]Hoffman A S. The Origins and Evolution of "Controlled" Drug Delivery Systems. *J. Controlled Release*, **2008**,**132**(3):153-163

[8]Langer R, Folkman J. Polymers for the Sustained Release of Proteins and Other Macromolecules. *Nature*, **1976**,**263**(5580):797-800

[9]Das M, Datir S R, Singh R P, Jain S. Augmented Anticancer Activity of a Targeted, Intracellularly Activatable, Theranostic Nanomedicine Based on Fluorescent and Radiolabeled, Methotrexate-Folic Acid-Multiwalled Carbon Nanotube Conjugate. *Mol. Pharmaceutics*, **2013**,**10**(7):2543-2557

[10]Duncan B, Kim C, Rotello V M. Gold Nanoparticle Platforms as Drug and Biomacromolecule Delivery Systems. *J. Controlled Release*, **2010**,**148**(1):122-127

[11]任玉双, 郭园园, 刘学怡, 宋杰, 张川. 顺铂前药接枝修饰硫代DNA及其自组装靶向纳米药物研究. 高等学校化学学报, **2020**,**41**(8):1721-1730
REN Y S, GUO Y Y, LIU X Y, SONG J, ZHANG C. Platinum(Ⅳ) Prodrug-Grafted Phosphorothioate DNA and Its Self-assembled Nanostructure for Targeted Drug Delivery. *Chem. J. Chinese Universities*, **2020**,**41**(8):1721-1730

[12]刘丹, 朱秀杰, 姜梦, 陈虹, 兰帅鹏. 3-[(4′-吗啉基)-羰基或乙氧羰基]-4-苯氨基喹啉化合物的合成及抗肿瘤活性. 高等学校化学学报, **2012**,**33**(10):2249-2255
LIU D, ZHU X J, JIANG M, CHEN H, LAN S P. Synthesis and Antitumor Activities of 3-[(4′-Morpholine)-carbonyl or ethoxycarbonyl]-4-anilinoqunolines. *Chem. J. Chinese Universities*, **2012**,**33**(10):2249-2255

[13]黄靖, 王丹阳, 李淑花, 范红, 范楼珍. 红色荧光碳量子点用于肿瘤微酸环境诊断. *物理化学学报*, **2021**,**37**(10):19050657
HUANG J, WANG D Y, LI S H, FAN H, FAN L Z. Red Fluorescent Carbon Quantum Dots for Diagnosis of Acidic Microenvironment in Tumors. *Acta Phys.-Chim. Sin.*, **2021**,**37**(10):19050657

[14]郝伟举, 张俊琪, 尚亚卓, 徐首红, 刘洪来. 荧光标记pH敏感胶束的制备及其药物控释. *物理化学学报*, **2016**,**32**(10):2628-2635
HAO W J, ZHANG J Q, SHANG Y Z, XU S H, LIU H L. Preparation of Fluorescently Labeled pH-Sensitive Micelles for Controlled Drug Release. *Acta Phys.-Chim. Sin.*, **2016**,**32**(10):2628-2635

[15]杨正, 谢安建, 沈玉华. pH药物控释的氮掺杂碳点载运阿霉素用于光热与化疗的协同治疗. *无机化学学报*, **2018**,**34**(10):1775-1782
YANG Z, XIE A J, SHEN Y H. pH-Controlled Drug Release of Nitrogen Doped Carbon Dots Delivering Doxorubicine for Synergetic Photo-Thermal Therapy and Chemotherapy. *Chinese J. Inorg. Chem.*, **2018**,**34**(10):1775-1782

[16]Wen Y, Wang Y Z, Liu X L, Zhang W, Xiong X H, Han Z X, Liang X J. Camptothecin-Based Nanodrug Delivery Systems. *Cancer Biol. Med.*, **2017**,**14**(4):363-370

[17]Mochalin V N, Shenderova O, Ho D, Gogotsi Y. The Properties and Applications of Nanodiamonds. *Nat. Nanotechnol.*, **2012**,**7**(1):11-23

[18]Wang Z Q, Tian Z M, Dong Y, Li L, Tian L, Li Y Q, Yang B S.

Nanodiamond - Conjugated Transferrin as Chemotherapeutic Drug Delivery. *Diam. Relat. Mater.*, **2015**,**58**:84-93

[19]Guan B, Zou F, Zhi J F. Nanodiamond as the pH-Responsive Vehicle for an Anticancer Drug. *Small*, **2010**,**6**(14):1514-1519

[20]Toh T B, Lee D K, Hou W X, Abdullah L N, Nguyen J, Ho D, Chow E K H. Nanodiamond-Mitoxantrone Complexes Enhance Drug Retention in Chemoresistant Breast Cancer Cells. *Mol. Pharmaceutics*, **2014**,**11**(8):2683-2691

[21]Rao N V, Mane S R, Kishore A, Sarma J D, Shunmugam R. Norbornene Derived Doxorubicin Copolymers as Drug Carriers with pH Responsive Hydrazone Linker. *Biomacromolecules*, **2012**,**13**(1):221-230

[22]Fan J Q, Fang G, Zeng F, Wang X D, Wu S Z. Water-Dispersible Fullerene Aggregates as a Targeted Anticancer Prodrug with Both Chemo- and Photodynamic Therapeutic Actions. *Small*, **2013**,**9**(4):613-621

[23]Vallet-Regi M, Ramila A, Del Real R P, Pérez-Pariente J. A New Property of MCM-41: Drug Delivery System. *Chem. Mater.*, **2001**,**13**(2):308-311

[24]Zhai Q Z. Preparation and Controlled Release of Mesoporous MCM-41/Propranolol Hydrochloride Composite Drug. *J. Microencapsul.*, **2013**,**30**(2):173-180

[25]Qin Q D, Xu Y. Enhanced Nitrobenzene Adsorption in Aqueous Solution by Surface Silylated MCM - 41. *Microporous Mesoporous Mater.*, **2016**,**232**:143-150

[26]Campos E V R, Oliveira J L D, Fraceto L F, Singh B. Polysaccharides as Safer Release Systems for Agrochemicals. *Agron. Sustainable Dev.*, **2015**,**35**(1):47-66

[27]Rafi A A, Fakheri F, Mahkam M. Synthesis and Preparation of New pH-Sensitive Nanocomposite and Nanocapsule Based on "MCM-41/Poly Methacrylic Acid" as Drug Carriers. *Polym. Bull.*, **2016**,**73**(10):2649-2659

[28]曲凤玉, 朱广山, 黄世英, 李守贵, 裘式纶. 水溶性药物巯甲丙脯酸/Si-MCM-41载药新体系的制备与缓释作用研究. 高等学校化学学报, **2004**,**25**(12):2195-2198
QU F Y, ZHU G S, HUANG S Y, LI S G, QIU S L. Preparation and Sustained Release of a New Water-Soluble Drug Carrier System Captopril/Si-MCM-41. *Chem. J. Chinese Universities*, **2004**,**25**(12):2195-2198

[29]Arruebo M, Fernandez-Pacheco R, Irusta S, Arbiol J, Ibarra M R, Santamaria J. Sustained Release of Doxorubicin from Zeolite-Magnetite Nanocomposites Prepared by Mechanical Activation. *Nanotechnology*, **2006**,**17**:4057-4064

[30]Yang F, Wen X, Ke Q F, Xie X T, Guo Y P. pH-Responsive Mesoporous ZSM-5 Zeolites/Chitosan Core-Shell Nanodisks Loaded with Doxorubicin Against Osteosarcoma. *Mater. Sci. Eng. C*, **2018**,**85**:142-153

[31]Wen X, Yang F, Ke Q F, Xie X T, Guo Y P. Hollow Mesoporous ZSM-5 Zeolite/Chitosan Ellipsoids Loaded with Doxorubicin as pH-Responsive Drug Delivery Dystems Against Osteosarcoma. *J. Mater. Chem. B*, **2017**,**5**:7866-7876

[32]Abasian P, Radmansouri M, Jouybari M H, Ghasemi M V, Mohammadi A, Irani M, Jazi F S. Incorporation of Magnetic NaX Zeolite/DOX into the PLA/Chitosan Nanofibers for Sustained Release of Doxorubicin Against Carcinoma Cells Death *In Vitro*. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2019**,**121**:398-406

[33]焦宇. 纳米自组装的介孔Y沸石分子筛的合成及表征. 太原: 太原理工大学, **2019**:17-20
JIAO Y. *Synthesis and Characterization of Self-Assembled Nano-Particle Mesozeolite Y*. Taiyuan: Taiyuan University of Technology, **2019**:17-20

[34]Li L, Tian L, Wang Y L, Zhao W J, Cheng F Q, Li Y Q, Yang B S. Smart pH-Responsive and High Doxorubicin Loading Nanodiamond for *In Vivo* Selective Targeting, Imaging, and Enhancement of Anticancer Therapy. *J. Mater. Chem. B*, **2016**,**4**:5046-5058

[35]Zhao W J, Wei S G, Zhao H M, Li Y Q, Wu R F, Wang J J. Enhanced Anticancer Activity of an Intracellularly Activatable Nanomedicine Based on GLYlated Nanodiamond. *Diam. Relat. Mater.*, **2017**,**77**:171-180

[36]李英奇, 赵鹤妙, 赵文静, 魏仕国. 靶向和酶响应纳米钻石载药体系的制备及细胞转运机制. 山西大学学报(自然科学版), **2017**,**40**(3):533-539
LI Y Q, ZHAO H M, ZHAO W J, WEI S G. Preparation of Enzyme-Responsive Nanodiamond Drug-Loading System and Its Endocytosis Mechanism by Cells. *Journal of Shanxi University* (*Natural Science Edition*), **2017**,**40**(3):533-539