

介孔分子筛在医药领域中的应用

孟 慧¹, 毛峻琴¹, 刘昌胜², 魏 杰² (1. 解放军第 85 医院, 上海 200053; 2. 华东理工大学材料科学与工程学院生物材料研究所, 上海 200237)

[摘要] 介孔分子筛是一种孔径介于微孔与大孔之间的新型材料, 具有显著的止血、抗微生物作用, 广泛应用于药物控释载体, 并能实现靶向作用。本文查阅近年的文献资料, 为其在医药领域中的应用进行综述, 对其进一步开发研究提供科学依据。

[关键词] 介孔分子筛; 止血; 抗微生物; 药物载体

[中图分类号] R944.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2012)04-0262-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2012.04.005

Application of mesoporous molecular sieves in medicine

MENG Hui¹, MAO Jun-qin¹, LIU Chang-sheng², WEI Jie² (1. 85th Hospital of PLA, Shanghai 200053, China; 2. Biological Materials Research Institute, School of Materials Science and Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China)

[Abstract] Mesoporous molecular sieves was a new material in the aperture between the microporous and macroporous, which had significant hemostatic, anti-microbial effect. Mesoporous materials had been widely employed as carriers for controlled drug release and achieved targeted drug delivery. The application of mesoporous molecular sieves in recent literatures was reviewed which could provide the scientific basis for the research, development and application of mesoporous molecular sieves in future.

[Key words] mesoporous molecular sieves; hemostatic; anti-microbial effect; carriers of controlled drug release

介孔分子筛是一种孔径在 2~50 nm 的多孔固体材料 (mesoporous materials), 具有巨大表面积和三维孔道结构的新型材料。1992 年美国 Mobil 公司的研究人员首次运用纳米结构自组装技术制备出介孔 SiO₂ (MCM-41, Mobil Composition of Matter)^[1]。由于介孔分子筛具有有序的孔道结构、形状多样的介孔和可调控的孔壁等优点, 在医学、材料学等多领域有着潜在的应用价值, 已成为纳米材料的研究热点和前沿课题。本文就近年来介孔分子筛在医药学领域中的应用进展进行阐述。

1 介孔分子筛的类型和结构特点

介孔材料分为硅基和非硅基分子筛两大类, 硅基介孔材料可分为纯硅和改性两大类。硅基分子筛又分为: MCM 系列 (MCM41, MCM48, MCMSO)、SBA-n 系列 (SBA-1, SBA-2, SBA-3, SBA-15)^[2]、MSU-n 系列 [MSU-X (MSU-1, MSU-2, MSU-3), MSU-V, MSU-G]^[3]、TUD^[4]、FSM-16 型、HMS、APMs 和 PSU-1 等类型。改性的方式主要有掺杂、有机分子

修饰及固载金属配合物等。杂原子的引入对材料的稳定性、亲疏水性质以及载药性能等有较大影响。不同类型的硅基介孔材料有不同的结构特征, 详见表 1。

表 1 常见的硅基介孔分子筛结构特征

材料	结构	孔道结构	孔径 (nm)
MCM-41	六角形	二维(直)	2~10
MCM-48	立方体	三维(交叉)	2~4
MCM-50	层状	二维(直)	0~10
FSM-16	六角形	二维(直)	2~10
HMS	六角形	短程有序	2~10
MSU-n	六角形	蠕虫状	2~15
SBA-1	立方体	三维(笼状)	2~3
SBA-15	六角形	二维(直)	5~30
SBA-16	立方体	三维(交叉)	5~30

1995 年 Antonelli 和 Ying 等^[5]首次成功合成具有稳定结构的非硅基分子筛, 此后又利用配位体辅助模板机理成功合成了 Nb₂O₅ 和 Ta₂O₅ 等有序介孔过渡金属氧化物。另外, 还发展了以金属硫化物, 金属盐为基质的介孔分子材料。为了提高其结构稳定性, 扩展用途, 制备和研究了其它各种介孔分子材料, 如碳、金属氧化物、金属等。

[基金项目] 南京军区科技成果推广扩试项目(201008009)。

[作者简介] 孟 慧(1970-), 女, 主任药师。Tel: (021)81818310, E-mail: mengh1970@163.com.

2 止血方面的应用

分子筛止血原理主要是选择性吸收血液中的水分子,使血小板和凝血因子浓缩,从而达到快速止血。分子筛止血剂目前已经商业化,例如美国 Z-medica 公司生产的速效止血粉(QuickClot)^[6],军事医学科学院研制的速效止血包。但是分子筛存在吸水后释放热量,容易灼伤组织的缺陷。为了克服吸水放热的缺陷,各实验室进行分子筛修饰改构。Ahuja 等^[7]通过结构改良,发现改良后的分子筛可以减少放热,减轻组织损伤,其中钡(Ba)和银(Ag)修饰的分子筛止血作用更加明显,对猪致命性腹股沟损伤导致的大出血有止血作用。

研究者分别采用 Na、K、Sr、Ba、Ag 交换分子筛中的 Ca 离子,这 5 种止血分子筛明显减少在止血过程中的放热,其中含银分子筛在止血同时还对铜绿假单胞菌有抗菌效果^[8]。通过用离子交换及藻酸盐类制得 Ag-Zn 沸石和复合沸石,止血作用强且有较强的抗金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌和大肠杆菌的功能^[9]。Dai 等^[10]将大孔壳聚糖涂层介孔二氧化硅凝胶(CSSX)制成止血材料通过激活凝血途径,促进血液凝固,达到快速止血的目的,且无放热反应,无热损伤。华东理工大学李晓生等^[11]报道该实验室采用改进的溶胶-凝胶工艺制备的非晶态硅基干凝胶对内、外源性凝血因子活性均有明显的促进作用。

3 抗微生物作用

3.1 抗菌应用

由于抗菌药物滥用导致日益严重的细菌耐药问题,目前无机抗感染材料引起了人们的广泛关注。含金属无机抗感染材料的抗菌主要通过微量金属离子吸引带负电荷的细菌,破坏微生物合成酶的活性,并可能干扰微生物 DNA 的合成,造成细菌丧失分裂繁殖能力而死亡。

常见的金属抗菌材料活性按照如下顺序递减: Ag > Hg > Cu > Cd > Cr > Ni > Pb > Co > Zn > Fe, 银的抗感染效果最显著,毒性最小。

近年来,含银分子筛材料广泛地应用于口腔、骨科等医学领域,已被证实其抗菌作用。银离子的活性优于金属银,银离子可在低浓度下和微生物体内的-SH 基团形成不可逆的硫银化合物,阻断细菌的复制^[12]。Matsuura 等^[13]研究发现:添加含银分子筛的组织调整剂在 28 d 内对白色念珠菌、铜绿假单胞菌及金黄色葡萄球菌有持续的抑制作用,应用含银分子筛口腔清洗剂 5 d 后,11 例患者中有 10 例患者斑块评分减少。研究显示,在无氧

条件下含银分子筛对口腔细菌有明显抑制作用,革兰阴性菌相比于革兰阳性菌对银离子更加敏感^[14]。王金成等^[17,18]将载有 Ag 的分子筛涂层于钛合金表面,制成抗菌钛片用于骨科,发现该种抗菌钛片对骨表面和周围环境中的细菌具有明显的抑制作用。研究显示添加含银分子筛的导尿管可有效地抑制大肠杆菌、金黄色葡萄球菌及绿脓杆菌的繁殖,感染率可下降 27% ~ 73%^[15]。

研究人员还设计负载不同金属的分子筛。含 Ag 或 Zn 的分子筛涂层于不锈钢表面,具有明显的抗军团菌作用^[16]。Fox 等^[19]设计负载 NO 的 Zn²⁺-分子筛(NO-Zn²⁺-Z),当接触液体时释放 NO,对铜绿假单胞菌、甲氧西林敏感性金葡菌、耐甲氧西林金葡菌和艰难梭状菌均有杀菌作用,30 min 可有明显杀菌效果。将经过该分子筛涂层于医疗器械及人工装置表面,不仅起到抗菌作用,还可防止血栓的形成及血管痉挛。NO 的释放速度可通过改变分子筛中金属离子种类或分子筛的结构进行调控^[20]。Hetrick 等^[21]研究发现 NO-Zn²⁺-Z 不仅能够抑制细菌生物膜的形成,而且可清除已经形成的生物膜,但是高浓度的 NO 对宿主组织有毒副作用,所以临床使用这种材料之前必须经过严格的毒性检测。

3.2 抗病毒应用

分子筛抗病毒为非特异性,与病毒的大小、性状、基因组以及分子筛的离子交换性能无关,可能是将病毒颗粒吸入其微孔内。

天然沸石常用于皮肤单病毒感染的局部治疗或口服治疗肠道病毒感染。负载金属离子的沸石分子筛表现出了优异的抗病毒活性。沸石分子筛对感染猪 II 型环状病毒(PCV2)有治疗作用,发现治疗组猪的鼻腔、血液、肺内的病毒数明显减少,IL-4、肿瘤坏死因子、B 细胞水平明显提高,组织损伤显著减轻^[22]。Grace 等^[23]利用人类腺病毒 5、单纯疱疹病毒 I 型(HSV1)、人类肠道病毒(柯萨奇病毒 B5 和埃克病毒 7)作抗病毒检测,当沸石微粒的浓度为 0.5 和 5 mg/ml 时,病毒几乎没有任何变化,浓度超过 12 mg/ml 时,病毒的增殖明显抑制,并且对单纯疱疹病毒 I 型和人类肠道病毒的抑制作用要强于人类腺病毒 5。研究了含银分子筛(Ag-Z)或银铜复合分子筛(Ag,Cu-Z)对人类冠状病毒 229E、猫感染腹膜炎病毒(FIPV)、猫流感病毒 FCV 的抗病毒作用,发现其在 1 h 内就可以明显抑制病毒^[24]。掺有负载金属离子分子筛的塑料试管对人类冠状病毒 229E 和猫流感病毒亦有显著的抑制作用。

4 药物载体的应用

介孔分子筛具有巨大的表面积和比孔容,使其具有很强的吸附能力,能够可逆性吸附/释放各种不同的物质。利用分子筛作为药物载体,可以提高药物的溶解度及稳定性,明显降低药物对人体的刺激作用,控制药物的释放速度,延长药物的作用时间,还可以靶向治疗病灶,提高药物的治疗效果。

介孔分子筛既有较高的载药量,又能获得理想的药物缓释效果,因而作为药物载体具有独特的优势。

对于亲水性药物,介孔材料可不经任何官能团化修饰,通过直接吸附或浸润的方法装载药物,获得缓控释效果。而疏水性药物因其在水中溶解度小,药物难以被机体吸收,体内消除速度较快,血药浓度容易出现峰谷现象,口服制剂生物利用度低。将介孔材料嫁接官能团,使其易于与疏水性药物结合,可显著改善药物的吸收和释放。见表2。

表2 介孔分子筛在药物传递系统中的应用

药物	材料类型	文献
亲水性		
庆大霉素	SBA-15, HMS	25
阿替洛尔	MCM-41, MCM-41-HA	26
阿莫西林	SBA-15	27
红霉素	MCM-48	28
疏水性		
舍曲林	蒙托石-K1, MCM-41	29
布洛芬	MCM-41, MCM-48, TUD-1, HMS, CaMS, 三甲基-MCM-41, 胺基-MCM-41, SBA-15	30, 31, 32
法莫替丁	羧基修饰-SMU	33
卡托普利	硅烷修饰-MCM-41	34
吡罗昔康	SBA-15, MCM-41	35
万古霉素	MCF-PI	36
酰胺咪嗪	MCM-41	37

对于生物大分子如蛋白质、多肽等药物,由于其孔径大于2 nm,对材料孔径要求非常严格。生物大分子装载需要对材料表面修饰,得到能与大分子相对应的功能基团,然后通过共价键、离子键、氢键、范德华力等相结合而达到装载效果。因此寻找生物大分子功能基团和合适的表面修饰剂是能否达到最佳装载的关键。Fujiwara等^[38]以M41S为载体(孔径在2.80~3.82 nm,正好适合DNA吸附),采用磷酸溶液,使得DNA吸附于材料中。Balas等^[39]的研究表明载药量与修饰的有机

物链长有关,可根据需要选择修饰链长,以适合药用。

靶向给药制剂能识别特定组织,精确地在特定组织中释放药物,而在其它组织中释放为零,这样就可减小毒副作用,提高用药安全。Ruiz-Herna等^[40]合成了磁性介孔微球,用模拟体液作溶出介质,结果显示其装载率为20%,前3 h释放率是55,所合成的磁性介孔材料能将布洛芬装载于材料内,但是比表面、孔容相对较小,致使装载量也较小。Huang^[41]制备了3种磁性MCM-41介孔材料,载药量分别是19%、34%、33%,相对比介孔FeO的大,磁性研究显示在5 T、300 K下具有超顺磁性。

5 结语

介孔分子筛在医学和药学领域有着重要的应用前景,取得了一些有益的成果。同时,该领域的研究也面临着很多挑战,目前的研究还主要是从材料学的角度,主要表现在制备以及生物相容性、载体药物机制研究的不完善以及介孔材料在体内的毒性研究,药剂学、药动学方面的研究也很不够,还有许多研究有待深入。但是可以预见,随着合成方法的进一步改进、分析手段的加强及实验基础工作的积累,介孔分子筛将得到广泛开发应用。

【参考文献】

- [1] Beck JS, Vartuli JC, Roth WJ, et al. A new family of mesoporous molecular sieves prepared with liquid crystal templates [J]. Am Chem Soc, 1992, 27 (114): 10834.
- [2] Zhao DY, Huo QH, Feng JL, et al. Nonionic triblock and star diblock copolymer and oligomeric surfactant syntheses of highly ordered, hydrothermally stable, mesoporous silica structures [J]. Ai R Chem Soc, 1998, 120 (24): 6024.
- [3] Sang HJ, Ryoo R, Kruk M. Evidence for general nature of pore interconnectivity in 2 dimensional hexagonal mesoporous silicas prepared using block copolymer templates L [J]. J Phys Chem B, 2002, 106 (181): 4640.
- [4] Waller P, Shan SP, Marchese LM, et al. Zeolite nanocrystals inside mesoporous TUD-1: A high-perform an cecatalytic composite [J]. Chem Eur J, 2004, 10 (20): 4970.
- [5] Antoneli DM, Ying JY. Synthesis of hexagonally packed mesoporous TiO₂ by a modified sol, gel method [J]. Angew Chem Int Ed Engl, 1995, 34 (18): 2014.
- [6] Hyrsey XF, Dechene FJ. Method of treating wounds, US 4822349 [P]. 1989.
- [7] Ahuja N, Ostomel TA, Rhee P, et al. Testing of modified zeolite hemostatic dressings in a large animal model of lethal groin injury [J]. Trauma, 2006, 61: 1312.
- [8] Ostomel TA, Stojmenov PK, Holden PA, et al. Host guest composites for induced hemostasis and therapeutic healing in traumat-

- ic injuries[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2006, 22:55.
- [9] 陈绍宗,蒋立,李靖,等. 复合沸石止血剂放热和抗菌活性实验研究[J]. *西北国防医学杂志*, 2009, 30(1):11.
- [10] Dai CL, Liu CS, Wei J, *et al.* Molecular imprinted macroporous chitosan coated mesoporous silica xerogels for hemorrhage control[J]. *Biomaterials*, 2010, 31:7620.
- [11] 李晓生,刘昌胜,袁媛,等. 介孔硅基干凝胶的制备及其止血性能的研究[J]. *无机材料学报*, 2008, 23(2):327.
- [12] Fong J, Wood F. Nanocrystalline silver-dressings in wound management: a review[J]. *Int J Nanomedicine*, 2006, 1(4):441.
- [13] Matsuura T, Abe Y, Sato Y, *et al.* Prolonged antimicrobial effect of tissue conditioners containing silver zeolite[J]. *J Dent*, 1997, 25(5):373.
- [14] Kawahara K, Tsuruda K, Mofishita M, *et al.* Antibacterial effect of silver-zeolite on oral bacteria under anaerobic conditions[J]. *Dent Mater*, 2000, 16:452.
- [15] Garza MR, Olguen MT, Sosa IG, *et al.* Silver supported on natural Mexican zeolite as all antibacterial material[J]. *Microporous and Mesoporous Materials*, 2000, 39:431.
- [16] Rusin P, Bright K, Cerba C, *et al.* Rapid reduction of Legionella pneumophila on stainless steel with zeolite coatings containing silver and zinc ions[J]. *Micmbiol*, 2003, 36:69.
- [17] Wang JC, Wang ZP, Zhang JY, *et al.* Antibacterial zeolite coating on titanium and titanium alloy implant surface, CN201010130657 [P], 2010.
- [18] Wang JC, Wang ZP, Guo S, *et al.* Antibacterial and anti-adhesive Zeolite coatings on titanium alloy surface[J]. *Microporous and Mesoporous Materials*, 2011, 146:216.
- [19] Fox S, Wilkinson TS, Wheatley PS, *et al.* NO-loaded Zn(2+) -exchanged zeolite materials: a potential bifunctional anti-bacterial strategy[J]. *Acta Biomater*, 2010, 6:1515.
- [20] Carpenter AW, Slomberg DL, Rao KS, *et al.* Influence of scaffold size on bactericidal activity of nitric oxide-releasing silica nanoparticles[J]. *ACS Nano*, 2011, 5(9):7235.
- [21] Hetrick EM, Shin JH, Paul HS, *et al.* Anti-biofilm efficacy of nitric oxide-releasing silica nanoparticles[J]. *Biomaterials*, 2009, 30:2782.
- [22] Jung BG, Toan NT, Cho SJ. Dietary aluminosilicate supplement enhances immune activity in mice and reinforces clearance of porcine circovirus type 2 in experimentally infected pigs[J]. *J Vet Microbiol*, 2010, 143:117.
- [23] Grace M, Pavelic K. Antiviral properties of clinoptilolite[J]. *Microporous Mesoporous Mater*, 2005, 79:165.
- [24] Bright KB, Sicairos EE, Gundy PM, *et al.* Assessment of antiviral activity of zeolites containing metal[J]. *Food Environ Virol*, 2009, (1):37.
- [25] Haile T, Nakhla G. The inhibitory effect of antimicrobial zeolite on the biofilm of *Acidithiobacillus thiooxidans*[J]. *Biodegradation*, 2010, 21(1):123.
- [26] Monteiro DR, Gorup LF, Takamiya AS, *et al.* The growing importance of materials that prevent microbial adhesion: antimicrobial effect of medical devices containing silver[J]. *J Antimicrob Agents*, 2009, 34(2):103.
- [27] Doadrio AL, Sousa EMB, Doadrio JC, *et al.* Mesoporous SBA-15 HPLC evaluation for controlled gentamicin drug delivery[J]. *J Controlled Release*, 2004, 97(1):125.
- [28] Zhu YF, Shi JL, Li YS, *et al.* Hollow mesoporous spheres with cubic pore network as a potential carrier for drug storage and its in vitro release kinetics[J]. *J Mater Res*, 2005, 20(1):53.
- [29] Sousa A, Sousa KC, Sousa EMB. Mesoporous silica/apatite nanocomposite: Special synthesis route to control local drug delivery[J]. *Acta Biomaterialia*, 2008.
- [30] Vallet-Regi M, Doadrio JC, Deadrio AI, *et al.* Hexagonal ordered mesoporous material as a matrix for the controlled release of amoxicillin[J]. *Solid State Ionics*, 2004, 172(1-4):435.
- [31] Izquierdo-Barba I, A' Frica M, Doadrio Antonio L, *et al.* Release evaluation of drugs from ordered three-dimensional silica structures[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2005, 26:365.
- [32] Nunes CD, Vaz PD, Aria C, *et al.* Loading and delivery of sertraline using inorganic micro and mesoporous materials[J]. *European Journal Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2007, 66(3):357.
- [33] Li X, Zhang L X, Dong X P, *et al.* Preparation of mesoporous calcium doped silica spheres with narrow sized is persion and their drug loading and degradation behavior[J]. *Micropor Mesopor Mater*, 2007, 102(1-3):151.
- [34] Manzano M, Aina V, Are'an CO, *et al.* Studies on MCM-41 mesoporous silica for drug delivery: Effect of particle morphology and amine functionalization[J]. *Chem Eng J*, 2008, 37(1):30.
- [35] Izquierdo-Barba I, Sousa E, Doadrio JC, *et al.* Influence of mesoporous structure type on the controlled delivery of drugs: release of ibuprofen from MCM-48, SBA-15 and functionalized SBA-15[J]. *J Sol-Gel Sci Technol*, 2009, 50(3):421.
- [36] Tang QL, Xu Y, Wu D, *et al.* A study of carboxylic-modified mesoporous silica in controlled delivery for drug famotidine[J]. *J Solid State Chem*, 2006, 179(5):1513.
- [37] 付廷明,乐康,陆瑾,等. 有序介孔材料 SBA-15 提高难溶性药物吡罗昔康溶出度的研究[J]. *华西药学杂志*, 2010, 25(2):144.
- [38] Fujiwara M, Yamamoto F. Adsorption of duplex DNA on mesoporous silicas: Possibility of inclusion of DNA into their mesopores[J]. *An Chem*, 2005, 77:8138.
- [39] Balas F, Manzano M, Colilla M, *et al.* L-Trp adsorption into silica mesoporous materials to promote bone formation[J]. *Acta Biomater*, 2008, 4:514.
- [40] Ruiz-Hernandez E, Lopez-Noriega A, Arcos D, *et al.* Aero-sol-assisted synthesis of magnetic mesoporous silica spheres for drug targeting[J]. *Chem Mater*, 2007, 19:3455.
- [41] Huang S, Fan Y, Lin J, *et al.* Magnetic mesoporous silica spheres for drug targeting and controlled release[J]. *J Phys Chem C*, 2009, 113:1775.

[收稿日期]2012-02-20

[修回日期]2012-05-10