

温敏聚合物修饰中空介孔二氧化硅纳米粒子及其复合纳米纤维的构建与释药性能

裴文祥 马世杰 杨浪飞 高玉洁 吴金丹

Construction and drug release performance of thermosensitive copolymer-modified hollow mesoporous silica and the composite nanofibers

PEI Wenxiang, MA Shijie, YANG Langfei, GAO Yujie, WU Jindan

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13801/j.cnki.fhclxb.20240203.003>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

以电纺丝蛋白纤维为模板的pH响应性介孔SiO₂纳米管的制备及药物释放

Preparation and drug release of pH-responsive mesoporous SiO₂ nanotubes by electrospun silk fibroin nanofibers as templates

复合材料学报. 2020, 37(1): 173–181 <https://doi.org/10.13801/j.cnki.fhclxb.20190417.001>

聚丙烯酸酯-纳米二氧化硅接枝复合胶粒在熔融剪切场中的取向重排

Orientation rearrangement of polyacrylate-nano-silica grafted composite particles in melt shear field

复合材料学报. 2019, 36(4): 972–981 <https://doi.org/10.13801/j.cnki.fhclxb.20180516.002>

纳米ZnO-氧化石墨烯及ZnO-氧化石墨烯/水性聚氨酯复合涂层的抗菌性能

Antibacterial properties of nano ZnO-graphene oxide and ZnO-graphene oxide/waterborne polyurethane composite coating

复合材料学报. 2018, 35(7): 1930–1938 <https://doi.org/10.13801/j.cnki.fhclxb.20171013.002>

不同铁源制备磁性中空介孔硅铁复合微球及应用

Preparation and application of magnetic hollow mesoporous SiO₂-Fe_xO_y microspheres from different Fe sources

复合材料学报. 2020, 37(5): 1123–1129 <https://doi.org/10.13801/j.cnki.fhclxb.20190730.005>

功能化壳聚糖改性中空介孔SiO₂

Functionalized chitosan modified hollow mesoporous SiO₂

复合材料学报. 2018, 35(6): 1490–1496 <https://doi.org/10.13801/j.cnki.fhclxb.20170630.002>

可交联磷酸胆碱聚合物改性聚甲基戊烯中空纤维膜

Cross-linkable phosphonylethanolamine polymer modified polymethylpentene hollow fiber membrane

复合材料学报. 2021, 38(2): 479–486 <https://doi.org/10.13801/j.cnki.fhclxb.20200522.001>



扫码关注微信公众号，获得更多资讯信息

温敏聚合物修饰中空介孔二氧化硅纳米粒子及其复合纳米纤维的构建与释药性能



分享本文

裴文祥, 马世杰, 杨浪飞, 高玉洁, 吴金丹*

(浙江理工大学 纺织科学与工程学院(国际丝绸学院), 杭州 310018)

摘要: 传统的载药纳米纤维存在药物负载不稳定、释放过快等问题。基于此, 本文利用温敏聚合物包覆中空介孔二氧化硅纳米颗粒(HMSN), 将其作为药物载体与聚己内酯(PCL)纳米纤维复合, 探究了复合纳米纤维膜的释药及抗菌性能。采用自由基聚合方法在HMSN表面接枝异丙基丙烯酸酰胺与丙烯酰胺的共聚物(P(NIPAM-co-AM)), 将疏水性药物环丙沙星(CIP)负载到共聚物改性纳米粒子(PHMSN)中, 利用SEM、TEM、TG、比表面积分析(BET)、FTIR及紫外-可见吸收光谱(UV-Vis)等手段表征了HMSN和PHMSN的微观结构和温度响应性能等。将PCL与载药PHMSN共混后利用静电纺丝技术制备了复合纤维膜(CIP@PHMSN-PCL)。CIP@PHMSN-PCL具有温度刺激响应的药物控释功能, 在45℃和25℃下, 72 h时CIP的累计释放率分别达到90.78%和72.67%。Korsmeyer-Peppas模型较好地描述了药物释放动力学, 表明扩散是复合纤维膜释药的主要机制。45℃条件下, 载药纤维膜对大肠杆菌(*E. coli*)和金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)的抑菌率均达到100%; 而在25℃下, 膜对两种菌的抑菌率仅为92.34%和95.83%, 证明了不同温度下CIP@PHMSN-PCL膜释药性能的差异。总之, 载药PHMSN复合纳米纤维膜具有环境温度调控的释药功能及优异的抗菌活性, 在生物医学领域具有潜在的应用价值。

关键词: 中空介孔二氧化硅; 温敏; 纳米纤维膜; 释药; 抗菌

中图分类号: TB332 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-3851(2024)10-5400-12

Construction and drug release performance of thermosensitive copolymer-modified hollow mesoporous silica and the composite nanofibers

PEI Wenxiang, MA Shijie, YANG Langfei, GAO Yujie, WU Jindan*

(College of Textile Science and Engineering (International Institute of Silk), Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China)

Abstract: Traditional drug-loaded nanofibers face challenges such as unstable drug loading and excessively rapid release. In light of these issues, this study employs a thermosensitive copolymer (P(NIPAM-co-AM)) to coat hollow mesoporous silica nanoparticles (HMSN), incorporating them as drug carriers in conjunction with poly(ϵ -caprolactone) (PCL) nanofibers. The drug release and antibacterial performance of the composite nanofiber membrane were investigated. Firstly, the HMSN surface was functionalized through free radical polymerization by grafting a copolymer of isopropylacrylamide (NIPAM) and acrylamide (AM) (P(NIPAM-co-AM)). Hydrophobic drug ciprofloxacin (CIP) was loaded into the modified nanoparticles (P(NIPAM-co-AM)-HMSN or PHMSN). The analysis of the microstructure, composition, and temperature-responsibility of the drug-loaded particles were performed using SEM, TEM, TG, BET analysis, FTIR, UV-Vis spectroscopy, etc. Blending PCL with drug-loaded PHMSN, a com-

收稿日期: 2023-12-05; 修回日期: 2024-01-08; 录用日期: 2024-01-20; 网络首发时间: 2024-02-05 08:53:38

网络首发地址: <https://doi.org/10.13801/j.cnki.fhclxb.20240203.003>

基金项目: 浙江省重点研发计划项目(2023C01196); 浙江省自然科学基金资助项目(LQ23E030013)

Zhejiang Provincial Key Research and Development Program (2023C01196); Natural Science Foundation of Zhejiang Province (LQ23E030013)

通信作者: 吴金丹, 博士, 教授, 硕士生导师, 研究方向为医用纺织及涂层材料、绿色染整技术 E-mail: wujindan@zstu.edu.cn

引用格式: 裴文祥, 马世杰, 杨浪飞, 等. 温敏聚合物修饰中空介孔二氧化硅纳米粒子及其复合纳米纤维的构建与释药性能[J]. 复合材料学报, 2024, 41(10): 5400-5411.

PEI Wenxiang, MA Shijie, YANG Langfei, et al. Construction and drug release performance of thermosensitive copolymer-modified hollow mesoporous silica and the composite nanofibers[J]. Acta Materiae Compositae Sinica, 2024, 41(10): 5400-5411(in Chinese).

posite fibrous membrane (CIP@PHMSN-PCL) was fabricated using electrospinning. CIP@PHMSN-PCL exhibited temperature-stimulated drug releasing, with cumulative release rates of CIP reaching 90.78% and 72.67% at 45°C and 25°C after 72 h, respectively. The Korsmeyer-Peppas model apply described the drug release kinetics, suggesting the diffusion as the primary mechanisms for drug release from the composite fiber membrane. At 45°C, the drug-loaded fiber membrane exhibited a 100% inhibition rate against *Escherichia coli* (*E. coli*) and *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). At 25°C, the inhibition rates were 92.34% and 95.83% against *E. coli* and *S. aureus*, respectively, demonstrating temperature-dependent drug release performance of the CIP@PHMSN-PCL membrane. In summary, the drug-loaded PHMSN composite nanofiber membrane exhibits temperature-regulated drug release functionality and excellent antibacterial activity, holding potential application value in the biomedical field.

Keywords: hollow mesoporous silica; thermosensitive; nanofiber membrane; drug release; antibacterial

中空介孔二氧化硅纳米颗粒 (Hollow mesoporous silica nanoparticles, HMSN) 具有独特的空心腔结构, 且具有密度低、孔隙率高、比表面积大等特点, 已被证明是最有前途的纳米药物载体之一^[1-3]。由于空心腔结构的存在, HMSN 可以有效负载更多药物, 从而显著提高其载药量。然而, HMSN 缺乏对药物的控释能力, 可能导致其在提高药物疗效、减少药物副作用等方面存在不足^[4-5]。因此, 将 HMSN 与外界刺激敏感型组分复合来制备药物控释系统, 具有重要的研究和应用意义。迄今为止, 关于外界刺激敏感型药物递送系统的报道主要集中在磁场敏感^[6]、温度敏感^[7-8]、pH 敏感^[9-10]、酶敏感^[11]、超声波敏感^[12-13]、光敏感^[14-15]等。其中, 聚 N-异丙基丙烯酰胺 (PNIPAM) 是研究最广泛的热敏聚合物之一^[16]。PNIPAM 同时含有亲水性酰胺段和疏水性异丙基段, 二者存在分子内相互作用, 并与水分子产生分子间的相互作用, 表现出优异的温度响应性^[17]。当环境温度低于最低临界溶解温度 (LCST) 时, PNIPAM 变亲水, 分子链呈现伸展状态; 而当环境温度高于 LCST 时, PNIPAM 变疏水, 分子链呈现卷曲收缩状态^[18-19]。利用上述转变, PNIPAM 类载体可在不同温度条件下实现对药物释放速率的调控。然而, PNIPAM 的 LCST 约为 32~33°C, 这使其控释窗口较为狭窄, 限制了 PNIPAM 在生物体中的应用。为了解决上述问题, 可在 PNIPAM 聚合物链段中引入一定的亲水单元, 从而赋予其可调的 LCST。通过增加亲水组分的比例, 可有效提高共聚物的 LCST^[20-21], 例如, 当 N-异丙基丙烯酰胺 (NIPAM) 与丙烯酰胺 (AM)、甲基丙烯酸共聚时, 所得共聚物的 LCST 较 PNIPAM 有所提高。

此外, 纳米药物载体在某些仅需要局部作用的应用场景下 (例如创面、脓肿等), 存在纳米材料扩散、作用部位不精确、安全隐患大等问题。

纳米纤维具有直径可调、比表面积大、孔隙率高等结构特点, 已被广泛用作负载功能性纳米材料的聚合物基质^[22]。本工作采用静电纺丝技术制备了一种负载温敏性载药 HMSN 纳米粒子的复合纳米纤维膜, 并系统研究了药物释放行为及抗菌效果。首先, 通过接枝聚合的方式在 HMSN 表面修饰温敏聚合物, 并将其用于负载模型药物环丙沙星 (CIP), 获得温敏性载药 HMSN 纳米粒子 (CIP@PHMSN); 进一步将上述纳米粒子与聚己内酯 (PCL) 进行共混静电纺丝, 制备复合纳米纤维膜 (CIP@PHMSN-PCL)。在药物释放研究中, 通过改变环境温度可有效调控 CIP@PHMSN-PCL 的药物释放行为及抗菌效果, 为针对局部使用的药物控释系统的研究及应用提供了参考。

1 实验材料及方法

1.1 原材料

正硅酸乙酯 (TEOS)、碳酸钠、氨水购于国药集团化学试剂有限公司。PCL (数均分子量 M_n 为 80 000)、丙烯酰胺 (AM)、N-异丙基丙烯酰胺 (NIPAM)、过硫酸钾 (KPS) 购于美国 Sigma-Aldrich 公司。十六烷基三甲基溴化铵 (CTAB)、三氯甲烷 (CF)、环丙沙星 (CIP)、N, N-二甲基甲酰胺 (DMF)、四氢呋喃 (THF) 购于上海麦克林生化科技股份有限公司。盐酸 (HCl) 购于杭州双林化工, 以上试剂均为分析纯。磷酸盐缓冲液 (PBS) 为实验室自制。

1.2 HMSN 的制备

采用文献^[23]报道的方法制备 HMSN。(1) 将 3.14 mL 氨水、71.4 mL 无水乙醇以及 10 mL 去离子水加入到烧杯中, 置于 30°C 恒温水浴磁力搅拌装置 (河南予华仪器有限公司) 中匀速搅拌直至混合均匀。然后向上述混合液中迅速加入 6 mL TEOS, 并在 30°C 条件下保持快速搅拌 2 h, 得到

白色分散液。用无水乙醇和去离子水对产物离心洗涤3次(台式高速离心机,湘潭湘仪仪器有限公司; 10 000 r/min, 15 min), 冷冻干燥后得到白色固体粉末 SiO₂。(2)称取 0.5 g 上述 SiO₂, 加入 100 mL 去离子水, 超声 20 min 使其充分分散后加入 0.75 g CTAB、150 mL 无水乙醇、150 mL 去离子水和 2.75 mL 氨水, 继续超声 2 h。然后加入 1.5 mL TEOS, 搅拌反应 6 h。反应结束后, 用去离子水离心洗涤 3 次, 冷冻干燥后得到白色固体粉末。(3)将上述白色固体粉末均匀分散于 50 mL 0.6 mol/L Na₂CO₃ 溶液中, 并于 80℃ 下搅拌反应 6 h, 冷却至室温后, 去离子水离心洗涤 3 次, 收集离心产物中空二氧化硅纳米粒子。(4)采用离子交换法将中空二氧化硅纳米粒子外壳中的表面活性剂 CTAB 去除。将 1 g 上述反应产物和 1 mL 浓盐酸加入到 180 mL 无水乙醇中, 在 50℃ 下搅拌 8 h, 使用无水乙醇离心洗涤 3 次后冷冻干燥。获得的最终产物即为 HMSN。

1.3 HMSN 的表面修饰

将 50.0 mg HMSN 加入到 20 mL 无水乙醇中, 超声分散 30 min。然后, 将 0.1 mL 3-(甲基丙烯酰氧)丙基三甲氧基硅烷 (MPS) 加入到上述分散液中, 在 80℃ 下连续搅拌反应 3 h。反应结束后, 用无水乙醇和去离子水对产物离心洗涤 3 次并冷冻干燥 24 h, 得到 MPS 修饰的 HMSN, 记作 M-HMSN。随后, 将 0.2 g M-HMSN 超声分散在 85 mL 去离子水中, 并加入 0.9 g NIPAM、0.1 g AM 和 0.03 g KPS。将上述体系置于 75℃、氮气氛围中搅拌反应 5 h。反应结束后, 用去离子水对产物离心洗涤 3 次, 于 60℃ 下真空干燥过夜, 从而得到 P(NIPAM-co-AM)/HMSN, 简称 PHMSN。

1.4 载药 PHMSN 的制备

称取 50 mg 合成的 PHMSN, 将其超声分散于 10 mL 浓度为 1 mg/mL 的 CIP/THF 溶液中。室温下避光搅拌 24 h 后, 用去离子水对产物离心洗涤 3 次, 然后进行真空干燥(45℃, 12 h), 得到负载 CIP 的 PHMSN, 记作 CIP@PHMSN。采用相同方法制备 CIP@HMSN。测量离心后上清液在 275 nm 处的吸光度, 根据其标准曲线计算得出载入的药物质量 m_a , 进而分别按下式计算包封率 E 及载药率 D :

$$E = \frac{m_a}{m_b} \times 100\% \quad (1)$$

$$D = \frac{m_a}{m_{dl}} \times 100\% \quad (2)$$

式中: m_a 为载入纳米粒子中的药物质量; m_b 为投入体系中的药物质量; m_{dl} 为载药纳米粒子的质量。

1.5 CIP@PHMSN-PCL 复合纤维膜的制备

称取 50 mg CIP@PHMSN, 将其分散于 DMF 中; 将 1.5 g PCL 溶于 10 mL CF 中, 得到质量浓度为 15wt% 的 PCL 溶液。随后将上述载药纳米粒子分散液与 PCL 溶液以 2:8 的体积比混合, 搅拌 12 h, 获得分散均匀的纺丝液进行静电纺丝(静电纺丝机, 云帆(天津)科技有限公司), 纺丝参数如下: 接收距离为 15 cm, 电压为 12.6 kV, 推料速度为 2 mL/h。5 h 后, 得到 CIP@PHMSN-PCL 复合纤维膜。

1.6 药物的体外释放

首先, 称取 20 mg CIP@PHMSN 置于透析袋(截留分子量为 8 000~14 000)中, 加入 5 mL PBS 缓冲溶液, 再将透析袋置于 45 mL PBS 缓冲溶液中, 在恒温振荡水浴装置中进行实验。实验温度分别为 25℃ 和 45℃, 振荡速度均为 120 r/min。每隔一段时间取出 5 mL 释放介质, 加入相同温度和体积的 PBS 缓冲液后继续振荡。测定不同时间释放介质在 275 nm 的吸光度, 计算药物浓度后根据下式计算累积释放率 Q :

$$Q = \frac{C_n V + \sum_{i=1}^{n-1} C_i V_i}{m_0} \times 100\% \quad (3)$$

式中: C_n 为第 n 个取样点释放介质中 CIP 的浓度; V 为释放时体系的恒定体积(50 mL); C_i 为第 i 个取样点释放介质中 CIP 的浓度; V_i 为每次取出的释放介质的体积(5 mL); m_0 为 20 mg CIP@PHMSN 中的药物质量^[23]。

CIP@PHMSN-PCL 复合纤维膜的药物释放实验步骤如下: 称取质量 60 mg 形状大小一致的纤维膜, 置于含 50 mL PBS 缓冲溶液的离心管中, 在恒温振荡水浴装置中进行实验。实验条件、测试方法及累积释放率 Q 的计算与之前相同。

1.7 性能测试与表征

使用傅里叶变换红外光谱仪(Nicolet 5700 型, 美国赛默飞科技公司)对 HMSN 和 CIP@PHMSN-PCL 复合纤维膜的化学组成进行表征。使用透射电子显微镜(JEM-1400 Flash 型, 日本 JEOL 公司)和场发射扫描电子显微镜(英国蔡司公司)对

HMSN 和 CIP@PHMSN-PCL 复合纤维膜的形貌进行表征。使用小角度 X 射线粉末衍射仪 (SAXD, 德国布鲁克 AXS 有限公司) 表征聚合物改性前后 HMSN 的晶型, 扫描范围为 0°~10°。使用比表面积分析仪 (BET, Micromeritics ASAP 2460 型, 美国麦克仪器公司) 对 HMSN 的比表面积和孔径进行分析, 测试氛围为氮气, 测试温度为 120℃。

1.8 纤维膜的抗菌性能测试

首先, 将 100 mg CIP@PHMSN-PCL 复合纤维膜置于 50 mL PBS 缓冲溶液中, 分别在 25℃ 和 45℃ 下振荡 12 h。分别取 200 μL 释放介质与 1 800 μL 浓度为 10⁷ CFU/mL 的菌液混合, 并置于恒温振荡箱中培养 4 h, 设置参数为 37℃、100 r/min。共培养 4 h 后, 将菌液稀释 10 000 倍, 并取 100 μL 进行涂板, 培养 24 h 后观察菌落数, 计算抑菌率。

2 结果与讨论

2.1 PHMSN 的制备与表征

首先, 利用改良的 Stober 法^[24] 合成 SiO₂。然后, 以 CTAB 为模板, 在 SiO₂ 表面生长介孔层。进一步地, 通过 Na₂CO₃ 刻蚀和离子交换法去除 SiO₂ 核和 CTAB, HMSN 表现出均匀的球形形貌, 粒径大小约为 200 nm (图 1(a)), 并且在 HMSN 中还可以清晰地看到均匀的空心纳米结构和空心腔, 介孔壁厚度约为 20 nm (图 1(b))。

图 2(a) 是 HMSN 在去除模板前后的 FTIR 图谱。可以看出, HMSN 在 1 085 cm⁻¹ 有明显吸收峰, 对应了 Si—O—Si 伸缩振动^[25]。HMSN 在去除模板后, 797 cm⁻¹ 处的 C—Br 峰的消失, 且 2 910 cm⁻¹

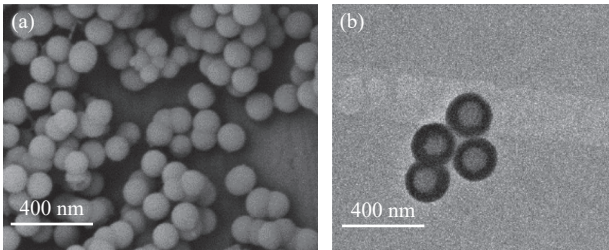


图 1 中空介孔二氧化硅纳米颗粒 (HMSN) 的 SEM (a) 和 TEM (b) 图像
Fig. 1 SEM (a) and TEM (b) images of hollow mesoporous silica nanoparticles (HMSN)

处 C—H 吸收峰明显减弱^[26], 表明样品中基本不含 CTAB。通过 N₂ 吸脱附等温线研究了 HMSN 的比表面积和孔结构, 所制备的 HMSN 表现出典型的 Langmuir IV 型迟滞回线 (图 2(b)), 表明其存在均匀的介孔结构。经计算可知, HMSN 的 BET 比表面积为 246.0375 m²/g, 总孔容为 0.36 cm³/g, 孔径为 3.72 nm。结合 TEM 图像可以表明, 本实验采用的方法基本去除模板, 从而形成中空介孔结构。

在成功制备 HMSN 后, 通过硅烷偶联剂 MPS 改性使其表面富含碳碳双键, 进而通过自由基聚合接枝温敏聚合物, 得到 PHMSN。首先, 通过 FTIR 图谱表征 HMSN 和 PHMSN 的化学组成, 如图 3(a) 所示, 修饰后, 在 1 463 cm⁻¹ 和 1 544 cm⁻¹ 处出现了两个新的峰, 这是酰胺基团的典型吸收峰^[27], 再次证实了 P(NIPAM-co-AM) 已成功接枝到 HMSN 表面。如图 3(b) 所示, 相较于 HMSN, PHMSN 在 200~300℃ 时质量损失更多, 是由于外层的聚合物 P(NIPAM-co-AM) 在高温下大量分解的缘故。从改性前后粒子的 XPS 图谱中可以看出,

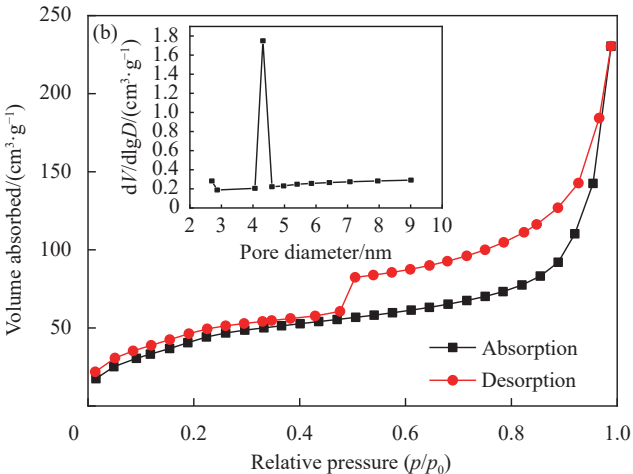
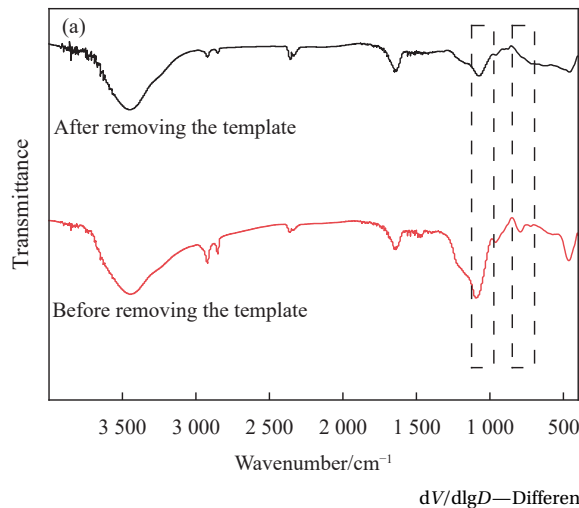


图 2 HMSN 的 FTIR 图谱 (a) 和氮气吸脱附等温线、孔径分布图 (b)

Fig. 2 FTIR spectra of HMSN (a) and nitrogen adsorption-desorption isotherm, pore size distribution (b)

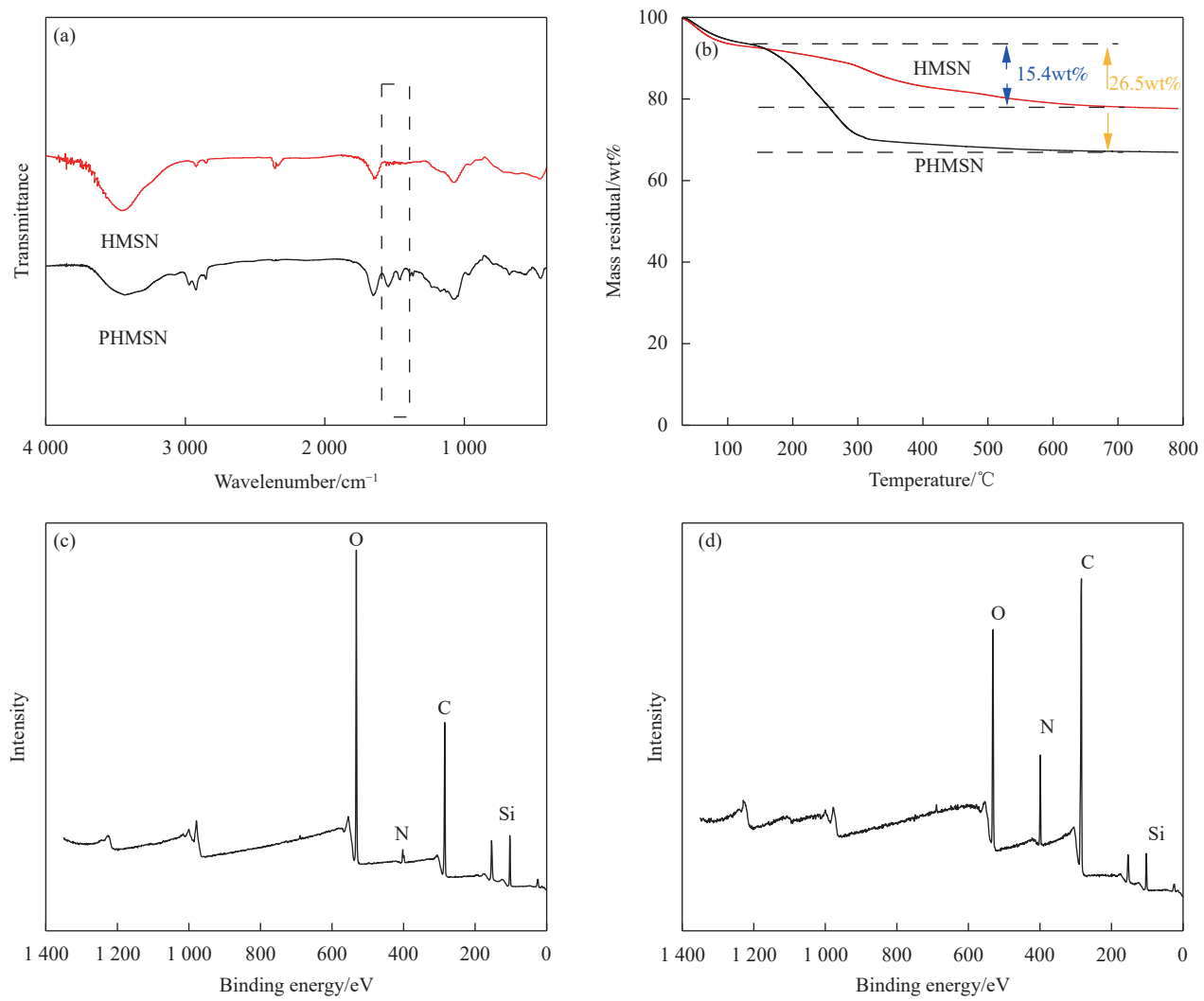


图3 HMSN 和共聚合物改性 HMSN (PHMSN) 的 FTIR 图谱 (a) 和 TGA 曲线 (b); HMSN (c) 和 PHMSN (d) 的 XPS 图谱

Fig. 3 FTIR spectra (a) and TGA curves (b) of HMSN and copolymer modification HMSN (PHMSN); XPS spectra of HMSN (c) and PHMSN (d)

在结合能为 401 eV 附近的 N 元素特征峰显著增强 (图 3(c)、图 3(d))。对其进行半定量分析, N 元素含量由 3.48wt% 增加到了 13.87wt%, Si 元素含量由 16.74wt% 减少到 9.54wt%, N/Si 比值由 0.69 增加到 4.81, 证明了聚合物的成功接枝。

采用 DLS 表征聚合物接枝前后 HMSN 的水合粒径, 如图 4(a) 和图 4(b) 所示, HMSN 和 PHMSN 的平均水合粒径分别为 (330±4.36) nm 和 (546±5.02) nm, 表明聚合物包覆后 HMSN 的粒径变大。为了研究聚合物接枝对 HMSN 孔结构的影响, 采用 SAXD 表征聚合物接枝前后 HMSN 的晶型^[28], 如图 4(c) 所示, HMSN 在 $2\theta=2^{\circ}\sim3^{\circ}$ 范围内出现衍射峰, 说明其具有明显的介孔结构。然而, 用温敏聚合物 P(NIPAM-co-AM) 修饰后, 衍射峰基本消失。与 HMSN 粒子形貌相比 (图 1), PHMSN 的表面更为

粗糙, 且粒子间有薄膜状物质粘连 (图 4(d)), 也证明了温敏聚合物 P(NIPAM-co-AM) 已成功包覆在 HMSN 表面。

2.2 PHMSN 的载药释药性能

2.2.1 PHMSN 的载药性能

在进行药物释放实验前, 进行了有关药物和载体投料比对包封率和载药率的影响的系统研究。具体而言, 当药物和 PHMSN 的质量比分别为 1:1、1:3、1:5 和 1:7 时, 相应的药物包封率和载药率如图 5 所示。在 PHMSN 纳米粒子和药物质量比较低的情况下, 包封率随载体量的增加而增加, 当载体和药物的质量比值进一步增加时, 并未观察到显著的包封率提升。这可能源于载体的药物负载率在该比例下达到饱和, 继续增加载体质量只会导致整体药物负载率的降低 (图 5(b))。

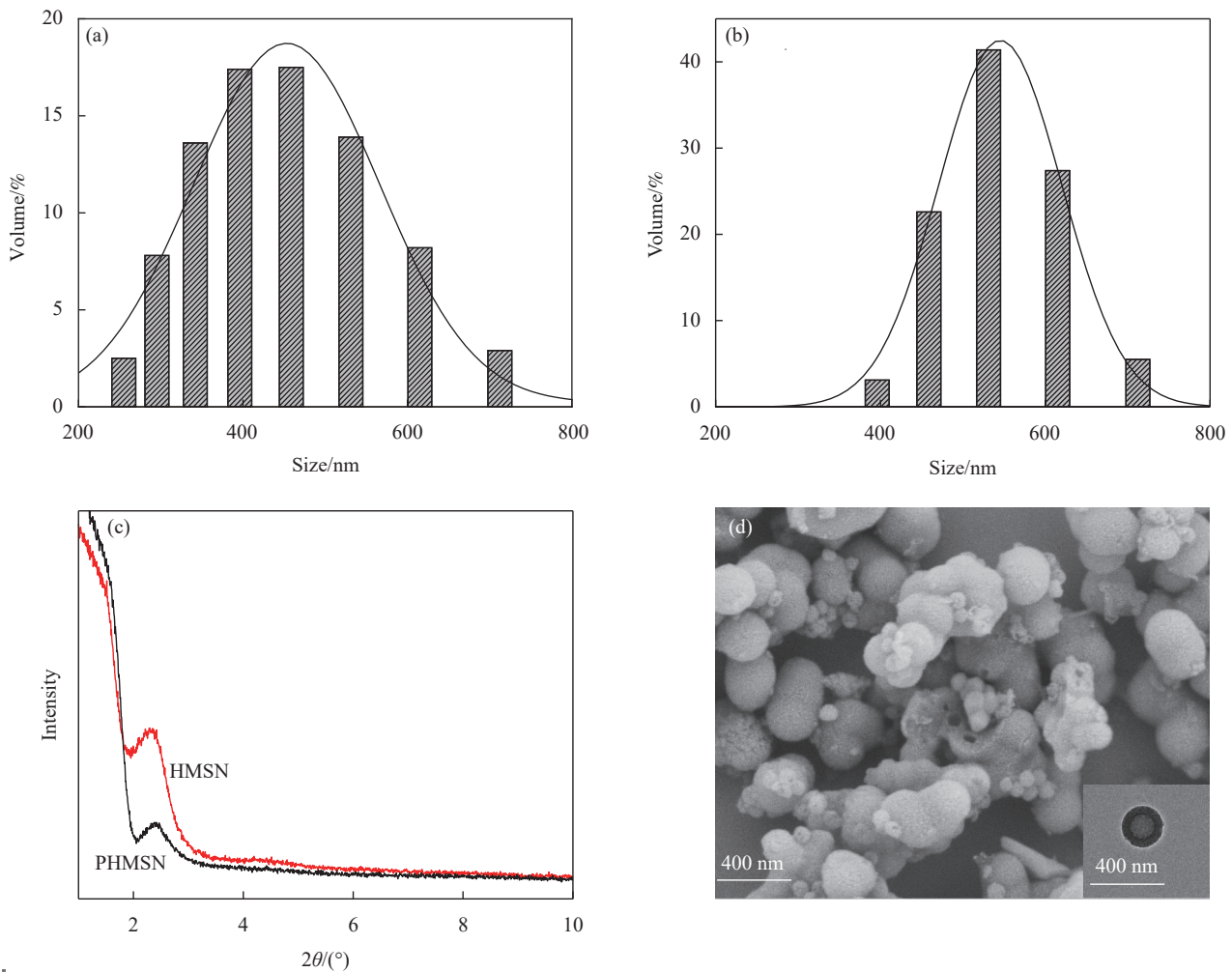


图 4 HMSN (a) 和 PHMSN (b) 的动态光散射 (DLS) 分析; (c) HMSN 和 PHMSN 的 SAXD 图谱; (d) PHMSN 的 SEM 图像 (插入图为 TEM 图像)

Fig. 4 Dynamic light scattering (DLS) analysis of HMSN (a) and PHMSN (b); (c) SAXD patterns of HMSN and PHMSN; (d) SEM image of PHMSN (Inserted image is a TEM image)

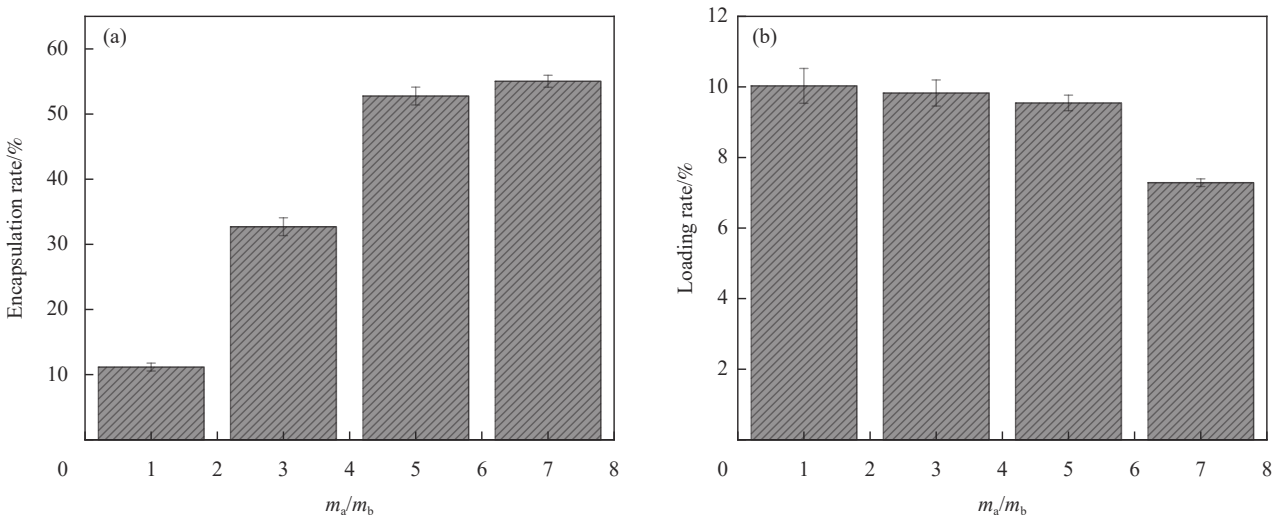


图 5 药物与 PHMSN 的质量比 (m_a/m_b) 对封装率 (a) 和载药率 (b) 的影响

Fig. 5 Effect of mass ratio of drug and PHMSN (m_a/m_b) on encapsulation efficiency (a) and drug loading efficiency (b)

具体而言，在药物和 PHMSN 质量比为 1 : 5 时，封装率为 52.77%，负载率为 9.54%，相较于 HMSN

的包封率(59.87%)和负载率(10.69%)略有下降。可能是由于聚合物堵塞了部分孔道,阻碍了药物的进入。

2.2.2 PHMSN 的药物释放曲线

为研究温敏聚合物对药物释放的影响,分别在 25℃ 和 45℃ 下测量药物释放行为。结果表明,温度对 CIP 在 HMSN 中的释药速率影响并不显著。45℃ 下,药物释放在 24 h 时基本达到平衡;相较于 PHMSN,释放速率无明显差异;药物在前期释放速率都较快,这可能是由于部分药物吸附在载体表面,从而导致爆释。在 12 h 时,CIP 在 25℃ 和 45℃ 下的累计释放量分别为 35.7%±1.4% 和 71.7%±2.6%,产生上述显著的释放差异的原因是^[29]:在 LSCT 以下(25℃),聚合物链完全延伸,覆盖

了 PHMSN 表面的介孔结构,从而阻碍了 CIP 的释放;然而,在 LCST 以上(45℃),温敏聚合物和水分子之间的氢键被破坏,疏水作用力增强,导致分子链收缩,暴露出 PHMSN 表面的介孔结构,从而表现出更高的 CIP 累计释放量。在 72 h 时,由于载体内外的浓度基本一致,两种温度下的释药累积量基本达到平衡(图 6(a))。

为明确 CIP 在不同温度下的释放行为,进一步对其进行药物动力学拟合,如图 6(b) 所示。使用一级模型拟合时,相关系数 R^2 分别为 0.98815 和 0.99379,符合一级过程。在该条件下,PHMSN 形成骨架缓释结构,释放过程中,随着药物逐渐释放,浓度逐渐减少,不能维持恒定的浓度,因而体现出一级释药。

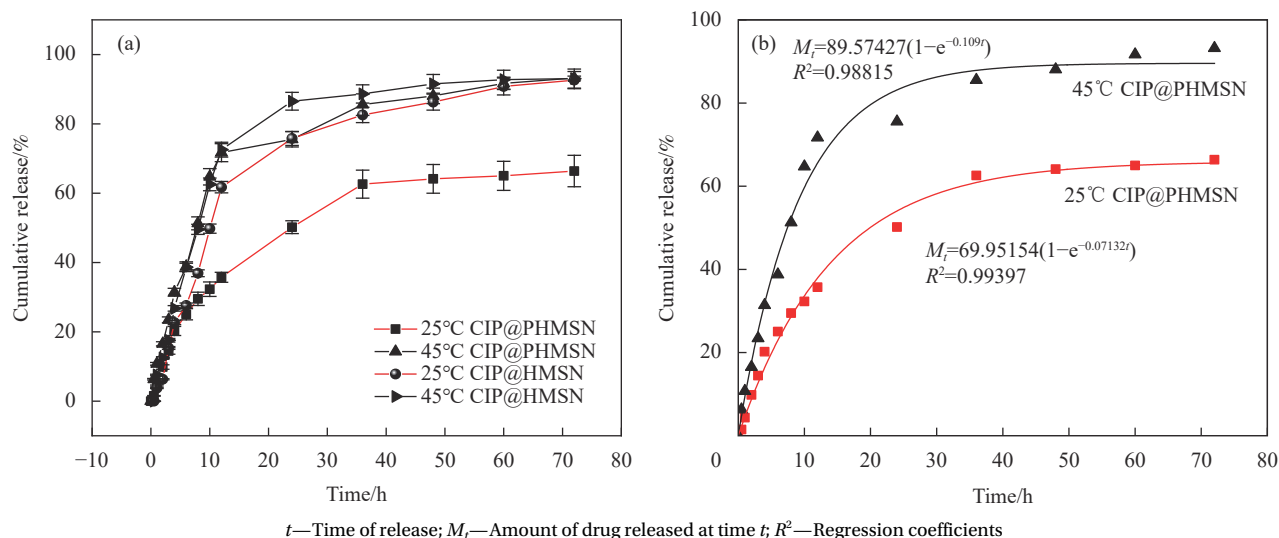


图6 两种温度下环丙沙星(CIP)@HMSN和CIP@PHMSN的释药累计量曲线(a)和CIP@PHMSN动力学拟合曲线(b)

Fig. 6 Drug release cumulative curves (a) of ciprofloxacin (CIP)@HMSN and CIP@PHMSN and the kinetic fitting curve (b) of CIP@PHMSN at two temperatures

2.3 CIP@PHMSN-PCL 纤维膜的表征分析

2.3.1 复合纤维膜的制备和表征

在前面的实验中,已经证明合成的 PHMSN 具有药物控释能力。进一步地,将其与静电纺丝纤维膜复合,并研究膜是否具有药物控释能力。如图 7(a) 所示,在 FTIR 图谱中,1 060 cm^{-1} 处的吸收峰对应了 Si—O—Si 的伸缩振动,进一步证明纤维膜对载药纳米粒子的成功负载。如图 7(b)、图 7(c) 所示,与纯 PCL 纤维膜相比,CIP@PHMSN-PCL 纤维表面较为粗糙,纤维中有凸起状,但纤维直径没有明显的变化。进一步地,从 TEM 图像可明显看出纤维对 CIP@PHMSN 粒子的成功包覆(图 7(d))。

2.3.2 药物的释放行为与释放机制

45℃ 和 25℃ 条件下,复合纤维膜中 CIP 的释放行为如图 8(a) 所示。由图可知,两种温度下最初的 0.5 h 内药物释放速率都较快,但存在一定差异。在两种温度下,纤维膜中 CIP 的 24 h 累计释放率分别为 54.45% 和 41.75%;随后两种温度下的药物释放呈现出缓慢的趋势,在 72 h 时 CIP 的累计释放率分别达到 90.78% 和 72.67%。为进一步探索药物 CIP 在两种载体中的释放机制,对该释药过程进行了多种模型的动力学拟合,如表 1、表 2 和图 8(b) 所示,发现 Korsmeyer-Peppas 模型($M_t = kt^n$)最适合描述该体系。在这个体系中, M_t

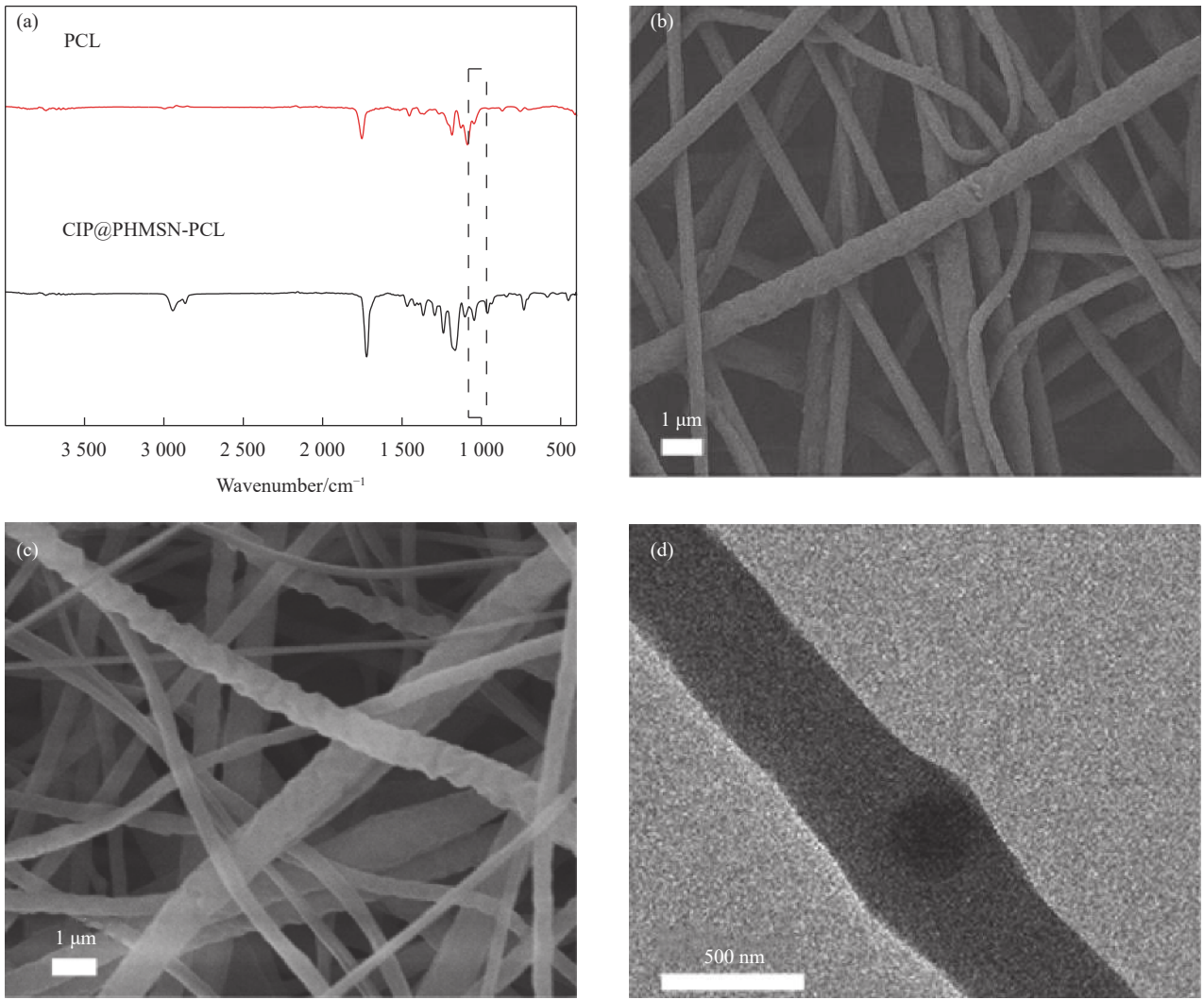


图 7 (a) 聚己内酯 (PCL) 纤维膜和 CIP@PHMSN-PCL 纤维膜的 FTIR 图谱; (b) PCL 纤维膜的 SEM 图像; CIP@PHMSN-PCL 纤维膜的 SEM 图像 (c) 和 TEM 图像 (d)

Fig. 7 (a) FTIR spectra of poly(ϵ -caprolactone) (PCL) fiber membrane and CIP@PHMSN-PCL fiber membrane; (b) SEM image of PCL fiber membrane; SEM image (c) and TEM image (d) of CIP@PHMSN-PCL fiber membrane

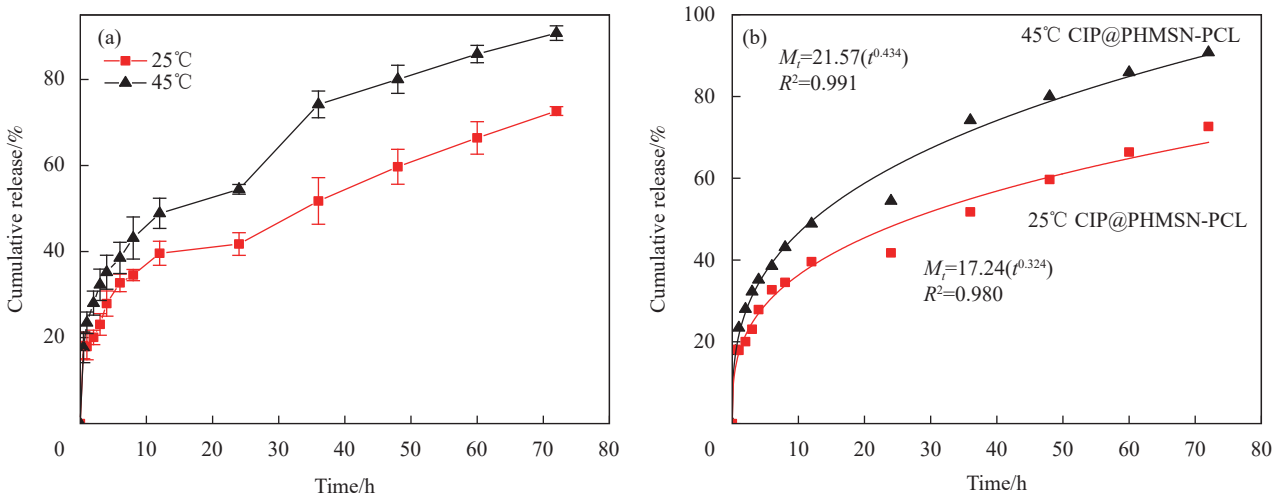


图 8 不同温度下纤维膜的释药累计量曲线 (a) 以及动力学拟合 (b)

Fig. 8 Drug release cumulative curves (a) and kinetic fitting (b) of fiber membranes at different temperatures

表 1 25℃ 下纤维膜的释药累计量动力学拟合
Table 1 Kinetic fitting of cumulative drug release from fiber membrane at 25℃

Model	Equation	R ²
First-order model	$M_t=59.07(1-e^{-0.13t})$	0.812
Zero-order model	$M_t=0.79t+20.54$	0.862
Higuchi model	$M_t=1.58t^{1/2}+20.54$	0.849
Korsmeyer-Peppas model	$M_t=17.24t^{0.324}$	0.980

表 2 45℃ 下纤维膜的释药累计量动力学拟合
Table 2 Kinetic fitting of cumulative drug release from fiber membrane at 45℃

Model	Equation	R ²
First-order model	$M_t=78.66(1-e^{-0.11t})$	0.848
Zero-order model	$M_t=1.04t+26.05$	0.869
Higuchi model	$M_t=2.09t^{1/2}+26.04$	0.858
Korsmeyer-Peppas model	$M_t=21.57t^{0.434}$	0.991

代表了时刻 t 时释放的药物质量, k 是一个表示释放系统结构和几何特征的常数, n 则为释放指数, 用于阐述药物释放的机制。当 $n \leq 0.45$ 时, 药物释放机制为 Fick 扩散; 当 $n \geq 0.89$ 时, 药物释放主要以骨架溶蚀为主; 而在 $0.45 < n < 0.89$ 之间, 药物释放则是这两种机制的结合^[30]。在本研究中, CIP 在两种不同温度下的释放指数分别为 0.324 和 0.434, 这表明在这个载体中, CIP 的释放机制都是 Fick 扩散, 这意味着药物在载体中的浓度差是 CIP 释放的主要动力。

2.3.3 抗菌实验

最后, 通过稀释涂板法研究复合纤维膜的抗菌性能, 如图 9 所示。载药纤维在两种温度条件下均表现出较高的抗菌活性, 与先前的药物释放结果一致。尤其值得注意的是, 在 45℃ 条件下, 载药纤维膜对大肠杆菌 (*E. coli*) 和金黄色葡萄球菌 (*S. aureus*) 的抑菌率均达到 100%, 在 25℃ 条件下, 膜对两种菌的抑菌率仅为 92.34% 和 95.83%, 突显出不同温度下纤维膜释药性能的差异。与此同时, 未载药纤维膜也展现出一定程度的抗菌性, 这很可能与负载的 HMSN 释放的硅离子具有一定的抗菌活性相关^[31]。CIP 是一种喹诺酮类抗生素, 抗菌效果极为优异^[32]。与单独使用 CIP 相比, 利用 PHMSN 和聚合物纤维为载体负载 CIP, 可以在一定程度上控制其释放行为, 实现按需给药, 进而提高药物生物利用度, 避免产生细菌耐药性; 另一方面, 复合纤维膜更适合应用于仅需要局部作用的场景 (例如创面、脓肿等), 防止药物不受

控扩散, 减少系统毒副作用。

3 结论

(1) 本研究采用共混静电纺丝技术成功合成了一种复合纳米纤维膜环丙沙星@共聚物改性的二氧化硅纳米粒子-聚己内酯 (CIP@PHMSN-PCL), 用于药物的温度响应型释放。其中, 先通过自由基聚合在 HMSN 表面接枝温敏聚合物异丙基丙烯酸酰胺与丙烯酰胺的共聚物 (P(NIPAM-co-AM)), 其对抗菌药物 CIP 的载药量可以达到 52.77%, 包封率为 9.54%。

(2) CIP@PHMSN 在释药 12 h 时, CIP 在 25℃ 和 45℃ 下的累计释放量分别约为 35.7%±1.43% 和 71.7%±2.6%, 表明调控体系温度可实现药物的控制释放。

(3) 将该温敏载药纳米粒子负载于 PCL 纳米纤维中后, 复合纳米纤维膜同样表现出温度响应型的药物释放功能。使用 Korsmeyer-Peppas 模型描述药物释放动力学, 表明了 Fick 扩散是药物在载体中的主要释放机制。

(4) 抗菌试验中, 该纤维膜对大肠杆菌 (*E. coli*) 和金黄色葡萄球菌 (*S. aureus*) 的抑菌率均达到 100%, 证明了纤维膜具有优异的抗菌活性。

参考文献:

[1] WEN J, YANG K, LIU F, et al. Diverse gatekeepers for mesoporous silica nanoparticle based drug delivery systems[J]. *Chemical Society Reviews*, 2017, 46(19): 6024-6045.

[2] LI Z, BARNES J C, BOSOY A, et al. Mesoporous silica nanoparticles in biomedical applications[J]. *Chemical Society Reviews*, 2012, 41(7): 2590-2605.

[3] HUANG P, LIAN D, MA H, et al. New advances in gated materials of mesoporous silica for drug controlled release[J]. *Chinese Chemical Letters*, 2021, 32(12): 3696-3704.

[4] ADHIKARI C, MISHRA A, NAYAK D, et al. Drug delivery system composed of mesoporous silica and hollow mesoporous silica nanospheres for chemotherapeutic drug delivery[J]. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2018, 45: 303-314.

[5] JIN T, WU D, LIU X M, et al. Intra-articular delivery of celastrol by hollow mesoporous silica nanoparticles for pH-sensitive anti-inflammatory therapy against knee osteoarthritis[J]. *Journal of Nanobiotechnology*, 2020, 18(1): 94-96.

[6] SAINT-CRICQ P, DESHAYES S, ZINK J I, et al. Magnetic field activated drug delivery using thermodegradable azo-

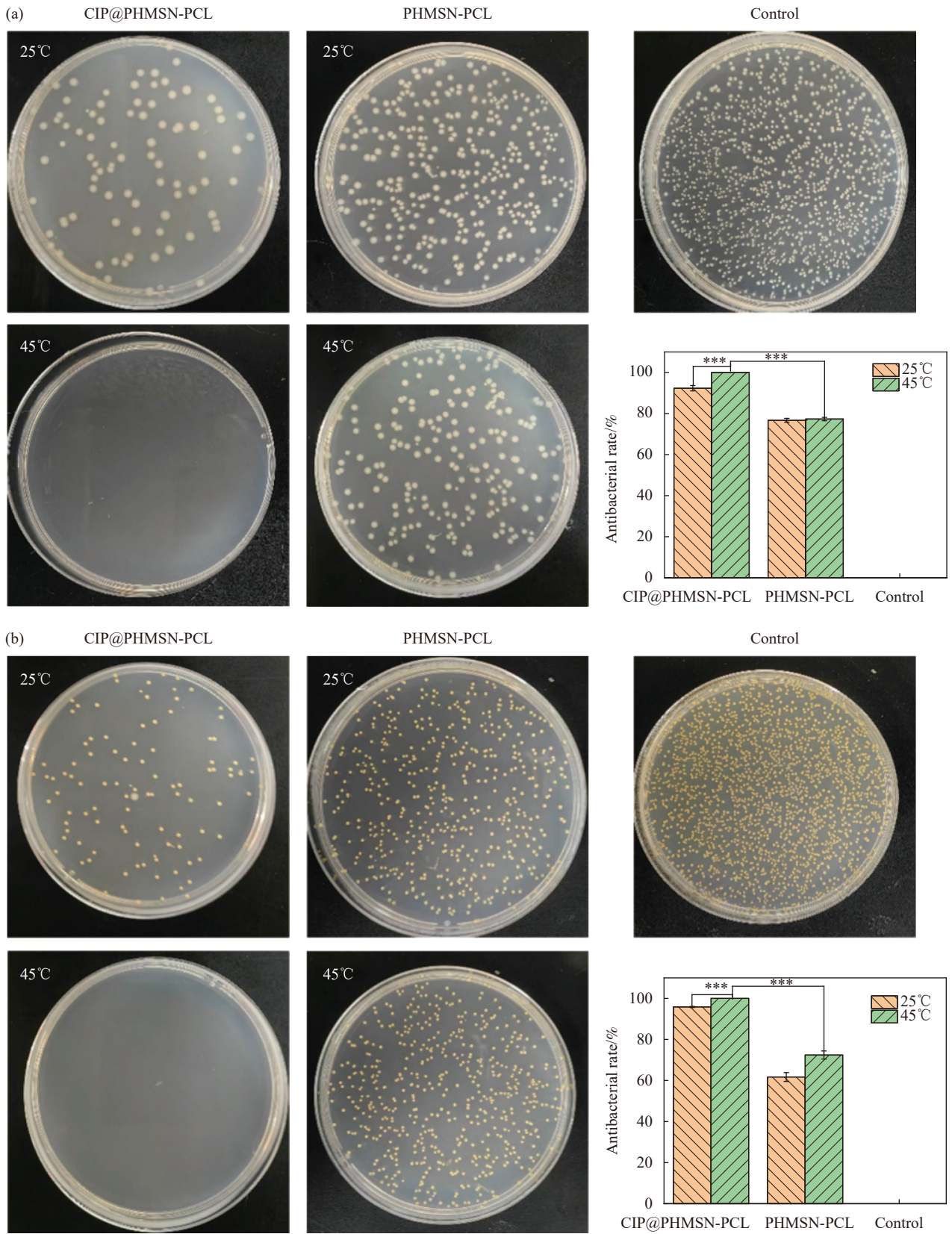


图9 不同纤维膜对大肠杆菌 (*E. coli*) (a) 和金黄色葡萄球菌 (*S. aureus*) (b) 的抑菌率

Fig. 9 Antibacterial rates of different fiber membranes against *Escherichia coli* (*E. coli*) (a) and *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) (b)

- [7] HAMNER K L, ALEXANDER C M, COOPERSMITH K, et al. Using temperature-sensitive smart polymers to regulate DNA-mediated nanoassembly and encoded nanocarrier drug release[J]. *ACS Nano*, 2013, 7(8): 7011-7020.
- [8] YU F, WU H, TANG Y, et al. Temperature-sensitive copolymer-coated fluorescent mesoporous silica nanoparticles as a reactive oxygen species activated drug delivery system[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2018, 536(1): 11-20.
- [9] XIONG L, BI J, TANG Y, et al. Magnetic core-shell silica nanoparticles with large radial mesopores for siRNA delivery[J]. *Small*, 2016, 12(34): 4735-4742.
- [10] ACOSTA C, PÉREZ-ESTEVE E, FUENMAYOR C A, et al. Polymer composites containing gated mesoporous materials for on-command controlled release[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2014, 6(9): 6453-6460.
- [11] PARK C, KIM H, KIM S, et al. Enzyme responsive nanocontainers with cyclodextrin gatekeepers and synergistic effects in release of guests[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2009, 131(46): 16614-16615.
- [12] BOISSENOT T, BORDAT A, FATTAL E, et al. Ultrasound-triggered drug delivery for cancer treatment using drug delivery systems: From theoretical considerations to practical applications[J]. *Journal of Controlled Release*, 2016, 241: 144-163.
- [13] PARIS J L, CABAÑAS M V, MANZANO M, et al. Polymer-grafted mesoporous silica nanoparticles as ultrasound-responsive drug carriers[J]. *ACS Nano*, 2015, 9(11): 11023-11033.
- [14] LIN H M, WANG W K, HSIUNG P A, et al. Light-sensitive intelligent drug delivery systems of coumarin-modified mesoporous bioactive glass[J]. *Acta Biomaterialia*, 2010, 6(8): 3256-3263.
- [15] ABDOLLAHI A, SAHANDI-ZANGABAD K, ROGHANI-MAMAQANI H. Light-induced aggregation and disaggregation of stimuli-responsive latex particles depending on spiropyran concentration: Kinetics of photochromism and investigation of reversible photopatterning[J]. *Langmuir*, 2018, 34(46): 13910-13923.
- [16] HAJEBI S, ABDOLLAHI A, ROGHANI-MAMAQANI H, et al. Temperature-responsive poly(N-Isopropylacrylamide) nanogels: The role of hollow cavities and different shell cross-linking densities on doxorubicin loading and release[J]. *Langmuir*, 2020, 36(10): 2683-2694.
- [17] PERALTA M E, JADHAV S A, MAGNACCA G, et al. Synthesis and in vitro testing of thermoresponsive polymer-grafted core-shell magnetic mesoporous silica nanoparticles for efficient controlled and targeted drug delivery[J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2019, 544: 198-205.
- [18] GANDHI A, PAUL A, SEN S O, et al. Studies on thermoresponsive polymers: Phase behaviour, drug delivery and biomedical applications[J]. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2015, 10(2): 99-107.
- [19] ZHANG Z, WANG S, WATERHOUSE G I N, et al. Poly(N-isopropylacrylamide)/mesoporous silica thermosensitive composite hydrogels for drug loading and release[J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2019, 137(8): 48391.
- [20] SAEED A, GEORGET D M R, MAYES A G. Synthesis, characterisation and solution thermal behaviour of a family of poly (N-isopropyl acrylamide-co-N-hydroxymethyl acrylamide) copolymers[J]. *Reactive and Functional Polymers*, 2010, 70(4): 230-237.
- [21] CUI Z, LEE B H, PAUKEN C, et al. Degradation, cytotoxicity, and biocompatibility of NIPAAm-based thermosensitive, injectable, and bioresorbable polymer hydrogels[J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2011, 98A(2): 159-166.
- [22] GAO Y, PEI W, YANG Y, et al. Multifunctional nanofibrous mats: Toward antibacterial and anti-inflammatory applications, and visual bacterial diagnosis[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2023, 11(33): 8046-8055.
- [23] 段红梅, 汪希铭, 黄子欣, 等. 纤维基介孔 SiO₂ 药物载体的构建及其释药性能 [J]. *纺织学报*, 2020, 41(7): 15-22.
- DUAN Hongmei, WANG Ximing, HUANG Zixin, et al. Construction of fiber-based mesoporous SiO₂ drug carrier and its drug release performance[J]. *Journal of Textile Research*, 2020, 41(7): 15-22(in Chinese).
- [24] CHEN Y, CHEN H, GUO L, et al. Hollow/rattle-type mesoporous nanostructures by a structural difference-based selective etching strategy[J]. *ACS Nano*, 2010, 4(1): 529-539.
- [25] YAN Y, LIU Y, LI J, et al. A molecular switch-integrated nanoplatfrom enables photo-unlocked antibacterial drug delivery for synergistic abscess therapy[J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2023, 12(27): 2301157.
- [26] LI T, GENG T, MD A, et al. Novel scheme for rapid synthesis of hollow mesoporous silica nanoparticles (HMSNs) and their application as an efficient delivery carrier for oral bioavailability improvement of poorly water-soluble BCS type II drugs[J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2019, 176: 185-193.
- [27] ZHU Y, ZHANG M, WEI S, et al. Temperature-responsive p(NIPAM-co-NHMA)-grafted organic-inorganic hybrid hollow mesoporous silica nanoparticles for controlled

drug delivery[J]. [Journal of Drug Delivery Science and Technology](#), 2022, 70: 103197.

[28] WU M X, WANG X, YANG Y W. Polymer nanoassembly as delivery systems and anti-bacterial toolbox: From PGMA_s to MSN@PGMA_s[J]. [The Chemical Record](#), 2018, 18(1): 45-54.

[29] WEI Z, ZHAO W, WANG Y, et al. Novel PNIPAm-based electrospun nanofibres used directly as a drug carrier for "on-off" switchable drug release[J]. [Colloids and Surfaces B: Biointerfaces](#), 2019, 182: 110347.

[30] CUELLO N I, ELÍAS V R, MENDIETA S N, et al. Drug release profiles of modified MCM-41 with superparamagnetic behavior correlated with the employed synthesis method[J]. [Materials Science and Engineering: C](#), 2017, 78: 674-681.

[31] XIAO S, YUAN L, LIU J, et al. Vancomycin-loaded silica coatings for controlled release of drug and Si ions to repair infected bone defects[J]. [Surface and Coatings Technology](#), 2023, 463: 129525.

[32] BUSH N G, DIEZ-SANTOS I, ABBOTT L R, et al. Quinolones: Mechanism, lethality and their contributions to antibiotic resistance[J]. [Molecules](#), 2020, 25(23): 5662.