

特约专栏

环境响应型控制释放微载体材料研究新进展

巨晓洁, 谢锐, 褚良银

(四川大学化学工程学院, 四川 成都 610065)

摘要: 环境响应型智能微载体材料可以响应温度、pH值、磁场、化学物质等环境刺激的微小变化, 实现物质的自律式控制释放, 在药物送达、酶和细胞固定化、分离纯化等领域显示出突出的优越性, 具有广泛应用前景。综述了环境响应型控制释放微载体材料的研究进展, 介绍了“开-关模式”控释微囊和“突释模式”控释微囊等环境响应型控释微载体材料的研究新进展, 着重介绍了温度响应型、血糖浓度响应型、离子识别响应型“开-关模式”控释微囊以及温度响应型、pH响应型、离子识别响应型“突释模式”控释微囊的制备与性能方面的研究新成果。目前, 环境响应型智能微载体材料仍多处于基础研究阶段, 还需要进一步系统深入研究和开发完善。

关键词: 微载体; 环境响应型; 控制释放; 智能微囊; 功能材料

中图分类号: TB34 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-3962(2012)02-0038-07

Recent Progress in Development of Microcarrier Materials for Environmental-Responsive Controlled Release

JU Xiaojie, XIE Rui, CHU Liangyin

(School of chemical Engineering, Sichuan University, Chengdu 610065, China)

Abstract: Environmental stimuli-responsive smart microcarrier materials, which can realize self-regulated controlled-release in response to the change of temperature, pH, magnetic field and special chemicals in external environment, exhibit excellent superiorities in various fields, such as drug delivery, immobilization of enzyme and cells, and separation and purification of chemicals. The progress in development of environmental stimuli-responsive smart microcarrier materials are reviewed, in which the smart gating microcapsules for controlled-release and smart microcapsules for controlled burst-release are introduced. Especially, the thermo-responsive, glucose-responsive and ion-recognition smart gating microcapsules for controlled-release as well as the thermo-responsive, pH-responsive and ion-recognition smart microcapsules for burst-release are introduced and reviewed systematically. At present, environmental stimuli-responsive smart microcarrier materials are still in the basic research stage and need intensive study and further development.

Key words: microcarriers; environmental stimuli-response; controlled-release; smart microcapsules; functional materials

1 前言

微球、微囊等微载体材料是近年来备受瞩目的新型功能材料, 由于其特殊的尺寸和结构, 可作为微存储器、微反应器、微分离器和微结构单元, 在医药、生物、化工、电子信息等领域具有广泛的应用前景^[1-2]。环境响应型智能微载体材料可以响应温度、pH值、磁场等环境刺激的微小变化, 实现物质的自律式靶向控制

释放、选择性吸附分离, 在药物载体、分离纯化、酶和细胞固定化、临床诊断等领域应用中显示出普通载体材料无法比拟的优越性, 特别是在药物控释方面, 环境响应型智能微球微囊被认为是将来征服癌症等疑难杂症的重要技术手段之一^[3-5]。由于其广阔的应用前景, 环境响应型微载体材料目前已成为国际上广泛关注的新热点。

本文将介绍近年来环境响应型微囊微球等智能微载体材料的研究进展, 重点介绍“开-关模式”控释微囊和“突释模式”控释微囊等环境响应型控释微载体材料的研究新进展。

2 环境响应型“开-关模式”控释微囊

环境响应型“开-关模式”控释微囊材料是一类在囊壁具有多孔结构并在膜孔内接枝线形的环境响应型智

收稿日期: 2011-12-09

基金项目: 国家973计划(2009CB623407); 国家自然科学基金(20825622, 20906064, 21076127, 21036002, 21136006); 教育部高等学校博士学科点专项科研基金(200806100038, 200806101045, 20090181120045)

作者简介: 巨晓洁, 女, 1980年生, 博士, 副教授

通信作者: 褚良银, 男, 1967年生, 教授, 博士生导师

能高分子链作为控制释放“开-关”的微胶囊，其结构及控制释放响应特性如图 1 示意图所示。这种智能控释微囊能够根据外界环境的物理和(或)化学刺激(如温度、pH 值、物质种类、磁场等)的微小变化而改变高分子链的构象，发生“伸展-收缩”之间的构象转变，从而改变微囊膜的有效孔径和渗透性能，实现内载物质的“开-关模式”控制释放。迄今，已设计和开发出各种响应不同环境刺激信号的智能“开-关模式”控释微囊载体材料。

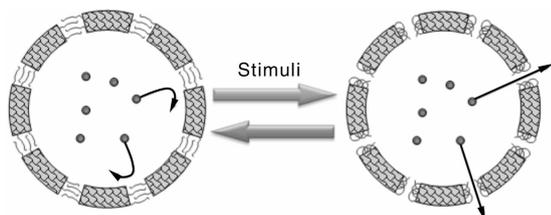


图 1 环境响应型“开-关模式”控释微囊示意图

Fig. 1 Schematic representation of smart gating microcapsules for controlled-release

2.1 温度响应型“开-关模式”控释微囊

由于温度变化不仅在自然环境中发生的情况很多，而且很容易依靠人工实现，所以迄今对温度响应型智能材料的研究较多。温度响应型“开-关模式”控释微囊是在多孔微囊的膜孔内接枝温敏性高分子开关链，其中应用最广泛的温敏性高分子材料是聚(N-异丙基丙烯酰胺)(PNIPAM)。PNIPAM 的低临界溶解温度(LCST)在 31~33 °C 附近，当环境温度低于 LCST 时，PNIPAM 高分子链处于伸展构象；当环境温度高于 LCST 时，PNIPAM 高分子链处于收缩构象^[6,7]。

Chu 等^[8-10] 近来采用等离子体诱导接枝聚合的方法将 PNIPAM 高分子开关链接枝到聚酰胺多孔微囊的膜孔内，制备得到一种温度响应型控释微囊，该微囊具有对温度刺激响应快的特点。研究发现，当膜孔内 PNIPAM 接枝量较低时，主要利用膜孔内 PNIPAM 接枝链的伸展-收缩特性来实现感温性控制释放：当环境温度 $T < LCST$ 时，膜孔内 PNIPAM 链伸展使膜孔呈“关闭”状态，从而限制微囊内载物质的通过，于是释放速度较慢；而当环境温度 $T > LCST$ 时，PNIPAM 高分子链变为收缩状态使膜孔“开启”，为微囊内载物质的释放敞开通道，于是释放速度变快。控制释放结果表明，这类膜孔接枝 PNIPAM“开关”的微囊显示出良好的温度响应型控制释放特性，特别是在合适接枝率情况下，“开-关”释放特性十分明显，如图 2 所示。作者还探明了这种具有温敏开关的控制释放微囊膜系统的控制释放机理，提出了相应的温度响应型控制释放模型^[11]。

Yang 等^[12] 还设计制备了一种能对磁场和温度的刺

激产生响应的双重刺激响应型微囊材料。作者先在聚酰胺多孔微囊的囊壁中包埋磁性纳米颗粒，再在微囊的膜孔内接枝温敏 PNIPAM 高分子开关链，这样不仅可以实现温度响应型“开-关模式”控制释放，还可以同时利用外加磁场实现给药载体的靶向定位。因此，该微囊有望用于肿瘤组织的靶向治疗，磁场靶向定位后，在肿瘤组织部位依靠局部超声加热实现定位局部加热，微囊内载药物因响应环境温度的升高而定位释放，对其他正常组织部位不产生任何毒副作用，达到靶向治疗的目的。

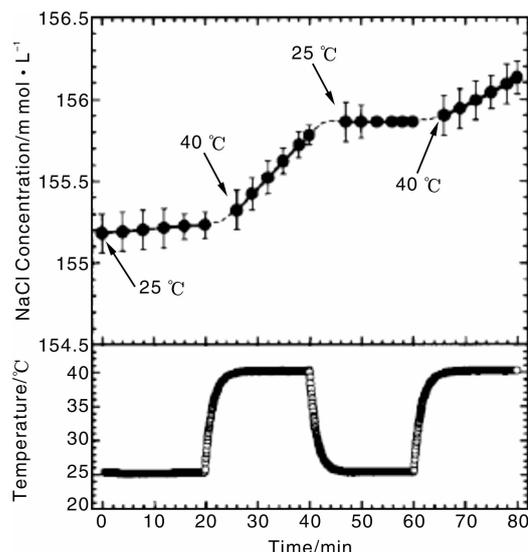


图 2 温度响应型微囊的感温性控制释放特性

Fig. 2 Thermo-responsive release of sodium chloride from the PNIPAM-grafted microcapsules

2.2 血糖浓度响应型“开-关模式”控释微囊

现有的糖尿病药物治疗，特别是 I 型糖尿病治疗，很大程度上依赖于胰岛素的高频率注射治疗，而这种给药方法存在极大的安全隐患并且给患者带来极大的痛苦和创伤。因此，研究制备智能化胰岛素控制释放系统，在糖尿病的治疗中具有重要的现实意义。血糖响应型胰岛素智能给药载体系统就是为了克服上述缺点而提出的新型给药系统，可以根据病人体内血糖浓度的变化而自动调节胰岛素的释放。这种智能化给药系统不仅可以随时稳定血糖水平、提高胰岛素利用率，而且能延长给药时间、减轻糖尿病人的痛苦，受到了国际上广泛的关注。

Chu 等^[13] 近来设计和研制出了一种葡萄糖浓度响应型智能微囊膜材料，其制备和响应机理如图 3a 所示。首先将聚丙烯酸高分子链接枝到聚酰胺多孔微囊的膜孔中作为 pH 敏感性高分子开关链，然后把葡萄糖氧化酶(GOD)固定到该聚电解质高分子链上，从而使这种智能微囊的膜孔能够根据葡萄糖浓度的变化而开启或关

闭。在没有葡萄糖的中性 pH 值环境下，聚丙烯酸接枝链上的羧基因解离而带有负电荷，电荷之间的静电斥力使接枝链呈伸展构象，膜孔处于关闭状态，微囊内载的胰岛素释放速度慢；当葡萄糖浓度升高时，GOD 催化葡萄糖转变成葡萄糖酸，使微囊周围局部 pH 值下降，接枝链上羧基发生质子化，静电斥力下降，接枝链转变为收缩构象，膜孔被开启，内载胰岛素的释放速度迅速加快，于是，可以实现胰岛素随血糖浓度变化而进行自律式智能化控制释放。图 3b 显示了该微囊对内载模型药物的血糖浓度响应型控制释放行为。并且，通过改变接枝开关链的密度、长度或微囊膜孔密度还可以调节该系统的胰岛素渗透性对葡萄糖浓度的敏感性。

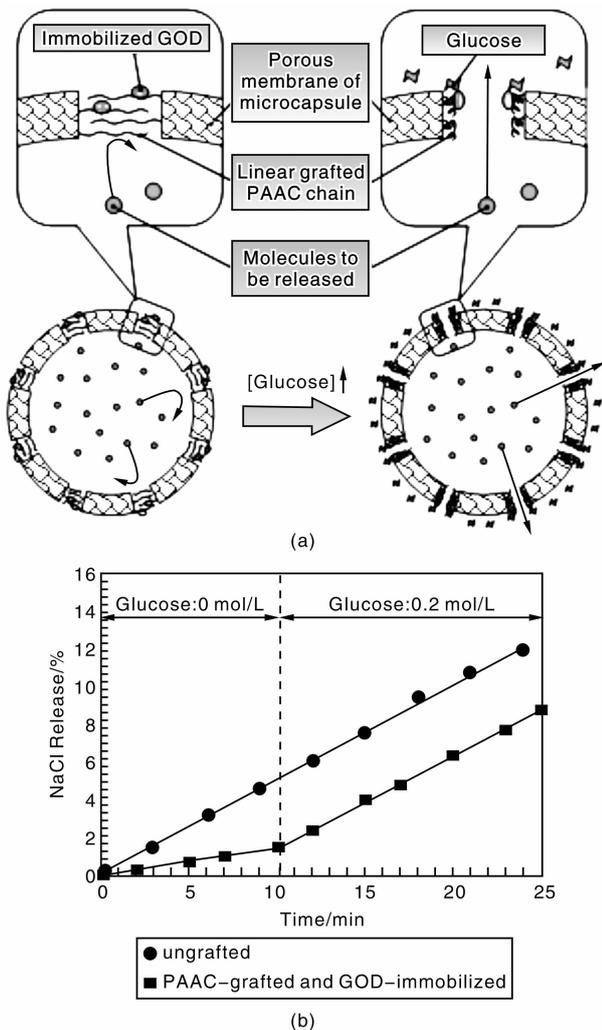


图 3 血糖浓度响应型微囊的控释机理 (a) 及控释行为 (b)
Fig. 3 The controlled-release principle (a) and controlled-release behavior (b) of the glucose-sensitive microcapsules

2.3 离子识别响应型“开-关模式”控释微囊

金属离子对生物体的生命活动起着核心的作用，各种复杂的新陈代谢活动必须有许多金属离子参与才能进

行，这些金属离子在生物体液中保持着一定的最佳浓度，体内金属离子过多或过少都将导致人体正常生理功能的紊乱，从而引起各种各样的疾病。此外，一些重金属离子 (如 Pb^{2+} , Hg^{2+}) 在很低浓度时就对生物体具有极强的毒性。因此，研究具有金属离子识别特性的智能微载体材料具有极其重要的理论价值和实用意义，在医药、环境等领域具有广阔的应用前景。

Chu 等^[14] 近来研制出了一种离子识别型控释微囊，即在聚酰胺多孔微囊的膜孔中利用等离子体诱导接枝聚合的方法接枝聚 [*N*-异丙基丙烯酰胺-共-(苯并-18-冠-6-丙烯酰胺)] (Poly(NIPAM-co-B18C6Am)) 高分子链作为离子识别响应开关。该微囊的离子识别响应机理和控释行为如图 4 所示。

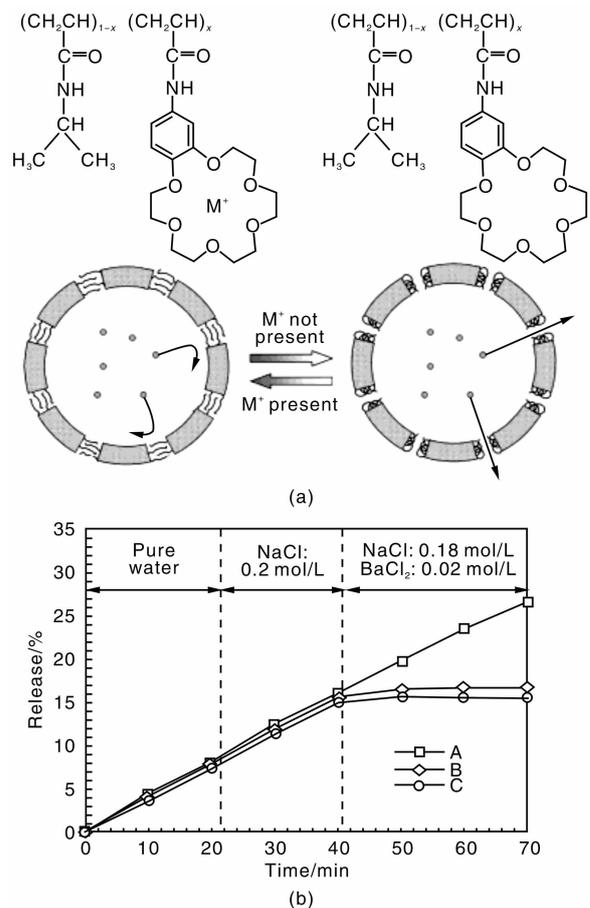


图 4 离子识别响应型微囊的控释机理 (a) 及控释行为 (b)
Fig. 4 The controlled-release principle (a) and controlled-release results (b) of the ion-recognition microcapsules

由于高分子链上的 18-冠-6 单元对 Ba^{2+} 具有选择性识别特性，形成“主-客体”配合物后可以等温地改变高分子链的伸展-收缩构象，进而改变微囊内载的释放行为。研究表明，内载 NaCl 从微囊中的释放行为明显受环境溶液中 Ba^{2+} 的存在与否所控制，当环境溶

液中没有 Ba^{2+} 存在时，由于膜孔内接枝的 Poly(NIPAM-co-B18C6Am) 高分子链呈收缩状态而使微囊膜孔开启，所以 NaCl 释放速度快；相反，当环境溶液中有 Ba^{2+} 存在时，由于冠醚与 Ba^{2+} 的配位作用，Poly(NIPAM-co-B18C6Am) 接枝高分子链呈伸展状态，于是微囊膜孔被关闭，从而导致 NaCl 释放速度变得很慢。并且，特别值得注意的是：该微囊的离子识别响应释放特性显示出了良好的可逆性和可重复性。

3 环境响应型“突释模式”控释微囊

环境响应型“突释模式”控释微囊是一类以环境响应型智能高分子材料直接作为微囊膜的基体，依靠微囊膜本身对环境变化的刺激信号(如温度、pH 值、物质种类等)的响应特性，实现对内载物质突然释放的智能微载体材料。

新兴的微流控 (Microfluidics) 技术，由于其具有良好的可设计性、优异的界面控制能力以及优良的传质传

热性能，为构建具有新型结构及功能的智能微球微囊材料提供了良好的手段和技术平台^[15]。近年来，利用微流控技术设计和制备了一系列能够响应不同环境刺激信号的智能微球微囊材料，该类新型微载体材料作为智能化控释载体系统，不仅具有极高的尺寸单分散性和精确可控微囊大小及囊壁膜厚度，并且可实现物质输运传递与控释传质过程的强化，显示出显著的优越性。迄今，利用微流控技术已设计和研制出各种响应不同环境刺激的“突释模式”智能微囊材料。

3.1 温度响应型“突释模式”控释微囊

Wang 等^[16] 利用微流控技术以二级同轴聚焦毛细管微流控装置制备出单分散性良好的 O/W/O 复乳模板，其中，中间相水相中含有水溶性单体 *N*-异丙基丙烯酰胺(NIPAM)、交联剂 *N,N*-亚甲基双丙烯酰胺(MBA)、引发剂过硫酸铵(APS)以及水基磁流体，外相油相中含有表面活性剂和油溶性的光引发剂安息香双甲醚(BDK)，如图 5b, c 所示。O/W/O 复乳液滴模板制成

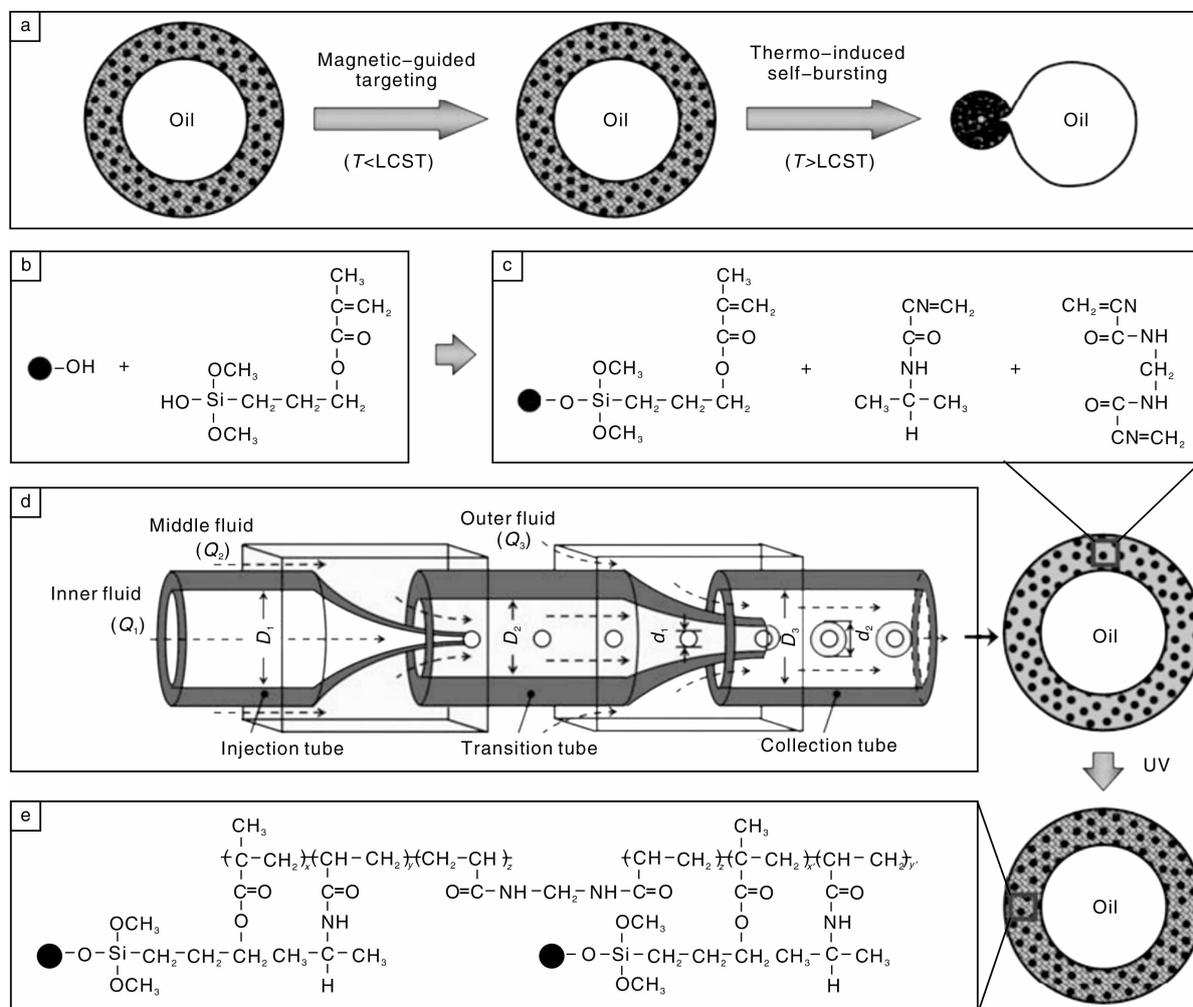


图 5 微流控技术制备具有超顺磁特性的温度响应型“突释模式”控释微囊

Fig. 5 Microfluidic preparation of superparamagnetic thermo-responsive microcapsule for burst-release

后, 将乳液体系在紫外光照射下引发聚合, 从而在中间水相内发生聚合反应生成交联的 PNIPAM 微囊膜。所制备的该微囊具有明显的超顺磁特性和温度响应突释特性, 如图 5a 所示。当环境温度高于 PNIPAM 的 LCST 时, 微囊突然剧烈收缩, 由于微囊内部油核的不可压缩性, 当挤压超过一定程度时, 微囊内部压力升高到某一临界值时, 微囊膜发生局部破裂, 致使内载油溶性物质得到突释。同时, 微囊膜的尺寸、单分散性以及膜厚等参数也可由微流控技术完全可控。该智能微囊可用于靶向给药载体材料, 其超顺磁特性可实现磁靶向定位, 其温敏特性可用于环境响应型控制释放。

Chu 等^[17]利用微流控技术设计制备了一种特洛伊木马式温度响应型单分散微囊载体材料。作者首先利用如图 6a 所示的三级同轴聚焦毛细管微流控装置制备得

到单分散性良好的 $W_1/O_1/W_2/O_2$ 三重乳液作为模板, 其中, 中间水相 W_2 中含有水溶性单体 NIPAM、交联剂 MBA 以及引发剂 APS。三重乳液模板收集后, 向外相连续相油相 O_2 中加入催化剂四甲基乙二胺 (TEMED), 从而引发中间水相 W_2 中的单体发生聚合反应, 形成交联的 PNIPAM 微囊膜。由于使用了三重乳液作为模板, 该微囊膜内同时包载有油相 O_1 和内部水相液滴 W_1 , 所以其内部可以同时装载水溶性和油溶性物质, 而且具有像特洛伊木马一样的控制释放功能。其内载水溶性物质由于不能穿透油层, 所以递送过程中完全不会发生泄漏; 当其到达递送地点, 需要从微囊内部释放出来时, 可使其环境温度升高到 LCST 以上 (如, 从 25 °C 升高到 50 °C), 使 PNIPAM 微囊膜发生剧烈收缩, 微囊膜发生局部破裂, 导致内部小液滴被突然释放, 如图 6b 所示。

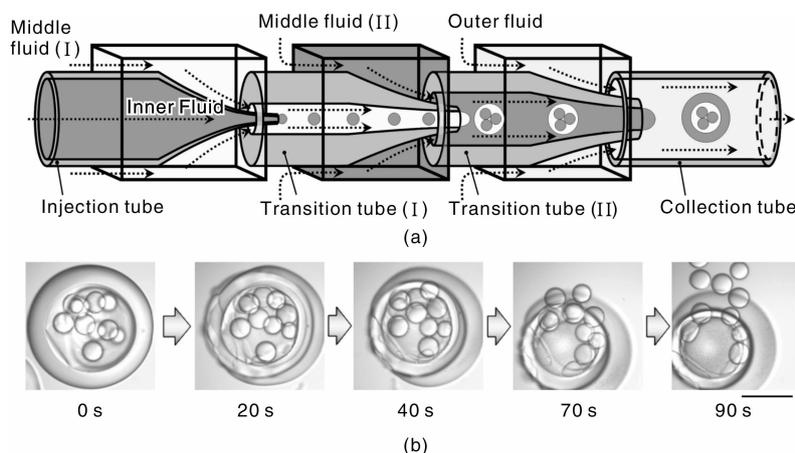


图 6 微流控技术制备特洛伊木马式温度响应型微囊: (a) 三级同轴聚焦毛细管微流控法制备 $W_1/O_1/W_2/O_2$ 三重乳液, (b) 温度响应型微囊的突释行为

Fig. 6 Microfluidic preparation of Trojan-horse-like thermo-responsive microcapsules: (a) schematic diagram of the capillary microfluidic device for generating $W_1/O_1/W_2/O_2$ triple emulsions and (b) thermo-responsive microcapsule for burst-release

Liu 等^[18]利用微流控技术制备了用于纳米颗粒突释的温度响应型微囊载体材料。作者先用均质乳化剂将含有纳米颗粒的水溶液分散到油相 O_2 中形成 W_1/O_1 初乳, 然后利用二级同轴聚焦毛细管微流控装置制备出单分散性良好的 $(W_1/O_1)/W_2/O_2$ 三重乳液模板, 其中 W_2 水相中含有单体 NIPAM, 交联剂 MBA 以及引发剂偶氮二异丁基脒二盐酸盐 (V50)。三重乳液模板收集后, 向外相油相中加入油溶性光引发剂 BDK, 然后将乳液体系在紫外光照射下引发聚合, 从而在 W_2 水相内发生聚合反应形成交联的 PNIPAM 微囊膜。同样, 该微囊也具有温度响应型突释特性, 其释放行为像一颗微型纳米颗粒炸弹一样, 当环境温度升高到 LCST 以上, 微囊膜收缩而破裂, 导致内载的纳米颗粒以较大动量突然释放出来, 如图 7 所示。该微囊载体为靶向式运载纳米颗粒药物提供了崭新手段。

3.2 pH 响应型“突释模式”控释微囊

pH 值变化同样也是一种广泛被用来设计制备智能微载体材料的环境刺激信号。人体内胃肠道不同部位的 pH 值不同, 而且特定病灶部位也会引起局部的 pH 值变化 (如肿瘤部位的 pH 值异常现象) 等, 都可用来控制药物释放。

Liu 等^[19]利用微流控技术制备了单分散的 pH 响应型壳聚糖控释微囊。作者首先利用二级同轴聚焦毛细管微流控装置制备出单分散性良好的 $O/W/O$ 复乳作为模板, 其中, 中间水相中含有水溶性壳聚糖, 内相油相为含有适量对苯二甲醛的大豆油和苯甲酸苄酯混合油相。复乳液滴模板制成后, 内相中的对苯二甲醛扩散到油水界面, 与中间水相内的壳聚糖发生界面交联反应, 从而在中间水相内形成交联的壳聚糖微囊膜, 其尺寸、单分散性以及膜厚等参数由微流控技术完全可控。研究

表明, 所制备的壳聚糖微囊具有明显的 pH 响应特性, 如图 8 所示。当环境溶液为中性或弱酸性时, 壳聚糖微囊膜外观一直保持完整球形, 当环境溶液呈酸性(如, pH = 3.1)时, 壳聚糖微囊膜会很快被酸解, 从而使内载物质得到突释。

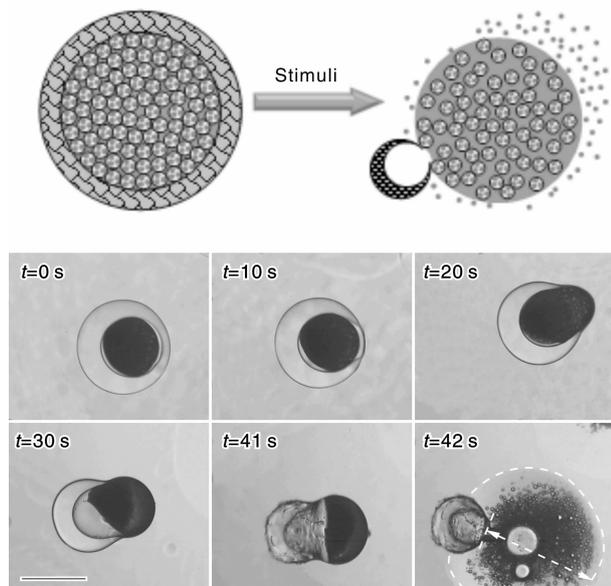


图7 用于纳米颗粒运载和温度响应型大动量突释的微囊

Fig. 7 Thermo-responsive microcapsule for burst release of nanoparticles with large momentum

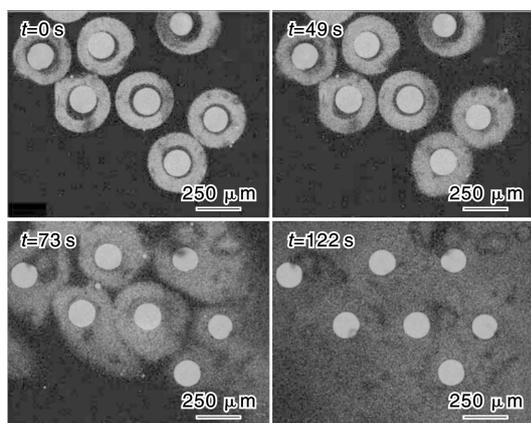


图8 pH 响应型壳聚糖微囊在酸诱导下的突释行为

Fig. 8 The acid-triggered burst-release process of pH-responsive chitosan microcapsules

3.3 离子识别响应型“突释模式”控释微囊

人体某些病灶部位会相应产生一些特殊的生物或物理化学变异, 如炎症病灶部位会因局部细胞坏死而导致该部位钾离子浓度比其他正常部位要高出许多, 于是可以设计利用离子识别型控释微囊载体对这些特殊病变信号的感应而实现靶向式药物送达。

Liu 等^[20] 利用微流控技术设计制备一种离子识别响

应型“突释模式”控释微囊。作者首先制备出单分散性良好的 O/W/O 复乳模板, 其中, 中间相水相中含有水溶性温敏单体 NIPAM 和作为离子信号感应单元的苯并-15-冠-5-丙烯酸酯 (B15C5Am) 单体、交联剂 MBA 以及引发剂 V50, 外相油相中含有表面活性剂和油溶性的光引发剂 BDK。O/W/O 复乳液滴模板制成后, 将乳液体系在紫外光照射下引发聚合, 从而在中间水相内形成交联的聚[*N*-异丙基丙烯酸酯-共-(苯并-15-冠-5-丙烯酸酯)] (Poly(NIPAM-co-B15C5Am)) 微囊膜。由于 15-冠-5 对 K^+ 具有特异性识别能力, 形成 2:1 的“主-客体”配合物后, 可等温地改变 Poly(NIPAM-co-B15C5Am) 微囊膜的溶胀-收缩特性, 因此, 所制备的微囊具有 K^+ 识别响应控释特性。当环境溶液中仅存在 Na^+ 或 Ca^{2+} 时, 微囊膜几乎没有任何响应; 但是, 当环境溶液中出现 K^+ 时, 如图 9 所示, 微囊膜会快速剧烈收缩, 致使内载油溶性物质突释。该类微囊载体材料可以为研发细胞坏死信号(局部 K^+ 浓度异常升高) 响应型智能给药载体提供新的途径和手段。

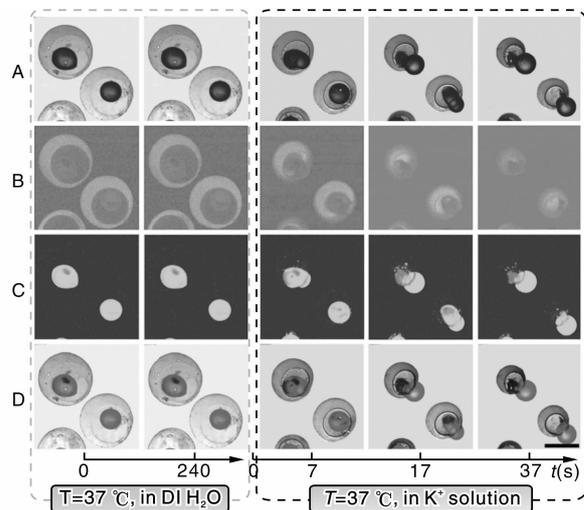


图9 离子识别响应型微囊在 K^+ 诱导下的突释行为

Fig. 9 The K^+ -triggered burst-release process of ion-recognition microcapsules

4 结 语

迄今, 人们已经设计和开发出许多不同类型的环境响应型控制释放微载体材料, 由于其在众多领域具有重要的潜在应用价值, 目前已成为国际上研究的新热点。但是, 环境响应型微载体材料由于受到许多因素的制约, 如作为药物控释载体, 受到药物生物活性及稳定性、载体材料的生物降解性及生物相容性、药物装载效率、药物智能释放水平等因素的制约, 目前在国际上仍多处于基础研究阶段, 还需要进一步地开发完善。要实

现智能微载体材料的大规模应用, 还需要多学科、多领域的科技工作者的进一步努力。尽管这方面的研究和开发充满挑战, 但由于该项技术应用前景广阔、具有重要的社会意义和显著的经济价值, 因此在国际上将进一步备受关注 and 重视。

参考文献 References

- [1] Lensen D, Vriezema D M, van Hest J C M. Polymeric Microcapsules for Synthetic Applications [J]. *Macromolecular Bioscience*, 2008, 8(11): 991 - 1 005.
- [2] Ma Guanghui (马光辉), Su Zhiguo (苏志国). *Polymer Microsphere Materials* (高分子微球材料) [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2005.
- [3] Esser-Kahn P, Odom S A, Sottos N R, et al. Triggered Release from Polymer Capsules [J]. *Macromolecules*, 2011, 44(14): 5 539 - 5 553.
- [4] Sukhorukova G, Feryb A, Möhwald H. Intelligent micro- and Nanocapsules [J]. *Progress in Polymer Science*, 2005, 30(8 - 9): 885 - 897.
- [5] Kosta J, Langer R. Responsive Polymeric Delivery Systems [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2001, 46(1 - 3): 125 - 148.
- [6] Heskins M, Guillet J E, James E. Solution Properties of Poly(N-isopropylacrylamide) [J]. *Journal of Macromolecular Science Part A*, 1968, A2(8): 1 441 - 1 445.
- [7] Schild H G. Poly(N-isopropylacrylamide): Experiment, Theory and Application [J]. *Progress in Polymer Science*, 1992, 17(2): 163 - 249.
- [8] Chu L Y, Park S H, Yamaguchi T, et al. Preparation of Thermo-Responsive Core-Shell Microcapsule with a Porous Membrane and Poly(N-Isopropylacrylamide) Gates [J]. *Journal of Membrane Science*, 2001, 192(1 - 2): 27 - 39.
- [9] Chu L Y, Park S H, Yamaguchi T, et al. Preparation of Micron-Sized Monodispersed Thermoresponsive Core-Shell Microcapsules [J]. *Langmuir*, 2002, 18(5): 1 856 - 1 864.
- [10] Chu L Y, Zhu J H, Chen W M, et al. Effect of Graft Yield on the Thermo-Responsive Permeability Through Porous Membranes with Plasma-Grafted Poly(N-Isopropylacrylamide) Gates [J]. *Chinese Journal of Chemical Engineering*, 2003, 11(3): 269 - 275.
- [11] Chu L Y, Niitsuma T, Yamaguchi T, et al. Thermo-Responsive Transport Through Porous Membranes with Grafted PNIPAM Gates [J]. *AIChE Journal*, 2003, 49(4): 896 - 909.
- [12] Yang W C, Xie R, Pang X Q, et al. Preparation and Characterization of Dual Stimuli-Responsive Microcapsules with a Superparamagnetic Porous Membrane and Thermo-Responsive Gates [J]. *Journal of Membrane Science*, 2008, 321(2): 324 - 330.
- [13] Chu L Y, Liang Y J, Chen W M, et al. Preparation of Glucose-Sensitive Microcapsules with a Porous Membrane and Functional Gates [J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2004, 37(1 - 2): 9 - 14.
- [14] Chu L Y, Yamaguchi T, Nakao S. A Molecular-Recognition Microcapsule for Environmental Stimuli-Responsive Controlled Release [J]. *Advanced Materials*, 2002, 14(5): 386 - 389.
- [15] Whitesides G M. The Origins and the Future of Microfluidics [J]. *Nature*, 2006, 442(7 101): 368 - 373.
- [16] Wang W, Liu L, Ju X J, et al. A Novel Thermo-Induced Self-Bursting Microcapsule with Magnetic-Targeting Property [J]. *Chem Phys Chem*, 2009, 10(14): 2 405 - 2 409.
- [17] Chu L Y, Utada A S, Shah R K, et al. Controllable Monodisperse Multiple Emulsions [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2007, 46(47): 8 970 - 8 974.
- [18] Liu L, Wang W, Ju X J, et al. Smart Thermo-Triggered Squirting Capsules for Nanoparticle Delivery [J]. *Soft Matter*, 2010, 6(16): 3 759 - 3 763.
- [19] Liu L, Yang J P, Ju X J, et al. Monodisperse Core-Shell Chitosan Microcapsules for pH-Responsive Burst Release of Hydrophobic Drugs [J]. *Soft Matter*, 2011, 6(16): 3 759 - 3 763.
- [20] Liu Z, Liu L, Ju X J, et al. K⁺-Recognition Capsules with Squirting Release Mechanisms [J]. *Chemical Communications*, 2011, 47(45): 12 283 - 12 285.