

PtBA-*b*-PDMAEMA 壳交联胶束的研究

张海龙, 张晓晖, 龚静华, 杨曙光, 马敬红, 徐 坚

(东华大学 纤维材料改性国家重点实验室, 上海 201620)



龚静华

中图分类号: O63

摘 要: 通过原子转移自由基聚合(ATRP)制备了聚(丙烯酸叔丁酯-*b*-甲基丙烯酸二甲胺基乙酯)(PtBA-*b*-PDMAEMA)两亲性嵌段共聚物,在共溶剂 THF 溶液中加入选择性溶剂水自组装制备了 PtBA-*b*-PDMAEMA 胶束。以 1, 2-二(2-碘乙氧基)乙烷(BIEE)为交联剂与 PDMAEMA 发生交联反应,制备了壳交联胶束(SCL 胶束)。通过核磁共振(¹H-NMR)、动态光散射(DLS)和透射电镜(TEM)研究了壳交联胶束的结构和形态,并详细探讨了 BIEE 和 PDMAEMA 的摩尔比对壳交联结构的影响。发现当[BIEE]/[PDMAEMA]小于0.5时,易发生胶束内交联,形成球形胶束;当其大于0.5时,倾向于形成胶束之间的交联,导致其流体力学直径的增加。另外,还研究了壳交联胶束的 pH 和温度响应性,发现随着温度和 pH 的变化, SCL 胶束表现出可逆的收缩-伸展性,可以作为药物控制释放的良好载体。

关键词: ATRP; 壳交联胶束; 两亲性嵌段共聚物; 交联

文献标识码: A 文章编号: 1674-3962(2013)06-0369-06

Study on PtBA-*b*-PDMAEMA Shell Cross-Linking Micelle

ZHANG Hailong, ZHANG Xiaohui, GONG Jinghua,

YANG Shuguang, MA Jinghong, XU Jian

(State Key Laboratory for Modification of Chemical Fibers and Polymer Materials,
College of Material Science and Engineering, Donghua University, Shanghai 201620, China)

Abstract: The amphiphilic block copolymer poly(*t*-butyl acrylate)-*b*-poly(2-dimethylamino)ethyl methacrylate (PtBA-*b*-PDMAEMA) was synthesized via sequential atom transfer radical polymerization (ATRP), and PtBA-*b*-PDMAEMA micelles were prepared by adding the selective-solvent water into the cosolvent THF solution. The shell cross-linking micelles (SCL micelle) were obtained by cross-linking PDMAEMA using 1, 2-bis-(2-iodoethoxy) ethane (BIEE) as a cross-linker. The structure and morphology of the SCL micelle were investigated by means of ¹H NMR, dynamic light scattering (DLS) and transmission electron microscopy (TEM). The effect of molar ratio of BIEE to PDMAEMA ([BIEE]/[PDMAEMA]) on the cross-linking network structure was investigated in detail. It was found that intra-micelle cross-linking tended to be formed when [BIEE]/[PDMAEMA] ratio was lower than 0.5, and the spherical SCL micelles were obtained. When the ratio was higher than 0.5, inter-micelle cross-linking structure would be obtained, which increased the hydrodynamic diameters of the SCL micelles. In addition, the pH/thermo-responsive behaviors of the SCL micelles were studied. The SCL micelles showed reversible collapse and stretch with the changes of temperature and pH of the medium, and could be good carriers for drug controlled release system.

Key words: ATRP; SCL micelles; amphiphilic block copolymer; cross-linker

1 前言

在稀溶液中,胶束是两亲性分子一种特殊的自组装体系。具有不同溶解度嵌段的双嵌段共聚物在溶液中也

可以形成胶束^[1-5]。一般来说,双嵌段共聚物胶束对外界的刺激,如温度、pH、离子强度和光等均有响应,在药物释放、环境保护、纳米电子器件等领域具有潜在的应用前景^[6-8]。然而,胶束的应用却受到纳米结构不稳定的限制,在临界胶束浓度(CMC)以下会发生胶束的分解。因此提高胶束的稳定性是一个很重要的研究方向。

壳交联可以作为固定胶束的一种有效手段^[9]。最

收稿日期: 2012-12-30

第一作者: 张海龙,男,1988年生,硕士研究生

通信作者: 龚敬华,男,1963年生,副教授,硕士生导师

DOI: 10.7502/j.issn.1674-3962.2013.06.05

近,对胶束壳交联进行了大量的研究,包括碳化亚胺耦合^[10]、金属催化交联^[11]、点击化学^[12]和金纳米粒子(AuNPs)交联^[13]等。在过去的10年里,利用具有双官能团的交联剂进行化学交联,成为固定胶束的研究热点之一。这是由于壳交联胶束独特的性质及其在生物材料等许多领域的潜在应用^[14-18]。Chang^[19]等报道了利用无机硅基交联方法制备的壳交联胶束具有破裂释放生物活性药物的潜力。此外,Liu^[5,20]等人通过 ATRP 制备了三嵌段聚合物聚(甲基丙烯酸2-(2-甲氧基乙氧基)乙酯)-*b*-聚(甲基丙烯酸二甲胺基乙酯)-*b*-聚(甲基丙烯酸二乙胺基乙酯)(PMEOMA-*b*-PDMAEMA-*b*-PDEAEMA),通过固定“洋葱状”胶束外部的可溶嵌段,制备了壳交联胶束。

交联剂用量对胶束的结构有重要的影响。如果交联剂过多,壳交联胶束的结构就很难控制^[21]。一般来说,为了防止胶束之间的交联,通常是在极稀的交联剂浓度下(低于0.5%)由嵌段共聚物制备壳交联胶束^[22]。这是限制壳交联胶束应用的一个主要问题。Armes^[23]等采用三嵌段共聚物克服了这个问题,但无论是通过阴离子聚合还是原子转移自由基聚合(ATRP)都很难合成三嵌段共聚物^[24-25]。

本文中,我们通过连续的原子转移自由基聚合制备了两亲性嵌段共聚物 PtBA-*b*-PDMAEMA,利用双官能团交联剂 BIEE 和 PDMAEMA 的化学交联反应,进一步制备了壳交联(SCL)的 PtBA-*b*-PDMAEMA 胶束。研究了不同交联条件下胶束的粒径和结构,并讨论了壳交联胶束的 pH 和温度响应性。

2 实验

2.1 原料

甲基丙烯酸二甲胺基乙酯(DMAEMA):纯度98.5%,东京化成,经中性氧化铝过柱,减压蒸馏后使用;丙烯酸叔丁酯(tBA):纯度98%,东京化成,经减压蒸馏后使用;1-氯-1-苯乙烷(1-PECl):纯度97%,东京化成;N,N,N',N'',N'''-五甲基二乙撑三胺(PMDETA):纯度98%,东京化成;氯化亚铜(CuCl):国药集团,先后用3%的稀盐酸和工业酒精洗涤过滤,40℃真空干燥;1,2-二(2-碘乙氧基)乙烷(BIEE),东京化成。其余试剂购自上海化学试剂公司,所有试剂均为分析纯。

2.2 嵌段共聚物 P(tBA-*b*-DMAEMA)的制备

向具有四氟节门的反应茄瓶中依次加入体积比7/3的丁酮/异丙醇混合溶剂、单体 tBA、催化剂 CuCl、络合剂 PMDETA、引发剂 1-PECl,将反应瓶置于冰水

浴中抽真空、充氮气,重复3次后密封反应瓶。然后在磁力搅拌和100℃下反应8h。反应停止后用二氯甲烷溶解聚合物,通过中性氧化铝层析柱除去 CuCl 等杂质,在正己烷中沉淀,真空干燥后得到白色固体 PtBA-Cl 大分子引发剂。随后以 PtBA-Cl 为大分子引发剂,异丙醇为溶剂,在30℃的水浴中反应24h。反应停止后如上述方法处理产物,得到白色固体 PtBA-*b*-PDMAEMA。

2.3 壳交联胶束(SCL 胶束)的制备

首先将两亲性嵌段共聚物 PtBA-*b*-PDMAEMA 溶于四氢呋喃(THF)中配制成质量浓度为10.0 mg/mL 的溶液,然后以每20s一滴的速度向其中滴加去离子水,并施以磁力搅拌,直至溶液呈现淡蓝色,表示胶束已经形成。最后将溶液装入透析袋在水中透析3天去除 THF。

将胶束溶液 pH 调至9.0,加入适量的化学交联剂 BIEE,室温下搅拌反应72h以上,得到 SCL 胶束溶液。交联度受[BIEE]/[DMAEMA]摩尔比的影响。

2.4 表征

核磁共振谱(1H-NMR)测定采用瑞士 Bruker 公司的 AV400 型核磁共振波谱仪,以 CDCl₃ 作溶剂。胶束粒径的测定采用美国 Brookhaven 公司的 BI-200SM 型静态/动态激光光散射仪。采用日本日立公司 H-800 型透射电子显微镜观察胶束形态。

3 结果与讨论

3.1 壳交联结构(SCL)胶束

在室温下,PDMAEMA 段是亲水的,而 PtBA 段是疏水的,两亲性嵌段共聚物在选择性溶剂水中自组装形成以不溶嵌段 PtBA 为核,可溶嵌段 PDMAEMA 为壳的核壳结构胶束^[26]。

交联剂 1,2-二(2-碘乙氧基)乙烷(BIEE)可与壳层 PDMAEMA 段发生季氨化反应。每个小分子交联剂含有两个可与 DMAEMA 反应的官能团。图 1b 是 BIEE 加入胶束溶液([BIEE]/[DMAEMA]=10.0)反应后沉淀的核磁谱图。可以看到,与未交联 PtBA-*b*-PDMAEMA(图 1a)相比,交联胶束中 DMAEMA 的信号峰(化学位移为 2.3×10^{-6} 、 2.6×10^{-6} 和 4.0×10^{-6})明显降低;同时,在 3.4×10^{-6} 、 3.6×10^{-6} 和 3.8×10^{-6} 处出现了新的峰,表明发生了 PDMAEMA 的季氨化交联反应。

NMR 表明 BIEE 可以与壳层 PDMAEMA 段发生化学交联反应,得到壳交联的 PtBA-*b*-PDMAEMA 胶束。胶束溶液中交联剂 BIEE 的添加量不同,会对 SCL 胶束的形态和大小带来显著影响。以[BIEE]/[DMAEMA]摩尔

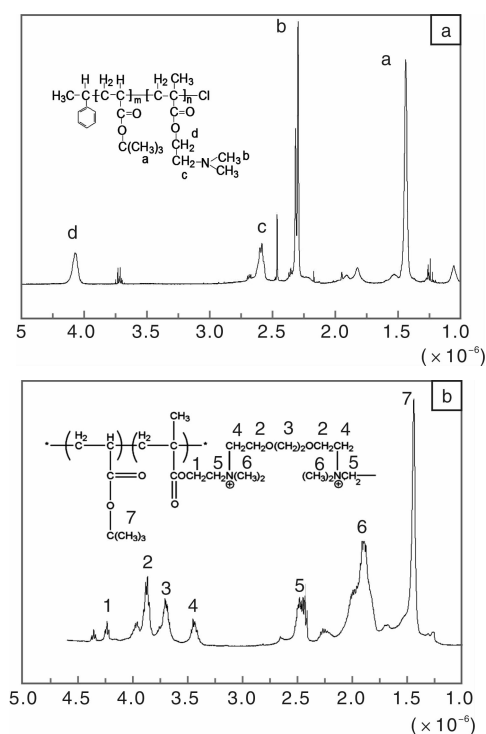


图1 嵌段共聚物和交联沉淀产物的核磁共振谱图: (a)嵌段共聚物 PtBA-*b*-PDMAEMA, (b)高浓度的交联剂产生的沉淀产物 ($[BIEE]/[DMAEMA]$ 等于 10/1)

Fig. 1 1H NMR spectra of block copolymer and cross-linked precipitation product: (a) PtBA-*b*-PDMAEMA block copolymer and (b) precipitation obtained at high concentration of cross-linker ($[BIEE]/[DMAEMA]$ ratio is 10/1)

比来表征交联剂相对浓度的大小。图2是 $[BIEE]/[DMAEMA]$ 对胶束流体力学直径 D_h 的影响。可以看到, 交联之前, PtBA-*b*-PDMAEMA胶束的平均 D_h 为233 nm。加入交联剂进行反应后, 胶束的尺寸发生了变化, 且受交联剂用量的影响很大。当 $[BIEE]/[DMAEMA] = 0.5$ 时, 胶束的粒径比未交联时减小, 约为212 nm; 而当 $[BIEE]/[DMAEMA]$ 增大, 胶束的 D_h 逐渐增加。这是由于当交联剂用量较小($[BIEE]/[DMAEMA] = 0.5$)时, PDMAEMA嵌段的季氨化反应主要发生在胶束内部, 形成胶束内部的交联, 导致胶束收缩, 故其粒径下降; 而当 $[BIEE]/[DMAEMA]$ 增大, 体系内交联剂浓度提高, 发生了胶束之间的交联的几率增加, 导致了胶束的聚集, 使其粒径逐渐增加。

胶束的交联度可以通过 $[BIEE]/[DMAEMA]$ 的摩尔比来调整, 一个BIEE分子可以与两个DMAEMA发生反应, 当 $[BIEE]/[DMAEMA]$ 等于0.5时, 理论交联度达到100%。实际上, 由于每个DMAEMA并不能都和BIEE反应, 因此实际的交联度要小于理论交联度。V. Bütün^[16-17]曾经报道过PDMAEMA间的季氨化反应, 实

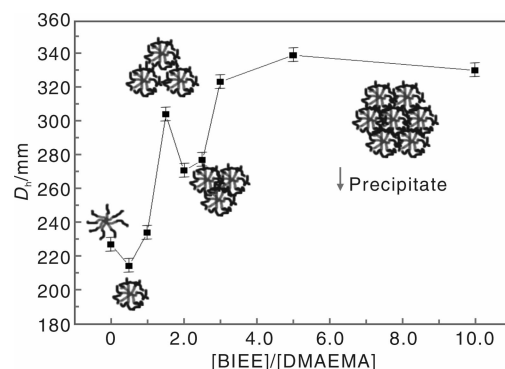


图2 $[BIEE]/[DMAEMA]$ 对SCL胶束流体力学直径的影响

Fig. 2 Effect of $[BIEE]/[DMAEMA]$ on hydrodynamic diameter (D_h) of SCL micelles

际的季氨化程度约为理论值的一半^[9]。

一方面, 增加BIEE的添加量可以增加DMAEMA的交联度; 另一方面, 过量的BIEE会导致胶束间的交联。由图2可知, 对于PtBA-*b*-PDMAEMA胶束的交联反应, $[BIEE]/[DMAEMA] = 0.5$ 是一个分界点, 交联剂添加量低于此比例, 易发生胶束内部的交联, 壳层的分子链收缩, 导致胶束粒径的降低; 而高于此比例, 则倾向于发生胶束间的交联, 胶束粒子由于交联作用相互聚集, 导致其尺寸的增加。在图2中还可以看到, 当 $[BIEE]/[DMAEMA] = 2.0$ 时, 胶束粒径反而出现了下降, 其 D_h 约为270 nm, 小于 $[BIEE]/[DMAEMA] = 1.75$ 时的304 nm。这可能是由于形成胶束间交联的初期, 胶束间距离较大, 比较松散; 当交联剂添加量继续增大, 在胶束间形成更多的交联点, 致使原先松散的胶束变得致密, 反而导致 D_h 下降。随后由于交联剂浓度的进一步提高, 更多的胶束聚集在一起, 使得粒子尺寸的增加。当 $[BIEE]/[DMAEMA] = 10.0$ 时, 可以观察到沉淀的出现。

图3是 $[BIEE]/[DMAEMA] = 0.5$ 交联后胶束溶液的TEM图像。可以看到, 球形胶束的直径在200 nm左右, 基本没有胶束间的交联。SCL胶束的尺寸分布较好, 但是比动态光散射测量的结果稍小, 原因可能是TEM制样过程中由于干燥导致粒径缩小。

图4是不同 $[BIEE]/[DMAEMA]$ 比例的SCL胶束的TEM图像。可以看到, 当 $[BIEE]/[DMAEMA] = 2.0$ 时, 胶束出现了聚集, 但密度比较低, 聚集体结构较松散; 当 $[BIEE]/[DMAEMA]$ 增大到10.0时, 由于交联密度增大, 更多的胶束粒子出现团聚, 且聚集更为紧密。

3.2 SCL胶束的稳定性

如上文所述, 我们采用化学交联反应对胶束进行固

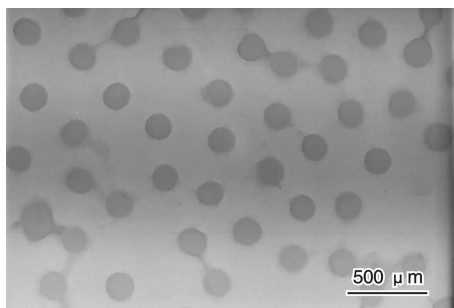


图 3 SCL 胶束的 TEM 图像 ($[BIEE]/[DMAEMA] = 0.5$)
Fig. 3 TEM micrograph of SCL micelles ($[BIEE]/[DMAEMA] = 0.5$)

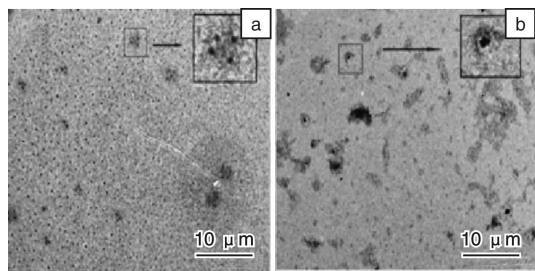


图 4 不同交联剂浓度制备的 SCL 胶束的 TEM 图像: (a) $[BIEE]/[DMAEMA] = 2.0$, (b) $[BIEE]/[DMAEMA] = 10.0$

Fig. 4 TEM micrographs of SCL micelles obtained at different concentrations of cross-linker: (a) $[BIEE]/[DMAEMA] = 2.0$ and (b) $[BIEE]/[DMAEMA] = 10.0$

定,得到了壳交联的胶束。为了测试 SCL 胶束的稳定性,我们在 SCL 胶束溶液和未交联胶束溶液中分别加入大量的 THF,测定其流体力学直径的变化,如表 1 所示。

表 1 通过加入 THF 确定 SCL 胶束的结构

Table 1 Table 1 Confirmation of SCL structure by adding THF

micelle	Before adding into THF	After adding into THF
Cross-linked/nm	236.7	289.6
Uncross-linked/nm	245.4	74.8

从表 1 中可以看出,向未交联的胶束溶液中加入大量 THF 后, D_h 从 245.4 nm 急剧降到了 74.8 nm。THF 是 PtBA 和 PDMAEMA 的共溶剂。如果没有壳交联发生或者交联不成功,加入大量 THF 后会导致胶束解体,转变独立的嵌段共聚物链。测得的流体力学直径 74.8 nm 与嵌段共聚物 PtBA-*b*-PDMAEMA 在 THF 溶剂中的流体力学直径 69.9 nm 十分吻合。而向 SCL 胶束溶液中加入 THF 后,胶束的 D_h 从 236.7 nm 增加到了 289.6 nm,胶束依旧存在,粒径的增大是由于胶束吸收溶剂而发生了溶胀。这表明壳结构成功的进行了交联, SCL 胶束也比较稳定。

3.3 SCL 胶束的响应性

PDMAEMA 具有温度和 pH 双重敏感性^[27]。其最低临界溶解温度(LCST)大约在 32 ~ 50 °C 之间,与分子量有关^[28]。在中性或者碱性条件下, PDMAEMA 均聚物在水中的溶解度很低。在 pH 低于 7.1 以下时, PDMAEMA 链段中的二甲胺基通过季铵化形成阳离子聚电解质,导致溶解度增加。在室温下, PDMAEMA 的酸度系数 pKa 约为 7.1^[29-30],鉴于 PDMAEMA 的这种特性,我们研究了 SCL 胶束的 pH 和温度响应行为。

图 5 是 PtBA-*b*-PDMAEMA 胶束的粒径在不同温度下的变化曲线,样品在每个测试温度上平衡 10 min。随着温度从 25 °C 到 65 °C,水逐渐变成了 PDMAEMA 嵌段的不良溶剂,原来伸展的 PDMAEMA 链发生收缩,导致胶束的 D_h 减小。当温度大于 55 °C 时, D_h 接近于一个常数(197 nm)。胶束的热敏感性是由于 PDMAEMA 嵌段与水分子之间氢键作用导致了亲水-疏水平衡的变化^[29]。从图中还可以看到,无论是壳交联胶束还是未交联的胶束,随着温度的升高和降低都表现出了可逆的收缩-伸展性。

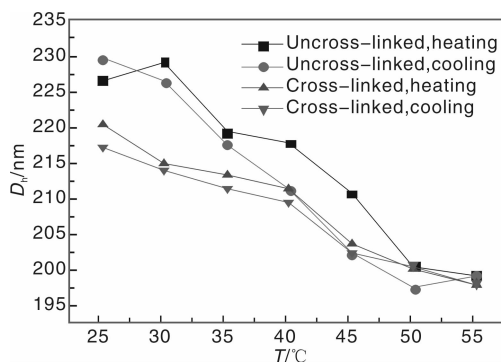


图 5 升温 and 降温中 SCL 胶束流体力学直径 D_h 对温度的依赖性(胶束在 1.0 mg/mL 溶液中获得)

Fig. 5 Temperature dependence of D_h of SCL micelles during heating and cooling (micelles obtained at 1.0 mg/mL aqueous solution)

图 6 为 SCL 胶束的 pH 响应行为。测试了胶束溶液浓度为 1.0 mg/mL 时的 D_h , 溶液的 pH 值用稀释的 NaOH 和 HCl 溶液来调节。在 pH 为 6.3 和 10.2 时, SCL 胶束表现出了可逆的转变。

在 pH 值较小的溶液中, SCL 胶束显示出较大的流体力学直径,这是由于 PDMAEMA 段中的二甲胺基通过季铵化形成阳离子聚电解质,导致溶解度增加;而当 pH 升高到 10.2 时,胺基团发生了质子化,导致其亲水性降低^[31-33]。随着 pH 的交替变化, SCL 胶束表现出了可逆的转变。因此,基于 SCL 胶束良好的温

度和 pH 的双重敏感特性, 我们相信利用固定胶束水溶性外壳的方法, 可以把 SCL 胶束作为药物缓释的一个很好的载体。

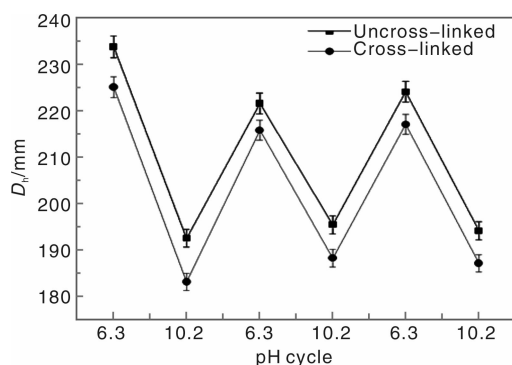


图6 SCL 胶束流体力学直径 D_h 对 pH 的依赖性 (胶束在 1.0 mg/mL 溶液中获得)

Fig. 6 pH dependence of D_h of SCL micelles (micelles obtained at 1.0 mg/mL aqueous solution)

4 结 论

(1) 利用原子转移自由基聚合 (ATRP) 合成了 PtBA-*b*-PDMAEMA 嵌段共聚物, 并制备了壳交联 (SCL) 胶束。

(2) 交联剂 BIEE 与 PDMAEMA 摩尔比对 SCL 胶束的结构和形态有影响。当交联剂添加量低于 $[BIEE]/[DMAEMA] = 0.5$ 时, 易发生胶束内部的交联; 而高于此比例, 则倾向于发生胶束间的交联。

(3) 随着温度从 25 °C 到 65 °C, 伸展的 PDMAEMA 链发生收缩, 导致胶束的 D_h 减小。当温度大于 55 °C 时, D_h 接近于一个常数。

(4) 在 pH 为 6.3 和 10.2 时, SCL 胶束表现出了可逆的转变。这为 PtBA-*b*-PDMAEMA SCL 壳交联胶束可作为一种智能的纳米载体, 应用于药物的控制释放提供了依据。

参考文献 References

- [1] Lowe A, McCormick C. Synthesis and Solution Properties of Zwitterionic Polymers[J]. *Chem Rev*, 2002 (102): 4 177 – 4 190.
- [2] Matyjaszewski K, Tsarevsky N. Nanostructured Functional Materials Prepared by Atom Transfer Radical Polymerization [J]. *Nature Chem*, 2009 (1): 276 – 288.
- [3] Riess G. Micellization of Block Copolymers[J]. *Prog Polym Sci*, 2003 (28): 1 107 – 1 170.
- [4] Rodriguez-Hernandez J, Chécot F, Gnanou Y, et al. Toward 'Smart' Nano-Objects by Self-Assembly of Block Copolymers in Solution [J]. *Prog Polym Sci*, 2005 (30): 691 – 724.
- [5] Jiang X, Zhang G, Narain R, et al. Covalently Stabilized Temperature and pH Responsive Four-Layer Nanoparticles Fabricated from Surface 'Clickable' Shell Cross-Linked Micelles [J]. *Soft Mater*, 2009 (5): 1 530 – 1 538.
- [6] Meng F, Zhong Z, Feijen J. Stimuli-Responsive Polymersomes for Programmed Drug Delivery [J]. *Biomacromolecules*, 2009 (10): 197 – 209.
- [7] Sakai K, Vamvakaki M, Smith E, et al. Adsorption Characteristics of Zwitterionic Diblock Copolymers at the Silica/Aqueous Solution interface [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2008 (317): 383 – 394.
- [8] Boyer C, Whittaker M, Chuah K, et al. Modulation of the Surface Charge on Polymer-Stabilized Gold Nanoparticles by the Application of an External Stimulus [J]. *Langmuir*, 2010 (26): 2 721 – 2 730.
- [9] Liu S, Weaver J, Tang Y, et al. Synthesis of Shell Cross-Linked Micelles with pH-Responsive Cores Using ABC Triblock Copolymers [J]. *Macromolecules*, 2002 (35): 6 121 – 6 131.
- [10] Remsen E, Thurmond II K, Wooley K. Solution and Surface Charge Properties of Shell Cross-Linked Knedel Nanoparticles [J]. *Macromolecules*, 1999 (32): 3 685.
- [11] Matsumoto K, Hirabayashi T, Harada T, et al. Synthesis of Shell Cross-Linked Block Copolymer Micelles with Poly (p-Styrenesulfonic Acid) in the Micelle Core [J]. *Macromolecules*, 2005 (38): 9 957 – 9 962.
- [12] Jiang X, Zhang G, Narain R, et al. Fabrication of Two Types of Shell-Cross-Linked Micelles with "Inverted" Structures in Aqueous Solution from Schizophrenic Water-Soluble ABC Triblock Copolymer via Click Chemistry [J]. *Langmuir*, 2009 (25): 2 046 – 2 054.
- [13] Smith A, Xu X, Abell T, et al. Tuning Nanostructure Morphology and Gold Nanoparticle "Locking" of Multi-Responsive Amphiphilic Diblock Copolymers [J]. *Macromolecules*, 2009 (42): 2 958 – 2 964.
- [14] Xu B, Yuan J, Ding T, et al. Amphiphilic Biodegradable Poly (ϵ -Caprolactone)-Poly (Ethylene Glycol)-Poly (ϵ -Caprolactone) Triblock Copolymers; Synthesis, Characterization and Their Use as Drug Carriers for Folic Acid [J]. *Polym Bull*, 2010 (64): 537 – 551.
- [15] Yuk S, Cho S, Lee S. pH/Temperature-Responsive Polymer Composed of Poly((N, N-Dimethylamino) Ethyl Methacrylate-co-Ethylacrylamide) [J]. *Macromolecules*, 1997 (30): 6 856 – 6 859.
- [16] Butun V, Lowe A, Billingham N, et al. Synthesis of Zwitterionic Shell Cross-Linked Micelles [J]. *J Am Chem Soc*, 1999 (121): 4 288 – 4 289.
- [17] Butun V, Wang X, de Paz Banez M, et al. Synthesis of Shell Cross-Linked Micelles at High Solids in Aqueous Media [J]. *Macromolecules*, 2000 (33): 1 – 3.
- [18] Qu T, Wang A, Yuan J, et al. Preparation of an Amphiphilic

- Triblock Copolymer with pH-and Thermo-Responsiveness and Self-Assembled Micelles Applied to Drug Release[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2009 (336): 865–871.
- [19] Chang C, Wei H, Feng J. Temperature and pH Double Responsive Hybrid Cross-Linked Micelles Based on P(NIPAAm-co-MPMA)-b-P(DEA): RAFT Synthesis and “Schizophrenic” Micellization[J]. *Macromolecules*, 2009 (42): 4 838–4 844.
- [20] Jiang X, Liu S, Narain R. Degradable Thermoresponsive Core Cross-Linked Micelles: Fabrication, Surface Functionalization, and Biorecognition[J]. *Langmuir*, 2009 (23): 13 344–13 350.
- [21] Zhang Z, Liu G, Bell S. Synthesis of Poly(Solketal Methacrylate)-Block-Poly(2-(Dimethylamino) Ethyl Methacrylate) and Preparation of Nanospheres with Cross-Linked Shells[J]. *Macromolecules*, 2000 (33): 7 877–7 883.
- [22] Read E, Armes S. Recent Advances in Shell Cross-Linked Micelles[J]. *Chem Commun*, 2007 (2007): 3 021–3 035.
- [23] Büttin V, Billingham N, Armes S. Unusual Aggregation Behavior of a Novel Tertiary Amine Methacrylate-Based Diblock Copolymer: Formation of Micelles and Reverse Micelles in Aqueous Solution[J]. *J Am Chem Soc*, 1998(120): 11 818–11 819.
- [24] Schmidt V, Borsali R, Giacomelli C. Aggregation of a Versatile Triblock Copolymer into pH-Responsive Cross-Linkable Nanostructures in Both Organic and Aqueous Media[J]. *Langmuir*, 2009 (25): 13 361–13 367.
- [25] Njikang G, Han D, Wang J, et al. ABC Triblock Copolymer Micelle-Like Aggregates in Selective Solvents for A and C[J]. *Macromolecules*, 2008(41): 9 727–9 735.
- [26] Zhang X, Ai C, Ma J, et al. Synthesis of Zwitterionic Shell Cross-Linked Micelles with pH-Dependent Hydrophilicity[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2011(356): 24–30.
- [27] Smith A, Xu X, McCormick C. Stimuli-Responsive Amphiphilic (co) Polymers via RAFT Polymerization[J]. *Prog Polym Sci*, 2010(35): 45–93.
- [28] Smith A, Xuewei X, Kirkland-York S, et al. “Schizophrenic” Self-Assembly of Block Copolymers Synthesized via Aqueous RAFT Polymerization: From Micelles to Vesicles[J]. *Macromolecules*, 2010(43): 1 210–1 217.
- [29] Chen W, Meng F, Cheng R, et al. pH-Sensitive Degradable Polymersomes for Triggered Release of Anticancer Drugs: A Comparative Study with Micelles[J]. *J Controlled Release*, 2010 (142): 40–46.
- [30] Wan S, Jiang M, Zhang G. Dual Temperature-and pH-Dependent Self-Assembly of Cellulose-Based Copolymer with a Pair of Complementary Grafts[J]. *Macromolecules*, 2007 (40): 5 552–5 558.
- [31] Liu X, Ni P, He J, et al. M. Synthesis and Micellization of pH/Temperature-Responsive Double-Hydrophilic Diblock Copolymers Polyphosphoester-Block-Poly[2-(Dimethylamino) Ethyl Methacrylate] Prepared via ROP and ATRP[J]. *Macromolecules*, 2010(43): 4 771–4 781.
- [32] Sugihara S, Armes S, Lewis A. One-Pot Synthesis of Biomimetic Shell Cross-Linked Micelles and Nanocages by ATRP in Alcohol/Water Mixtures[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2010 (49): 3 500–3 503.
- [33] Xu L, Zhu Z, Borisov O, et al. pH-Triggered Block Copolymer Micelle-to-Micelle Phase Transition[J]. *Phys Rev Lett*, 2009 (103): 118 301–118 304.

日本开发出新型磁贴能有效杀死癌细胞

据日本物质和材料研究机构报道称,他们开发出一种利用热量和化疗药物同时攻击癌细胞的磁贴。在实验中,这种磁贴成功地诱导上皮性恶性肿瘤细胞高效凋亡。鳞状细胞癌属于上皮性恶性肿瘤的一种,可发生于较多的组织和器官,90%以上的食道癌、80%以上的宫颈癌和30%以上的肺癌属于鳞状细胞癌。目前治疗这种癌症主要依靠手术、放疗和化疗。近年来,利用癌细胞比正常细胞对加热更脆弱的特性,通过加热来杀灭癌细胞的肿瘤热疗法受到广泛关注。但迄今为止,化疗和热疗只能分别使用,很难实现同一时间、同一病灶的精密控制。

物质和材料研究机构的研究人员用温度敏感型高分子、磁性纳米粒子和化疗药物,制作出直径约500 nm的纤维,然后用这种纤维制成能直接贴于患部的网格状薄贴片。向抗癌贴施加磁场后纤维会发热,其中的温度敏感型高分子发生收缩,从而释放出化疗药物。

研究小组发现,将这种磁贴放在皮肤癌的培养细胞上,每天施加磁场5 min,两天后癌细胞只剩下19%。而单独使用化疗药物或加热,则癌细胞分别剩下26%和69%。

(来源:中国科技网)