

# 谷胱甘肽响应型两亲性聚合物的合成及抗癌药物控释研究

张海亮<sup>1,3</sup>, 曾贤伍<sup>2</sup>, 袁建超<sup>3\*</sup>

(1. 兰州石化职业技术学院石油化学工程学院, 甘肃 兰州 730060;

2. 甘肃省肿瘤医院, 甘肃医学科学院核医学科, 甘肃 兰州 730050;

3. 西北师范大学化学化工学院, 甘肃省高分子材料重点实验室, 甘肃 兰州 730070)

**摘要:**通过RAFT聚合方法制备含有二硫键的谷胱甘肽(GSH)响应型两亲性嵌段共聚物P(RhB-SS-MA)-PEG-PPBA,其在水性介质中自组装形成“核-壳”结构的纳米胶束,抗癌药物阿霉素(DOX)包裹在胶束的疏水性核中形成DOX@P(RhB-SS-MA)-PEG-PPBA纳米药物载体。利用<sup>1</sup>H-NMR、TEM、芘荧光探针、UV-Vis等对聚合物及纳米胶束的结构、形貌、GSH刺激响应性等进行表征和分析,并对载药胶束的细胞内药物递送性能进行研究。结果表明,聚合物胶束外观形貌呈球形,平均粒径约50 nm,临界胶束浓度较低;载药胶束能有效地将DOX递送至B16F10鼠源黑色素瘤细胞的细胞核,且对模拟的肿瘤组织高水平GSH具有较高敏感性,在pH 7.4、10 mmol/L GSH环境下,24 h内DOX的累积释放率达到73.6%。

**关键词:**谷胱甘肽响应;两亲性聚合物;纳米胶束;阿霉素;控制释放

中图分类号:O632

文献标志码:A

文章编号:0253-4320(2021)10-0113-05

DOI:10.16606/j.cnki.issn 0253-4320.2021.10.023

## Synthesis of GSH-responsive amphiphilic polymer and application in controlled release of anticancer drugs

ZHANG Hai-liang<sup>1,3</sup>, ZENG Xian-wu<sup>2</sup>, YUAN Jian-chao<sup>3\*</sup>

(1.School of Petrochemical Engineering, Lanzhou Petrochemical Polytechnic, Lanzhou 730060, China;

2.Department of Nuclear Medicine, Gansu Provincial Academic Institute for Medical Research, Gansu Provincial

Cancer Hospital, Lanzhou 730050, China; 3.Key Laboratory of Polymer Materials of Gansu Province,

College of Chemistry and Chemical Engineering, Northwest Normal University, Lanzhou 730070, China)

**Abstract:**A glutathione (GSH)-responsive amphiphilic block copolymer P(RhB-SS-MA)-PEG-PPBA is prepared via RAFT polymerization method, which self-assembles in aqueous medium to form “core-shell” nano micelles. Adriamycin (DOX), a kind of anticancer drug, is wrapped in the hydrophobic core of the micellar to form DOX@P(RhB-SS-MA)-PEG-PPBA nano-drug carrier.<sup>1</sup>H-NMR, TEM, pyrene fluorescent probe and UV-Vis are utilized to characterize and analyze the structure, morphology and GSH stimulation response of both the polymer and the nano micelles. The intracellular drug delivery performance of the drug-carrying micelles is also studied. Results show that the polymer micelles present a low critical micelle concentration and spherical morphology with an average particle size of about 50 nm. The drug-carrying micelles can effectively deliver DOX to the nucleus of B16F10 murine melanoma cells and are highly sensitive to the high level of GSH of the simulated tumor microenvironment. The cumulative release rate of DOX reaches 73.6% within 24 hours under an environment with a pH of 7.4 and 10 mmol·L<sup>-1</sup> of GSH.

**Key words:** glutathione-responsive; amphiphilic polymer; nano micelle; adriamycin; controlled release

癌症已成为人类健康的第一杀手,目前,使用细胞毒性药物杀死癌细胞的化疗仍然是治疗癌症的主要方法<sup>[1]</sup>。由于多数化疗药物具有水溶性差、靶向特异性不强、对正常生理组织毒副作用强等缺点,极大地限制了治疗效果<sup>[2-3]</sup>。因此,开发能够在特定控制条件下释放药物的药物递送系统是改善化疗缺陷、提高疗效的理想选择<sup>[4-5]</sup>。

肿瘤组织微环境具有弱酸性(pH 5.0~6.5)<sup>[6]</sup>、高水平活性氧(ROS)<sup>[7]</sup>、高水平还原性谷胱甘肽(GSH)<sup>[8]</sup>等多种特性。近年来,一系列针对肿瘤微环境的刺激响应型药物递送系统广泛应用于抗癌领域。其中,两亲性聚合物自组装形成的具有“核-壳”结构的纳米胶束是被广泛使用的药物载体<sup>[9]</sup>,其可极大地改善药物分子在水中的溶出,延长体内

收稿日期:2020-11-24;修回日期:2021-08-06

基金项目:国家自然科学基金资助项目(21364011,20964003);甘肃省自然科学基金资助项目(20JR5RA158)

作者简介:张海亮(1986-),男,硕士,讲师,研究方向为刺激响应型高分子材料,402204961@qq.com;袁建超(1964-),男,博士,教授,研究方向为靶向抗肿瘤高分子药物、生物高分子材料,通讯联系人,jianchaoyuan@nwnu.edu.cn。

循环时间<sup>[10]</sup>。通过在聚合物链段内插入酸不稳定键(如缩醛键<sup>[11]</sup>、硼酸酯键<sup>[12]</sup>、二硫键<sup>[13]</sup>等,可分别构建出对肿瘤部位的酸性 pH 环境、高水平 ROS 和高水平 GSH 做出响应,从而释放药物的纳米载药颗粒。此外,常在递送系统中增添主动靶向物质如苯硼酸(PBA)<sup>[14]</sup>、叶酸(FA)<sup>[15]</sup>等,通过特异性识别癌细胞表面的靶向受体,实现药物的精准递送。

笔者通过可逆加成-断裂链转移聚合法(RAFT 聚合法)制备了以二硫键连接的 GSH 响应型两亲性嵌段共聚物:聚(罗丹明 B-SS-甲基丙烯酸酯)-聚

乙二醇-聚苯硼酸(简称为 P(RhB-SS-MA)-PEG-PPBA)<sup>[16]</sup>。该聚合物可在水相中自组装形成“核-壳”结构的纳米胶束,其中强疏水性的罗丹明 B(RhB)构成胶束的内核,聚乙二醇(PEG)构成亲水性外壳,苯硼酸(PBA)作为肿瘤靶向配体<sup>[17]</sup>;同时,抗癌药物阿霉素(DOX)包裹在胶束的疏水性核中,形成 DOX@P(RhB-SS-MA)-PEG-PPBA 纳米药物载体。载体经主动靶向作用进入癌细胞,二硫键在癌细胞高水平 GSH 的作用下断裂为巯基<sup>[18]</sup>,从而释放出 DOX,实现抗癌药物的精准可控释放,其机理如图 1 所示。

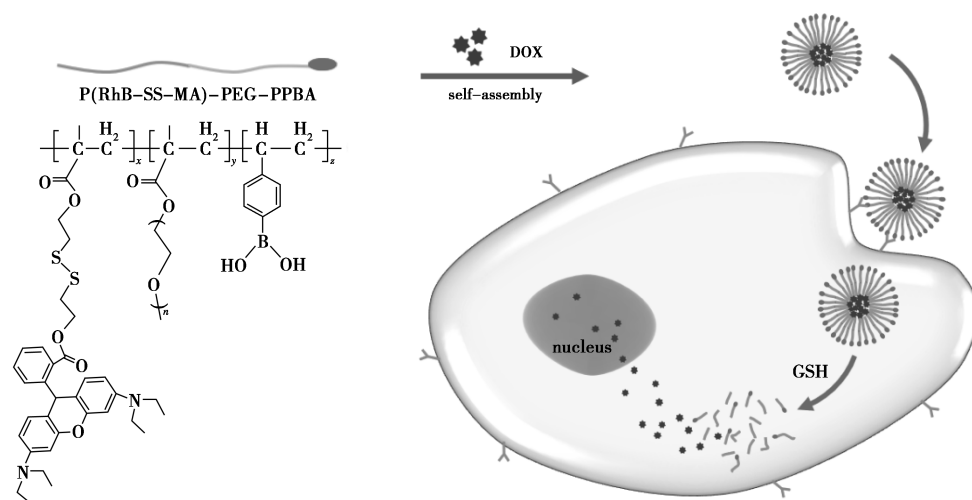


图 1 DOX@P(RhB-SS-MA)-PEG-PPBA 载药胶束的形成和癌细胞中药物释放机理

## 1 实验部分

### 1.1 试剂与仪器

聚乙二醇甲基丙烯酸甲酯(PEG, 400 g/mol)、罗丹明 B(RhB, 99%)、4-乙烯基苯硼酸(PBA, 96%)、甲基丙烯酰氯(95%)、双(2-羟乙基)二硫化物(98%)、盐酸阿霉素(DOX·HCl, 98%)、*N,N*-二环己基碳二亚胺(DCC, 99%)、4-二甲基氨基吡啶(DMAP, 99%)、2-(十二烷基三硫代碳酸酯基)-2-甲基丙酸(RAFT 试剂, 98%)、偶氮二异丁腈(AIBN, 99%)、谷胱甘肽(GSH)、苾(97%),上海阿拉丁生化技术有限公司生产;其他常用试剂均由天津市化学试剂二厂生产;B16F10 鼠源黑色素瘤细胞,中国医学研究院药物研究所生产;DMEM 培养基、胎牛血清, Sigma-Aldrichmem 公司生产。

Mercuryplus-400 型核磁共振仪(NMR),美国 Varian 公司生产;F97Pro 型荧光分光光度计,上海棱光技术有限公司生产;JEM-2100F 型透射电子显微镜(TEM),美国 FEI 公司生产;OLYMPUS IX71 型

倒置荧光显微镜,日本奥林巴斯公司生产;DUV-3700 紫外-可见分光光度计(UV-Vis),日本岛津公司生产<sup>[19]</sup>。

### 1.2 两亲性聚合物 P(RhB-SS-MA)-PEG-PBA 的合成

冰浴条件下,向双(2-羟乙基)二硫化物(3.08 g, 20 mmol)的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液中逐滴加入 3 mL 三乙胺,再将 2 mL 甲基丙烯酰氯的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液逐滴缓慢加入其中,搅拌反应 12 h。粗产物利用柱色谱法纯化,得到产物 SS-MA。随后将 SS-MA(0.66 g, 3 mmol)、罗丹明 B(1.44 g, 3 mmol)、DCC(0.62 g, 3 mmol)和 DMAP(0.2 g)混合溶入适量 CHCl<sub>3</sub> 中,室温下搅拌反应 24 h。然后利用柱色谱法纯化,得到单体 RhB-SS-MA。

在 Schlenk 瓶中加入 RhB-SS-MA(0.33 g)、AIBN(0.015 g)、RAFT 试剂(0.015 g),用 3 mL DMSO 溶解,氮气脱气 10 min 后置于 70℃ 恒温油浴中搅拌反应 24 h,混合物经透析后(MWCO 3000 透析袋),即得到固体状产物 P(RhB-SS-MA)。将

P(RhB-SS-MA) (0.24 g)、PEG (0.24 g)、AIBN (0.015 g) 置于 Schlenk 瓶中,用 3 mL DMSO 溶解,氮气脱气 10 min 后置于 70℃ 恒温油浴中继续搅拌反应 24 h,混合物经透析后得到产物 P(RhB-SS-MA)-PEG。再将 P(RhB-SS-MA)-PEG (0.50 g)、

4-乙烯基苯硼酸 (0.20 g)、AIBN (0.015 g) 置于 Schlenk 瓶中,用 3 mL DMSO 溶解,氮气脱气 10 min 后置于 70℃ 恒温油浴中继续搅拌反应 24 h,混合物经透析后得到产物 P(RhB-SS-MA)-PEG-PPBA。具体的合成路线如图 2 所示。

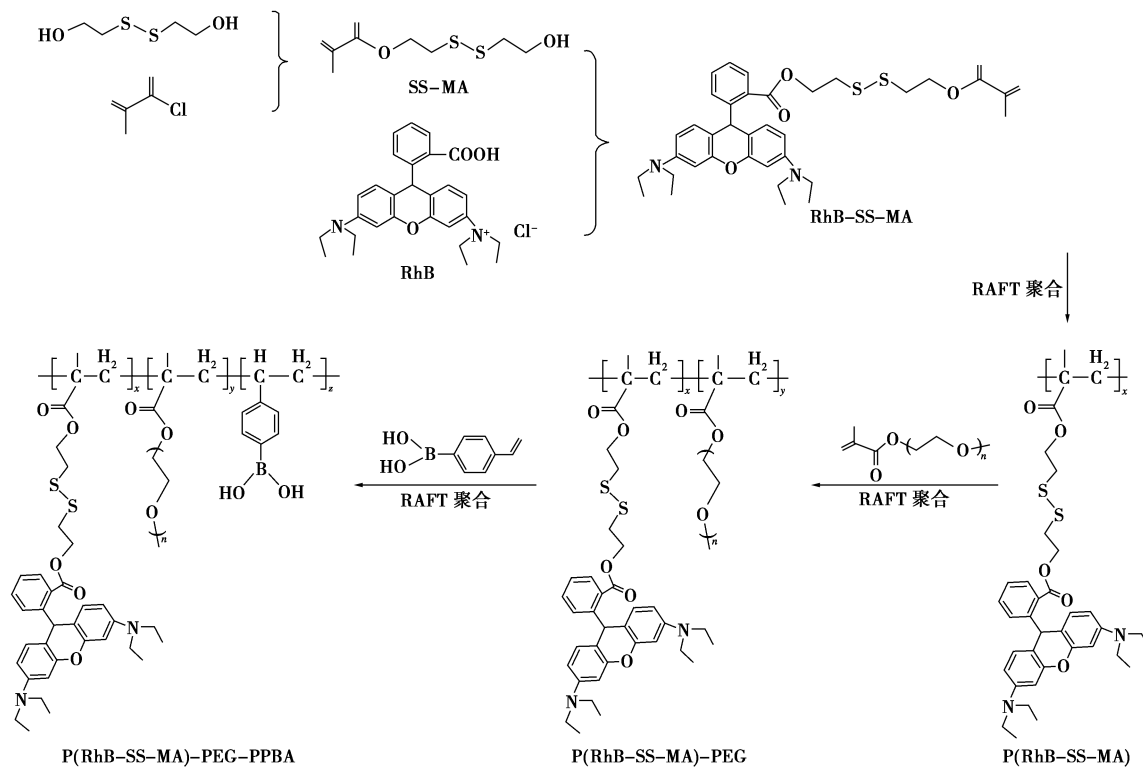


图2 两亲性聚合物 P(RhB-SS-MA)-PEG-PPBA 的合成路线

### 1.3 表征与测试

#### 1.3.1 样品 $^1\text{H}$ NMR 表征

以氘代 DMSO 为溶剂,利用核磁共振仪测定产物的  $^1\text{H}$ NMR 谱,测试温度为室温。

#### 1.3.2 胶束形貌、尺寸和 CMC 测定

将 10 mg P(RhB-SS-MA)-PEG-PPBA 溶解在 2 mL DMSO 中,并滴加到 9 mL 水中,搅拌 24 h 后,透析除去 DMSO,得到胶束水溶液。取少量溶液滴在铜网上,待溶液完全挥发后,用透射电子显微镜 (TEM) 观察胶束形貌和尺寸。根据文献[20],采用芘荧光探针测定胶束的临界胶束浓度 (CMC)。在 10 mL 容量瓶中加入 1 mL 芘的丙酮溶液 ( $6 \times 10^{-6}$  mol/L),置于黑暗中 24 h 待丙酮完全挥发,然后在上述容量瓶中加入不同浓度的聚合物胶束溶液,超声 30 min,黑暗中再放置 24 h。利用荧光分光光度计在 300~350 nm 处扫描样品溶液的激发光谱(发射波长为 373 nm)。通过芘的荧光强度比 ( $I_{339}/I_{336}$ ) 与聚合物质量浓度对数作图,得到临界胶束浓

度 (CMC)。

#### 1.3.3 载药胶束的体外药物释放研究

将 10 mg P(RhB-SS-MA)-PEG-PPBA 和 3 mg DOX·HCl 溶于 2 mL DMSO 中,再加入 4~5 滴三乙胺,将此混合物滴加到 10 mL 去离子水中,室温下避光搅拌 24 h,即得到载药胶束 DOX@P(RhB-SS-MA)-PEG-PPBA。经透析处理后,利用 UV-Vis 测量 485 nm 的吸光度,并通过标准曲线法计算胶束的载药率:

$$\text{载药率}(\%) = \frac{\text{负载到胶束中 DOX 的质量}}{\text{载药胶束的总质量}} \times 100\%$$

将载药胶束分别置于 2 种磷酸盐缓冲溶液 (PBS) 中进行透析:① pH 7.4, 无 GSH;② pH 7.4, 10 mmol/L GSH。当透析达到预定时长 (1、2、4、8、12、24 h) 时取出外部的透析液 2 mL,并向透析环境中补加 2 mL 的新鲜缓冲溶液①或②。通过紫外光谱法测定 DOX 的释放量。

#### 1.3.4 载药胶束的细胞内化及成像研究

根据文献[20],B16F10 细胞接种于 96 孔板,每

孔  $5 \times 10^3$  个细胞, 孵育 24 h (37°C、CO<sub>2</sub> 体积分数为 5%)。然后去除培养基, 将 DOX·HCl 和 DOX@P(RhB-SS-MA)-PEG-PPBA (DOX·HCl 质量浓度为 30 μg/mL) 加入到不同的孔中, 分别孵育 4 h 和 12 h。再次去除培养基, 加入细胞核染料 Hoechst 33342 进行处理, 用荧光显微镜观察并拍照。

## 2 结果与讨论

### 2.1 聚合物 P(RhB-SS-MA)-PEG-PPBA 的核磁共振氢谱表征

聚合物 P(RhB-SS-MA)-PEG-PPBA 的 <sup>1</sup>H NMR 谱如图 3 所示。其中, δ 分别在 8.25、8.11、7.90、7.83、6.98、6.97、6.95 ppm 处出现 RhB 芳环上氢的吸收峰, δ 分别在 7.50、7.05 ppm 处出现 PBA 芳环上氢的吸收峰, δ 在 3.50~3.76 ppm 处出现 PEG 亚甲基上氢的吸收峰。<sup>1</sup>H NMR 谱表征结果表明, 成功合成了 P(RhB-SS-MA)-PEG-PPBA 两亲性聚合物。

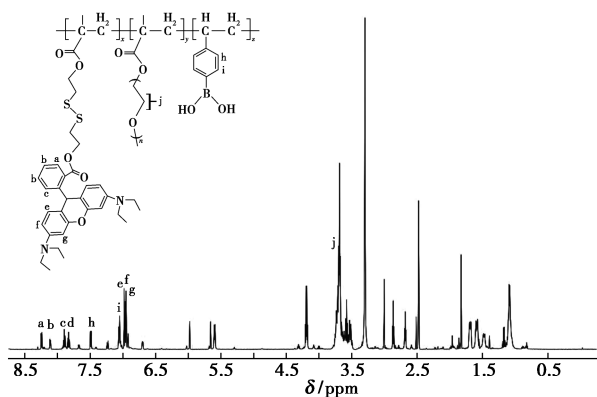
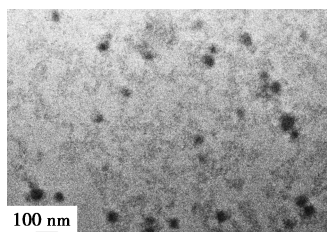


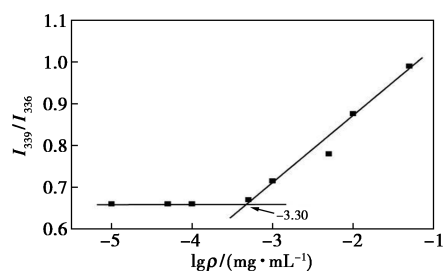
图 3 P(RhB-SS-MA)-PEG-PPBA 的 <sup>1</sup>H NMR 谱图

### 2.2 聚合物纳米胶束的形貌、粒径及 CMC 分析

P(RhB-SS-MA)-PEG-PPBA 胶束的 TEM 图及其苾激发光谱的强度比  $I_{339}/I_{336}$  与  $\lg \rho$  的函数图如图 4 所示。由图 4(a) 中可以看出, 该胶束外观形貌呈球形, 其平均粒径约 50 nm, 可以有效避免网状内皮系统的不良清除, 延长胶束在血液中的循环时间。由图 4(b) 中可以看出, 胶束的临界胶束浓度



(a) TEM 图



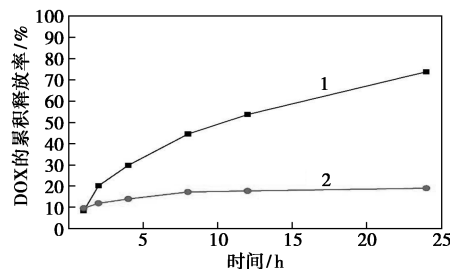
(b)  $I_{339}/I_{336}$  与  $\lg \rho$  的函数图

图 4 P(RhB-SS-MA)-PEG-PPBA 胶束的 TEM 图及其苾激发光谱的强度比  $I_{339}/I_{336}$  与  $\lg \rho$  的函数图

(CMC) 为  $3.30 \times 10^{-4}$  mg/mL, CMC 值较低, 说明实验所得两亲性聚合物容易形成胶束, 适合用作纳米药物载体。

### 2.3 载药胶束的体外药物释放性能分析

经公式计算, 载药胶束 DOX@P(RhB-SS-MA)-PEG-PPBA 对阿霉素的载药率为 19.3%。正常组织 (pH 7.4) 中 GSH 的浓度约 2~20 μmol/L, 几乎可忽略不计; 但在肿瘤组织中 GSH 的浓度可高达 10 mmol/L。载药胶束 DOX@P(RhB-SS-MA)-PEG-PPBA 在无 GSH 和高水平 GSH 下的药物体外释放曲线如图 5 所示。由图 5 中可以看出, 在 pH 7.4、无 GSH 的溶液中, DOX 的释放速率非常缓慢; 而在 pH 7.4、10 mmol/L GSH 的溶液中, DOX 的释放明显加快, 24 h 内 DOX 的累积释放率达到 73.6%。说明载药胶束 DOX@P(RhB-SS-MA)-PEG-PPBA 对高水平 GSH 具有很好的敏感性, 主要是二硫键在高水平 GSH 的作用下快速断裂从而使胶束分解, 实现了 DOX 的智能可控释放; 同时, 该载药胶束在正常血液循环中的稳定性较好, DOX 泄露少, 体现出聚合物 P(RhB-SS-MA)-PEG-PPBA 作为药物载体的优势。



1—pH 7.4, 无 GSH; 2—pH 7.4, 10 mmol/L GSH

图 5 DOX@P(RhB-SS-MA)-PEG-PPBA 的药物体外释放曲线

### 2.4 载药胶束的细胞内化分析

DOX 治疗癌症的主要途径是破坏癌细胞 DNA

进而导致细胞凋亡,因而纳米药物能否进入细胞核对于肿瘤治疗至关重要。DOX 和 DOX@P(RhB-SS-MA)-PEG-PPBA 孵育 B16F10 细胞 4 h 和 12 h 后的荧光图像如图 6 所示。由图 6 中可以看出,培养 4 h 后,相比于 Free DOX 组,DOX@P(RhB-SS-MA)-PEG-PPBA 组 B16F10 细胞的细胞核仅出现微弱的 DOX 荧光。这是由于 DOX@P(RhB-SS-MA)-PEG-PPBA 胶束内吞进入细胞、胶束解体并释放 DOX 需要较长时间<sup>[21]</sup>;培养 12 h 后,细胞核中 DOX 的荧光明显增强,这是由于包裹在胶束中的 DOX 随着时间的延长释放量增加所致。结果表明,P(RhB-SS-MA)-PEG-PPBA 胶束能有效包裹 DOX 并将其传递至细胞核,在肿瘤细胞高水平 GSH 环境下释放 DOX。

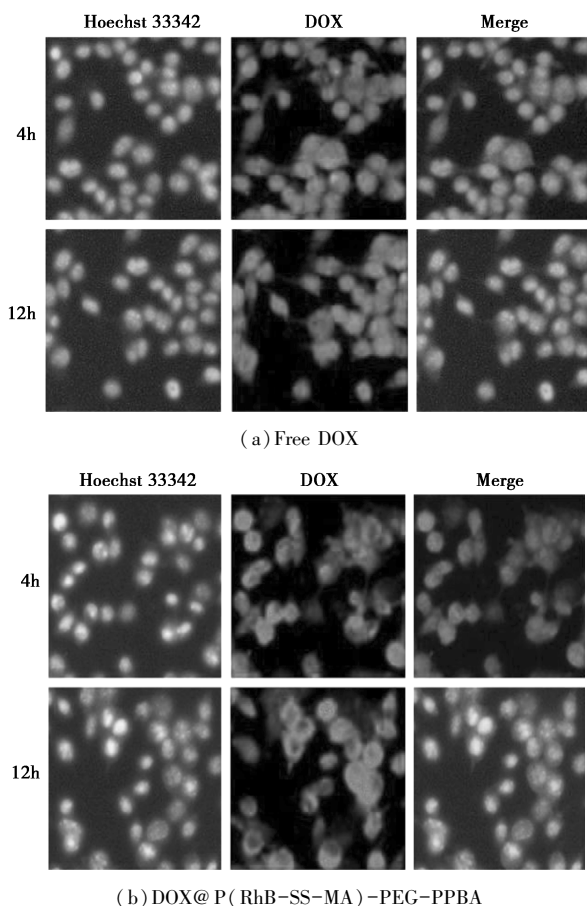


图 6 样品的 B16F10 细胞荧光图像

### 3 结论

成功合成了一种两亲性聚合物 P(RhB-SS-MA)-PEG-PPBA, 可在水相介质中自组装形成“核-壳”结构的纳米胶束(平均粒径约 50 nm), 从而负载抗癌药物 DOX, 形成稳定的纳米药物载体 DOX@P(RhB-SS-MA)-PEG-PPBA。该药物载体

在正常血液循环中的稳定性较好,其结构中的二硫键可在癌细胞高水平 GSH 的作用下断裂,导致胶束解离,从而有效地将 DOX 释放到癌细胞中。实验结果表明,该药物载体能有效地将 DOX 递送至 B16F10 细胞的细胞核。体外药物释放实验中,载体在 pH 7.4、10 mmol/L GSH 的环境下,24 h 内 DOX 的累积释放率达到 73.6%。因此,P(RhB-SS-MA)-PEG-PPBA 作为抗癌药物载体具有潜在的应用前景。

### 参考文献

- [1] Peng L C, Zeng X W, Qi Q Q, *et al.* Sialic acid-targeted drug delivery and imaging system for pH- and glutathione-triggered multiple anticancer drug release and enhanced oxidative stress [J]. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, 2020, 35(3): 254-269.
- [2] Noh J, Jung E, Lee J, *et al.* Engineered polymeric micelles for combinational oxidation anticancer therapy through concurrent HO-1 inhibition and ROS generation [J]. *Biomacromolecules*, 2019, 20(2): 1109-1117.
- [3] Yoo W, Yoo D, Hong E, *et al.* Acid-activatable oxidative stress-inducing polysaccharide nanoparticles for anticancer therapy [J]. *Journal of Controlled Release*, 2018, 269: 235-244.
- [4] Dai S L, Wooram P, Sin-jung P, *et al.* Multifunctional tumor pH-sensitive self-assembled nanoparticles for bimodal imaging and treatment of resistant heterogeneous tumors [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2014, 136(15): 5647-5655.
- [5] Dan L, Zhao M T, Yu Q G, *et al.* A bio-inspired rod-shaped nanoplateform for strongly infecting tumor cells and enhancing the delivery efficiency of anticancer drugs [J]. *Advanced Functional Materials*, 2016, 26(1): 66-79.
- [6] Mura S, Couvreur P, Nicolas J. Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery [J]. *Nature Materials*, 2013, 12: 991-1003.
- [7] D'Autreaux B, Toledano M B. ROS as signalling molecules: Mechanisms that generate specificity in ROS homeostasis [J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2007, 8(10): 813-24.
- [8] Han E, Kwon B, Yoo D, *et al.* Dual stimuli-activatable oxidative stress amplifying agent as a hybrid anticancer prodrug [J]. *Bioconjugate Chemistry*, 2017, 28(4): 968-978.
- [9] Ferhan A R, Kim D H. Nanoparticle polymer composites on solid substrates for plasmonic sensing applications [J]. *Nano Today*, 2016, 11(4): 415-434.
- [10] Wang J, Mao W, Lock L L, *et al.* The role of micelle size in tumor accumulation, penetration, and treatment [J]. *ACS Nano*, 2015, (9): 7195-7206.
- [11] Bachelder E, Beaudette T, Broaders K, *et al.* Acetal-derivatized dextran: An acid-responsive biodegradable material for therapeutic applications [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2008, 130(32): 10494-10495.

(下转第 122 页)

### 3 结论

合成了以 GO 为载体、吡啶碱性离子液体为催化中心的负载型碱性离子液体 GO-[SPy]OH。通过正交实验对酯交换反应条件进行优化,在 EC 和 MeOH 的摩尔比为 1:12、反应温度为 90℃、反应时间为 3 h、催化剂质量为 0.05 g 条件下,催化剂 GO-[SPy]OH 表现出优良的催化性能:EC 转化率为 92%,DMC 选择性为 100%。催化剂至少可重复使用 4 次。

### 参考文献

- [1] Pyrlík A, Hoelderich W F, Müller K, *et al.* Dimethyl carbonate via transesterification of propylene carbonate with methanol over ion exchange resins[J]. *Applied Catalysis B: Environmental*, 2012, 125: 486-491.
- [2] Xu J, Long K Z, Chen T, *et al.* Mesostructured graphitic carbon nitride as a new base catalyst for the efficient synthesis of dimethyl carbonate by transesterification [J]. *Catalysis Science & Technology*, 2013, 3: 3192-3199.
- [3] Tundo P, Musolino M, Aricò F. The reactions of dimethyl carbonate and its derivatives[J]. *Green Chemistry*, 2018, 20(1): 28-85.
- [4] 王良龙. 酯交换法合成碳酸二甲酯工艺技术的研究[D]. 上海: 上海师范大学, 2017.
- [5] 廖云辉, 李枫, 代鑫, 等. 以 Ca-M-Al (M=Mg, La, Ce, Y) 层状双氢氧化物为前驱体的固体碱用于酯交换合成碳酸二甲酯[J]. *催化学报*, 2017, 38(11): 1860-1869.
- [6] Kumar P, Kaur R, Verma S, *et al.* The preparation and efficacy of SrO/CeO<sub>2</sub> catalysts for the production of dimethyl carbonate by transesterification of ethylene carbonate[J]. *Fuel*, 2018, 220: 706-716.
- [7] Kumar N, Srivastava V C. Dimethyl carbonate synthesis via transesterification of propylene carbonate using an efficient reduced graphene oxide-supported ZnO nanocatalyst [J]. *Energy & Fuels*, 2020, 34(6): 7455-7464.
- [8] Lee K H, Lee S, Shin D, *et al.* Dimethyl carbonate synthesis via transesterification of ethylene carbonate and methanol using ionic liquid catalysts immobilized on mesoporous cellular foams[J]. *Research on Chemical Intermediates*, 2016, 42(S11): 109-121.
- [9] Xue B, Wu J, Liu N, *et al.* Facile immobilization of base ionic liquids onto graphene oxide in water at room temperature as heterogeneous catalysts for transesterification[J]. *Molecular Catalysis*, 2016, 428: 1-8.
- [10] Xu J, Wu H T, Ma C M, *et al.* Ionic liquid immobilized on mesoporous silica foam as an efficient heterogeneous catalyst for the synthesis of dimethyl carbonate via transesterification[J]. *Applied Catalysis A: General*, 2013, 464-465: 357-363.
- [11] Wang J Q, Sun J, Cheng W G, *et al.* Synthesis of dimethyl carbonate catalyzed by carboxylic functionalized imidazolium salt via transesterification reaction[J]. *Catalysis Science & Technology*, 2012, 2: 600-605.
- [12] 张爱华, 张玉军, 肖志红, 等. 吡啶丁烷磺酸硫酸氢盐离子液体催化制备生物柴油[J]. *石油化工*, 2009, 38(4): 389-393.
- [13] 刘红来, 侯震山, 刘远凤, 等. 吡啶季铵盐离子液体催化环氧丙烷与 CO<sub>2</sub> 的反应[J]. *天然气化工*, 2011, 36(2): 17-18.
- [14] Xue B, Liang X, Liu N, *et al.* An amphiphilic graphene oxide-based triphase catalyst for highly efficient synthesis of benzyl esters[J]. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2018, 538: 534-541.
- [15] 杜晨辉, 周宇辰, 张卫红, 等. 磁性氧化石墨烯负载离子液体催化碳酸二甲酯的合成[J]. *现代化工*, 2019, 39(9): 141-146.
- [16] Xu J, Xu M, Wu J, *et al.* Graphene oxide immobilized with ionic liquids: Facile preparation and efficient catalysis for solvent-free cycloaddition of CO<sub>2</sub> to propylene carbonate [J]. *RSC Advances*, 2015, 5(88): 72361-72368.
- [17] Fan X, Peng W, Li Y, *et al.* Deoxygenation of exfoliated graphite oxide under alkaline conditions: A green route to graphene preparation [J]. *Advanced Materials*, 2008, 20: 4490-4493. ■
- [17] Mottram L F, Forbes S, Ackley B D, *et al.* Hydrophobic analogues of rhodamine B and rhodamine 101: Potent fluorescent probes of mitochondria in living *C. elegans* [J]. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 2012, (8): 2156-2165.
- [18] Thambi T, Yoon H Y, Kim K. Bioreducible block copolymers based on poly(ethylene glycol) and poly( $\gamma$ -Benzyl L-Glutamate) for intracellular delivery of camptothecin [J]. *Bioconjugate Chemistry*, 2011, 22(10): 1924-1931.
- [19] 苑莹莹, 马敏, 张丹, 等. pH 响应性聚合物胶束的制备、表征及对阿霉素的控制释放研究[J]. *化学研究*, 2016, (5): 630-635.
- [20] 何文涛, 刘燕, 施萍, 等. pH 响应型苯硼酸酯连接嵌段聚合物的合成及药物控释[J]. *功能高分子学报*, 2019, 32(3): 336-344.
- [21] Qi Q Q, Zeng X W, Peng L C, *et al.* Tumor-targeting and imaging micelles for pH-triggered anticancer drug release and combined photodynamic therapy [J]. *Journal of Biomaterials Science*, 2020, 31(11): 1385-1404. ■

(上接第 117 页)

- [12] Noh J, Kwon B, Han E, *et al.* Amplification of oxidative stress by a dual stimuli-responsive hybrid drug enhances cancer cell death [J]. *Nature Communications*, 2015, 6(1): 6907.
- [13] Feng L, Yan S, Zhu Q, *et al.* Targeted multifunctional redox-sensitive micelle co-delivery of DNA and doxorubicin for the treatment of breast cancer [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2018, (6): 3372-3386.
- [14] Otsuka H, Uchimura E, Koshino H, *et al.* Anomalous binding profile of phenylboronic acid with *N*-acetylneuraminic acid (Neu5Ac) in aqueous solution with varying pH [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2003, 125(12): 3493-3502.
- [15] 魏英英, 吴兴军, 何文涛, 等. 肿瘤靶向 pH 响应载药 ZnO 量子点的制备、表征及对阿霉素的控制释放研究[J]. *高分子通报*, 2018, (3): 53-58.
- [16] Graeme M. RAFT polymerization to form stimuli-responsive polymers [J]. *Polymer Chemistry*, 2017, 8: 177-219.