

# 二硫化钼纳米花球负载阿霉素对癌细胞的光热-化疗协同治疗作用

廉爽<sup>1</sup>, 卢淇月<sup>1</sup>, 章寅<sup>2</sup>, 谢文娟<sup>1</sup>, 蒋东丽<sup>1\*</sup>

(1. 桂林医学院药学院, 广西 桂林 541100; 2. 安徽工业大学化学与化工学院, 安徽 马鞍山 243002)

**摘要:**以钼酸钠、硫脲、柠檬酸及 PEG-400 为原料, 通过水热法制备纳米 MoS<sub>2</sub>, 考察了材料的光热转换性能及其对阿霉素 (DOX) 的负载及控释性能, 并探讨了该载药体系对癌细胞的光热-化疗协同治疗作用。结果表明, 通过该水热反应体系制备的尺寸约 500 nm 花球状 MoS<sub>2</sub> 纳米材料具有良好的光热转换性能, 对 DOX 的负载率可以达到 136.8%, 且其释药行为具有 pH 响应性, pH=5.8 时 DOX 的累积释放量达到 70.29%, 约为 pH=7.4 条件下的 7 倍, 表明该材料在药物负载/控释方面具有一定应用价值。此外, 负载 DOX 后的 MoS<sub>2</sub>-DOX 的纳米复合物在近红外光照射下对肝癌细胞 HuH-7 的抑制率高达 92.09%, 抑制效果明显高于单一的光热治疗和化疗。

**关键词:**二硫化钼; 纳米花球; 水热合成; 载药; 光热-化疗协同治疗

中图分类号: O611.4

文献标志码: A

文章编号: 0253-4320(2022)01-0189-06

DOI: 10.16606/j.cnki.issn 0253-4320.2022.01.038

## Photothermal-chemotherapy synergistic therapy effect of molybdenum disulfide flower-like nanospheres loaded doxorubicin on cancer cells

LIAN Shuang<sup>1</sup>, LU Qi-yue<sup>1</sup>, ZHANG Yin<sup>2</sup>, XIE Wen-juan<sup>1</sup>, JIANG Dong-li<sup>1\*</sup>

(1. Pharmacy School, Guilin Medical University, Guilin 541100, China;

2. School of Chemistry and Chemical Engineering, Anhui University of Technology, Maanshan 243002, China)

**Abstract:** Flower-like MoS<sub>2</sub> nanospheres are prepared via hydrothermal method by using sodium molybdate, thiourea, citric acid and PEG-400 as raw materials. The photothermal conversion performance of MoS<sub>2</sub> nanospheres is studied, and the loading and controlled release ability of the nanospheres to doxorubicin (DOX) are evaluated. Photothermal-chemotherapy synergistic therapy effect of the drug delivery system on cancer cells is further explored. It is shown that the as-prepared flower-like MoS<sub>2</sub> nanospheres with a size about 500 nm exhibit excellent photothermal effect. As a carrier, the load rate of the nanospheres to DOX can reach 136.8%, and the drug release behavior shows responsive to pH. As pH=5.8, the cumulative release amount of DOX can reach 70.29%, which is about 7 times of that at pH=7.4, indicating that the material has promising application in drug loading/controlled release. In addition, MoS<sub>2</sub>-DOX composites under near infrared laser irradiation can reach 92.09% of inhibition rate to HuH-7 liver cancer cells, which is significantly higher than that of photothermal therapy alone or chemotherapy alone.

**Key words:** molybdenum disulfide; flower-like nanospheres; hydrothermal synthesis; drug loading; synergistic therapy of photothermal and chemotherapy.

二硫化钼 (MoS<sub>2</sub>) 具有与石墨烯相似的层状结构, 单层 S-Mo-S 之间通过共价键相互连接, 层间通过范德华力相互连接<sup>[1]</sup>, 存在大量悬空键<sup>[2]</sup>, 具有较大的比表面积、较好的生物相容性<sup>[3]</sup> 以及光热转换能力, 不仅在催化、电池、污染处理等方面有着广阔的应用前景, 在生物医学领域中, MoS<sub>2</sub> 还可作为化疗药物理想的载体和光热治疗中的光热转换试剂<sup>[4]</sup>, 可以实现肿瘤化疗和光热治疗联合治疗模式的构建<sup>[5]</sup>, 既可以提高肿瘤治疗效果, 又可以降低

对机体的损伤。

MoS<sub>2</sub> 的微观形貌、分散性和表面性质决定其应用, 而这些理化特性则很大程度上取决于其制备方法。MoS<sub>2</sub> 的制备方法主要包括 2 类: 一类是“自上而下”方法, 包括剥离法、化学插层法等, 如 Liu 等<sup>[6]</sup> 利用剥离法制备了片状 MoS<sub>2</sub>, 负载化疗药物阿霉素 (DOX) 后, 在近红外光照射下因光热治疗与化疗的协同作用而对肿瘤细胞具有较强杀伤作用, 但此类方法通常存在产率低、操作繁琐和样品形貌难以调

收稿日期: 2021-08-05; 修回日期: 2021-11-06

基金项目: 桂林医学院博士科研启动基金 (31304018001); 大学生创新创业训练计划项目 (201910601035); 国家自然科学基金 (61971003)

作者简介: 廉爽 (1998-), 女, 硕士研究生, 研究方向为纳米生物医用材料, 2587063618@qq.com; 蒋东丽 (1977-), 女, 博士, 副教授, 研究方向为纳米生物医用材料及纳米无机气敏材料, 通讯联系人, auqfai@glmc.edu.cn。

控等缺点;另一类是“自下而上”方法,包括水热合成法、气相沉积法和微乳液合成法等,其中水热法不仅对环境污染小、操作简便,而且可通过改变合成参数(如添加表面活性剂<sup>[1]</sup>、调节硫钼比<sup>[7]</sup>、设置不同反应时间和反应温度等<sup>[8-9]</sup>)调控产物的形貌,从而获得具有不同功能的 MoS<sub>2</sub> 材料。目前,通过水热法已成功制备出一系列不同形貌的 MoS<sub>2</sub>,如纳米片、纳米花球、纳米线<sup>[10]</sup>和量子点<sup>[11]</sup>等,在已有的报道中片状及花球状 MoS<sub>2</sub> 常用作药物载体或光热转换试剂,如 Zhang 等<sup>[12]</sup>利用水热法制备的 MoS<sub>2</sub> 花球,对阿替洛尔的载药率可以达到 90.4%。然而,如何通过设计新的合成方案获得具有更理想的光热转换性能及载药性能的 MoS<sub>2</sub> 材料以构建对癌症更有效的光热-化疗协同治疗体系仍是颇具挑战性的科学问题。

笔者以钼酸钠、硫脲、柠檬酸及 PEG-400 为原料,采用水热法制备了三维 MoS<sub>2</sub> 纳米花球,考察了材料的光热转换性能及其对 DOX 负载及控释能力,并基于此构建了一种对癌细胞具有良好光热-化疗协同治疗作用的纳米材料体系。

## 1 实验部分

### 1.1 试剂与仪器设备

硫脲、二水合钼酸钠(AR),上海阿拉丁生化科技股份有限公司生产;一水合柠檬酸(AR),西陇科学股份有限公司生产;PEG-400(CP),国药集团化学试剂有限公司生产;DOX,大连美仑生物技术有限公司生产;磷酸缓冲盐(PBS, pH=7.4,北京雷根生物科技有限公司生产;pH=5.8,厦门海标科技有限公司生产);3-(4,5-二甲基噻唑-2)-2,5-二苯基四氮唑溴盐,北京索莱宝科技有限公司生产;南美胎牛血清,依科赛生物有限公司生产;DMEM 高糖培养基,赛默飞世尔科技有限公司生产。

Evolution 201 型紫外-可见分光光度计,赛默飞世尔科技公司生产;D8 AdvanceX 型 X 射线衍射仪,德国布鲁克科技有限公司生产;HT7700 型场发射透射电镜,日本日立有限公司生产;S-4800 型场发射扫描电镜,日本日立有限公司生产;IR Prestige-21 型傅里叶红外光谱仪,日本岛津有限公司生产;ZS-90 型粒径电位分析仪,英国马尔文仪器有限公司生产;ETS-D5 型 IKA 探头式数显温度计,德国艾卡仪器设备有限公司生产;可调控半导体激光器(808 nm),海特光电有限责任公司生产;F50 型酶

标仪,瑞士 Tecan 有限责任公司生产;E6-XT 型红外热像仪,美国菲利尔有限责任公司生产。

### 1.2 材料的制备

将 1.693 3 g 二水合钼酸钠和 1.050 0 g 一水合柠檬酸溶于 25 mL 去离子水与 5 mL PEG-400 的混合溶液中,搅拌 30 min,加入 2.283 6 g 硫脲,继续搅拌 10 min,转移至反应釜中 200℃ 反应 6 h,其产物用去离子水和无水乙醇洗涤数遍,60℃ 烘干得到 S1,再将 S1 置于马弗炉中 250℃ 退火 1 h,得到 S2。

### 1.3 样品表征

利用 XRD 测试材料的物相,X 射线放射源为 Cu-K $\alpha$ ,扫描范围 5~70°;利用 TEM 和 SEM 观察 MoS<sub>2</sub> 微观形貌;利用紫外分光光度计测试材料及载药后复合材料体系的吸光度;利用傅里叶红外光谱仪测试材料红外吸收光谱,扫描范围 400~4 000 cm<sup>-1</sup>,扫描次数 20 次;利用粒径电位分析仪测量材料电位。

### 1.4 材料光热转换性能考查

首先,考查不同浓度的材料及激光照射强度对 S2 升温的影响。取 2 mL 不同浓度的 S2 悬浊液置于比色皿,记录初始温度,用 808 nm 激光器照射,每 10 s 观察并记录 1 次温度,绘制升温曲线。其次,考查材料的循环光热转换能力。激光照射 8 min 后,自然冷却至室温,循环 4 次,绘制升温-降温曲线。最后,利用红外热像仪每隔 1 min 拍照 1 次,更直观地观察 S2 温度变化。

### 1.5 材料对 DOX 的负载与控释性能

#### 1.5.1 DOX 浓度对 S2 载药率影响

将 5 mL 不同浓度的 DOX 溶液分别加入 20 mL 0.2 mg/mL S2 悬浊液中,37℃ 水浴避光搅拌 24 h,使其充分吸附后离心并洗涤沉淀 2 次,收集上清液,根据负载前后 DOX 在 480 nm 吸光度变化计算 S2 载药量,得到载药率:

$$\text{载药率}(\%) = [(\text{DOX 起始质量} - \text{上清中游离 DOX 质量}) / \text{药物载体质量}] \times 100\% \quad (1)$$

#### 1.5.2 负载时间对 S2 载药率影响

选择最适 DOX 浓度,按照上述步骤,分别检测不同时间点的载药量,得到最佳负载时间。

#### 1.5.3 控释能力研究

为了考查肿瘤微环境(弱酸性)及正常组织环境(弱碱性)对 DOX 释放率的影响,将 S2 载药率最高的产物干燥命名为 S2-DOX。取 0.1 g S2-DOX

分别分散于 10 mL 缓冲溶液 (pH = 5.8 和 pH = 7.4) 中,转移至透析袋(8 000 D)中密封,分别在烧杯中加入 140 mL pH 相同的缓冲溶液作为透析外液,放置 37°C 水浴锅中避光搅拌,依次在不同时间点取 3 mL 透析外液,并补充相同体积的缓冲溶液,测定所取溶液在 480 nm 的吸光度,计算 DOX 释放量,绘制药物累积释放曲线。DOX 释放率计算式为:

$$\text{DOX 释放率}(\%) = (\text{透析外液中游离 DOX 质量} / \text{DOX 总载药量}) \times 100\% \quad (2)$$

### 1.6 材料的细胞毒性及癌细胞抑制能力

选择正常肝细胞 LO2 细胞株考察 S2 对正常细胞的细胞毒性,以每孔  $7 \times 10^3$  个细胞 (100  $\mu\text{L}$ ) 种于 96 孔板培养 24 h,继续加入 100  $\mu\text{L}$  不同浓度的材料,继续孵育 24 h,用 MTT 法测试细胞存活率。

选择肝癌细胞 HuH-7 细胞株考察 S2 对癌细胞的抑制作用,将细胞分成 7 组:①空白组;②对照组;③对照组+激光组;④S2 组;⑤S2+激光组;⑥S2-DOX 组;⑦S2-DOX+激光组,以每孔  $7 \times 10^3$  个细胞 (100  $\mu\text{L}$ ) 种于 96 孔板中培养 24 h,继续加入 100  $\mu\text{L}$  不同浓度的材料,继续孵育 2 h,分别用 808 nm 激光器 (2  $\text{W}/\text{cm}^2$ ) 照射 8 min 后继续孵育 22 h,用 MTT 法测试细胞存活率。

## 2 结果与讨论

### 2.1 产物物相和形貌表征

S1 及 S2 的 XRD、TEM、SEM 图如图 1 所示。由图 1(a) 中可以看出,未经退火处理所得的样品 S1 的 XRD 衍射峰与 2H-MoS<sub>2</sub> 标准卡 (NO. 37-1492) 不相符:在 14° 附近未观察到 2H-MoS<sub>2</sub> (002) 晶面的衍射峰,而在 9° 和 17° 附近有不属于 2H-MoS<sub>2</sub> 的衍射峰,这是由于在合成过程中 Na<sup>+</sup> 插入到 MoS<sub>2</sub> 间隙中致使其晶格结构发生变化<sup>[13]</sup>;经退火处理后所得样品 S2 的 XRD 衍射峰与 2H-MoS<sub>2</sub> 标准卡相吻合:14.3、32.6、39.5° 和 60.1° 分别对应于标准卡的 (002)、(100)、(103) 和 (110) 晶面,说明该样品为纯相 MoS<sub>2</sub>。由图 1(b)~图 1(d) 中可以看出,S2 是由二维纳米片组装而成的三维实心花球,平均粒径为 500 nm 左右,且尺寸较均一、结晶性好。在此反应体系中,钼源和硫源分别为钼酸钠和硫脲,而 PEG-400 及柠檬酸则对 MoS<sub>2</sub> 纳米花球的形成起调控作用。其中,表面活性剂 PEG-400 可以增加反应溶剂黏度,降低 MoS<sub>2</sub> 生长速度<sup>[14]</sup>,而柠檬酸除了作螯合剂之外,还可作还原剂,但目前有关柠

檬酸调控 MoS<sub>2</sub> 形貌的报道并不多,还有待进一步研究。

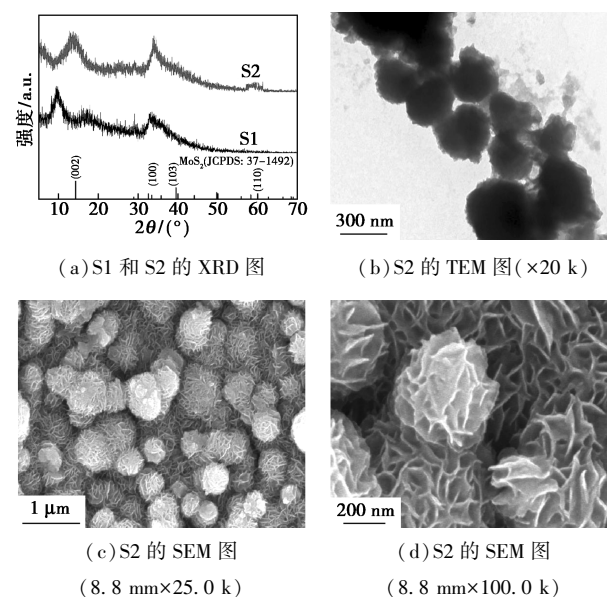
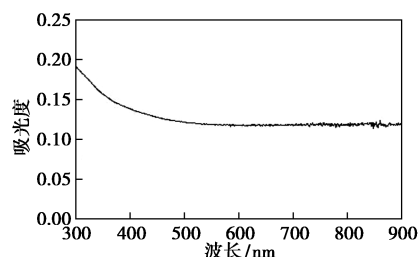


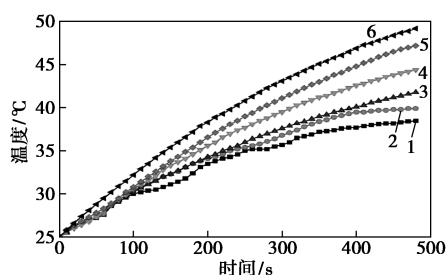
图 1 S1 及 S2 的 XRD、TEM、SEM 图

### 2.2 材料的光热转换性能

S2 的光热转换性能分析结果如图 2 所示。由图 2(a) 中可以看出,S2 在 800~900 nm 波长范围内有吸收,说明 S2 可被近红外光激发。由图 2(b) 中可以看出,S2 质量浓度越大升温越明显,当 S2 质量浓度为 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,经 808 nm 激光照射 8 min 液体可以由 25°C 升至 49.7°C (升温 24.7°C),相同条件下去离子水只能升温 12.6°C,与文献[15]中的结果相比发现,S2 的光热转换性能较好。由图 2(c) 中可以看出,材料升温速度与激光功率成正比,当激光功率为 2  $\text{W}/\text{cm}^2$  时,S2 升温最高。选择激光功率为 2  $\text{W}/\text{cm}^2$ 、S2 质量浓度为 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  继续测试 S2 循环光热转换能力,结果如图 2(d) 所示。由图 2(d) 中可以看出,S2 经过连续 4 次的升温-降温实验,光热转换能力并没有产生衰减,说明 S2 光热转换性能稳定。此外,照射不同时间 S2 的温度变化情况与升温曲线所显示的一致,表明 S2 具有良好的光热转换能力。

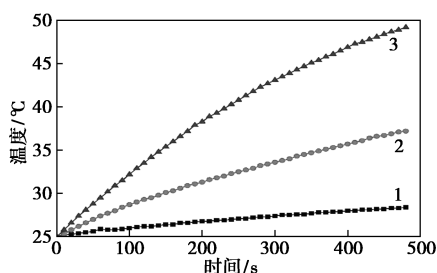


(a) S2 (200  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 的紫外吸收光谱



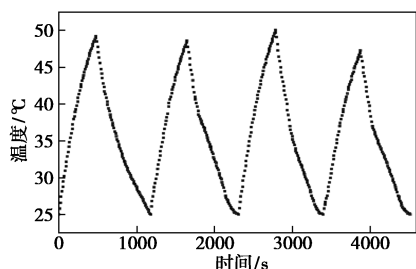
1—0 μg/mL; 2—20 μg/mL; 3—60 μg/mL; 4—100 μg/mL;  
5—150 μg/mL; 6—200 μg/mL

(b) 不同浓度 S2 在激光照射下的升温曲线



1—0.5 W/cm²; 2—1.0 W/cm²; 3—2.0 W/cm²

(c) S2 在不同功率激光照射下的升温曲线



(d) S2 循环光热升温-降温曲线

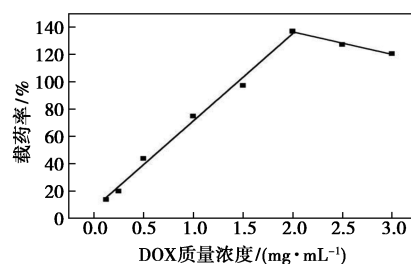
图 2 S2 的光热转换性能

### 2.3 DOX 负载与释放评价

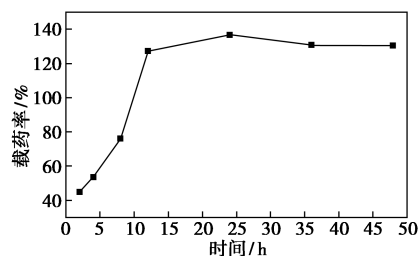
DOX 负载与释放评价结果如图 3 所示。由图 3 (a) 中可以看出,随着 DOX 质量浓度的增加,S2 的载药率呈现先增后减的趋势,当 DOX 质量浓度为 2.0 mg/mL 时,DOX 负载率达到最高;将 DOX 质量浓度固定为 2.0 mg/mL 时,不同负载时间下 S2 的载药率随负载时间的变化情况如图 3(b) 所示。由图 3(b) 中可以看出,前期随负载时间延长 S2 的载药率逐渐增加,当负载时间超过 24 h 之后,S2 的载药率不再继续增加。根据载药率公式计算可知,当 DOX 质量浓度为 2.0 mg/mL、负载时间为 24 h 时,S2 的载药率可以达到 136.8%,而传统 MoS<sub>2</sub> 纳米给药体系中对药物负载率大多数在 10%~30% 之间<sup>[5,16]</sup>。进一步电位测量结果显示,S2、DOX 和 S2-DOX 电位分别为-29.6、+18.1 mV 和-13.3 mV,因此推测 S2 可能通过静电吸附实现药物负载,当 S2

对 DOX 静电吸附达到饱和后,载药率达到稳定;再由于 S2 表面拥有大量不规则凹凸结构,同样有利于 DOX 的吸附,所以 S2 载药率较高。

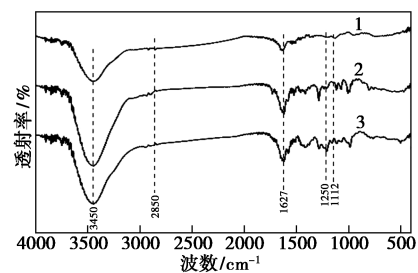
S2、DOX 和 S2-DOX 的红外图谱如图 3(c) 所示。由图 3(c) 中谱线 1 可以看出,S2 在 3 700~3 000 cm<sup>-1</sup> 之间的吸收峰归属于吸附水的分子间和分子内氢键的 O—H 伸缩;1 627、1 427、1 112 cm<sup>-1</sup> 及 600 cm<sup>-1</sup> 的吸收峰归属于 MoS<sub>2</sub><sup>[14]</sup>,在 2 924 cm<sup>-1</sup> 未观察到 C—H 键的伸缩振动,说明 PEG-400 在退火过程中被去除。由图 3(c) 中谱线 2 可以看出,



(a) DOX 浓度对 S2 载药率影响

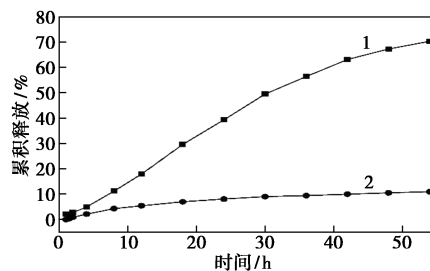


(b) 负载时间对 S2 载药率影响



1—S2; 2—DOX; 3—S2-DOX

(c) DOX 和 S2 载药前后 FTIR 光谱



1—pH=5.8; 2—pH=7.4

(d) 不同 pH 条件下 DOX 累积释放曲线

图 3 DOX 负载与释放评价结果

1 250  $\text{cm}^{-1}$ 处出现的特征峰属于 DOX 中—C—O—C 的伸缩振动<sup>[17]</sup>;另外,由图 3(c)中谱线 3 可以看出,S2-DOX 样品谱图中同样出现了—C—O—C 特征峰,证明  $\text{MoS}_2$  成功负载了 DOX。

由图 3(d)中可以看出,在  $\text{pH}=7.4$  时,DOX 释放缓慢,54 h 释放率仅为 10.95%;而在  $\text{pH}=5.8$  时,8 h DOX 的释放率达到 11.22%,54 h 时释放率高达 70.29%,释放效果非常明显。DOX 是一种蒽环类广谱化疗药物,DOX 处于酸性条件时,氨基容易发生质子化,亲水性也随之增加,所以更容易从  $\text{MoS}_2$  中释放<sup>[18]</sup>,推测该载药系统能够在肿瘤弱酸性条件刺激下高效释放 DOX,从而避免对正常组织的毒副作用。

## 2.4 材料细胞毒性及对癌细胞的抑制作用

不同质量浓度 S2 对 LO2 细胞存活率的影响如表 1 所示。由表 1 中可以看出,不同质量浓度的 S2 与 LO2 细胞共同孵育 24 h 后,细胞存活率均在 90% 以上,且当 S2 质量浓度为 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  时,LO2 细胞存活率仍达到 92.62%,说明 S2 对正常肝细胞 LO2 的毒性低,具有较好的生物相容性。

表 1 不同质量浓度 S2 对 LO2 细胞存活率影响

质量浓度/ $(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	细胞存活率/%	标准偏差
0	100	0.00758
20	97.75	0.00181
60	95.63	0.00250
100	95.35	0.00251
150	95.23	0.00629
200	92.62	0.00584

经不同处理后 HuH-7 的细胞存活率如表 2 所示。由表 2 中可以看出,对照+激光组或单独 S2 组与 HuH-7 细胞共同孵育 24 h 后,细胞存活率都在 90% 以上,说明单独激光照射或者单独 S2 对 HuH-7 细胞损伤较小,而单一光热治疗、单一化疗或光热-化疗协同治疗对 HuH-7 细胞均有不同程度的抑制作用,且其细胞存活率均随着材料质量浓度的增加而降低。当单独 DOX 与 HuH-7 细胞共同孵育时,其  $IC_{50}$  值为 0.002 2  $\text{mg}/\text{mL}$ ,说明其药物活性良好。当 S2 的质量浓度均为 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  时,S2+激光组的细胞抑制率为 34.36%, $IC_{50}$  值为 0.41  $\text{mg}/\text{mL}$ ,这是因为激光照射含有 S2 的培养基,使 HuH-7 细胞周围局部升温而导致的;S2-DOX 组的细胞抑制率为 71.87%, $IC_{50}$  值为 0.13  $\text{mg}/\text{mL}$ ,因为在 S2-

DOX 与 HuH-7 共同孵育的过程中,负载的 DOX 不断释放,从而抑制了细胞生长;而 S2-DOX+激光组的细胞抑制率高达 92.09%, $IC_{50}$  值为 0.093  $\text{mg}/\text{mL}$ ,这是由于光热治疗和化疗协同作用的结果:当激光照射过程中,S2 使光能转换为热能,体系温度升高导致了一部分细胞发生死亡或损伤。此外,因体系温度升高,分子运动速度和细胞膜通透性也会增加,因此 DOX 更容易进入细胞<sup>[19]</sup>,对细胞的抑制能力更强。

表 2 S2-DOX 复合材料对 HuH-7 细胞的抑制率

质量浓度/ $(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	未激光照射细胞存活率/%			激光照射细胞存活率/%		
	空白	S2	S2-DOX	空白	S2	S2-DOX
0	100	—	—	93.53	—	—
20	—	98.55	85.41	—	95.37	84.46
60	—	95.52	74.95	—	93.98	74.33
100	—	95.29	64.06	—	83.79	56.59
150	—	95.14	50.82	—	77.85	37.08
200	—	93.35	28.13	—	65.64	7.91

## 3 结论

以钼酸钠、硫脲、柠檬酸及 PEG-400 为原料,通过水热合成法成功制备了花球状  $\text{MoS}_2$  纳米材料。该材料光热转换效率高、性能稳定。同时,该材料对 DOX 的负载率高达 136.8%,且其释药行为具有 pH 响应性,在肿瘤微酸性环境下,DOX 的累积释放量达到 70.29%,约为  $\text{pH}=7.4$  条件下的 7 倍,表明该材料在药物负载/控释方面有一定应用价值。此外,体外实验结果表明,该材料具有较好的生物相容性,与单一光热治疗和化疗相比(对 HuH-7 抑制率为 34.36%和 71.87%), $\text{MoS}_2$ -DOX 可将光热治疗与化疗相结合,对 HuH-7 的抑制率高达 92.09%,显著地抑制了癌细胞的生长,有效地提升了药物对肿瘤细胞杀伤作用,在肿瘤治疗中具有较好的应用前景。

## 参考文献

- [1] Li M, Wang D, Li J, et al. Surfactant-assisted hydrothermally synthesized  $\text{MoS}_2$  samples with controllable morphologies and structures for anthracene hydrogenation [J]. Chinese J Catal, 2017, 38 (3): 597-606.
- [2] Dagan R, Vaknin Y, Rosenwaks Y. Gap state distribution and Fermi level pinning in monolayer to multilayer  $\text{MoS}_2$  field effect transistors [J]. Nanoscale, 2020, 12 (16): 8883-8889.
- [3] Liu Y J, Bhattarai P, Dai Z F, et al. Photothermal therapy and pho-

- toacoustic imaging via nanotheranostics in fighting cancer[J]. *Chem Soc Rev*, 2019, 48(7): 2053–2108.
- [4] Wang K, Chen Q, Xue W, *et al.* Combined chemo-photothermal anti-tumor therapy using molybdenum disulfide modified with hyper-branched polyglycidyl[J]. *ACS Biomaterials Science Engineering*, 2017, 3(10): 2325–2335.
- [5] Coleman J N, Lotya M, O'neill A, *et al.* Two-dimensional nanosheets produced by liquid exfoliation of layered materials [J]. *Science*, 2011, 331(6017): 568–571.
- [6] Liu T, Wang C, Gu X, *et al.* Drug delivery with PEGylated MoS<sub>2</sub> nano-sheets for combined photothermal and chemotherapy of cancer [J]. *Adv Mater*, 2014, 26(21): 3433–3440.
- [7] Xie J F, Zhang H, Li S, *et al.* Defect-rich MoS<sub>2</sub> ultrathin nanosheets with additional active edge sites for enhanced electrocatalytic hydrogen evolution[J]. *Adv Mater*, 2013, 25(40): 5807–5813.
- [8] Tang G G, Sun J R, Wei C, *et al.* Synthesis and characterization of flowerlike MoS<sub>2</sub> nanostructures through CTAB-assisted hydrothermal process[J]. *Mater Lett*, 2012, 86(2012): 9–12.
- [9] Chen L, Feng Y H, Zhou X J, *et al.* One-Pot synthesis of MoS<sub>2</sub> nanoflakes with desirable degradability for photothermal cancer therapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(20): 17347–17358.
- [10] Gu X D, Zheng S J, Huang X B, *et al.* Hybrid Ni<sub>3</sub>S<sub>2</sub>-MoS<sub>2</sub> nanowire arrays as a pH-universal catalyst for accelerating the hydrogen evolution reaction[J]. *Chem Comm*, 2020, 56(16): 2471–2474.
- [11] Ding X G, Peng F, Zhou J, *et al.* Defect engineered bioactive transition metals dichalcogenides quantum dots[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 41.
- [12] Zhang K, Zhuang Y L, Zhang W D, *et al.* Functionalized MoS<sub>2</sub>-nanoparticles for transdermal drug delivery of atenolol[J]. *Drug Delivery*, 2020, 27: 909–916.
- [13] Xie J F, Zhang J J, Li S, *et al.* Controllable disorder engineering in oxygen-incorporated MoS<sub>2</sub> ultrathin nanosheets for efficient hydrogen evolution[J]. *J Am Chem Soc*, 2013, 136(47): 17881–17888.
- [14] Feng W, Chen L, Ming Q, *et al.* Flower-like PEGylated MoS<sub>2</sub> nanoflakes for near-infrared photothermal cancer therapy [J]. *Sci Rep*, 2015, 5(1): 17422.
- [15] Liu Y, Bhattarai P, Dai Z, *et al.* Photothermal therapy and photoacoustic imaging via nanotheranostics in fighting cancer [J]. *Chemical Society Reviews*, 2019, 48: 2053–2108.
- [16] Fusco L, Gazzì A, Peng G, *et al.* Graphene and other 2D materials: A multidisciplinary analysis to uncover the hidden potential as cancer theranostics[J]. *Theranostics*, 2020, 10(12): 5435–5488.
- [17] 秦玉杰, 韩宇, 靳杭, 等. 具有高光热转化率和环境 pH 响应的载药硫化铜纳米粒子[J]. *科学通报*, 2020, 65(2): 203–212.
- [18] Liu T, Wang C, Cui W, *et al.* Combined photothermal and photodynamic therapy delivered by PEGylated MoS<sub>2</sub> nanosheets [J]. *Nanoscale*, 2014, 7(21): 9945.
- [19] Ma N, Yan Z H. Research progress of thermosensitive hydrogel in tumor therapeutic[J]. *Nanoscale Research Letters*, 2021, 13(3): 451. ■
- (上接第 188 页)
- [11] Hsieh M C, Graham T L. Partial purification and characterization of a soybean  $\beta$ -glucosidase with high specific activity towards isoflavone conjugates[J]. 2001, 58(7): 995–1005.
- [12] Dalton W O, Peng F M. Method of producing ABS polyblends having a low residual monomer content [P]. US 3991136, 1976–11–09.
- [13] Cunha L D, Ilundain P, Salazar R, *et al.* VOC formation during monomer removal by post-polymerization [J]. *Polymer*, 2001, 42(2): 391–395.
- [14] Wenzel F, Bruemmer H D, Krieg M. Acrylonitrile copolymers having low residual monomer content and methods for their preparation [P]. US 4241203, 1980–12–23.
- [15] Vallo C I, Montemartini P E, Cuadrado T R. Effect of residual monomer content on some properties of a poly(methyl methacrylate)-based bone cement [J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 1998, 69(7): 1367–1383.
- [16] 张怀平, 陈鸣才. 爆聚法合成 P(AA-ODA-NVP) 聚合物及其溶液性质[J]. *高分子材料科学与工程*, 2011, 27(3): 27–30.
- [17] 李玉生, 姚日生, 李凤和, 等. 一种低单体残留的中渗透缓释药用丙烯酸酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物水分散体的制备方法 [P]. 中国, 107722168, 2018–02–23.
- [18] 沈家骢, 田元, 王国斌, 等. 甲基丙烯酸甲酯本体自由基聚合的引发效率 [J]. *中国科学(B辑 化学 生命科学 地学)*, 1990, (2): 8–12.
- [19] 潘祖仁. 高分子化学. 第 4 版 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2007.
- [20] Biesenberger J A. Polymer melt devolatilization: On equipment design equations [J]. *Advances in Polymer Technology*, 2010, 7(3): 267–278.
- [21] Duda J L, Vrentas J S, Ju S T, *et al.* Prediction of diffusion coefficient for polymer-solvent systems [J]. *AIChE Journal*, 1982, 28(2): 279–285.
- [22] Vrentas J S, Vrentas C M, Faridi N. Effect of solvent size on solvent self-diffusion in polymer solvent systems [J]. *Journal of Polymer Science Part B Polymer Physics*, 1996, 31(9): 3272–3276.
- [23] Balke S T, Hamielec A E. Bulk polymerization of methyl methacrylate [J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2010, 17(3): 905–949.
- [24] 密特迈 E J. 聚合反应原理: 第 4 版 [M]. 北京: 机械工业出版社, 2013.
- [25] Wagner K G, McGinity J W. Influence of chloride ion exchange on the permeability and drug release of Eudragit RS30D films [J]. *Journal of Controlled Release*, 2002, 82(2–3): 385–397.
- [26] Pignatello R, Ferro M, Guidi G D, *et al.* Preparation, characterisation and photosensitivity studies of solid dispersions of diflunisal and Eudragit RS100<sup>®</sup> and RL100<sup>®</sup> [J]. 2001, 218(1–2): 27–42. ■