

DOI:10.3969/j.issn.1003-5060.2023.07.021

酸解离温敏性水凝胶药物载体在肿瘤治疗中的应用

杨怀¹, 孙天赐¹, 闫旭², 何涛¹, 李晓萱¹

(1. 合肥工业大学 化学与化工学院, 安徽 合肥 230009; 2. 合肥工业大学 食品与生物工程学院, 安徽 合肥 230601)

摘要:文章通过可逆加成-断裂链转移(reversible addition-fragmentation chain transfer, RAFT)聚合制备一种酸解离温敏性嵌段聚合物水凝胶聚(N-异丙基丙烯酰胺₁₃₀)-原酸酯-聚乙二醇₉₀-原酸酯-聚(N-异丙基丙烯酰胺₁₃₀),命名为POP,并研究其作为药物载体对化疗药物阿霉素(Dox)的释放以及对肿瘤的治疗效果。采用核磁共振氢谱(proton nuclear magnetic resonance, ¹H NMR)和凝胶渗透色谱(gel permeation chromatography, GPC)对POP聚合物的结构及分子量进行表征;采用旋转流变仪分析水凝胶的温敏性;采用扫描电子显微镜(scanning electron microscope, SEM)观察水凝胶的微观结构,并进行酸解离性分析;采用紫外分光光度法考察水凝胶的体外药物释放行为;采用苏木精-伊红染色法(hematoxylin-eosin staining, H&E)研究水凝胶对小鼠体内主要器官的毒性以及载药水凝胶对肿瘤的抑制效果。实验结果表明,POP水凝胶呈现规整的三维网状孔道结构,具有良好的酸解离性和温敏性,可作为阿霉素的载体,稳定持久释放药物,有效地抑制肿瘤的生长。

关键词:酸解离;温敏;水凝胶;肿瘤治疗

中图分类号:O631.31;R730.53

文献标志码:A

文章编号:1003-5060(2023)07-0997-07

Application of acid dissociable thermosensitive hydrogel based drug carrier on tumor treatment

YANG Huai¹, SUN Tianci¹, YAN Xu², HE Tao¹, LI Xiaoxuan¹

(1. School of Chemistry and Chemical Engineering, Hefei University of Technology, Hefei 230009, China; 2. School of Food and Biological Engineering, Hefei University of Technology, Hefei 230601, China)

Abstract: In this paper, the acid dissociable thermosensitive block polymer hydrogel (poly(N-isopropylacrylamide₁₃₀)-ortho ester-polyethylene glycol₉₀-ortho ester-poly(N-isopropylacrylamide₁₃₀), named POP) was prepared by reversible addition-fragmentation chain transfer (RAFT) polymerization, and its use as a drug carrier to release the chemotherapy drug doxorubicin (Dox) and its therapeutic effect on tumors were explored. The structure and molecular weight of POP polymers were characterized by proton nuclear magnetic resonance (¹H NMR) and gel permeation chromatography (GPC); the temperature sensitivity of the hydrogel was investigated by rotational rheometer; the microstructure and the acid dissociation of the hydrogel were investigated by scanning electron microscope (SEM); UV spectrophotometry was used to explore the drug release behavior of the hydrogel *in vitro*; the hematoxylin-eosin staining (H&E) was used to study the toxicity of the hydrogel to the main organs in mice and the inhibitory effect of the hydrogel on tumors. The experimental results showed that the POP hydrogel presented a regular three-dimensional pore network structure, and had good acid dissociability and temperature sensitivity, which can be used as a carrier for Dox and effectively inhibit the growth of tumors by stable and long-lasting drug release.

Key words: acid dissociation; thermosensitive; hydrogel; tumor treatment

收稿日期:2022-01-21; **修回日期:**2022-03-16

基金项目:国家自然科学基金资助项目(22171067)

作者简介:杨怀(1993—),男,安徽淮南人,合肥工业大学硕士生;

何涛(1975—),男,安徽合肥人,博士,合肥工业大学教授,博士生导师;

李晓萱(1971—),女,安徽合肥人,合肥工业大学副教授,硕士生导师,通信作者, E-mail: lxx2000@sohu.com.

0 引言

癌症治疗一直是临床需要攻克的重重大难题之一。化疗是癌症治疗的主要手段,目前临床上的化疗药物有阿霉素、索拉菲尼和道诺霉素等。然而,实体肿瘤的多药耐药(multidrug resistance, MDR)会影响化疗效果,MDR 可在药物治疗中产生,也可由肿瘤内源性微环境(如酸性、缺氧和谷胱甘肽 S 转移酶的上调)诱导^[1-2]。同时,化疗药物本身的缺点也会影响化疗效果,如肿瘤选择性差、靶向性差以及对正常组织和器官有毒副作用等^[3]。因此在化疗过程中需要改变药物的给药方式,在提高疗效的同时降低毒副作用。

水凝胶基本上是一种含有大量水的三维交联网状聚合物材料^[4],其具有良好的生物相容性,已广泛应用于生物医学领域,如药物传递^[5]、细胞治疗与组织工程^[6-8]等。将化疗药物包载在水凝胶内,然后植入肿瘤部位,既可以延长药物的作用时间从而提高疗效,又可以减少药物对正常组织和器官的毒副作用,是一种良好的肿瘤治疗方式。原位成型水凝胶具有可注射性,在治疗过程中可减小创面,与预成型水凝胶相比,是一种具有潜在应用价值的药物负载材料。原位成胶通常采用化学和物理交联 2 种方式。化学交联水凝胶的凝胶化过程需要将单独存储的有机交联剂加入到基质中,并且在一些情况下需要外部条件(如紫外光照射等)来启动。物理交联水凝胶是通过配位作用、链缠结和氢键等物理作用来构建的,相比之下,物理交联水凝胶避免了有机交联剂的加入,具有更好的生物相容性,在实际应用中更加方便^[9]。虽然稳定的内部三维网络结构可以赋予水凝胶良好的载药能力,但也会阻碍药物的按需释放,因此研制一种具有稳定持久释放功能的水凝胶载体具有非常重要的意义。

本研究通过可逆加成-断裂链转移(reversible addition-fragmentation chain transfer, RAFT)聚合制备了 ABA 型酸解离温敏性嵌段聚合物水凝胶聚(N-异丙基丙烯酸酰胺₁₃₀)-原酸酯-聚乙二醇₉₀-原酸酯-聚(N-异丙基丙烯酸酰胺₁₃₀),命名为 POP,其中:A 嵌段为聚 N-异丙基丙烯酸酰胺,提供聚合物的疏水性和温敏性^[10-12];B 嵌段为聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG),提供聚合物的亲水性以及生物相容性;原酸酯键位于亲、疏水嵌段之间,在酸性环境中,原酸酯键不稳定而发生断裂^[13-14]。POP 水凝胶可作为化疗药物阿霉素

(Dox)的载体,载药 POP 溶液通过注射器注入肿瘤部位后快速地原位转化为水凝胶固体植入物,从而实现精准的药物靶向递送。同时,由于肿瘤部位 pH 值为 6.0 左右^[15],水凝胶聚合物中的原酸酯键断裂,凝胶网络会逐渐崩塌降解,从而实现 Dox 的稳定持久释放,延长 Dox 的作用时间并提高其生物利用度。因此,POP 水凝胶有望提高肿瘤治疗的成功率,为临床上提高化疗药物的疗效提供了一种有效的手段。

1 实验部分

1.1 主要试剂与仪器

3-氨基-1,2 丙二醇、三氟乙酸乙酯、对甲苯磺酸吡啶鎓(*p*-toluene sulfonic acid, P-TSA)、原甲酸三甲酯、聚乙二醇(PEG-4000)、4-氰基-4-(苯基硫代硫代硫代)戊酸 N-琥珀酰亚胺酯(4-Cyano-4-(phenylcarbonothioylthio) pentanoic acid N-succinimidyl ester, CTA-NHS)、三乙胺、偶氮二异丁腈(azodiisobutyronitrile, AIBN)、N-异丙基丙烯酰胺(N-isopropylacrylamide, NIPAM)、二氯甲烷(dichloromethane, DCM)、四氢呋喃(tetrahydrofuran, THF)、乙酸乙酯(ethyl acetate, EA)、1,4-二氧六环、甲苯、N,N-二甲基甲酰胺,以上试剂均购于阿拉丁试剂(上海)有限公司。除 NIPAM 和 AIBN 在使用前需重结晶纯化外,其他所有试剂均直接使用。

安捷伦 VNMR S600 型核磁共振氢谱仪(proton nuclear magnetic resonance, ¹H NMR)(苏州纽迈分析仪器股份有限公司);蔡司 Supra 40 扫描电子显微镜(scanning electron microscope, SEM)(北京普瑞赛司仪器有限公司);Agilent PL-GPC 50 凝胶渗透色谱仪(gel permeation chromatography, GPC)(上海禹重实业有限公司)。

1.2 实验过程

1.2.1 POP 聚合物的合成

POP 的合成过程如图 1 所示,图 1 中,聚合度 $x=130$ 。

1) 丙二醇三氟乙酸乙酯(q1)的合成。将 5 g 3-氨基-1,2 丙二醇用 25 mL DCM 溶解,逐滴加入 12 g 三氟乙酸乙酯,室温下搅拌反应 24 h。反应完毕后,旋蒸除去 DCM,剩余物用 25 mL EA 复溶,然后分别用质量浓度为 6 kg/L 的 NaH₂PO₄ 水溶液和饱和 NaCl 水溶液萃取 3 次,收集上层有机溶液并用无水硫酸镁干燥,浓缩后得到

淡黄色油状液体产物丙二醇三氟乙酸乙酯(q1)。

2) 原酸酯三氟乙酸乙酯(q2)的合成。将 2 g q1、35.65 mg P-TSA、4.39 g 原甲酸三甲酯溶解于 10 mL DCM 中,室温下搅拌反应 24 h。反应

完毕后,旋蒸除去 DCM,剩余物用 25 mL EA 复溶,然后用质量浓度为 10 kg/L NaCl 水溶液萃取 3 次并用无水硫酸镁干燥,浓缩后得到白色油状液体产物原酸酯-三氟乙酸乙酯(q2)。

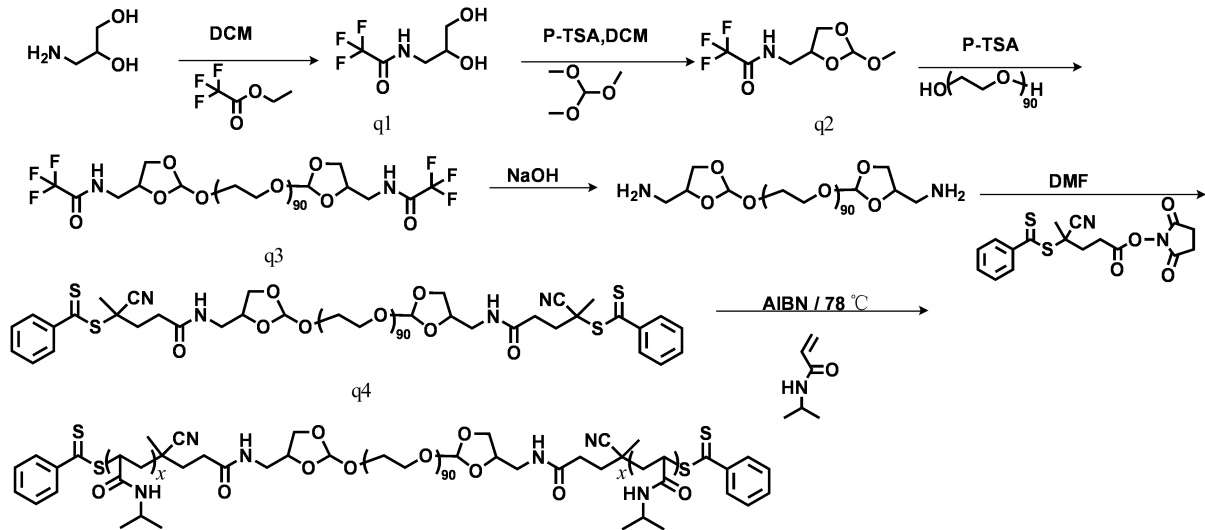


图 1 POP 聚合物的合成路线

3) 原酸酯-聚乙二醇-原酸酯(q3)的合成。将 1 g q2、2.15 g 聚乙二醇(PEG-4000)、30 mg P-TSA 溶解于 10 mL 甲苯,120 °C 下搅拌反应 12 h。反应完毕后,旋蒸除去甲苯,25 mL THF 复溶,然后逐滴加入 25 mL 质量浓度为 4 kg/L 的 NaOH 水溶液。室温搅拌反应 12 h 后,旋蒸除去 THF,剩余物用 DCM 萃取 3 次,然后用无水碳酸钾干燥。经 0 °C 正己烷中沉降和真空干燥后得到白色固体粉末原酸酯-聚乙二醇-原酸酯(q3)。

4) 双硫酯-聚乙二醇-双硫酯(q4)的合成。将 1 g q3、0.35 g CTA-NHS 和 0.333 g 三乙胺溶解在 N,N-二甲基甲酰胺中,常温下避光反应 24 h 后在 0 °C 正己烷中沉降,然后真空干燥,得到红色固体粉末双硫酯-聚乙二醇-双硫酯(q4)。

5) 嵌段聚合物聚 POP 的合成。POP 聚合物是通过 RAFT 聚合反应得到的,反应过程如下:将 0.1 g q4、1.28 g NIPAM、1.6 mg AIBN 溶解于 2.5 mL 的 1,4-二氧六环中,在 3 个冷冻—真空—解冻循环脱氧后,78 °C 搅拌反应 10 h。反应结束后,在 0 °C 正己烷中沉降,然后真空干燥得到白色线性聚合物粉末 POP。

1.2.2 水凝胶的制备

将 0.1 g POP 聚合物加入到 4 mL 的 pH = 7.4 磷酸盐缓冲液(phosphate buffer solution,

PBS)中,然后放置在 4 °C 冰箱中静置溶解,直至聚合物彻底溶于 PBS(聚合物与 PBS 的质量比为 1 : 4),再将溶液置于 37 °C 环境中,即可获得酸解离温敏性嵌段聚合物水凝胶。

1.2.3 材料表征

材料的 ^1H NMR 结果由 Agilent VN-MRS600 光谱仪记录,使用氘代 DMSO 作为溶剂;Zeiss Supra 40 型 SEM 用于研究水凝胶的微观结构;聚合物的数均分子量和多分散性采用 Agilent PL-GPC 50 型 GPC 测量;储能 G' 、损耗模量 G'' 和黏度在配备 20 mm 平行板配置的 Anton Paar MCR302 流变仪上进行。

1.2.4 水凝胶温敏性和酸解离性

室温下,取 400 μL 配置好的 POP 溶液于 3 mL 玻璃瓶中,然后将其置于 37 °C 恒温培养箱,使其成胶。30 min 后,向内滴加 3 滴微酸性去离子水(pH = 5.5),在预定时间内(0、12、24、48、72 h)取出拍照,并使用 SEM 记录水凝胶的微观特征。

1.2.5 载药水凝胶的体外药物释放研究

精密称取适量的 Dox 溶于 PBS(pH = 7.4)中,使用岛津 UV-2600 光谱仪记录 Dox 的紫外可见光谱,在最佳波长(480 nm)下读取吸光度值并制作 Dox 的标准曲线。水凝胶的药物释放是在不同 pH 值下进行的,过程如下:精密称取适量

的 Dox, 配置成 Dox 质量浓度为 1 mg/mL 的 POP 溶液。取 300 μ L POP 溶液封于透析袋并将其浸入载有 10 mL 不同 pH 值 (pH=5.5、6.5、7.4) 的释放介质 (PBS) 中, 然后放入 37 $^{\circ}$ C 恒温振荡培养箱 (转速为 120 r/min) 中; 在预定的时间 (1、2、4、6、12、24、36、48、60、72 h) 取出 2 mL 释放介质, 并随即添加相同体积的新鲜介质, 使用紫外可见光谱仪记录在波长 480 nm 处各时间点 Dox 的吸光度值, 再根据 Dox 的标准曲线计算各时间点对应的质量浓度。每组实验重复 3 次。Dox 的累积释放率 (Q) 的计算公式为:

$$Q = (10\rho_r + 2\rho_{r-1}) / 30\% \quad (1)$$

其中: ρ_r 为该时间点测量的质量浓度; ρ_{r-1} 为上一个时间点测量的质量浓度。

1.2.6 水凝胶安全性

将 0.1 mL POP 溶液经皮下注射到小鼠的背部, 第 15 天处死小鼠, 通过组织学分析来评估水凝胶对主要器官 (心、肝、脾、肺、肾) 的潜在毒性。

所有动物研究均按照实验方案进行, 所有相关实验均经安徽医科大学动物护理和使用机构委员会 (IACUC) 批准 (LLSC20150134)。

1.2.7 载药水凝胶对肿瘤的抑制

为了建立小鼠背部肿瘤模型, 将 2.0×10^6 HepG2 细胞经皮下注射到小鼠背部, 喂食 2 周后, 肿瘤体积约为 100 mm³。实验分为 3 组 ($n=5$), 分别为 POP 水凝胶、Dox 溶液、POP-Dox 复合水凝胶。其中 Dox 的质量浓度为 1 mg/mL。将水凝胶经皮下注射到肿瘤部位, 纯 Dox 溶液经尾静脉注射到小鼠体内。第 7 天处死小鼠取出肿瘤, 通过苏木精-伊红染色法 (hematoxylin-eosin staining, H&E) 来评估药物对肿瘤的抑制程度。

1.2.8 统计学分析

使用 Origin Pro 8.0 软件分析平均值和标准差。

2 结果与讨论

2.1 POP 聚合物的结构分析

q1 和 q2 的合成可参考文献 [13]。POP 聚合物合成中各步反应产物的 ¹H NMR 谱图如图 2 所示。

从图 2a 可以看出, 化学位移在 $5.78 \times 10^{-6} \sim 5.82 \times 10^{-6}$ 处为原酸酯基团的特征峰, 化学位移在 $3.48 \times 10^{-6} \sim 3.61 \times 10^{-6}$ 处出现的峰是 q3 中 PEG 段亚甲基的特征峰。

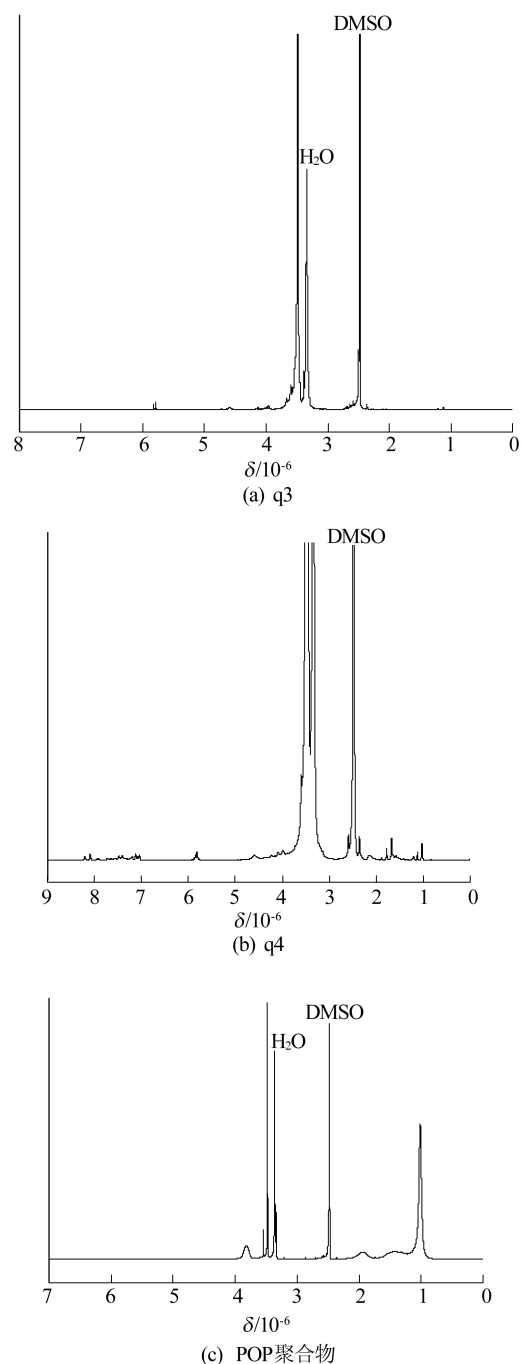


图 2 POP 聚合物合成中各步反应产物的 ¹H-NMR 谱图

从图 2b 可以看出, 将 RAFT 聚合的链转移基团双硫酯键引入到 q3 中, 化学位移在 $7.03 \times 10^{-6} \sim 8.20 \times 10^{-6}$ 处是 CTA-NHS 中苯环的特征峰。从图 2c 可以看出, 化学位移在 $1.02 \times 10^{-6} \sim 1.35 \times 10^{-6}$ 、 $1.63 \times 10^{-6} \sim 1.94 \times 10^{-6}$ 、 $2.05 \times 10^{-6} \sim 3.82 \times 10^{-6}$ 处均是 PNIPAM 的质子信号峰, 表明成功将 NIPAM 聚合到分子链中, 从而合成目标产物 POP 聚合物。同时结合 GPC 数据 ($M_n=33\ 343$, 聚合物分散性指数 (polymer dispersity index, PDI) 为 1.19, 从而确定了 POP 聚

合物的结构式为(聚(N-异丙基丙烯酰胺₁₃₀)-原酸酯-聚乙二醇₉₀-原酸酯-聚(N-异丙基丙烯酰胺₁₃₀))。

2.2 POP 水凝胶温敏性行为分析

N-异丙基丙烯酰胺(NIPAM)具有温敏性,当温度升高时,POP 聚合物分子中的 PNIPAM 链逐渐转变为疏水性物质。同时,PEG 链作为亲水性物质,聚合物链在水溶液中形成胶束聚集体,进而形成水凝胶。通过对水凝胶流变学性质的测定,探讨了水凝胶的温敏性。温敏性结果如图 3、图 4 所示。

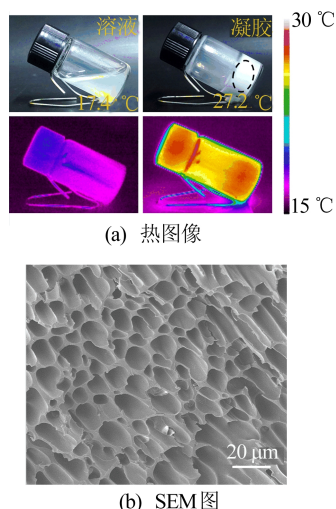
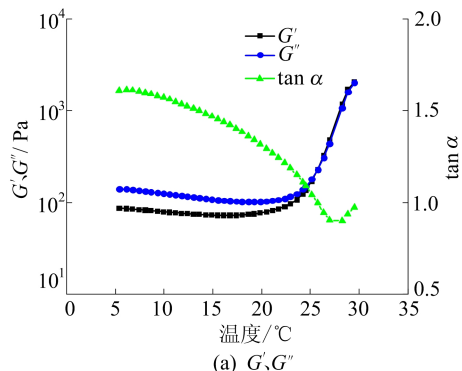


图 3 热成胶形貌

从图 3a 可以看出,当温度从 17.4 °C 升高到 27.2 °C,POP 溶液从溶液变成凝胶,微观形貌为典型的孔道结构(图 3b)。

从图 4a 可以看出,26 °C 前 G'' 大于 G' ,26 °C 后 G' 大于 G'' ,表明 POP 水凝胶的最低成胶温度约为 26 °C,低于人体体温(37 °C)。

从图 4b 可以看出,剪切速率越大,POP 溶液的黏度越小,表明 POP 水凝胶具有剪切变稀特性。



(a) G', G''

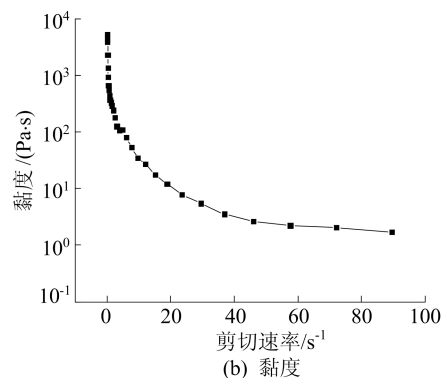


图 4 POP 水凝胶流变学性质

以上结果表明,POP 溶液可以注射到人体内,并响应人体温度从而变成水凝胶固体植入物。

2.3 POP 水凝胶的酸解离行为分析

水凝胶的酸解离结果如图 5 所示,从图 5a 可以看出,水凝胶在 12 h 已经发生部分解离,但凝胶结构基本保存,72 h 基本解离完全,变成了悬浊液。从图 5b 可以看出,POP 水凝胶三维网络在 12 h 仅发生部分崩塌,72 h 完全崩塌。结果表明,在酸性环境中,由于聚合物链中的原酸酯键发生断裂,从而导致凝胶网络结构被破坏,水凝胶发生解离。

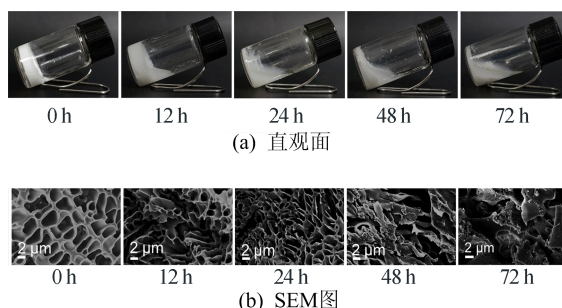


图 5 POP 水凝胶在不同时间点的酸解离结果

2.4 载药水凝胶的体外释放行为分析

体外的药物释放结果如图 6 所示,从图 6 可以看出,在 pH=5.5 的环境中水凝胶中药物的释放速度最快,72 h 释放率为 67.5%;其次是在 pH=6.5 的环境中,72 h 释放了 50.2%;在 pH=7.4 的环境中释放速度最慢,72 h 的释放率为 38%,仅有 pH=5.5 的环境中释放量的 1/2 左右。

结果表明,药物在水凝胶中的释放具有很强的 pH 值依赖性,环境的 pH 值越低,药物释放的速度越快,说明 POP 水凝胶对 Dox 具有良好的稳定持久释放作用。

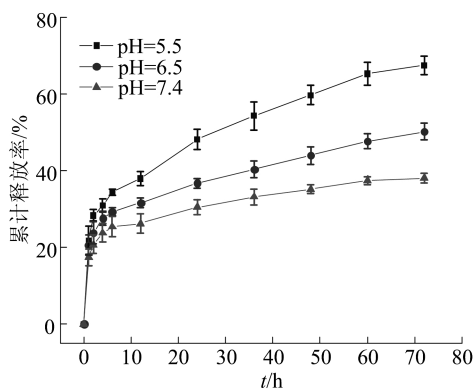


图 6 POP-Dox 水凝胶的体外药物释放曲线

2.5 POP 水凝胶的生物安全性评价

器官切片的 H&E 染色结果如图 7 所示。由图 7 可知,将 POP 水凝胶注射入小鼠皮 15 d 后,小鼠的主要器官均未发现明显的病理性异常,表明 POP 水凝胶具有良好的生物安全性,可用于生物应用。

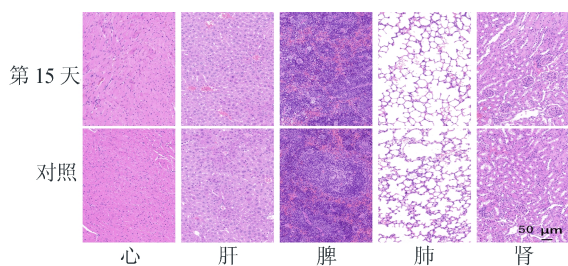


图 7 小鼠主要器官的 H&E 染色图像

2.6 载药水凝胶对肿瘤的治疗效果分析

肿瘤组织切片的 H&E 染色结果如图 8 所示。

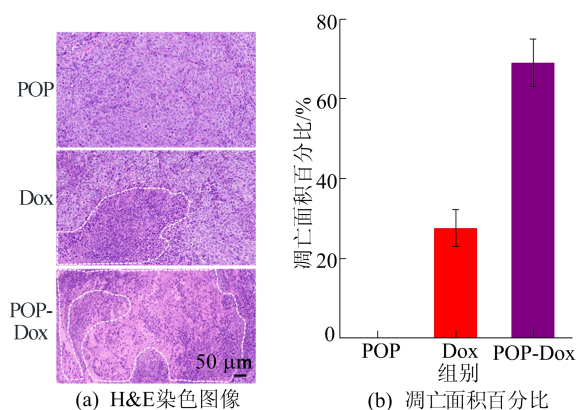


图 8 HepG2 肿瘤的体内抑制效果

从图 8a 可以看出,经 POP-Dox 水凝胶处理后,肿瘤组织中出现的凋亡细胞面积最大,相比之下,Dox 治疗组表现出较弱的诱导细胞凋亡的能力,而 POP 水凝胶治疗组基本未发生细胞凋亡。

从图 8b 可以看出,POP-Dox 水凝胶治疗组的肿瘤凋亡面积(约 68.9%)明显大于 Dox 治疗组(约 27.6%)和 POP 治疗组(几乎无效果)。结果表明,POP 水凝胶可以响应肿瘤的微酸环境而发生解离,从而稳定持久释放药物、抑制肿瘤,是一种良好的药物载体。

3 结 论

本研究合成了一种酸解离温敏性嵌段聚合物水凝胶 POP,POP 水凝胶具有良好的酸解离性和温度敏感性,可作为药物的载体,实现药物的稳定持久释放。与此同时,POP 水凝胶具有良好的生物安全性,对肿瘤的微酸环境具有良好的响应性,可以作为化疗药物载体治疗肿瘤。因此,本研究成果有望提高化疗药物的生物利用度,并为其临床广泛应用提供理论和实验依据。

[参 考 文 献]

- [1] LI R, XIE Y. Nanodrug delivery systems for targeting the endogenous tumor microenvironment and simultaneously overcoming multidrug resistance properties [J]. *Journal of Controlled Release*, 2017, 251: 49-67.
- [2] TEW K D. Glutathione-associated enzymes in anticancer drug resistance [J]. *Cancer Research*, 1994, 54 (16): 4313-4320.
- [3] FAN G, PAN J, FAN P, et al. The clinical observation of verapamil in combination with interventional chemotherapy in advanced gastric cancer [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(17): 5508-5518.
- [4] BAGHERI S, BAGHER Z, HASSANZADEH S, et al. Control of cellular adhesiveness in hyaluronic acid-based hydrogel through varying degrees of phenol moiety cross-linking [J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2021, 109(5): 649-658.
- [5] LIU X, STEIGER C, LIN S, et al. Ingestible hydrogel device [J]. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 1-10.
- [6] MADL C M, HEILSHORN S C, BLAU H M. Bioengineering strategies to accelerate stem cell therapeutics [J]. *Nature*, 2018, 557(7705): 335-342.
- [7] ZHAO X, GUO B, WU H, et al. Injectable antibacterial conductive nanocomposite cryogels with rapid shape recovery for noncompressible hemorrhage and wound healing [J]. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 1-17.
- [8] YAN X, FANG W W, XUE J, et al. Thermoresponsive in situ forming hydrogel with sol-gel irreversibility for effective methicillin-resistant staphylococcus aureus infected wound healing [J]. *ACS Nano*, 2019, 13(9): 10074-10084.

(下转第 1008 页)

- L D, et al. The impedance characteristics of mars exploration rover li-ion batteries [J]. *J Power Sources*, 2006, 159 (2): 1428-1439.
- [8] SU L, ZHANG J, HUANG J, et al. Path dependence of lithium ion cells aging under storage conditions [J]. *J Power Sources*, 2016, 315(31): 35-46.
- [9] ZHAO S H, WU F, YANG L X, et al. A measurement method for determination of dc internal resistance of batteries and supercapacitors [J]. *Electrochem Commun*, 2010, 12(2): 242-245.
- [10] DUBESHTER T, JOME J. Pulse polarization for Li-Ion battery under constant state of charge: part I, pulse discharge experiments [J]. *J Electrochem Soc*, 2017, 164(11): E3539-E3546.
- [11] DUBESHTER T, JOME J. Pulse polarization for Li-Ion battery under constant state-of-charge: part II. modeling of individual voltage losses and SOC prediction [J]. *J Electrochem Soc*, 2017, 164(11): E3395-E3405.
- [12] 史月丽, 吴楠, 沈明芳, 等. CuF₂/MoO₃/C 复合正极的电化学阻抗谱研究 [J]. *电化学*, 2013, 19(2): 155-163.

(责任编辑 张 镭)

(上接第 1002 页)

- [9] GHOBRI L C, GRINSTAFF M W. The chemistry and engineering of polymeric hydrogel adhesives for wound closure: a tutorial [J]. *Chemical Society Reviews*, 2015, 44 (7): 1820-1835.
- [10] ZHANG K, FANG Y, HE Y, et al. Extravascular gelation shrinkage-derived internal stress enables tumor starvation therapy with suppressed metastasis and recurrence [J]. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 1-17.
- [11] CAO M, WANG Y, HU X, et al. Reversible thermoresponsive peptide-PNIPAM hydrogels for controlled drug delivery [J]. *Biomacromolecules*, 2019, 20(9): 3601-3610.
- [12] 彭锐, 张晶晶, 杜春贵, 等. 温敏性抗菌水凝胶的制备与控释技术研究进展 [J]. *化学通报*, 2020, 83(1): 10-16.
- [13] XIE X, SUN T, XUE J, et al. Ag nanoparticles cluster with pH-triggered reassembly in targeting antimicrobial applications [J]. *Advanced Functional Materials*, 2020, 30 (17): 2000511.
- [14] TANG R, JI W, WANG C. Synthesis and characterization of new poly(ortho ester amidine) copolymers for nonviral gene delivery [J]. *Polymer*, 2011, 52(4): 921-932.
- [15] GUEDES G, WANG S, FONTANA F, et al. Dual-crosslinked dynamic hydrogel incorporating {Mo₁₅₄} with pH and NIR responsiveness for chemo-photothermal therapy [J]. *Advanced Materials*, 2021, 33(40): 2007761.

(责任编辑 闫杏丽)

· 信息与动态 ·**《合肥工业大学学报(自然科学版)》欢迎投稿**

《合肥工业大学学报(自然科学版)》是以基础理论、应用科学和工程技术为主的综合性学术刊物, 主要刊登机械与汽车工程、仪器科学与光电工程、材料科学与工程、电气与自动化工程、计算机与信息工程、电子科学与工程、土木与水利工程、资源与环境工程、交通工程、化学工程、生物与食品工程、医药工程、管理科学与工程、数理科学以及新兴科学技术等领域的研究论文、科研成果、学术讨论、专题综述及动态报道, 将优先刊发基金资助项目的论文。本刊自 2020 年 1 期改为彩色印刷, 欢迎高等院校师生、科研院所和企事业单位的广大科技工作者向本刊投稿, 在线投稿网址: <http://xbzss.hfut.edu.cn/xbzk.html>。