

# 温度敏感性生物材料研究进展

王蕊<sup>#</sup>, 韩倩倩<sup>#</sup>, 王春仁<sup>\*</sup> (中国食品药品检定研究院, 北京 102629)

**摘要** 目的: 总结近年来温度敏感性生物材料(简称温敏材料)的研究进展, 为后续温敏材料的进一步研究提供参考。方法: 通过文献研究, 总结目前常用的几种温敏材料的组成、原理, 并介绍其在药物释放方面的应用。结果: 温敏材料具有良好的生物相容性与低细胞毒性, 常见的有壳聚糖聚合物、聚 N-异丙基丙烯酰胺聚合物等, 其温敏性决定了在药物释放中的作用, 提高了药物靶向性。结论: 温敏材料可受环境因素影响发生体积相变, 是药物缓控释的优秀材料。设计性能优良的温敏材料并成功应用于临床将是未来的研究方向之一。

**关键词:** 温敏材料; 智能材料; 水凝胶; 药物释放

中图分类号: Q819 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2019)10-1167-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2019.10.013

## On Research Progress of Thermo-sensitive Biomaterials

Wang Rui<sup>#</sup>, Han Qianqian<sup>#</sup>, Wang Chunren<sup>\*</sup> (National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China)

**Abstract Objective:** To summarize the research progress of thermo-sensitive biomaterials in recent years in order to provide references for further research of subsequent thermo-sensitive biomaterials. **Methods:** The composition and principles of several commonly used thermo-sensitive materials were summarized through literature review, and their application in drug delivery was also introduced in this paper. **Results:** Thermo-sensitive biomaterials have good biocompatibility and low cytotoxicity. Chitosan or poly (N-isopropylacrylamide) (PNIPAM), as representative materials, can be used to control drug release because of thermosensitivity. Besides, they can improve the targeting. **Conclusion:** The volume of thermo-sensitive materials may change under the influence of environmental factors, and this property makes it a prosperous candidate for drug controlled release. Designing thermo-sensitive materials with excellent properties and applying them in clinic successfully will be one of the future research directions.

**Keywords:** thermo-sensitive materials; intelligent materials; hydrogel; drug release

智能新型材料是近年来的研究热点, 其性质可在体系温度、pH、磁场等外界环境影响下发生改变。温度敏感性生物材料(以下简称“温敏材料”)是其中一种最具代表性的智能新型材料<sup>[1]</sup>, 主要由大分子主链、亲水基团和疏水基团组成。材

料在温度、磁场等外界环境刺激下, 溶液受体系作用力影响产生相变, 从水凝胶变成半固体凝胶, 体积改变<sup>[2]</sup>。此性质可用于加载药物的释放、酶固定化等方面。与传统材料相比, 温敏材料具有良好的生物相容性、低细胞毒性和可降解性, 性能更

作者简介: 王蕊, 硕士, 研究实习员; 研究方向: 医疗器械安全性及有效性评价; Tel: (010) 53852547; E-mail: wangpeggy@163.com

共同第一作者: 韩倩倩, 博士, 研究员; 研究方向: 医疗器械安全性及有效性评价; Tel: (010) 53852592; E-mail: hanqianqian2005@163.com

通信作者: 王春仁, 博士, 研究员; 研究方向: 医疗器械安全性及有效性评价; Tel: (010) 53852580; E-mail: chunrenwang@263.net

为优越,在药物缓控释中发挥重要作用<sup>[3]</sup>。常见的温敏材料有壳聚糖聚合物、聚N-异丙基丙烯酰胺(PNIPAM)温敏水凝胶、磁性热敏聚合物及不同剂型的温敏聚合物,本文将从性质、原理、应用等几个方面对常用温敏智能材料进行介绍。

### 1 温敏水凝胶的性质及作用机理

温敏水凝胶指自身理化性质随外界环境温度变化而发生改变的凝胶。温敏水凝胶是药物载体与组织工程骨架的优秀材料,作为药物载体可控制药物释放,提高药物生物利用度,增强患者依从性<sup>[4]</sup>。因为其卓越的靶向性与良好的安全性,温敏水凝胶作为一种新兴的智能高分子材料受到广泛关注,可应用在温度控制、固定化酶、分离膜及药物缓释等方面<sup>[5]</sup>。

温敏水凝胶结构中同时含有亲水性和疏水性基团,当外界温度发生变化时,这些基团与水分子的分子内及分子间相互作用发生改变,从而影响水凝胶内的网络结构,使之产生体积相变。部分材料水溶液随温度升高其溶解性降低,到特定温度后会产生相分离而浑浊,降低至该温度以下时,又重新变为澄清透明的溶液,此温度称为低临界溶解温度(Lower Critical Solution Temperature, LCST)<sup>[6]</sup>。与之相反,还有一部分聚合物在某一温度以上时才发生溶解,而在此温度以下,聚合物溶液发生相分离而沉淀,此温度则称为上临界溶解温度(Upper Critical Solution Temperature, UCST)<sup>[7]</sup>。LCST和UCST是溶液在透明状态与不透明状态互变的重要参数。

多种因素可改变溶液体系的LCST和UCST。在体系中加入盐类物质可通过改变亲水链段与水分子的氢键作用而影响溶剂与聚合物的相互作用。加入盐类物质后提高LCST的效应称为盐吸效应;加入盐类物质后降低LCST的效应则为盐析效应。实验<sup>[8]</sup>表明,大部分无机盐具有“盐析效应”,有机盐则多具有“盐吸效应”。除盐效应外,糖效应也可影响LCST,但不如盐效应敏感。多糖结构多含有半乳糖环和1,6-糖苷键,易产生分子内氢键作用,与聚合物的疏水作用加强,导致LCST降低。分子链中侧链基团也影响其LCST<sup>[9]</sup>,例如,以甲氧基聚乙二醇(MPEG)为亲水骨架、小体积的氨基酸酯为疏水基团可得到温敏聚磷腈。聚磷腈常温可溶解于水,温度升高后析出沉淀。研究<sup>[10]</sup>表明,改

变聚磷腈的侧基组成种类可调节其LCST:LCST由聚合物的总体疏水性决定,提高侧基的亲水部分比例,LCST升高;提高侧基的疏水部分比例,LCST降低。此外,离子型表面活性剂可升高LCST,而非离子表面活性剂的影响不大<sup>[11]</sup>。总之,不同温敏聚合物的LCST和UCST不同,在各自领域中发挥重要作用。

根据溶胀机理,温敏水凝胶可分为两类。一种在温度低于相转变温度时呈收缩状态,温度高于相转变温度时呈膨胀状态,称为热胀温敏水凝胶<sup>[12]</sup>。例如聚丙烯酰胺、聚丙烯酸等。与之相反,当温度高于相转变温度时呈收缩状态的凝胶为热缩温敏水凝胶<sup>[13]</sup>,例如PNIPAM、聚N,N-二乙基丙烯酰胺等。

### 2 壳聚糖聚合物

#### 2.1 壳聚糖在药物释放方面的应用

壳聚糖(Chitosan, CS)是一种天然线性聚合物,大量存在于海洋生物、节肢动物和昆虫骨骼中。CS由氨基葡萄糖和乙酰氨基葡萄糖单元组成,是几丁质部分脱乙酰作用的产物<sup>[14]</sup>。几丁质在虾蟹外壳中含量丰富,是自然界含量第二丰富的多聚物。CS因其含量丰富、独特的物理化学性质、无毒无害、抗菌性、良好的生物相容性与可降解特性,在医药应用方面受到广泛的关注<sup>[15]</sup>。

具有高孔隙率、生物可降解性及可预测降解速率的CS是温敏智能聚合物分子骨架的优秀材料,可控制药物的靶向传递与定向释放。CS在pH合适的酸溶液中有高溶解性。在酸性溶液中,带有游离氨基的CS分子易成盐<sup>[16]</sup>,呈阳离子性质。利用这一性质,CS可通过静电作用将带有负电荷的药物分子与蛋白质分子包埋起来。升高溶液温度时,CS分子和水分子之间的氢键被破坏,CS链疏水作用增加。当体系温度达到37℃以上时,受疏水作用和氢键控制,体系形成水凝胶,将药物送至特定靶点<sup>[17]</sup>。而在CS中添加β-甘油磷酸钠(β-GP)的温敏水凝胶可增加CS链水合作用,在低温环境中阻止聚合物聚合,减少成胶时间<sup>[18-19]</sup>。当体系环境温度达到生理温度时,聚合物溶液迅速凝胶化。与普通药物传递系统相比,CS温敏水凝胶有很多优点,例如在合成过程中,无毒性化学修饰物或交联剂,在凝胶化过程不产热且无产物释放,安全性良好<sup>[17]</sup>。含CS与β-GP的温敏水凝胶制备方便,有良

好的药物缓控释作用,但其机械强度和稳定性均较低,降解快速,凝胶化过程中的高浓度 $\beta$ -GP有潜在毒性风险<sup>[16]</sup>。而单纯的CS聚合物也易被体内溶酶体降解,限制药物的精准释放。因此,为扩宽其应用,可通过将CS和其他天然或合成物质交联来改善其理化性质在药物释放等方面的缺陷<sup>[20]</sup>。

## 2.2 壳聚糖交联后对性质的改善

向CS链中引入胶原蛋白、羟丙基甲基纤维素(HPMC)或巯基基团可改善其物理性能、提高机械强度,并使之具有低细胞毒性、良好的蛋白质释放性能与生物相容性<sup>[21-22]</sup>;而加入经酶促修饰的衍生物可改善其热稳定性等理化性质;引入烷基、羧甲基、羟基等取代基可以大幅度提高CS溶解性,且不影响其阳离子性质、细胞毒性与生物相容性<sup>[23-24]</sup>。据文献<sup>[25]</sup>报道, Park将普朗尼克F127枝接CS,合成了一种新型注射用热敏水凝胶,体外及体内试验结果表明其在组织再生上有良好潜能。此外,将RGD三肽枝接CS,新合成的聚合物是关节软骨再生支撑骨架的优秀材料<sup>[26]</sup>。在Hosseinzadeh实验室中,将抗癌药吉西他滨和CS高分子共聚物枝接,与单独CS相比,此体系可以降低药物释放速率从而延长药物作用时间<sup>[27]</sup>。

总之,经交联的CS,其机械性能、生化性质均有不同程度的优化,在药物释放及组织工程领域发挥重要的作用。

## 3 PNIPAM温敏材料

### 3.1 PNIPAM的组成及作用机理

除壳聚糖外,PNIPAM也是一种具有代表性的温敏材料。PNIPAM分子由一定比例的疏水性异丙基与亲水性酰胺基组成。当环境温度低于LCST时,PNIPAM高分子链中酰胺基与周围水分子形成较强的氢键作用力,氢键作用力为亲水作用力,可使高分子链与溶剂具有较好的亲和性而呈现伸展状态,吸水溶胀;当温度高于LCST时,PNIPAM分子链中亲水作用减弱,异丙基主导的疏水作用加强,聚合物排出水分子形成疏水层并发生相转变,分子链由疏松变得紧密,产生温敏性<sup>[28-30]</sup>。此外,除体积变化之外,PNIPAM的折射率、介电常数等其他性质也会发生突变,并具有可逆性。考虑到机体温度作为一项环境因素,而PNIPAM类温敏聚合物的LCST在人生理温度附近,且对外界刺激反应迅速,可利用此特性来控制药物释放<sup>[31]</sup>。当疾病入侵

机体时,加载药物的温敏聚合物可通过感受病灶周围温度与化学环境刺激产生体积变化进而释放药物;当机体病情好转时,机体温度恢复正常,温敏聚合物发生体积相变并封闭药物。

PNIPAM类温敏聚合物可通过多种方式加载药物。通常,PNIPAM可通过物理包埋或共聚键合的方式将药物分子包裹在聚合物分子网络中<sup>[32]</sup>。最常见的3种PNIPAM控释药物的方式分别为挤压式、开关模式和反开关模式<sup>[33-34]</sup>。挤压式是利用PNIPAM类水凝胶在低温时溶胀吸收药物,达到特定温度之上时,水凝胶收缩释放药物的特性来控制药物释放;这种控释方式简单易操作,但在PNIPAM低温溶胀时,凝胶内的药物会进行双向扩散,且温度升高后凝胶迅速收缩,快速释放药物,药物不能缓慢长效释放。为解决这一问题,可在聚合物中添加疏水组分,在LCST以下时,水凝胶中的药物可通过自由扩散的方式向外恒速释放,凝胶呈开放状态;而在LCST以上时,凝胶收缩,表面形成致密层,阻止凝胶内部的水和药物释放,凝胶呈关闭状态;这种控释药物的方式称为开关模式。此外,PNIPAM还可在接枝聚合物中以支链形式存在,药物加载在聚合物微球孔洞内,当温度在LCST以下时,聚合物中的接枝链充分舒展覆盖,阻塞微球孔洞,阻止药物扩散,凝胶呈关闭状态;当温度升高到LCST以上时,接枝链收缩暴露微球孔洞从而释放药物,凝胶呈开放状态;这种与开关模式相反的药物控释方式称为反开关模式。

### 3.2 PNIPAM类温敏聚合物在药物治疗等方面的应用

近年的研究表明,许多化疗药物在高于体温环境时敏感性增强,即具有热敏感效应。因此,温敏载体还可与局部热疗联用增强药物在肿瘤部位的靶向释放,具有提高治疗效果、降低给药剂量、减轻毒副作用的优点<sup>[35]</sup>。众所周知,肿瘤细胞增殖速度快,细胞密度高。血管受到挤压后会发生扭曲增大阻力,细胞代谢产生的热量不能及时排出体外,因此热量积聚导致肿瘤组织温度高于正常人体体温。对此,可通过将化疗药物加载到温敏聚合物的方式,使之在病灶部位发生相转化从而在靶组织释放药物<sup>[36]</sup>。因为聚合物的组成影响其LCST,可调节聚合物中组分改变高分子的LCST,以达到精准释药的目的。Misra等<sup>[37]</sup>将N,N-二甲基丙烯酰胺(DMAAm)与PNIPAM无规

共聚, 再接上葡聚糖, 得到的聚合物的LCST可从PNIPAM本身的32℃提高到38℃, 药物的累积释放量相应提高到90%。

此外, 蛋白质和多肽药物由于其较高的生物活性及特异性, 如今越来越多地应用于各种疾病的治疗中。蛋白质及肽类物质口服易被体内多种酶代谢分解, 临床上多采用注射给药方式<sup>[38]</sup>。但是单纯注射蛋白质和多肽药物, 其生物半衰期短, 给药频繁, 使用不便。而使用温敏水凝胶加载生物大分子药物, 可使药物长时间黏附于给药部位, 达到缓释效果, 且增强药物的靶向性<sup>[39]</sup>。例如PNIPAM可控制酶与底物的接触, 通过将酶加载于聚合物内部, 当温度低于LCST时, 凝胶发生溶胀, 底物可进入凝胶内部与酶反应; 而当温度高于LCST时, 凝胶收缩, 阻止底物进入凝胶发生反应, 实现固定化酶功能。

温敏水凝胶除药物载体与固定化酶功能外, 还可用于组织工程领域。添加胶原蛋白的CS/β-GP水凝胶具有良好的生物相容性且细胞毒性较低, 使用此种水凝胶可增强间充质干细胞(MSC)的成骨分化修复关节损伤<sup>[40]</sup>。以壳聚糖氯化物(CSCI)为原料制备温敏水凝胶CSCI/β-GP还可用于血管和神经组织工程, 促进细胞增殖和分化, 修复组织损伤<sup>[41]</sup>。

## 4 其他类型热敏聚合物

### 4.1 磁性热敏聚合物在药物分离的应用

将热敏聚合物(PNIPAM、聚N-乙基己内酰胺等)和磁性材料(铁氧体颗粒等)复合形成磁性热敏聚合物。磁性材料赋予微球以磁性, 在外加磁场操作影响下, 可实现导向、定位和分离功能<sup>[42]</sup>。磁性热敏聚合物微球可用作药物载体或分离材料, 通过化学键合、物理吸附或包埋的方式与药物或材料结合<sup>[43]</sup>。与单纯的热敏聚合物相比, 在磁场的作用下, 其靶向性更强, 效率更高, 回收速度更快。磁性热敏聚合物微球在低于LCST的温度时加入有待分离的蛋白质混合液中, 当温度高于LCST时, 微球通过疏水作用吸附大量蛋白质并经磁分离; 而当温度重新低于LCST后, 微球由于呈亲水状态而解析吸附的蛋白质<sup>[44]</sup>, 此时就可以方便地获得蛋白质或酶的分离。同理, 将药物装载在磁性热敏微球中, 可在外界磁性环境作用下将微球运至特定靶点, 再利用温敏特性释放药物。

### 4.2 不同剂型温敏材料的优点及应用

温敏聚合物剂型众多, 各具优点。温敏胶束由两亲性聚合物组成, 疏水端将药物包埋, 亲水端伸到溶剂中, 形成亲水性外壳, 有较好的生物相容性, 在体循环中能长期稳定存在<sup>[45]</sup>。在外界环境温度较低时, 胶束处于溶剂化状态, 药物很缓慢地从中释放; 当温度高过LCST后, 由于胶束外壳与水分子间的氢键和静电力被破坏, 两亲性聚合物分子开始聚集和收缩, 药物从内核中迅速释放出来, 是治疗肿瘤良好的缓控释制剂<sup>[46]</sup>。

温敏脂质体也是一种优质的缓控释制剂, 是使用具有一定相变温度的脂质混合物作为膜材或使用相变温度为41~42℃的合成磷脂制成的高分子聚合物<sup>[47]</sup>。正常体温下, 脂质体双分子层致密, 亲水性药物较难透过脂质体膜扩散出来; 当脂质体随血液循环到达被加热的靶器官时, 局部的高温环境使磷脂分子运动加强, 脂质体膜结构发生变化, 分子层由致密变疏松, 膜的通透性发生改变, 药物可从温敏脂质体释放到指定靶组织中达到局部治疗的作用<sup>[48]</sup>。而将磁性材料包裹在温敏脂质体中可形成磁性温敏脂质体, 进一步提高了药物的靶向性, 在癌症治疗中作用显著。

温敏纳米粒是一种新型温敏智能型材料制剂<sup>[49]</sup>。作为具有温度敏感性的纳米粒载药系统, 其疏水内核为药物储库, 外核为亲水性, 适合注射给药, 靶向性好, 是很好的缓释载药系统, 在癌症治疗领域具有光明前景。

## 5 结语

综上所述, 温敏材料在药物传递、酶的固定与释放等方面中发挥重要作用。不同的温敏材料具有不同的理化特性, 例如热特性、化学性质、注射能力、生物相容性和可降解性等。温敏材料性质的差异与药物释放特性要求决定了它的应用方向。当使用温敏材料设计药物传输系统时, 需考虑此系统所需的理化性质选择适宜的温敏材料作为骨架, 并通过交联聚合等多种方式调控其性质以满足理想的药物释放动力学。众多天然或合成温敏聚合物可作为候选骨架材料。天然聚合物具有良好的生物相容性及可降解特性, 然而, 其化学结构与机械强度等因素限制了其进一步的应用。考虑到不同药物释放系统的复杂性, 天然聚合物可能不是最理想的候选物, 可通过枝接交联、改变取代基、设计不同剂型

等多种方式优化其性质以满足不同应用的需要<sup>[50]</sup>。合成温敏聚合物的性质具有多样性,但是目前成功应用于临床治疗的温敏材料较少,发现性能更为优越的新材料,并将其应用于临床使用将是今后研究的方向。

#### 参考文献:

- [1] Jagur-Grodzinski J. Polymeric Gels and Hydrogels for Biomedical and Pharmaceutical Applications[J]. *Polymers for Advanced Technologies*, 2009, 21 (1): 27-47.
- [2] LiLi, Timo L, M ten Hagen, et al. Improved Intratumoral Nanoparticle Extravasation and Penetration by Mild Hyperthermia[J]. *Journal of Controlled Release*, 2013, 167 (2): 130-137.
- [3] Buwalda S J, Boere K W M, Dijkstra P J, et al. Hydrogels in a Historical Perspective: From Simple Networks to Smart Materials[J]. *Journal of Controlled Release*, 2014, 190: 254-273.
- [4] Xu L, Pan J, Dai J, et al. Preparation of Thermal-responsive Magnetic Molecularly Imprinted Polymers for Selective Removal of Antibiotics from Aqueous Solution[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2012, 233-234: 48-56.
- [5] Nagase K, Kobayashi J, Kikuchi A, et al. Thermally-Modulated on/off-Adsorption Materials for Pharmaceutical Protein Purification[J]. *Biomaterials*, 2011, 32 (2): 619-627.
- [6] Iyer A K, Singh A, Ganta S, et al. Role of Integrated Cancer Nanomedicine in Overcoming Drug Resistance[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2013, 65 (13-14): 1784-1802.
- [7] Cho E C, Lee J, Cho K. Role of Bound Water and Hydrophobic Interaction in Phase Transition of Poly( $\alpha$ ,  $\omega$ -isopropylacrylamide) Aqueous Solution[J]. *Macromolecules*, 2003, 36 (26): 9929-9934.
- [8] Xu X, Costa A, Burgess D J. Protein Encapsulation in Unilamellar Liposomes: High Encapsulation Efficiency and a Novel Technique to Assess Lipid-Protein Interaction[J]. *Pharm Res*, 2012, 29 (7): 1919-1931.
- [9] Belbekhouche S, Dulong V, Picton L, et al. Saccharide Effect on the LCST Property of a Polyether: Influence of Structure and Length[J]. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2013, 428 (Complete): 25-31.
- [10] Ahn S, Ahn S W, Song S C. Thermosensitive Amphiphilic Polyphosphazenes and Their Interaction with Ionic Surfactants[J]. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2008, 330 (2-3): 184-192.
- [11] Guo Y, Shen J, Li M, et al. Effects of Nonionic Surfactant and Salts on the Interactions between Oppositely Charged Star-shaped Copolymer and Ionic Surfactant in Aqueous Solutions[J]. *Journal of Molecular Liquids*, 2018, 266 (15): 789-796.
- [12] Le P N, Huynh C K, Tran N Q. Advances in Thermosensitive Polymer-grafted Platforms for Biomedical Applications[J]. *Materials Science and Engineering: C*, 2018, 92: 1016-1030.
- [13] Li Z, Guan J. Thermosensitive Hydrogels for Drug Delivery[J]. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2011, 8 (8): 991-1007.
- [14] Yan J, Yang L, Wang G, et al. Biocompatibility Evaluation of Chitosan-based Injectable Hydrogels for the Culturing Mice Mesenchymal Stem Cells in Vitro[J]. *Journal of Biomaterials Applications*, 2010, 24 (7): 625.
- [15] Kusrini E, Arbianti R, Sofyan N, et al. Modification of Chitosan by Using Samarium for Potential Use in Drug Delivery System[J]. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2014, 120: 77-83.
- [16] Kim S, Nishimoto SK, Bumgardner J D, Haggard W O, et al. A Chitosan/beta-glycerophosphate Thermo-sensitive Gel for the Delivery of Ellagic Acid for the Treatment of Brain Cancer[J]. *Biomaterials*, 2010, 31 (14): 4157-4166.
- [17] Chenite A, Buschmann M, Wang D, et al. Rheological Characterisation of Thermogelling Chitosan/glycerol-phosphate Solutions[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2001, 46 (1): 39-47.
- [18] Wu J, Su Z G, Ma G H. A Thermo- and pH-sensitive Hydrogel Composed of Quaternized Chitosan/glycerophosphate[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2006, 315 (1-2): 1-11.
- [19] Zheng L, Ao Q, Han H, et al. Evaluation of the Chitosan/glycerol- $\beta$ -phosphate Disodium Salt Hydrogel Application in Peripheral Nerve Regeneration[J]. *Biomedical Materials*, 2010, 5 (3): 035003.
- [20] Fonseca-Santos B, Chorilli M. An Overview of

- Carboxymethyl Derivatives of Chitosan: Their Use as Biomaterials and Drug Delivery Systems[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 77: 1349–1362.
- [21] Wang L, Stegemann J P. Thermogelling Chitosan and Collagen Composite Hydrogels Initiated With  $\beta$ -glycerophosphate for Bone Tissue Engineering[J]. *Biomaterials*, 2010, 31 (14): 3976–3985.
- [22] Klangmuang P, Sothornvit R. Combination of Beeswax and Nanoclay on Barriers, Sorption Isotherm and Mechanical Properties of Hydroxypropyl Methylcellulose-based Composite Films[J]. *LWT – Food Science and Technology*, 2016, 65 (11): 222–227.
- [23] Lu G, Kong L, Sheng B, et al. Degradation of Covalently Cross-linked Carboxymethyl Chitosan and Its Potential Application for Peripheral Nerve Regeneration[J]. *European Polymer Journal*, 2007, 43 (9): 3807–3818.
- [24] Li L, Cao X, Shen X, et al. Alkyl Chitosan Film-High Strength, Functional Biomaterials[J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2017, 105 (11): 3034–3041.
- [25] Chung H J, Go D H, Bae J W, et al. Synthesis and Characterization of Pluronic<sup>®</sup> Grafted Chitosan Copolymer as a Novel Injectable Biomaterial[J]. *Current Applied Physics*, 2005, 5 (5): 485–488.
- [26] Park K, Joung Y, Park K, et al. RGD-Conjugated Chitosan-pluronic Hydrogels as a Cell Supported Scaffold for Articular Cartilage Regeneration[J]. *Macromolecular Research*, 2008, 16 (6): 517–523.
- [27] Atyabi F, Dinarvand R. Chitosan - Pluronic Nanoparticles as Oral Delivery of Anticancer Gemcitabine: Preparation and In Vitro Study[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2012, 7: 1851–1863.
- [28] Haq M A, Su Y, Wang D. Mechanical Properties of PNIPAM Based Hydrogels: A Review[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 70 (Pt 1): 842–855.
- [29] Murakami K, Watanabe S, Kato T, et al. Transition Temperature Control of Adsorption - Desorption Property of PNIPAM / Mesoporous Silica Composite by Addition of Crosslinking Agent[J]. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2013, 419 (Complete): 223–227.
- [30] Ohya S, Kidoaki S, Matsuda T. Poly(N-isopropylacrylamide) (PNIPAM)-grafted Gelatin Hydrogel Surfaces: Interrelationship between Microscopic Structure and Mechanical Property of Surface Regions and Cell Adhesiveness[J]. *Biomaterials*, 2005, 26 (16): 3105–3111.
- [31] Loh X J, Li J. Biodegradable Thermosensitive Copolymer Hydrogels for Drug Delivery[J]. *Expert Opinion On Therapeutic Patents*, 2007, 17 (8): 965–977.
- [32] Cao Y, Zhang C, Shen W, et al. Poly(N-isopropylacrylamide) - Chitosan as Thermosensitive in Situ Gel-forming System for Ocular Drug Delivery[J]. *Journal of Controlled Release*, 2007, 120 (3): 186–194.
- [33] Li Z, Guan J. Thermosensitive Hydrogels for Drug Delivery[J]. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2011, 8 (8): 991–1007.
- [34] Chen L, Li L, Zhang H, et al. Magnetic Thermosensitive Core/shell Microspheres: Synthesis, Characterization and Performance in Hyperthermia and Drug Delivery[J]. *RSC Adv*, 2014, 4 (87): 46806–46812.
- [35] Rastogi R, Gulati N, Kotnala R K, et al. Evaluation of Folate Conjugated Pegylated Thermosensitive Magnetic Nanocomposites for Tumor Imaging and Therapy[J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2011, 82 (1): 160–167.
- [36] Moroz P, Jones S K, Gray B N. Magnetically Mediated Hyperthermia: Current Status and Future Directions[J]. *International Journal of Hyperthermia*, 2002, 18 (4): 18.
- [37] Zhang J, Misra R D K. Magnetic Drug-targeting Carrier Encapsulated with Thermosensitive Smart Polymer: Core - Shell Nanoparticle Carrier and Drug Release Response[J]. *Acta Biomaterialia*, 2007, 3 (6): 838–850.
- [38] Xu X, Costa A, Burgess D J. Protein Encapsulation in Unilamellar Liposomes: High Encapsulation Efficiency and A Novel Technique to Assess Lipid-Protein Interaction[J]. *Pharmaceutical Research (Dordrecht)*, 2012, 29 (7): 1919–1931.
- [39] Rahman M M, Elaissari A. Temperature and Magnetic Dual Responsive Microparticles for DNA Separation[J]. *Separation & Purification Technology*, 2011, 81 (3): 286–294.
- [40] Hastings C L, Kelly H M, Murphy M J, et al. Development

- of a Thermoresponsive Chitosan Gel Combined with Human Mesenchymal Stem Cells and Desferrioxamine as a Multimodal Pro-angiogenic Therapeutic for the Treatment of Critical Limb Ischaemia[J]. *Journal of Controlled Release*, 2012, 161 ( 1 ) : 73-80.
- [41] Gao J, Liu R, Wu J, et al. The Use of Chitosan Based Hydrogel for Enhancing the Therapeutic Benefits of Adipose-derived MSCs for Acute Kidney Injury[J]. *Biomaterials*, 2012, 33 ( 14 ) : 3673-3681.
- [42] Chen, Jyh - Ping, Su, Da - Rong. Latex Particles with Thermo - Flocculation and Magnetic Properties for Immobilization of  $\alpha$  - Chymotrypsin[J]. *Biotechnol Prog*, 2010, 17 ( 2 ) : 369-375.
- [43] Furukawa H, Shimojyo R, Ohnishi N, et al. Affinity Selection of Target Cells From Cell Surface Displayed Libraries: A Novel Procedure Using Thermo-responsive Magnetic Nanoparticles[J]. *Applied Microbiology & Biotechnology*, 2003, 62 ( 5-6 ) : 478-483.
- [44] Ding X B, Sun Z H, Zhang W C, et al. Adsorption/ Desorption of Protein on Magnetic Particles Covered by Thermosensitive Polymers[J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2000, 77 ( 13 ) : 2915-2920.
- [45] Zhao A, Zhou S, Zhou Q, et al. Thermosensitive Micelles from PEG-Based Ether-anhydride Triblock Copolymers[J]. *Pharmaceutical Research*, 2010, 27 ( 8 ) : 1627-1643.
- [46] Prabakaran M, Grailer J J, Steeber D A , et al. Thermosensitive Micelles Based on Folate-Conjugated Poly( N -vinylcaprolactam )-block- Poly(ethylene glycol) for Tumor-Targeted Drug Delivery[J]. *Macromolecular Bioscience*, 2009, 9 ( 8 ) : 744-753.
- [47] Zhang H, Wang Z Y, Gong W, et al. Development and Characteristics of Temperature-Sensitive Liposomes for Vinorelbine Bitartrate[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2011, 414 ( 1-2 ) : 56-62.
- [48] Wu Y, Yang Y, Zhang F C, et al. Epirubicin-encapsulated Long-circulating Thermosensitive Liposome Improves Pharmacokinetics and Antitumor Therapeutic Efficacy in Animals[J]. *Journal of Liposome Research*, 2011, 21 ( 3 ) : 221-228.
- [49] Zhang J, Misra R D K. Magnetic Drug-targeting Carrier Encapsulated with Thermosensitive Smart Polymer: Core - shell Nanoparticle Carrier and Drug Release Response[J]. *Acta Biomaterialia*, 2007, 3 ( 6 ) : 838-850.
- [50] Rezazadeh M, Akbari V, Amuaghae E, et al. Preparation and Characterization of an Injectable Thermosensitive Hydrogel for Simultaneous Delivery of Paclitaxel and Doxorubicin[J]. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 2018, 13 ( 3 ) : 181-191.

( 收稿日期 2019年6月21日 编辑 郑丽娥 )