

doi:10.3969/j.issn.1001-3539.2024.06.004

可负载阿霉素的废弃生物质基多孔复合海绵的制备及性能

邓雯健¹, 陈凯¹, 傅佳妮¹, 岑璐莎², 郭晶², 薛晶文¹

[1. 浙江科技大学生物与化学工程学院, 杭州 310023; 2. 浙江中医药大学附属第一医院(浙江省中医院), 杭州 310006]

摘要: 为了减轻阿霉素心脏毒性, 通过载药材料靶向运输可减少阿霉素在心脏组织中的浓度, 并且可通过载药材料使其应用于皮肤黑色素瘤的术后治疗与伤口愈合。现有的载药材料通常具有载药率或递送效率低的问题。利用海洋废弃生物质甲壳素提取的壳聚糖(CS)与聚乙二醇(PEG)通过溶液共混和冷冻干燥制成复合多孔海绵, 并在制备过程中通过氢键与电荷吸引效应实现纳米氧化石墨烯(GO)片在前驱凝胶中的均匀分散, 通过将GO吸附作用与PEG特有的载药性能结合用于提高多孔复合海绵对阿霉素载药效率。对PEG-CS多孔复合海绵的表面微观结构及力学性能进行了表征与测试, 优选出PEG:CS最佳质量比为15:2。根据优选后的比例, 进一步制备了含有不同GO浓度梯度的GO/PEG/CS多孔复合海绵(GPC-HS)。经验证其载药效率发现, GPC-HS中的孔隙结构提高了材料与药物接触面积, 对阿霉素的载药率最高可达66.8%, 并能进一步实现缓释效果, 持续释放时间可被延长至50 h, 并实现高达90%左右的释放率。上述结果表明, 装载纳米GO片的PEG-CS多孔复合海绵具有提高阿霉素载药及递送效率的能力。

关键词: 壳聚糖; 多孔复合海绵; 氧化石墨烯; 药物载体; 阿霉素

中图分类号: O636.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-3539(2024)06-0020-07

Preparation and properties of waste biomass based porous hybrid sponge loaded with doxorubicin

DENG Wenjian¹, CHEN Kai¹, FU Jiani¹, CEN Lusha², GUO Jing², XUE Jingwen¹

[1. School of Biological and Chemical Engineering, Zhejiang University of Science and Technology, Hangzhou 310023, China;

2. The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University (Zhejiang Provincial Hospital of Chinese Medicine), Hangzhou 310006, China]

Abstract : In order to reduce the cardiotoxicity of doxorubicin, targeted transport of drug loading materials can reduce the concentration of doxorubicin in cardiac tissue, and the drug loading materials can be used for postoperative treatment and wound healing of skin melanoma. The existing drug loading materials often have the problem of low drug-loading rate or delivery efficiency. Chitosan (CS) extracted from marine waste biomass chitin and polyethylene glycol (PEG) were mixed with solution and freeze-dried to form a porous hybrid sponge. During the preparation process, the uniform dispersion of graphene oxide (GO) nanoflakes in the precursor gel was achieved through hydrogen bonding and charge attraction effects. The combination of GO adsorption and the unique drug loading performance of PEG was used to improve the drug loading efficiency of porous hybrid sponge for doxorubicin. The surface microstructure and mechanical properties of PEG-CS porous hybrid sponge were characterized and tested, the optimal mass ratio of PEG and CS was selected as 15:2. According to the optimized ratio, GO/PEG/CS porous hybrid sponge (GPC-HS) containing different GO concentration gradient was further prepared. After verification of its drug loading efficiency, it is found that the pore structure in GPC-HS increases the contact area between the material and the drug, with a drug loading ratio of up to 66.8% for doxorubicin, and further achieves a sustained release effect. The sustained release time can be extended to 50 hours, and a release rate of up to about 90% can be achieved. These results indicate that PEG-CS porous hybrid sponge loaded with nano GO sheets has the ability to improve the loading and delivery efficiency of doxorubicin.

Keywords : chitosan ; porous hybrid sponge ; graphene oxide ; drug carriers ; doxorubicin

基金项目: 浙江省自然科学基金项目(LTY22E030003), 国家自然科学基金项目(82104862), 国家级大学生创新创业训练计划项目(202311057023)

通信作者: 薛晶文, 博士, 讲师, 硕士生导师, 研究方向为生物材料、骨组织工程、高分子复合水凝胶

收稿日期: 2024-04-21

引用格式: 邓雯健, 陈凯, 傅佳妮, 等. 可负载阿霉素的废弃生物质基多孔复合海绵的制备及性能[J]. 工程塑料应用, 2024, 52(6): 20-26.

DENG Wenjian, CHEN Kai, FU Jiani, et al. Preparation and properties of waste biomass based porous hybrid sponge loaded with doxorubicin [J]. Engineering Plastics Application, 2024, 52(6): 20-26.

黑色素瘤是一种起源于黑色素细胞的恶性肿瘤,传播率很高,目前只能通过化学药物方法结合切除手术进行治疗^[1]。术后导致的皮肤缺失修复需要在普通创面修复的基础上同时对黑色素瘤切除手术可能引发的病灶转移进行预后治疗^[2]。阿霉素(DOX)是目前最有效、应用最广泛的抗肿瘤药物之一^[3]。DOX是广谱抗肿瘤药物,疗效明确、价格低廉,还具有优良的光学稳定性和荧光特性。DOX是细胞周期非特异性药物,DNA合成期的细胞对其最敏感,但由于DOX缺乏非特异性,细胞毒性可作用于各期细胞,对正常细胞也有较大的毒副作用^[4]。体内运输途中由于被细胞吸收,DOX可导致DNA损伤,促进活性氧自由基产生并改变钙离子代谢,其中在心肌组织引发的副作用尤为严重^[5],长期使用会造成不可逆性心肌病变,最终导致充血性心力衰竭^[4]。通过构建安全稳定的载药系统,可以有效解决DOX存在的问题。其中,纳米材料应用于药物输送过程可提高药物负载量,提高疏水性药物的溶解度,加强对肿瘤细胞的靶向性,减少生理毒副作用,延长药物在生物体内的半衰期,实现药物的可控释放^[6]。目前已有各类材料,包括纳米材料、水凝胶、金属和杂化纳米颗粒、脂质体等方式展示出有效药物载体的潜力,这些方法也都在黑色素瘤治疗中产生一定的积极作用^[6-8]。然而,截至目前,国际上只有极少数方案通过了美国食品与药物管理局(FDA)批准,可进行黑色素瘤局部治疗^[9],皮肤癌的存活率仍然无法满足病人需求。因此仍需开发一类能够高效负载DOX并且在术后长效释放的药物递送系统,辅助黑色素瘤的预后治疗。

人类使用海洋生物材料已有悠久的历史,但甲壳类动物躯壳、鱼鳞等通常会作为食品废弃物,这不仅仅造成资源浪费,同时也会带来环境污染^[10],因而,实现海洋废弃生物质的有效利用并开发其应用场景是符合当前社会低碳环保的重大需求。壳聚糖(CS)作为一类主要的海洋废弃生物质,来源于甲壳素,天然存在丰富,其具备抗菌、抗炎等功效,同时具有良好的生物相容性、力学性能、生物黏附性能、生物降解性及低毒性和增强剂吸收效果^[11-12],因而在制药和生物医药领域已成为主要的研究对象。由于CS中含有大量的氨基,且其溶解度可通过溶剂的pH值进行调节,使其具备pH响应特性,从而可以控制药物递送^[13]。然而,CS对于pH的响应特性

限制了其可装载药物的种类,这极大地降低了CS的药物装载能力^[14]。聚乙二醇(PEG)为应用最广泛的合成亲水性聚合物之一,通过向CS分子链上引入PEG结构,不但能破坏原有的氢键结构,而且使其表现出更好的成膜和亲水亲油等性能^[15-17]。氧化石墨烯(GO)是石墨烯的氧化物,它是一种双亲性片层分子,具有高生物相容性,在经过氧化后,片层连接的官能团(如羧基、环氧基、羟基等)增多^[18],因此性质比石墨烯活泼,具有更多的可操作性。作为药物载体材料^[19],GO的优势在于生物相容性好,同时具有大的比表面积,表面含有丰富的含氧基团,易于通过物理吸附或形成化学键连接药物大分子,载药率高,另外还具有良好的水溶性与化学稳定性^[20],因此应用前景良好。GO对难溶性抗癌物质的装载率远超其他纳米材料^[21],在提高相关药物的疗效上具有很大的研究价值。GO通过功能化修饰得到的复合物,具有良好的载药率以及良好的药物缓释作用。然而,据现有的研究表明,GO对癌细胞有破坏作用的同时对正常细胞也存在副作用即具有细胞毒性^[22]。因此,虽然GO用于载药可在提高阿霉素治疗效率方面具有很大的研究空间,但由于氧化基团的引入,GO对细胞的毒性作用更强,需要对其进行功能化修饰,消除其细胞毒性作用,从而达到安全高效的载药。前期研究已有通过PEG功能化纳米GO实现对疏水性抗癌药物实现递送功能^[23]。

笔者利用高分子聚合物对GO进行功能化修饰,以改善GO的功能化效率和生物相容性。由于PEG无毒并且稳定性较好,具有良好的水溶性和药物相容性,使用PEG修饰可以有效地提高GO在生物体液中的稳定性^[24],降低GO对器官和组织造成的损害,PEG修饰后可以降低纳米GO的细胞毒性并提高生物相容性^[25]。CS对GO的功能性修饰能够有效地降低GO的溶血效应^[26],这种表面修饰可通过电荷静电吸附作用实现。除此之外,由于CS具有pH响应特性,能被应用于构建相对应的纳米药物递送平台,从而实现肿瘤的靶向治疗^[27]。因此,通过CS和PEG对GO的共价修饰可以改善GO聚沉性质,增加亲水性、稳定性、细胞摄取能力并降低GO的细胞毒性,同时利用GO的高吸附特性提高DOX的药物递送效率。因此,笔者通过将CS与PEG自组装形成复合大分子,并利用氢键和范德华力修饰GO形成三元复合多孔海绵。并且,对GO/

PEG/CS多孔复合海绵的表面微观结构及其力学性能与载药能力和释药曲线进行表征与测试,从而确认装载GO纳米片的PEG-CS多孔复合海绵对提高DOX载药及递送效率的能力。

1 实验部分

1.1 主要原材料

PEG:分子量2 000,上海麦克林生化科技有限公司;

CS:脱乙酰度 $\geq 90\%$,分子量100 000,上海麦克林生化科技有限公司;

DOX:98%,上海麦克林生化科技有限公司;

GO:99%,片径0.5~5 μm 、厚度0.8~1.2 nm,上海麦克林生化科技有限公司;

冰醋酸:分析纯,99.5%,上海麦克林生化科技有限公司;

乙醇:99.7%,上海麦克林生化科技有限公司;

磷酸:分析纯,水溶液浓度 $\geq 85\%$,上海麦克林生化科技有限公司;

氯化钠:分析纯,99.5%,上海麦克林生化科技有限公司;

氯化钾:99.5%,上海麦克林生化科技有限公司;

无水磷酸氢二钠:99%,上海麦克林生化科技有限公司;

无水磷酸氢二钾:分析纯,98%,上海麦克林生化科技有限公司。

1.2 主要仪器及设备

加热磁力搅拌器:205D,国药集团化学试剂有限公司;

-80 $^{\circ}\text{C}$ 医用低温保存箱:DW-86L388 J,青岛海尔特种电器有限公司;

冷冻干燥机:SCIENTZ-12N,宁波新芝生物科技股份有限公司;

智能电子拉力试验机:TST-01M,济南众测机电设备有限公司;

扫描电子显微镜(SEM):Hitachi su1510,日立高新技术(上海)有限公司;

酶标仪:NNR07404,美谷分子仪器(上海)有限公司;

pH计:PHS-3E,上海仪电科学仪器股份有限公司。

1.3 试样制备

1.3.1 前驱凝胶制备

PEG-CS前驱凝胶:称取2.05 g的CS,加入5.72 mL的99.5%的冰醋酸溶液和94.28 mL的去离子水,在50 $^{\circ}\text{C}$ 下,搅拌1 h至CS完全溶解,配制成100 mL的CS质量分数为2%的CS溶液。按比例各称取4.96, 10.48, 16.64, 23.57 g PEG,分别加到CS溶液中,得到PEG质量分数分别为5%, 10%, 15%, 20%的PEG-CS前驱凝胶(CS质量分数均为2%),分别记为PEG-CS1, PEG-CS2, PEG-CS3, PEG-CS4。

GO/PEG/CS前驱凝胶(GPC):将GO分散于去离子水中配制得10 mg/mL的黑褐色GO分散液。分别取0, 0.2, 0.62, 1.05, 1.51 mL配制好的10 mg/mL的GO溶液,各加入20 mL的PEG与CS比例优化后的PEG-CS前驱凝胶中,搅拌至液体中无明显结块即分散均匀。离心去除未溶解的固体,最终得到含有浓度依次为0%, 0.01%, 0.03%, 0.05%, 0.075% GO的GPC,依次标记为GPC0, GPC1, GPC2, GPC3, GPC4。

1.3.2 多孔海绵制备

PEG-CS复合海绵制备:将4组10 mL不同PEG和CS比例的PEG-CS1, PEG-CS2, PEG-CS3, PEG-CS4前驱液凝胶离心20 min取上清液去除杂质后,置于-80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱冷冻过夜,放入冷冻干燥机冻干处理。在进行冻干处理后获得样品记号与前驱凝胶相同。

GO/PEG/CS复合海绵(GPC-HS)制备:将GPC0, GPC1, GPC2, GPC3, GPC4前驱凝胶铺于多孔板中,置于-80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱冷冻过夜后,放入冻干机冻干处理,获得的样品分别标记为GPC-HS0, GPC-HS1, GPC-HS2, GPC-HS3, GPC-HS4。

1.3.3 GPC-HS的DOX载药处理

用锡纸包裹离心管做避光处理,将5组10 mL不同GO浓度的GPC0, GPC1, GPC2, GPC3, GPC4前驱液凝胶,各与10 mg DOX混合,磁力搅拌并过夜。将5组样品离心20 min,取上清液置于-80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱冷冻过夜,再进行冻干处理。最终获得样品记号与GPC-HS相同。

1.4 测试与表征

力学性能测试:将7.5 mL各前驱凝胶放入尺寸为100 mm $\times$ 50 mm的模具中,将所有的样品置于-80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中冷冻8 h后,放入冻干机冻干。冻干后

的样品取出压实至厚度为 2 mm,调整宽度为 20 mm,装夹在智能电子拉力试验机的上、下夹具中,设置试验速度 5 mm/min,启动机器进行力学性能测试,反复进行上述操作,每个浓度样品进行 3 次测试并记录数据。

表面微观形貌结构表征:将样品喷金处理,将处理后的样品用导电胶固定,选取不同的放大倍数利用 SEM 观察不同样品的全貌和具体结构特征,拍摄照片并记录实验结果。

GPC-HS 载药率测定:采用 Bradford 法测定载药量,配制 0.1, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0 mg/mL 的 DOX 标准溶液,采用酶标仪测定波长为 490 nm 处各质量浓度 DOX 溶液的吸光度,绘制 DOX 溶液质量浓度-吸光强度标准曲线,获得标准曲线对应公式。再通过测定载药处理后的 GPC-HS 前驱凝胶在 490 nm 处的吸光度,根据标准曲线对应公式计算前驱凝胶中存留的 DOX 的质量,最后根据公式(1)计算载 DOX 的 GPC-HS 载药率。

$$E_s = \frac{M_{SL}}{M_A} \times 100\% \quad (1)$$

式中: E_s 为载药率; M_{SL} 为样品中实际包裹 DOX 的质量; M_A 为样品中最初加入的 DOX 质量。

GPC-HS 的 DOX 控制释放曲线测定:称量一定量 GPC-HS0, GPC-HS1, GPC-HS2, GPC-HS3, GPC-HS4 载药样品,置于透析袋中,透析袋内加入 5 mL pH=7.4 的 PBS 缓冲溶液,将透析袋置于 100 mL PBS 缓冲液中,然后避光释放 50 h,并在该过程中设定时间进行多次取样,每次取出释放缓冲液的同时必须补充等体积的新鲜缓冲液。通过酶标仪测定取出的释放介质在波长为 490 nm 处的吸光度,计算 DOX 的释放量并绘制其控制释放曲线。

2 结果与讨论

2.1 PEG-CS 多孔复合海绵的微观形貌和力学性能

PEG-CS 多孔复合海绵的微观形貌 SEM 照片如图 1 所示。根据图 1 分析,PEG-CS 复合海绵表面形貌在不同 PEG 含量下差异性较大。PEG-CS1 (PEG 质量分数为 5%)内部形成孔隙宽度约 200 μ m 的横向规律层间孔隙,海绵片层呈板状堆叠,层间孔隙表面由于 CS 的加入,由一层薄膜覆盖,并且可看到薄膜上已有微裂纹形成,这很可能会影响其力学性能。随着 PEG 含量增加,PEG-CS2 (PEG 质量分数为 10%)的表面薄膜致密度增加,并且微裂纹消失,在右侧截面可观察到薄膜内部海绵丰富的孔隙结

构,这很可能是由于 PEG 的致孔作用导致,并且孔隙宽度较 PEG-CS1 大幅度下降,推测其力学性能会随之提高,但由于孔隙未像 PEG-CS1 同向分布,在横向拉伸性能上可能较差。随着 PEG 含量进一步增加,PEG-CS3 (PEG 质量分数为 15%)内部既有同向分布的层间孔隙,海绵片层之间还存在关联结构,相较于 PEG-CS1 和 PEG-CS2,孔隙横向分布的同时具备纵向支撑,有助于力学性能增强,纵向关联结构的形成是 PEG 的致孔性与 CS 的成膜性共同作用的结果。PEG-CS4 (PEG 质量分数为 20%)表面较粗糙呈现类似“月球表面”的结构,存在贯穿裂纹,说明其在制备时已经由于内部应力集中等问题形成开裂,在断面处还能观察到薄膜内部存在不均匀的细密微孔,与 PEG-CS2 结构类似。PEG 分子中的羟基通过氢键与溶剂形成混合分子,改变了溶剂的环境,与 CS 争夺溶剂,使溶液内出现不均匀性。因此,PEG 含量越大,材料的粗糙程度越大,孔径越大。多孔结构可以增加材料的表面积从而增加药物负载效率,而且可以辅助细胞新陈代谢的物质交换。

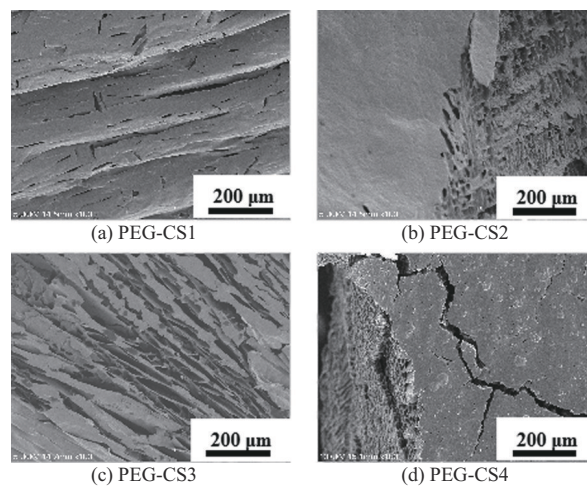


图1 PEG-CS 多孔复合海绵的微观形貌

Fig. 1 Microtopography of PEG-CS porous hybrid sponge

表 1 为 PEG-CS 多孔复合海绵的力学性能。由表 1 可知 PEG-CS3 的拉伸强度、断裂力均表现突出,

表 1 PEG-CS 多孔复合海绵的力学性能

Tab. 1 Mechanical properties of PEG-CS porous hybrid sponge

Sample	Maximum force/N	Tensile strength/kPa	Breaking force/N	Elongation at break/%
PEG-CS1	0.72±0.14	18.31±0.40	0.53±0.10	3.84±0.78
PEG-CS2	2.64±2.20	66.41±5.51	2.26±2.12	1.50±0.78
PEG-CS3	3.27±0.71	80.13±2.15	2.16±0.46	1.77±0.26
PEG-CS4	2.21±0.06	55.28±0.22	1.44±0.09	2.56±0.72

力学性能相对最好,且从误差来看,性能也较为稳定。综合考虑拉伸性能及微观形貌,确定 PEG 与 CS 的最优质量比为 15:2,即优化选择 PEG-CS3 (下文对应为 GPC-HS0)为后续实验的基础样品。

2.2 GPC-HS 多孔复合海绵的微观形貌和力学性能

GPC-HS 多孔海绵的微观形貌 SEM 照片如图 2 所示。从图 2 可以清楚地观察到,GPC-HS0 没有明显褶皱和翘曲,与 PEG-CS 相比,GPC-HS0 具有更良好的片层形貌和更致密的孔隙结构。经过 PEG-CS 修饰 GO,三元复合海绵材料(GPC-HS1 至 GPC-HS4)片层边缘存在褶皱,表明其拥有大比表面积,结构良好。材料内部的三维多孔之间相互连通,引入 GO 后的 GPC-HS 内部孔洞更为规则,孔径尺寸较大,有利于作药物载体材料,进行药物负载和释

放研究。随着 GO 含量的增加,GPC-HS3 和 GPC-HS4 材料片层逐渐增多,复合海绵呈现蜂窝状卷曲片层,这是由于 GO 中 sp^3 杂化碳原子会造成平面状 sp^2 结构扰动,自发形成的卷曲和堆叠。实验过程中,还观察到 GO 能在 PEG-CS 溶液中稳定分散,未出现聚集沉淀现象,这有利于 GO 的实际应用。

表 2 为 GPC-HS 多孔复合海绵的力学性能。由表 2 可见,GO 的加入对 PEG-CS 复合海绵整体的拉伸强度有明显提升,如 GPC-HS1 和 GPC-HS2。但随着 GO 浓度的继续提高,海绵拉伸强度并未继续提升,而是呈现下降趋势。这与 SEM 观察的结果相一致,即随着 GO 在复合海绵中的浓度提高,其蜂窝结构孔隙率和孔隙尺寸均有提升,造成海绵在拉伸测试中承受较少的应力和变形,并且更容易断裂。同时由于 GO 浓度提高后,部分 GO 在前驱液中可能已经团聚或形成 $\pi-\pi$ 键合堆叠,海绵成型后造成局部分布不均匀的情况,形成局部位错或微裂纹,从而影响其拉伸性能。

表 2 GPC-HS 多孔复合海绵的力学性能

Tab. 2 Mechanical properties of GPC-HS porous hybrid sponge

Sample	Maximum force/N	Tensile strength/kPa	Breaking force/N	Elongation at break/%
GPC-HS0	3.27±0.71	80.13±2.15	2.16±0.46	1.77±0.26
GPC-HS1	4.37±2.90	109.12±1.81	3.34±0.35	1.65±0.01
GPC-HS2	8.23±1.60	205.78±5.71	4.92±1.38	3.07±1.26
GPC-HS3	2.29±0.02	57.26±0.01	1.57±0.04	1.87±0.05
GPC-HS4	1.70±0.49	42.53±0.30	1.02±0.25	3.13±0.50

2.3 GPC-HS 的载药量及其缓释性能

为了进一步确认 GPC-HS 三维骨架的药物负载功能,笔者对 GPC-HS 的 DOX 载药率和释放速率进行了测试。由 DOX 溶液的标准曲线经拟合,得到标准曲线的线性方程为 $y=3.4778x-0.0232$, 其中 y 为 DOX 的浓度, x 为 490 nm 处 DOX 溶液的吸光强度,相关系数 $R^2=0.9875$, 曲线呈现出良好的线性关系。进而根据标准曲线计算得出载 DOX 的 GPC-HS 的载药率,结果见表 3。图 3 为载 DOX 的 GPC-HS 在 PBS 缓冲溶液(pH=7.4)中的控制释放曲线。由表 3

表 3 GPC-HS 多孔复合海绵的 DOX 载药率

Tab. 3 DOX drug loading ratio of GPC-HS porous hybrid sponge

Sample	Added DOX mass/mg	Sample mass/g	Drug loading ratio/%
GPC-HS0	10	1.14	50.8
GPC-HS1	10	1.16	49.0
GPC-HS2	10	1.14	54.2
GPC-HS3	10	1.12	63.6
GPC-HS4	10	1.09	66.8

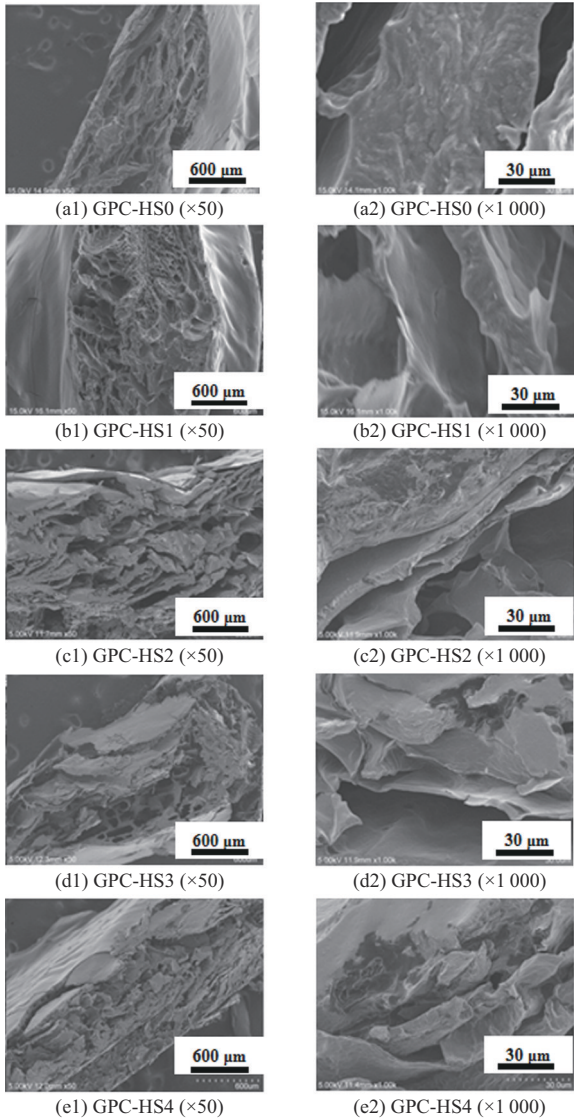


图 2 GPC-HS 多孔复合海绵的微观形貌

Fig. 2 Microtopography of GPC-HS porous hybrid sponge

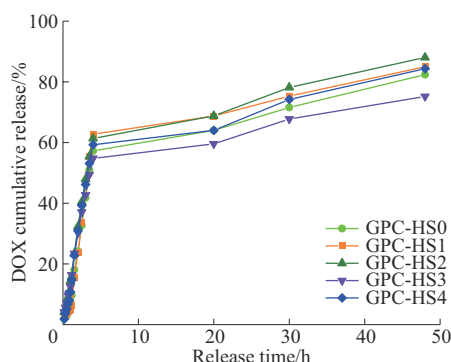


图3 GPC-HS多孔复合海绵载DOX的控制释放曲线

Fig. 3 Controlled release curves of GPC-HS porous hybrid sponge loaded DOX

可以得出载药率随GO浓度的变化规律,即随GO浓度升高,载药率大致呈上升趋势,最高达66.8%。由图3可以得出DOX释放速率变化趋势,即随着释放时间的推移,前5 h内释放速率较快,之后释放速率变慢并逐渐达到平衡。

由图3进一步可知,随着释放时间的增加,载药GPC-HS释放出的DOX逐渐增多,释放时间可达50 h,且最大释放率可达到90%左右,表明GPC-HS对DOX具有良好的控制释放性能。

3 结论

(1)通过溶液共混及冻干法制备具有不同PEG含量的PEG-CS多孔复合海绵和GPC-HS多孔复合海绵。力学性能测试表明添加质量分数15% PEG和质量分数2% CS的海绵样品拉伸强度最高。SEM表征结果也表明PEG含量对样品的表面微观形貌有着较大的影响,且以PEG质量分数为15%时为佳。随GO浓度的增加,GPC-HS多孔复合海绵的拉伸强度呈现先升高后降低的趋势。

(2)载药率测试和释放试验表明GPC-HS多孔复合海绵对DOX的载药率最高可达到66.8%且对DOX具有较为良好的控制释放性能。实验表明,GPC-HS多孔复合海绵可作为极具潜力的载药材料进行进一步开发和应用,为高效载药和可控药物释放等相关方向的研究提供有效参考。

参考文献

- [1] MU Min, LIANG Xiaoyan, DI Chuan, et al. Chitosan coated pH-responsive metal-polyphenol delivery platform for melanoma chemotherapy[J]. Carbohydrate Polymers, 2021, 264. DOI:10.1016/j.carbpol.2021.118000.
- [2] ZHANG Meng, CHEN Yingzhi, LI Dongdong, et al. Gold nanocage-based photothermal ablation facilitates in situ vaccination for melanoma therapy[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2022, 14(34): 38 550–38 561.

- [3] YEH E T, CHANG H M. Oncocardiology-past, present, and future: A review[J]. JAMA Cardiol, 2016, 1(9): 1 066–1 072.
- [4] 张懿玮, 李元建. 阿霉素诱导心肌细胞死亡机制[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2011, 31(2): 129–134.
- ZHANG Yiwei, LI Yuanjian. Recent insights into doxorubicin-induced cardiomyocyte death[J]. International Journal of Pathology and Clinical Medicine, 2011, 31(2): 129–134.
- [5] 时长淮. 阿霉素毒副作用机制及其防治研究进展[J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17(3): 107–110.
- SHI Changhui. Research progress on the mechanism and prevention of toxic side effects of doxorubicin[J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2013, 17(3): 107–110.
- [6] TIAN Zhichao, YANG Yonghao, YANG Jinpo, et al. Safety and efficacy of PD-1 inhibitors plus chemotherapy in advanced soft tissue sarcomas: A retrospective study[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 1 339–1 346.
- [7] LI Ping, LI Yang, FU Rongzhan, et al. NIR-and pH-responsive injectable nanocomposite alginate-graft-dopamine hydrogel for melanoma suppression and wound repair[J]. Carbohydrate Polymers, 2023, 314. DOI:10.1016/j.carbpol.2023.120899.
- [8] SUMITHA N S, KRISHNA N G, SAILAJA G S. Chitosan-TEMPO-oxidized nanocellulose magnetic responsive patches with hyperthermia potential for smart melanoma therapy[J]. ACS Applied Polymer Materials, 2023, 5(11): 9 170–9 179.
- [9] PINHO J O, MATIAS M, MARQUES V, et al. Preclinical validation of a new hybrid molecule loaded in liposomes for melanoma management[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2023, 157. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.114021.
- [10] SUKPAITA T, CHIRACHANCHAI S, PIMKHAOKHAM A, et al. Effect of storage time and temperature on the bioactivity of a chitosan-derived epigenetic modulation scaffold[J]. Mar Drugs, 2023, 21(3). DOI:10.3390/md21030175.
- [11] ROMÁN-HIDALGO C, MARTÍN-VALERO M J, LÓPEZ-PÉREZ G, et al. Green method for the selective electromembrane extraction of parabens and fluoroquinolones in the presence of NSAIDs by using biopolymeric chitosan films[J]. Membranes, 2023, 13(3). DOI:10.3390/membranes13030326.
- [12] CUI Wanying, XIA Chunmiao, XU Sheng, et al. Water-in-water emulsions stabilized by self-assembled chitosan colloidal particles[J]. Carbohydrate Polymers, 2023, 303. DOI: 10.1016/j.carbpol.2022.120466.
- [13] DESAI N, RANA D, SALAVE S, et al. Chitosan: A potential biopolymer in drug delivery and biomedical applications[J]. Pharmaceutics, 2023, 15(4). DOI:10.3390/pharmaceutics15041313.
- [14] POPA L, GHICA M V, DINU-PÎRVU C E. Chitosan biomaterials: Advances and challenges[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(22). DOI: 10.3390/ijms242216150.
- [15] RHODES C S, ALEXANDER C M, BERRETTA J M, et al.

- Evaluation of a chitosan-polyethylene glycol paste as a local anti-biotic delivery device[J]. *World J Orthop*, 2017, 8(2):130–141.
- [16] PARKER A C, RHODES C, JENNINGS J A, et al. Preliminary evaluation of local drug delivery of amphotericin B and in vivo degradation of chitosan and polyethylene glycol blended sponges [J]. *Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2016, 104(1):78–87.
- [17] CASETTARI L, VLLASALIU D, CASTAGNINO E, et al. PEGylated chitosan derivatives: Synthesis, characterizations and pharmaceutical applications[J]. *Prog Polym*, 2012, 37(5):659–685.
- [18] JIANG Z, ZHANG Y, TAN Y W. Quantum hall effect in graphene [J]. *Solid State Commn*, 2007, 143:14–19.
- [19] MULLICK C S, LALWANI G, ZHANG K, et al. Cell specific cytotoxicity and uptake of graphene nanoribbons[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(1):283–293.
- [20] 程相阵, 周毅, 姜再兴, 等. 氧化石墨烯载药性能和生物安全性研究现状[J]. *生物医学工程与临床*, 2012, 16(4):402–405.
- CHENG Xiangzhen, ZHOU Yi, JIANG Zaixing, et al. Study on graphene oxide in the function of drug delivery and biosafety[J]. *Biomedical Engineering and Clinical Medicine*, 2012, 16(4): 402–405.
- [21] LAMMERS T, KIESSLING F, HENNINK W E, et al. Drug targeting to tumors: Principles, pitfalls and (pre-) clinical progress [J]. *J Control Release*, 2012, 161(2):175–187.
- [22] LIAO K H, LIN Y S, MACOSKO C W, et al. Cytotoxicity of graphene oxide and graphene in human erythrocytes and skin fibroblasts[J]. *Acs Appl Mater Interfaces*, 2011, 3(7):2 607–2 615.
- [23] LIU Zhuang, ROBINSON J T, SUN Xiaoming, et al. PEGylated nanographene oxide for delivery of water-insoluble cancer drugs [J]. *J Am Chem Soc*, 2008, 130(33):10 876–10 877.
- [24] SASIDHARAN A, SWAROOP S, KODURI C K, et al. Comparative in vivo toxicity, organ biodistribution and immune response of pristine, carboxylated and PEGylated few-layer graphene sheets in Swiss albino mice: A three month study[J]. *Carbon*, 2015, 95:511–524.
- [25] WANG Chen, ZHANG Zhiqiang, CHEN Binbin, et al. Design and evaluation of galactosylated chitosan/graphene oxide nanoparticles as a drug delivery system[J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2018, 516. DOI:10.1016/j.jcis.2018.01.073.
- [26] BELABASSI Y, MOREAU J, GHERAN V, et al. Synthesis and characterization of PEGylated and fluorinated chitosans: Application to the synthesis of targeted nanoparticles for drug delivery[J]. *Biomacromolecules*, 2017, 18(9):2 756–2 766.
- [27] MAO Shirui, SHUAI Xintao, UNGER F, et al. Synthesis, characterization and cytotoxicity of poly(ethylene glycol)-graft-trimethyl chitosan block copolymers[J]. *Biomaterials*, 2005, 26(32):6 343–6 356.

~~~~~

(上接第13页)

- [14] KARGAR F, BARANI Z, SALGADO R, et al. Thermal percolation threshold and thermal properties of composites with high loading of graphene and boron nitride fillers[J]. *Acs Applied Materials & Interfaces*, 2018, 10(43):37 555–37 565.
- [15] YANG J, SHEN X, YANG W, et al. Templating strategies for 3D-structured thermally conductive composites: Recent advances and thermal energy applications[J]. *Progress in Materials Science*, 2023, 133. DOI:10.1016/j.pmatsci.2022.101054.
- [16] BALANDIN A A, GHOSH S, BAO W, et al. Superior thermal conductivity of single-layer graphene[J]. *Nano Letters*, 2008, 8(3): 902–907.
- [17] LEE C, WEI X, KY SAR J W, et al. Measurement of the elastic properties and intrinsic strength of monolayer graphene[J]. *Science*, 2008, 321(5887):385–388.
- [18] LIANG C B, QIU H, HAN Y Y, et al. Superior electromagnetic interference shielding 3D graphene nanoplatelets/reduced graphene oxide foam/epoxy nanocomposites with high thermal conductivity[J]. *Journal of Materials Chemistry C*, 2019, 7(9): 2 725–2 733.
- [19] GUO C, LI Y H, XU J H, et al. A thermally conductive interface material with tremendous and reversible surface adhesion promises durable cross-interface heat conduction[J]. *Materials Horizons*, 2022, 9(6):1 690–1 699.
- [20] 张汉杰, 王秋峰, 魏浩然, 等. 聚苯乙烯/碳纳米管/纳米黏土导电复合材料的制备及性能[J]. *工程塑料应用*, 2024, 52(2):1–8.
- ZHANG Hanjie, WANG Qiufeng, WEI Haoran, et al. Preparation and properties of polystyrene/carbon nanotubes/nanoclay conductive composites[J]. *Engineering Plastics Application*, 2024, 52(2): 1–8.
- [21] LI Z, LI X Y, SUN C X, et al. Effect of nanoparticles on fibril formation and mechanical performance of olefinic block copolymer (OBC)/polypropylene (PP) microfibrillar composites[J]. *RSC Advances* 2016, 6(89):86 520–86 530.