

# 氧化响应性含硒聚己内酯-*b*-聚磷酸酯三嵌段聚合物胶束的合成及性能

马川, 魏超, 孙传浩, 张琰

(华东理工大学材料科学与工程学院, 上海 200237)

**摘要:** 以聚己内酯为大分子引发剂, 异辛酸亚锡为催化剂引发磷酸酯单体2-乙氧基-2-氧-1,3,2-二氧磷酸酯环戊烷(EOP)开环聚合得到二嵌段的聚己内酯-*b*-聚磷酸酯聚合物PCL-PEEP。以1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺, 4-二甲氨基吡啶(EDC/DMAP)为偶合催化体系, 以新合成的二羧酸含硒小分子3,3'-硒代二丙酸(Se-DCP)为偶联剂, 得到含硒三嵌段聚合物PCL-PEEP-Se-PEEP-PCL, 采用溶剂挥发法制备该聚合物的胶束。通过核磁共振、红外光谱和凝胶渗透色谱对聚合物的结构进行了表征, 通过荧光光谱、核磁共振氢谱、动态光散射和透射电镜对聚合物胶束的临界胶束浓度和氧化响应性进行了分析表征, 利用噻唑蓝(MTT)比色法评价了聚合物胶束的生物相容性。结果表明: 硒元素成功引入到聚合物中; 聚合物胶束的临界胶束质量浓度在0.022 mg/mL, 胶束为平均粒径约91 nm的球形; 在过氧化氢的氧化条件下, 胶束粒径出现不规则变化且球形胶束发生解组装; 聚合物胶束具有良好的生物相容性。

**关键词:** 聚己内酯; 聚磷酸酯; 胶束; 硒; 氧化刺激响应性

**中图分类号:** O633.4

**文献标志码:** A

## Synthesis and Properties of Oxidation-responsive Selenium-containing Polycaprolactone-*b*-Polyphosphoester Triblock Polymeric Micelles

MA Chuan, WEI Chao, SUN Chuan-hao, ZHANG Yan

(School of Materials Science and Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China)

**Abstract:** Nowadays, the oxidation-responsive polymeric materials for nanoscale drug carriers are still to be solved. Herein, the diblock poly( $\epsilon$ -caprolactone)-*b*-polyphosphoester (PCL-PEEP) was obtained by ring-opening polymerization (ROP) of 2-ethoxy-2-oxo-1,3,2-dioxaphospholane (EOP) with PCL used as macroinitiator and Sn(Oct)<sub>2</sub> as the ROP catalyst. Subsequently, the selenium-containing triblock PCL-PEEP-Se-PEEP-PCL was obtained with 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide and 4-dimethylaminopyridine (EDC/DMAP) serving as coupling catalyst and newly prepared dicarboxylic acid di-(3,3'-carboxyl propylene) selenide (Se-DCP) as the coupling agent, the PCL-PEEP-Se-PEEP-PCL micelles were formed by solvent vaporation method. The structure characteristics were confirmed by Nuclear Magnetic Resonance (NMR), Fourier Transform Infrared

**收稿日期:** 2018-01-22

**基金项目:** 上海市自然科学基金 (17ZR1407100)

**作者简介:** 马川 (1993-), 男, 山东聊城人, 硕士研究生, 主要研究方向: 生物医学工程, 高分子化学。E-mail: machuanqust@163.com

**通信联系人:** 张琰, E-mail: zhang\_yan@ecust.edu.cn

Spectroscopy (FT-IR) and Gel Permeation Chromatography (GPC); the critical micelle concentration (CMC) and oxidative stimuli-response of micelles were determined by fluorescence spectroscopy,  $^1\text{H}$  NMR, dynamic light scattering (DLS) and transmission electron microscope (TEM); MTT assay was also applied to evaluate the biocompatibility of micelles. The results showed the element of selenium was successfully introduced into the polymer; The CMC was determined around 0.022mg/mL and the micelles were spherical structure with the diameter about 91nm, the micelles disassembled and the size became irregular in presence of  $\text{H}_2\text{O}_2$ ; MTT assay revealed the PCL-PEEP-Se-PEEP-PCL micelles had considerable biocompatibility and low cytotoxicity even the mass concentration was up to 500  $\mu\text{g/mL}$ . The newly designed selenium-containing PCL-PEEP-Se-PEEP-PCL micelles with oxidation-responsive properties could provide a platform for controlled drug release toward targeted cancer treatment.

**Key words:** polycaprolactone; polyphosphoester; micelle; selenium; oxidative stimuli-response

硒元素是人体必需的微量元素之一<sup>[1]</sup>。根据元素周期表, 硒元素具有空4d轨道, 元素半径较大, 具有较低的化学键能。其中C-C键键能为356 kJ/mol, C-S键键能为272 kJ/mol, 而C-Se键键能仅为244 kJ/mol。因此, 含硒聚合物具有优异的氧化响应性, 使其作为一种独特的功能性高分子材料得到广泛关注<sup>[2-3]</sup>。

刺激响应性材料能够对外界刺激如温度、pH、近红外光以及氧化还原等环境迅速做出响应, 从而产生相应的物理或化学性质的改变<sup>[4-5]</sup>。聚己内酯具有可降解性、优良的生物相容性和可功能化改性等优点, 在生物医用材料领域得到广泛的应用<sup>[6-7]</sup>。聚磷酸酯由磷酸酯单体开环得到, 其化学结构与生物磷酸壁相类似, 展现出了良好的生物相容性和生物可降解性能, 在生物医学领域有着广泛的应用前景<sup>[8]</sup>。

本文合成了一种含硒聚己内酯-*b*-聚磷酸酯(PCL-PEEP-Se-PEEP-PCL)三嵌段两亲性聚合物, 该聚合物可以在选择性溶剂中通过疏水相互作用自组装形成球形胶束聚集体<sup>[9]</sup>。同时利用硒醚在氧化环境中容易发生由亲水向疏水转变的性质, 赋予了含硒聚合物胶束良好的氧化刺激响应特性<sup>[10-11]</sup>。此外, 生物相容性评价实验证明了该含硒聚合物具有良好的生物相容性。含硒聚合物PCL-PEEP-Se-PEEP-PCL在氧化刺激响应性行为的研究以及药物载体领域具有广阔的应用前景。

## 1 实验部分

### 1.1 原料和试剂

己内酯(CL): 分析纯, 上海阿拉丁生化科技有限公司, 使用前经氢化钙干燥后减压蒸馏处理; 硒粉、异辛酸亚锡( $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ )、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺( $\omega = 99\%$ )、苾( $\omega = 98\%$ ), 上海阿拉丁生化科技有限公司; 2-氯-2-氧-1,3,2-二氧磷酸酯环戊烷( $\omega = 95\%$ ), 上海贤鼎化学有限公司; 硼氢化钠( $\omega = 98\%$ )、乙醇(优级纯)、过氧化氢( $\omega = 30\%$ ), 上海凌峰试剂有限公司; 二氯甲烷、二甲基亚砜(DMSO)、三乙胺(TEA)和四氢呋喃(THF): 分析纯, 国药试剂有限公司, TEA和THF使用前经过氢化钙干燥后

常压蒸馏备用; 3-溴丙酸 ( $\omega = 98\%$ ), 国药试剂有限公司; 4-二甲氨基吡啶、3-(4, 5-二甲基噻唑-2)-2, 5-二苯基四氮唑溴盐 (噻唑蓝, MTT,  $\omega = 98\%$ ), Sigma Aldrich 公司; PBS 溶液: pH = 7.4, HyClone 公司。

## 1.2 样品制备

1.2.1 3, 3'-硒代二丙酸 (Se-DCP) 的合成 Se-DCP合成路线如图1所示。在250 mL的反应球瓶中加入7.0 g 硼氢化钠和100 mL去离子水, 搅拌溶解后加入7.0 g 硒粉, 反应过程中打开塞子及时放气, 反应10 min后, 在氩气的保护下, 加入3-溴丙酸19.23 g (溶于50 mL THF), 继续在50 °C下反应8 h。反应结束后, 使用布氏漏斗进行抽滤, 在粗产物溶液中加入100 mL二氯甲烷和100 mL水萃取3次, 然后在65 °C下旋蒸大部分水分, 最后置于真空烘箱加热干燥得到Se-DCP, 产率为72%。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 2.68 (d, HOOC-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Se-, 4H); 2.52 (d, HOOC-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Se-, 4H); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 175 (HOOC-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Se-); 38 (HOOC-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Se-); 19 (HOOC-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Se-)。

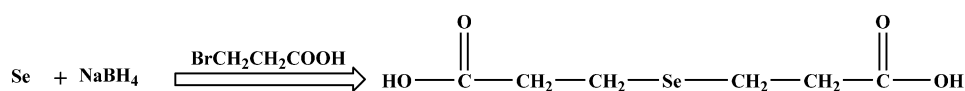


图 1 Se-DCP 的合成路线

Fig.1 Synthesis route of Se-DCP

1.2.2 2-乙氧基-2-氧-1,3,2-二氧磷酸酯环戊烷 (EOP) 的合成 EOP 单体的合成路线如图 2 所示。将反应装置置于烘箱中干燥后冷却至室温, 在抽真空条件下烤管 3 次。在氩气气氛下, 将 4.2 g COP 单体溶于 THF, 通过恒压滴液漏斗加入 50 mL 反应烧瓶中, 通入氩气约 3 min, 将反应装置转移至-10 °C反应浴中, 冷却大约 30 min 后, 边搅拌边由恒压滴液漏斗缓慢滴加无水乙醇-TEA-THF 混合溶液(1.90 g 无水乙醇, 4.24 g TEA, 5 mL THF), 1 h 滴加完毕, 反应过程中产生大量的白色三乙胺盐酸盐沉淀。在低温下反应 8 h 后, 将反应装置移出低温反应浴, 置于手套箱中抽真空通入氮气作为保护气, 利用砂芯漏斗过滤除去白色的三乙胺盐酸盐, 然后将滤液抽真空得到 EOP 粗产物, 最后将粗产物减压蒸馏得到无色透明液体, 即为 EOP 单体, 产率为 79%。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 4.39 (d, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, 4H); 4.23 (d, -POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 2H); 1.38 (t, -POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3H); <sup>31</sup>P-NMR CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 17.4 (-OPO-)。

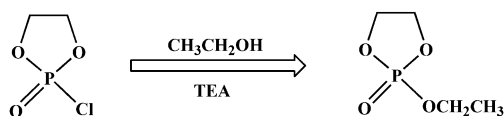


图 2 EOP 单体的合成路线

Fig.2 Synthesis route of EOP monomer

1.2.3 PCL 和 PCL-PEEP 合成 PCL 和 PCL-PEEP 的合成路线如图 3 所示。将 10 mL 的反应聚合瓶抽真空烤管 3 次后, 在氩气环境下加入 2.5 g 的 CL 单体和 157.8 mg 苯甲醇引发剂, 通过磁力搅拌混合均匀后在氩气的环境下加入 18 mg Sn(Oct)<sub>2</sub>, 然后在 120 °C的条件下反应 12 h, 反应结束后将产物溶于 2 mL 二氯甲烷中, 使用冰乙醚沉降 3 次后置于真空烘箱中干燥得到聚合物 PCL, 产率为 94%。PCL-PEEP 合成步骤同上:

称取 284.4 mg PCL, 然后加入 1.064 g EOP 单体, 在 60 °C 油浴中搅拌混合均匀后加入 3.192 mg  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$  引发 EOP 开环聚合反应, 反应温度为 90 °C, 反应时间为 4 h。反应结束后, 加入 2 mL 二氯甲烷溶解粗产物, 然后转移至冰乙醚-甲醇体积比为 9:1 的混合溶液中沉降 3 次, 再在真空烘箱中干燥得到聚合物 PCL-PEEP, 产率为 81%。GPC 测得 PCL 的数均分子量和分子量分布分别为  $4.9 \times 10^3$  g/mol 和 1.14; PCL-PEEP 数均分子量和分子量分布分别为  $6.6 \times 10^3$  g/mol 和 1.15。

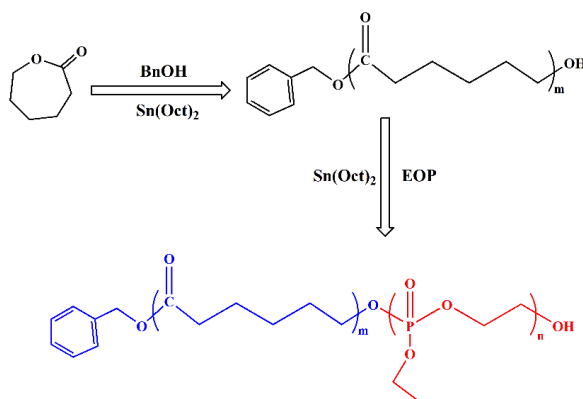


图 3 PCL 和 PCL-PEEP 的合成路线

Fig.3 Synthesis route of PCL and PCL-PEEP

1.2.4 PCL-PEEP-Se-PEEP-PCL 聚合物的合成 PCL-PEEP-Se-PEEP-PCL 的合成路线如图 4 所示。6.08 mg Se-DCP 溶于 10 mL 的 THF 后转移至 25 mL 的烧瓶中, 分别按照物质的量之比 EDC:Se-DCP = 3:1 和 DMAP:Se-DCP = 0.1:1 的比例配制偶合催化剂加入烧瓶内充分搅拌 1 h。在烧瓶中加入 218 mg PCL-PEEP, 在室温下反应 48 h。待反应结束后, 使用截留分子量为  $3.5 \times 10^3$  的透析袋在水中透析 48 h 冻干后得到聚合物 PCL-PEEP-Se-PEEP-PCL, 产率为 41%。GPC 测得其数均分子量和分子量分布分别为  $1.1 \times 10^4$  g/mol 和 1.21。

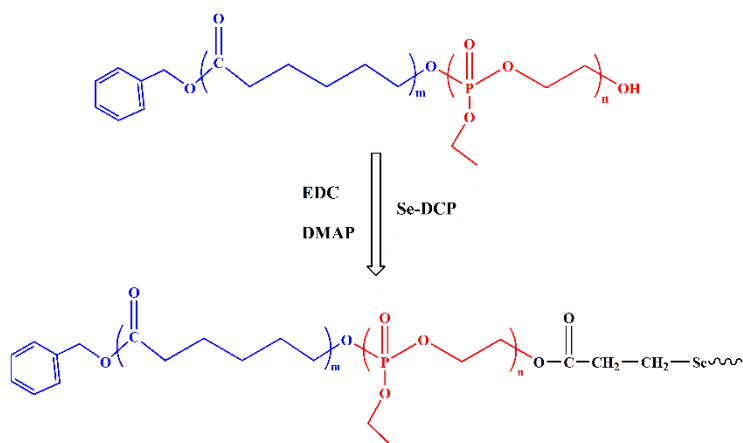


图 4 PCL-PEEP-Se-PCL-PEEP 合成路线

Fig. 4 Synthesis route of PCL-PEEP-Se-PCL-PEEP

1.2.5 PCL-PEEP-Se-PEEP-PCL 聚合物胶束的制备 采用溶剂挥发法制备 PCL-PEEP-Se-PEEP-PCL 胶束。将 25 mg 聚合物溶于 2 mL 的 THF 中, 使用注射器将该溶液缓慢滴入 10 mL 超纯水中并持续搅拌, 然后在室温下旋蒸除去 THF, 即得到聚合物胶束水溶液, 最后将胶束溶液用 25 mL 容量瓶加水定容, 使其质量浓

度为 1 mg/mL。

**1.2.6 PCL-PEEP-Se-PEEP-PCL 胶束的氧化响应性测试** 取聚合物胶束和 10 mmol/L 的过氧化氢溶液共培养 12 h 后观察胶束的粒径和形貌的变化。

**1.2.7 PCL-PEEP-Se-PEEP-PCL 聚合物的生物相容性** 使用 MTT 比色法对聚合物的生物相容性进行表征。将 A549 (肺癌细胞) 和 HEK293 (人肾上皮细胞) 细胞在 37 °C, 5% CO<sub>2</sub> 的环境下, 以每孔  $8 \times 10^3$  的细胞密度置于 96 孔板中, 其中培养液为  $\omega = 10\%$  胎牛血清的达尔伯克改良伊格尔培养基 (DMEM 培养基)。配制聚合物胶束母液 (质量浓度为 500  $\mu\text{g/mL}$ ), 然后依次进行稀释并用除菌滤头过滤, 每个浓度下有 4 个复孔作为对比参照, 与细胞共培养 24 h。共培养结束后将孔板内的培养液吸除, 然后加入 20  $\mu\text{L}$  质量浓度为 5 mg/mL 的 MTT-PBS 溶液, 在恒温振荡箱内培养 2 h 后取出孔板, 在每个孔内加入 200  $\mu\text{L}$  DMSO 溶解紫色甲瓚沉淀, 最后将孔板置于酶标仪内读取吸光度 ( $O_D$ ) 数值, 甲瓚结晶的数量值与细胞活性成正相关, 按照如下公式得到相应的细胞存活率 ( $R_{cv}$ )。

$$R_{cv} (\%) = (O_{D, \text{sample}}) / (O_{D, \text{control}}) \times 100\%$$

其中  $O_{D, \text{sample}}$  为孔内样品的吸光度值,  $O_{D, \text{control}}$  为空白对照组的吸光度值, 数据为读取 3 次测试数据的平均值。

### 1.3 测试与表征

采用德国 Bruker 公司 AVANCE III 400 MHz 核磁共振波谱仪测定单体和聚合物的核磁共振氢谱、碳谱和磷谱, 测试温度为室温; 采用美国 Thermo 公司 Nicolet 6700 型的傅里叶红外光谱仪测定聚合物的红外吸收曲线, 溴化钾压片法; 采用美国 Waters 1515 凝胶渗透色谱仪测定聚合物分子量和分子量分布, THF 为淋洗溶剂, 单分散 PS 为标准样; 采用美国 Perkin-Elmer LS-55 型荧光光度计表征聚合物的临界胶束浓度; 采用马尔文 ZEN 3600 型动态光散射仪 (DLS) 来表征胶束的粒径和粒径分布, 样品的质量浓度为 1 mg/mL, 室温下测试; 采用日本 JEOL/JEM 1400 型透射电镜 (TEM) 观察样品形貌, 样品的质量浓度为 1 mg/mL, 将溶液滴加在 62  $\mu\text{m}$  的铜网上, 然后在室温下挥发掉溶剂后再置于 TEM 观察形貌; 吸光度使用美国 BioTek Synergy 2 型酶标仪读取, 测特定波长 570 nm 处的吸光度数值。

## 2 结果与讨论

### 2.1 聚合物 PCL-PEEP-Se-PEEP-PCL 的表征

PCL-PEEP-Se-PEEP-PCL 核磁共振氢谱和磷谱见图 5。由图 5 可见, PCL 段对的  $-\text{OCOCH}_2\text{CH}_2-$  和 PEEP 段得  $-\text{POCH}_2\text{CH}_3$  化学位移在 1.37 处重合<sup>[12]</sup>; 2.90 和 2.61 处分别为  $-\text{OCOCH}_2\text{CH}_2\text{Se}-$  和  $-\text{OCOCH}_2\text{CH}_2\text{Se}-$  的出峰; 从图 5(b) 可以看出聚合物的核磁共振磷谱在 0.88 出现较为纯净的单峰, 证明了含硒聚合物 PCL-PEEP-Se-PEEP-PCL 的成功合成<sup>[13-14]</sup>。聚合物的红外吸收光谱如图 6 所示, 1 727  $\text{cm}^{-1}$  处为 PCL 链  $\text{C}=\text{O}$

键和酯键的特征吸收峰； $1\,268\text{ cm}^{-1}$  处为  $\text{P}=\text{O}$  键的吸收峰； $1\,191\text{ cm}^{-1}$  处为  $\text{C}-\text{O}$  键的吸收峰； $1\,033\text{ cm}^{-1}$  和  $981\text{ cm}^{-1}$  处为  $\text{P}-\text{O}-\text{C}$  的吸收峰， $732\text{ cm}^{-1}$  处为  $\text{C}-\text{Se}$  键吸收峰<sup>[15]</sup>，FT-IR 分析进一步确定了 PCL-PEEP-Se-PEEP-PCL 聚合物的结构。

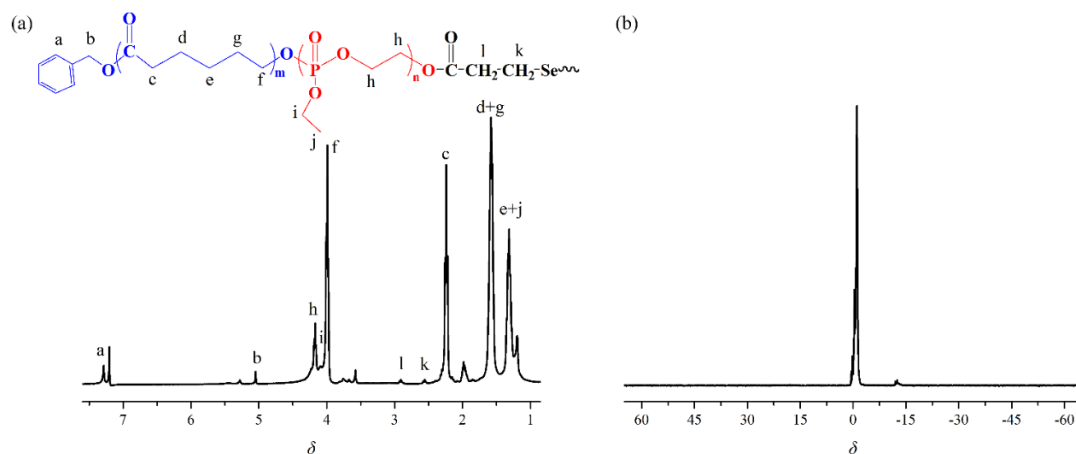


图 5 PCL-PEEP-Se-PEEP-PCL 的核磁共振谱图

Fig.5 NMR spectra of PCL-PEEP-Se-PEEP-PCL

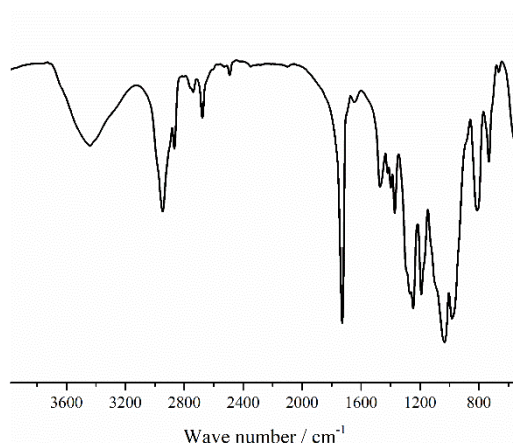


图 6 PCL-PEEP-Se-PEEP-PCL 的红外光谱

Fig. 6 FT-IR spectrum of PCL-PEEP-Se-PEEP-PCL

## 2.4 PCL-PEEP-Se-PEEP-PCL胶束

图 7 表示 PCL-PEEP-Se-PEEP-PCL 聚合物胶束随浓度变化荧光在 338 nm 和 335 nm 处的荧光强度比值的变化。从图 7 可以看出当聚合物胶束的质量浓度较低时  $I_{338}/I_{335}$  无明显变化；当聚合物胶束的质量浓度增加到一定程度时， $I_{338}/I_{335}$  开始增加，表明了芘从亲水向疏水环境移动，胶束开始形成。利用  $I_{338}/I_{335}$  比值和对聚合物质量浓度对数 ( $\lg \rho$ ) 作图拟合后得到 CMC 数值为  $0.022\text{ mg/mL}$ 。

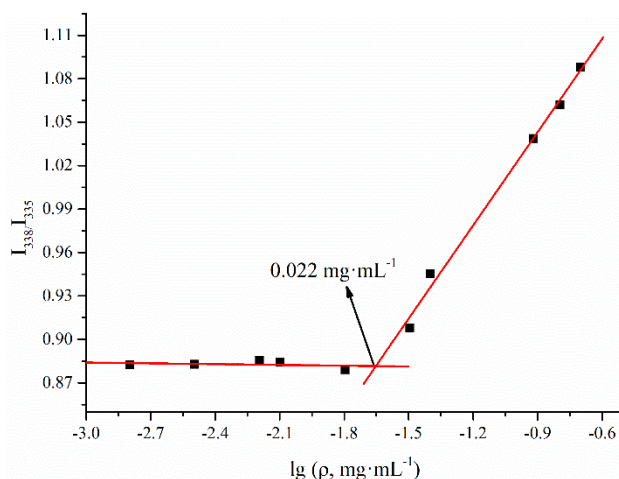
图 7  $I_{338}/I_{335}$  随聚合物胶束质量浓度变化线性拟合图

Fig. 7 The linear fitting curve of  $I_{338}/I_{335}$  with the change of polymer micelle mass concentration

## 2.5 PCL-PEEP-Se-PEEP-PCL胶束的氧化响应性

图 8 为在  $\text{H}_2\text{O}_2$  环境下处理 12 h 后的聚合物胶束的核磁共振氢谱图, 原来与硒相连和相邻的  $-\text{CH}_2-$  核磁吸收峰消失, 硒醚结构  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Se}-$  被氧化为硒砷结构  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SeOO}-$  后, 与硒砷相邻的亚甲基  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Se}-$  核磁出峰位置由原来的 2.90 移向 3.76 处;  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Se}-$  吸收峰也从 2.61 处移动至 4.21<sup>[16]</sup>, 证明聚合物内部硒元素已经完全被氧化。聚合物胶束的粒径和粒径分布在氧化环境下的变化如图 9 所示, 胶束氧化前在水中的平均粒径为 91 nm, 粒径分布为 0.213, 分布较为均匀; 当胶束经过过氧化氢溶液处理后, 胶束的粒径变得不均匀, 有较大和较小的粒径出现, 这是由于含硒胶束被氧化后临界胶束浓度发生了改变, 导致胶束的解组装。胶束氧化前后的 TEM 照片如图 10 所示, 从图 10(a)中可见 PCL-PEEP-Se-PEEP-PCL 为较规整的球形胶束而且粒径分布较为均匀; 当胶束被过氧化氢溶液处理后, 由于其亲疏水平衡被破坏使胶束发生解体, 其中疏水的 PCL 部分形成不规则的团聚物如图 10(b)所示, 胶束的粒径和微观形貌变得杂乱不均, 证明 PCL-PEEP-Se-PEEP-PCL 胶束具有优异的氧化响应特性。

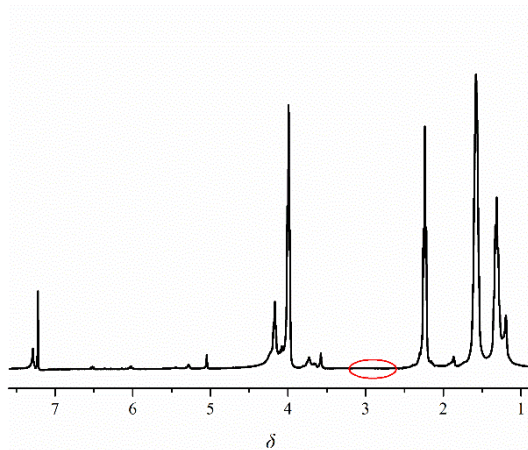
图 8 PCL-PEEP-Se-PEEP-PCL 被氧化后的  $^1\text{H}$ -NMR 谱

Fig. 8  $^1\text{H}$ -NMR spectra of oxidized PCL-PEEP-Se-PEEP-PCL



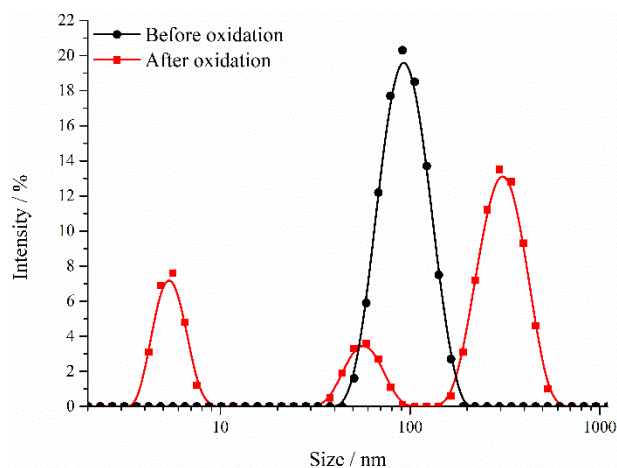


图 9 聚合物胶束氧化前后的粒径分布示意图

Fig. 9 Size distribution of PCL-PEEP-Se-PEEP-PCL micelles before and after oxidized.

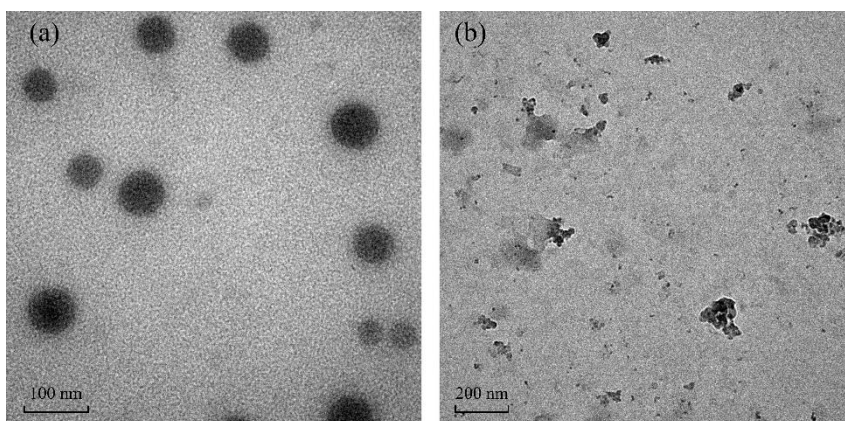


图 10 聚合物胶束氧化前 (a) 后 (b) 的 TEM 照片

Fig.10 TEM images of PCL-PEEP-Se-PEEP-PCL micelles before (a) and after (b) oxidized

## 2.6 PCL-PEEP-Se-PEEP-PCL的生物相容性评价

PCL-PEEP-Se-PCL-PEEP 的细胞存活率测试结果如图 11 所示。从图中可见，无论对于正常组织细胞 HEK293（人肾上皮细胞）还是肿瘤细胞 A549（肺癌细胞），随着聚合物胶束质量浓度的增加，聚合物胶束与细胞共培养 24 h 后细胞的存活率仍能够达到 90 % 以上，说明聚合物对细胞增殖无明显影响，具有很好的生物相容性。当硒元素以硒酸或者无机硒化物形式存在或者在硒元素浓度较高时会加速催化细胞内自由基的产生，因而具有一定的细胞毒性<sup>[1,17]</sup>；当硒元素浓度较低时，又会清除细胞内活性氧自由基从而促进细胞的增殖<sup>[18]</sup>。说明 PCL-PEEP-Se-PEEP-PCL 聚合物在未来的肿瘤治疗领域中具有潜在的应用价值。



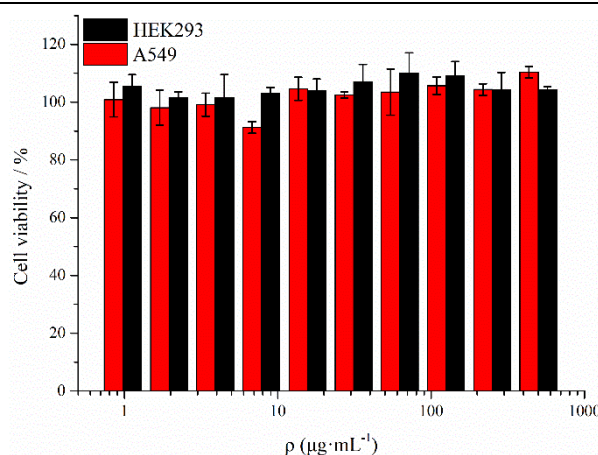


图 11 不同聚合物胶束溶液质量浓度下 24 h 后 A549 和 HEK293 细胞的存活率

Fig.11 Cell viability of A549 and H3K293 cells at different polymer micelle mass concentrations in 24 h

### 3 结 论

- (1) 合成了含硒聚合物PCL-PEEP-Se-PEEP-PCL, 成功制备了该聚合物的球形胶束。
- (2) 在过氧化氢的氧化环境下, PCL-PEEP-Se-PEEP-PCL球形胶束解组装, 具有很好的氧化响应性。
- (3) PCL-PEEP-Se-PEEP-PCL具有优异的生物相容性。

#### 参考文献:

- [1] 黄开勋. 硒的化学、生物化学及其在生命科学中的应用[M]. 武汉: 华中科技大学出版社, 2009.
- [2] 曹玮, 许华平. 含硒高分子: 一类新型生物材料[J]. 化学通报, 2013, 76(4):291-298.
- [3] XU HP, CAO W, ZHANG X. Selenium-containing polymers: Promising biomaterials for controlled release and enzyme mimics[J]. Accounts of Chemical Research, 2013, 46(7):1647-1658.
- [4] STUART M A, HUCK W T, GENZER J, *et al.* Emerging applications of stimuli-responsive polymer materials[J]. Nature Materials, 2010, 9(2):101-113.
- [5] THEATO P, SUMERLIN B S, OREILLY R K, *et al.* Stimuli responsive materials[J]. Chemical Society Reviews, 2013, 42(17):7055-7056.
- [6] KWEONA H Y, MI K Y, PARK B I K, *et al.* A novel degradable polycaprolactone networks for tissue engineering[J]. Biomaterials, 2003, 24(5):801-808.
- [7] 戴一星, 郎美东. 羧甲基壳聚糖基胶束的制备及其缓释性[J]. 功能高分子学报, 2018, 31(1):75-81.
- [8] STEINBACH T, WURM F R. Poly(phosphoester)s: A new platform for degradable polymers[J]. Angewandte Chemie, 2015, 54(21):6098-6108.
- [9] 张震, 谭连江, 龚兵, 等. 基于“分子胶”的新型两亲性嵌段聚合物  $\beta$ -CD-PLA 的合成及其胶束化[J]. 功能高分子学报, 2017, 30(3):321-326.

- [10] MA N, LI Y, REN HF, *et al.* Selenium-containing block copolymers and their oxidation-responsive aggregates[J]. *Polymer Chemistry*, 2010, 1(10):1609-1614.
- [11] LIU JY, PANG Y, ZHU ZY, *et al.* Therapeutic nanocarriers with hydrogen peroxide-triggered drug release for cancer treatment[J]. *Biomacromolecules*, 2013, 14(5): 1627-1636.
- [12] WANG YC, LI Y, YANG XZ, *et al.* Tunable thermosensitivity of biodegradable polymer micelles of poly( $\epsilon$ -caprolactone) and polyphosphoester block copolymers[J]. *Macromolecules*, 2009, 42(8):3026-3032.
- [13] SUN Y, DU XQ, HE JL, *et al.* Dual-responsive core-crosslinked polyphosphoester-based nanoparticles for pH/redox-triggered anticancer drug delivery[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2017, 5(20):3771-3782.
- [14] XIONG MH, WU J, WANG YC, *et al.* Synthesis of PEG-Armed and polyphosphoester core-cross-linked nanogel by one-step ring-opening polymerization[J]. *Macromolecules*, 2009, 42(4):893-896.
- [15] 顾晓瑜, 王朝阳, 童真. 两亲性双硒聚合物的制备及其聚集体形成[J]. *化学学报*, 2013, 71(8):1136-1140.
- [16] REN HF, WU YT, MA N, *et al.* Side-chain selenium-containing amphiphilic block copolymers: redox-controlled self-assembly and disassembly[J]. *Soft Matter*, 2012, 8(5):1460-1466.
- [17] LI C, HUANG W, ZHOU LZ, *et al.* PEGylated poly(diselenide-phosphate) nanogel as efficient self-delivery nanomedicine for cancer therapy[J]. *Polymer Chemistry*, 2015, 6(36):6498-6508.
- [18] ZENG HW. Selenium as an essential micronutrient: Roles in cell cycle and apoptosis[J]. *Molecules*, 2009, 14(3):1263-1278.

