

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.23.002

双重响应二硫化钼纳米载药体系的制备及其性能研究*

莫春红 杨建英 陈燕宏 李邬亭 郭桐彤 李新春^Δ

(广西医科大学药学院药物分析教研室 广西 南宁 530021)

摘要 目的:制备肿瘤微环境响应释放的靶向二硫化钼纳米载药体系,并评价其载药量和释药性能。**方法:**以水热法合成的 MoS₂ 纳米片为基底,利用 MoS₂ 纳米片上的 S 空缺位点连接硫辛酸聚乙二醇羧酸,然后通过酰胺反应连接精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)靶向分子,再连接上交联剂 3-(2-吡啶二硫代)丙酸 N-琥珀酰亚胺酯(SPDP),得到药物载体 MoS₂-PEG-RGD-SPDP(MPRS),MPRS 进一步与巯基化的阿霉素(DOX)反应,形成 MP RS-DOX 纳米载药体系。通过透射电子显微镜(TEM),X-射线光电子能谱仪(XPS)以及纳米粒度电位仪对合成的材料进行表征;利用紫外可见分光光度计测试 MP RS 的载药性能,采用荧光分光光度计考察 MP RS-DOX 的释药性能。**结果:**成功合成 MP RS-DOX 纳米载药体系,其粒径大小在 200 nm 左右,Zeta 电位为+28.2 mV;其载药效率为 86.8%,载药量为 53.5%。体外释药实验表明,在 10 mM 谷胱甘肽(GSH)和 pH=5.5 的条件下 DOX 释放量最多。**结论:**成功制备了粒径合适的 MP RS-DOX 纳米载药体系,MP RS-DOX 具有 GSH 和 pH 双重响应性,可实现预期的模拟肿瘤微环境内控制释放药物。这种 GSH 和 pH 双重响应的纳米载药体系为新一代刺激响应型纳米载药系统的构建提供了新的思路。

关键词:纳米载药系统;阿霉素;双重响应性;药物释放

中图分类号:R-33;R730.5;R944 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)23-4407-06

Preparation and Properties of Dual Response MoS₂ Nanodrug Loading System*

MO Chun-hong, YANG Jian-ying, CHEN Yan-hong, LI Man-ting, GUO Tong-tong, LI Xin-chun^Δ

(Department of Pharmaceutical Analysis, College of Pharmacy, Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi, 530021, China)

ABSTRACT Objective: A targeted MoS₂ nanodrug loading system that responds to the tumor microenvironment was prepared, and its drug loading and drug release performance were evaluated. **Methods:** Based on the MoS₂ nanosheets synthesized by hydrothermal method, the S vacant sites of the MoS₂ nanosheets were used to connect lipoic acid polyethylene glycol carboxylic acid, which was combined to the Arg-Gly-Asp (RGD) targeting molecule by amide coupling reaction. Succinimidyl 3-[2-pyridyldithio] propionate (SPDP), a linker was then chemically binding to the precedingly prepared composite material, forming the nanocarrier, MoS₂-PEG-RGD-SPDP (MPRS). Further, thiolated doxorubicin (DOX) was tethered to the as-prepared nanocarrier, ultimately producing the nanodrug, MP RS-DOX. The synthesized materials were characterized by transmission electron microscope (TEM), X-ray Photoelectron Spectrometer (XPS) and nano-particle potentiometer; The drug loading performance of MP RS was tested by ultraviolet visible spectrophotometer, and the drug releasing performance of MP RS-DOX was investigated by fluorescence spectrophotometer. **Results:** The MP RS-DOX nanodrug-loading system was successfully synthesized. Its particle size was about 200 nm, and its Zeta potential was +28.2 mV; In addition, its drug-loading efficiency was 86.8%, and its drug-loading amount was 53.5%. In vitro drug release experiments showed that DOX release volume was the highest under the conditions of 10 mM Glutathione (GSH) and pH=5.5. **Conclusions:** With appropriate particle size, MP RS-DOX nanodrug delivery system is successfully prepared. Furthermore, MP RS-DOX has dual responsiveness of GSH and pH, which can realize the expected controlled drug release in simulated tumor microenvironment. This dual-response nanodrug system of GSH and pH provides a new idea for the construction of a new generation of stimuli-responsive nano-carrier system.

Key words: Nanodrug loading system; Doxorubicin; Dual responsiveness; Drug release

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R730.5; R944 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)23-4407-06

前言

癌症常规治疗策略主要有手术、化疗和放疗,但是疗效局限性、药物毒副作用及耐药性等仍是治疗过程中面临的巨大挑

* 基金项目:国家自然科学基金项目(21665004);广西自然科学基金项目(2018GXNSFAA138022);

广西高等教育本科教学改革工程项目(2019JGA138)

作者简介:莫春红(1996-),女,硕士研究生,主要研究方向:抗肿瘤纳米药物,电话:15676187180,E-mail: 1812595612@qq.com

^Δ 通讯作者:李新春(1978-),男,硕士生导师,教授,主要研究方向:药物分析新技术,E-mail: xchleegxmu@163.com

(收稿日期:2020-05-30 接受日期:2020-06-25)

战,目前癌症仍然是导致人类死亡的主要原因之一^[1-4]。近年来,纳米技术在提高癌症药物疗效方面显示出前所未有的优势^[5]。其中,二硫化钼作为一种新型的二维材料备受人们的关注^[6-8]。二硫化钼不仅具有较大的比表面积,而且其组成元素 Mo 是细胞中几种酶的必需微量元素,S 是一种常见的生物元素^[9,10]。因此,MoS₂ 在生物医药领域的应用具有巨大的潜力。

阿霉素(DOX)具有抗癌谱广,疗效强的特点。但是,由于 DOX 在使用时会引起严重的毒副作用,长期使用还会导致耐药性^[11-14]。因此,可在特定区域实现定点释放药物的智能纳米复合物逐渐引起研究者的兴趣,如开发可刺激响应的药物载体^[15,16]。目前,环境刺激响应的纳米载药体系在肿瘤病理环境刺激,如温度^[17-19]、酶^[20]、酸度^[21,22]和氧化还原条件^[23,24],响应纳米载药体系可在病灶部位有效释放其加载的治疗药物。肿瘤细胞中谷胱甘肽的浓度在 1~10 mM 之间,比细胞外循环和体液中谷胱甘肽的浓度(2~10 M)高出 500~1000 倍^[25,26]。利用这一区别,设计二硫键连接 DOX 的纳米载药体系逐渐被应用于生物医药的研究,该共价载药方法与通过静电吸附 DOX 的载药方法相比,前者可减少药物在运输过程中的泄露。为了提高 DOX 在肿瘤部位的聚集实现高效杀死肿瘤细胞的目的。RGD 是一种靶向分子,可特异性识别 $\alpha v \beta 3$ 整合素受体^[27,28],因此,增加靶向分子为纳米载药体系提供了指引的作用,使纳米载药体系与肿瘤细胞特异性结合从而提高治疗效果。

本文设计了一种靶向 MoS₂ 纳米载药体系,以 MoS₂ 纳米片为基底,疏辛酸聚乙二醇羧酸(LA-PEG-COOH)为接枝连接靶向分子 RGD,之后连接上 SPDP,得到 MoS₂-PEG-RGD-SPDP(MPRS)纳米载体。最终通过共价键合 DOX 得到 MP RS-DOX 纳米载药体系,并研究其载药量及释药性能。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 试剂 钼酸铵·四水、硫脲、疏辛酸-聚乙二醇-羧酸(LA-PEG-COOH)(相对分子质量为 5000)、精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)、3-(2-吡啶二硫代)丙酸 N-琥珀酰亚胺酯(SPDP)、盐酸阿霉素、谷胱甘肽(还原型),购自阿拉丁试剂上海有限公司。EDTA,购自索莱宝生物科技有限公司。

1.1.2 实验仪器 十万分之一电子分析天平,美国梅特勒-多利多仪器(上海)有限公司;超声波清洗机,昆山市超声仪器有限公司;超纯水机,成都越纯科技有限公司;透射电子显微镜(TEM),日本电子株式会社;X-射线光电子能谱,赛默飞世尔科技有限公司;Zetasizer Nano ZS 纳米粒度电位仪,英国马尔文仪器有限公司;紫外-可见分光光度计,日本岛津仪器有限公司;荧光分光光度计,美国安捷伦公司;高速离心机,上海湘仪离心机仪器有限公司;磁力搅拌器,艾卡(广州)仪器设备有限公司;冷冻干燥机,北京博医康实验仪器有限公司。

1.2 方法

1.2.1 MoS₂ 的制备 MoS₂ 纳米片的制备参考文献^[29,30]中的制备方法,将 2.336 g 钼酸铵·四水和 5.057 g 硫脲溶解在 70 mL 的去离子水中,并用超声助溶形成均相溶液。将得到的均相溶液置于 100 mL 内衬为聚四氟乙烯的不锈钢反应釜中,在 200 °C 烘箱中反应 10 h。反应结束后,冷却至室温,在 12500 rpm 下离

心 20 min,弃去上清液,重复清洗 4 次,最后用去离子水分散,超声处理 8 h,4500 rpm 离心 10 min 后,取上清液,除去底部大尺寸的二硫化钼,将得到的上清液用透析袋(8000-14000 Da)除杂,即可得到二硫化钼纳米片分散液。

1.2.2 MoS₂-PEG(简称 MP)的制备 参考文献^[31]的方法:称取 50 mg LA-PEG-COOH 粉末加入 0.25 mg/mL 20 mL 的 MoS₂ 分散液中,超声处理 30 min,搅拌 24 h 后,透析杂质,得到的 MP 分散液。

1.2.3 MoS₂-PEG-RGD(简称 MPR)的制备 参考文献^[32]的制备方法,称取 96 mg EDC 加入 17.5 mL 1.60 mg/mL 的 MP 分散液,避光搅拌 20 min,加入 80.5 mg NHS,避光搅拌 1 h,之后加入 400 μ L 12.5 mg/mL RGD 溶液,避光搅拌 24 h,停止搅拌后以 12500 rpm 离心 10 min,重复清洗 3 次,透析除杂,得到 MPR 分散液。将部分分散液冷冻干燥得到固体的 MPR 储存备用,其余的 MPR 密封放置于 4 °C 冰箱保存备用。

1.2.4 MoS₂-PEG-RGD-SPDP(简称 MP RS)的制备 参考文献^[32]的制备方法,称取 2.20 mg 3-(2-吡啶二硫代)丙酸 N-琥珀酰亚胺酯(SPDP)加入到 35 mL 0.43 mg/mL MPR 分散液中,缓慢搅拌 4 h 后,透析除杂,得到 MP RS 分散液。将部分分散液冷冻干燥得到固体的 MP RS 储存备用,其余的 MP RS 分散液密封放置于 4 °C 冰箱保存备用。

1.2.5 MoS₂-PEG-RGD-SPDP-DOX(简称 MP RS-DOX)的制备 称取 9.00 mg DOX 和 2.16 mg 亚氨基噻吩于 10 mL 离心管中,加入 1 mL 去离子水溶解 DOX,并用 0.01 M PBS(pH=7.4 磷酸缓冲对,含 1 mM EDTA)稀释至 9 mL,避光静置反应 4 h。将以上制备得到的 9 mL DOX-SH 溶液与 18.0 mL 0.5 mg/mL MP RS 分散液混合,然后将混合分散液避光搅拌 24 h,之后以 12500 rpm 离心 45 min,沉淀物用 10 mM PBS(pH=7.4,磷酸缓冲对溶液)分散,即可得到 MP RS-DOX 分散液。将部分分散液冷冻干燥得到固体的 MP RS-DOX 储存备用,剩余的 MP RS-DOX 分散液密封放置于 4 °C 冰箱保存备用。

1.2.6 MP RS 的载药研究 称取 10.00 mg 盐酸阿霉素置于 10.00 mL 容量瓶中,用超纯水稀释至刻度,超声处理至阿霉素完全溶解,得到 1 mg/mL 阿霉素储备液,将其依次配制浓度为 5、10、15、20、25、30、35、40 μ g/mL 的标准溶液,分别使用紫外-可见分光光度计测定各标准溶液在 480 nm 波长处的吸光度值,以浓度为横坐标,吸光度值为纵坐标,绘制 DOX 标准曲线。

为了验证 DOX 是通过共价连接 MP RS,采用紫外-可见分光光度计检测 MP RS、DOX、MP RS-DOX 在 800~200 nm 波长范围内的紫外-可见光谱。取适量 MP RS 分散液、DOX 溶液、MP RS-DOX 分散液稀释至一定的浓度,然后利用紫外-可见分光光度计检测。将 MP RS 与不同浓度(0.1、0.2、0.4、0.8、1 mg/mL)的巯基化阿霉素溶液混合,在 37 °C 避光振荡 24 h,以 12500 rpm 离心 45 min,收集上清液,通过紫外分光光度计测试其载药能力。根据公式(1)和(2)推算出 MP RS-DOX 的载药量以及载药效率。

$$\text{载药量}(\text{wt}\%) = (m_0 - m_{\text{sup}}) / m_{\text{NDs-drug}} \times 100\% \quad (1)$$

$$\text{载药效率}(\text{wt}\%) = (m_0 - m_{\text{sup}}) / m_0 \times 100\% \quad (2)$$

m_0 为加入 DOX 的质量, m_{sup} 为上清液中 DOX 的质量, $m_{\text{NDs-drug}}$ 为 MP RS-DOX 纳米载药体系的质量。

1.2.7 MPRS-DOX 的体外释药 将质量比为 1:1 的 MPRS 分散液和 DOX 混合,搅拌 24 h,离心收集沉淀,再用去离子水分散 MPRS-DOX 浓度至 1 mg/mL。采用荧光分光光度计检测 MPRS-DOX 对 GSH 响应释放 DOX 的情况。取 200 μ L MPRS-DOX 分散液和 200 μ L 不同浓度 (0, 2 μ M, 10 mM) GSH 加入到 2 mL EP 管中,并用 10 mM PBS (pH=7.4 和 pH=5.5 磷酸缓冲对) 稀释至 1 mL,避光恒温 (37 $^{\circ}$ C) 振荡 4 h,然后以 12500 rpm 离心 20 min,收集上清液和沉淀物,在 Ex = 488 nm 波长下扫描上清液中 DOX 的荧光光谱,扫描波长范围为 500-700 nm。

1.2.8 材料表征 使用 TEM 观察制备的 MoS₂ 和 MPRS 的形貌。使用 X-射线光电子能谱仪对 MoS₂、MP、MPR、MPRS 进行

测试分析。使用纳米粒度电位仪测试 MoS₂、MP、MPR、MPRS 和 MPRS-DOX 的粒度分布和电位。采用紫外-可见分光光度计对 MPRS 的载药情况进行测试。采用荧光分光光度计测试 MPRS-DOX 释放 DOX 的情况。

2 结果

2.1 透射电子显微镜(TEM)分析

通过 TEM 观察 MoS₂ 和 MPRS 的外貌特征,结果如图 1 所示,从图 1a 可观察到 MoS₂ 呈片状结构,分散均匀,平均粒径~100 nm;从图 1b 观察到 MPRS 呈花瓣状,分散均匀,平均粒径~200 nm。MPRS 较 MoS₂ 粒径变大,形状也发生变化,表明 MPRS 成功合成。

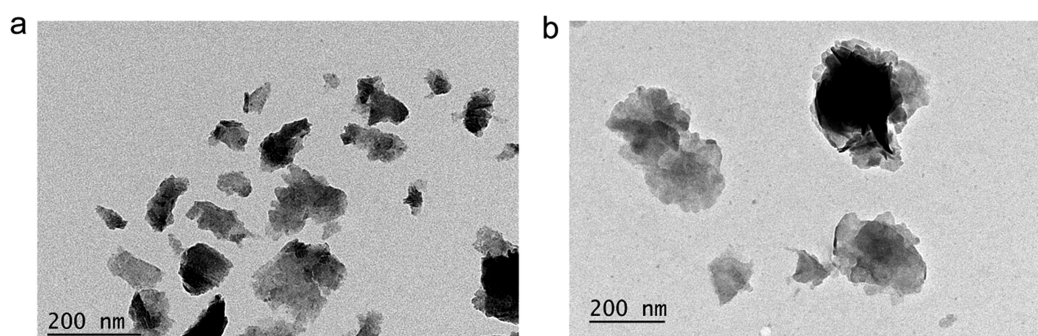


图 1 (a)MoS₂ 纳米片和 (b) MPRS 的 TEM 图

Fig. 1 TEM image of MoS₂ (a) and MPRS (b)

2.2 X-射线光电子能谱(XPS)分析

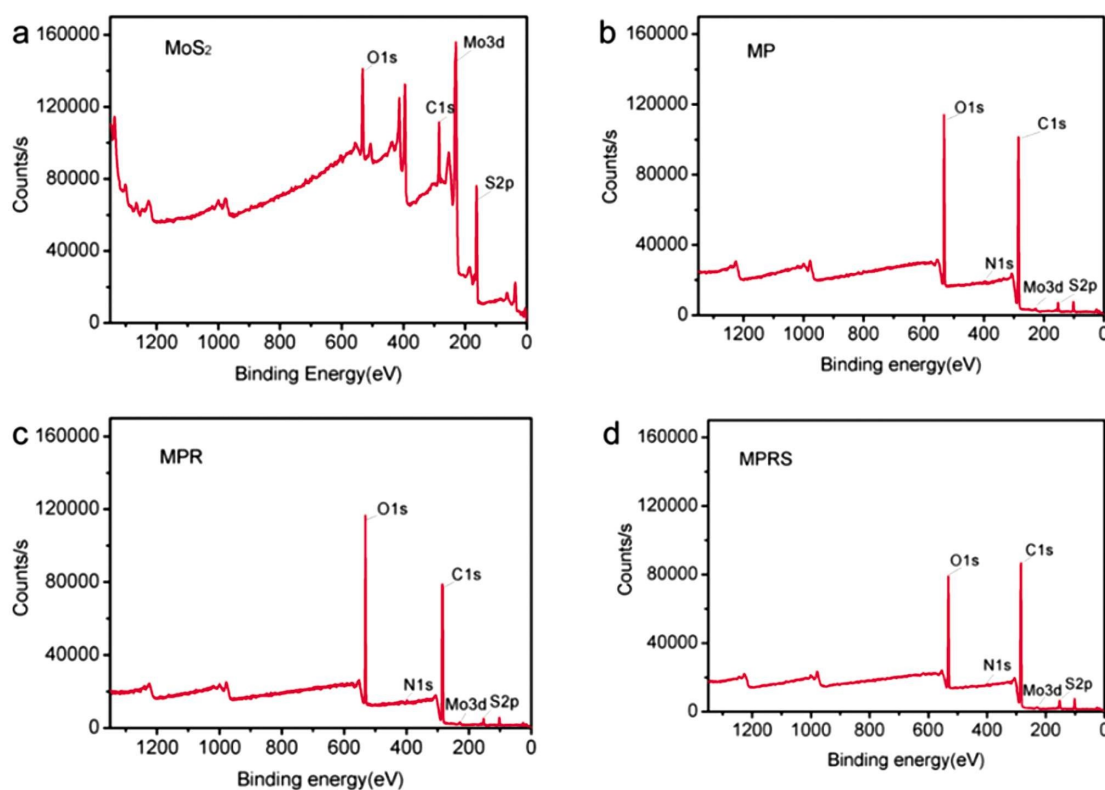


图 2 (a)MoS₂、(b)MP、(c)MPR、(d)MPRS 的 XPS 全谱图

Fig.2 The XPS spectrum of (a) MoS₂, (b) MP, (c) MPR, (d) MPRS

图2是MoS₂、MP、MPR、MPRS材料的XPS全谱图,从图2a可以明显看到C 1s、O 1s、Mo 3d和S 2p的特征峰,而图2b的Mo 3d和S 2p元素的特征峰几乎不被观察到,这一步是在MoS₂表面上修饰LA-PEG-COOH,C 1s和O 1s的峰明显增强以及Mo 3d和S 2p的峰明显减弱,可初步说明硫酸辛醇羧酸成功连接在MoS₂纳米片上并覆盖于其表面。图2c和图2b比较,发现C 1s的峰明显减弱,这可能是由于修饰RGD后,由于RGD覆盖MP表面,RGD较LA-PEG-COOH含有较少的C原子,可认为RGD靶向分子被引入。在引入SPDP交联剂后,图2d的C 1s、O 1s和S 2p的峰和图2c的C 1s和O 1s和S 2p的峰有明显的区别,这是由于SPDP分子含有较多的C原子,较少的O原子以及引入S原子的缘故,可证明SPDP连接于MPR上。

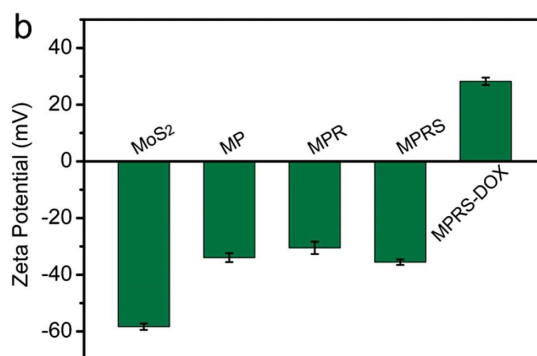
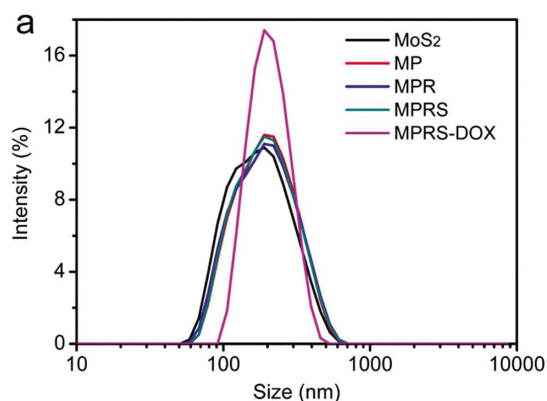


图3 MoS₂、MP、MPR、MPRS、MPRS-DOX的粒径分布(a)以及电位变化(b)

Fig. 3 Particle size distribution (a) and potential change (b) of MoS₂, MP, MPR, MPRS, MPRS-DOX

2.4 载药性能分析

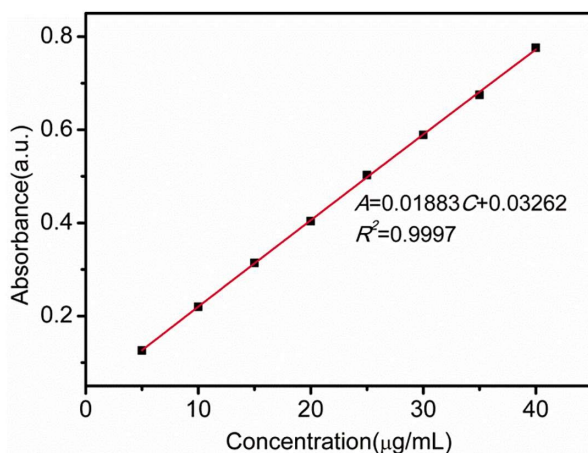


图4 阿霉素的标准曲线

Fig. 4 The standard curve of DOX

根据文献报道^[33,34],DOX和DOX-SH的紫外图谱无明显差别,这是因为巯基团不会影响DOX的光谱特征,因此,利用阿霉素代替巯基化的阿霉素进行紫外表征。图4为所建立的阿霉素标准曲线,制备不同浓度的阿霉素溶液,检测其在480 nm波长处的吸光度值,并拟合出线性回归方程,该方程为:

$$A=0.01883C+0.03262 (r^2=0.9997) \quad (3)$$

其中A为480 nm波长处的吸光度值,C为所测溶液的浓

2.3 粒径分布和Zeta电位的分析

纳米载药体系的粒径和电位在一定程度上会影响细胞对纳米材料的摄取,粒径分布和Zeta电位的测试是纳米材料的重要表征手段,是确定纳米载药体系是否理想的重要标志。从图3a可以看到MoS₂、MP、MPR、MPRS和MPRS-DOX的粒径大小无明显差别,粒径在200 nm左右。从图3b可以看到MoS₂、MP、MPR、MPRS、MPRS-DOX的电位大小分别为-57 mV,-35 mV,-30.5 mV,-35.6 mV,+28.2 mV,连接上DOX后,发生了电位翻转,由负电荷转为正电荷。DOX带正电荷,说明DOX成功负载上MPRS。细胞膜表面为负电荷,而制备得到的纳米载药体系MPRS-DOX带正电荷,这有利于细胞对纳米载药体系的摄取。

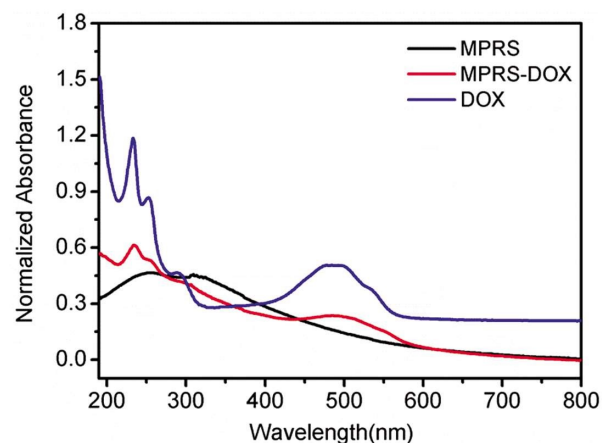


图5 DOX和MPRS载药前后的紫外-可见吸收光谱图

Fig. 5 UV-vis spectrum of DOX and MPRS before and after drug loading

度值, R^2 达到0.999,表明DOX浓度在5 $\mu\text{g/mL}$ -40 $\mu\text{g/mL}$ 之间具有良好的线性关系。

从图5可以看到MPRS纳米载体在200-800 nm波长范围内无明显的吸收峰,DOX在480 nm处有一个宽的吸收峰,MPRS-DOX在500 nm波长处有一个宽的吸收峰,MPRS-DOX的特征峰较DOX的特征峰红移了20 nm^[35],可以确定DOX已经共价连接MPRS。

为了优化MPRS和DOX的反应质量比,进行了MPRS-DOX载药量的考察,结果如图6a所示,随着DOX质量

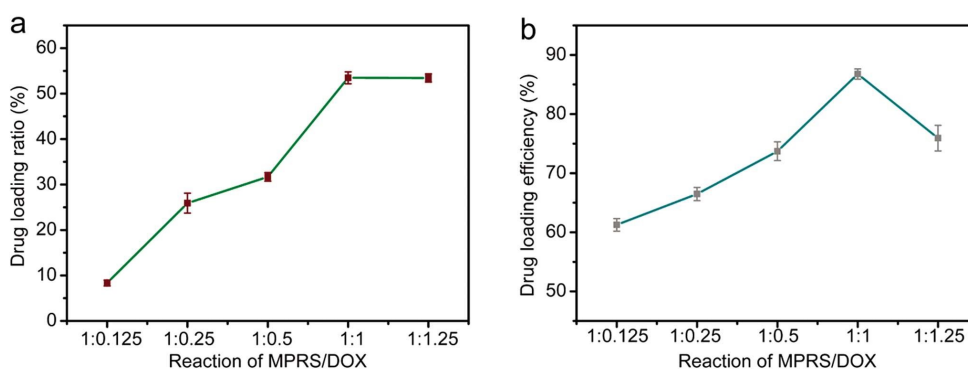


图6 与 DOX 不同比例混合的 MPRS 的载药量(a)和载药效率(b)

Fig. 6 The loading capacity (a) and loading efficiency (b) of MPRS mixed with DOX in different proportions

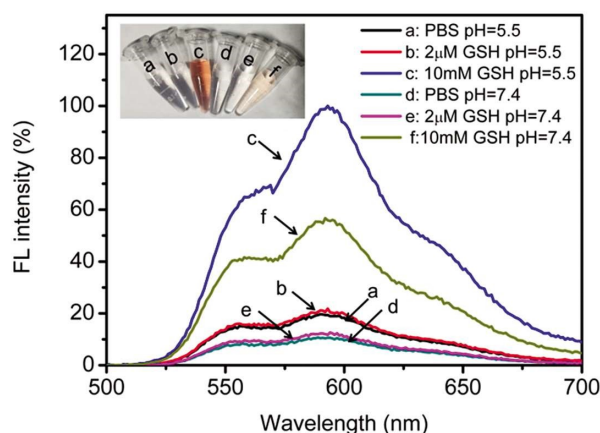


图7 不同浓度的 GSH 以及不同 pH 的 PBS 条件下 GSH 对 MPRS-DOX 的还原响应荧光光谱图

Fig. 7 Fluorescence spectra of MPRS-DOX by GSH under different concentration of GSH and different pH of PBS

的增加,载药量逐渐增大后趋于平缓,图 6b 显示载药效率先增大后下降。当 MPRS 和 DOX 的质量比为 1:1 时,载药效率最大(86.8%),载药量为 53.5%。因此,后续采用该质量比制备 MPRS-DOX。

2.5 MPRS-DOX 的双重响应性分析

肿瘤细胞的环境为高浓度的 GSH 和 pH 呈弱酸性,而血液循环和体液中的 GSH 浓度低且 pH 呈中性,因此,利用这一区别研究 MPRS-DOX 在这些环境下释放 DOX 的情况。结果见图 7,在 10 mM GSH 和 pH=5.5 的环境下,MPRS-DOX 的 DOX 释放量最大,在 10 mM GSH 和 pH=7.4 的环境下 DOX 的释放量次之。在不含 GSH 以及 2 μ M GSH 的条件下,DOX 的释放量与 pH 有关,pH=5.5 和 pH=7.4 相比,pH=5.5 的环境下 DOX 释放量较多。插图为 MPRS-DOX 释放实验的上清液,c 代表的是 10 mM GSH 和 pH=5.5 条件下反应的上清液,溶液呈红色,表明释放的 DOX 含量较多;f 代表的是 10 mM GSH 和 pH=7.4 条件下反应的上清液,溶液为淡红色,表明释放 DOX 次之。a 表示的是在 PBS(pH=5.5)条件下反应的上清液,溶液呈无色透明;b 表示的是在 2 μ M GSH 和 pH=5.5 的条件下反应的上清液,溶液也呈无色透明,表明释放的 DOX 相对较少。d 表示的是在 PBS(pH=7.4)的条件下反应的上清液,溶液为无色透明溶液;e 代表的是在 2 μ M GSH 和 pH=7.4 的条件下反应的上清液,溶液也为无色透明溶液,表明释放的 DOX

少,几乎不释放。所以制备得到的 MPRS-DOX 纳米载药体系在模拟的肿瘤微环境下(10 mM GSH, pH=5.5)DOX 释放量最大,在模拟的血液循环和体液中 DOX 释放量最少。

3 讨论

肿瘤微环境响应释放药物一直是肿瘤纳米载药体系的一个研究热点^[36],目前利用肿瘤细胞内高浓度的 GSH 以及弱酸性条件释放纳米输送系统中药物的研究也取得了一定的研究进展^[32,33]。但是和 pH 响应的纳米载药体系相比,GSH 和弱酸环境下响应的纳米载药体系的研究仍然较少。本研究利用钼酸铵和硫脲为原料,成功合成了 MoS₂ 纳米片,然后利用硫辛酸聚乙二醇羧酸连接靶向分子 RGD,再利用双官能团试剂 SPDP 共价键合 DOX 药物分子,最终成功合成了一种 GSH 和 pH 双重响应的 MoS₂ 纳米复合物 MPRS-DOX,其粒径大小适中,表面带正电荷,有利于被细胞摄取。期间采用 TEM、XPS 和 UV-vis 等手段进行表征。载药结果表明 MPRS 具有高的载药性能,释药实验表明 MPRS-DOX 在模拟的肿瘤微环境下具有显著增加的药物释放速率,在模拟的血液循环和体液微环境中药物释放量很少。以上结果表明 MPRS-DOX 具有良好的应用前景,下一步可对其进行体外以及体内的抗肿瘤研究。

参考文献(References)

- [1] Ariyasu S, Mu J, Zhang X, et al. Investigation of Thermally Induced Cellular Ablation and Heat Response Triggered by Planar MoS₂-Based Nanocomposite[J]. *Bioconjug Chem*, 2017, 28(4): 1059-1067
- [2] Li Y, Lin J, Cai Z, et al. Tumor microenvironment-activated self-recognizing nanodrug through directly tailored assembly of small- molecules for targeted synergistic chemotherapy [J]. *J Control Release*, 2020, 321: 222-235
- [3] Liu S, Pan J, Liu J, et al. Dynamically PEGylated and Borate-Coordination-Polymer-Coated Polydopamine Nanoparticles for Synergetic Tumor-Targeted, Chemo-Photothermal Combination Therapy[J]. *Small*, 2018, 14(13): e1703968
- [4] Liu M, Peng Y, Nie Y, et al. Co-delivery of doxorubicin and DNzyme using ZnO@polydopamine core-shell nanocomposites for chemo /gene/photothermal therapy[J]. *Acta Biomater*, 2020, 110: 242-253
- [5] Li Q, Zhao Y, Ling C, et al. Towards a Comprehensive Understanding of the Reaction Mechanisms Between Defective MoS₂ and Thiol Molecules[J]. *Angewandte Chemie*, 2017, 56(35): 10501-10505
- [6] Xie M, Yang N, Cheng J, et al. Layered MoS₂ nanosheets modified by

- biomimetic phospholipids: Enhanced stability and its synergistic treatment of cancer with chemo-photothermal therapy [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2020, 187: 110631
- [7] Chen L, Feng Y, Zhou X, et al. One-Pot Synthesis of MoS₂ Nanoflakes with Desirable Degradability for Photothermal Cancer Therapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(20): 17347-17358
- [8] Jin R, Yang J, Ding P, et al. Antitumor immunity triggered by photothermal therapy and photodynamic therapy of a 2D MoS₂ nanosheet-incorporated injectable polypeptide-engineered hydrogel combined with chemotherapy for 4T1 breast tumor therapy [J]. *Nanotechnology*, 2020, 31(20): 205102
- [9] Kim J, Kim H, Kim W J. Gene Delivery: Single layered MoS₂-PEI-PEG Nanocomposite Mediated Gene Delivery Controlled by Photo and Redox Stimuli[J]. *Small*, 2016, 12(9): 1184-1192
- [10] Liu Y, Liu J. Hybrid Nanomaterials of WS₂ or MoS₂ Nanosheets with Liposomes: Biointerfaces and Multiplexed Drug Delivery [J]. *Nanoscale*, 2017, 9(35): 13187-13194
- [11] Upadhyay S, Mantha A K, Dhiman M. Glycyrrhiza glabra (Licorice) root extract attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity via alleviating oxidative stress and stabilising the cardiac health in H9c2 cardiomyocytes[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 258: 112690
- [12] Wan L, Chen Z, Deng Y, et al. A novel intratumoral pH/redox-dual-responsive nanoplatfor for cancer MR imaging and therapy[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2020, 573: 263-277
- [13] Karimi S, Namazi H. Simple preparation of maltose-functionalized dendrimer/graphene quantum dots as a pH-sensitive biocompatible carrier for targeted delivery of doxorubicin [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 156: 648-659
- [14] Shaker ME, Shaaban AA, El-Shafey MM, et al. The selective c-Met inhibitor capmatinib offsets cisplatin-nephrotoxicity and doxorubicin-cardiotoxicity and improves their anticancer efficacies [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2020, 398: 115018
- [15] Lu H, Zhao Q, Wang X, et al. Multi-stimuli responsive mesoporous silica-coated carbon nanoparticles for chemo-photothermal therapy of tumor[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2020, 190: 110941
- [16] Chen H, Fan X, Zhao Y, et al. Stimuli-Responsive Polysaccharide Enveloped Liposome for Targeting and Penetrating Delivery of Survivin-shRNA into Breast Tumor [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(19): 22074-22087
- [17] Dai Y, Su J, Wu K, et al. Multifunctional Thermosensitive Liposomes Based on Natural Phase-Change Material: Near-Infrared Light-Triggered Drug Release and Multimodal Imaging-Guided Cancer Combination Therapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(11): 10540-10553
- [18] Lee H, Choi H, Lee M, et al. Preliminary Study on Alginate/NIPAM Hydrogel-Based Soft Microrobot for Controlled Drug Delivery Using Electromagnetic Actuation and Near-Infrared Stimulus [J]. *Biomed Microdevices*, 2018, 20(4): 103
- [19] Li Q, Cao Z, Wang G, et al. Diazonaphthoquinone-based amphiphilic polymer assemblies for NIR/UV light- and pH-responsive controlled release[J]. *Polym Chem*, 2018, 9(4): 463-471
- [20] Liu Y, Lin A, Liu J, et al. Enzyme-Responsive Mesoporous Ruthenium for Combined Chemo-Photothermal Therapy of Drug-Resistant Bacteria[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(30): 26590-26606
- [21] Li Y, Lin J, Fan Z, et al. A small molecule nanodrug consisting of amphiphilic drug-drug conjugate for self-targeted multi-drug delivery and synergistic anticancer effect [J]. *J Control Release*, 2017, 259: e191
- [22] Zhang B, Wu P, Zou J, et al. Efficient CRISPR/Cas9 Gene-chemo Synergistic Cancer Therapy via a Stimuli-Responsive Chitosan-Based Nanocomplex Elicits Anti-Tumorigenic Pathway Effect [J]. *Chem. Eng. J*, 2020, 393: 124688
- [23] 李佳佳, 孟祥莹, 李强, 等. 还原可降解聚磺酸甜菜碱型纳米水凝胶的制备及载药研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19 (18): 3410-3416
- [24] Guo Z, Yang Y, Shu Y, et al. Stimulus-responsive tea polyphenols as nanocarrier for selective intracellular drug delivery [J]. *J Biomater Appl*, 2020, 35(2): 149-157
- [25] Cai M, Li B, Lin L, et al. A reduction and pH dual-sensitive nanodrug for targeted theranostics in hepatocellular carcinoma[J]. *Biomater Sci*, 2020, 8(12): 3485-3499
- [26] Zhou YJ, Wan WJ, Tong Y, et al. Stimuli-responsive nanoparticles for the codelivery of chemotherapeutic agents doxorubicin and siPD-L1 to enhance the antitumor effect [J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2020, 108(4): 1710-1724
- [27] Chen W, Zou Y, Zhong Z, et al. Cyclo (RGD)-Decorated Reduction Responsive Nanogels Mediate Targeted Chemotherapy of Integrin Overexpressing Human Glioblastoma In Vivo[J]. *Small*, 2017, 13(6). DOI: 10.1002/sml.201601997
- [28] Qiu L, Hu Q, Cheng L, et al. cRGDyK modified pH responsive nanoparticles for specific intracellular delivery of doxorubicin [J]. *Acta Biomaterialia*, 2016, 30(30): 285-298
- [29] Lin T, Wang J, Guo L, et al. Fe₃O₄@MoS₂ Core-Shell Composites: Preparation, Characterization, and Catalytic Application [J]. *J Phys Chem C*, 2015, 119(24): 13658-13664
- [30] Liu L, Jiao S, Peng Y, et al. A Green Design for Lubrication: Multifunctional System Containing Fe₃O₄@MoS₂ Nanohybrid [J]. *ACS Sustain Chem Eng*, 2018, 6(6): 7372-7379
- [31] Feng W, Chen L, Qin M, et al. Flower-Like PEGylated MoS₂ Nanoflakes for Near-Infrared Photothermal Cancer therapy [J]. *Sci Rep*, 2015, 5(1): 17422-17422
- [32] Ding C, Xu Y, Zhao Y, et al. Fabrication of BSA@AuNCs Based Nanostructures for Cell Fluoresce Imaging and Target Drug Delivery [J]. *ACS Appl Mater Inter*, 2018, 10(10): 8947-8954
- [33] Chen L, Xue Y, Xia X, et al. A Redox Stimuli-Responsive Superparamagnetic Nanogel with Chemically Anchored DOX for Enhanced Anticancer Efficacy and Low Systemic Adverse Effects[J]. *J Mater Chem B*, 2015, 3(46): 8949-8962
- [34] Santra S, Kaittanis C, Santiesteban O J, et al. Cell-Specific, Activatable, and Theranostic Prodrug for Dual-Targeted Cancer Imaging and Therapy[J]. *J Am Chem Soc*, 2011, 133(41): 16680-16688
- [35] Peng C, Xu J, Yu M, et al. Tuning the In Vivo Transport of Anticancer Drugs Using Renal-Clearable Gold Nanoparticles [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2019, 58(25): 8479-8483
- [36] 杨思聪, 刘海军, 董霄, 等. pH敏感纳米粒的制备和功能表征[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(15): 2808-2812