

文章编号:1000-582X(2010)11-096-06

PNIPAAm 包覆 MCM-41 复合材料的 合成与温度敏感释药

张光辉,曹 渊,王 晓,夏之宁,徐彦芹,代薇薇

(重庆大学 化学化工学院,重庆 400044)

摘 要:以 3-氨基丙基乙氧基硅烷(3-aminopropyltriethoxysilane, APS)为偶联剂,用微波法合成了氨基修饰的 MCM-41(amino-functionalized mesoporous MCM-41, AP-MCM-41),将其与 N-异丙基丙烯酸胺(N-isopropylacrylamide, NIPAAm)原位聚合制备了一种新型的温度敏感性复合材料 AP-MCM-41/PNIPAAm,使用氮吸附/脱附, X 射线衍射、Fourier 红外、热重分析等对材料进行表征。结果表明,成功制备了一种新型复合材料,并具有良好的温度敏感性。选取氢氯噻嗪为模型药物,用浸渍法组装,研究了不同温度下材料的释药行为,结果显示,当温度高于复合材料的相转变温度(Lower critical solution temperature, LCST)时复合材料失水收缩阻碍了药物的释放,低于 LCST 时由于材料亲水性增强使释药量明显增加。

关键词:介孔材料;聚 N-异丙基丙烯酸胺;温度控制;药物释放

中图分类号:O614

文献标志码:A

Synthesis and temperature controlled drug release performance of PNIPAAm coating for MCM-41

ZHANG Guang-hui, CAO Yuan, WANG Xiao, XIA Zhi-ning, XU Yan-qin, DAI Wei-wei

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Chongqing University, Chongqing 400044, P. R. China)

Abstract: Amino-functionalized mesoporous MCM-41 (AP-MCM-41) is synthesized by the microwave method, using 3-aminopropyltriethoxysilane (APTES) as the coupling agent, and through polymerizing AP-MCM-41 with N-isopropylacrylamide (NIPAAm), a typical composite material which is sensitive to temperature is synthesized. By low-temperature N₂ absorption-desorption, X-ray diffraction, Fourier transform infrared spectroscopy and thermogravimetry analysis etc., it's found that the new composite material possesses temperature sensitivity. Selecting hydrochlorothiazide as a model drug and using the impregnation method, its release behavior under different temperatures are studied. The results show that when the temperature is higher than the lower critical solution temperature (LCST), the hydrophobicity of the material that blocks the releasing of the drug will be formed, and when the temperature is lower than the LCST, the release amount will increase significantly due to the hydrophilicity of the material.

Key words: mesoporous materials; poly N-isopropylacrylamide; temperature control; drug release

收稿日期:2010-06-02

基金项目:国家自然科学基金资助项目(20775096);科技部国际合作项目(2006DFA43520);中国博士后科学基金资助项目(20080440696)

作者简介:张光辉(1958-),女,重庆大学工程师,主要从事分析化学和药物化学研究,(E-mail)zgh6307@163.com。

新型的靶向型药物制剂(targeted drug delivery system, TDDS)和智能型药物制剂(integrated dynamic driving system, IDDS)具有较高的药物利用率,提高治疗效果,减少对用药者的不良反应和剂量等优点,而选择适当的药物载体是新型靶向和智能载药体系的重要组成部分。2001年Vallet-Regi等^[1]首次将介孔材料(mesoporous materials)MCM-41用于载药释药领域,由于此材料具有良好的生物相容性、理化及生物稳定性、极低的毒性,较高的载药性等,是一类理想的药物载体,利用介孔材料作为药物载体的研究都得到了较好结果^[2-4]。改变介孔分子筛孔道和使用硅烷试剂对分子筛孔道及表面进行官能团修饰,可以更有效地调节药物的释放以达到更好的缓释效果^[5-7]。

将有序分子筛与环境敏感性(如pH,温度等)材料复合^[8],所得的复合材料具有环境敏感药物缓释效果^[9-10],这种材料在靶向释药方面有良好的应用前景。例如,Song等^[11]首先将SBA-15装载血红蛋白,然后将其与pH敏感型材料PAA(polyacrylic acid)复合,得到的材料在不同的pH中有不同的蛋白质释放效果,当pH=7.4时蛋白质的释放率要大于pH=1.2时的释放率,这种材料可运载在小肠和结肠靶向释药的药物。

Zhu等^[12]将磁性纳米颗粒和N-异丙基丙烯酰胺(N-isopropylacrylamide, NIPAAm)原位聚合于SBA-15的孔道中,进行布洛芬的释药研究,在这个药物运载系统中表现出了典型的温度释药敏感性。目前此类温度敏感型的复合材料的释药行为为:温度低于相转变温度(Lower critical solution temperature, LCST)时凝胶吸水膨胀,阻塞了释药的介孔孔道,释药量小,温度高于LCST凝胶失水收缩使孔道变大体系处于开放状态,释药速率明显增加;这种温度敏感释药体系达到体内后由于温度高于LCST会快速释药,不利于药物的靶向释药;因此研究一种在体温时释药速率比较小,而局部受到温度改变刺激释药增加的体系,可以更好地发挥体内靶向释药的作用。

笔者制备了一种PNIPAAm将MCM-41包裹起来的AP-MCM-41/PNIPAAm复合材料,选取氢氯噻嗪为模型药物测定了载药量及释药的温度敏感性,实验表明所得的复合材料有较高的载药量,释药行为有明显的温度敏感性,并且与在孔道内接枝PAIPAAm的释药行为不同,高于LCST时PNIPAAm疏水在材料表面形成了一层致密的膜,阻止了药物从内部向外的释放,而低于LCST时,由于材料的亲水性,内部的

药物以自由扩散的形式向外释放,处于开的状态,这种结构可以通过改变温度控制药物的释放,在体内靶向释药方面有一定的意义。

1 实验

1.1 原料和试剂

十六烷基三甲基溴化铵(cetyltrimethylammoniumbromide, CTAB);氢氧化钠;3-氨基丙基三乙氧基硅烷(3-aminopropyltriethoxysilane, APS);盐酸;无水乙醇;N-异丙基丙烯酰胺(NIPAAm);N,N'-亚甲基双丙烯酰胺(N,N'-methylenebisacrylamide, MBA);过硫酸钾(KPS);氢氯噻嗪(hydrochlorothiazide);以上药品为分析纯,正硅酸乙酯(tetra ethoxy silane, TEOS)为化学纯。

1.2 复合材料AP-MCM-41/PNIPAAm的制备

1.2.1 AP-MCM-41的合成

0.5 g CTAB溶于250 mL 0.28 mol/L的NaOH溶液中,缓慢加入4.0 mL TEOS和0.8 mL APS,充分搅拌3 h,将所得的悬浊液放入TCMC-204型温控式微波化学反应器中,微波(功率120 W)50 min,过滤,洗涤,干燥得白色粉末。称取1 g干燥后的样品分散在100 mL盐酸和乙醇的混合溶液中(体积比为1:9),在80℃静置6 h,过滤,用乙醇洗涤,除去模板剂。在60℃下干燥,所得的产物记为AP-MCM-41(amino-functionalized mesoporous MCM-41, AP-MCM-41)。

1.2.2 复合材料的合成

0.6 g NIPAAm, 0.008 2 g MBA溶于15 mL蒸馏水中,加入0.103 6 g AP-MCM-41,超声分散,通N₂ 5 min后加入0.027 6 g KPS为引发剂,再通15 min N₂,密封反应24 h,所得的材料即是复合材料AP-MCM-41/PNIPAAm。将得到的复合材料切块在蒸馏水中室温浸泡3 d,每12 h更换水以除去未反应的单体及引发剂,再放进60℃的水中,待其自然收缩。将收缩的复合材料放入真空烘箱中60℃干燥至恒重后,在干燥器中存放备用。

1.3 性能表征

复合材料LCST的测定:采用德国NETZSCH公司产DSC-200 PC Phox热流式差示扫描热量仪对充分溶胀的复合材料样品进行DSC分析,升温范围为20~60℃,升温速率为2℃/min,干燥氮气氛围(流率70 mL/min)。按照文献报道的方法测定复合材料在20~50℃的平衡溶胀比(swelling ratio, SR)和45℃的水保留率(W_R)及去溶胀(收缩)动力学^[13]。

采用 RigakuD/max-3A XRD 衍射仪进行 X 射线衍射测试,靶材为 $\text{CuK}\alpha$,管电压 40 kV,管电流 35 mA,扫描速度 $2^\circ/\text{min}$,扫描范围 2θ 为 $2^\circ\sim 10^\circ$ 。用 JSM-6490LV 扫描电子显微镜观察复合材料的表面。用 Nicolet(5DX、550II)FT-IR 光谱仪进行红外测试,采用 KBr 压片法,波长范围为 $400\sim 4\,000\text{ cm}^{-1}$ 。采用 AUTOSORB-1 氮吸附分析仪进行 N_2 吸附-脱附分析,低温 N_2 吸附的实验温度为 77 K,BET 测比表面积,BJH 计算孔径。采用 DTG-60H 型差热-热重分析仪进行热重(TGA)测试,升温范围常温至 $1\,000\text{ }^\circ\text{C}$,升温速度为 $10\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ 。

1.4 氢氯噻嗪的组装

采用 T6 新世纪型紫外-可见分光光度计通过液体紫外法对氢氯噻嗪进行定量测定,以无水乙醇为溶剂配制氢氯噻嗪标准曲线($4\sim 13\text{ mg/L}$),扫描范围为 $200\sim 400\text{ nm}$,用 273 nm 处的最大吸收峰进行定量分析,标准曲线方程为 $A = 0.06088C + 0.00442$, $R = 0.9997$ 。

取 20 mg 复合材料于 100 mL 、 $1\,000\text{ mg/L}$ 的氢氯噻嗪溶液中,密封搅拌 26 h ,离心测定药物的残留量,用差减法计算复合材料的载药量 $W = [(M_{\text{原}} - M_{\text{残}})/M_{\text{材}}] \times 100\%$,其中 $M_{\text{原}}$ 为原液中氢氯噻嗪的质量, $M_{\text{残}}$ 为复合材料载药后残留的质量, $M_{\text{材}}$ 为对应复合材料的质量。

1.5 复合材料释药的温度敏感性测定

以人工胃液($\text{pH} = 1.2$,盐酸溶液)为溶剂,配制 $4\sim 13\text{ mg/L}$ 氢氯噻嗪溶液,用 273 nm 处的最大吸收峰进行定量分析,得氢氯噻嗪人工胃液中的标准曲线为: $A = 0.0549C + 0.011$, $R = 0.9993$ 。

不同温度的平行释药行为的测定,将组装氢氯噻嗪的复合材料分散于 $27\text{ }^\circ\text{C}$ 和 $37\text{ }^\circ\text{C}$ 不同温度的人工胃液中($\text{pH} = 1.2$,盐酸溶液),定时取释放液测定紫外吸收,并补充等量的人工胃液。

30 h 时将 $37\text{ }^\circ\text{C}$ 的释药体系移入 $27\text{ }^\circ\text{C}$ 的环境中,定时取样测定紫外吸收,并补充等量的人工胃液,测定温度突变时复合材料释药行为的变化。

将组装氢氯噻嗪的复合材料分散于 $7\text{ }^\circ\text{C}$ 恒温的人工胃液中,控制温度缓慢上升,在每个取样点至少恒温 15 min ,取样测定紫外吸收,并及时补充人工胃液,测定氢氯噻嗪复合材料组装体随温度变化的释放行为。

2 结果与讨论

2.1 AP-MCM-41 的 XRD 分析

由图 1 可知 AP-MCM-41 在 $2\theta = 3^\circ$ 左右有一个较强的峰(100),且 2θ 在 $3^\circ\sim 7^\circ$ 出现了相应的衍射

峰(110)、(200)和(210),证明材料具有二维有序六方结构,符合 MCM-41 的结构特点。

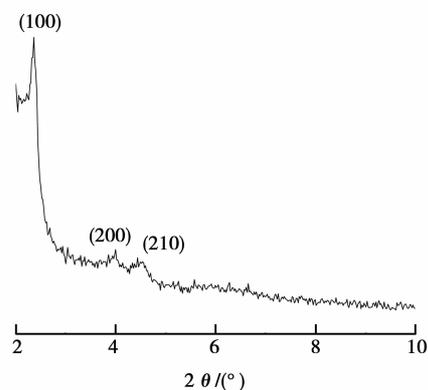


图 1 AP-MCM-41 的 XRD 图

2.2 复合材料的 SEM 图分析

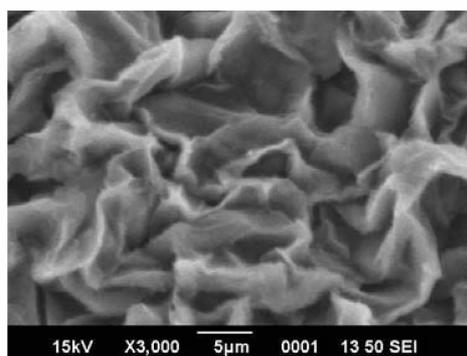


图 2 AP-MCM-41/PNIPAAm 的 SEM 图

由 SEM 图中可以看到干燥的复合材料表面粗糙,有很多的褶皱,这是由于材料失水收缩所致;当水溶液中温度低于 LCST 时,整个材料在水中呈半透明的吸水溶胀态,水分子可以自由进出材料;当温度高于 LCST 时,材料失水,整个表面收缩,材料表面透明但是内部呈白色,形成一层紧密的膜,水分子不能自由进入材料内部。

2.3 红外谱图分析

从红外图(图 3)中 $3\,600\sim 3\,200\text{ cm}^{-1}$ 处有一个很宽的吸收带,为 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}_2$ 和吸附水分子的吸收峰,在 PNIPAAm $3\,080.4\text{ cm}^{-1}$ 复合材料 $3\,069\text{ cm}^{-1}$ 处为次强酰胺带的倍频收缩振动峰, $2\,975$ 、 $2\,920$ 、 $2\,853\text{ cm}^{-1}$ 处为甲基及次甲基的 $\text{C}-\text{H}$ 振动峰, $1\,647$ 、 $1\,638$ 、 $1\,624\text{ cm}^{-1}$ 为羟基 $\text{O}-\text{H}$ 之间的振动,为羟基 $\text{O}-\text{H}$ 之间的振动, $1\,558$ 、 $1\,544\text{ cm}^{-1}$ 为 $\text{C}-\text{N}$ 的收缩振动峰, $1\,460$ 、 $1\,458\text{ cm}^{-1}$ 处为 $-\text{CH}_3$ 的不对称弯曲振动峰, $1\,386$ 、 $1\,367\text{ cm}^{-1}$ 处为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 上双甲基的对称振动耦合分裂而形成的峰。 $1\,080$ 、

1 092 cm^{-1} 处为 Si—O—Si 键的伸缩振动峰,797、803 cm^{-1} 为 Si—O 的伸缩振动峰。

由于复合材料的形成,AP-MCM-41 在 951.7 cm^{-1} 处 Si—OH 的伸缩振动特征峰在形成复合材料后消失,复合材料具有复合前两材料大部分的特征峰,可以表明得到的 AP-MCM-41/PNIPAAm 材料是两种材料的成功复合。

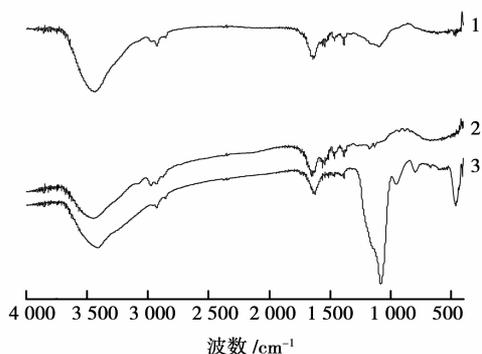


图 3 AP-MCM-41/PNIPAAm 和 PNIPAAm 及 AP-MCM-41 的红外谱图

1. AP-MCM-41/PNIPAAm; 2. PNIPAAm; 3. AP-MCM-41

2.4 N_2 吸附-脱附分析

N_2 吸附-脱附如图 4,从 AP-MCM-41 的氮吸附图可以看到 $p/p_0 < 0.2$ 时呈线性增加,是由单分子层的吸附引起的;由于 N_2 在孔道中的毛细凝聚,在 $0.3 < p/p_0 < 0.8$ 之间曲线相对平缓;由于 N_2 颗粒间的毛细凝聚,在 p/p_0 接近 0.9 时,等温线有一个较大的突跃,说明合成的介孔材料具有均一的孔径。得到分子筛的比表面积是 314.919 6 m^2/g ,孔径为 3.774 3 nm。相比没修饰的 MCM-41 改性后的吸附量明显减少,比表面积和孔径减小这是由于修饰的氨丙基已经进入了材料的孔道内。

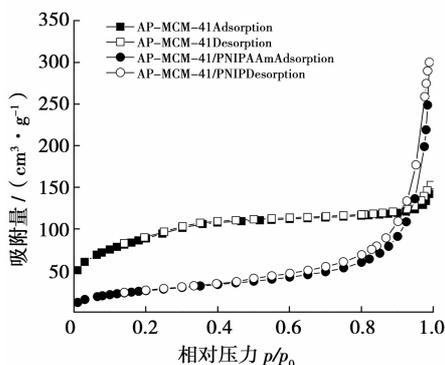


图 4 AP-MCM-41 和 AP-MCM-41/PNIPAAm 的 N_2 吸附-脱附等温线

AP-MCM-41/PNIPAAm 的氮吸附图表现为明显的 Langmuir III 型(无孔固体或大孔固体)的吸附曲线,得到复合材料的比表面积为 94.126 6 m^2/g ,孔径为 18.903 6 nm,相比 AP-MCM-41 的比表面积明显减少,表明凝胶 PNIPAAm 已将 AP-MCM-41 包裹起来。

2.5 TGA 分析

热重曲线(图 5)在 0~100 $^{\circ}\text{C}$ 区间的失重是由介孔分子筛表面上脱水而造成的,370 $^{\circ}\text{C}$ AP-MCM-41 和复合材料 AP-MCM-41/PNIPAAm 都有变化,这是修饰在 MCM-41 内的氨丙基分解引起的;此后 AP-MCM-41 没有明显的质量损失,证明分子筛的模板剂已经清除干净,复合材料 AP-MCM-41/PNIPAAm 在 420 $^{\circ}\text{C}$ 以后质量损失较多,表明高于此温度复合材料中的 PNIPAAm 发生分解,从失重的曲线上也可以看出在复合材料中 PNIPAAm 所占的比例较高,结合 DTA 数据可以得出 PNIPAAm 在复合材料中的质量百分比约为 69.817%。

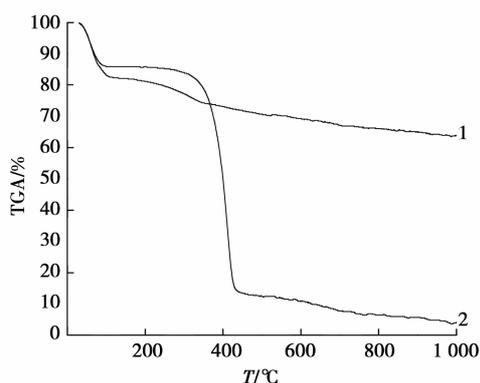


图 5 AP-MCM-41 和 AP-MCM-41/PNIPAAm 的热重曲线图

1. AP-MCM-41; 2. AP-MCM-41/PNIPAAm

2.6 复合材料的 LCST 及温度敏感性

温度敏感性材料随外界温度变化而发生体积转变,本质上是一种相分离过程,伴随着相变热,通过 DSC 图(图 6)可以看到在 32 $^{\circ}\text{C}$ 时有一个吸热峰,则说明复合材料 AP-MCM-41/PNIPAAm 的 LCST 为 32 $^{\circ}\text{C}$,这是由于疏水基团 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 和亲水基团 $-\text{CONH}-$ 的相互作用决定的,当达到 LCST 时 $-\text{CONH}-$ 和水之间的氢键被破坏需要一定的能量,因此吸热温度降低出现如图 6 所示的峰。

从测得的平衡溶胀比可知(图 7(a)),当环境温度低于 LCST 时,复合材料网络中高分子链上的亲水基团通过氢键与水分子结合,导致复合材料溶胀吸水。当温度上升时,这种氢键作用被减弱,而高分子链中疏水基团间的相互作用得以加强。当温度升

至 LCST 以上时, 高分子链的疏水作用起主导作用, 高分子网络逐步解体, 高分子链通过疏水作用互相聚集, 复合材料发生相转变, 其溶胀比急剧下降。

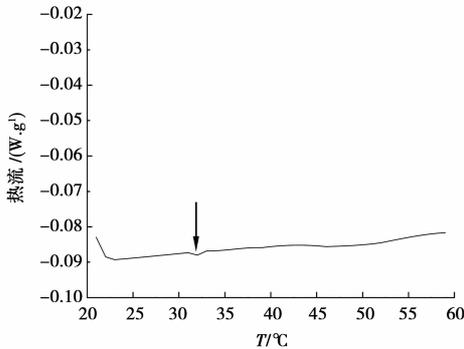
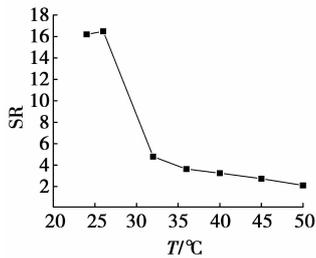
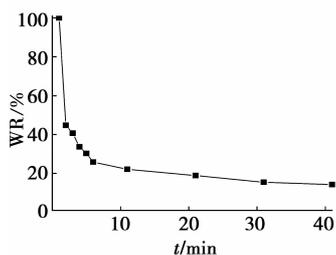


图 6 AP-MCM-41/PNIPAAm 的差示扫描曲线

图 7(b) 为复合材料 AP-MCM-41/PNIPAAm 的去溶胀动力学图, 水凝胶 PNIPAAm 在 1 min 内失去大约 50% 的水, 在 4 min 内失去大约 70% 的水, 40 min 内失去大约 90% 的水, 复合材料具有较好的温度敏感性。



(a) 不同温度下的平衡溶胀比



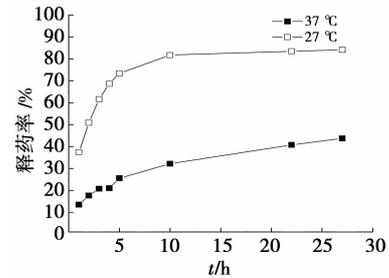
(b) 去溶胀动力学

图 7 AP-MCM-41/PNIPAAm 的温度敏感性曲线

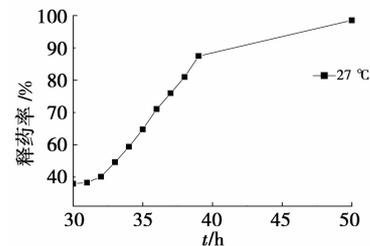
2.7 载药和温度敏感释药

载药过程是在常温下进行的, 氢氯噻嗪溶液可以通过自由扩散进入材料内部, 通过紫外光谱差减法测得复合材料的载药量为 56.69%。图 8(a) 为在不同温度下平行释药的数据, 可以看出从 5 h 到 30 h 有明显的缓释现象, 在 27 °C ($T < LCST$) 时复合材料的释药效果要明显好于 37 °C ($T > LCST$), 同时放入释药体系中的复合材料 1 h 后在 27 °C 中释药量达 37.34%, 27 h 后达 84.10%, 而在 37 °C 中

的复合材料 27 h 后的释药量仅为 43.70%, 但是在 2 个温度下 5 h 以后都表现出缓释现象。30 h 时将 37 °C 的释药体系转移至 27 °C 的环境中释药曲线如图 8(b) 所示, 可以得出 7 h 后释药量达 87.48%, 50 h 时达 98.54%, 出现了明显的突释现象, 利用复合材料的这一性质可以用于药物的靶向治疗。



(a) 不同温度下的平行释药曲线



(b) 37 °C 材料移至 27 °C 的释药曲线

图 8 氢氯噻嗪 AP-MCM-41/PNIPAAm 组装体不同温度释放率与时间关系图

从氢氯噻嗪复合材料组装体随温度变化释放曲线(图 9)可以明显看出: 低于 32 °C (LCST) 时, 释药速率较高, 这是由于材料的亲水性使内部的药物以自由扩散的形式向外释放, 复合材料处于开的状态; 而当高于 32 °C 时, 材料失水, 表面形成了致密的失水膜, 阻止了药物从内部向外的释放, 释药量明显减少, 释药速率明显变慢, 材料处于关的状态。

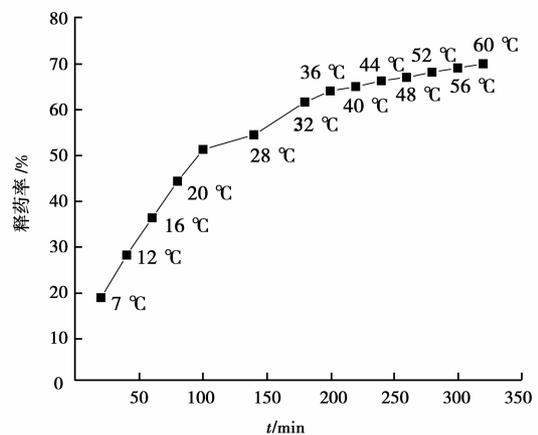


图 9 氢氯噻嗪随温度变化释放曲线

3 结 论

用微波法成功合成了氨丙基修饰的 MCM-41, 与 N-异丙基丙烯酰胺原位复合制备了复合材料 AP-MCM-41/PNIPAAm, 通过红外、热重等表征, 并通过 DSC 和溶胀去溶胀过程证明此复合材料具有良好的温度敏感性。用浸渍法将 AP-MCM-41/PNIPAAm 与氢氯噻嗪组装, 相比单纯的 MCM-41 载药率明显增加; 材料在释药过程中表现了良好的温度敏感缓释效果。 $T < LCST(32^{\circ}C)$ 时可以突释药物, 从而达到靶向释药的目的, 用此材料作为药物载体通过改变身体局部的温度可以改变释药的速率; 相比其他的触发释药方式(如超声、磁场等)具有对人体无害的优点, 此材料在靶向抗肿瘤药物的运载方面有一定的应用潜力。

参考文献:

- [1] VALLET-REGI M, RÁMILA A, REAL D R P, et al. A new property of MCM-41: drug delivery system[J]. Journal of Materials Chemistry, 2001, 13(2): 308-311.
- [2] 曹渊, 白英豪, 夏之宁, 等. 不同孔径介孔分子筛 MCM-41 的合成及载药释药性能[J]. 硅酸盐学报, 2009, 37(9): 1570-1574.
- CAO YUAN, BAI YING-HAO, XIA ZHI-NING, et al. Synthesis and drug loading/release performance of mesoporous molecular sieve MCM-41 with tunable pore sizes[J]. Journal of the Chinese Ceramic Society, 2009, 37(9): 1570-1574.
- [3] NUNE C D, VAZ P D, FERNANDES A C, et al. Loading and delivery of sertraline using inorganic micro and mesoporous materials [J]. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2007, 66(3): 357-365.
- [4] ZENG W, QIAN X F, ZHANG Y B, et al. Organic modified mesoporous MCM-41, through solvothermal process as drug delivery system[J]. Materials Research Bulletin, 2005, 40: 766-772.
- [5] DOADRIO J C, SOUSA E M B, IZQUIERDO-BARBA I, et al. Functionalization of mesoporous materials with long alkyl chains as a strategy for controlling drug delivery pattern[J]. Journal of Materials Chemistry, 2006, 16: 462-466.
- [6] QU F Y, ZHU G S, HUANG S Y, et al. Effective controlled release of captopril by silylation of mesoporous MCM-41[J]. ChemPhysChem, 2006, 7(2): 400-406.
- [7] MANZANO M, AINA V, AREÁN C O, et al. Studies on MCM-41 mesoporous silica for drug delivery; effect of particle morphology and amine functionalization[J]. Chemical Engineering Journal, 2008, 137(4): 30-37.
- [8] 罗彦凤, 屈晟, 孙姣霞, 等. 新型 pH 敏感水凝胶的合成及表征[J]. 重庆大学学报, 2009, 32(7): 854-858.
- LUO YAN-FENG, QU SHENG, SUN JIAO-XIA, et al. Synthesis and characterization of new pH-sensitive hydrogel [J]. Journal of Chongqing University, 2009, 32(7): 854-858.
- [9] 徐武军, 高强, 徐耀, 等. 基于 HPMCP 包覆介孔 SBA-15 的 pH 敏感药物缓释系统[J]. 化学学报, 2008, 66(14): 1658-1662.
- XU WU-JUN, GAO QIANG, XU YAO, et al. SBA-15 Tablet Coated with HPMCP for pH-Sensitive Drug Release System[J]. Acta Chimica Sinica, 2008, 66(14): 1658-1662.
- [10] ZHOU Z Y, ZHU S M, ZHANG D. Grafting of thermo-responsive polymer inside mesoporous silica with large pore size using ATRP and investigation of its use in drug release [J]. Journal of Materials Chemistry, 2007, 17(23): 2428-2433.
- [11] SONG S W, HIDAJAT K, KAWI S. pH-Controllable drug release using hydrogel encapsulated mesoporous silica[J]. Chemical Communications, 2007(42): 4396-4398.
- [12] ZHUA S M, ZHOU Z Y, ZHANG D, et al. Design and synthesis of delivery system based on SBA-15 with magnetic particles formed in situ and thermo-sensitive PNIPAAm as controlled switch [J]. Microporous and Mesoporous Materials, 2007, 106(1/3): 56-61.
- [13] CHANG S X, ZHANG J T, ZHUO R X. Macroporous poly(N-isopropylacrylamide) hydrogels with fast response rates and improved protein release properties[J]. Journal of Biomedical Materials Research, 2003, 67(1): 96-103.

(编辑 张 革)