

生物降解高分子胶束-金壳纳米结构的制备和性能研究^{*}

袁海键 董常明^{**}

(上海交通大学化学化工学院高分子科学与工程系 上海 200240)

摘 要 聚己内酯-聚赖氨酸嵌段共聚物(PCL-*b*-PLys)在水中自组装形成了聚赖氨酸为壳和聚己内酯为核的球形胶束. 以胶束为模板, 利用聚赖氨酸的胺基与金的配位作用, 引导金在胶束壳层上生长, 形成了胶束-金壳纳米结构(micelle@ gold nanoshell). 用紫外可见光谱、X 射线光电子能谱、广角 X 射线衍射、透射电镜、动态光散射、热重分析、光热转化实验、以及体外光热杀死癌细胞实验等对金壳结构进行了结构确认和性能表征. 胶束-金壳结构比原胶束增大约30% ~ 40%, 金约占总重量 2/3. 而且, 其具有很强的近红外吸收性能和高达63%的近红外光-热转化效率. 近红外激光照射 10 min, 可杀死约 60%的宫颈癌细胞, 且自身的细胞毒性低.

关键词 聚己内酯-聚赖氨酸嵌段共聚物, 胶束-金壳纳米结构, 近红外吸收, 光热治疗

近年来, 金纳米粒子以其良好的生物相容性和独特的光学性质, 已成为纳米医学领域研究的热点. 金纳米粒子具有表面等离子共振、表面增强拉曼散射、荧光淬灭等性质^[1], 广泛应用于治疗、诊断和成像等生物医学的各个方面^[2~5]. 通过调节金纳米粒子的形貌、尺寸和聚集程度等参数, 金纳米粒子在近红外区域(NIR, 650 ~ 1000 nm)产生较强的表面等离子共振吸收^[6]. 由于近红外光的高透过率和对于人体的损伤小, 基于金纳米结构的光热治疗剂在癌症治疗中有着广阔的应用前景.

据文献报道, 具有近红外吸收的金纳米结构包括金纳米棒^[7]、金纳米壳^[8~10]、金纳米笼^[11]、金纳米花^[12]、金纳米囊泡^[13]和金纳米簇^[14~16]等, 其中金纳米壳已被广泛研究, 尺寸从几十纳米至几微米, 作为核结构的材料既有无机的二氧化硅、四氧化三铁等, 也有聚合物如聚苯乙烯^[17]、聚膦腈^[18]等. 作为一种理想的光热治疗剂, 不仅需要具有良好的光热转化性能, 还需要具有良好的生物降解性和生物相容性. 已报道的金纳米壳的内核大多难于降解, 其毒性也限制了在临床上的应用^[14].

生物降解高分子如聚己内酯、聚乳酸、聚氨基

酸等具有良好的生物相容性和生物降解性等优点, 且双亲性生物降解高分子可自组装形成蠕虫、胶束、囊泡等纳米结构^[19~22]. 可以设想, 以生物降解高分子纳米结构为模板, 制备出由金纳米粒子紧密堆积的金壳结构, 不仅可以获得理想的近红外吸收性能, 亦可以有效地降低材料的毒性.

根据双亲性嵌段共聚物的自组装原理和我们组工作的基础^[20~22], 生物降解性双亲嵌段共聚物聚己内酯-聚赖氨酸(PCL-*b*-PLys)在水中自组装形成了聚赖氨酸为壳和聚己内酯为核的球形胶束. 通过亲水壳层聚赖氨酸的胺基与金的配位作用, 引导金在三维尺度上生长与堆积^[23, 24], 最终生成了胶束-金壳纳米结构(示意图1).

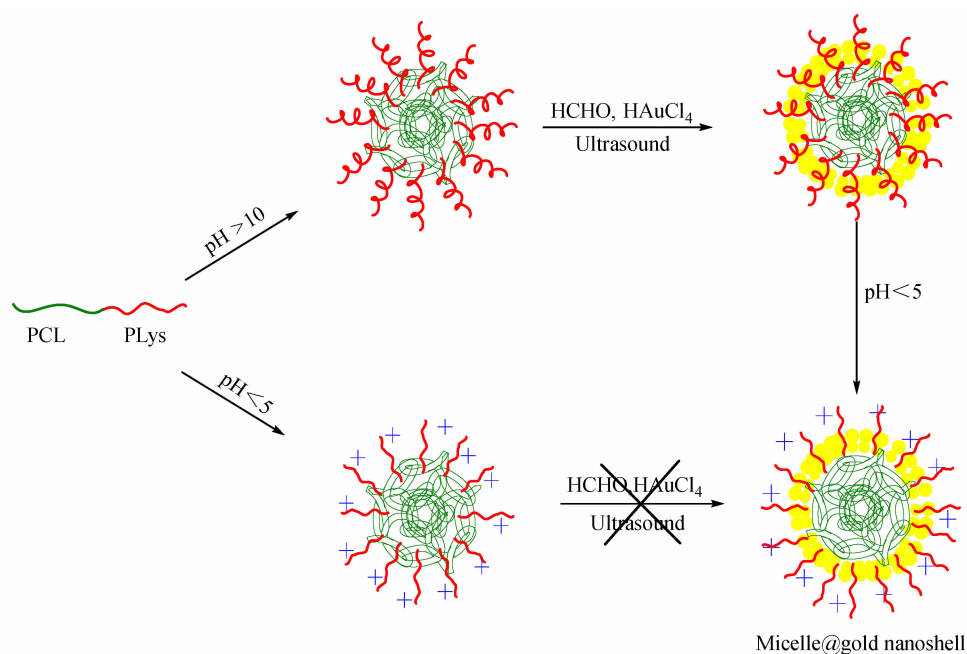
1 实验部分

1.1 试剂和仪器

ϵ -己内酯(ϵ -caprolactone, 99%)购于Aldrich, 使用前加入氢化钙回流8 h后, 减压蒸出. 烯丙胺(98%)购于上海岚克医药, 加入氢化钙回流, 重蒸后使用. 双环己基碳化二亚胺(DCC, 99.2%)和 *N,N*-二甲基胺基吡啶(DMAP, 99.1%)购于上海吉尔生化, 直接使用. *N*-叔丁氧羰-甘氨酸(Boc-Gly-OH, $\geq 98\%$)和 ϵ -苄氧羰-L-

^{*} 2012-07-24 收稿, 2012-09-10 修稿; 教育部新世纪优秀人才计划(项目编号 NCET-08-0344)资助项目.

^{**} 通讯联系人, E-mail: cmdong@sjtu.edu.cn



Scheme 1 The fabrication of PCL-*b*-PLys micelle and micelle@gold nanoshell

赖氨酸 ($\geq 98\%$) 购于吉尔生化, 直接使用. 三光气 (99%) 购于阿拉丁, 直接使用. 氯金酸 (HAuCl_4 , 分析纯) 购于国药, 配置成浓溶液 ($\text{Au wt}\% = 4.2 \text{ mg/mL}$) 密封避光保存. 甲醛 (HCHO , 37%) 购于国药, 直接使用. 四羟甲基氯化磷 (THPC, 80%) 购于 TCI, 直接使用.

核磁共振氢谱 ($^1\text{H-NMR}$) 使用 Varian Mercury-400 光谱仪在室温下测定, 四甲基硅烷为内标. 聚合物的分子量和分子量分布采用日本 TOSOH 公司 EcoSEC HLC-8320GPC 凝胶渗透色谱仪测量. 热重分析仪 (TGA) 使用 Perkin-Elmer TGA 7, 氮气 (10 mL/min) 下以 20 K/min 从室温加热到 800°C. 纳米粒子的粒径测试使用 Malvern Nano_S instrument (Malvern, UK) 动态光散射仪 (DLS), 检测温度为 25°C. 广角 X 射线衍射 (WXR) 使用 Shimadzu XRD-6000 X 射线衍射仪, 试样为粉末, Cu 靶, $\text{K}\alpha$ 射线, 射线波长 $\lambda = 0.154 \text{ nm}$, 设定的电压电流分别为 40 kV 和 30 mA, 扫描范围为 $2\theta = 5^\circ \sim 70^\circ$, 扫描速度为 $2\theta = 4^\circ/\text{min}$. 透射电镜 (TEM) 使用 JEM-2010/INCA OXFORD, 加速电压为 200 kV. X 射线光电子能谱 (XPS) 分析用日本岛津-Kratos 公司 AXIS Ultra^{DLD}, 能量分辨率为 0.48 eV/(Ag 3d5/2) 和 0.68 eV/(C1s). 近红外激光器使用上海熙隆公司生产的二极管激光器 (波长 808 nm, 功率 2 W, 4 W/cm^2 , 光斑大小 0.5 cm^2). 紫外-可见光谱

(UV-Vis) 使用 UV1101 光谱仪在室温下测定.

1.2 聚合物胶束的制备

据本课题组已发表的工作^[20~22], 首先用烯丙胺引发己内酯的开环聚合, 得到端羟基化聚己内酯 ($\text{PCL}_{60}\text{-OH}$). 在 DCC/DMAP 存在下, $\text{PCL}_{60}\text{-OH}$ 与 Boc-Gly-OH 进行酯化反应, 再经过三氟乙酸脱保护, 得到端胺基化聚己内酯大分子引发剂 ($\text{PCL}_{60}\text{-NH}_2$). 然后, $\text{PCL}_{60}\text{-NH}_2$ 引发 ϵ -苄氧羰基-L-赖氨酸-*N*-羧酸酐单体的开环聚合, 得到聚己内酯-嵌段-聚 (ϵ -苄氧羰基-L-赖氨酸) 共聚物 ($\text{PCL}_{60}\text{-b-PZLys}_{60}$, $M_{n,\text{GPC}} = 31000$, $M_w/M_n = 1.29$), 再脱保护后得到两亲嵌段共聚物 $\text{PCL}_{60}\text{-b-PLys}_{60}$. 称取 $\text{PCL}_{60}\text{-b-PLys}_{60}$ 5.0 mg, 室温下置于 25 mL 圆底烧瓶中, 溶于 10 mL 去离子水, 搅拌 24 h. 将溶液置于截留分子量为 2000 的透析袋中, 用去离子水透析 24 h, 除去无机盐离子, 得到聚合物胶束纳米粒子, 浓度为 0.25 mg/mL.

1.3 胶束-金壳纳米结构的制备

取 3 mL、0.25 mg/mL PCL-b-PLys 溶液置于 10 mL 离心管中, 按照以下顺序操作: 调节 pH > 10, 加入 37% 的甲醛溶液 0.2 mL, 振荡, 加入氯金酸溶液 0.35 mL, 然后超声 4 min. 将溶液的 pH 调节至酸性, 加入 0.2 mL、1 wt% 的 THPC 溶液, 再超声 2 min. 最后, 溶液用去离子水透析, 以除掉过量的甲醛和调节 pH 产生的无机盐以及 THPC. 例如, 样品 (0.1, 1.6) 表示聚合物胶束浓度为 0.1

mg/mL、质量比 1.6 倍的金.

1.4 光热转化实验

将 3.0 mL 制备的样品置于石英皿中,激光器置于石英皿 6 cm 处,石英皿光滑面对准激光器光源. 将控温仪热电偶置于样品中,调节合适的位置,使光束能穿过溶液不被热电偶阻挡. 3.0 mL 的去离子水作为空白对照. 激光器开关打开后,控温仪上显示样品的即时温度,记录下来. 当温度趋于稳定时,停止试验.

1.5 体外光热杀死癌细胞实验

人宫颈癌细胞 (Hela) 购于上海中科院细胞所. Hela 细胞用 DMEM 全培养基,含 10% 的灭活胎牛血清 (FBS) 和抗生素 (50 单位/毫升的青霉素和 50 单位/毫升的链霉素),在 5% CO₂ 和 37℃ 培养箱内进行培养. 在培养有细胞的 96 孔板上,每个浓度的样品选择 6 个孔,其中 3 个孔进行光照 10 分钟,为实验组,3 个孔不光照作为阴性组,另选择 6 个孔板加入 PBS 溶液作为空白组. MTT 法测细胞存活率. 细胞存活率用以下公式计算:

$$\text{细胞存活率} = \frac{\text{实验组 A 值} - \text{空白组 A 值}}{\text{阴性对照组 A 值} - \text{空白组 A 值}} \times 100\%$$

2 结果与讨论

2.1 胶束-金壳纳米结构的制备与表征

根据示意图 1 (示意图 1),本文采用一锅法制备了胶束-金壳纳米结构 (micelle@gold nanoshell). 首先,两亲性聚己内酯-聚赖氨酸嵌段共聚物 (PCL-*b*-PLys) 在水中自组装形成了聚赖氨酸为壳和聚己内酯为核的球形胶束. 然后,调节 pH > 10,以胶束为模板,利用聚赖氨酸的胺基与金的配位作用,氯金酸被甲醛还原生成的单质金在胶束壳层上生长,形成了 micelle @ gold nanoshell. 可以看出,该胶束-金壳结构具有“三层结构”,即胶束内核层 PCL,中间的“金壳层”,以及带正电的聚赖氨酸 (PLys) 外壳层,其起到稳定粒子的作用. 在 pH = 1 的强酸性条件下,该胶束-金壳结构的 zeta 电位为 (+26.5 ± 0.8) mV,证明了 PLys 的正电性在粒子表面占主导地位. 对照试验表明,如果没有聚合物胶束存在或溶液 pH < 5 (此时聚赖氨酸的胺基质子化为 NH₃⁺),氯金酸被甲醛还原生成的金粒子立即从溶液中析出. 这也间接说明了 PCL-*b*-PLys 胶束在 pH > 10 时起到了

模板作用. 另外,如果加入金的量较少时,金与聚合物质量比小于 2,不加 THPC 表面活性剂,便可制得均匀透明的胶束-金壳溶液. 当加入金的量大于 2 时,加入少量 THPC,可以改善胶束-金壳溶液的透明性和均匀性.

下面,利用 UV-Vis, XPS, WXR D, TEM, DLS 和 TGA 等对胶束-金壳纳米结构进行了详细的表征.

2.1.1 紫外-可见光谱

采用聚合物胶束浓度为 0.1 mg/mL,分别按照金质量比为 1.6,3.2 和 4.8 的比例加入氯金酸,制备胶束-金壳结构. 紫外-可见吸收光谱 (UV-Vis) 如图 1 所示.

在紫外可见光谱中,在长波长区域出现的宽峰是源自相邻金纳米粒子表面等离子共振的耦合^[25]. 例如,球形金纳米粒子及其聚集体的表面等离子共振在 530 nm 左右. 当加入质量比为 1.6 的金时,生成的金纳米壳松散,因此在近红外区域 (600 ~ 900 nm) 的吸收强度比较弱. 当加入质量比为 3.2 和 4.8 的金时,近红外区域的吸收强度增强,但仍小于 500 ~ 600 nm 处的吸收. 因此可以推断,当比例为 3.2 时,金相对于胶束过量. 这暗示金在胶束模板上生长形成金壳结构时,还会产生一些微小的金纳米簇 (gold nanocluster, 见表 1). 尽管金纳米簇在 500 ~ 600 nm 处有较强的吸收,但在近红外区的吸收很弱^[6-10].

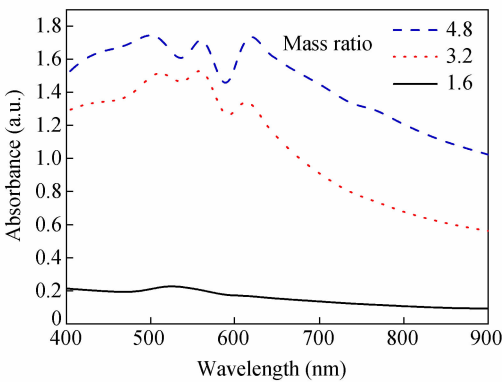


Fig. 1 UV-Visible spectra of the micelle@gold nanoshell fabricated with different dosages of gold

为了优化胶束-金壳结构的制备条件,在 1.6 ~ 3.2 之间取一个比例为 2 (也为了减少金的使用量),同时,提高聚合物胶束的浓度. 以金壳结构在近红外区 808 nm 的吸光度为指标,比较胶束浓度与近红外吸收的关系,如图 2 所示. 可以看出,

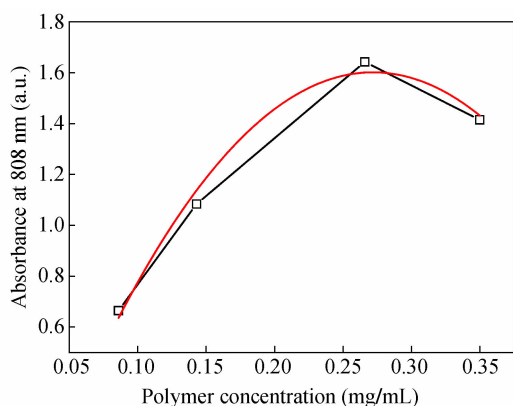


Fig. 2 Absorption at 808 nm of micelle@ gold nanoshell fabricated by different concentrations of micelles and 2 fold of gold

聚合物胶束浓度 0.25 mg/mL 为最佳浓度. 即胶束-金壳结构的最佳制备方案为: 聚合物胶束浓度为 0.25 mg/mL 和质量比为 2 的氯金酸溶液. 在此条件下, 制得的胶束-金壳结构溶液透明均匀, 且在室温下可以稳定 3 个月, 见图 3. 而且, 该金壳结构在 600 ~ 900 nm 处有很强的吸收, 其强度略大于 500 ~ 600 nm 处的强度. 另外, 600 nm 处的肩膀峰是金的四级共振引起的^[26, 27].

2. 1. 2 X 射线光电子能谱

胶束-金壳结构的 X 射线光电子能谱 (XPS) 如图 4 所示. 信号经过处理可以分出 3 个不同的峰^[28, 29], 401 eV 处的代表 NH_3^+ 的 N1s, 399.2 eV 附近为 $\text{NH}_2\text{-Au}$ 的 N1s, 398.8 eV 为酰胺 (NHCO) 的 N1s. 上述说明了胺基与金通过配位作用形成了 $\text{NH}_2\text{-Au}$ 键, 这与已有文献相一致^[24, 30].

2. 1. 3 透射电镜

图 5 为胶束 (a) 和以不同的金/胶束质量比制备的胶束-金壳结构的 TEM 照片 (b, c, d). 可以看出, 金在胶束模板上逐渐生长直至形成致密的金纳米壳层. 此外, 胶束-金壳结构的直径明显增大, 胶束的直径大约在 160 ~ 180 nm, 金壳结构的

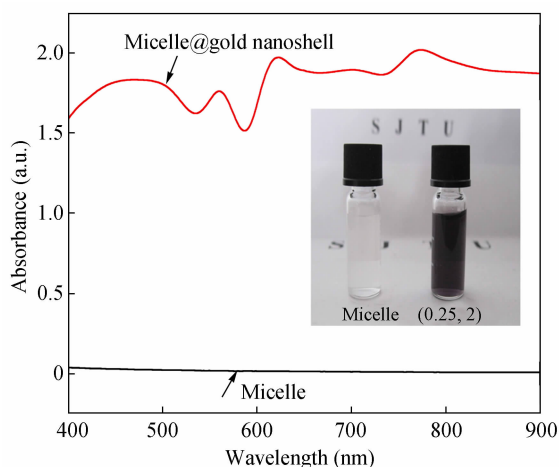


Fig. 3 UV-Vis spectra of the micelle and micelle@ gold nanoshell

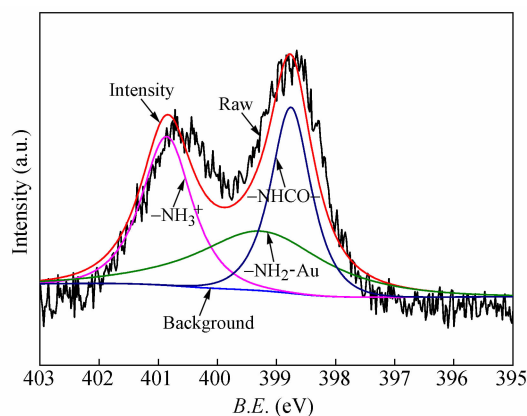


Fig. 4 XPS high-resolution spectra (N1s) of micelle@ gold nanoshell.

直径为 220 ~ 240 nm, 粒径增大了约 40%.

2. 1. 4 动态光散射

动态光散射 (DLS) 实验测得 PCL-*b*-PLys 胶束平均直径约为 287 nm, 而胶束-金壳直径约为 380 nm 左右 (表 1), 相比原胶束增大了约 32%, 这与 TEM 的结果基本一致. 由于 TEM 测得的是胶束和金壳结构在干态时的尺寸, 所以比 DLS 测

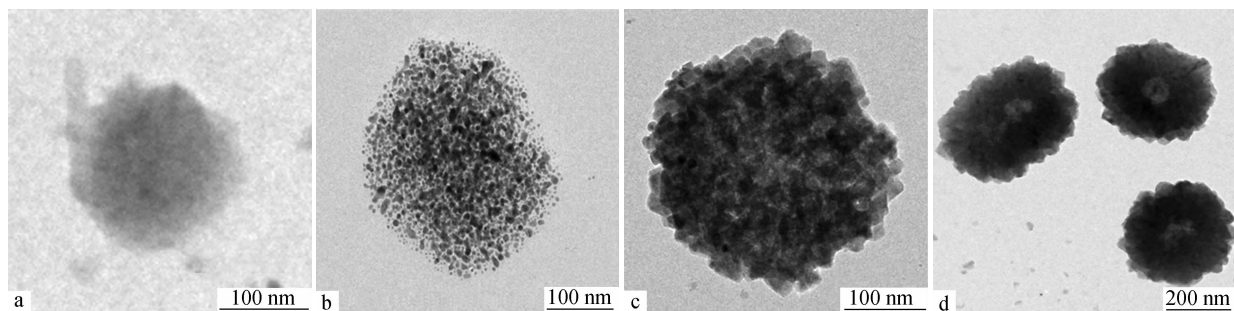


Fig. 5 TEM micrographs of the micelles of PCL-*b*-PLys (a) and the micelle@ gold nanoshell samples (b) (0.1, 1.6), and (c), (d) (0.25, 2)

定的尺寸小.

前面已经提到,在胶束-金壳结构的制备过程中,溶液中一定伴随有一定量的金纳米簇生成.如图 6,DLS 粒径分布图上除了出现胶束-金纳米壳的分布峰之外,还出现了金纳米簇的分布峰,平均粒径在 40~60 nm 之间.随着加入金的量增加,金纳米簇的所占比例也逐渐增加.具体的数值见表

1. 从表可知,最佳制备方案制备的胶束-金壳结构(即样品(0.25,2)),其散射光强占 91%,金纳米簇占 9%.由于金纳米簇和胶束-金壳结构的尺寸相近(<400 nm),目前难于分离,这需要进一步研究.同时,考虑到金纳米簇对近红外吸收的贡献很小,可以忽略其影响.

Table 1 Intensity-averaged diameter of micelle@ gold nanoshells

Mass ratio ^a	Micelle@ gold nanoshell (nm)	Gold nanocluster (nm)	Micelle@ gold nanoshell scattering intensity percent ^b (%)
0	287.8 ± 65.4	0	0
1.6/1	376.6 ± 35.7	45.9 ± 19.5	95
2/1	383.5 ± 30.3	57.0 ± 7.1	91
3.2/1	377.7 ± 99.9	50.4 ± 14.8	89
4.8/1	382.2 ± 46.5	61.1 ± 24.8	83

^a Mass ratio = $M(\text{gold})/M(\text{polymer})$; ^b Calculated from Fig. 6

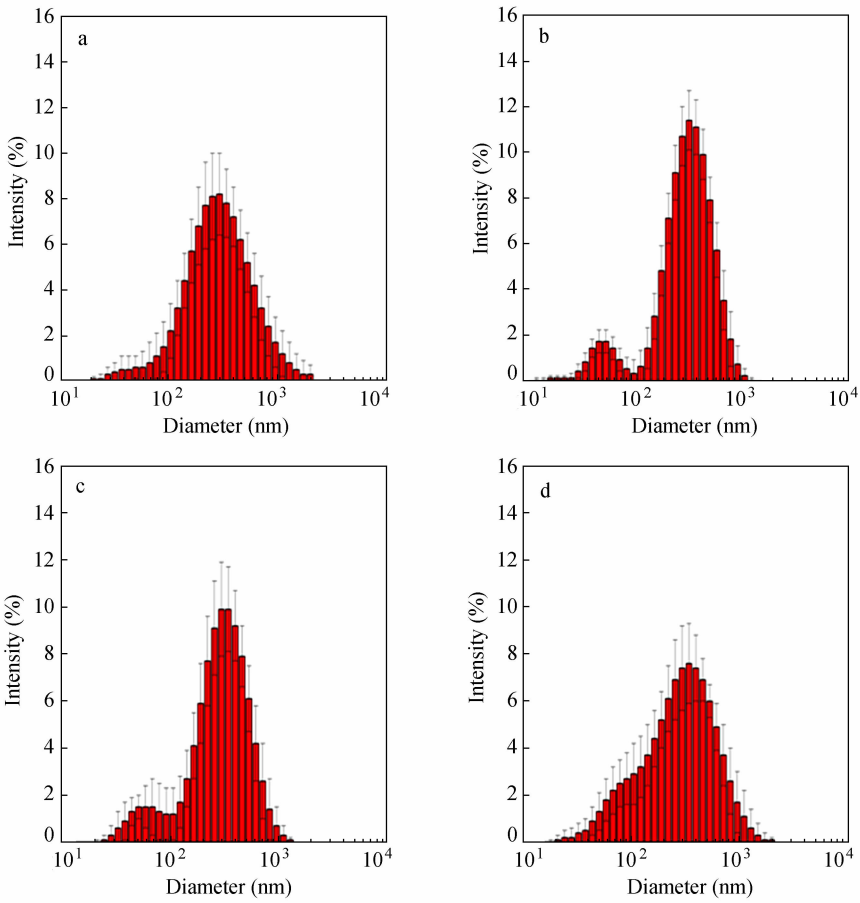


Fig. 6 Size distribution by the intensity of micelle@ gold nanoshells with Au dosages of 1.6 (a), 2.0 (b), 3.2 (c) and 4.8 (d)

2.1.5 广角 X 射线衍射

广角 X 射线衍射(WXRD)见图 7.和聚合物相比,胶束-金壳结构在 2θ 角为 38.0°,44.2°和

64.5°处出现了金的特征峰.结果表明金壳结构是立方晶型的单质金构成的^[18].

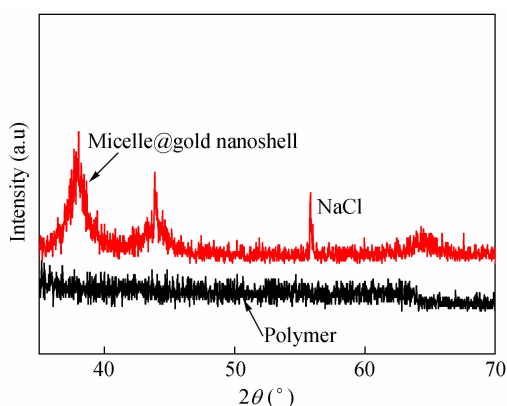


Fig. 7 WAXRD patterns of polymer and micelle@gold nanoshell

2.1.6 热失重分析

以金与聚合物胶束质量比等于 2, 制备的胶束-金壳结构, 其冻干的固体的热失重曲线如图 8 所示. 纯聚合物样品和胶束-金壳结构样品在温度升高到 800℃ 时, 剩余质量分数分别为 0 wt% 和 66.4 wt%. 扣除金纳米簇后, 胶束-金壳样品中的金含量为 63.2 wt%, 与投料比基本一致.

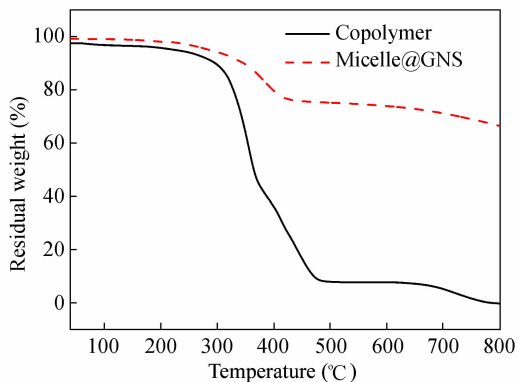


Fig. 8 The TGA curves of copolymer and micelle@gold nanoshell

2.2 光热转化实验

在功率为 2 W 的激光器照射下, 3 mL 水在 20 min 后温度升高 3℃. 在相同的实验条件下, 各个胶束-金壳样品的升温曲线如图 9 所示. 例如, 样品 (0.1, 1.6) 表示聚合物胶束浓度为 0.1 mg/mL、质量比 1.6 倍的金. 从结果上看, 样品 (0.1, 1.6) 的光热性能差, 这是由于其金壳结构比较松散 (见图 5(b)). 而且, 其在波长 808 nm 处的消光系数只有 0.1 左右. 但是, 其它样品都具有良好的光热性能, 这是因为它们的金壳结构比较致密 (见图 5(c), 5(d)), 且在波长 808 nm 处的消光系数在 0.6 ~ 1.6 左右. 另外, 样品 (0.1, 3.2) 和

(0.1, 4.8) 的光热转化曲线几乎重合.

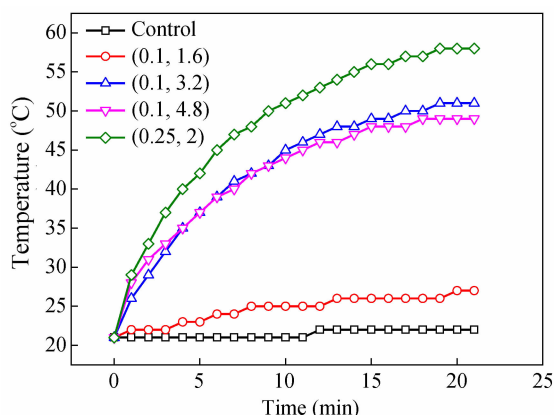


Fig. 9 Photothermal properties of micelle@gold nanoshell under 808 nm laser irradiation

最佳配比制备的样品 (0.25, 0.2), 其光热性能最优. 照射 5 min 后, 溶液温度升高 20℃; 照射 20 min 后, 溶液温度升高近 40℃. 根据能量守恒原理, 激光发射器实际功率 2.0 W, 水的比热容 4.2 J/(g·℃), 水体积 3 mL. 理论上 1 min 内最高升温 $2.0 \times 60 / (3 \times 4.2) = 9.5^\circ\text{C}$, 由此计算出该样品的光热转化效率为 63%, 优于同类文献结果^[9].

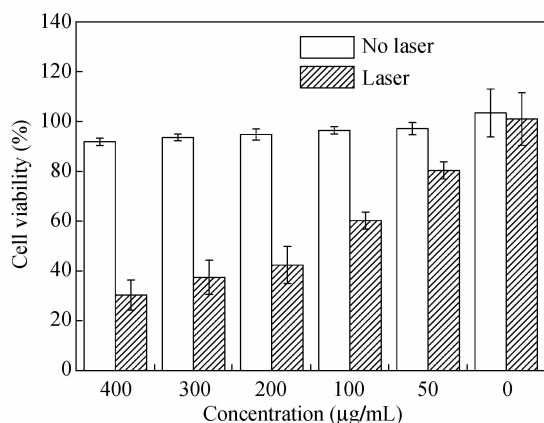


Fig. 10 *In vitro* cell viability of HeLa cells incubated with different concentrations of micelle@gold nanoshell with or without 808 nm laser irradiation for 10 min

2.3 体外光热杀死癌细胞实验

为了验证胶束-金壳结构用于光热治疗剂的潜能, 其体外光热杀死宫颈癌细胞的实验结果如图 10 所示. 在胶束-金壳样品 (0.25, 2), 400 μg/mL 存在下, 未经 808 nm 近红外激光光照时, 癌细胞存活率均在 90% 以上, 说明该金壳纳米结构的细胞毒性低. 作为对照, 当不加胶束-金壳样品时, 用激光光照 10 min, 细胞存活率在 100% 左右, 这

说明该近红外激光在 10 min 内不会杀死癌细胞. 然而,在胶束-金壳样品(400 μg/mL)存在下,用激光光照 10 min,癌细胞存活率在 30% 左右. 这说明大约 60% 癌细胞被杀死,其是由金壳产生的热而致死的^[9,10].

3 结论

以生物降解高分子 PCL-*b*-PLys 形成的球形

胶束为模板,一锅法制备了胶束-金壳纳米结构. 胶束-金壳结构比原胶束增大约 30% ~ 40%,金约占总重量 2/3. 该胶束-金壳结构具有良好的近红外吸收性能和光-热转化效率. 癌细胞实验表明,其本身的细胞毒性低. 近红外激光照射十分钟,其可杀死约 60% 的癌细胞. 上述表明,该生物降解性胶束-金壳结构有望用于癌症治疗的光热治疗剂.

REFERENCES

1 Sperling R A, Rivera Gil P, Zhang F, Zanella M, Parak W J. Chem Soc Rev, 2008, 37(9): 1896 ~ 1908

2 Yam V W, Cheng E C. Chem Soc Rev, 2008, 37(9): 1806 ~ 1813

3 Wilson R. Chem Soc Rev, 2008, 37(9): 2028 ~ 2045

4 Porter M D, Lipert R J, Siperko L M, Wang G, Narayanan R. Chem Soc Rev, 2008, 37(5): 1001 ~ 1011

5 Boisselier E, Astruc D. Chem Soc Rev, 2009, 38(6): 1759 ~ 1782

6 Johnston K P, Tam J M, Murthy A K, Ingram D R, Nguyen R, Sokolov K V. Langmuir, 2010, 26(11): 8988 ~ 8999

7 von Maltzahn G, Centrone A, Park J H, Ramanathan R, Sailor M J, Hatton T A, Bhatia S N. Adv Mater, 2009, 21(31): 3175 ~ 3180

8 Oldenburg S J, Jackson J B, Westcott S L, Halas N J. Appl Phys Lett, 1999, 75(19): 2897 ~ 2899

9 Hirsch L R, Stafford R J, Bankson J A, Sershen S R, Rivera B, Price R E, Hazle J D, Halas N J, West J L. P Natl Acad Sci USA, 2003, 100(23): 13549 ~ 13554

10 Ke H T, Wang J R, Dai Z F, Jin Y S, Qu E Z, Xing Z W, Guo C X, Yue X L, Liu J B. Angew Chem Int Edit, 2011, 50(13): 3017 ~ 3021

11 Yavuz M S, Cheng Y Y, Chen J Y, Cobley C M, Zhang Q, Rycenga M, Xie J W, Kim C, Song K H, Schwartz A G, Wang L H V, Xia Y N. Nat Mater, 2009, 8(12): 935 ~ 939

12 Ma L L, Feldman M D, Tam J M, Paranjape A S, Cheruku K K, Larson T A, Tam J O, Ingram D R, Paramita V, Villard J W, Jenkins J T, Wang T, Clarke G D, Asmis R, Sokolov K, Chandrasekar B, Milner T E, Johnston K P. Acs Nano, 2009, 3(9): 2686 ~ 2696

13 Song J, Cheng L, Liu A, Yin J, Kuang M, Duan H. J Am Chem Soc, 2011, 133(28): 10760 ~ 10763

14 Johnston K P, Tam J M, Tam J O, Murthy A, Ingram D R, Ma L L, Travis K, Sokolov K V. Acs Nano, 2010, 4(4): 2178 ~ 2184

15 Tam J O, Tam J M, Murthy A, Ingram D, Ma L L, Travis K, Johnston K P, Sokolov K. Plasmonics in Biology and Medicine Vii, 2010, 7577: 12 ~ 15

16 Yoon S J, Mallidi S, Tam J M, Tam J O, Murthy A, Joshi P, Johnston K P, Sokolov K V, Emelianov S Y. Photons Plus Ultrasound: Imaging and Sensing, 2010, 7564: 37 ~ 46

17 Shi W L, Sahoo Y, Swihart M T, Prasad P N. Langmuir, 2005, 21(4): 1610 ~ 1617

18 Meng L J, Zhou J F, Lu Q H. J Mater Chem, 2010, 20(26): 5493 ~ 5498

19 Discher D E, Ahmed F. Annu Rev Biomed Eng, 2006, 8: 323 ~ 341

20 Liu G, Dong C M. Biomacromolecules, 2012, 13(5): 1573 ~ 1583

21 Hua C, Dong C M, Wei Y. Biomacromolecules, 2009, 10(5): 1140 ~ 1148

22 Xu Y C, Dong C M. J Polym Sci Pol Chem, 2012, 50(6): 1216 ~ 1225

23 Li X, Yi G, Renguo X, Jiaqi Z, Wensheng Y, Tiejin L. Nanotechnology, 2002, 13(6): 725 ~ 728

24 Zhong Z Y, Luo J Z, Ang T P, Highfield J, Lin J Y, Gedanken A. J Phys Chem B, 2004, 108(47): 18119 ~ 18123

25 Jana N R, Gearheart L, Obare S O, Murphy C J. Langmuir, 2002, 18(3): 922 ~ 927

26 Radloff C, Vaia R A, Brunton J, Bouwer G T, Ward V K. Nano Letters, 2005, 5(6): 1187 ~ 1191

27 Oldenburg S J, Averitt R D, Westcott S L, Halas N J. Chem Phys Lett, 1998, 288(2-4): 243 ~ 247

28 Vallee A, Humblot V, Methivier C, Pradier C M. J Phys Chem C, 2009, 113(21): 9336 ~ 9344

29 Li Z F, Kang E T, Neoh K G, Tan K L. Biomaterials, 1998, 19(1-3): 45 ~ 53

30 Storti B, Elisei F, Abbruzzetti S, Viappiani C, Latterini L. J Phys Chem C, 2009, 113(18): 7516 ~ 7521

PREPARATION AND PROPERTIES OF BIODEGRADABLE COPOLYMER MICELLE@ GOLD NANOSHELLS

Hai-jian Yuan, Chang-ming Dong

(Department of Polymer Science & Engineering, School of Chemistry and Chemical Engineering
Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240)

Abstract Poly (ϵ -caprolactone)-*b*-poly (L-lysine) (PCL-*b*-PLys) that was synthesized by ring-opening polymerization, self-assembled into spherical micelles with PCL core and PLys shell in aqueous solution, and the intensity-averaged diameter was about 287 nm. Using the micelle as template, HAuCl₄ was reduced by HCHO in basic solution (*i. e.*, pH > 10) and with ultrasonication for 4 min, the coordination of the primary amines of PLys with gold resulted in the growth and accumulation of gold in the micellar shell, and finally led to the formation of the micelle@ gold nanoshell. To the best of our knowledge, the micelle@ gold nanoshell was prepared for the first time, and then fully characterized by UV-Vis, XPS, WXR, TEM, DLS, TGA, photothermal conversion and *in vitro* tumor cell-killing experiment. The average diameter of the micelle@ gold nanoshell was about 380 nm, which was about 30% ~ 40% bigger than the original micelle, and the mass fraction of gold accounted for about 2/3. Moreover, it showed strong surface plasmon resonance absorption in the near infrared region, and gave a high photothermal conversion efficiency of 63%. After near-infrared laser irradiation for 10 min, about 60% of Hela cells were killed, while the gold nanoshells had low cytotoxicity. Collectively, the micelle@ gold nanoshells demonstrated good biocompatibility, and could efficiently kill tumor cells *in vitro*, making them potential for photothermal tumor therapy.

Keywords PCL-*b*-PLys, Micelle@ gold nanoshell, NIR-absorbance, Photothermal therapy