

文章编号: 1008-9357(2021)03-0277-07

DOI: 10.14133/j.cnki.1008-9357.20200731001

pH-磁双响应 Janus 笼

纪旭阳¹, 张 杨¹, 梁福鑫²

(1. 航天特种材料及工艺技术研究所, 北京 100074; 2. 清华大学化学工程系, 高分子研究所, 北京 100084)

摘要: 通过对介孔二氧化硅壳层的外侧和内侧选择性接枝亲水聚合物聚乙二醇-叶酸(PEG-FA)和 pH 响应性聚合物聚甲基丙烯酸二乙氨基酯(PDEAEMA), 制备了 pH 响应性 Janus 笼。研究了 Janus 笼的化学组成及微观结构。结果显示: Janus 笼具有明确的化学分区, 且内核具有顺磁性, 可在磁场作用下对其进行操控; 当 pH>7.2 时, Janus 笼内部亲油, 可实现对油性物质的选择性装载; 当 pH<7.2 时, Janus 笼内部亲水, 可实现油性物质释放。以盐酸阿霉素为模型, 考察了其作为 pH 响应性药物载体对油性药物的装载及可控释放, 载药后的 Janus 笼在模拟肿瘤 pH 环境下, 可实现响应性的药物释放。

关键词: Janus 笼; pH 响应性; 可控释放

中图分类号: O63

文献标志码: A

pH and Magnetic Responsive Janus Cage

Ji Xuyang¹, Zhang Yang¹, Liang Fuxin²

(1. Aerospace Institute of Advanced Materials & Processing, Beijing 100074, China; 2. Institute of Polymer Science and Engineering, Department of Chemical Engineering, Tsinghua University, Beijing 100084, China)

Abstract: Composite core/shell Fe₃O₄@mSiO₂ nanoparticles are synthesized by coating mesoporous silica onto a submicrometer-sized Fe₃O₄ spheres. A Janus silica cage was synthesized by selectively grafting a hydrophilic polymer amine ended PEG-NH₂ containing folic acid (FA) and pH responsive polymer of poly(2-diethylaminoethyl methacrylate) (PDEAEMA) onto the exterior and interior sides of the mesoporous SiO₂ shell. The chemical composition and microstructure of Janus cages were studied by SEM, TEM, XRD, FT-IR, UV-Vis and TGA. The results showed that the prepared Janus cage had a clear chemical partition and the paramagnetic core inside the cavity was responsible for magnetic collection. Oil-soluble substances can be collected in pH responsive Janus cages at pH higher than 7.2, and controlled release can be achieved at pH lower than 7.2. Furthermore, doxorubicin (DOX) was selected as a model drug, and the performance as a responsive drug carrier for loading and controlling release of oil-soluble drugs were investigated. The results showed that Janus cages loaded with drugs could achieve responsive drug release in a simulated tumor pH environment. It has good application potential in the field of targeted drug delivery and responsive release.

Key words: Janus cage; pH responsive; controlled release

收稿日期: 2020-07-31

基金项目: 石油石化污染物控制与处理国家重点实验室自主课题(RISEAW2019003); 国家重点研发计划(2016YFC070090306); 国家自然科学基金(51622308, 51673119)

作者简介: 纪旭阳(1985—), 男, 博士, 主要研究方向为高分子复合材料。E-mail: jixuyang@iccas.ac.cn

通信联系人: 梁福鑫, E-mail: liangfuxin@tsinghua.edu.cn

引用格式: 纪旭阳, 张 杨, 梁福鑫. pH-磁双响应 Janus 笼 [J]. 功能高分子学报, 2021, 34(3): 277-283.

Citation: Ji Xuyang, Zhang Yang, Liang Fuxin. pH and Magnetic Responsive Janus Cage [J]. Journal of Functional Polymers, 2021, 34(3): 277-283.

Janus 材料的不对称结构和化学组成使其呈现出独特性能^[1-5]。具有中心对称结构的 Janus 笼,其内外表面化学组分有着严格的分区,因此可以利用表面浸润性差异对目标物质进行选择富集^[6]。Chen 等^[7]将具有温度响应性的聚合物接枝于 Janus 笼内部,通过调节环境温度,实现了对油性物质的富集以及可控释放。Zhao 等^[8]以 pH 响应性聚合物 Janus 笼作为药物载体,在不同的 pH 条件下,实现了油性药物阿霉素(DOX)的可控装载及释放。

相较于有机聚合物,无机物壳层的 Janus 笼的结构稳定性及生物惰性更好。本文对磁性颗粒内外表面进行了改性,分别将具有良好靶向性的叶酸基团^[9, 10]和具有 pH 响应性的聚合物^[11, 12]接枝于介孔壳层的内外表面,通过调节环境的 pH 实现对油性物质的选择性富集和释放。根据前期工作^[13],我们制备了磁性介孔二氧化硅($\text{Fe}_3\text{O}_4@m\text{SiO}_2$)颗粒,进一步通过溶胶-凝胶反应在表面接枝羧基基团,再通过羧基与氨基的缩合反应将具有良好靶向性的叶酸(FA)修饰的聚乙二醇(PEG-FA)接枝于 $\text{Fe}_3\text{O}_4@m\text{SiO}_2$ 外侧,得到了 $\text{Fe}_3\text{O}_4@m\text{SiO}_2@PEG\text{-FA}$ 颗粒。抽提除去制孔模板十六烷基三甲基溴化铵(CTAB)后,利用稀盐酸对 Fe_3O_4 内核进行部分刻蚀,得到 Yolk-Shell 结构的磁性 Janus 笼。通过带双键的硅烷偶联剂对介孔二氧化硅壳层内侧进行改性后,利用自由基聚合在二氧化硅壳层内侧接枝聚甲基丙烯酸二乙氨基酯(PDEAEMA),得到外侧是 PEG-FA 修饰、内侧是 PDEAEMA 修饰的 pH-磁双响应 Janus 笼。

1 实验部分

1.1 原料和试剂

三氯化铁($\text{FeCl}_3\cdot 6\text{H}_2\text{O}$)、乙二醇、正硅酸乙酯(TEOS)、聚乙二醇(PEG)、乙酸钠(CH_3COONa)、CTAB、盐酸阿霉素($\text{DOX}\cdot\text{HCl}$):分析纯,国药试剂公司;甲基丙烯酸二乙氨基酯(DEAEMA)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙碳二亚胺盐酸盐(EDC)和 *N*-羟基琥珀酰亚胺(NHS):化学纯,TCI 公司;偶氮二异丁腈(AIBN):化学纯,百灵威公司;氨基聚乙二醇叶酸($\text{NH}_2\text{-PEG-FA}$):分析纯, $M_n, \text{PEG}=5.0\times 10^3$,西安凯新生物科技有限公司;三乙氧基硅基丙基马来酸: $w=95\%$, Sigma-Aldrich 公司;3-(甲基丙烯酰氧)丙基三甲氧基硅烷(MPS): $w=95\%$, Alfa Aesar 试剂公司。

1.2 测试与表征

扫描电镜(SEM):样品经冷冻干燥后真空镀铂,通过 Hitachi S-4800 型场发射扫描电镜观察微观形貌,加速电压 15 kV;透射电镜(TEM):样品经乙醇分散后滴于超薄碳膜,干燥后通过 JEOL-JEM-100 CX 型透射电镜对其结构进行观察,加速电压 100 kV;傅里叶红外光谱(FT-IR):Bruker Equinox 55 FT-IR 型红外光谱仪;热失重分析(TGA):PerkinElmer Pyris 1 型 TGA 仪,空气气氛,升温速率为 $10\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$;激光共聚焦显微镜(CLSM):激光共聚焦显微镜(Leica TCS-sp 2);紫外-可见光谱(UV-Vis):普析通用 TU 1901 型。

1.3 实验步骤

1.3.1 $\text{Fe}_3\text{O}_4@m\text{SiO}_2$ 颗粒的制备 将 2.36 g $\text{FeCl}_3\cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 1.75 g PEG($M_w=2.0\times 10^4$), 3.14 g CH_3COONa 加入到 70 mL 乙二醇中,在水热釜中 $200\text{ }^\circ\text{C}$ 下反应 8 h 后洗涤 3 次,得到黑色 Fe_3O_4 纳米颗粒(Fe_3O_4 NPs)。取 0.3 g Fe_3O_4 NPs, 0.45 g CTAB 加入到 525 mL 去离子水中并使其完全分散。随后依次加入 25 mL 乙酸乙酯和 15 mL 氨水($w=30\%$),超声 2 h 后加入 0.525 g TEOS,室温下反应 8 h 后,在磁场下将产物分离,洗涤 3 次后真空干燥,得到黑色 $\text{Fe}_3\text{O}_4@m\text{SiO}_2$ 颗粒。

1.3.2 PEG-FA 修饰的磁性介孔二氧化硅($\text{Fe}_3\text{O}_4@m\text{SiO}_2@PEG\text{-FA}$)颗粒的制备 取 100 mg $\text{Fe}_3\text{O}_4@m\text{SiO}_2$ 颗粒分散于 50 mL 乙醇中,随后向其中加入 50 mg 三乙氧基硅基丙基马来酸, $70\text{ }^\circ\text{C}$ 下反应 12 h 后,磁场下使产物分离,用乙醇洗 3 次后真空干燥,得到羧基修饰的磁性介孔二氧化硅($\text{Fe}_3\text{O}_4@m\text{SiO}_2@-\text{COOH}$)颗粒。取 100 mg $\text{Fe}_3\text{O}_4@m\text{SiO}_2@-\text{COOH}$ 颗粒分散于 50 mL DMSO 中,加入 20 mg EDC 和 20 mg NHS,室温搅拌 24 h。随后加入 20 mg $\text{NH}_2\text{-PEG-FA}$,室温搅拌 24 h,得到 $\text{Fe}_3\text{O}_4@m\text{SiO}_2@PEG\text{-FA}$ 颗粒。

1.3.3 pH-磁双响应 Janus 笼的制备 取 100 mg $\text{Fe}_3\text{O}_4@m\text{SiO}_2@PEG\text{-FA}$ 颗粒分散于 20 mL 无水乙醇中,加入 1 mL 2 mol/L 盐酸后在 $70\text{ }^\circ\text{C}$ 下反应 2 h,对 Fe_3O_4 内核进行部分刻蚀,得到蛋黄-蛋壳结构 Janus 笼。随后将 Janus 笼分散于乙醇中,向其中加入一定量的 MPS, $70\text{ }^\circ\text{C}$ 下反应 12 h 后在磁场下使产物分离,洗涤 3 次后真

空干燥,得到外侧是 PEG-FA 修饰,内侧是双键修饰的 Janus 笼。取上述 Janus 笼 20 mg 分散于 10 mL 甲苯中,再加入 5 mg AIBN 和 20 mg DEAEMA,氮气气氛 70 °C 下反应 8 h,得到外侧是 PEG-FA,内侧是 PDEAEMA 修饰的 pH-磁双响应 Janus 笼(图(1))。

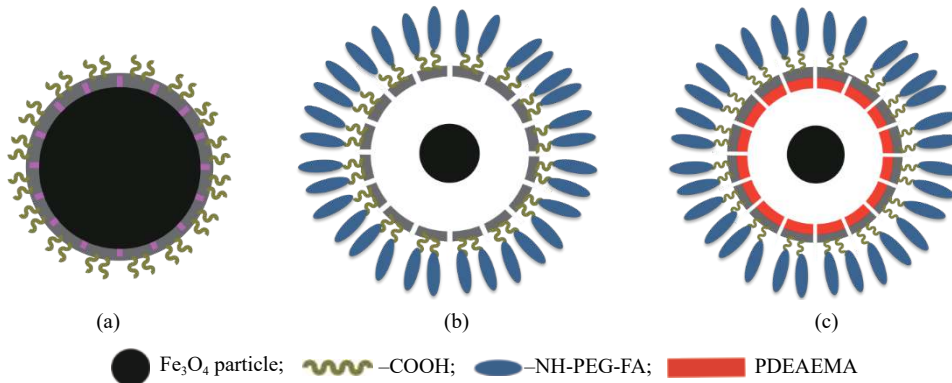


图1 pH-磁双响应 Janus 笼的合成: (a)外侧修饰羧基的 $\text{Fe}_3\text{O}_4@m\text{SiO}_2$ 颗粒; (b)外侧由 PEG-FA 基团修饰的“蛋黄-蛋壳”结构磁性 Janus 笼; (c)pH-磁双响应 Janus 笼

Fig. 1 Preparation of pH and magnetic responsive Janus cages: (a) $\text{Fe}_3\text{O}_4@m\text{SiO}_2$ particles with carboxyl modified on external surface; (b)Magnetic “yolk-shell” Janus cages with PEG-FA groups modified on external surface; (c)pH and magnetic responsive Janus cages

1.3.4 pH-磁双响应 Janus 笼的载药实验 在 20 mL 一定浓度 DOX·HCl 的 DMF 溶液中加入 0.05 g 三乙胺,室温下搅拌 12 h。将 20 mg pH-磁响应 Janus 笼加入到 20 mL DMF 中,分散后在前述 DOX 溶液中搅拌 12 h。分离后加入 pH 为 7.4 的 PBS 缓冲溶液重新分散。测定其在 480 nm 处的荧光强度,进一步利用 DOX 的释放标准曲线计算得到 DOX 的浓度,载药率(E)公式为:

$$E = \frac{m_{\text{Drug}}}{m_{\text{Cages}}} \quad (1)$$

其中: m_{Drug} 为 DOX 的装载质量; m_{Cages} 为 Janus 笼的质量。

1.3.5 DOX 的体外释放 将装载了 DOX 的 Janus 笼分别分散于 pH 为 7.4 和 6.5 的 PBS, 以及 pH 为 5.5 的醋酸缓冲溶液中。Janus 笼的质量浓度为 1 mg/mL, 放入 15 mL PBS 或醋酸缓冲溶液中, 37 °C 下匀速搅拌。每隔一段时间, 取样 5 mL 进行荧光强度检测, 同时补充 5 mL 相应溶液, 以保持液体总量不变。释放量(E_r)公式为:

$$E_r = \frac{V_e \sum_{i=1}^{n-1} c_i + V_0 c_n}{m_{\text{DOX}}} \times 100\% \quad (2)$$

其中: m_{DOX} 为 Janus 笼中 DOX 的质量; c_n 为第 n 个样品的 DOX 浓度; 样品溶液的原始体积 V_0 为 20 mL; V_e 为每次取样溶液的体积, $V_e=5$ mL。

2 结果与讨论

2.1 $\text{Fe}_3\text{O}_4@m\text{SiO}_2$ 颗粒的表征

图 2 为 Fe_3O_4 纳米颗粒的 SEM 及 TEM 照片。结果显示: 所制备颗粒尺寸较为均一, 约为 200 nm(图 2(a, b))。以 CTAB 为制孔模板, 在 Fe_3O_4 纳米颗粒表面覆盖一层介孔二氧化硅, 得到的 $\text{Fe}_3\text{O}_4@m\text{SiO}_2$ 颗粒介孔层厚度约为 20 nm(图 2(c, d))。 Fe_3O_4 纳米颗粒以及 $\text{Fe}_3\text{O}_4@m\text{SiO}_2$ 颗粒的 XRD 表征结果见图 3, 两种样品颗粒晶型均与 PDF-2 标准卡片 89-0691 一致。

2.2 $\text{Fe}_3\text{O}_4@m\text{SiO}_2@PEG\text{-FA}$ 颗粒的表征

由图 4 中改性前的 $\text{Fe}_3\text{O}_4@m\text{SiO}_2$ 颗粒, 与改性后的 $\text{Fe}_3\text{O}_4@m\text{SiO}_2@-\text{COOH}$ 颗粒的 FT-IR 谱图可见, 改性后, 1700 cm^{-1} 处出现了 $-\text{COOH}$ 的红外特征峰。 $\text{Fe}_3\text{O}_4@m\text{SiO}_2@PEG\text{-FA}$ 的 FT-IR 图中, 1700 cm^{-1} 处的羧基特征峰显著增强。同时, UV-Vis 光谱对 FA 的接枝表征结果显示(图 5), $\text{Fe}_3\text{O}_4@m\text{SiO}_2@PEG\text{-FA}$ 颗粒在 277 nm 处出现了 FA 的紫外特征吸收峰。 TGA 的结果显示(图 6), PEG-FA 的接枝量为 2.5%。

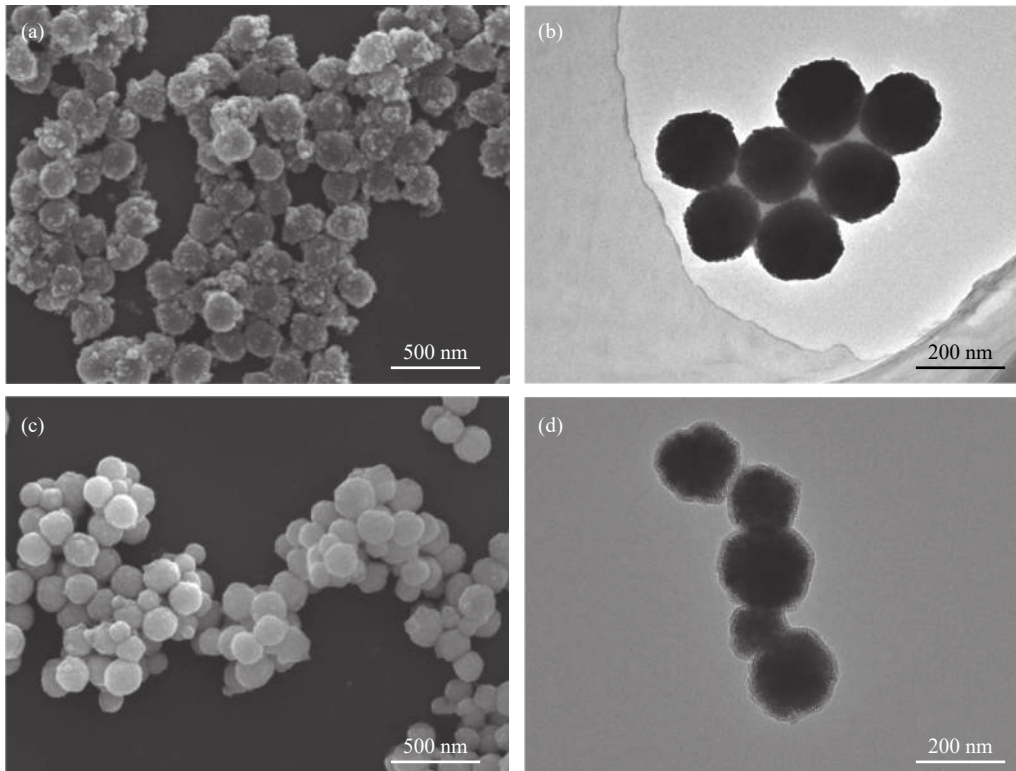


图2 Fe_3O_4 纳米颗粒的(a)SEM和(b)TEM照片; $\text{Fe}_3\text{O}_4@m\text{SiO}_2$ 颗粒的(c)SEM和(d)TEM照片
Fig. 2 (a)SEM and (b) TEM images of Fe_3O_4 NPs; (c)SEM and (d)TEM images of $\text{Fe}_3\text{O}_4@m\text{SiO}_2$ particles

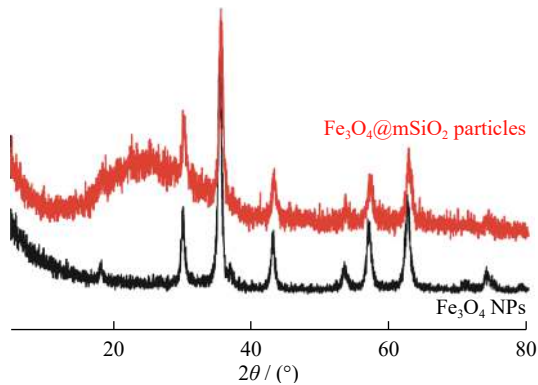


图3 样品的XRD光谱
Fig. 3 XRD patterns of samples

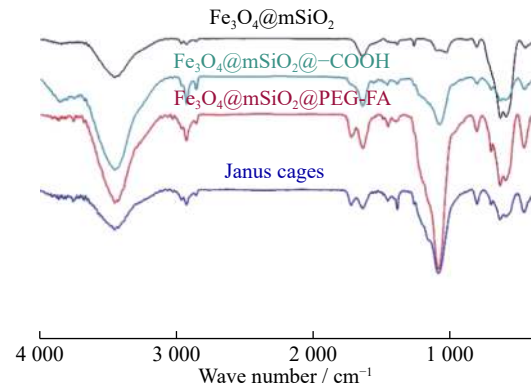


图4 样品的FT-IR谱图
Fig. 4 FT-IR spectra of samples

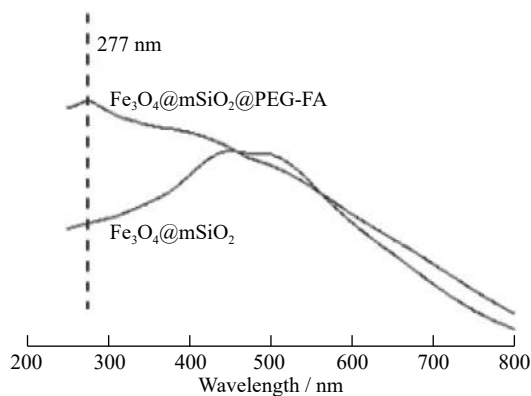


图5 样品的UV-Vis曲线
Fig. 5 UV-Vis curves of samples

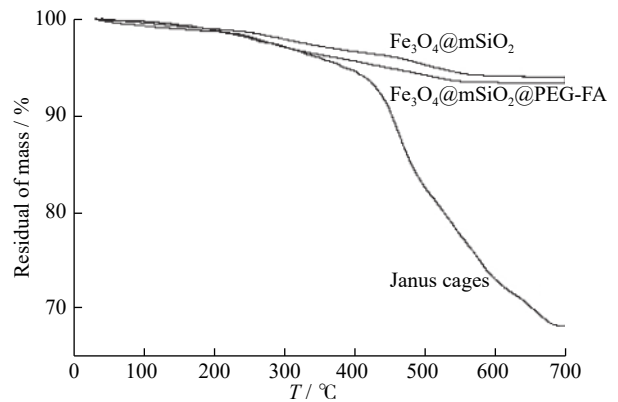


图6 样品的TGA曲线
Fig. 6 TGA curves of samples

2.3 Janus 笼的表征

图7为Janus笼的SEM和TEM照片。盐酸乙醇溶液刻蚀之后,磁性介孔二氧化硅颗粒的外部形貌(图7(a))得以保持,而内部(图7(b,c))因部分 Fe_3O_4 内核被刻蚀出现空腔,且保持了原有的磁性。

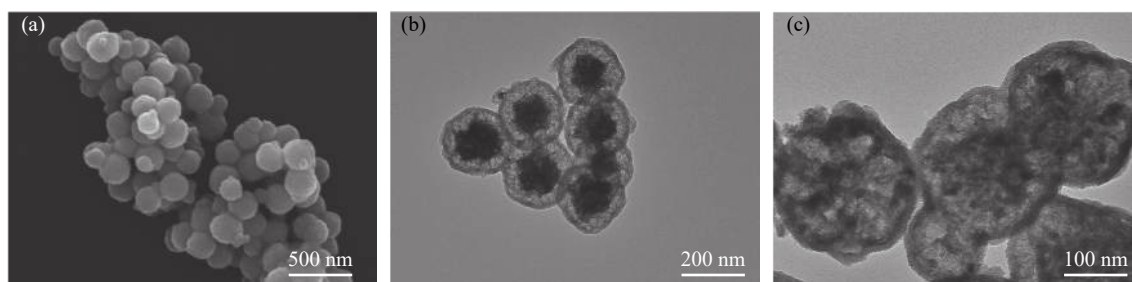


图7 Janus 笼的 (a)SEM 和 (b, c)TEM 照片

Fig. 7 (a) SEM and (b, c) TEM images of the Janus cages

FT-IR 数据证明 Janus 笼在 1550 cm^{-1} 处出现了 PDEADMA 的特征峰(图4)。图6中的 TGA 结果显示, PDEADMA 的接枝量为 39.2%。利用 PMMA 对 Janus 笼进行包埋,在室温下对样品进行超薄切片,其切片样品的 TEM 表征结果见图8。结果显示, PDEAEMA 完全接枝于 Janus 笼内侧。

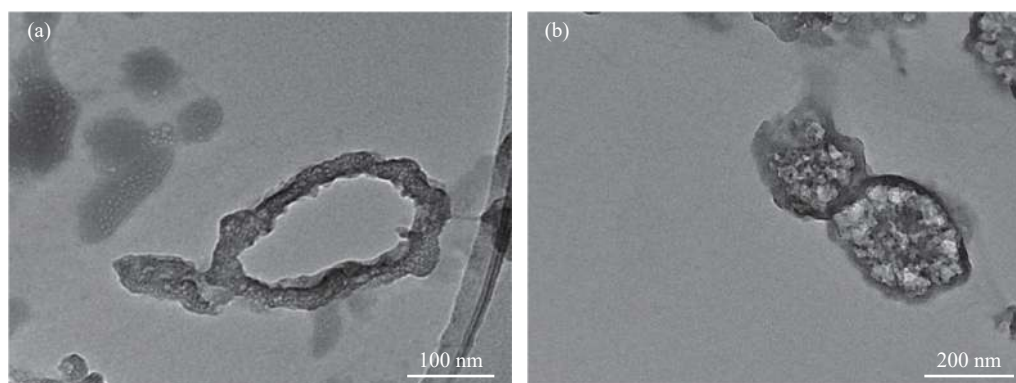


图8 接枝 PDEAEMA(a)前、(b)后的 Janus 笼的 TEM 照片

Fig. 8 TEM images of Janus cages (a) before and (b) after grafting the PDEAEMA

2.4 Janus 笼的 pH 响应性

Janus 笼具有 pH 响应性。在水中加入一定量的正己烷,其中加入少量油溶性染料 Dil-C18,以便区分油水两相(图9(a1))。然后,向该两相体系中加入一定量 Janus 笼,通过加入少量的 NaOH 溶液调节体系 pH 至 8(图9(a2))。在此条件下,Janus 笼内侧的 PDEAEMA 由于去质子化而表现疏水状态,从而可实现 Janus 笼对正己烷的选择性富集(图9(a3))。通过加入少量的盐酸,调节体系的 pH 至 5,由于 Janus 笼内侧的 PDEAEMA 在该条件下表现出亲水性,被富集装载在空腔内的正己烷则被释放(图9(a4))。

Janus 笼在 pH=8 时从水中选择性富集正己烷,在激光共聚焦显微镜下,装载了正己烷的 Janus 笼呈绿色(图9(b)),而当 pH=5 时,Janus 笼的荧光消失(图9(c)),说明正己烷被释放出 Janus 笼。

2.5 Janus 笼的载药实验

不同 DOX 浓度下 Janus 笼的载药率见表1。在一定范围内,Janus 笼中空球载药率随着 DOX 含量的增加而升高,而当 DOX 含量增加到一定程度后,载药率趋于稳定。

Janus 笼分别在 pH=5.5, 6.5, 7.4 的环境下对 DOX 的释放曲线见图10。当 pH=5.5 时,DOX 释放量可占到载药量的 75%;当 pH=6.5 时,DOX 释放量下降,约为 58%;而当 pH=7.4 时,DOX 释放量最少,约为 35%。相较于正常生理体系的中性环境,处于癌症病变的生理体系呈弱酸性,由此证明,所制备 pH-磁响应性 Janus 笼在正常生理环境下药物释放较少,而在癌症病变的弱酸性环境下,可实现响应性药物释放。

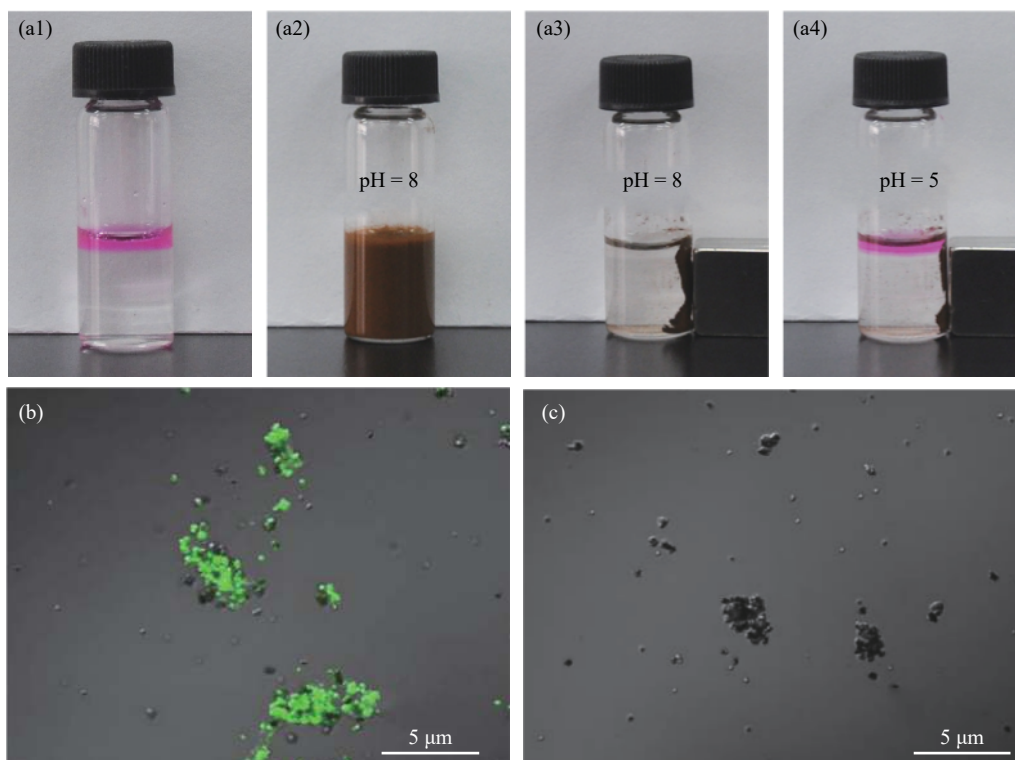


图 9 Janus 笼的 pH 响应性: (a1) 正己烷(上层)-水(下层)两相体系, 正己烷中加入显色剂 dil-C18; (a2) 在 pH=8 条件下加入 20 mg Janus 笼; (a3) 正己烷因被 Janus 笼富集而从水相中分离; (a4) 在 pH=5 条件下, Janus 笼将正己烷释放; (b) 在 pH=8 条件下, 装载了正己烷的 Janus 笼和 (c) 在 pH=5 条件下, Janus 笼将正己烷释放后的激光共聚焦显微镜照片

Fig. 9 pH responsive of the Janus cage: (a1) Immiscible mixture of hexane (top) and water (bottom), dil-C18 was added in hexane as the chromogenic agent; (a2) after adding the Janus cage in the mixture under stirring at pH 8; (a3) magnetic collection of the Janus cage at pH 8; (a4) triggered release of hexane from the Janus cage at pH 5; fluorescence microscopy images of (b) the Janus cage filled with hexane at pH 8 and (c) after release of oil at pH 5

表 1 不同 DOX 含量下 Janus 笼的载药率

Table 1 Drug loading capacity of Janus cages at different content of DOX

$m_{\text{DOX}} / m_{\text{Cages}}$	$E/\%$
0.2	3.2
0.4	8.2
0.6	16.1
1.0	25.7
10.0	26.5

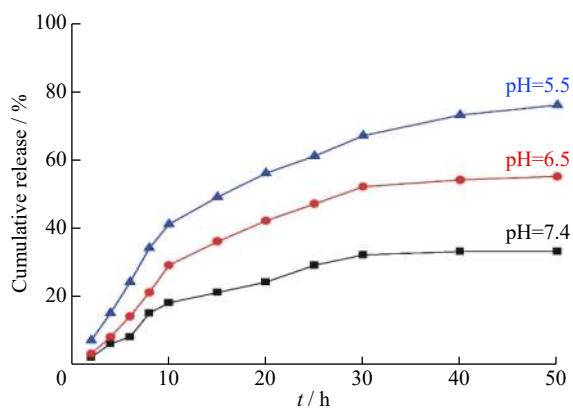


图 10 装载 DOX 的 Janus 笼的药物释放曲线

Fig. 10 Drug release profiles of DOX-loaded Janus cages

3 结 论

(1) 亲水基团 PEG-FA 和响应性的聚合物 PDEAEMA 分别修饰于 $\text{Fe}_3\text{O}_4@m\text{SiO}_2$ 颗粒介孔内外表面, 得到了 Janus 笼。

(2) Janus 笼可实现对油性物质的选择性富集及可控释放。

(3) 在弱碱性条件下实现了 Janus 笼对油性药物 DOX 的装载。

(4) 初步验证了 Janus 笼在靶向药物输送及肿瘤区域可控释药领域应用的可行性。

参考文献:

- [1] de GENNES P G. Soft matter [J]. *Rev Mod Phys*, 1992, 64: 645-648.
- [2] WALTHER A, MÜLLER A H E. Janus particles: Synthesis, self-assembly, physical properties, and applications [J]. *Chem Rev*, 2013, 113: 5194-5261.
- [3] LIANG F X, ZHANG C L, YANG Z Z. Rational design and synthesis of Janus composites [J]. *Adv Mater*, 2014, 26: 6944-6949.
- [4] 刘子强, 张国颖. 基于不对称星形聚合物制备 Janus 杂化金纳米粒子 [J]. *功能高分子学报*, 2020, 33(4): 342-349.
LIU Z Q, ZHANG G Y. Preparation of Janus hybrid gold nanoparticles based on asymmetric star polymers [J]. *Journal of Functional Polymers*, 2020, 33(4): 342-349.
- [5] 任宝娜, 皮浩弘, 谷英姝, 等. Janus 膜的制备及其应用研究进展 [J]. *材料工程*, 2020(7): 72-80.
REN B N, PI H H, GU Y S, *et al.* Research progress in preparation and application of Janus membranes [J]. *Journal of materials Engineering*, 2020(7): 72-80.
- [6] LIANG F X, LIU J G, Z YANG Z Z, *et al.* Janus hollow spheres by emulsion interfacial self-assembled sol-gel process [J]. *Chem Commun*, 2011, 47: 1231-1233.
- [7] CHEN Y, YANG H L, YANG Z Z, *et al.* Janus cages of bilayered polymer-inorganic composites [J]. *Macromolecules*, 2013, 46: 4126-4130.
- [8] ZHAO Z G, ZHU F Y, LIANG F X, *et al.* pH-Responsive polymeric Janus containers for controlled drug delivery [J]. *Polym Chem*, 2015, 6: 4144-4153.
- [9] 郭曼曼, 汪怡, 李青松. 叶酸修饰长春新碱介孔二氧化硅脂质纳米粒的制备及体外释药研究 [J]. *中国药师*, 2020, 8: 1544-1549.
GUO M M, WANG Y, LI Q S. Preparation and *in vitro* release of vincristine-loaded phospholipid-capped mesoporous silica nanoparticles modified with folic acid as targeting drug delivery system [J]. *China Pharmacist*, 2020, 8: 1544-1549.
- [10] 李程, 律涛, 刘彦. 靶向纳米材料在药物传递过程中的应用 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2020, 37(8): 756-763.
LI C, LYU T, LIU Y. Application of targeted nanomaterials in drug delivery system [J]. *Journal of Shenyang Pharmaceutical University*, 2020, 37(8): 756-763.
- [11] 韩克, 张国颖. 双重响应两亲性聚前药的合成及其在药物控释方面的应用 [J]. *功能高分子学报*, 2018, 31(2): 98-107.
HAN K, ZHANG G Y. Synthesis of dual responsive amphiphilic polyprodrug and its application in controlled drug release [J]. *Journal of Functional Polymers*, 2018, 31(2): 98-107.
- [12] 赵鑫, 曹明, 冯晓双, 等. 阿霉素化学键接聚合物纳米颗粒的合成及 pH 敏感释放 [J]. *功能高分子学报*, 2015, 28(3): 281-287.
ZHAO X, CAO M, FENG X S, *et al.* Synthesis and pH-sensitive drug release of dox conjugated polymer nanoparticles [J]. *Journal of Functional Polymers*, 2015, 28(3): 281-287.
- [13] DENG Y, QI D, DENG C, *et al.* Superparamagnetic high-magnetization microspheres with an Fe₃O₄@SiO₂ core and perpendicularly aligned mesoporous SiO₂ shell for removal of microcystins. [J]. *J Am Chem Soc*, 2008, 130: 28-29.