

DOI: 10.11830/ISSN.1000-5013.201705036



# 石墨烯及其衍生物在生物 医药领域的研究进展

王国权<sup>1,2</sup>, 庞素秋<sup>3</sup>, 林俊生<sup>1,2</sup>, 刁勇<sup>1,2</sup>

(1. 华侨大学 生物医学学院, 福建 泉州 362021;

2. 华侨大学 医学院, 福建 泉州 362021;

3. 中国人民解放军第 180 医院 临床药学科, 福建 泉州 362000)

**摘要:** 综述了石墨烯及其衍生物氧化石墨烯和功能性石墨烯的结构特性、生物学特性, 以及其在生物传感器、药物载体、光线疗法、生物成像和组织工程材料等生物医药方面的研究进展。结果表明: 石墨烯及其衍生物特殊的结构、优异的性能为疾病诊断及临床用药提供新的可能, 在生物医药方面具有很大的应用前景。

**关键词:** 石墨烯; 纳米材料; 功能化; 生物医药

中图分类号: R 319

文献标志码: A

文章编号: 1000-5013(2018)06-0787-07

## Research Progress of Graphene and Its Derivatives Biomedicine Field

WANG Guoquan<sup>1,2</sup>, PANG Suqiu<sup>3</sup>, LIN Junsheng<sup>1,2</sup>, DIAO Yong<sup>1,2</sup>

(1. School of Biomedical Sciences, Huaqiao University, Quanzhou 362021, China;

2. School of Medicine, Huaqiao University, Quanzhou 362021, China;

3. Department of Clinical Pharmacy, The 180th Hospital People's Liberation Army, Quanzhou 362000, China)

**Abstract:** In this paper, we reviewed graphene and its derivatives, oxide-graphene and functionalized-graphene, including their structures, biological characteristics, and applications in biomedicine fields such as bio-sensors, drug carrier, light therapy, biological imaging, tissue engineering materials, and so on. The results shows that graphene and its derivatives have special structure and outstanding performance to provide new possibilities for disease diagnosis and clinical medicine, even have great application prospects in biomedicine.

**Keywords:** graphene; nanomaterials; functional; biomedicine

石墨烯属于富勒烯, 是迄今为止发现最薄的纳米材料。它以有机材料中最稳定的苯六元环为基本结构单元, 具有二维蜂窝状片层结构, 厚度仅有 0.335 nm。因其具有独特且优良的光学性能、力学性能、电学性能、热学性能和较高的比表面积, 石墨烯在能源材料、电子传感器及生物医学等诸多领域的应用备受关注。石墨烯及其衍生物作为一种新型无机纳米载体材料, 拥有水溶性好、载药量高、易于修饰等特性, 在生物医药领域崭露头角, 其相关研究日趋活跃。本文综述了近几年来这类新型材料在生物医药领域的研究进展, 并对其研究前景进行展望。

收稿日期: 2017-05-18

通信作者: 庞素秋(1972-), 女, 副主任药师, 博士, 主要从事医院药学、临床药学和天然药物的研究。E-mail: pangsuiqiu@hqu.edu.cn.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81371669, U1405215); 福建省泉州市科技计划项目(0712Z)

1 石墨烯及其衍生物

石墨烯及其衍生物包括单层石墨烯、多层石墨烯、氧化石墨烯和功能化石墨烯,每种材料都具有不同的氧化中心和表面化学特性,由于单层石墨烯的化学稳定性不高、不易制备且很难悬浮在溶液中。因此,相对单层石墨稀,氧化石墨烯和功能化石墨烯在生物医药领域的应用较为广泛。

1.1 石墨烯

石墨烯是由单原子层构成的二维原子晶体,其基本结构单元为有机材料中最稳定的苯六元环。石墨烯既是最薄的材料,又是最强韧的材料,断裂强度比最好的钢材还要高 200 倍;同时,它又具有良好的弹性,拉伸幅度达到自身尺寸的 20%。从结构上来看,石墨烯经包裹成球可以得到零维富勒烯,沿固定轴旋转可以形成一维碳纳米管,多层石墨烯堆叠组装在一起,可形成三维石墨片。因此,石墨烯可以看作是富勒烯、碳纳米管及石墨等碳材料的基本组成单元。石墨烯独特的结构赋予其一系列优良的物理化学性质,如高热导性、高机械强度、室温下的量子霍尔效应,双极性电场效应等。

1.2 氧化石墨烯

氧化石墨烯的化学结构,如图 1 所示。由石墨烯氧化制备而来的氧化石墨烯两面均具有芳香结构,具有更大的比表面积和层状结构,且含有大量的含氧活性基团,如羰基、羟基、羧基和环氧基团等<sup>[1-2]</sup>,环氧基与羟基主要位于氧化石墨烯的基面上,而羰基、羧基则通常分布于氧化石墨烯的边缘处,易于修饰与功能化,拥有良好的水溶性和稳定性<sup>[3]</sup>。氧化石墨烯是一种两亲性的片状分子,从石墨烯薄片边缘到中央呈现亲水至疏水的性质分布,可在水溶液中作为表面活性剂,稳定疏水性分子<sup>[4-5]</sup>。

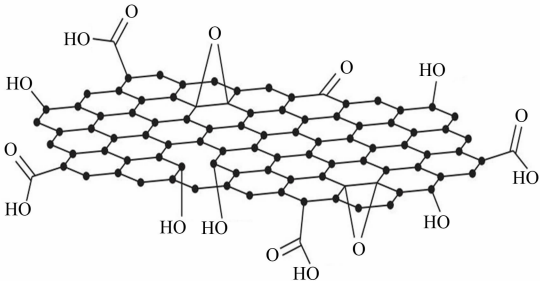


图 1 氧化石墨烯的化学结构  
Fig. 1 Chemical structure of graphene oxide

1.3 功能化石墨烯

对氧化石墨烯进行修饰,以具有高反应活性表面官能团的氧化石墨烯为原材料,进行化学修饰等不同的加工处理手段,在提高水溶性的同时,加强其分散稳定性。通过在氧化石墨烯上引入不同官能团进行修饰,可以赋予其新的特性,制备出多种功能的氧化石墨烯,既能保持石墨烯本身良好的性能,又能使官能团因修饰而赋予其新的特性,如分散性、亲水性、与聚合物的兼容性等。

2 石墨烯及其衍生物的生物医学特性

石墨烯及其衍生物具有一些与生物医药相关的突出性能,与其他碳纳米材料相比,这些性能使其在生物医药方面的应用更具潜在优势。

2.1 比表面积大

单层石墨烯的理论比表面积为  $2\,630\text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$ ,比大多数纳米材料的比表面积大 1 个数量级以上,两个表面与边缘均可与生物分子进行相互作用。巨大的比表面积使石墨烯具有较高的载药能力。Yang 等<sup>[6]</sup>利用氢键作用实现抗肿瘤药物多柔比星(DOX)在氧化石墨烯上的高效负载,其负载量可达 235%,远远高于其他传统药物载体。

2.2 良好的亲水性

氧化石墨烯表面的基团使氧化石墨烯具有良好的亲水性,由于羟基和羧基在水中发生电离,分散在溶液中的氧化石墨烯表面带有负电荷,负电荷具有电子排斥力,使氧化石墨烯能够在水中稳定分散。

2.3 独特的表面特性

氧化石墨烯的疏水性表面含有氧活性基团,使化学药物通过  $\pi-\pi$  共轭相互作用、离子键和氢键等非共价键固定在氧化石墨烯上。将小分子药物中的部分基团通过共价键与氧化石墨烯边缘的酸性官能团连接起来,可以使氧化石墨烯带上具有不同特性的功能基团,从而使氧化石墨烯成为一种多功能的药物载体。

## 2.4 优良的光学性能

氧化石墨烯因具有近红外光致发光现象,可用于活细胞成像研究.其优良的光学性能表现为:可以允许直接跟踪氧化石墨烯粒子在细胞内的位置,而不需要外来的共轭荧光基团;由于在近红外区域最小细胞的自发荧光,在成像过程中,将受到最小化的干扰;此外,氧化石墨烯可通过荧光能量共振转移和非辐射偶极-偶极相互作用,有效淬灭荧光体荧光,可用于开发各种荧光生物传感器.

## 2.5 较好的生物相容性

石墨烯及其衍生物应用于临床,对其吸收、分布、代谢、排泄及其生物相容性的研究是当前首要任务.Zhang 等<sup>[7]</sup>使用放射性示踪技术和一系列生物技术,研究氧化石墨烯静脉注射后,在小鼠体内的分布和生物相容性,连续 14 d 注射后,小鼠组织器官未见病理学改变,但如果发生氧化石墨烯高度的累积和长时间的滞留,则小鼠器官将出现显著的病理学改变.赵媛媛等<sup>[8]</sup>采用亲水性高分子材料修饰氧化石墨烯,增强石墨烯的水溶性或水分散性,可相应提高其生物安全性.Tan 等<sup>[9]</sup>将羟丙基- $\beta$ -环糊精修饰的氧化石墨烯羧化物(GO-COOH)负载抗癌药物紫杉醇(PTX),与未修饰的 PTX 相比,载药纳米微球具有良好的血液相容性,其水溶性和稳定性都有显著的提高.

## 2.6 低细胞毒性

氧化石墨烯富含的羟基、羧基、环氧基等含氧活性基团都会增强其水溶性,因此,氧化石墨烯的安全性高于石墨烯,但仍可能存在一定的细胞毒性.采用亲水性高分子材料修饰氧化石墨烯,可以进一步提高氧化石墨烯的生物安全性.

# 3 生物医药领域的应用

目前,石墨烯及其衍生物在生物医药领域的应用主要集中在生物传感器、药物载体、光线疗法及生物成像等方面.

## 3.1 生物传感器

石墨烯材料是应用于下一代生物传感器最具发展潜力的材料之一.因其具有较大的比表面积,良好的导电、导热性能而备受关注.在生物体内,石墨烯及其衍生物具有良好的水分散性、生物相容性及对特定生物分子的亲和性,通过对石墨烯表面特定分子的修饰,既可以实现电子的快速传递,又可以对生物分子进行选择性的检测.

3.1.1 电化学生物传感器 石墨烯具有快速转移电子的能力,既可以有效促进电极附近氧化还原反应的进程,又可以作为新型的电极修饰材料,提高传感器的重现性、选择性和灵敏度.刘艳等<sup>[10]</sup>制备石墨烯-壳聚糖纳米复合材料,并与辣根过氧化物酶混合,构建基于石墨烯-壳聚糖-辣根过氧化物酶的生物传感器,结果表明,该传感器对过氧化氢响应灵敏度高,检测范围宽,并且表现出高选择性和良好的稳定性.王丹丹等<sup>[11]</sup>以多巴胺印记聚合物为特异性识别材料,以石墨烯为电极增敏材料,制备石墨烯修饰电极的分子印记电化学传感器,该传感器对多巴胺具有高灵敏性和高选择性,可以用于盐酸多巴胺注射液的测定.

3.1.2 光学生物传感器 石墨烯及其衍生物具有光致发光的特性,同时,氧化石墨烯的荧光淬灭特性与其氧化的程度相关.氧化石墨烯可作为荧光淬灭剂用于荧光共振能量转移(FRET)传感器中,与传统淬灭剂相比,氧化石墨烯由于具有更高的淬灭效率,使 FRET 传感器具有背景干扰小、灵敏度高、可多重检测的显著特点.Zhang 等<sup>[12]</sup>构建免标记的石墨烯 FRET 传感器,可用于 DNA 特定序列的检测.Liu 等<sup>[13]</sup>以金纳米粒子作为荧光受体,氧化石墨烯作为供体,以 DNA 杂交的免疫反应构建 FRET 传感器,检测特定的 DNA 序列,该方法可广泛用于 DNA、离子及蛋白质小分子的检测.

## 3.2 药物载体

纳米药物载体具有药物负载量高、靶向运输和控制释放等优点,在生物医学领域应用前景广泛.氧化石墨烯作为单层的氧化石墨,平面上富含的羧基、羟基、环氧基等官能团可改善氧化石墨烯的分散性和亲水性.文献<sup>[14-15]</sup>研究发现,化学药物,DNA,RNA 等均能通过  $\pi-\pi$  共轭、静电作用等非共价键作用,有效地固定在氧化石墨烯上,从而实现高效运载药物的功能,包括负载小分子药物和基因药物等.

3.2.1 负载小分子药物 功能化的氧化石墨烯具有更大的比表面积,更强的吸附能力,对小分子药物

的负载能力也大大提高,可用来构建高效靶向运输体系.利用壳聚糖(CS)修饰后的氧化石墨烯负载抗癌药物喜树碱(CPT)可以用来治疗肿瘤<sup>[16]</sup>.

引入含氧官能团,使氧化石墨烯和分子药物之间可以通过共价键结合或氢键结合的方式实现负载,亲水性的提高,拓宽了其作为药物载体材料的适用范围. Yang 等<sup>[17]</sup>利用氢键作用,实现 DOX 在氧化石墨烯上的高效负载,其负载量可达 235%,远远高于其他传统药物载体. DOX 的负载量及释放行为呈 pH 依赖性,通过调节 pH 值,改变石墨烯与 DOX 的氢键作用,可以实现 DOX 的可控负载和释放.在此基础上, Yang 等<sup>[18]</sup>研制 pH 敏感型的氧化石墨烯多重靶向和控释载药系统. 由于肿瘤细胞环境显酸性( $\text{pH}<6$ ),该体系在癌细胞释药量将高于正常细胞,从而形成三重靶向效果. 药物和石墨烯衍生物之间还可以通过共价键连接. Zhang 等<sup>[19]</sup>通过化学法将氧化石墨烯与磺酸基及叶酸(FA)偶联,在提高氧化石墨烯生理稳定性的同时,实现抗癌药物 DOX 与 CPT 的可控联合载药和生物靶向运输,具有比单一载药更高的抗肿瘤效果. 此外, Ma 等<sup>[20]</sup>利用氧化石墨烯诱导 DOX 形成原位凝胶,在细胞中持续释放抗癌药物,并保持抗癌活性. 二硫键在谷胱甘肽的作用下会发生断键反应,而谷胱甘肽在肿瘤细胞内的浓度要比其在血浆中的浓度高 1 000 倍以上. 因此,载体可通过二硫键共价负载药物,实现药物在体内循环中而不释放,直到进入肿瘤细胞后才释放出药物. Chen 等<sup>[21]</sup>利用二硫键将 DOX 连接到负载银纳米粒的氧化石墨烯表面,使该体系具有还原敏感性. 基于肿瘤细胞中强还原性谷胱甘肽(GSH)浓度远高于正常细胞,使该给药体系能在肿瘤细胞中释放药物,同时,减少氧化石墨烯多功能化后所形成的表面扩散屏障,促进药物释放.

3.2.2 负载基因药物 随着现代生物医药和基因工程技术的发展,基因药物越来越受科研工作者的重视,如何高效地负载,并靶向运输基因药物是值得深入研究的一个方向. siRNA 是肿瘤治疗中一种常用的基因药物, Yang 等<sup>[22]</sup>使用聚乙二醇(PEG), FA 和 1-苄甲胺盐酸盐( $\text{PyNH}_2$ )修饰的氧化石墨烯( $\text{PEG-FA-PyNH}_2\text{-GO}$ )递送人端粒酶逆转录酶(hTERT)基因 siRNA. Zhang 等<sup>[23]</sup>以聚乙烯亚胺(PEI)共价修饰的氧化石墨烯作为载体,同时负载 siRNA 和 DOX,该载药系统不仅毒性低,而且在最佳 N/P 值时,所负载的 siRNA 具有很高的转染效率,能够有效地降低细胞中 Bcl-2 蛋白的表达,协同增强 DOX 对肿瘤细胞的杀伤作用,提高疗效.

除了负载多种药物可以提高疗效外,用两种材料共同修饰氧化石墨烯也可以提高其多方面的性能,共同发挥效果. 曹秀芬等<sup>[24]</sup>将具有良好生物相容性的乳糖酸和 CS 作为修饰氧化石墨烯的材料,制备出乳糖酰化壳聚糖修饰的氧化石墨烯纳米载体,可同时运载基因药物和抗肿瘤药物 DOX,发挥协同效果. 由于乳糖酰化壳聚糖可以模拟去唾液酸糖蛋白,具有肝靶向性,使载体能够肝靶向运输基因和抗肿瘤药物,在提高疗效的同时,降低对人体正常组织器官的毒副作用.

3.3 光线疗法

在非药物治疗法中,利用各种光线来防治人类的各种疾病已经普遍地在临床中使用. 光线疗法包括光动力疗法(PDT)和光热疗法(PTT),可通过特定的光辐射摧毁肿瘤细胞,克服化疗和放疗对正常细胞和器官产生的毒副作用<sup>[25]</sup>. 其中, PDT 是利用光敏剂在光照射下产生的活性氧杀死肿瘤细胞;而 PTT 是利用其经激光照射发生光热转化而产生的超高热致肿瘤细胞热损伤并凋亡<sup>[26-27]</sup>. 一方面,石墨烯衍生物生物相容性好,且毒性较低,可以作为光敏剂的载体;另一方面,石墨烯衍生物在近红外区存在光吸收性,具有光热效应,可以作为光线疗法的辅助. 因此,石墨烯衍生物在光线疗法治疗肿瘤领域具有极高的应用价值.

3.3.1 光动力疗法 光敏剂可以吸收光子并将能量传递给不能吸收光子的分子,促其发生化学反应,而本身则不参与化学反应. 石墨烯及其衍生物较大的比表面积有利于作为光敏剂的载体,有较好的生物相容性,提高了光敏剂在细胞内的流通性. Tian 等<sup>[28]</sup>通过超分子  $\pi-\pi$  作用,将光敏性分子 Ce6 负载于 PEG 修饰的氧化石墨烯上,得到的 PEG-Ce6-GO 表现出良好的水溶性. 氧化石墨烯作为载体单元负载抗癌药物 DOX. 氧化石墨烯和卟啉均具有良好的光动力性能,在可见光照射下,纳米超级分子切割恶性肿瘤 DNA 的效率高于氧化石墨烯,其效率分别为 80%和 69%.

3.3.2 光热疗法 光热疗法利用具有较高光热转换效率的材料,将其注射到人体内部,利用靶向性识别技术聚集在肿瘤组织附近,并在外部光源(一般是近红外光)的照射下,将光能转化为热能,进行杀

死癌细胞. 修饰后的石墨烯拥有较强的光吸收能力和较高的负载力, 且能产生更多的热量, 这为光热疗法的进一步研究提供了方向. Yang 等<sup>[29]</sup>研究氧化石墨烯表面化学结构及尺寸大小对肿瘤光热治疗的影响. Kalluru 等<sup>[30]</sup>以 PFG-FA-GO 为载体材料负载 DOX, 在 NIR 光照射下, 对小鼠黑色素瘤 B16F0 细胞兼具光动力和光热治疗效果, 小鼠寿命是单独给予 DOX 的 1.8 倍, 说明功能化的氧化石墨烯对肿瘤的光线疗法具有明显的辅助作用. 李勇等<sup>[31]</sup>分别从细胞层面和机体层面研究纳米氧化石墨烯(NGO)联合 805 nm 近红外激光对肿瘤的杀伤和免疫刺激作用. 该体系不仅能够有效杀伤肿瘤细胞, 还能够刺激巨噬细胞产生 TNF- $\alpha$  及 IL-6, 增强激光杀伤的肿瘤细胞对巨噬细胞的免疫刺激效应, 通过该机制可以达到抑制远隔肿瘤生长的效果.

### 3.4 生物成像

生物成像作为一种临床诊断技术, 要求其核心部分荧光探针在缓冲液、细胞培养液或体液中有良好的溶解性、光稳定性和特异性. 传统的生物荧光探针含有重金属元素, 在体内通过生物降解或光降解可释放出重金属离子, 从而产生毒性. 而氧化石墨烯具有大量含氧官能团, 易于功能化修饰, 其衍生物还具有负载荧光分子的能力, 作为荧光探针具有稳定的光致发光、良好的水溶性和生物相容性, 应用于以生物成像为基础的癌症诊断及定位领域前景广阔. Peng 等<sup>[32]</sup>通过 PEG 连接氧化石墨烯和荧光染料, 并将其用于细胞内成像. Hu 等<sup>[33]</sup>利用量子点(QD)标记还原氧化石墨烯(rGO), 形成具有强烈荧光、无毒的 QD-rGO 纳米复合物, 并在肿瘤细胞内进行生物成像实验.

### 3.5 组织工程材料

组织工程材料是组织再生的支架与模板, 目前在组织工程研究中常用的聚合物材料, 包括源自于生物体的天然生物材料和人工合成的高分子生物材料等. 近年来, 石墨烯材料已被成功地用于创伤愈合、再生医学、干细胞工程及组织工程学中. 支架材料的表面性质可调节细胞黏附和分化行为, 石墨烯具有的高弹性、高强度和灵活性等优良特性, 使其非常适用于组织工程支架, 能够显著地增强现有支架材料的生物相容性, 并促进干细胞的黏附、增殖及分化<sup>[34]</sup>. 石墨烯材料能够促进骨髓间充质干细胞向成骨方向分化<sup>[35-37]</sup>. 石墨烯类材料具有良好的导电性, 可被应用于促进干细胞向心肌方向分化与心肌细胞增殖的支架材料中. 由于碳纳米管的几何结构与人心脏组织细胞外基质的结构相似度高, Stout 等<sup>[38]</sup>将碳纳米管与聚乳酸-羟基乙酸(PLGA) 材料结合, 探究该支架对心肌细胞的影响, 结果表明, 结合了碳纳米管支架的心肌细胞的密度是没有结合支架的 5 倍, 说明该支架可以有效促进心肌细胞的增殖.

## 4 研究展望

石墨烯及其衍生物的应用发展十分迅速, 其研究成果被广泛地应用于生物医药领域的各个方面. 总体而言, 石墨烯及其衍生物具有良好的生物相容性、极低的细胞毒性、优良的载药性能和生物成像等特性, 在纳米药物运输系统、肿瘤治疗、细胞成像、组织工程材料等方面的应用中, 填补了部分生物医药技术的空白, 为推动生物医药行业的发展起到了极为重要的作用.

关于石墨烯及其衍生物在生物医药领域的应用研究还处在早期阶段, 目前仍存在一些问题亟待解决. 例如, 石墨烯在水和有机溶剂中的溶解性不理想, 导致在一定程度上限制了进一步的应用<sup>[39]</sup>. 首先, 功能化的石墨烯虽然具有较好的溶解性和生物相容性, 但在制备过程中, 不可避免地引入各种化学试剂对生物分子活性和生物体细胞产生一定的毒性影响; 其次, 石墨烯及其衍生物作为药物载体载药种类少且多为小分子药物, 而对大分子或蛋白类药物的靶向递送的研究较少. 今后, 可将石墨烯衍生物的应用拓展到基因和蛋白药物靶向运输和治疗方面, 同时, 药物传递系统的靶向性研究主要集中于与肿瘤细胞特异性结合的 FA 分子等, 未来可尝试针对不同肿瘤细胞采用不同的特异性分子.

石墨烯及其衍生物特殊的结构、优异的性能为疾病诊断及临床用药提供新的可能, 在生物医药方面具有很大的应用前景, 因此, 进一步研究石墨烯的作用机理意义重大.

### 参考文献:

[1] GAO Yuan, ZOU Xin, ZHAO Xiaojun, *et al.* Graphene oxide-based magnetic fluorescent hybrids for drug delivery and cellular imaging[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2013, 112: 128-133. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2013.07.020.

- [2] XU Cheng, YANG Darong, MEI Lin, *et al.* Targeting chemophotothermal therapy of hepatoma by gold nanorods/graphene oxide core/shell nanocomposites[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2013, 5(24): 12911-12920. DOI: 10.1021/am404714w.
- [3] KIM J, COTE L J, KIM F, *et al.* Graphene oxide sheets at interfaces[J]. J Am Chem Soc, 2010, 132(23): 8180-8186. DOI: 10.1021/ja102777p.
- [4] GUO Fei, KIM F, HAN T H, *et al.* Hydration-responsive folding and unfolding in graphene oxide liquid crystal phases[J]. ACS Nano, 2011, 5(10): 8019-8025. DOI: 10.1021/nn2025644.
- [5] KIM F, COTE L J, HUANG Jiaxing. Graphene oxide: Surface activity and two-dimensional assembly[J]. Adv Mater, 2010, 22(17): 1954-1958. DOI: 10.1002/adma.200903932.
- [6] YANG Xiaoying, ZHANG Xiaoyan, LIU Zunfeng, *et al.* High-efficiency loading and controlled release of doxorubicin hydrochloride on graphene oxide[J]. J Phys Chem C, 2008, 112(45): 17554-17558. DOI: 10.1021/jp806751k.
- [7] ZHANG Xiaoyong, YIN Jilei, PENG Cheng, *et al.* Distribution and biocompatibility studies of graphene oxide in mice after intravenous administration[J]. Carbon, 2011, 49(3): 986-995. DOI: 10.1016/j.carbon.2010.11.005.
- [8] 赵媛媛, 殷婷婕, 霍美蓉, 等. 石墨烯及其衍生物氧化石墨烯作为新型药物载体材料在肿瘤治疗领域的应用研究[J]. 药学进展, 2015, 39(1): 32-39.
- [9] TAN Jingting, MENG Na, FAN Yunting, *et al.* Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin-graphene oxide conjugates: Carriers for anti-cancer drugs[J]. Mater Sci Eng C, 2016, 61: 681-687. DOI: 10.1016/j.msec.2015.12.098.
- [10] 刘艳, 牛卫芬. 基于石墨烯壳聚糖辣根过氧化物酶的  $H_2O_2$  生物传感器的研制[J]. 分析试验室, 2012, 31(8): 79-82. DOI: 10.13595/j.cnki.issn1000-0720.2012.0236.
- [11] 王丹丹, 曾延波, 刘海清, 等. 石墨烯修饰电极分子印迹电化学传感器的研制及其对多巴胺的测定[J]. 分析测试学报, 2013, 32(5): 581-585.
- [12] ZHANG Yan, LIU Yue, ZHEN Shujun, *et al.* Graphene oxide as an efficient signal-to-background enhancer for DNA detection with a long range resonance energy transfer strategy[J]. Chem Commun, 2011, 47(42): 11718-11720. DOI: 10.1039/C1CC14491J.
- [13] LIU Fei, CHOI J Y, SEO T S. Graphene oxide arrays for detecting specific DNA hybridization by fluorescence resonance energy transfer[J]. Biosens Bioelectron, 2010, 25(10): 2361-2365. DOI: 10.1016/j.bios.2010.02.022.
- [14] LI Ming, LIU Qian, JIA Zhaojun, *et al.* Electrophoretic deposition and electrochemical behavior of novel graphene oxide-hyaluronic acid-hydroxyapatite nanocomposite coatings[J]. Appl Surf Sci, 2013, 284(11): 804-810. DOI: 10.1016/j.apsusc.2013.08.012.
- [15] ZHOU Ting, ZHOU Xiaoming, XING Da. Controlled release of doxorubicin from graphene oxide based charge-reversal nanocarrier[J]. Biomaterials, 2014, 35(13): 4185-4194. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.01.044.
- [16] BAO Hongqian, PAN Yongzheng, PING Yuan, *et al.* Chitosan-functionalized graphene oxide as a nanocarrier for drug and gene delivery[J]. Small, 2011, 7(11): 1569-1578. DOI: 10.1002/smll.201100191.
- [17] YANG Xiaoying, ZHANG Xiaoyan, LIU Zunfeng, *et al.* High-efficiency loading and controlled release of doxorubicin hydrochloride on graphene oxide[J]. J Phys Chem C, 2008, 112(45): 17554-17558. DOI: 10.1021/jp806751k.
- [18] YANG Xiaoying, WANG Yinsong, HUANG Xin, *et al.* Multifunctionalized graphene oxide based anticancer drug carrier with dual-targeting function and pH-sensitivity[J]. J Mater Chem, 2010, 21(10): 3448-3454. DOI: 10.1039/C0JM02494E.
- [19] ZHANG Liming, XIA Jingguang, ZHAO Qinghuan, *et al.* Functional graphene oxide as nanocarriers for controlled loading and targeted delivery of mixed anticancer drugs[J]. Small, 2010, 6(4): 537-544. DOI: 10.1002/smll.200901680.
- [20] MA Dong, LIN Jiantao, CHEN Yuyun, *et al.* In situ gelation and sustained release of an antitumor drug by graphene oxide nanosheets[J]. Carbon, 2012, 50(8): 3001-3007. DOI: 10.1016/j.carbon.2012.02.083.
- [21] CHEN Hui, WANG Zhuyuan, ZONG Shenfei, *et al.* SERS-fluorescence monitored drug release of a redox-responsive nanocarrier based on graphene oxide in tumor cells[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2014, 6(20): 17526-17533. DOI: 10.1021/am505160v.
- [22] YANG Xiaoying, NIU Gaoli, CAO Xiufen, *et al.* The preparation of functionalized graphene oxide for targeted intracellular delivery of siRNA[J]. J Mater Chem, 2012, 22(14): 6649-6654. DOI: 10.1039/C2JM14718A.
- [23] ZHANG Liming, LU Zhuoxuan, ZHAO Qinghuan, *et al.* Enhanced chemotherapy efficacy by sequential delivery of

- siRNA and anticancer drugs using PEI-grafted graphene oxide [J]. *Small*, 2011, 7(4): 460-464. DOI: 10.1002/sml.201001522.
- [24] 曹秀芬,冯福立,杨晓英,等. 功能化氧化石墨烯作为基因和抗肿瘤药物纳米载体的制备及性能研究 [J]. *天津医科大学学报*, 2013, 19(3): 178-181.
- [25] SHANMUGAM V, SELVAKUMAR S, YEH C S. Near-infrared light-responsive nanomaterials in cancer therapeutics[J]. *Chem Soc Rev*, 2014, 43(17): 6254-6287. DOI: 10.1039/C4CS00011K.
- [26] ZHOU Lin, ZHOU Lin, WEI Shaohua, *et al.* Combination of chemotherapy and photodynamic therapy using graphene oxide as drug delivery system[J]. *J Photochem Photobiol B*, 2014, 135(3): 7-16. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2014.04.010.
- [27] CHEN Yuwei, SU Yulin, HU S H, *et al.* Functionalized graphene nanocomposites for enhancing photothermal therapy in tumor treatment[J]. *Adv Drug Deliver Rev*, 2016, 105: 190-204. DOI: 10.1016/j.addr.2016.05.022.
- [28] TIAN Bo, WANG Chao, ZHANG Shuai, *et al.* Photothermally enhanced photodynamic therapy delivered by nanographene oxide[J]. *ACS Nano*, 2011, 5(9): 7000-7009. DOI: 10.1021/nn201560b.
- [29] YANG Kai, WAN Jianmei, ZHANG Shuai, *et al.* The influence of surface chemistry and size of nanoscale graphene oxide on photothermal therapy of cancer using ultra-low laser power[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(7): 2206-2214. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2011.11.064.
- [30] KALLURU P, VANKAYALA R, CHIANG C S, *et al.* Nano-graphene oxide-mediated in vivo fluorescence imaging and bimodal photodynamic and photo thermal destruction of tumors[J]. *Biomaterials*, 2016, 95: 1-10. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.04.006.
- [31] 李勇,周非凡,陈伟. 氧化石墨烯介导的光热免疫疗法治疗转移性小鼠乳腺肿瘤[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2017, 44(12): 1095-1102.
- [32] PENG Cheng, HU Wenbing, ZHOU Yuntao, *et al.* Intracellular imaging with a graphene-based fluorescent probe [J]. *Small*, 2010, 6(15): 1686-1692. DOI: 10.1002/sml.201000560.
- [33] HU Shangsiu, CHEN Yuwei, HUNG Weiting, *et al.* Quantum-dot-tagged reduced graphene oxide nanocomposites for bright fluorescence bioimaging and photothermal therapy monitored in situ[J]. *Adv Mater*, 2012, 24(13): 1748-1754. DOI: 10.1002/adma.201104070.
- [34] GUPTA A, WOODS M D, LLLINGWORTH K D, *et al.* Single walled carbon nanotube composites for bone tissue engineering[J]. *J Orthop Res*, 2013, 31(9): 1374-1381. DOI: 10.1002/jor.22379.
- [35] PAN Lanlan, PEI Xibo, HE Rui, *et al.* Multiwall carbon nanotubes/polycaprolactone composites for bone tissue engineering application[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2012, 93(1): 226-234. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2012.01.011.
- [36] CROWDER S W, PRASAI D, RATH R, *et al.* Three-dimensional graphene foams promote osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells[J]. *Nanoscale*, 2013, 5(10): 4171-4176. DOI: 10.1039/C3NR00803G.
- [37] LA W G, PARK S, YOON H H, *et al.* Delivery of a therapeutic protein for bone regeneration from a substrate coated with graphene oxide[J]. *Small*, 2013, 9(23): 4051-4060. DOI: 10.1002/sml.201300571.
- [38] STOUT D A, BASU B, WEBSTER T J. Poly (lactic-co-glycolic acid): Carbon nanofiber composites for myocardial tissue engineering applications[J]. *Acta Biomaterialia*, 2011, 7(8): 3101-3112. DOI: 10.1016/j.actbio.2011.04.028.
- [39] 熊兴泉,徐林建. 碳纳米材料的无铜点击功能化[J]. *华侨大学学报(自然科学版)*, 2015, 36(6): 677-682. DOI: 10.11830/ISSN.1000-5013.2015.06.0677.

(编辑: 李宝川      责任编辑: 陈志贤      英文审校: 刘源岗)