

叶酸修饰磁性氧化石墨烯载体的制备、表征及其磁性研究[△]

赵鹏慧^{1*}, 王彦², 刘雪颖¹, 王永利¹, 刘家园¹, 王立华^{1#} (1.河北北方学院应用化学研究所, 河北张家口 075000; 2.陆军第八十一集团军医院药剂科, 河北张家口 075000)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)15-2061-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.15.10

摘要 目的:制备叶酸(FA)修饰磁性氧化石墨烯载体(FA-GO-Fe₃O₄),并对其表征和磁性研究。方法:以氧化石墨烯(GO)、六水合三氯化铁、四水合氯化亚铁为原料,采用水热共沉淀法制备磁性氧化石墨烯(GO-Fe₃O₄),再通过酰胺键与FA连接,得到FA-GO-Fe₃O₄,采用扫描电镜、红外光谱仪、X射线衍射(XRD)仪和粒度及Zeta电位分析仪分别对GO、GO-Fe₃O₄和FA-GO-Fe₃O₄进行表征,并测定其Zeta电位,通过外加磁场作用和磁滞回线考察FA-GO-Fe₃O₄的磁性。结果:与GO、GO-Fe₃O₄比较,扫描电镜图和XRD图显示,在FA-GO-Fe₃O₄合成中破坏了GO的结构,且表面有粒子团附着,15°~30°之间有非晶相峰;红外光谱显示,FA-GO-Fe₃O₄在574 cm⁻¹和1 640 cm⁻¹处有吸收峰,分别属于Fe-O和—CONH—的特征吸收。GO、GO-Fe₃O₄和FA-GO-Fe₃O₄的Zeta电位分别为-24、5.62、-22.7 mV,FA-GO-Fe₃O₄在外加磁场作用下有明显磁性,在室温、外加正反磁场条件下饱和磁化强度约为20~25 emu/g。结论:本研究所制FA-GO-Fe₃O₄具有超顺磁性,且稳定性强于GO-Fe₃O₄。

关键词 氧化石墨烯;叶酸;制备;表征;磁性

Study on Preparation, Characterization and Magnetism of Magnetic Graphene Oxide Modified by Folic Acid

ZHAO Penghui¹, WANG Yan², LIU Xueying¹, WANG Yongli¹, LIU Jiayuan¹, WANG Lihua¹ (1.Institute of Applied Chemistry, Hebei North University, Hebei Zhangjiakou 075000, China; 2.Dept. of Pharmacy, Army Hospital of the Eighty-first Group, Hebei Zhangjiakou 075000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare Magnetic graphene oxide modified by folic acid (FA-GO-Fe₃O₄), and to characterize it and study its magnetism. METHODS: Using graphene oxide (GO), ferric chloride hexahydrate and ferrous chloride tetrahydrate as raw material, magnetic graphene oxide (GO-Fe₃O₄) was synthesized by hydrothermal coprecipitation method. FA-GO-Fe₃O₄ was

- [4] VALLET-REGI M, RAMILA A, DEL REAL RP, et al. A new property of MCM-41: drug delivery system[J]. *Chem Mater*, 2001, 13(2): 308-311.
- [5] 李楠, 刘岩, 郭盼, 等. 介孔二氧化硅纳米粒作为中药控释和靶向载体在肿瘤治疗中的应用进展[J]. *天津中医药大学学报*, 2017, 36(3): 161-166.
- [6] HE XX, NIE HL, WANG KM, et al. In vivo study of distribution and urinary excretion of surface-modified silica nanoparticles[J]. *Analytical Chemistry*, 2008, 80(24): 9597-9603.
- [7] 孙学政. 阿立哌唑与利培酮治疗精神分裂症疗效比较[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2017, 4(38): 7470-7471.
- [8] 赵晶媛, 黄光彪, 顾小静, 等. 4种第二代抗精神病药物治疗精神分裂症急性期的临床观察[J]. *中国药房*, 2016, 27(20): 2790-2794.
- [9] 李春霞, 涂家生, 张鹏华, 等. 基于介孔二氧化硅的利培酮缓释片的制备及其溶出特性[J]. *中国新药杂志*, 2015, 24(1): 79-84.
- [10] 谷福根, 马维娜, 王毅, 等. HPLC-UV法测定大鼠脑组织中利培酮的含量[J]. *中国药房*, 2016, 27(13): 1782-1784.
- [11] 马维娜, 谷福根. pH值依赖的利培酮化学稳定性、溶解度及油水分配系数研究[J]. *中南药学*, 2015, 13(5): 473-476.
- [12] SPOGLI R, BASTIANINI M, RAGONESE F, et al. Solid dispersion of resveratrol supported on magnesium dihydroxide (Resv@MDH) microparticles improves oral bioavailability[J]. *Nutrients*, 2018, 10(12): 1925-1935.
- [13] EL-SAY KM, HOSNY KM. Optimization of carvedilol solid lipid nanoparticles: an approach to control the release and enhance the oral bioavailability on rabbits[J]. *PLoS One*, 2018, 13(8): e0203405.
- [14] BAI A, WU C, LIU X, et al. Development of a tin oxide carrier with mesoporous structure for improving the dissolution rate and oral relative bioavailability of fenofibrate [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12(10): 2129-2138.

(收稿日期:2019-04-08 修回日期:2019-06-28)
(编辑:邹丽娟)

△ 基金项目:河北省科技计划项目(No.12276104D-94);河北省高等学校科学技术研究项目(No.QN2015221);张家口市科学技术研究与发展计划项目(No.1811019A);河北北方学院一般项目(No.YB2018019)

* 硕士研究生。研究方向:氧化石墨烯复合材料。E-mail: 1520419326@qq.com

通信作者:副教授,博士研究生。研究方向:药物载体。E-mail: wanglihua1980@163.com

obtained by linking amido bond to folic acid. GO, GO-Fe₃O₄ and FA-GO-Fe₃O₄ were characterized by scanning electron microscopy, infrared spectroscopy, X-ray diffraction (XRD) and particle size and Zeta potential analyzer respectively. Zeta potential was measured. The magnetism of FA-GO-Fe₃O₄ were investigated by the action of external magnetic field and hysteresis loop. RESULTS: Compared with GO and GO-Fe₃O₄, scanning electron microscopy and XRD showed that the structure of GO destroyed in the synthesis of FA-GO-Fe₃O₄, and there were particles attached on the surface, and amorphous phase peaks between 15° and 30°. Infrared spectroscopy showed that FA-GO-Fe₃O₄ had absorption peaks at 574 cm⁻¹ and 1 640 cm⁻¹, which belonged to the characteristic absorption of Fe-O and —CONH— respectively. Zeta potentials of GO, GO-Fe₃O₄ and FA-GO-Fe₃O₄ were -24, 5.62 and -22.7 mV, respectively. FA-GO-Fe₃O₄ had obvious magnetism under external magnetic field, and its saturation magnetization was about 20-25 emu/g under room temperature and applied positive and negative magnetic fields. CONCLUSIONS: FA-GO-Fe₃O₄ prepared in this study has superparamagnetism and is more stable than GO-Fe₃O₄.

KEYWORDS Graphene oxide; Folic acid; Preparation; Characterization; Magnetism

自二维炭材料被发现以来,备受各领域研究人员的关注^[1],如碳纳米管、富勒烯、石墨烯及其衍生物等,其中石墨烯的一种衍生物——氧化石墨烯(GO)作为新型材料,具有廉价、易得、性能优良的优点^[2]。GO有大的表面积,且含有一COOH、—OH、—O—等含氧官能团^[3],具有良好的亲水性和生物相容性,可通过 π - π 共轭和静电作用与药物分子结合^[4-5],因具有被动靶向性^[6],而使其成为理想的药物载体。研究者们利用GO上的官能团与其他小分子进行各种化学反应,对GO进行各种功能化修饰,以改善GO的分散性、生物相容性,降低其细胞毒性,增强其作为药物载体对病灶部位的靶向性等。

近年来,对于功能化GO载体的研究取得了很大的进展,如沈俊海等^[7]采用原位化学共沉淀法制备磁性氧化石墨烯(GO-Fe₃O₄)复合材料,并研究了其对盐酸多柔比星的负载和释放性能,在新型药物载体领域有可观的利用率;Kooti M等^[8]研究发现,GO-Fe₃O₄在磁性环境下可以把负载的药物运输到特定病变部位,提示GO-Fe₃O₄具有磁靶向性,在药物传送中具有潜在价值。由于单独的磁性粒子容易聚沉^[9],所以磁化后的GO-Fe₃O₄分散液易产生聚沉现象,分散性差,从而使复合载体的稳定性降低。据报道,叶酸(FA)受体是一种糖蛋白,在许多肿瘤细胞表面高度表达,而在正常细胞表面低表达^[10],具有一定的生物靶向性,如张蛟龙等^[11]制备FA修饰的GO载体(FA-GO),装载盐酸多柔比星后,FA-GO对盐酸多柔比星的载药效率高,且具有一定的缓释性能及细胞靶向性。

为了改善GO-Fe₃O₄的稳定性,增加靶向性,本研究以GO、六水合氯化铁(FeCl₃·6H₂O)、四水合氯化亚铁(FeCl₂·4H₂O)以及FA为主要原料,采用水热共沉淀法制备了FA修饰磁性氧化石墨烯(FA-GO-Fe₃O₄)复合材料,利用复合材料中Fe₃O₄纳米粒子的磁靶向性和FA的生物靶向性,为抗肿瘤药物“双重”靶向载体研究与开发提供新方法和新思路。

1 材料

1.1 仪器

S4800-II型场发射扫描电镜(日本日立公司); FT-IR-650型傅里叶变换红外光谱仪(天津港东科技发展有限公司); XRD-7000型X射线衍射仪(日本岛津公

司); Zetasizer Nano ZS90NEW型粒度及Zeta电位分析仪(英国Malvern公司); PPMS DynaCool型磁滞回线仪(美国Quantum Design公司); KQ-500E型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司); Exceed-Cd-16型艾柯超纯水机(成都唐氏康宁科技发展有限公司); pH-3C型pH计(上海仪电科学仪器股份有限公司); T-214型电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司); DF-101S型集热式恒温加热磁力搅拌器(巩义市予华仪器有限责任公司); DZF-6020型真空干燥箱(上海博迅实业有限公司医疗设备厂); FD-1-50型真空冷冻干燥机(北京博医康实验仪器有限公司); 2XZ(C)型直联旋片式真空泵(临海市谭氏真空设备有限公司)。

1.2 药品与试剂

GO原料药(湖北丰化材料发展有限责任公司,批号:20121218,纯度:99.0%); FeCl₃·6H₂O(天津市福晨化学试剂厂,分析纯); FeCl₂·4H₂O(天津市巴斯夫化工有限公司,分析纯); FA原料药(上海麦克林生化科技有限公司,批号:C10058442,纯度:97%); N-羟基琥珀酰亚胺(NHS,上海思域化工科技有限公司,批号:A1512061,纯度:99%); 1-乙基-(3-二甲氨基丙基)碳酰二胺盐酸盐(EDC,国药集团化学试剂有限公司,批号:20170927,纯度:95%); HCl、NH₃·H₂O、CH₂ClCOOH、NaOH等均为市售分析纯。

2 方法

2.1 GO-Fe₃O₄的制备

取GO 100.0 mg,加适量蒸馏水,常温下以频率40 kHz、功率500 W超声分散30 min,配制成质量浓度为1.00 mg/mL的GO分散液,用HCl调节体系pH至3.00;加入0.300 0 g FeCl₃·6H₂O和0.300 0 g FeCl₂·4H₂O,常温下以频率40 kHz、功率500 W超声至溶解,置于密闭容器中,氮气保护,30℃密闭熟化4 h;再用NH₃·H₂O调节pH至11.00,氮气保护,80℃密闭熟化4 h,利用磁性分离产物,并用蒸馏水洗涤至洗液pH至7.00,得到黑色固体,60℃干燥至恒质量,即得GO-Fe₃O₄,约140.0 mg。

2.2 FA-GO-Fe₃O₄的制备

取“2.1”项下制备的GO-Fe₃O₄ 100.0 mg,加蒸馏水配制成质量浓度为1.00 mg/mL的GO-Fe₃O₄分散液,常

温下以频率 40 kHz、功率 500 W 超声溶解 2 h, 加入 5.000 0 g CH_2ClCOOH , 溶解后加入 5.000 0 g NaOH , 常温下以频率 40 kHz、功率 500 W 超声 3 h, 用 6 mol/L 盐酸调 pH 至中性, 转入透析袋中, 30 °C 恒温透析 48 h, 透析液为水, 24 h 换一次, 冷冻干燥 48 h, 即得到羧基化 $\text{GO-Fe}_3\text{O}_4$ 材料, 约 80.0 mg。精密称取羧基化 $\text{GO-Fe}_3\text{O}_4$ 材料 50.0 mg, 加蒸馏水, 常温超声分散 1 h, 配制成质量浓度为 1.00 mg/mL 的羧基化 $\text{GO-Fe}_3\text{O}_4$ 分散液, 加入 45.50 mg NHS, 31.25 mg EDC, 常温下以频率 40 kHz、功率 500 W 超声 2 h, 然后边搅拌边加入 25.0 mg FA, 30 °C 搅拌 3 h, 转入透析袋中, 30 °C 恒温透析 48 h, 24 h 换一次, 冷冻干燥, 即得 $\text{FA-GO-Fe}_3\text{O}_4$, 约 50.0 mg。

2.3 $\text{FA-GO-Fe}_3\text{O}_4$ 的表征

2.3.1 外观和微观结构 采用 S4800-II 型场发射扫描电镜观察 GO 、 $\text{GO-Fe}_3\text{O}_4$ 和 $\text{FA-GO-Fe}_3\text{O}_4$ 的外观和微观结构。

2.3.2 红外结构特征 采用 FTIR-650 型傅里叶变换红外光谱仪分析 FA 、 GO 、 $\text{GO-Fe}_3\text{O}_4$ 和 $\text{FA-GO-Fe}_3\text{O}_4$ 的红外结构特征, 先用 115 °C 干燥 3 h 的溴化钾与 60 °C 干燥 6 h 的样品均匀混合后, 压片, 在分辨率为 4 cm^{-1} , 扫描范围为 $400\sim 4\,000\text{ cm}^{-1}$ 的条件下进行测试。

2.3.3 X 射线衍射分析 采用 XRD-7000 型 X 射线衍射仪分析 GO 、 $\text{GO-Fe}_3\text{O}_4$ 和 $\text{FA-GO-Fe}_3\text{O}_4$ 的晶型结构特征, 管电压为 40 kV, 管电流为 30 mA, 2θ 为 $5^\circ\sim 80^\circ$ 。

2.3.4 Zeta 电位 采用 Zetasizer NanoZS90NEW 型粒度及 Zeta 电位分析仪测定 GO 、 $\text{GO-Fe}_3\text{O}_4$ 和 $\text{FA-GO-Fe}_3\text{O}_4$ 的 Zeta 电位, 分散剂为蒸馏水, 散射角为 90° , 温度为 25 °C, 测试 3 遍, 取平均值。

2.4 性能测试

2.4.1 外加磁场的作用 取质量浓度为 0.5 mg/mL 的 $\text{FA-GO-Fe}_3\text{O}_4$ 水分散液 2 mL, 置于样品瓶中, 在瓶外放置一块磁铁, 观察制备的 $\text{FA-GO-Fe}_3\text{O}_4$ 在外加磁场作用下的分布变化。

2.4.2 磁滞回线 采用 PPMS DynaCool 型磁滞回线仪, 在室温 (300 K, 即 27 °C) 下测量 $\text{FA-GO-Fe}_3\text{O}_4$ 的磁滞回线, 扫描范围为 $-20\,000\sim 20\,000\text{ Oe}$ 。

3 结果

3.1 表征

3.1.1 扫描电镜图 GO 、 $\text{GO-Fe}_3\text{O}_4$ 和 $\text{FA-GO-Fe}_3\text{O}_4$ 的扫描电镜图见图 1。

由图 1 显示, GO 呈薄层鳞片状, 表面较光滑。由于 $\text{GO-Fe}_3\text{O}_4$ 是按照共沉淀法制备的, 在 GO 连接 Fe_3O_4 的过程中 Fe_3O_4 吸附于 GO 表面或内部, 破坏了 GO 的片层结构, 因此 $\text{GO-Fe}_3\text{O}_4$ 扫描电镜图显示其表面有突起出现。当 $\text{GO-Fe}_3\text{O}_4$ 与 FA 复合后, 虽然同样破坏了 GO 的片层结构, 但由 $\text{FA-GO-Fe}_3\text{O}_4$ 扫描电镜图显示其破坏似乎并不完全, 部分片层呈弯曲状, 且表面有粒子团附着, 呈现出与 GO 和 $\text{GO-Fe}_3\text{O}_4$ 皆不同的结构。初步表明 $\text{FA-GO-Fe}_3\text{O}_4$ 复合材料制备成功。

3.1.2 红外光谱图分析 GO 、 FA 、 Fe_3O_4 和 $\text{FA-GO-Fe}_3\text{O}_4$

的红外光谱图见图 2。

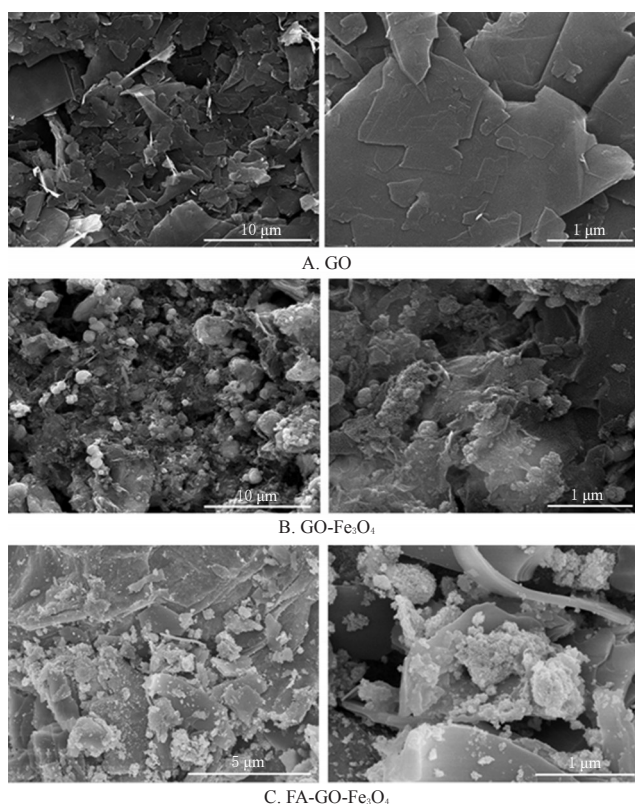


图 1 GO 、 $\text{GO-Fe}_3\text{O}_4$ 和 $\text{FA-GO-Fe}_3\text{O}_4$ 的扫描电镜图

Fig 1 SEM image of GO 、 $\text{GO-Fe}_3\text{O}_4$ and $\text{FA-GO-Fe}_3\text{O}_4$

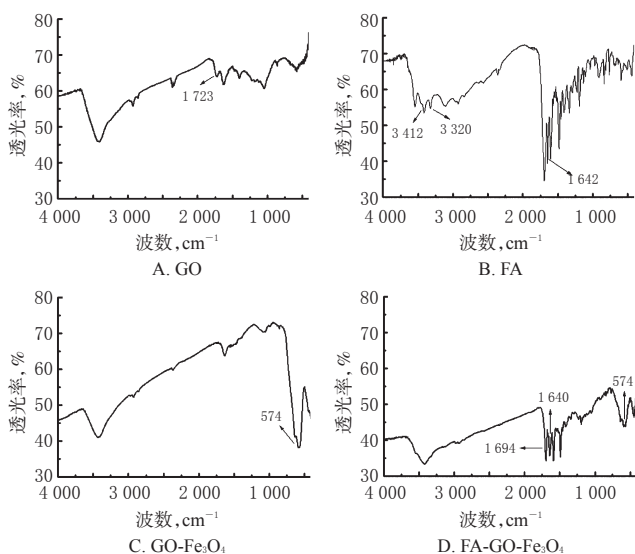


图 2 GO 、 FA 、 Fe_3O_4 和 $\text{FA-GO-Fe}_3\text{O}_4$ 的红外光谱图

Fig 2 IR images of GO 、 FA 、 Fe_3O_4 and $\text{FA-GO-Fe}_3\text{O}_4$

由图 2 显示, $\text{FA-GO-Fe}_3\text{O}_4$ 在 $3\,400\sim 3\,500\text{ cm}^{-1}$ 附近有一个明显的吸收峰, 属于 $-\text{OH}$ 伸缩振动峰, 由于此处峰形较大, 除 $-\text{OH}$ 的伸缩振动峰外, 还可能是因为干燥过的样品在测定时吸收了空气中的少量水分形成的; 与 GO 的红外光谱图对比, $\text{FA-GO-Fe}_3\text{O}_4$ 红外光谱图中增加了 574 cm^{-1} 吸收峰, 结合 Fe_3O_4 的红外吸收峰, 该峰可能是 Fe-O 键的吸收峰^[12]; 且 $\text{FA-GO-Fe}_3\text{O}_4$ 在 $1\,640\text{ cm}^{-1}$ 处有吸收峰, 属于 $-\text{CONH}-$ 特征吸收峰, 该峰可能是由

羧基化GO-Fe₃O₄的—COOH与FA的游离—NH₂发生酰胺反应形成的;由于FA分子内部有酰胺键的存在,所以在1642 cm⁻¹处能观察到很弱的吸收峰,由于FA与GO-Fe₃O₄的连接形成了更多的酰胺键,透过率更小,吸收强度更大,峰尖也就越接近横轴,对比FA,FA-GO-Fe₃O₄中的该吸收峰更强;在FA-GO-Fe₃O₄红外光谱图中,3412 cm⁻¹和3320 cm⁻¹处没有吸收峰,表明游离胺基反应完全;在1600~1700 cm⁻¹附近,FA-GO-Fe₃O₄的吸收峰多且杂,对应的可能是GO中—COOH的C=O以及CO—H的伸缩振动峰^[13];GO红外光谱图中的1723 cm⁻¹吸收峰^[14]出现在了FA-GO-Fe₃O₄红外光谱图中的1694 cm⁻¹处,表明GO中的—COOH发生了反应,从而产生了位移。

3.1.3 X射线衍射分析 GO、GO-Fe₃O₄和FA-GO-Fe₃O₄的X射线衍射图见图3。

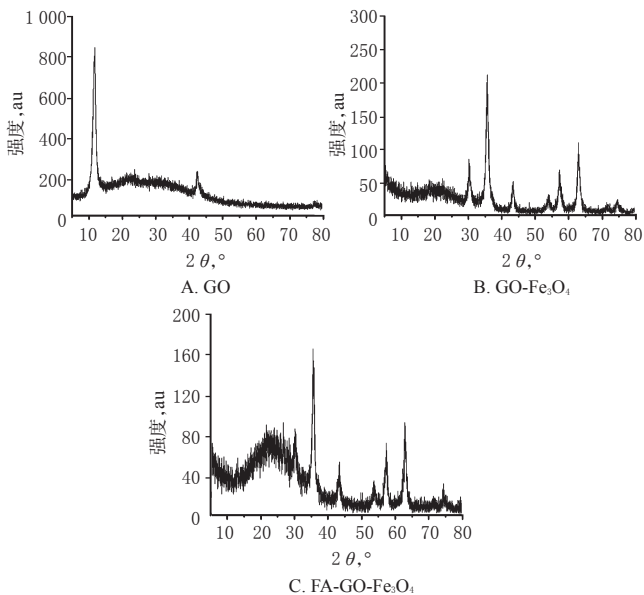


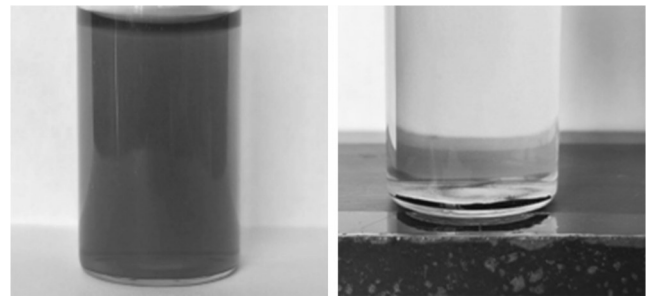
图3 GO、GO-Fe₃O₄和FA-GO-Fe₃O₄的X射线衍射图
Fig 3 XRD images of GO, GO-Fe₃O₄ and FA-GO-Fe₃O₄

由图3显示,GO在11.87°处的衍射峰的衍射强度最大,表明GO具有很好的晶体结构^[15];GO-Fe₃O₄有6个特征峰,分别在31.5°、36.47°、44.09°、53.4°、58.62°、63.75°处,与Fe₃O₄标准衍射峰^[16]位置近乎一致;与GO衍射图对比,FA-GO-Fe₃O₄的11.87°处没有特征峰,表明FA-GO-Fe₃O₄在形成过程中破坏了GO的晶体结构^[17],与图1观察的结果和文献报道^[17]一致;FA-GO-Fe₃O₄衍射图中显示在15°~30°之间出现了一个大的隆起,即非晶相峰,该峰的形成可能是由于GO-Fe₃O₄表面覆盖了非晶相的FA引起的。

3.1.4 Zeta电位 结果显示,GO、GO-Fe₃O₄和FA-GO-Fe₃O₄的Zeta电位分别为-24、5.62和-22.7 mV。有研究表明,随着Zeta电位绝对值的增大,体系的稳定性也会增强^[18]。由此可以得出,FA-GO-Fe₃O₄的Zeta电位绝对值明显大于GO-Fe₃O₄,表明FA通过酰胺键与GO-Fe₃O₄连接后,增加了该体系的稳定性。

3.2 性能

3.2.1 外加磁场的作用 外加磁场作用下的FA-GO-Fe₃O₄分散液图见图4。



A.无外加磁场作用下的FA-GO-Fe₃O₄分散液 B.外加磁场作用下的FA-GO-Fe₃O₄分散液

图4 外加磁场作用下的FA-GO-Fe₃O₄分散液外观
Fig 4 Appearance of water dispersions of FA-GO-Fe₃O₄ under magnetic field

由图4可知,在无外加磁场作用下,FA-GO-Fe₃O₄在水中均匀分散,呈深棕色;在外加磁场作用下,均匀分散在水中的FA-GO-Fe₃O₄向外加磁场方向移动,聚集在瓶底,呈黑色粉末状,分散液接近无色透明,说明FA-GO-Fe₃O₄具有良好的磁靶向性。

3.2.2 磁滞回线 FA-GO-Fe₃O₄在室温条件下的磁滞回线见图5。

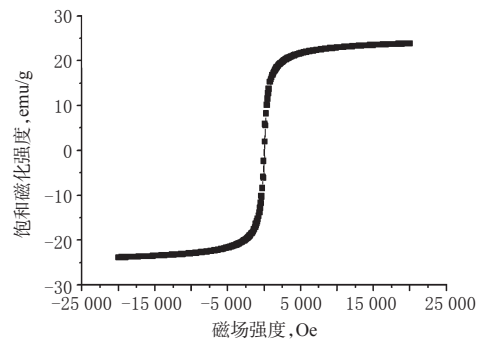


图5 FA-GO-Fe₃O₄在室温条件下的磁滞回线
Fig 5 Hysteresis loop of FA-GO-Fe₃O₄ at room temperature

由图5显示,在室温、外加正反磁场条件下,FA-GO-Fe₃O₄材料的磁滞回线呈S型回线,饱和磁化强度约为20~25 emu/g;在没有外在磁场的情况下,该磁滞回线经过原点,所以,矫顽力(H_{cm})=剩余磁化强度(M)=0,且无磁滞现象产生,表明在室温下,FA-GO-Fe₃O₄具有良好的超顺磁性^[19]。

4 讨论

近年来,恶性肿瘤极大地危害着人类健康,已成为全球较大的公共卫生问题之一^[20],因此抗肿瘤制剂的研究刻不容缓。为了解决传统肿瘤治疗药物缺乏选择性的问题,药物靶向载体已经成为医药学领域的研究热点,如介孔分子筛^[21]、功能化GO以及纳米胶束等。由于功能化GO具有优异的载药性能,学者们相继对其进行

了各种研究。其中 Fe_3O_4 纳米颗粒小、磁性强、毒性低,具有良好的生物相容性,易穿过生理屏障,这些优点解决了抗癌药物对癌细胞的非特异性攻击的问题^[22-23]。经 Fe_3O_4 纳米颗粒修饰后的GO在这些方面均得到了改善,如高君^[22]制备了功能化GO磁靶向载药体系,并考察了该载体的体外磁靶向性,证明该体系具有较好的磁靶向性及其优良的载药性能等。

本研究先后用 Fe_3O_4 和FA修饰GO,制备FA-GO- Fe_3O_4 复合载体。通过扫描电镜、红外光谱以及X射线衍射测定结果表明, Fe_3O_4 和FA已经复合在GO表面,成功制备了FA-GO- Fe_3O_4 复合材料。该复合材料的饱和磁化强度约为20~25 emu/g,具有较好的超顺磁性,同时具有较好的稳定性,即Zeta电位为-22.7 mV。相较于GO- Fe_3O_4 复合材料,FA-GO- Fe_3O_4 的稳定性好,且具有“双重”靶向性(生物靶向性另文发表),可以运用于不同情况的临床患者,如在被动性物理磁靶向性失效或比较弱的情况下,可以利用FA介导的主动性生物靶向性,直接靶向到肿瘤部位起效,增强疗效。随着科学技术的发展,光动力疗法治疗癌症已经成为一个新的研究热点,因GO可吸收红外光,使其成为了光动力疗法的新载体^[24-25],本研究制备的药物靶向载体也有望应用于该领域,可为癌症的靶向性治疗提供新型纳米载体。

参考文献

[1] 朱宏伟,王敏.二维材料:结构、制备与性能[J].硅酸盐学报,2017,45(8):1043-1053.

[2] LOUNASVUORI MM, KELLY D, FOORD JS. Carbon black as low-cost alternative for electrochemical sensing of phenolic compounds[J]. *Carbon*, 2017.DOI: 10.1016/j.carbon.2017.12.020.

[3] DOUDA J, GONZÁLEZ VARGASCR, BASIUK EV, et al. Optical properties of amine-functionalized graphene oxide [J]. *Applied Nanoscience*, 2019,9(4):567-578.

[4] YANG H, BREMNER DH, TAO L, et al. Carboxymethyl chitosan-mediated synthesis of hyaluronic acid-targeted graphene oxide for cancer drug delivery[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2016, 135(1):72-78.

[5] 李波.叶酸介导的磁性纳米靶向药物载体的制备[D].太原:山西大学,2014.

[6] 徐宏杨,范敏敏,张志荣,等.氧化石墨烯PEG化后对L929细胞毒性的影响[J].华西药学期刊,2015,30(4):425-427.

[7] 沈俊海,张金敏,全微雷,等.新型磁性氧化石墨烯的制备及其载药性能[J].中国科学:化学,2016,46(8):800-809.

[8] KOOTI M, SEDEH AN, MOTAMEDI H, et al. Magnetic graphene oxide inlaid with silver nanoparticles as antibacterial and drug delivery composite[J]. *Appl Microbiol Biot*, 2018, 102(8):3607-3621.

[9] 刘鹏.高磁响应单分散 Fe_3O_4 磁性微球制备及相关性能研究[D].上海:东华大学,2014.

[10] 陈凯云,常佳丽,陈卫东.叶酸纳米给药系统抗肿瘤作用

研究进展[J].中南药学,2017,15(5):87-91.

[11] 张龙姣,张阳德,申玉璞,等.叶酸修饰的氧化石墨烯装载阿霉素的载药性能评价[J].材料导报,2014,28(6):59-62.

[12] 王慧.氧化石墨烯及其功能化改性材料富集水中重金属离子机理研究[D].长沙:湖南大学,2016.

[13] LI L, GAO F, JIANG W, et al. Folic acid-conjugated superparamagnetic iron oxide nanoparticles for tumor-targeting MR imaging[J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(5):1726-1733.

[14] CAO X, FENG F, WANG Y, et al. Folic acid-conjugated graphene oxide as a transporter of chemotherapeutic drug and siRNA for reversal of cancer drug resistance[J]. *J Nanopart Res*, 2013.DOI:10.1007/s11051-013-1965-y.

[15] 林帅,苟其宁,张雨,等. Fe_3O_4 空心球石墨烯复合吸波材料的制备及其性能[J].化学分析计量,2014,23(5):89-93.

[16] SUN R, ZHANG HB, YAO J, et al. In situ reduction of iron oxide with graphene for convenient synthesis of various graphene hybrids[J]. *Carbon*, 2016.DOI: 10.1016/j.carbon.2016.05.041.

[17] OUYANG K, ZHU C, ZHAO Y, et al. Adsorption of magnetically separable Fe_3O_4 /graphene oxide hybrids[J]. *Appl Surf Sci*, 2015, 355(15):562-569.

[18] 李艳坤,李怡,孙雨涵,等.泥浆絮凝试验中Zeta电位与絮凝现象、脱水能力的相关性探讨[J].水道港口,2016,37(2):187-192.

[19] LIU P, HUANG Y, ZHANG X. Superparamagnetic Fe_3O_4 nanoparticles on graphene polyaniline: synthesis, characterization and their excellent electromagnetic absorption properties[J]. *J Alloy Compd*, 2014.DOI: 10.1016/j.jallcom.2014.01.188.

[20] 林能明.全球抗肿瘤药研究新进展[J].中国药房,2010,21(14):1249-1253.

[21] 刘勋,顾艳丽,王瑛,等.介孔分子筛作为药物载体应用于缓/控释及靶向制剂的研究进展[J].中国药房,2017,28(34):4885-4890.

[22] 高君.磁性氧化石墨烯的制备及其作为药物载体的初步研究[D].郑州:郑州大学,2014:1-55.

[23] POURJAVADI A, SHAKERPOOR A, TEHRANI ZM, et al. Magnetic graphene oxide mesoporous silica hybrid nanoparticles with dendritic pH sensitive moieties coated by PEGylated alginate-co-poly (acrylic acid) for targeted and controlled drug delivery purposes[J]. *J Polym Res*, 2015, 22(8):156-169.

[24] 李方舟,俞燕娜,朱浩,等.介孔碳纳米粒的构建及化疗-光疗联合抗多药耐药肿瘤研究[J].中国药房,2017,28(22):3117-3120.

[25] 蓝善优,张达,刘小龙,等.肿瘤微环境响应的智能纳米载体在肿瘤光动力治疗中的应用[J].中国激光,2018,45(2):107-117.

(收稿日期:2019-04-09 修回日期:2019-06-26)

(编辑:邹丽娟)