

氧化石墨烯在生物医学领域方面应用的研究进展

杨心宇

苏州大学苏州医学院, 江苏苏州, 215123;

摘要: 氧化石墨烯凭借独特的二维结构、出色的理化性质及良好生物相容性, 在生物医学领域展现出广阔应用前景, 本文全面梳理氧化石墨烯在生物医学领域的研究进展, 分析其在药物递送、生物成像、疾病诊断、组织工程等方面的应用原理与成果, 探讨面临的挑战, 如生物安全性、大规模制备难题等, 并对未来发展趋势进行展望, 旨在为推动氧化石墨烯在生物医学领域的深入研究与实际应用提供参考。

关键词: 氧化石墨烯; 生物医学; 药物递送; 生物成像; 组织工程

DOI: 10. 69979/3029-2808. 25. 08. 046

引言

氧化石墨烯, 作为石墨烯的关键衍生物, 是一种由碳原子构成、单原子厚度的二维材料, 在维持石墨烯的高比表面积和良好的力学及电学特性的同时, 通过加入大量的含氧官能团, 例如羟基、羧基和环氧基等, 赋予了自身独特的亲水特性、可修饰性和生物活性, 这使得它在生物医学领域具有极大的应用前景。对氧化石墨烯在生物医学领域的深入研究, 对于解决医学上的问题和提高人类的健康状况具有深远的意义。

1 氧化石墨烯结构和性质

1.1 氧化石墨烯结构成分

氧化石墨烯 (Graphene Oxide, GO) 是石墨烯的重要衍生物, 其结构源于单层碳原子紧密堆积形成的蜂窝状晶格, 采用化学氧化法将大量的含氧官能团引入石墨烯平面中进行重构, 在空间结构上, GO 表现出典型的二维片层形貌, 其横向尺寸可以达到微米量级, 厚度仅为约 1 纳米, 最大理论比表面积达到 $2630 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$, 这一特殊的层状结构使它具有了优良的负载性能和界面活性。从原子层面上看, GO 的表面和边缘均分布有大量羟基 ($-\text{OH}$)、环氧基 ($-\text{O}-$)、羧基 ($-\text{COOH}$) 官能团, 平面区域多为环氧基和羟基包覆, 片层边缘则多为羧基和羰基。这些官能团在石墨烯中的出现打破了石墨烯本来共轭 π 键体系并破坏了石墨烯的电学性能, 但也显著增强了材料亲水性和化学活性^[1]。

在晶体结构方面, 与石墨烯相比 GO 晶格参数有了显著改变, X 射线衍射 (XRD) 分析显示, 其特征峰通常出现在 10° 左右 (对应层间距约 $0.8 - 1.2 \text{ nm}$), 远大于石墨烯的 $2\theta = 26.5^\circ$ (层间距 0.335 nm), 这归因于含氧官能团插入导致层间距离增大。通过高分辨

透射电子显微镜 (HRTEM) 的观察, 可以看到 GO 片层的表面呈现出褶皱和波纹的特征。这些微观的起伏不仅扩大了材料的比表面积, 还为其功能化修饰创造了更多的活性位置。另外, 在拉曼光谱分析中, D 峰与 G 峰的强度比 (ID/IG) 能够直观地展示 GO 的氧化水平, ID 峰的增加通常会导致缺陷和无序结构的增多。通过调控氧化工艺, 如选择不同氧化剂 (高锰酸钾和过氧化氢)、控制反应时间与温度, 能够精确调节 GO 的官能团种类与含量, 进而对其结构特性进行定制, 为生物医学的应用打下基础。

1.2 氧化石墨烯物理化学特性研究

氧化石墨烯的特殊结构为其提供了卓越的物理和化学属性, 这使得它在生物医学领域具有极大的应用前景。从物理特性上看, GO 二维片层结构赋予了它优异的力学性能, 其理论杨氏模量可达到 $0.25 - 1.25 \text{ TPa}$, 其断裂强度介于 $40 - 125 \text{ GPa}$ 之间, 这种出色的强度和柔韧性确保了在制作复合材料时能够显著提高基材的性能。同时, GO 具有良好的光学特性, 其片层对光的吸收遵循朗伯 - 比尔定律, 在紫外 - 可见光谱区域呈现宽吸收带, 且随着氧化程度增加, 吸收峰位置与强度发生规律性变化。另外, GO 在水性溶液中展现出优越的分散特性, 这得益于其表面的含氧官能团与水分子之间形成的氢键相互作用, 确保了其在液态环境中的稳定性, 这一特点为它在生物体系内的运输和功能实现带来方便。在化学属性方面, GO 表面的丰富官能团赋予了它极高的化学可修饰性。羧基可通过酯化、酰胺化反应与含氨基或羟基的生物分子 (如蛋白质、多肽) 共价偶联; 羟基可以通过硅烷化修饰或者接枝到聚合物中以提高材料生物相容性; 在碱性环境中, 环氧基能与亲核试剂进行开环作用, 从而实现功能化的改进。此外, GO 的 π

π - π 共轭体系使其可通过 π - π 堆积作用与芳香类化合物(例如,抗肿瘤药物、核酸适配体等)非共价结合,形成稳定的复合物。在氧化还原特性上,GO可通过化学还原(例如,用水合肼、抗坏血酸等)或热还原转变为还原氧化石墨烯(rGO),局部还原共轭结构和电学性能以及该氧化-还原可逆调控特性使得该材料在刺激响应型生物材料的设计方面有重要的应用价值。同时,GO在生理环境下的化学稳定性与降解机制也备受关注,研究表明其在强碱性或特定酶作用下会发生缓慢降解,为生物医学应用中安全性评价提供理论依据。

2 氧化石墨烯在生物医学领域方面应用的研究进展

2.1 靶向药物递送

氧化石墨烯因其独特的二维构造和物理化学特性,在药物靶向递送方面展示了显著的应用潜力,从理论角度分析,该物质具有巨大的比表面积,能够高效地承载药物,而其表面的丰富含氧官能团则有助于修饰各种目标分子,例如抗体、适配体和小分子配体等,使所述载药系统对肿瘤细胞或者病变组织具有靶向识别能力^[2]。

研究发现,在聚乙二醇(PEG)化的氧化石墨烯表面修饰转铁蛋白共价,可以使药物递送系统穿越血脑屏障,将抗癌药物阿霉素定向递送到脑胶质瘤的部位。体内实验表明,递送系统能有效地抑制肿瘤的生长并明显地延长荷瘤大鼠的生存时间。在以肝癌为靶标的又一领域,科研人员用氧化石墨烯负载多柔比星与高亲和力的肝癌细胞核酸适配体相连。试验结果表明:改性氧化石墨烯载药体系能够准确富集到肝癌细胞中,在减少正常细胞毒副作用的前提下,其杀伤肝癌细胞效率比未改性载药体系高几倍。这一靶向递送机制在增强药物疗效的同时也降低了非靶组织中的药物分布,减轻全身毒性,从而为精准治疗癌症及其他疾病开辟一条新途径。随着科学研究的不断深化,利用氧化石墨烯作为基础的靶向药物递送系统有潜力从实验室环境转向临床应用,从而为更广泛的患者群体带来积极的影响。

2.2 光-热-光动力治疗

在生物医学领域,氧化石墨烯的主要应用方向是光热和光动力治疗。光热治疗方面,氧化石墨烯表现出优异的光热转换特性,在近红外光辐照下,其能够有效地吸收光能将其转换为热能以提高周边局部温度,进而实现对肿瘤细胞或者病原体的杀灭。该过程是建立在光热效应的基础上的,是指材料在吸收光子的能量之后,电

子由基态向激发态转变,然后再经过非辐射弛豫的过程,以热能的方式释放出能量^[3]。

已有实验给荷瘤小鼠注射氧化石墨烯纳米片,在近红外光的照射下,瘤体处的温度很快升高到45℃或更高,瘤体细胞在高温的作用下出现凋亡现象,同时周围的正常组织没有明显的破坏。光动力疗法主要依赖于氧化石墨烯作为光敏剂的载体,当受到特定波长的光照射时,这些光敏剂会从基础状态转化为激发状态,并与其周围的氧气进行能量交换,生成强氧化性单线态氧损害肿瘤细胞DNA、蛋白质及细胞膜等生物大分子并诱导细胞凋亡。例如,在氧化石墨烯表面负载卟啉类的光敏剂后,所构建的光动力治疗系统在光线照射下对肿瘤细胞表现出了明显的杀伤作用。并且,氧化石墨烯还能通过 π - π 堆积等作用与抗癌药物结合,实现光热、光动力与化疗的协同治疗,进一步增强治疗效果,为癌症治疗提供了多元化、高效的策略。

2.3 生物传感检测

氧化石墨烯因其独有的电学、光学和表面特性,被视为构建高效生物传感器的首选材料,并在生物传感检测领域展现出卓越的性能,在电学传感方面,氧化石墨烯导电性能优异,生物分子与表面发生特异性作用结合时会导致氧化石墨烯的电阻等电学性能发生变化,通过探测这些电学信号变化就可以定量地探测生物分子。例如,在使用氧化石墨烯修饰的电极来检测DNA时,如果目标DNA与固定在氧化石墨烯表面的互补DNA探针发生杂交,那么电极表面的电荷分布将会发生变化,使得电阻可以测量地改变,其检测灵敏度能达到纳摩尔级别。

光学传感中氧化石墨烯可使荧光分子发生荧光淬灭,依据这一原理,可以设计出荧光共振能量转移(FRET)的生物传感器,荧光标记生物分子靠近氧化石墨烯时会淬灭荧光;并且在目标物存在时,特异性地结合荧光标记的生物分子,使得目标物与氧化石墨烯的表面分离,恢复荧光,通过探测荧光强度的改变来达到探测目标物目的。以癌胚抗原(CEA)这一肿瘤标志物为研究对象,将带有荧光标记的CEA抗体与氧化石墨烯进行混合。当加入CEA后,这些抗体与CEA结合,远离氧化石墨烯,从而实现荧光的恢复,从而达到快速灵敏地检测CEA,为早期诊断疾病提供强有力的技术支撑。

2.4 基因治疗的载体

基因治疗作为一种新的治疗方法,其目的在于通过导入正常基因或者修饰异常基因对疾病进行治疗,有效的基因载体对基因治疗至关重要。由于氧化石墨烯拥有

多种明显的优点,它已经成为一个具有巨大发展潜力的基因治疗载体。首先,这种物质具有较大的比表面积,能够承载大量的基因片段,无论是质粒 DNA、小干扰 RNA (siRNA) 还是微小 RNA (miRNA), 都可以通过静电作用、 $\pi-\pi$ 堆积等方式与氧化石墨烯结合, 研究发现, 氧化石墨烯可有效负载针对肿瘤相关基因的 siRNA, 通过表面修饰细胞穿透肽, 增强其进入肿瘤细胞的能力, 进入细胞后, 氧化石墨烯所负载的 siRNA 能够释放并特异性地干扰目标基因的表达, 抑制肿瘤细胞生长, 在针对神经退行性疾病的基因治疗研究中, 科研人员利用氧化石墨烯携带修复缺陷基因的 DNA 片段, 通过对氧化石墨烯进行靶向修饰, 使其能够跨越血脑屏障, 精准递送至病变的神经细胞。

2.5 抗菌和伤口修复

氧化石墨烯因其独有的物理和化学特性, 在抗菌和伤口修复方面表现出了明显的优越性。在抗菌机制上, 它尖锐的二维边缘结构会直接损伤细菌细胞膜并导致细胞内容物外泄; 表面富含含氧官能团可作用于细菌表面生物分子, 扰乱细菌代谢和繁殖。同时, 氧化石墨烯还可通过产生活性氧 (ROS), 诱导细菌氧化应激损伤, 抑制其生长, 在伤口修复的应用方面, 氧化石墨烯能够促进细胞黏附, 增殖和分化。研究表明在水凝胶敷料上掺杂氧化石墨烯可以加快成纤维细胞迁移和胶原蛋白分泌速度, 从而促进创面愈合。通过动物试验, 发现使用含有氧化石墨烯成分的敷料来处理伤口, 不仅愈合速度比传统敷料快了超过 30%, 而且新生成的组织结构更为完善, 功能也更为全面。另外氧化石墨烯还有一定抗炎特性, 能够缓解伤口处炎症反应并营造良好的组织修复环境。通过联合抗菌肽, 生长因子和其他生物活性物质, 氧化石墨烯基复合敷料可进一步提高抗菌和促修复性能, 并在慢性伤口和烧伤创面的治疗方面显示出了极大的潜能。

2.6 肿瘤微环境调控

肿瘤微环境 (TME) 构成了肿瘤细胞增长、繁殖和迁移的关键基石, 而氧化石墨烯在调节肿瘤微环境的过程中展现出了其不可替代的功能, 一方面, 氧化石墨烯可以通过光热效应提高肿瘤部位的温度, 损伤肿瘤细胞外基质成分并改变肿瘤微环境物理结构, 使得原本紧密的肿瘤组织松散并促进药物渗透。同时高温也可活化肿瘤细胞应激反应和提高肿瘤细胞对化疗药物敏感性, 另

一方面, 氧化石墨烯可以负载有关生物活性分子来调控肿瘤微环境生化特性。举例来说, 将具有中和肿瘤微环境中酸性物质能力的碱性物质附着在氧化石墨烯的表面, 有助于改善肿瘤区域的酸性环境, 并有效抑制肿瘤细胞的侵入和转移能力; 通过加载免疫调节因子激活体内抗肿瘤免疫反应、重建肿瘤免疫微环境、提高免疫细胞杀伤肿瘤细胞能力。另外, 氧化石墨烯能够干扰肿瘤血管形成相关信号通路、抑制肿瘤血管初生、阻断肿瘤营养供应、实现肿瘤生长抑制。这些建立在氧化石墨烯基础上的肿瘤微环境调节策略, 为肿瘤的综合治疗开辟了新的方向和手段, 氧化石墨烯还能吸附肿瘤微环境中的细胞因子和趋化因子, 阻断肿瘤细胞和基质细胞之间的交流, 抑制促癌信号传导。从纳米尺度上看, 它的片层结构可以穿透肿瘤组织间隙、靶向递送基因干扰物质、沉默和肿瘤微环境重塑等相关关键基因。临床前研究证实结合光热治疗和微环境调控的氧化石墨烯体系能明显降低肿瘤复发率。今后随着肿瘤微环境作用机理的进一步解析和智能响应材料的设计, 氧化石墨烯可望在肿瘤微环境中进行动态和精准的调控, 促进肿瘤治疗由单一干预转向多维度协同的治疗模式。

3 结束语

综上所述, 氧化石墨烯在生物医学领域已经取得了许多引人注目的研究成果, 在药物递送、生物成像、疾病诊断和组织工程等方面展示了其独特的优势和巨大的潜力。但其规模化应用还面临着制备工艺、生物安全性和体内代谢机制的挑战。未来随着多学科的深度交叉与融合, 氧化石墨烯可望通过优化其制备工艺、阐明其生物安全性和探究其体内代谢规律等, 在生物医学领域获得更加准确的研究与个性化的诊疗应用, 推动生物医学的不断发展变化, 也为人类健康问题的解决提供一种全新而有效的方法和战略。

参考文献

- [1] 张园园, 杨宁文, 何星. 氧化石墨烯的表面处理及其在生物医学领域的应用[J]. 有色金属材料与工程, 2022, 43(02): 51-60.
- [2] 高达. 缺陷石墨烯与核酸分子相互作用的分子动力学模拟研究[D]. 山东大学: 2022.
- [3] 郭雪洁, 顾天津, 杨昊澄, 王亚雄, 陈功, 崔立强. 氧化石墨烯基抗菌复合材料的研究进展[J]. 当代化工研究, 2025(04): 34-36.