

• 药剂与工艺 •

氧化石墨烯对多烯紫杉醇的高效装载和缓释性能及其经皮给药的渗透性研究

申玉坤^{1,2}, 申玉璞¹, 潘一峰², 石春花^{1*}

1. 长治医学院, 山西 长治 046000

2. 中南大学湘雅医学院 卫生部纳米生物技术重点实验室, 湖南 长沙 410008

摘要: 目的 合成新型的功能性氧化石墨烯-β-环糊精/多烯紫杉醇包合物(GO-DEX-β-CD/DOC)和四氧化三铁/氧化石墨烯-萘磺酸钠/多烯紫杉醇包合物(Fe₃O₄/GO-Na/DOC), 并研究其对多烯紫杉醇(docetaxel, DOC)的装载、释放和经皮给药的渗透性能。方法 以HPLC法测定DOC含量, 并对制剂的高效装载和缓释性能进行研究, 以离心法测定GO-DEX-β-CD/DOC和Fe₃O₄/GO-Na/DOC的包封率及载药率。将含药载体应用于离体和在体雌鼠皮肤, 研究GO-DEX-β-CD/DOC和Fe₃O₄/GO-Na/DOC经雌鼠皮肤给药的渗透性。结果 Fe₃O₄/GO-Na/DOC的包封率和载药率更高, 其释放具有较好的缓释性, 经皮给药的渗透性能更好。结果显示, 应用Fe₃O₄/GO-Na/DOC后90 h累积渗透量是(22.512±0.715) μg, 15 min时皮肤内DOC浓度达峰值。给药5 h后, 雌鼠血液中检测出DOC质量浓度达到(76.886±1.232) μg/mL。结论 Fe₃O₄/GO-Na/DOC制备工艺可行, 其缓释性及透皮效果更好, 具有广阔应用前景。

关键词: 多烯紫杉醇; 四氧化三铁/氧化石墨烯-萘磺酸钠/多烯紫杉醇包合物; 功能性氧化石墨烯-β-环糊精/多烯紫杉醇包合物; 经皮给药; 缓释

中图分类号: R283.6

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2019)12-2830-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.12.013

Studies on high-efficiency loading, sustained-release and permeability as transdermal delivery of graphene oxide to docetaxel composites

SHEN Yu-kun^{1,2}, SHEN Yu-pu¹, PAN Yi-feng², SHI Chun-hua¹

1. Changzhi Medical College, Changzhi 046000, China

2. Key Laboratory of Nanobiological Technology, Ministry of Health, Xiangya Medical College, Central South University, Changsha 410008, China

Abstract: Objective To synthesize the new-type GO-DEX-β-CD/DOC and Fe₃O₄/GO-Na/DOC inclusion compound, and study its high-efficiency loading, sustained-release and permeability as transdermal delivery for docetaxel (DOC) composites. **Methods** The concentration of DOC was determined by high efficiency liquid chromatography. The high-efficiency loading, sustained-release and permeability as transdermal delivery of GO-DEX-β-CD/DOC and Fe₃O₄/GO-Na/DOC were studied, and the encapsulation efficiency and drug loading of them were determined by centrifugation. The GO-DEX-β-CD/DOC and Fe₃O₄/GO-Na/DOC were applied onto the female mice skin *in vitro* and *in vivo* to develop the permeability of them. **Results** The encapsulation efficiency and drug loading of Fe₃O₄/GO-Na/DOC were higher than GO-DEX-β-CD/DOC, and its slow release property and permeability as transdermal delivery were better. The results showed that the accumulation permeation amount was (22.512 ± 0.715) μg after Fe₃O₄/GO-Na/DOC being applied over 90 h, DOC concentration in skin reached a peak at 15 min by the application of Fe₃O₄/GO-Na/DOC. After 5 h of administration, DOC concentration in the blood of female mice reached (76.886 ± 1.232) μg/mL. **Conclusion** The preparation techniques of Fe₃O₄/GO-Na/DOC was feasible with better sustained release and transdermal effect, which had a promising application prospect.

收稿日期: 2019-01-08

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81302075); 长治医学院科研启动基金项目(QDZ201629); 长治医学院博士启动基金资助项目(BS15015)

作者简介: 申玉坤, 女, 硕士研究生, 副教授, 主要从事工程纳米生物技术研究。Tel: 15835556999 E-mail: 1875724864@qq.com

*通信作者 石春花, 副教授。Tel: 18735590472 E-mail: shi-chunhua@163.com

Key words: docetaxel; $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{GO-Na}/\text{DOC}$ inclusion compound; $\text{GO-DEX-}\beta\text{-CD}/\text{DOC}$ inclusion compound; transdermal delivery; sustained-release

乳腺癌发病率呈逐年上升趋势,已成为威胁女性健康的最大杀手。多烯紫杉醇(docetaxel, DOC)是乳腺癌治疗的主要药品之一,是其现有药物中治疗转移乳腺癌的最有效化疗药物之一^[1-2]。但用药可引起恶心、呕吐、腹泻、脱发、乏力、黏膜炎、关节痛、肌肉痛、低血压等许多不良反应。功能性氧化石墨烯纳米粒作为新型的给药系统,具有良好的生物相容性、高载药性、靶向性及缓释控释特性^[3-8]。对功能性氧化石墨烯纳米药物载体通过配体受体的特异性结合,将功能性氧化石墨烯对 DOC 进行搭载,利用其靶向性、缓释性等优点可以将药物递送到病灶部位,能够达到实现靶向给药,增加局部药物浓度,提高药物疗效,减轻毒副作用的目的^[9-11]。

本课题组前期已经制备出石墨烯载体材料功能性氧化石墨烯- β -环糊精($\text{GO-DEX-}\beta\text{-CD}$)复合物和萘磺酸钠修饰的石墨烯基 Fe_3O_4 复合物($\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{GO-Na}$),并且研究发现这2种复合物的稳定性、载药性、安全性等性能良好,同时对这2种复合物进行了质量评价,结果显示处方工艺及方法重现性均符合分析要求,可以作为有效的载体材料。所以本研究将这2种复合物分别对药物 DOC 进行搭载,制备功能性氧化石墨烯- β -环糊精/多烯紫杉醇($\text{GO-DEX-}\beta\text{-CD}/\text{DOC}$)和萘磺酸钠修饰的石墨烯基 Fe_3O_4 /多烯紫杉醇($\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{GO-Na}/\text{DOC}$)包合物,对所制得的2种包合物的包封率、载药率和缓释性能进行研究并进行比较,通过对离体和在体鼠皮的渗透实验,研究所制得包合物通过皮肤的渗透性能,旨在通过经皮给药,避免因注射而导致的全身的药物不良反应。此项研究目前国内外还鲜有报道。经皮给药系统具有比其他剂型更加安全、有效、稳定和患者依从性好等优点,具有广阔的应用前景。

1 仪器与材料

DGG-9003 型电热恒温鼓风干燥箱,上海森信实验仪器有限公司;DF-101SZ 型数显转速集热式磁力搅拌器,上海予申仪器有限公司;KQ-400KDB 台式高功率数控超声波清洗器,上海书培实验设备有限公司;Sigma 超速冷冻离心机,德国 Sigma 公司;Franz 扩散池,长沙市悦明化玻器械贸易有限公司;P680A 型高效液相色谱仪,美国戴安公司。

石墨粉,国药集团化学试剂有限公司,为化学纯;DOC,批号 160308,质量分数 $\geq 99\%$,上海纽

伦生物医药科技公司; $\text{GO-DEX-}\beta\text{-CD}$ 复合物、 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{GO-Na}$,实验室自制;其余试剂均为分析纯。

昆明种雌鼠,体质量 18~22 g,中南大学湘雅医学院动物中心,动物合格证编号 WK0504-0048,许可证号 SYXK(湘)2016-0011。

2 方法与结果

2.1 $\text{GO-DEX-}\beta\text{-CD}/\text{DOC}$ 和 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{GO-Na}/\text{DOC}$ 包合物的制备

2.1.1 $\text{GO-DEX-}\beta\text{-CD}/\text{DOC}$ 的制备 按本课题组报道的方法制备 $\text{GO-DEX-}\beta\text{-CD}$ 复合物^[12]。取 $\text{GO-DEX-}\beta\text{-CD}$ 7 mL、DOC 50 mg,加入 0.9% NaCl 稀释液 3 mL,进行超声(功率 400 W,频率 40 kHz),30 min 后取出,持续搅拌 1 h,调节 pH 值至 6 以下,制备得到质量浓度为 5 mg/mL 的 $\text{GO-DEX-}\beta\text{-CD}/\text{DOC}$ 包合物,置于 4 °C 冰箱内备用。

2.1.2 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{GO-Na}/\text{DOC}$ 包合物的制备 按本课题组报道的方法制备 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{GO-Na}$ ^[13]。取 DOC 50 mg 和制备好的 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{GO-Na}$ 粉末 0.05 g,加入磷酸盐缓冲液(pH 7.4) 10 mL,超声 30 min 并持续搅拌 1 h,制备得到 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{GO-Na}/\text{DOC}$ 包合物(质量浓度为 5 mg/mL),置于 4 °C 冰箱内备用。分别对 $\text{GO-DEX-}\beta\text{-CD}/\text{DOC}$ 和 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{GO-Na}/\text{DOC}$ 包合物的表面进行真空喷金,其电子扫描显微镜图片见图 1。

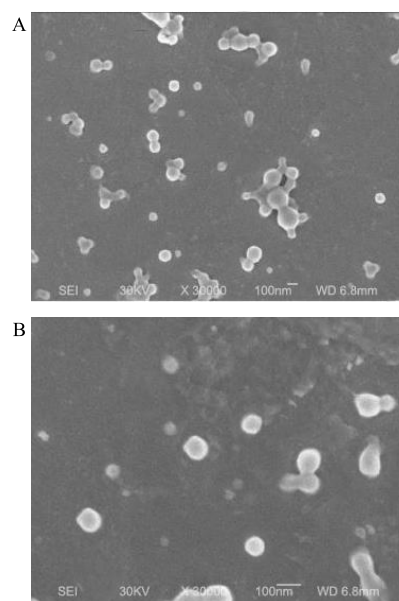


图1 $\text{GO-DEX-}\beta\text{-CD}/\text{DOC}$ (A) 和 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{GO-Na}/\text{DOC}$ (B) 包合物的电子扫描显微镜图

Fig. 1 SEM of $\text{GO-DEX-}\beta\text{-CD}/\text{DOC}$ (A) and $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{GO-Na}/\text{DOC}$ (B) inclusion compounds

2.2 DOC 测定方法

采用 HPLC 法测定 DOC, 以 BDS C₁₈ 柱 (200 mm×4.6 mm, 5 μm) 为色谱柱, 流动相为磷酸氢二钠-磷酸二氢钠-氯化钠 (4:1:4), 体积流量 0.8 mL/min, 检测波长为 280 nm, 柱温 35 °C, 进样量 20 μL。分别取 GO-DEX-β-CD、Fe₃O₄/GO-Na 药物载体和 GO-DEX-β-CD/DOC、Fe₃O₄/GO-Na/DOC 包合物各 0.5 mL, 并加双蒸水稀释定容至 100 mL, 然后各取 20 μL 稀释后的溶液进样, 记录色谱图, 辅料对药物的测定无干扰。

精确称取 DOC 适量, 加入双蒸水稀释制成质量浓度分别为 10、20、40、60、80、100 μg/mL 的对照品溶液, 各进样 20 μL, 测定各溶液峰面积 (*A*)。以 *A* 对质量浓度 (*C*) 进行线性回归, 回归方程为 $C = 29.801 A + 0.458$, $r = 0.999 4$, DOC 质量浓度线性范围为 10~100 μg/mL。

2.3 包封率、载药率及累积释放率的测定

2.3.1 包封率和载药率^[14-16]的测定 分别取上述制得的 GO-DEX-β-CD/DOC 和 Fe₃O₄/GO-Na/DOC 各 1.5 mL, (分别含 DOC 7.5 mg、氧化石墨烯 3.25 mg), 置于离心管中离心 (4 °C, 18 000×*g*), 1 h 后取上清液, 用 PBS (pH 7.4) 稀释 10 倍, 测定, 标准曲线法计算药物质量浓度。计算得 GO-DEX-β-CD/DOC 的包封率为 (79.80±1.01)% ($n=3$), 载药率为 (50.15±1.22)% ($n=3$); Fe₃O₄/GO-Na/DOC 的包封率为 (82.10±1.15)% ($n=3$), 载药率为 (52.30±1.81)% ($n=3$)。

$$\text{包封率} = (\rho_0 V_0 - \rho_1 V_1) / \rho_0 V_0$$

$$\text{载药率} = (\rho_0 V_0 - \rho_1 V_1) / m_1$$

ρ_0 为包合物中 DOC 的质量浓度, V_0 为药物载体中加入的 DOC 的体积, ρ_1 为上清液中 DOC 的质量浓度, V_1 为上清液中 DOC 的体积, m_1 为含药载体的总质量

2.3.2 累积释放率测定 按“2.3.1”项下方法离心后取下层物质, 放入电热恒温鼓风干燥箱中干燥 12 h (40 °C 条件下), 取出后将其分散在 10 mL 的 PBS (pH 7.4) 中并置于透析袋 (相对分子质量 100~500) 中密封, 随后将透析袋置于内含 90 mL PBS 的释放瓶中, 恒温振荡器中振荡 (37 °C 条件下), 从而使其进行药物释放。同样时间间隔内取样 5 mL, 高效液相色谱仪测定峰面积, 与此同时补充加入同样温度和体积的 PBS。把所测得峰面积值代入 DOC 回归方程, 计算出 t_i 时刻取样样品中 DOC 的质量浓度 (C_{ti}), 按公式计算 t_i 时刻的累积释放率。累积释放

率实验各做 3 次, 分别研究 GO-DEX-β-CD/DOC 包合物和 Fe₃O₄/GO-Na/DOC 包合物的药物释放情况。

$$\text{累积释放率} = (C_{ti} V + \sum C_{ti} V_{ti}) / (C_0 V_0 - C_1 V_1)$$

C_0 为最初加入 DOC 的质量浓度, V_0 为最初加入 DOC 的体积, V 为 PBS 的体积, C_1 为离心后上清液中 DOC 的质量浓度, C_{ti} 为 t_i 时刻取样样品中 DOC 的质量浓度, V_{ti} 为 t_i 时刻所取样品的体积

按照公式计算 GO-DEX-β-CD/DOC 组和 Fe₃O₄/GO-Na/DOC 的累积释放率, 累积释放曲线如图 2 所示。从图 2 中可观察到, 90 h 内 DOC 药物持续释放, 缓释性良好。最初的 10 h 内 2 条曲线基本重合并均急剧增加, 完成了药物的突释, 保证了初期药物释放的质量浓度和药效。之后 2 条曲线逐渐分开, GO-DEX-β-CD/DOC 的累积释放率为 (75.10±1.31)% ($n=3$), Fe₃O₄/GO-Na/DOC 的累积释放率为 (82.60±1.09)% ($n=3$)。以上结果说明 2 种包合物均具有较好的缓释功能, 并且 Fe₃O₄/GO-Na/DOC 比 GO-DEX-β-CD/DOC 的累积释放率更高, 能够用作有效的药物传输系统, 符合临床需要^[17]。

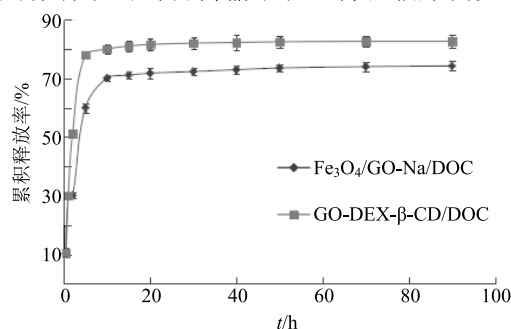


图 2 GO-DEX-β-CD/DOC 和 Fe₃O₄/GO-Na/DOC 的累积释放率曲线

Fig. 2 Cumulative release rate curves for GO-DEX-β-CD/DOC and Fe₃O₄/GO-Na/DOC

2.4 离体皮肤渗透实验

取 2 组自制的 Franz 扩散池, 接受室内注满 PBS 溶液 (接受室的容积为 22 mL, 有效扩散面积为 3.14 cm²)。取 2 组雌鼠各 3 只, 剃毛饲养 1 日后处死, 取其一定大小的除去皮下组织后的胸部皮肤, 用生理盐水冲洗后将其固定于 Franz 扩散池上 (角质层朝向供给室, 真皮层朝向接受室)。往第 1 组 Franz 扩散池的供给室内各注入 GO-DEX-β-CD/DOC 1 mL (质量浓度为 5 mg/mL), 第 2 组 Franz 扩散池的供给室内各注入同样质量浓度和体积的 Fe₃O₄/GO-Na/DOC, 随后密封供给室。开启扩散池装置, 磁力搅拌速度调至 300 r/min, 水浴温度调至 37 °C。

在 0.5、1、2、5、10、15、20、30、40、50、70、90 h 各时间点分别取样 0.5 mL，同时补充等体积的 PBS 溶液。用 0.45 μm 的滤膜对取样样品进行滤过，进样，HPLC 法求 DOC 质量浓度，按照公式计算累积渗透量，渗透曲线如图 3 所示，GO-DEX- β -CD/DOC 90 h 累积渗透量为 $(20.125 \pm 0.701) \mu\text{g}$ ($n=3$)， $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{GO-Na}/\text{DOC}$ 90 h 累积渗透量为 $(22.512 \pm 0.715) \mu\text{g}$ ($n=3$)， $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{GO-Na}/\text{DOC}$ 比 GO-DEX- β -CD/DOC 经皮渗透的效果更好。

$$c_{\text{校}} = c_n + V_0/V \sum_{i=1}^{n-1} c_i$$

$$Q_{\text{累积}} = c_{\text{校}} V_0$$

$c_{\text{校}}$ 为第 n 点的校正质量浓度， c_n 为第 n 点的实测质量浓度， V_0 为取样体积， V 为接受室容积， $\sum c_i$ 为该取样点前测定质量浓度之和， $Q_{\text{累积}}$ 为 DOC 的累积渗透量

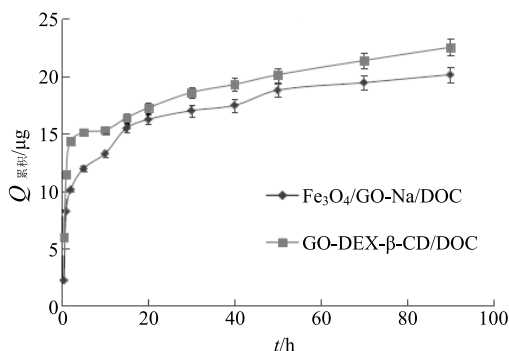


图 3 GO-DEX- β -CD/DOC 和 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{GO-Na}/\text{DOC}$ 的累积渗透量曲线

Fig. 3 Cumulative permeability curves for GO-DEX- β -CD/DOC and $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{GO-Na}/\text{DOC}$

2.5 在体雌鼠皮肤渗透实验

2.5.1 皮肤中药物的提取和测定 取 60 只雌鼠分 2 组，剃除其胸部毛并用温水清洗干净，静养 1 d 后分别搽抹 GO-DEX- β -CD/DOC 和 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{GO-Na}/\text{DOC}$ 于雌鼠胸部至分散均匀（搽抹面积为 1.00 cm^2 ），维持非封闭状态，分别在 2、5、10、15、20、30、60、80、100、150、200、300、500 min 各时间点分别取 3 只雌鼠处死并取皮。将皮肤剪碎后置于匀浆器中，加入 10% 高氯酸 500 μL 及双蒸水 5 mL，将皮肤研磨成浆，之后加入离心管中 1 000 $\times g$ 离心 15 min，上清液过滤后取 20 μL 进样，HPLC 法计算皮肤中药物的质量浓度。

雌鼠给药后，在不同的时间点提取样品溶液后按“2.2”项下方法计算皮肤中药物的质量浓度，结果见图 4。经过测定，在 30 min 时 GO-DEX- β -CD/

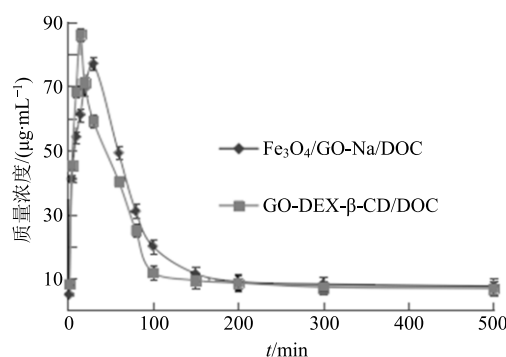


图 4 皮肤中 GO-DEX- β -CD/DOC 和 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{GO-Na}/\text{DOC}$ 组的药物浓度曲线 ($n=3$)

Fig. 4 Drug concentration curves of GO-DEX- β -CD/DOC and $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{GO-Na}/\text{DOC}$ in skin ($n=3$)

DOC 药物质量浓度达峰值，而 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{GO-Na}/\text{DOC}$ 15 min 时皮肤内药物浓度就达到峰值，明显提前于 GO-DEX- β -CD/DOC，说明 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{GO-Na}/\text{DOC}$ 包含物透过雌鼠角质层的速度更快，透皮效果更好。另外，由图 4 可以看出，2 种包含物在雌鼠皮肤中的药物浓度在短时间内开始下降，说明药物可能已经进入血液循环，这为进一步的临床应用提供了良好的实验依据。

2.5.2 血液中药物的提取和测定 在“2.5.1”项条件下，GO-DEX- β -CD/DOC 组和 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{GO-Na}/\text{DOC}$ 组在 0.25、0.5、0.75、1、2、5、10、15、20、30、40、50、70、90、120 h 各时间点分别取 3 只雌鼠摘眼球取其全血 300 μL ，而后加入 10% 高氯酸 150 μL ，旋涡 5 min 后 1 000 $\times g$ 离心 15 min，分别取上清液进样，按“2.2”项下方法计算血液中药物的质量浓度，观察 2 组 DOC 的渗透情况。

雌鼠给药后，在不同的时间点，提取样品溶液后用 HPLC 法计算血液中药物的质量浓度。其结果见图 5。由图 5 可以看出在不同的时间点，血液里均检测出了药物，说明药物已经成功穿透皮肤，进入了血液循环。在给药 5 h 后，GO-DEX- β -CD/DOC 组的药物浓度达到了 $(72.225 \pm 0.523) \mu\text{g}/\text{mL}$ ($n=3$)，而 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{GO-Na}/\text{DOC}$ 组达到了 $(76.886 \pm 1.232) \mu\text{g}/\text{mL}$ ($n=3$)，高于 GO-DEX- β -CD/DOC 组，和前面结论相一致。另外，从图 5 还可以看出， $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{GO-Na}/\text{DOC}$ 组药物浓度降低的速度明显低于 GO-DEX- β -CD/DOC 组，说明其缓释性更好。

以上实验中， $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{GO-Na}/\text{DOC}$ 组的缓释性，经雌鼠皮肤的渗透性均好于 GO-DEX- β -CD/DOC 组，这是因为 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{GO-Na}/\text{DOC}$ 组中 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{GO-Na}$ 里

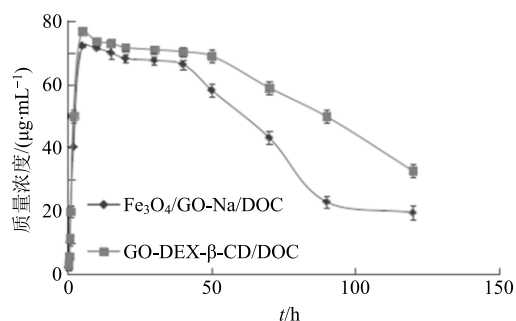


图5 血液中 GO-DEX-β-CD/DOC 和 Fe₃O₄/GO-Na/DOC 的药物浓度曲线 ($n=3$)

Fig. 5 Drug concentration curves of GO-DEX-β-CD/DOC and Fe₃O₄/GO-Na/DOC in blood ($n=3$)

加入了 Fe₃O₄ 后产生了磁性构成了磁靶向给药系统,在体外磁场引导下经血管并穿越间质达到所定位肿瘤靶区,这为肿瘤的靶向治疗提供了一个新的途径,具有重要的科学意义和应用价值^[18-19]。

3 讨论

本实验制备得到 GO-DEX-β-CD/DOC 和 Fe₃O₄/GO-Na/DOC 的包合物,利用电子扫描显微镜观察其表面形态,可以看出 2 种包合物表面均较光滑,为均匀球形结构,分散性良好。

本实验对比研究了药物载体 GO-DEX-β-CD 和 Fe₃O₄/GO-Na 搭载抗肿瘤药物 DOC 时其载药性能,药物释放情况以及其对在体和离体雌鼠皮肤的渗透性能,研究发现 Fe₃O₄/GO-Na 对 DOC 的载药率更高,缓释性更强,对雌鼠皮肤的渗透性能更好,可以进行经皮给药,避免注射带来的一系列不良反应,具有广阔的应用前景。

参考文献

- [1] Rischin D, Boyer M, Smith J, *et al.* A phase I trial of docetaxel and gemcitabine in patients with advanced cancer [J]. *Ann Oncol*, 2000, 11: 421-426.
- [2] 王 婷, 赵燕娜, 王向涛, 等. 新型树状大分子-多烯紫杉醇纳米粒的制备、表征及体外细胞毒作用 [J]. *药物评价研究*, 2016, 39(5): 741-746.
- [3] Xu C, Wu X, Zhu J, *et al.* Synthesis of amphiphilic graphite oxide [J]. *Carbon*, 2008, 46(2): 386-389.
- [4] Tian B, Wang C, Zhang S, *et al.* Photothermally enhanced photodynamic therapy delivered by nano-graphene oxide [J]. *ACS Nano*, 2011, 5(9): 7000-7009.
- [5] Yang K, Wan J, Zhang S, *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*, 2011, 33(7): 2206-2214.

- [6] Zhang S, Yang K, Liu Z. Carbon nanotubes for *in vivo* cancer nanotechnology [J]. *Science China*, 2010, 53(11): 2217-2225.
- [7] Raso E M G, Cortes M E, Sinisterra R D, *et al.* A new controlled release system of chlorhexidine and chlorhexidine: βcd inclusion compounds based on porous silica [J]. *J Incl Phenom Macrocycl Chem*, 2010, 67(1/2): 159-168.
- [8] 俞文英, 马建琦, 方 杰, 等. 冬凌草甲素聚乙二醇功能化氧化石墨烯纳米粒的制备及抗结肠癌实验研究 [J]. *中草药*, 2017, 48(19): 3954-3960.
- [9] Liu Z, Robinson J T, Sun X M, *et al.* PEGylated nano-graphene oxide for delivery of water-insoluble cancer drugs [J]. *J Am Chem Soc*, 2008, 130(33): 10876-10882.
- [10] Zhang K, Ang B T, Zhang L L, *et al.* Pyrolyzed graphene oxide/resorcinol-formaldehyde resin composites as high-performance supercapacitor electrodes [J]. *J Mater Chem*, 2011, 21(8): 2663-2670.
- [11] Wilson R, Spiller D G, Beckett A, *et al.* Highly stable dextran-coated quantum dots for biomolecular detection and cellular imaging [J]. *Chem Mater*, 2010, 22(23): 6361-6369.
- [12] 申玉坤, 申玉璞, 张龙娇, 等. 功能性氧化石墨烯-β-环糊精/利多卡因包合物的制备及其质量评价 [J]. *药物分析杂志*, 2014, 34(10): 1812-1816.
- [13] 申玉坤, 龚连生, 申玉璞, 等. 羧基磺酸钠修饰的石墨烯基 Fe₃O₄ 复合材料的制备与载药性能评价 [J]. *中国医院药学杂志*, 2015, 35(13): 1168-1172.
- [14] 徐兴英, 程江峰, 单 妍, 等. 氧化石墨烯的制备及其对盐酸多柔比星的高效装载和缓释性能 [J]. *青岛科技大学学报*, 2011, 32(5): 472-477.
- [15] Zhang L M, Xia J G, Zhao Q H, *et al.* Functional graphene oxide as a nanocarrier for controlled loading and targeted delivery of mixed anticancer drugs [J]. *Small*, 2010, 6(4): 537-544.
- [16] 石可瑜, 李朝兴, 何炳林. 磁导向阿霉素-羧甲基葡聚糖磁性毫微粒的研究 [J]. *生物医学工程学杂志*, 2000, 17(1): 21-24.
- [17] Sun X M, Liu Z, Dai H J, *et al.* Nano-graphene oxide for cellular imaging and drug delivery [J]. *Nano Res*, 2008, 1(3): 203-212.
- [18] Ogiue-Ikeda M, Sato Y, Ueno S. A new method to destruct targeted cells using magnetizable beads and Pulsed magnetic force [J]. *IEEE T Nanobiosci*, 2003, 2(4): 262-265.
- [19] 董 良, 李海金. 乳腺癌新型分子靶向药物治疗研究进展 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2013, 32(5): 335-342.