doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.11.031
View this article at: https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.11.031

石墨烯及其衍生物在肿瘤中的应用

吴素清 综述 温朝辉 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科脑超声室，哈尔滨 150001)

[摘 要] 石墨烯及其衍生物具有良好的光学吸收性，独特的结构和电子特性及高光热转换效率等特性，成为生物医学应用领域的候选者，尤其在肿瘤中的应用十分广泛。本研究主要对石墨烯及其衍生物在肿瘤光热治疗(photothermal therapy，PTT)和光声成像(photoacoustic imaging，PAI)中的诊断与治疗方面的应用进展进行综述，为开发新型生物石墨烯材料提供参考，对肿瘤的治疗与诊断提供方向。

[关键词] 石墨烯；光热治疗；光声成像；肿瘤

Application of graphene and its derivatives in tumor

WU Suqing, WEN Zhaohui

(Brain Ultrasound Room, Department of Neurology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract Graphene and its derivatives have good optical absorbability, unique structure, electronic properties and high photothermal conversion efficiency, which makes it a potential candidate in biomedical applications, and are widely used in tumor. This study reviews the application of graphene and its derivatives in the diagnosis and treatment of tumor photothermal therapy (PTT) and photoacoustic imaging (PAI), and provides research value for the development of new biological graphene materials and a direction for tumor treatment and diagnosis.

Keywords graphene; photothermal therapy; photoacoustic imaging; tumors

肿瘤是严重危害人类健康的疾病之一，治疗方法比较复杂，同时给患者身心带来严重的创伤，人们正在往新型肿瘤治疗方式转变。医学纳米材料在肿瘤的诊断与治疗中吸引了人们的注意，尤其是石墨烯。石墨烯及其衍生物具有低毒性、独特的机械、电学性质和优异的柔韧性，被广泛应用于生物医学[1]，且与碳纳米管(carbon nanotube，CNT)相比，氧化石墨烯(graphene oxide，GO)在近红外(near infrared，NIR)区域可以通过等离子体光热效应将激光能量转化为热能[2]，可用于杀伤肿瘤细胞，优异的光吸收和光热转换性能，与其他材料联合作用，实现生物成像[3]，从而在抗癌的光热治疗(photothermal therapy，PTT)和光声成像(photoacoustic imaging，PAI)领域成为

收稿日期 (Date of reception)：2020–09–24
通信作者 (Corresponding author)：温朝辉，Email: wenzhaohui1968@163.com
基金项目 (Foundation item)：国家自然科学基金 (51272058，51873052)；哈尔滨医科大学科研和实践创新项目基金 (YJSSJCX2019-22HYD)。
This work was the National Natural Science Foundation (51272058 and 51873052) and the Harbin Medical University Scientific Research and Practice Innovation Project Fund (YJSSJCX2019-22HYD), China.

一种有前途的生物医学材料[4]。此文章主要综述了石墨烯及衍生物在肿瘤治疗与诊断中的应用，尤其在PTT和PAI。

1 石墨烯及衍生物的性质

1.1 基本性质

石墨烯是目前最坚固和最薄的材料，由厚度<10 nm的薄片组成，而这些薄片由蜂窝状结构sp2杂化碳原子组成[5]。石墨烯具有高导热性，高比表面积，容量比铜高100万倍及强大的机械强度(1 100 GPa)[6-7]等优异的电化学性能。石墨烯的衍生物主要是还原氧化石墨烯(reduced graphene oxide，rGO)和GO。GO是石墨强酸氧化的产物，具有各种官能团(羧基、羟基和环氧基等)，因此易于表面修饰或改善本身的性质。rGO通过还原GO合成，与原始石墨烯结构相似，可以通过还原反应进行表面缺陷和含氧基团的改性[8]。此外，在NIR激光下，石墨烯及其衍生物优异的光学吸收性、高光热转化效率等特性增加了石墨烯材料在生物医学各个领域的应用[9]。

1.2 生物相容性

良好的生物相容性是材料应用于细胞、组织或人体而不产生有害影响的特性。石墨烯及其衍生物独特的表面特性，使生物相容性得到了改善[10]。Thickett等[11]用GO与聚乳酸-羟基乙酸共聚物[poly(lactic-co-glycolic acid)，PLGA]合成GO-PLGA复合物，通过细胞毒性实验证明该材料不会对细胞产生毒性，而且在没有外源性生长因子的情况下，GO-PLGA材料对人胚胎软骨细胞向成骨分化的促进作用大于单纯PLGA。包裹在GO和rGO中的锶颗粒，其离子的释放比单独使用GO、rGO或锶离子能更好地促进细胞增殖和成骨分化[12]。Kim等[13]将GO被覆于玻璃表面，然后种植C3H10T1/2细胞(鼠类间充质干细胞)，结果表明 C3H10T1/2细胞的黏附和成骨分化明显增强。艾雪峰等[14]采用自制的静电纺丝装置制备石墨烯-聚-L-丙交酯-己内酯/明胶复合纳米材料，采用CCK-8(cell counting Kit-8)实验评价其生物相容性，结果表明经支架处理的细胞活力良好，另外石墨烯可以减轻细胞的炎症反应。以上说明石墨烯及其衍生物的生物相容性较好，可用做生物纳米材料应用于医学临床研究。

1.3 生物毒性

材料的生物毒性以及生物毒性与应用浓度之间的联系对于材料的研发与改进和更好的应用于临床具有十分重要的作用。Wei等[15]研究发现：GO促进骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells，BMSCs)的增殖和分化具有浓度依赖性，低浓度(1.0 μg/mL)GO能有效促进细胞增殖和成骨分化，但高浓度(10 μg/mL)GO能明显抑制细胞活性。但是，尽管这些现象的机制至关重要，但仍然受到限制。同样，Kim等[16]发现中等浓度的GO(<0.1 mg/mL)对脂肪干细胞(adipose stem cells，ASCs)没有细胞毒性，而较高浓度(>1 mg/mL)的GO对ASCs具有明显的细胞毒性。此外，GO的功能涂层可以抑制细胞之间的相互作用，从而降低细胞毒性[17]。Zhang等[18]研究发现，当GO的浓度增加到2.5 μg/mL时，可以显著抑制BMSCs的增殖并明显诱导细胞凋亡，较高浓度(≥12.5 μg/mL)的GO可以抑制细胞活力和破坏膜完整性，诱导细胞凋亡和细胞周期停滞。因此，GO对BMSCs的毒性作用呈剂量依赖性。此外，研究[19]证实石墨烯材料的尺寸、官能团和表面粗糙度也可能对细胞产生毒性。因此，需进一步研究来充分理解石墨烯材料的潜在生物学效应。

2 石墨烯及衍生物在肿瘤中的应用

良好的物理和化学特性，例如高电导率、光热转换效率、高光吸收性和高表面积等特点，使石墨烯及衍生物在癌症PTT的应用或PAI造影剂的改进等生物医学领域中具有很高的临床使用价值[20-21]。

2.1 光热治疗

传统的肿瘤治疗方式主要是手术和化疗，对患者伤害大，而PTT是利用NIR激光和高光热转换效率材料的联合作用对肿瘤进行治疗，且对正常组织损害小，成为肿瘤治疗的新方式，而某些区域进行可操控的加热是PTT的主要研究重点。在NIR区域具有强光热转换效率的石墨烯纳米材料被广泛用作光热剂，而且光对热交换的阻力最小[22]。

有学者[23]用纳米rGO片开发了一种光热剂，rGO单层薄膜的平均横向尺寸约为20 nm，在生物模拟溶液里不易发生变性，在NIR激光下，该材料具有高光热转换效率和光吸收率。Yan等[24]发现还原的GO纳米网(reduced graphene oxide nanomesh，rGONM)是石墨烯的最新结构之一，具有强大的NIR吸收率，可用于实现超高效PTT。

Li等[25]通过原位自组装方法制备了纳米羟基磷灰石(nano-hydroxyapatite，nHA)和rGO片的复合支架(nHA-rGO)，20wt.%nHA-rGO溶液形成最稳定的水凝胶，nHA-rGO支架在808 nm激光(功率密度：1.0 W/cm^2)照射下显示出令人满意的PTT效果。从每组第15天荷瘤S180小鼠的肿瘤大小可以发现，经激光照射的nHA-rGO组的肿瘤组织长度约为5mm，相反，其他组的肿瘤组织的长度几乎达到18 mm。H&E染色进一步证实PTT后肿瘤细胞被杀死。Zhen等[26]将rGO涂覆在硒属元素铜半导体(Cu_2-xSe)纳米颗粒(nanoparticles，NPs)的表面上，以提供丰富的官能团用于下一步修饰并提高光热转化效率。阿霉素(doxorubicin，DOX)和叶酸(folate，FA)分子共价连接到Cu_2-xSe/rGO官能团上形成DOX@Cu_2-xSe@rGO-FA纳米复合材料，利用FA的识别能力，DOX的化疗作用以及rGO和Cu_2-xSe NPs的光热作用，成功地用作杀伤癌细胞的化学光热剂。980 nm NIR激光照射10 min，肿瘤细胞数量显著减少，而且单纯NIR激光(对照组)作用于细胞，没有产生不良影响。用Cu_2-xSe@rGO-FA孵育后，HEp-2细胞处于良好状态，说明该材料具有良好的细胞相容性，可应用于纳米医学领域。Zhang等[27]提出了一种由奥曲肽(octreotide，OCT)和聚乙二醇(polyethylene glycol，PEG)修饰纳米氧化石墨烯(nano-graphene oxide，NGO)而合成的NGO-PEG-OCT纳米复合材料，该材料具有明显的肿瘤特异性摄取且无细胞毒性，可以与化学疗法和PTT结合使用以进一步增强肿瘤治疗效果。综上所述，石墨烯及衍生物在临床肿瘤的光热治疗中具有很大的应用潜力，与其他治疗方法相结合，肿瘤治疗效果将大大提高。

2.2 光声成像

PAI是一种很有前途的无电离伤害的生物医学成像，是由脉冲激光激发而产生超声信号而被超声仪器接收而显像，所产生的信号被称之为光声信号，PAI结合了超声成像与光学成像的优点[28]，使成像模式具有比超声成像更高的空间分辨率和比光学成像更强的组织穿透力[29]。表面易于功能化和良好的光学特性使石墨烯及衍生物具有作为PAI造影剂的潜力，从而提高了对癌症的诊断率[30]。Lin等[31]将吲哚菁绿(indocyanine green，ICG)通过π-π键装载到GO上，增强GO的光吸收率，所形成得ICG-GO复合物在NIR区域具有很高的光吸收率，有望作为超高灵敏的PAI造影剂。此外，Sheng等[32]通过集团分离分析法(bulked segregation analysis，BSA)进行还原和稳定GO，从而获得纳米级rGO(~70 nm)，具有低细胞毒性和良好的分散性。注射纳米rGO后，在肿瘤区域可观察到微弱的光声信号，给药2 h后，肿瘤的光声信号显著增加，表明纳米rGO在肿瘤高蓄积。感兴趣区域分析显示，肿瘤光声信号在0.5 h内达到峰值，然后体内循环稳定至少4 h，表明BSA功能化的纳米rGO可用于PAI造影剂。Song等[33]报道了金纳米粒子(gold nanoparticles，AuNPs)修饰的rGO可以增强光声信号，在激光照射下，等离子体AuNPs与rGO相互作用导致rGO的光电流增强，从而改善rGO的光热性能。Moon等[34]研究结果证实由金纳米棒(gold nanorods，AuNR)涂层rGO组成的rGO-AuNR是一种有效的PAI对比剂，具有较强的NIR吸收和良好的光热稳定性，rGO层能高效地传递热量，AuNR进一步提高rGO的光吸收性能，从而呈现良好的PAI效果。Lin等[35]通过双乳液技术将PEG和PLGA化的rGO整合到金纳米棒囊泡(gold nanorods vesicles，AuNRVe)中形成rGO负载AuNRVe复合材料(rGO-AuNRVe)，以实现药物连续释放和增加PAI效应。与单纯AuNRVe和rGO相比，rGO-AuNRVe表现出更强的光声信号，约是rGO和 AuNRVe的2.5倍。Yu等[36]设计了一种由GO和基于支柱芳烃的主客体分子复合物(CP6⊃PyN)组成的超分子杂化材料GO @CP6⊃PyN，在 NIR激光的激发下，碳酸氢根离子(HCO_3^-)发生分解，使表面产生二氧化碳纳米气泡，可放大和增强光声信号。石墨烯及其衍生物在PAI中的应用越来越广泛，给肿瘤的诊断提供了新方式。

2.3 PAI 与 PTT

近年来，作为光诱导治疗平台的PAI和PTT引起了广泛关注。NIR激光诱导成像指导的肿瘤PTT是癌症治疗的新途径，研制基于石墨烯的集PAI与PTT作用于一体的复合材料是医学研究的热点和重点。Hu等[37]使用ICG负载聚多巴胺(polydopamine，PDA)与rGO合成ICG-PDA-rGO纳米复合材料。PDA涂层表面的rGO可以有效吸收大量ICG分子，并增强PDA-rGO在780 nm处的光吸收。与纯PDA-rGO和GO相比，ICG-PDA-rGO表现出更好的PTT效果和更高的图像对比度。在PAI引导下的PTT，鼠4T1乳腺癌模型中的肿瘤细胞被完全杀死，未观察到任何治疗诱导的毒性反应，说明了ICG-PDA-rGO纳米复合材料是一类新型的集诊断及治疗于一体的纳米药物，可用于肿瘤的PAI和PTT。Ma等[38]研究GO与金纳米星(Gold

Nanstar，AuNS)共轭并通过1,4,7,10-四氮杂环十二烷-N,N',N,N'-四乙酸(DOTA)与钆(gadolinium，Gd)螯合形成GO-AuNS-DOTA-Gd复合材料，使用手持式PAI系统确定手术过程中的肿瘤位置并指导PTT，实验结果表明，与没有手持PAI指导的常规PTT相比，这种协同方法可以减少85.71%的肿瘤残留和卫星病灶的转移。Zhang等[39]在聚乙烯吡咯烷酮(polyvinylpyrrolidone，PVP)存在的条件下，通过一锅溶剂热法将硒化铋(Bi_2Se_3)纳米颗粒直接沉积在GO上，所得的GO/Bi_2Se_3/PVP纳米级热稳定剂可增强体内的X射线计算机断层扫描成像和PAI对比度，可以用作有效的双峰造影剂。此外，小鼠瘤内或尾静脉注射该材料后，使用808 nm激光照射，成功地杀死肿瘤细胞，实现了肿瘤的不可逆光热消融,以上结果表明，GO/Bi_2Se_3/PVP纳米复合材料可以为有效的肿瘤治疗提供有价值的纳米平台。Jun等[40]证实FA共轭壳聚糖(chitosan，CS)官能化GO(FA-CS-GO)是一种新型的多功能纳米材料，实验表明：注射24 h，FA-CS-GO能够在激光照射下完全破坏癌细胞，在小鼠肿瘤区域可检测到较高的光声信号，而且肿瘤被完全抑制，在20 d内没有复发。总之，FA-CS-GO具有很高的肿瘤靶向性、强大的光热效应和出色的PAI对比度，这项研究被认为是首次将多功能纳米材料用于PAI引导肿瘤靶向高效的光热治疗，这是治疗肿瘤的新途径。Wang等[41]探索三明治型AuNPs涂层rGO的复合材料(rGO-AuNPs)作为卵巢癌第2种近红外(NIR-II)窗口PAI引导PTT的纳米治疗剂。将PEG加载到rGO-AuNPs表面上以增加结构的稳定性，形成的rGO-AuNPs-PEG在1 061 nm激光照射下显示出很强的表面增强拉曼散射(surface enhanced Raman scattering，SERS)信号，近红外二区激光(NIR-II，1 000~1 700 nm)下显示出显著的抗肿瘤光热效率和光声信号，归因于AuNPs的等离子体耦合以及与rGO相互增强的结果。研究表明：rGO-AuNPs纳米复合材料有望成为一种潜在的光热剂和PAI造影剂，并为将来诊断和治疗卵巢肿瘤带来希望。石墨烯及其衍生物在肿瘤PAI协同PTT中取得了重大的研究成果，将诊断与治疗融为一体，大大提高了肿瘤的治愈率，为肿瘤治疗方式的转变带来了希望。

3 结语

由于石墨烯独特的物理和化学特性，石墨烯及其衍生物已从物理领域转移到生物医学、生物化学、材料科学等领域，特别是在生物传感、基因和药物载体、活细胞检测、基因传递和肿瘤的诊断与治疗等方面发挥了重要作用。石墨烯及其衍生物在肿瘤的PTT受复合材料浓度、结构、所选择的照射时间以及功率等众多因素的影响，其治疗效果也有所差异。另外，NIR的深层穿透力也是肿瘤PTT的一个重要优势，但是控制NIR穿透力的深度也是需要解决的一个重要的问题，避免对正常组织造成不必要的伤害。如何增强NIR区域基于石墨烯PAI造影剂的光声信号也是研究所面临的一个巨大的挑战。

将石墨烯材料完全整合到医学领域并应用于临床仍处于早期阶段甚至实验验证阶段，因此需要进一步研究和充分了解石墨烯的生物学效应，石墨烯的毒性取决于其理化特性，包括层数、化学官能团、表面电荷密度等，关于石墨烯的生物相容性和毒性的报道很多，但尚未得到全面证实，具体机制仍不清楚。对石墨烯以及衍生物在临床的转化与应用的研究还有着艰辛的漫长旅程，未来的工作将集中在：将石墨烯材料与其他纳米材料结合起来以满足特定的医学应用和需求；研究和阐明石墨烯及其衍生物纳米材料的长期生物毒性和生物降解性能，阐明具体的潜在机制；将石墨烯及其衍生物集成到各种先进的仪器和技术中，如MRI、光动力疗法和石墨烯量子点免疫传感器[42]等。

参考文献

1. Liao C, Li Y, Tjong SC. Graphene nanomaterials: synthesis, biocompatibility, and cytotoxicity[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(11): 3564.
2. Chen YW, Su YL, Hu SH, et al. Functionalized graphene nanocomposites for enhancing photothermal therapy in tumor treatment[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2016, 105(Pt B): 190-204.
3. Yao J, Wang H, Chen M, Yang M. Recent advances in graphene-based nanomaterials: properties, toxicity and applications in chemistry, biology and medicine[J]. Mikrochim Acta, 2019, 186(6): 395.
4. Clemente Z, Castro VL SS, Franqui LS, et al. Nanotoxicity of graphene oxide: Assessing the influence of oxidation debris in the presence of humic acid[J]. Environ Pollut, 2017, 225: 118-128.
5. 申盼盼. 石墨烯的精细结构研究取得进展[J]. 江西化工, 2020(2): 266-267.
   SHEN Panpan. Progress in the study of graphene's fine structure[J]. Jiangxi Chemical Industry, 2020(2): 266-267.
6. Berendjchi A, Khajavi R, Yousefi AA, et al. Surface characteristics

of coated polyester fabric with reduced graphene oxide and polypyrrole[J]. Applied Surface Science, 2016, 367: 36-42.

7. Sharma D, Kanchi S, Sabela MI, et al. Insight into the biosensing of graphene oxide: Present and future prospects[J]. Arabian Journal of Chemistry, 2016, 9(2): 238-261.
8. Roodan VA, Hosseinpour N, Zaman M. Electrochemical properties of electrodeposited reduced graphene oxide and carbon nanotubes[J]. J Nanosci Nanotechnol, 2017, 17(4): 2493-2502.
9. Xia Y, Cheng B, Fan J, et al. Near-infrared absorbing 2D/3D ZnIn2S4/N-doped graphene photocatalyst for highly efficient CO2 capture and photocatalytic reduction[J]. Science China Materials, 2020, 63: 552-565.
10. 孙欣然, 李馨, 张静. 氧化石墨烯及其衍生物作为药物载体在肿瘤治疗中的研究[J]. 海南医学院学报, 2020, 26(3): 236-240.
SUN Xinran, LI Xin, ZHANG Jing. Study on grapheneoxide and its derivatives as drug carriers in cancer therapy[J]. Journal of Hainan Medical University, 2020, 26(3): 236-240.
11. Thickett SC, Hamilton E, Yogeswaran G, et al. Enhanced osteogenic differentiation of human fetal cartilage rudiment cellson graphene oxide-PLGA hybrid microparticles[J]. J Funct Biomater, 2019, 10(3): 33.
12. Kumar S, Chatterjee K. Strontium eluting graphene hybrid nanoparticles augment osteogenesis in a 3D tissue scaffold[J]. Nanoscale, 2015, 7(5): 2023-2033.
13. Kim J, Kim HD, Park J, et al. Enhanced osteogenic commitment of murine mesenchymal stem cells on graphene oxide substrate[J]. Biomater Res, 2018, 22: 1.
14. 艾雪峰, 王伟, 朱晶晶, 等. 应用石墨烯改良PLCL/Gel纳米纱支架材料的可行性分析[J]. 组织工程与重建外科杂志, 2020, 16(2): 101-106.
AI Xuefeng, WANG Wei, ZHU Jingjing, et al. Feasibility analysis of using graphene to improve the poly (l-lactide-co-caprolactone)/gelatin nanoyarn scaffold[J]. Journal of Tissue Engineering and Reconstructive Surgery, 2020, 16(2): 101-106.
15. Wei C, Liu Z, Jiang F, et al. Cellular behaviours of bone marrow derived mesenchymal stem cells towards pristine graphene oxide nanosheets[J]. CellProlif, 2017, 50(5): e12367.
16. Kim J, Choi KS, Kim Y, et al. Bioactive effects of graphene oxide cell culture substratum on structure and function of human adipose-derived stem cells[J]. J Biomed Mater Res A, 2018, 101(12): 3520-3530.
17. Xu M, Zhu J, Wang F. et al. Improved in vitro and in vivo biocompatibility of graphene oxide through surface modification: poly (acrylic Aci d)-functionalization is superior to PEGylation[J]. ACS Nano, 2016, 10: 3267-3281.
18. Zhang X, Wei C, Li Y, et al. Dose-dependent cytotoxicity induced by pristine graphene oxide nanosheets for potential bone tissue regeneration[J]. J Biomed Mater Res A, 2020, 108(3): 614-624.
19. Jia PP, Sun T, Junaid M, et al. Nanotoxicity of different sizes of graphene(G) and graphene oxide (GO) in vitro and in vivo[J]. Environ Pollut, 2019, 247: 595-606.
20. Malas A, Bharati A, Verkinderen O, et al. Effect of the GO reduction method on the dielectric properties, electrical conductivity and crystalline behavior of PEO/rGO nanocomposites[J]. Polymers (Basel), 2017, 9(11): 613.
21. Zhang Y, Wan Q, Yang N. Recent advances of porous graphene: synthesis, functionalization, and electrochemical applications[J]. Small, 2019, 15(48): 1903780.
22. Liu Y, Crawford BM, Vo-Dinh T. Gold nanoparticles-mediated photothermal therapy and immunotherapy[J]. Immunotherapy, 2018, 10(13): 1175-1188.
23. Luo N, Weber JK, Wang S, et al. PEGylated graphene oxide elicits strong immunological responses despite surface passivation[J]. Nat Commun, 2017, 8: 14537.
24. Yan J, Huang Y, Zhou S, et al. Preparation and microwave absorption properties of Nanomesh Poly (3,4-ethylenedioxythiophene) covalently functionalized graphene oxide[J]. J Mater Sci: Mater Electron, 2019, 30: 5273-5283.
25. Li D, Nie W, Chen L, et al. Self-Assembled hydroxyapatite-graphene scaffold for photothermal cancer therapy and bone regeneration [J]. J Biomed Nanotechnol, 2018, 14(12): 2003-2017.
26. Zhen SJ, Wang TT, Liu YX, et al. Reduced graphene oxide coated Cu2-xSe nanoparticles for targeted chemo-photothermal therapy[J]. J Photochem Photobiol B, 2018, 180: 9-16.
27. Zhang X, Yang C, Zhou J, et al. Somatostatin receptor-mediated tumor-targeting nanocarriers based on octreotide-PEG conjugated nanographene oxide for combined chemo and photothermal therapy[J]. Small, 2016, 12(26): 3578-3590.
28. Manohar S, Van Apeldoorn A, Steenbergen W. Photoacoustic imaging: cells make themselves heard[J]. Nature Photonics, 2015, 9(4): 216-218.
29. Steinberg I, Huland DM, Vermesh O, et al. Photoacoustic clinical imaging[J]. Photoacoustics, 2019, 14: 77-98.
30. Maturi M, Locatelli E, Monaco I, et al. Current concepts in nanostructured contrast media development for in vivo photoacoustic imaging[J]. Biomater Sci, 2019, 7(5): 1746-1775.
31. Lin J, Chen X, Huang P. Graphene-based nanomaterials for bioimaging[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2016, 105(PtB): 242-254.
32. Sheng Z, Song L, Zheng J, et al. Protein-assisted fabrication of nano-reduced graphene oxide for combined in vivo photoacoustic imaging and photothermal therapy[J]. Biomaterials, 2018, 34(21): 5236-5243.
33. Song J, Wang F, Yang X, et al. Gold nanoparticle coated carbon nanotube ring with enhanced Raman scattering and photothermal conversion property for theranostic applications[J]. J Am Chem Soc, 2016, 138(22): 7005-7015.
34. Moon H, Kumar D, Kim H, et al. Amplified photoacoustic performance

and enhanced photothermal stability of reduced graphene oxide coated gold nanorods for sensitive photoacoustic imaging[J]. Acs Nano, 2015, 9(3): 2711-2719.

35. Lin HC, Xie PP, Dai ZY, et al. Nucleophile-dependent Z/E- and regioselectivity in the palladium-catalyzed asymmetric allylic C-H alkylation of 1,4-dienes[J]. J Am Chem Soc, 2019, 141(14): 5824-5834.
36. Yu G, Yang J, Fu X, et al. Supramolecular hybrid material constructed from graphene oxide and pillar[6]arene-based host-guest complex as a ultrasound and photoacoustic signals nanoamplifier[J]. Mater Horiz, 2018, 5(3): 429-435.
37. Hu D, Zhang J, Gao G, et al. Indocyanine green-loaded polydopamine-reduced graphene oxide nanocomposites with amplifying photoacoustic and photothermal effects for cancer theranostics[J]. Theranostics, 2016, 6(7): 1043-1052.
38. Ma X, Jin Y, Wang Y, et al. Multimodality molecular imaging-guided tumor border delineation and photothermal therapy analysis based on graphene oxide-conjugated gold nanoparticles chelated with Gd[J]. Contrast Media Mol Imaging, 2018, 2018: 9321862.
39. Zhang Y, Zhang H, Wang Y, et al. Hydrophilic graphene oxide/bismuth selenide nanocomposites for CT imaging, photoacoustic imaging, and photothermal therapy[J]. J Mater Chem B, 2017, 5(9): 1846-1855.
40. Jun SW, Manivasagan P, Kwon J, et al. Folic acid-conjugated chitosan-functionalized graphene oxide for highly efficient photoacoustic imaging-guided tumor-targeted photothermal therapy[J]. Int J Biol Macromol, 2020, 155: 961-971.
41. Wang Z, Sun X, Huang T, et al. A sandwich nanostructure of gold nanoparticle coated reduced graphene oxide for photoacoustic imaging-guided photothermal therapy in the second NIR window[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2020, 8: 655.
42. Savas S, Altintas Z. Graphene quantum dots as nanozymes for electrochemical sensing of yersinia enterocolitica in milk and human serum[J]. Materials (Basel), 2019, 12(13): 2189.

本文引用： 吴素清, 温朝辉. 石墨烯及其衍生物在肿瘤中的应用[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(11): 2689-2694. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.11.031

Cite this article as: WU Suqing, WEN Zhaohui. Application of graphene and its derivatives in tumor[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2021, 41(11): 2689-2694. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.11.031