

• 专家述评 •

石墨烯量子点在生物医学中的应用:进展与挑战

赵贤贤¹, 陈菲²综述, 罗阳^{3△}审校

(1. 陆军军医大学第一附属医院检验科, 重庆 400038; 2. 重庆医科大学第五临床学院, 重庆 402160;

3. 重庆大学生物工程学院, 重庆 400045)

摘要:与其他纳米材料相比,以石墨烯量子点为基础的复合纳米材料,具有许多独特的理化性质,因此,在多个应用研究领域特别是在生物医学方面得到了高度关注。本篇综述中,笔者主要着眼于石墨烯量子点在生物传感器、体内外成像以及疾病治疗等领域的研究进展,并讨论了石墨烯量子点尚未解决以及在生物医学应用中有争议的话题,展望了石墨烯量子点为基础的纳米材料在生物医学方面的应用前景。

关键词:石墨烯量子点; 传感器; 成像; 药物传递; 毒性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.05.001

中图法分类号:R318;O613.71;TB381

文章编号:1673-4130(2019)05-0513-05

文献标识码:A

Graphene quantum dots in biomedical applications: challenges and perspectives

ZHAO Xianxian¹, CHEN Fei², LUO Yang^{3△}

(1. Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital of Military Medical University, Chongqing 400038, China; 2. Fifth Clinical College of Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China; 3. College of Bioengineering, Chongqing University, Chongqing 400045, China)

Abstract: Graphene quantum dots (GQDs)-based nanohybrid materials have gained great attention in multiple research applications, particularly in biomedical fields due to their unique physicochemical properties and outstanding biocompatibility compared to other nanomaterials. In this review, we focus on the most recent emerging developments including biosensing applications, in vivo and in vitro imaging, and therapy of serious diseases. These unresolved problematic and controversial issues in their biomedical applications. Simultaneously, application prospect of GQD-based nanomaterials in biomedical field has also been put forward.

Key words: graphene quantum dots; immunosensor; imaging; drug delivery; toxicity

石墨烯是纯碳原子的六元环平面结构构成的二维材料,具有比表面积大、杨氏模量和光学透过率高、导热性和导电性好等特点^[1]。石墨烯量子点(graphene quantum dots, GQDs)作为石墨烯家族的新成员,是由小的石墨烯碎片(通常为 3~20 nm)组成的新型零维度碳基纳米材料^[2],不仅具有

边缘效应和量子隧道效应^[3]。因此,在光子学、复合材料、能源和电子学等领域中广泛应用。在生物医学领域,特别是在诊断、药物释放、近红外(NIR)光热疗法、活体生物体内外成像方面,GQDs 展现出极大的应用前景。

1 GQDs 在体外检测中的相关应用

1.1 以 GQDs 为基础的免疫学分析 免疫传感器通过结合高灵敏的传感技术与特异性免疫反应以监测抗原抗体反应,具有快速、灵敏、选择性高、操作简便等特点,在生物标志物检测等方面得到广泛应用^[4]。根据转导的类型,免疫传感器可分为电化学式免疫传



罗阳

石墨烯的特性,还具有量子点典型的量子限域效应、

专家简介:罗阳,医学博士,重庆大学生物工程学院特聘教授、副主任医师、博士生导师,美国乔治亚医学院访问学者和美国中佛罗里达大学博士后。国家万人计划青年拔尖人才,获重庆市杰青、军队青年科技人才扶持对象、3 次军队专业技术人才岗位津贴、重庆市五四青年奖章等。世界华人检验与病理医师协会康复专委会副主委、中国检验医师协会检验医师分会代谢专委会副主委、重庆市教委“单分子检测技术的基础与转化”创新团队负责人、美国临床化学学会会员。主持国家自然科学基金 4 项、重庆市基金重点等省部级以上课题 20 余项。近年来在 Sci Transl Med, J Am Chem Soc, Trends Biotechnol, Clin Chem 等 SCI 期刊发表论文 30 余篇(中科院一区文章 14 篇,4 篇影响因子>10,高被引论文 2 篇)。获得国家科技进步二等奖、“十一五”军队医学科技重大成果奖、军队科技进步二等奖、中华预防医学科技进步一等奖、重庆市优博、两次“挑战杯”竞赛全国特等奖等省部级以上奖项 9 项。申请美国、英国、澳大利亚专利各 1 件,获中国专利授权 23 件(发明专利 19 件)。

△ 通信作者, E-mail: luoy@cqu.edu.cn.

本文引用格式:赵贤贤,陈菲,罗阳. 石墨烯量子点在生物医学中的应用:进展与挑战[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(5): 513-517.

感器、电流式免疫传感器、压电式免疫传感器等。经典免疫传感器是将抗体或抗原固定在大分子结构的膜或金属电极上,当被固定的抗体或抗原与相应的配体结合时则可将待测物质的浓度信号转变为相应输出信号^[5-6]。其中,抗原抗体固定材料的选择决定了反应过程中抗原抗体是否会脱落,是传感器成功与否的关键。石墨烯优良的物理特性使其成为制造各种免疫传感器的优秀材料^[7]。以下笔者将分别介绍 GQDs 在电化学式、电流式免疫传感器这两种应用最广泛的免疫传感器中的应用。

1.1.1 电化学免疫传感器 近年来,电化学免疫传感器因为整合了免标记和抗原抗体相互作用的优势,使得检测体系中任何能潜在反映特定蛋白质或肽存在的变化都能被测定,而获得越来越多的关注^[8]。研究人员通过在含氮的石墨烯量子点(N-GQDs)负载 PtPd 构建了双金属纳米粒子(PtPd/N-GQDs),基于此建立了能够用于癌胚抗原(CEA)检测的超敏传感器。该传感器在检测 CEA 时展现出 5 fg/mL 到 50 ng/mL 的动态响应范围,检测下限为 2 fg/mL,具有超高的检测灵敏度^[9]。同时,BHATNAGAR 等^[10]设计了一种基于 GQD-GQD 之间荧光共振能量转移的生物传感器以用于检测心肌肌钙蛋白 I(cTnI),与传统的检测方法相比,该传感器表现出更高的特异性、更低的检测下限(0.192 pg/mL)以及更少的检测时间(10 min)。他们在另一项研究中使用石墨烯量子点聚酰胺(GQD-PAMAM)纳米复合物修饰丝网印刷电极的传感器中也得到了类似的结果^[11]。

1.1.2 电流式免疫传感器 与其他类型免疫传感器相比,电流式免疫传感器由于其微型性、稳定性、高成本效率和易于制造等特性收获了更广泛的关注。HUANG 等^[12]研发了一种简单的基于二氧化钛-石墨烯、以及壳聚糖和金纳米粒子(AuNPs)复合膜修饰的玻碳电极的免疫传感器,用于血液样本中甲胎蛋白(AFP)定量检测,该方法通过静电吸附带负电荷的壳聚糖/二氧化钛-GQD 复合膜,然后用固定的 AFP 抗体来检测 AFP 含量,应用该方法得到了一个比传统检测方法范围更广的检测范围(0.1~300.0 ng/mL)。电流式免疫传感器的研究与电化学免疫传感器有许多相似之处,通过 GQDs 的引入可极大改善所构建检测体系的检测效能。

1.2 以 GQDs 为基础的核酸检测 基于 GQDs 的电化学生物传感器为核酸检测提供了一个简单、准确、经济的检测平台,并且能够改善单链 DNA(ssDNA)探针序列在各种电极基板上的固定作用^[13-14],被广泛

应用于各种核酸分析中。QIAN 等^[15]利用 GQDs 优良的生物相容性和强大的荧光性能、DNA 碱基特异性配对特性以及 GQDs 与碳纳米管之间的荧光共振转移构建了一种能够实现低浓度 DNA 分析的方法。HU 等^[16]在黄金电极表面杂交捕获探针,利用在双链 DNA 结构(NH₂-DNA)上组装的活性羧基群能够被 DNA 识别而构建了检测 miRNA-155 的电化学体系,其中 GQDs 被用于通过非共价组装实现过氧化物酶的固定,随着 GQDs 和酶催化的结合,该生物传感器可以检测 1 fM~100 pM 浓度范围的 miRNA-155。目前,提高 DNA 和 RNA 传感器的灵敏度和选择性是推动 GQDs 应用于生物医学领域的关键。

2 GQDs 在体内成像中的应用

GQDs 具有摩尔消光系数高、发射光谱窄、荧光稳定性强以及生物相容性高等特性。因此,在生物医学成像中也得到了广泛应用^[17-18]。与传统的成像材料相比,GQDs 具有高度稳定性和荧光强度,成像时仅仅需要少量的 GQDs 即可产生可检测的光信号。因此,应用 GQDs 作为体内成像的造影剂,一直受到较高关注和期望。与此同时,在深层组织成像方面,NIR 发射窗因其组织吸收程度较低,在超过 650 nm 波长范围时光散射率降低等有利条件使其在生物医学成像应用方面有巨大的优势,因此,具有 NIR 反射发射特性的 GQDs 成为更深层组织样本成像的候选对象^[19]。有报道基于 GQDs 的 NIR 分析仪可检测活体细胞中抗坏血酸(AA)含量,其中提到了 GQDs 具有良好的双光子荧光特性,并通过构建双光子纳米孔实现了检测活体细胞内源性抗坏血酸和生物成像。在这个纳米系统中,GQDs NIR 分析仪在活体系统中表现出较低的荧光背景,极大提高了荧光成像分辨率^[20]。由于活体细胞成像研究的快速发展,杂原子掺杂 GQDs 受到越来越多的关注。杂原子掺杂 GQDs 是调整带隙、优化 GQDs 电子密度和化学活动的有效方式,赋予杂原子掺杂的 GQDs 特殊光学效应。KUO 等^[21]合成一种氮掺杂 GQDs(N-GQDs)用于光动力学抗菌剂治疗和生物成像,结果表明 NIR 光谱区域含氮 GQDs 具有优秀的内在发光特性和高光稳定性,使其在追踪细菌成像方面具有广泛的应用前景。CHEN 等^[22]则报道一种量子点修饰的石墨烯材料能够实现肿瘤成像、追踪以及药物释放的监控。

3 GQDs 的疾病治疗相关应用

3.1 GQDs 作为药物载体 为提高药物在水中的溶解度以及靶向能力,科学家们已经开发出了多种纳米材料。多功能 GQDs 在癌症治疗中发挥着重要作用,

既可以用作药物载体,也可以用于可视化药物输送系统以了解细胞内的吸收情况,能够在不使用外部染料且不需要考虑 GQDs 固有荧光的情况下实时监测细胞内的药物输送情况^[23]。研究表明,合成的叶酸(FA)共轭 GQDs 可以用来负载宫颈癌治疗药物——阿霉素(DOX),这一纳米装配技术可以高准确性地将癌细胞从正常细胞中区分出来并有效地将药物输送到靶细胞。GQDs 稳定的固有荧光可以实时监测细胞对 DOX-GQD-FA 的吸收,以及随之发生的药物释放,通过受体介导的内吞作用,子宫颈癌传代细胞(HeLa 细胞)迅速地被内化,整个过程中药物释放和积累时间延长。在体外毒性方面,DOX-GQD-FA 的纳米结构可以对靶向的 HeLa 细胞和非靶细胞产生不同的效果,从而能够显著降低对非靶向细胞的毒性^[24]。同时,基于 GQDs 标记的受体介导内吞作用预示着一一种更准确、更有选择性的癌症诊断方法。此外,有研究表明一种多模式工具混合纳米体系可用于癌细胞成像和癌症治疗,在光动力增强生物氧化还原疗法和光热疗法中,GQDs 常被用作多功能的纳米载体来负载钆卟啉和镱卟啉两种光敏抗癌药物,以及在肿瘤治疗过程中能显示肿瘤反应的深红色荧光,同时,也能够增强 MRI 中成像^[25]。GQDs 可以通过其独特的两面和边缘结构来提高药物的装载能力,KHODADADEI 等^[26]合成了 10 nm 大小的含氮 GQDs(N-GQDs)和 10 层石墨负载甲氨蝶呤(MTX)来构建出一个药物输送系统,结果显示 GQDs 作为纳米载体可以延长药物的靶细胞毒性作用,因而具有更强的抗肿瘤细胞活性。

3.2 GQDs 在疾病光治疗中的应用 光疗是癌症治疗中一种比较有前景的治疗方法,与传统外科手术以及放化疗对患者机体正常组织细胞损伤不同,光疗能够显著减少肿瘤药物的全身毒性,并能提高放化疗治疗效果。光疗包括光动力疗法和光热疗法,光热疗法是利用有较高光热转换效率的材料,在其被注入体内后,能够靶向聚集在肿瘤组织部位,此时当其被特定波长的光(一般是 NIR)照射后能够将光子转化为氧自由基,作用于周围肿瘤细胞并导致其消融,从而达到清除癌细胞的目的^[27]。第 1 代和第 2 代光敏剂主要包括贵金属纳米颗粒和碳纳米管,其中无机量子点 CdSe 和 CdTe 已应用于临床,GQDs 因有较大的光热转换面积、较高的靶向性以及 NIR 区高效的光热转换能力而成为目前研究热点。ISAKOVIC 等^[28]通过电化学方法制备粒径 3~7 nm 的 GQDs,发现这种量子点在进入胶质瘤细胞后能够在 470 nm 波长的光照

下杀死胶质瘤细胞。

3.3 GQDs 在杀菌中的应用 罗阳团队报道纳米级氧化石墨烯能够通过物理方式杀菌,为清除超级细菌,解决日益严峻的细菌耐药难题提供了新的方法^[29],尽管石墨烯杀菌的研究十分火热,但是关于 GQDs 杀菌的报道并不多^[30]。胡超^[31]以 GQDs 和银氨溶液为原料,通过原位还原法制备了 GQDs-Ag 复合纳米材料,并发现 GQDs-Ag 能够抑制大肠杆菌的生长,阻碍禾谷镰刀菌孢子的萌发,对细菌和真菌都具有良好的抗菌性能,该复合物最低抑菌浓度在 10 $\mu\text{g/mL}$ 。上述实验说明 GQDs 具有协同杀菌效果,但是单独的 GQDs 杀菌的研究仍未见报道。

4 GQDs 材料的毒性

GQDs 纳米材料的毒性是其在生物技术应用中面临的主要挑战之一。一项关于石墨烯材料细胞毒性的研究表明,小于 50 nm 的 GQDs 对细胞没有明显的毒性^[32]。尽管大多数单一剂量实验显示 GQDs 纳米材料没有明显的积累而是呈现出低毒性,但其体内毒性研究需要采用模拟临床药物管理的多剂量试验,以进一步研究 GQDs 的生物安全性。NURUNNABI 等^[33]对羟基化的 GQDs 进行了体外细胞毒性研究,没有发现明显的细胞毒性。PENG 等^[34]发现浓度为 40 $\mu\text{g/mL}$ 的纳米级石墨烯氧化物不会对 HeLa 细胞产生严重的急性细胞毒性反应。LI 等^[35]观察到,在高达 100 $\mu\text{g/mL}$ 的氧化石墨烯纳米颗粒剂量下培育胃癌细胞和皮肤细胞没有明显的细胞死亡。由于 DNA 损伤、变异和癌症之间存在密切相关性,因此,在 GQDs 的细胞毒性研究中,评估其对 DNA 潜在损伤意义重大。在 WANG 等^[36]通过对 DNA 损伤相关蛋白激活的流式细胞学分析,以及 GQDs 用于治疗时对 NIH-3 T3 细胞的细胞吸收、细胞死亡和细胞增殖的研究,探讨了 GQDs 对 NIH-3 T3 细胞的基因毒性,其中 GQDs 诱导的活性氧(ROS)生成则被确定为 DNA 损伤的潜在原因。YUAN 等^[37]研究了 3 个不同的官能团 $[\text{NH}_2, \text{COOH}, \text{CO-N}(\text{CH}_3)_2]$ 修饰后的 GQDs 的细胞分布,并与 A549 和 C6 细胞中的细胞毒性比较。结果表明,与不同的化学基团进行耦合改性后,GQDs 仍然具有良好的生物相容性和较低的细胞毒性,这使得它们在生物成像和其他生物医学应用方面将更前景^[37]。

此外,MARKOVIC 等^[38]分析了 GQDs 介导光动力细胞毒性的分子机制,结果显示体外氧化应激产生了光动力细胞毒性,并引起细胞凋亡和程序性死亡。然而在乳腺癌研究中却显示 GQDs 是非毒性物质,GQDs 可以

迅速进入细胞质并且不干扰细胞增殖^[39]。因此, GQDs 的细胞毒性仍需进一步研究, 通过不断探索 GQDs 的安全性, 为其大规模临床使用奠定基础。

5 结论与展望

随着 GQDs 合成方法的不断改进和革新, 各种性能优良的 GQDs 被逐渐报道。由于尺寸和形状对 GQDs 的物理化学性质有巨大的影响, 因此, 如果基于 GQDs 的荧光检测方法想要逐渐取代传统的实验室检测技术, 仍需实现 GQDs 的大规模、高效率稳定生产。目前, 尽管基于 GQDs 在生物医药应用的进展令人兴奋和鼓舞人心, 但仍然面临着许多挑战。特别是在免疫传感器方面, 基于 GQDs 的免疫传感仍处于起步阶段。需要更多肿瘤标志物、疾病诊断相关的免疫传感器应用的研究, 更多基于 GQDs 的超敏免疫传感器的构建为疾病诊断和治疗提供支撑。GQDs 具有不同颜色的光致发光(PL)特性, 虽然对这一特性已经提出了一些可能的机制, 如尺寸效应、表面修饰和其他元素掺杂, 但关于 GQDs 的光致发光特性了解仍然很贫乏, 限制了其在免疫传感方面的应用空间, 庆幸的是研究人员正开发一系列新的表面修饰策略, GQDs 无疑将被用于更多更有创意的生物医学应用领域。

总之, GQDs 作为一种新型的纳米复合材料, 其在生物医学领域的应用依赖于包括化学、物理、生物学和医学在内的多个学科之间的有效协作。本综述总结了近年来基于 GQDs 的纳米材料的研究进展, 重点介绍了其在体外和体内的生物医学应用, 以及细胞水平的 GQDs 的体内毒性。然而关于 GQDs 在生物医学中的应用仍有许多尚未解决的问题, 只有不断研究 GQDs 的生物毒性以及排泄机制, 才能促进基于 GQDs 的纳米材料在生物医学方面得到更广泛的应用。

参考文献

- [1] ADEEL M, BILAL M, RASHEED T, et al. Graphene and graphene oxide: Functionalization and nano-bio-catalytic system for enzyme immobilization and biotechnological perspective[J]. Int J Biol Macromol, 2018, 120 (Pt B): 1430-1440.
- [2] KALLURI A, DEBNATH D, DHARMADHIKARI B, et al. Graphene quantum dots: synthesis and applications[J]. Methods Enzymol, 2018, 609: 335-354.
- [3] ARVAND M, HEMMATI S. Analytical methodology for the electro-catalytic determination of estradiol and progesterone based on graphene quantum dots and poly(sulfonated alicyclic acid) co-modified electrode[J]. Talanta, 2017, 174: 243-255.
- [4] Pan M, Gu Y, Yun Y, et al. Nanomaterials for Electrochemical Immunosensing[J]. Sensors (Basel), 2017, 17 (5).
- [5] LAWAL A T. Synthesis and utilisation of graphene for fabrication of electrochemical sensors[J]. Talanta, 2015, 131: 424-443.
- [6] CHEN F, GAO W, QIU X, et al. Graphene quantum dots in biomedical applications: Recent advances and future challenges[J]. Front Lab Med, 2017, 1(4): 192-199.
- [7] LAWAL A T. Progress in utilisation of graphene for electrochemical biosensors[J]. Biosens Bioelectron, 2018, 106: 149-178.
- [8] BALAMURUGAN M, SANTHARAMAN P, MADASAMY T, et al. Recent trends in electrochemical biosensors of superoxide dismutases[J]. Biosens Bioelectron, 2018, 116: 89-99.
- [9] ZHU JIN-LI, TANG YAN-FENG, WANG GANG, et al. Green, rapid, and Universal preparation approach of graphene quantum Dots under ultraviolet irradiation[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2017, 9(16): 14470-14477.
- [10] BHATNAGAR D, KUMAR V, KUMAR A, et al. Graphene quantum dots FRET based sensor for early detection of heart attack in human[J]. Biosens Bioelectron, 2016, 79: 495-499.
- [11] BHATNAGAR D, KAUR I, KUMAR A. Ultrasensitive cardiac troponin I antibody based nanohybrid sensor for rapid detection of human heart attack[J]. Int J Biol Macromol, 2017, 95: 505-510.
- [12] HUANG KE-JING, LI JING, WU YING-YING, et al. Amperometric immunobiosensor for alpha-fetoprotein using Au nanoparticles/chitosan/TiO₂-graphene composite based platform[J]. Bioelectrochemistry, 2013, 90: 18-23.
- [13] RASHEED P A, SANDHYARANI N. Carbon nanostructures as immobilization platform for DNA: A review on current progress in electrochemical DNA sensors[J]. Biosens Bioelectron, 2017, 97: 226-237.
- [14] KHAKBAZ F, MAHANI M. Micro-RNA detection based on fluorescence resonance energy transfer of DNA-carbon quantum dots probes[J]. Anal Biochem, 2017, 523: 32-38.
- [15] QIAN ZHAO-SHENG, SHAN X Y, CHAI LU-JING, et al. DNA nanosensor based on biocompatible graphene quantum dots and Carbon nanotubes[J]. Biosens Bioelectron, 2014, 60: 64-70.
- [16] HU T, ZHANG L, WEN W, et al. Enzyme catalytic amplification of miRNA-155 detection with graphene quan-

- tum dot-based electrochemical biosensor[J]. *Biosens Bioelectron*, 2016, 77: 451-456.
- [17] ROY E, PATRA S, TIWARI A, et al. Introduction of selectivity and specificity to graphene using an inimitable combination of molecular imprinting and nanotechnology [J]. *Biosens Bioelectron*, 2017, 89(1, SI): 234-248.
- [18] LI K H, ZHAO X N, WEI G, et al. Recent advances in the cancer bioimaging with graphene quantum Dots[J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(25): 2876-2893.
- [19] MIAO P, HAN K, TANG Y, et al. Recent advances in Carbon nanodots: synthesis, properties and biomedical applications[J]. *Nanoscale*, 2015, 7(5): 1586-1595.
- [20] ARUMUGAM N, KIM J S. Quantum dots attached to graphene oxide for sensitive detection of ascorbic acid in aqueous solutions[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2018, 92: 720-725.
- [21] KUO W S, SHAO Y T, HUANG K S, et al. Antimicrobial Amino-Functionalized Nitrogen-Doped graphene quantum Dots for eliminating Multidrug-Resistant species in Dual-Modality photodynamic therapy and bioimaging under Two-Photon excitation[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(17): 14438-14446.
- [22] CHEN M L, HE Y J, CHEN X W, et al. Quantum-dot-conjugated graphene as a probe for simultaneous cancer-targeted fluorescent imaging, tracking, and monitoring drug delivery[J]. *Bioconjug Chem*, 2013, 24(3): 387-397.
- [23] WANG H, CHEN Q W, ZHOU S Q. Carbon-based hybrid nanogels: a synergistic nanoplatform for combined biosensing, bioimaging, and responsive drug delivery[J]. *Chem Soc Rev*, 2018, 47(11): 4198-4232.
- [24] WANG X J, SUN X, LAO J, et al. Multifunctional graphene quantum dots for simultaneous targeted cellular imaging and drug delivery[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2014, 122: 638-644.
- [25] YANG Y QI, CHEN S Z, LIU L H, et al. Increasing cancer therapy efficiency through targeting and localized light activation[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(28): 23400-23408.
- [26] KHODADADEI F, SAFARIAN S, GHANBARI N. Methotrexate-loaded nitrogen-doped graphene quantum dots nanocarriers as an efficient anticancer drug delivery system[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 79: 280-285.
- [27] LIU Y, BHATTARAI P, DAI Z, et al. Photothermal therapy and photoacoustic imaging via nanotheranostics in fighting cancer[J]. *Chem Soc Rev*, 2018. doi:10. 1039/c8cs00618k. [Epub ahead of print].
- [28] ISAKOVIC A M, DULOVIC M, MARKOVIC I A, et al. Autophagy suppression sensitizes glioma cells to IMP dehydrogenase inhibition-induced apoptotic death[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 350(1): 32-40.
- [29] ZOU X F, ZHANG L, WANG Z J, et al. Mechanisms of the antimicrobial activities of graphene materials [J]. *J Am Chem Soc*, 2016, 138(7): 2064-2077.
- [30] 罗阳, 杨永军. 石墨烯材料抗菌活性机制研究—终结抗生素滥用的曙光[J]. *第三军医大学学报*, 2016(10): 1047-1053.
- [31] 胡超. 石墨烯量子点-银纳米材料的制备及其抗菌性能的研究[D]. 武汉: 华中农业大学, 2016.
- [32] TABISH T A, SCOTTON C J, FERGUSON D C, et al. Biocompatibility and toxicity of graphene quantum dots for potential application in photodynamic therapy [J]. *Nanomedicine*, 2018, 13(15): 1923-1937.
- [33] NURUNNABI M, KHATUN Z, HUH K M, et al. In vivo biodistribution and toxicology of carboxylated graphene quantum dots[J]. *ACS Nano*, 2013, 7(8): 6858-6867.
- [34] PENG C, HU W B, ZHOU Y T, et al. Intracellular imaging with a Graphene-Based fluorescent probe[J]. *Small*, 2010, 6(15): 1686-1692.
- [35] LI J L, BAO H C, HOU X L, et al. Graphene oxide nanoparticles as a nonbleaching optical probe for Two-Photon luminescence imaging and cell therapy[J]. *Angewandte Chemie-International Edition*, 2012, 51(8): 1830-1834.
- [36] WANG D, ZHU L, CHEN J-F, et al. Can graphene quantum dots cause DNA damage in cells? [J]. *Nanoscale*, 2015, 7(21): 9894-9901.
- [37] YUAN X C, LIU Z M, GUO Z Y, et al. Cellular distribution and cytotoxicity of graphene quantum dots with different functional groups[J]. *Nanoscale Res Lett*, 2014, 9(1): 108.
- [38] MARKOVIC Z M, RISTIC B Z, ARSIKIN K M, et al. Graphene quantum dots as autophagy-inducing photodynamic agents[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(29): 7084-7092.
- [39] LUO C, LI Y F, GUO L J, et al. Graphene quantum Dots downregulate multiple Multidrug-Resistant genes via interacting with their C-Rich promoters[J]. *Adv Healthc Mater*, 2017, 6(21): 1-11.

(收稿日期: 2018-09-20 修回日期: 2018-12-25)