

· 综述 ·

碳纳米材料在肿瘤药物递送系统的研究进展

李浩贤, 林华庆*, 陈靖文, 王利媛

(广东药科大学药学院广东省药物新剂型重点实验室, 广州 510006)

摘要 碳纳米材料是目前肿瘤药物递送系统研究的热点之一,与传统的肿瘤治疗载药系统相比,具有比表面积大、独特的光学性质等优点,经过修饰后可用作药物载体,具有载药量高、生物相容性好、肿瘤靶向性、作用时间持久等特点,因此具有很大的潜力与开发空间。本文按维度量子性顺序分别介绍了量子点、碳纳米管、氧化石墨烯、介孔碳纳米球4种碳纳米材料的性质与功能的特点及其近几年来在肿瘤治疗领域中的研究进展,并讨论了碳纳米材料目前的研究重点与存在的问题,以期碳纳米材料安全有效地应用于肿瘤治疗的研究提供理论参考。

关键词 碳纳米材料;肿瘤;载药;药物递送系统

中图分类号 R944 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2019)01-0100-07

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20190114

引用本文 李浩贤,林华庆,陈靖文,等. 碳纳米材料在肿瘤药物递送系统的研究进展[J]. 中国药科大学学报,2019,50(1):100-106.
Cite this article as: LI Haoxian, LIN Huaqing, CHEN Jingwen, et al. Research progress of carbon nanomaterials in cancer drug delivery[J]. J China Pharm Univ, 2019, 50(1):100-106.

Research progress of carbon nanomaterials in cancer drug delivery

LI Haoxian, LIN Huaqing*, CHEN Jingwen, WANG Liyuan

Guangdong Provincial Key Laboratory of Advanced Drug Delivery, School of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

Abstract Carbon nanomaterials are one of the hotspots in the research of drug delivery systems for cancer. Compared with the traditional drug delivery systems for cancer treatment, carbon nanomaterials can be used as drug carriers after modification based on their advantages of large specific surface area and unique optical properties. They have the characteristics of high drug loading, good biocompatibility, tumor targeting and lasting action time, indicating great potential and development space. In this paper, the properties and functions of quantum dots, carbon nanotubes, graphene oxide and mesoporous carbon nanospheres are introduced in the order of dimensional quantum properties. The current research focus and existing problems of carbon nanomaterials are discussed in order to provide a reference for the safe and effective application of carbon nanomaterials in tumor therapy.

Key words carbon nanomaterials; tumor; drug loading; drug delivery system

This study was supported by the Key Laboratory Foundation of Guangzhou (No. 2014SY000005); and the Scientific and Technological Project of Guangdong Province (No. 2013B08080007)

肿瘤是人类死亡的主要原因之一,对肿瘤的防治是目前重要的公共卫生问题。之所以传统的载药系统对肿瘤的治愈率低,一方面是因为传统的载

药系统靶向性不强,在体内没有达到一定的特异性分布,导致机体自身的正常细胞受到严重损害,尤其对造血系统与免疫系统产生较严重不良反应,影

收稿日期 2018-03-28 *通信作者 Tel:020-39352518 E-mail:huaqing_@163.net

基金项目 广州市重点实验室专项基金资助项目(No. 2014SY000005);广东省科技计划资助项目(No. 2013B08080007)

响肿瘤治疗效果^[1-2];另一方面是因为传统的载药系统难以克服肿瘤组织弱酸性、蛋白质和酶表达高,温度梯度异常,核内体和溶酶体有不同的酸性条件等独特的微环境^[3],停留时间短,药物不能被有效地递送到肿瘤细胞的内部,导致药物有效率不高。如何能把药物安全高效地运送到肿瘤细胞并发挥作用是目前肿瘤治疗亟待解决的难题,因此肿瘤的治疗需要新的载药系统。近年来,研究者逐渐把研究重点转移到碳纳米材料领域,并取得较大进展。

碳纳米材料是一种具有广阔前景的新兴治疗工具与载药材料。碳纳米材料是指由碳元素构成,至少一个三维尺寸为 1~100 nm 的天然或人工材料。由于具有 sp^2 或 sp^3 杂化轨道,每种碳纳米材料具有独特的结构与功能^[4]。碳纳米材料难溶于水溶液,生物亲和性不高,需根据运载目的通过共价键和非共价键表面修饰的方法进行改善。前者主要利用碳纳米材料表面的缺陷(主要是含氧官能团)及芳香环结构进行修饰,但受可用化学反应类型及可用于修饰的官能团的数量限制,会破坏碳纳米材料的结构。非共价键修饰包括 π - π 相互作用、疏水相互作用及氢键相互作用等超分子相互作用力,可不受上述限制,不仅能保持碳纳米材料的结构,还可以增强碳纳米材料的分散性与生物相容性并赋予其新的物理化学特性^[5]。经过修饰的碳纳米材料作为药物载体,具有比表面积大、光学性质独特、生物相容性好、毒性低的特点,能够利用载体的屏蔽作用保护药物^[2],增强药物的靶向性、溶解性与体内外稳定性,而且由于具有高渗透长滞留效应^[6],容易被肿瘤细胞摄取,能长时间聚集于肿瘤组织中,延长作用时效。碳纳米材料主要包括准零维量子性结构^[7]的量子点、一维量子性结构^[8]的碳纳米管、二维量子性结构^[9]的氧化石墨烯和三维量子性结构^[10]的介孔碳纳米球等,本文着重对以上碳纳米材料用于肿瘤药物的递送与安全的研究进展进行综述。

1 量子点(quantum dots, QDs)

QDs 是指颗粒半径小于其激子波尔半径的纳米晶粒,三维空间尺寸都小于 100 nm,它们的粒子尺寸在 2~10 nm 之间^[11-12]。QDs 主要有碳量子点与石墨烯量子点两种类型^[13],其光致发光以及

光稳定性有利于监测体内药物递送以及肿瘤诊断,常用于靶向载药、生物成像、免疫分析与检测和生物分子标记等领域^[14]。当前 QDs 在药物递送中的应用集中在两个领域:作为药物的载体以及用于标记、追踪药物递送^[15]。

1.1 碳量子点(carbon quantum dots, CQDs)

2004 年科学家在单壁碳纳米管纯化中发现了 CQDs^[16]。与其他量子点相比,CQDs 具有高化学稳定性、低毒性、能吸收宽带光、光致发光特性优异等性质^[17]。CQDs 表面富含羧基,因此有较好的水溶性以及生物相容性,且能低成本大规模合成^[13]。此外,CQDs 适合表面钝化,能被多种聚合物、无机、有机、生物材料进行化学修饰^[18]。Gong 等^[19]研制了磷和氮双掺杂空心 CQDs。小粒径,中空结构和具有丰富氮基团的特点赋予了 CQDs 荧光特性,可作为体内外药物监测。同时,作为多柔比星(doxorubicin, DOX)的载体,能增强 DOX 的核内递送和肿瘤积聚,有效抑制肿瘤生长。经过修饰后的 CQDs 不仅能够进行治疗检测,而且能够实现肿瘤细胞外微环境触发药物靶向释放的作用。Feng 等^[20]利用 RGD 肽修饰的 CQDs 装载顺铂 IV,并在表面通过苯甲酰亚胺键与甲氧基聚乙二醇(mPEG)连接,得到 pH/氧化还原双响应 CQDs 载体。在肿瘤细胞外环境 pH(6.5~6.8)中,苯甲酰亚胺键断裂,mPEG 脱落,RGD 肽得以暴露,后者靶向作用于肿瘤细胞的整合素,从而促进了肿瘤细胞对该复合物的内化作用,顺铂 IV 前药在肿瘤细胞中被还原成顺铂产生治疗作用。

1.2 石墨烯量子点(graphene quantum dots, GQDs)

GQDs 是将二维结构的石墨烯转换成准零维结构的量子点,保持了石墨烯固有的层状结构基元,横向尺寸较小,外围羧基丰富,与生物体系更加相容^[21-22]。GQDs 具有类似 CQDs 的性能,同时又避免了 CQDs 在尺寸效应和准球形结构方面的限制^[14]。Wang 等^[23]提出,GQDs 能在没有任何修饰的情况下具有良好的药物递送能力。但是 GQDs 仍存在水溶性差、量子产率低的问题,需要通过合理的修饰来提高 GQDs 各方面的性能^[14]。Wo 等^[24]在羧基化的 GQDs 上结合磁性纳米球,装载 DOX。GQDs 在体系中起到光动力学和药物递送的作用,GQDs 在近红外激光照射下产生光热效应,有效地破坏肿瘤细胞。在磁性纳米球作用下,

起到磁场介导的机械刺激,光热损伤,光动力毒性和化疗的协同作用,可同时多方摧毁肿瘤细胞。GQDs 作为纳米载体,由于在实体瘤中存在滞留效应,延长其装载药物的细胞毒效应,更好地杀死肿瘤细胞。Khodadadei 等^[25]在氮掺杂 GQDs (N-GQDs)上装载甲氨蝶呤 (MTX),该复合物进入肿瘤细胞和被排出的速度均比游离 MTX 缓慢,因此其作用时间更长且对肿瘤细胞有更强的细胞毒性。

Chong 等^[26]发现 GQD 和 GQD-PEG 在细胞水平上均具有良好的生物相容性。HeLa 细胞和 A549 细胞在 160 $\mu\text{g/mL}$ GQD-PEG 作用 24 h 后,细胞有 95% 以上存活。GQD 质量浓度高达 640 $\mu\text{g/mL}$ 时,细胞存活率约为 85%,GQD 组的 LDH 释放和 ROS 水平与对照组相当,无明显的细胞毒性。每隔 1 天给小鼠注射 GQD-PEG 20 mg/kg,14 d 后各组小鼠均存活,且脏器外观与对照组无明显差异,表明 GQD 体积小、氧含量高,在体外和体内均无明显毒性,可通过肾脏迅速代谢,并保留在肿瘤中。

2 碳纳米管 (carbon nanotubes, CNTs)

CNTs 一般分为两种类别:由单圆柱石墨烯组成的单壁碳纳米管 (single-walled carbon nanotube, SWCNTs) 以及由多层石墨烯片组成的多壁碳纳米管 (multi-walled carbon nanotubes, MWCNTs)^[27]。CNTs 的圆柱状结构与细胞多点接触,有利于携带药物进行跨膜渗透,并有效促进药物穿过血-脑脊液屏障。与脂质体等传统给药载体相比,其超高的比表面积大大提高了载药量,能携带大量不同分子的和具有易被靶细胞捕获的结构抗肿瘤药物,能通过内吞介导机制或内吞独立机制 (膜融合,扩散或直接孔隙运输) 进入细胞,避免被细胞泵排出^[28-30]。此外,CNTs 具有较强的吸收光强以及光致发光特性,能在近红外光照射下产生光热效应,能够与其携带的药物共同作用于肿瘤,增强破坏肿瘤细胞的能力。CNTs 已被作为多种抗肿瘤药物的载体进行大量研究,常装载顺铂、卡铂等铂类药物,多柔比星、表柔比星等蒽环类药物,紫杉醇等其他药物^[31],进行卵巢癌、肝癌、肺癌等肿瘤细胞的研究。

但 CNTs 对细胞没有亲和力且难溶于水溶液,易聚集在细胞和组织中,产生强毒性,必须对 CNTs 进行羧基化、氨基化或用壳聚糖等高分子聚合物进行修饰后,增强其分散性与肿瘤靶向性,才能搭载

如药物分子、质粒、RNA、蛋白质等活性因子靶向作用于肿瘤细胞^[32-33]。Yu 等^[34]在一项研究中用壳聚糖与透明质酸 (hyaluronic acid, HA) 修饰的 SWCNTs 装载紫杉醇。壳聚糖增加了 CNTs 的生物相容性,HA 增加了 CNTs 的肿瘤靶向性。该复合物对 A549 人肺肿瘤细胞系具有高毒性,对正常细胞表现出低毒性,对于肺癌的治疗有较强的选择性。此外,由于 CNTs 管内与管外均能载药,且管内载药具有易于控制药物释放以及保护药物到达靶点的优势,但常规的 CNTs 内径较小,大大地限制了 CNTs 的管内载药。孟艾等^[35]制备了大内径 MWCNT,载药率可达 70.97%。管壁表面负载靶向分子与荧光标记分子,管内负载抗肿瘤药物,再利用长度短的同源 CNTs 封堵药物释放通道。药物从 CNTs 末端开口与侧壁空洞释放,实现药物的缓释。

与其他碳纳米材料类似,CNTs 细胞毒性与其含有的金属杂质、长度、比表面积、分布状态、功能化、质量浓度以及细胞类型等因素有关。CNTs 表面丰富的羧基会增加 CNTs 的细胞毒性,MWCNTs 对 HepG2 细胞的杀伤作用随 MWCNTs 长度的减小而增加。经过修饰后毒性能明显减小,长度小于 300 nm 的 MWCNTs 经 PEG 修饰后具有较好的生物相容性^[3]。CNTs 的细胞毒性与其质量浓度有密切关系。细胞的活性随着 CNTs 质量浓度的增加而减小,细胞分泌乳酸脱氢酶 (LDH) 随着 SWCNTs 质量浓度增加呈上升趋势^[36]。

3 氧化石墨烯 (graphene oxide, GOs)

自从 2004 年石墨烯被发现之后^[37],石墨烯及氧化石墨烯得到了广泛的研究。GOs 仍保持石墨烯的层状结构,可进行与石墨烯类似的碳骨架功能化、元素掺杂进行共价键改性。此外,由于 GOs 在每一层的石墨烯单片上引入了许多氧基功能团,其边缘处的羧基和羰基等基团以及基底面上的环氧基和羟基能与不同的靶向物质结合,可经由各种与含氧官能团的反应进行共价键结合以及通过氢键与 π - π 键等进行非共价键结合而改善本身性质^[38-41],性质较石墨烯活泼,更常用于肿瘤药物的递送。

Zhang 等^[42]把生物靶分子奥曲肽结合在 PEG 修饰的 GOs 上,该复合物毒性低、体内稳定性好,

能够实现生长抑素受体介导的肿瘤特异性靶向给药。装载 DOX 后,能显著改善肿瘤细胞特异性细胞摄取,而且由于具有强烈的近红外吸收能力,能进一步增强肿瘤的光热消融,实现对肿瘤细胞的联合治疗。Yang 等^[43]用羧甲基壳聚糖(CMC)修饰 GOs,结合 HA 和异硫氰酸荧光素(FI),得到 GO-CMC-FI-HA 复合物,用该复合物装载 DOX 以研究体外释放行为。结果表明,该复合物载药量高,借助 HA 的肿瘤靶向性将 DOX 输送到过度表达 CD44 受体的 HeLa 细胞中,在肿瘤细胞微环境下药物释放率明显高于 pH 较高的生理条件,实现 DOX 的可控释放。上述研究表明功能化的 GOs 在抗肿瘤药物靶向递送、控释以及联合治疗上具有较大的应用价值,但是目前所报道 GOs 所负载的药物多为小分子,对于大分子药物靶向运载的研究还有待发展。

Zheng 等^[44]发现 GO 纳米颗粒能黏附并聚集在人肝细胞膜表面,GO 纳米颗粒与细胞的黏附引起细胞应激和活性氧的产生,导致细胞膜皱褶、渗出和凋亡。Chong 等^[26]通过比较 GO 与 GQD 的体内外毒性,发现 GOs 影响细胞膜完整性和产生氧化应激。14 d 中每隔 1 天给小鼠注射与 GQD-PEG 同剂量的 GO-PEG,发现注射 GO-PEG 的小鼠中有 1/4 在第 4、5、6 次给药后死亡,与注射 GQD-PEG 的结果截然不同。可能是由于 GO-PEG 中 GO 在体内聚集和在小鼠体内形成血栓,表现出一定的毒性。此外,GO-PEG 小鼠肝和脾的重量指数大于其他指标,表明 GO-PEG 对小鼠肝和脾的慢性损伤是由于 GO-PEG 清除缓慢造成的。

4 介孔碳纳米球(mesoporous carbon nanospheres, MCNs)

MCNs 是指孔径为 2 ~ 50 nm 的多孔碳纳米球。虽然对于 MCNs 的研究比其他碳纳米材料起步要晚,存在合成方法不成熟,自身存在固有疏水性等问题,限制了 MCNs 的应用,但由于 MCNs 结合了碳质与介孔结构的特点,显示出与其他碳材料和介孔材料不一样的优越性质,近 10 年来得到广泛研究与快速发展。

其优越性包括:(1)具有高孔体积的三维球形结构,比表面积大,有利于通过氧化作用在生物分子表面均匀生成官能团,通过 π - π 堆积和/或与碳

质骨架的疏水相互作用高效装载疏水性抗肿瘤药物,为药物分子提供较大储存场所。相对于介孔硅材料,MCNs 更适合装载疏水性药物,且载药量高于其他一维二维碳纳米材料^[45]。此外,合适尺寸的 MCNs 较容易被肿瘤细胞吸收,能负载大量药物在血液运送,且孔结构可调,可通过调节孔径尺寸控制药物释放,且孔径一般小于 10 nm,以防药物提前释放。Wang 等^[46]设计了一种基于 PEG 修饰的氧化 MCNs。氧化后的 MCNs 有更大的孔尺寸与孔体积,有利于提高载药量。DOX 分子的芳香族基团可通过 π - π 堆积和疏水相互作用与碳骨架的石墨烯相互作用装载在 MCNs 上。该复合物具有优异的亲水性与良好的生物相容性,有效地穿过肿瘤细胞膜,随后释放药物,延长 DOX 在血流中的循环,有效抑制肿瘤细胞的生长,在恶性肿瘤晚期也表现出明显的抗转移作用。(2)低旋转能,容易与实体肿瘤发生均匀的相互作用,从而提高体内传感信号的稳定性和灵敏度。(3)具有独特的光学特性,能掩盖药物荧光强度,可实现体内实时监测与分析。Li 等^[47]在氧化的 MCNs 中装载 DOX,并用单链 DNA 适配体加盖,产生实时成像引导的按需靶向药物递送系统,可高度积累在肿瘤中,通过定量门开关闸门实现了对 MUC1 定量反应的按需靶向药物递送。同时,能对细胞/液体 MUC1 肿瘤标志物进行灵敏检测,并通过“off-on”荧光实现肿瘤细胞的原位靶向成像。(4)在近红外区域中具有优异的热转换能力,已被开发为光热转换器,可用于肿瘤光热化疗^[46,48]。(5)可受 pH、光和温度等外界条件刺激,实现响应性与靶向性释药^[49]。Zhou 等^[50]考察了 MCNs 装载 DOX 对 pH、光以及温度的应答。结果发现,随着 pH 降低,DOX 与 MCNs 之间的氢键和静电作用减弱,温度的升高降低了 DOX 与 MCNs 之间的相互作用,均增加了 DOX 的释放。此外,在光诱导下,介孔结构发生热膨胀,也能增加释药量。由于肿瘤微环境为弱酸性,MCNs 能有较大的释药量,并能利用近红外光控制肿瘤细胞内药物的释放。磁性 MCNs 是如今研究的热门之一,在外加磁场作用下,复合物能够靶向聚集在肿瘤细胞上递送药物,但其入胞能力不强且外加磁场成本较高,常与其他载体材料协同使用,磁性 MCNs 的研究仍有较大的发展空间。

Zhao 等^[51]将 Caco-2 细胞暴露在 MCNs 中,发

现即使 MCNs 质量浓度为 800 $\mu\text{g/mL}$, 细胞仍有 80% 存活。王琳召等^[52]用聚乙烯吡咯烷酮(PVP)和培化磷脂酰乙醇胺(DSPE-mPEG2000)修饰 MCNs, 发现修饰前后材料在 50 $\mu\text{g/mL}$ 质量浓度下并未表现出明显细胞毒性。表明 MCNs 修饰前后均具有良好的生物相容性, 而修饰后的 MCNs 能明显减少活性氧产生, 降低细胞氧化应激的发生。

5 总结与展望

各种碳纳米材料凭借其独特的性质, 均在肿瘤药物的递送与治疗具有广阔的发展前景。光学上, QDs 与 CNTs 具有光致发光与较强的吸收光强特性, 在肿瘤成像与药物追踪检测更加突出, 而 MCNs 的荧光熄灭能力, 可实现体内药物实时监测与分析。载药上, 与 QDs 和 GOs 相比, CNTs 与 MCNs 分别凭借着其较大的管腔与内壁与独特的孔结构, 再加以上述的封堵技术, 不仅大大增加了比表面积, 得到较高的载药量, 而且能够实现药物的控释与缓释。生物安全性上, GQDs 与 MCNs 生物安全性较高, 修饰前后在较大质量浓度剂量下也无明显毒性且生物清除较快。而 CNTs 与 GOs 毒性相对较高, 且与 CNTs 相比, GOs 具有较低的细胞毒性^[53], 均需经过合理的修饰降低毒性后, 在适当剂量下进行载药。

碳纳米材料作为一种新型的肿瘤治疗工具, 为肿瘤的诊断、治疗、监控提供了新型有效的手段, 成为近年来研究的热点, 但也存在一些备受关注的问题。

(1) 安全问题与生物相容性问题。梅兴国课题组^[54]提出“物理损伤是纳米毒性的根源”新学说, 认为只有生物相容且生物可降解的纳米材料才可开发为药物载体。碳素材料虽然能够在一定程度上减小载体的细胞毒性, 但未经修饰或修饰不完善的碳纳米材料生物相容性较差, 进入体内会产生明显的细胞毒性与细胞损伤。目前对碳纳米材料的研究主要停留在分子水平、细胞水平或者整体动物水平上, 对人体的长期毒性与不良反应的研究还不够深入, 存在着材料对人体及体内所产生物质的相容性、体内药物动力学难以控制、剂量与给药途径等问题, 且难以找到确切的证据支持^[55]。因此今后还需探索更好的表面修饰方法降低材料毒性, 提高材料的生物降解性与生物相容性, 更安全有效

地发挥作用。另外, 还需要一系列国际性的监管标准与可靠的方法评价碳纳米材料载药的安全性。

(2) 放大生产。碳纳米材料在载药方面的研究报道大部分都仅局限于实验室研究, 缺乏大规模生产所需要的设备、成本以及质量控制方面的研究^[56]。在工艺放大过程中, 碳纳米载药材料的工艺控制难且重现性差, 难以用传统和简单的方法加以生产与检验^[57]。

(3) 生物屏障。肿瘤细胞内存在抑制碳纳米载药粒子积累的生物屏障, 使碳纳米载药粒子难以深入到肿瘤细胞, 或易被吞噬细胞摄取而非肿瘤细胞^[58]。人体内也存在着许多影响碳纳米颗粒分布与消除的生理屏障, 如血-脑脊液屏障和肾系统等。此外, 修饰后的碳纳米颗粒暴露在等离子体等生物流体中, 其表面会被各种生物分子所覆盖, 形成大分子冠冕, 掩盖了碳纳米颗粒的靶向能力, 严重地影响了碳纳米载体的肿瘤靶向性^[59]。

碳纳米材料在实际应用中存在较多困难, 针对以上问题, 可以从以下角度思考: (1) 切勿过分追求载体的靶向性和药物的有效性而忽略了安全性。对碳纳米材料进行有针对性的修饰, 结合多种生物相容性物质, 通过合理的修饰来降低碳纳米载药系统对人体的毒性。(2) 结合免疫方法。Tonigold 等^[59]利用了抗体预吸附的方法, 在羧基修饰的纳米粒子表面结合抗 anti-CD63 抗体。预吸附抗体能保持其功能, 不被生物分子电晕完全交换或覆盖, 大大地减少了大分子冠冕对碳纳米靶向递药的不良影响。

综上所述, 继续深入探索碳纳米材料的表面修饰技术及肿瘤靶向技术仍将是该领域的研究重点。而如何实现碳纳米材料载药的安全性与有效性及如何大量制备依然是实现碳纳米材料从实验室走向应用过程中必须解决的难题。相信将来会有更多新的表面修饰与靶向技术能够解决遇到的难题, 碳纳米材料在肿瘤药物递送方面将会发挥更大的作用。

参考文献

- [1] Ha XQ, Zhang SD, Yang ZH, et al. New technology in tumor bio-therapy - targeted gene therapy[J]. *Med Pharm J Chin PLA* (解放军医药杂志), 2014, 26(7): 24-27.
- [2] Zhang L, Liu XY, Shen JJ, et al. Application of nanoparticles with targeting, triggered release in anti-cancer drug delivery[J]. *Prog*

- Chem(化学进展),2013,25(8):1375-1382.
- [3] Zhao XB, Tian K, Zhou TT, *et al.* PEGylated multi-walled carbon nanotubes as versatile vector for tumor-specific intracellular triggered release with enhanced anti-cancer efficiency; optimization of length and PEGylation degree[J]. *Colloids Surf B*, 2018, 168: 43-49.
- [4] Kim H, Beack S, Han S, *et al.* Multifunctional photonic nanomaterials for diagnostic, therapeutic, and theranostic applications[J]. *Adv Mater*, 2018, 30(10):1701460.
- [5] Cheng QY, Zhou D, Han BH. Supramolecular surface modification of carbon nanomaterials and its application[J]. *Chem J Chin Univ(高等学校化学学报)*, 2011, 32(9):2062-2070.
- [6] Song K, Pan H, Han JY, *et al.* Nano drug delivery system based strategies to target tumor microenvironment[J]. *J China Pharm Univ(中国药科大学学报)*, 2018, 49(4):392-400.
- [7] Peng ZZ, Ding L, Zhou JH, *et al.* Electrochemical performance of graphene/carbon quantum dots composites[J]. *J Wuhan Univ Sci Technol(武汉科技大学学报)*, 2018, 41(1):52-57.
- [8] Shi ZP, Shen SG, Yue ZL, *et al.* Progress in research of carrier systems for targeting and controlled release of anticancer drug[J]. *Chin J New Drugs(中国新药杂志)*, 2017, 26(4):410-419.
- [9] Wang CL, Ma D, Bao XH. Carbon nanomaterials and their heterogeneous catalytic application[J]. *Prog Chem(化学进展)*, 2009, 21(9):1705-1721.
- [10] Li CY, Meng Y, Wang SS, *et al.* Mesoporous carbon nanospheres featured fluorescent aptasensor for multiple diagnosis of cancer *in vitro* and *in vivo*[J]. *ACS Nano*, 2015, 9(12):12096-12103.
- [11] Baker SN, Baker GA. Luminescent carbon nanodots: emergent nanolights[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2010, 49(38):6726-6744.
- [12] Shen JH, Zhu YH, Yang XL, *et al.* Graphene quantum dots; emergent nanolights for bioimaging, sensors, catalysis and photovoltaic devices[J]. *Chem Commun*, 2012, 43(29):3686-3699.
- [13] Namdari P, Negahdari B, Eatemadi A. Synthesis, properties and biomedical applications of carbon-based quantum dots; an updated review[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 87:209-222.
- [14] Wang H. Research on synthesis and photoluminescence property of functionalized graphene quantum dots(石墨烯量子点的功能化及生物荧光性能研究)[D]. Taiyuan: Taiyuan University of Technology, 2016.
- [15] Jha S, Mathur P, Ramteke S, *et al.* Pharmaceutical potential of quantum dots[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, 46(Sup 1):1-9.
- [16] Wang YF, Hu AG. Carbon quantum dots; synthesis, properties and applications[J]. *J Mater Chem C*, 2014, 2(34):6921-6939.
- [17] Jiao J, Liu C, Li X, *et al.* Fluorescent carbon dot modified mesoporous silica nanocarriers for redox-responsive controlled drug delivery and bioimaging[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2016, 483: 343-352.
- [18] Lim SY, Shen W, Gao Z. Carbon quantum dots and their applications[J]. *Chem Soc Rev*, 2015, 44(1):362-381.
- [19] Gong XJ, Zhang QY, Gao YF, *et al.* Phosphorus and nitrogen dual-doped hollow carbon dot as a nanocarrier for doxorubicin delivery and biological imaging[J]. *ACS Appl Mater Inter*, 2016, 8(18):11288-11297.
- [20] Feng T, Ai X, Ong H, *et al.* Dual-responsive carbon dots for tumor extracellular microenvironment triggered targeting and enhanced anticancer drug delivery[J]. *ACS Appl Mater Inter*, 2016, 8(29):18732-18740.
- [21] Yan X, Li B, Li LS. Colloidal graphene quantum dots with well-defined structures[J]. *Acc Chem Res*, 2013, 46(10):2254-2262.
- [22] Li LL, Wu GH, Yang GH, *et al.* Focusing on luminescent graphene quantum dots: current status and future perspectives[J]. *Nanoscale*, 2013, 5(10):4015-4039.
- [23] Wang C, Wu CY, Zhou XJ, *et al.* Enhancing cell nucleus accumulation and DNA cleavage activity of anti-cancer drug via graphene quantum dots[J]. *Sci Rep*, 2013, 3(6154):2852.
- [24] Wo FJ, Xu RJ, Shao YX, *et al.* A multimodal system with synergistic effects of magneto-mechanical, photothermal, photodynamic and chemo therapies of cancer in graphene-quantum dot-coated hollow magnetic nanospheres[J]. *Theranostics*, 2016, 6(4):485-500.
- [25] 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.
- [26] Chong Y, Ma YF, Shen H, *et al.* The *in vitro* and *in vivo* toxicity of graphene quantum dots[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(19):5041-5048.
- [27] Ates M, Eker AA, Eker B. Carbon nanotube-based nanocomposites and their applications[J]. *J Adhes Sci Technol*, 2017, 31(18):1-21.
- [28] Guo Q, Shen XT, Li YY, *et al.* Carbon nanotubes-based drug delivery to cancer and brain[J]. *J Huazhong Univ Sci Technol(华中理工大学学报)*, 2017, 37(5):635-641.
- [29] Comparetti EJ, Pedrosa VA, Kaneno R. Carbon nanotubes as a tool for fighting cancer[J]. *Bioconjugate Chem*, 2017, 29(3):709-718.
- [30] Lee Y, Geckeler KE. Carbon nanotubes in the biological interphase: the relevance of noncovalence[J]. *Adv Mater*, 2010, 22(36):4076-4083.
- [31] Wang PT. Research progress of antitumor drug delivery system based on carbon nanotubes[J]. *J Logist Univ PAPF(武警后勤学院学报)*, 2018, 27(3):260-263.
- [32] Kam NWS, Dai H. Single walled carbon nanotubes for transport and delivery of biological cargos[J]. *Phys Status Solidi B*, 2006, 243(13):3561-3566.

- [33] Pantarotto D, Briand JP, Prato M, *et al.* Translocation of bioactive peptides across cell membranes by carbon nanotubes[J]. *Chem Commun*, 2004, **10**(1): 16–17.
- [34] Yu BD, Tan L, Zheng RH, *et al.* Targeted delivery and controlled release of Paclitaxel for the treatment of lung cancer using single-walled carbon nanotubes[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2016, **68**: 579–584.
- [35] Meng A, Yang T, Wang PT, *et al.* Preparation and performance of LID-MWCNT based sustained release targeted drug delivery system[J]. *Tianjin Med J* (天津医药), 2015, **43**(08): 852–855, 961.
- [36] Lv GJ, Tang Y, Shen YF, *et al.* Pulmonary toxicity of single-wall carbon nanotubes and its oxidative stress mechanism[J]. *Acad J Second Military Med Univ* (第二军医大学学报), 2016, **37**(7): 815–820.
- [37] Novoselov KS, Geim AK, Morozov SV, *et al.* Electric field effect in atomically thin carbon films[J]. *Science*, 2004, **306**(5696): 666–669.
- [38] Thapa RK, Kim JH, Jeong JH, *et al.* Silver nanoparticle-embedded graphene oxide-methotrexate for targeted cancer treatment[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017, **153**: 95–103.
- [39] Huang GJ, Chen ZG, Li MD, *et al.* Surface functional modification of graphene and graphene oxide[J]. *Acta Chim Sin* (化学学报), 2016, **74**(10): 789–799.
- [40] Lin YW, Guo XF. Chemical modification of graphene and its applications[J]. *Acta Chim Sin* (化学学报), 2014, **72**(3): 277–288.
- [41] Guo Y, Li WX, Zheng MY, *et al.* Facile preparation of graphene dots functionalized Au nanoparticles and their application as peroxidase mimetics in glucose detection[J]. *Acta Chim Sin* (化学学报), 2014, **72**(6): 713–719.
- [42] Zhang XY, Yang CY, Zhou JP, *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.
- [43] Yang HH, Bremner DH, Tao L, *et al.* Carboxymethyl chitosan-mediated synthesis of hyaluronic acid-targeted graphene oxide for cancer drug delivery[J]. *Carbohydr Polym*, 2016, **135**: 72–78.
- [44] Zheng TT, Gao Y, Deng XX, *et al.* Comparisons between graphene oxide and graphdiyne oxide in physicochemistry biology and cytotoxicity[J]. *ACS Appl Mater Inter*, 2018, **10**(39): 32946–32954.
- [45] Liang GH, Li YL. Mesoporous carbon nanospheres: synthesis and application on drug delivery[J]. *Acta Laser Biology Sinica* (激光生物学报), 2017, **26**(5): 398–406, 418.
- [46] Wang H, Li XG, Ma ZQ, *et al.* Hydrophilic mesoporous carbon nanospheres with high drug-loading efficiency for doxorubicin delivery and cancer therapy[J]. *Int J Nanomed*, 2016, **11**: 1793–1806.
- [47] Li CY, Qian M, Wang SS, *et al.* Aptavalve-gated mesoporous carbon nanospheres image cellular mucin and provide on-demand targeted drug delivery[J]. *Theranostics*, 2017, **7**(13): 3319–3325.
- [48] Zhao QF, Lin YZ, Han N, *et al.* Mesoporous carbon nanomaterials in drug delivery and biomedical application[J]. *Drug Deliv*, 2017, **24**(suppl 1): 94–107.
- [49] Zheng J, Chen L, Zhang H, *et al.* Research progress in ordered mesoporous carbon nanomaterials: Synthesis and construction of drug delivery systems[J]. *Mater Rev* (材料导报), 2017, **31**(21): 151–157.
- [50] Zhou LB, Jing Y, Liu YB, *et al.* Mesoporous carbon nanospheres as a multifunctional carrier for cancer theranostics[J]. *Theranostics*, 2018, **8**(3): 663–675.
- [51] Zhao P, Wang LH, Sun CS, *et al.* Uniform mesoporous carbon as a carrier for poorly water soluble drug and its cytotoxicity study[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2012, **80**(3): 535–543.
- [52] Wang LZ, Yue LJ, Kang AF, *et al.* Effects on the dispersion and cytotoxicity of ordered mesoporous carbon nanoparticles modifies with PVP or PEG[J]. *J Pharm Pract* (药学实践杂志), 2016, **24**(2): 158–162.
- [53] Feng Y, Hu K, Chen YZ, *et al.* SiRNA delivery with PEGylated graphene oxide nanosheets for combined photothermal and gene-therapy for pancreatic cancer[J]. *Theranostics*, 2017, **7**(5): 1133–1148.
- [54] Mei XG. Examining the essence and safety of nano-carriers biotoxicity from a new perspective[N]. *Chin Pharm News* (中国医药报), 2015-04-07(004).
- [55] Yu B, Lian HY, Wang Y, *et al.* Research advance of nanomaterials in cancer treatment[J]. *Chin J Cell Biol* (中国细胞生物学报), 2015, **37**(4): 594–598.
- [56] Ho BN, Pfeffer C M, Singh A. Update on nanotechnology-based drug delivery systems in cancer treatment[J]. *Anticancer Res*, 2017, **37**(11): 5975–5981.
- [57] Gao GY, Chen ML, Li MY, *et al.* Current status and prospect of translational medicine in nanotechnology[J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2015, **50**(8): 919–924.
- [58] Tiet P, Berlin J. Exploiting homing abilities of cell carriers: Targeted delivery of nanoparticles for cancer therapy[J]. *Biochem Pharmacol*, 2017, **145**: 18–26.
- [59] Tonigold M, Simon J, Estupiñán D, *et al.* Pre-adsorption of antibodies enables targeting of nanocarriers despite a biomolecular corona[J]. *Nat Nanotechnol*, 2018, **13**: 862–869.