

# 氧化石墨烯载药体系负载甲硝唑 及体外释放的研究

张鑫<sup>1,2</sup>, 王永波<sup>1</sup>, 王林昕<sup>2</sup>, 刘恩周<sup>1</sup>, 胡晓云<sup>3</sup>, 樊君<sup>1\*</sup>

(1. 西北大学化工学院, 陕西 西安 710069; 2. 陕西中医药大学药学院, 陕西 咸阳 712046;  
3. 西北大学物理学院, 陕西 西安 710069)

**摘要:**通过改良的 Hummers 法制备了氧化石墨烯(GO),用 GO 负载抗菌药物甲硝唑(MTR),探讨了载药体系(GO-MTR)体外释放 MTR 的行为。GO 经 SEM、XRD、FT-IR 和 UV-Vis 等表征表明,其褶皱较多、较薄,层间距为 0.800 nm,具有石墨烯(001)晶面,在水中易分散,在紫外区 230 nm 有最大吸收;载药实验表明,增大载药体系的 pH、升高温度均有利于 GO 吸附 MTR,100 mL 1 mg/mL GO 与 0.500 g/L MTR 等体积混合后,在 pH 为 9.0、温度为 40℃、振荡 150 min 的条件下,GO 对 MTR 的负载量达 494 mg/g,负载率为 98.8%;释药研究表明,药物释放的突跃在 8~36 h,释放时间较长,酸性体系有利于药物释放,pH 为 6 时释药率可达 58.7%。

**关键词:**氧化石墨烯;甲硝唑;药物负载;药物释放

中图分类号:TQ460.1

文献标志码:A

文章编号:0253-4320(2018)09-0127-05

DOI:10.16606/j.cnki.issn.0253-4320.2018.09.029

## Research on metronidazole loaded on graphene oxide and their drug release in vitro

ZHANG Xin<sup>1,2</sup>, WANG Yong-bo<sup>1</sup>, WANG Lin-xin<sup>2</sup>, LIU En-zhou<sup>1</sup>, HU Xiao-yun<sup>3</sup>, FAN Jun<sup>1\*</sup>

(1.School of Chemical Engineering, Northwest University, Xi'an 710069, China;

2.School of Pharmacy, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China;

3.School of Physics, Northwest University, Xi'an 710069, China)

**Abstract:** Graphene oxide (GO) are prepared through the modified Hummers method. After characterized by SEM, XRD, FTIR and UV-Vis, the as-prepared GO is verified to have duplicated and paper-thin lamellar structure with an interplanar spacing of 0.800 nm and own the (001) crystal plane of graphene. The as-prepared GO is easy to disperse in water and exhibits maximum absorption at 230 nm ultraviolet region. The experiments that metronidazole (MTR) as antibacterial drug is loaded onto GO under different conditions indicate that the increases of both pH value and temperature of loading system are helpful for GO to load MTR; the loading amount and rate for MTR loaded by GO are 494 mg·g<sup>-1</sup> and 98.8%, respectively when 100 mL of 1 mg·mL<sup>-1</sup> GO is mixed with the same volume of 0.500 g·L<sup>-1</sup> MTR to react under the conditions of pH 9.0, 40℃ and 150 mins of oscillating. Drug release in vitro experiments demonstrate preliminarily that the release of MTR from drug loading system to PBS solutions are easier within acidic system; the release jump of MTR occurs from 8 h to 36 h, and the maximum drug release percentage of GO-MTR can reach 58.7% at a pH of 6.0.

**Key words:** graphene oxide; metronidazole; drug delivery; drug release

甲硝唑(metronidazole, MTR)是硝基咪唑类的衍生物,应用于各种厌氧菌感染,对败血症、心内膜炎、脑膜感染以及使用抗生素引起的结肠炎也有效<sup>[1]</sup>。MTR 作用于细菌的 DNA,可抑制细菌脱氧核糖核酸的合成,干扰细菌的繁衍、代谢,从而起到杀菌作用<sup>[2]</sup>。

氧化石墨烯(graphene oxide, GO)是石墨烯的重

要衍生物之一。石墨被强氧化剂氧化,氧原子进入石墨烯片层间,是 1 个或多个原子层厚度的石墨烯。其片层上下表面接有环氧基和羟基,边缘为羰基、羟基和羧基<sup>[3]</sup>。GO 保留了石墨烯的一些优异特性,如 6 个碳原子的骨架使其表面可以提供大量  $\pi-\pi$  结合位点,极大的比表面积,能与含有苯环的分子结合<sup>[4]</sup>。环氧基、羟基、羧基等使其可与水分子形成

收稿日期:2018-01-09;修回日期:2018-07-04

基金项目:国家自然科学基金资助(21476183)

作者简介:张鑫(1978-),女,在读博士,实验师,研究方向为碳纳米材料载药, xinzhang715@yeah.net;樊君(1959-),男,博士,教授,博士生导师,研究方向为现代药物提取与分离,通讯联系人, fanjun@nwu.edu.cn。

氢键,因而与石墨烯相比,GO 可以在水中较好地分散,亲水性显著高于石墨烯<sup>[4]</sup>;由于 GO 表面的亲水基可与碳骨架形成特殊的共轭结构<sup>[5]</sup>,因而使其呈层叠组合的空间结构,层间空隙较石墨烯更大。GO 毒性较低,生物相容性较好<sup>[6]</sup>,经处理后可作为药物载体使用,载药时与药物形成复合物,对于难溶性药物负载效果也较好<sup>[7]</sup>。目前对于 GO 在载药方面的研究大多着力于抗癌药<sup>[7-12]</sup>,而对负载抗菌药的研究较少<sup>[13]</sup>。

因此,笔者以 GO 为载体,MTR 为负载的抗菌药,对 GO 的制备、表征和影响载药的因素进行探讨,并对 GO-MTR 载药体系的体外药物释放进行初步研究。

## 1 实验部分

### 1.1 试剂与仪器

试剂:KMnO<sub>4</sub>、BaCl<sub>2</sub>、NaOH、鳞片石墨粉,国药集团生产;HCl,西陇化工生产;H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,西安化学试剂厂生产;Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>、NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>,天津天力化学试剂有限公司生产;甲硝唑,纯度>98%,湖北省宏源药业生产;所用试剂均为分析纯。

仪器:分析天平(BS224S),赛多利斯科学仪器有限公司生产;电热恒温鼓风干燥箱(DHG-9123A型),上海一恒科学仪器有限公司生产;离心机(GL-20G-II)、恒温振荡器(THZ-320),上海安亭科学仪器厂生产;超声波清洗仪(KQ-300E),昆山超声仪器有限公司生产;pH计(PHS-3C型),上海日岛科学仪器生产。

### 1.2 GO 的制备

采用改进的 Hummers 法,以鳞片石墨粉为原料,经低温、中温和高温 3 个阶段反应制备 GO<sup>[14]</sup>。主要步骤:石墨粉在较低温度下被 98%的 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 与 KMnO<sub>4</sub> 缓慢氧化,混合物经中温水浴反应成墨绿色悬浮液和紫色沉淀。高温阶段分次加入不同体积的高纯水,最后于 45℃滴加 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 直至混合液全部变为金黄色丝光状胶体,静置 24 h。抽滤、沉淀,用 5% HCl 反复洗涤,至 BaCl<sub>2</sub> 检测无白色沉淀出现。所得沉淀用高纯水反复洗涤、离心,至洗涤液 pH 接近 7,所得棕黄色胶状物于 60℃真空干燥,即得 GO 固体。

### 1.3 GO-MTR 载药体系的制备

#### 1.3.1 MTR 溶液的配制和工作曲线的建立

将一定量 MTR 溶于适量超纯水中,配成 0.500 g/L 溶液,向 10 mL 容量瓶中加入不同体积 MTR 溶

液,用超纯水分别稀释至刻线,得到 0.015、0.010、0.008、0.005、0.004 g/L 的 MTR 溶液,在 320 nm 波长处测其吸光度<sup>[15]</sup>,拟合得 MTR 溶液的工作曲线,如图 1 所示。 $A = 52.37C - 0.017$ 。MTR 在 pH 7.4 的 PBS 缓冲溶液中的最大吸收波长也是 320 nm,工作曲线如图 1 中内插图(b), $A_R = 44.059C_R + 0.0287$ 。

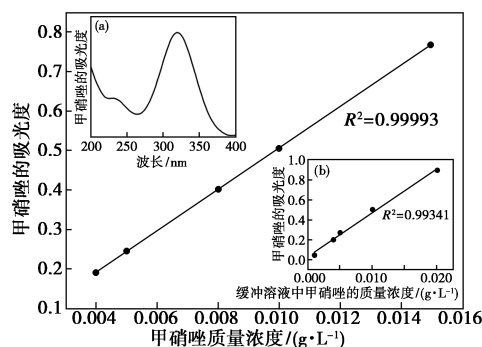


图 1 MTR 溶液的工作曲线

注:内插图(a)为 MTR 的紫外吸收光谱,内插图(b)为 PBS 缓冲溶液中 MTR 的工作曲线。

#### 1.3.2 不同条件下 GO 负载 MTR

称取 0.100 g GO 于 100 mL 蒸馏水中,超声使其溶解,即得 1 mg/mL GO 分散液。向 50 mL 锥形瓶中分别加入 10 mL GO 和 10 mL 0.500 g/L MTR,然后恒温振荡;每隔一定时间取出 1 个锥形瓶,离心、取上清液 2 mL,测上清液中 MTR 的浓度,即时间对 GO 负载 MTR 的影响。依次考察初始 MTR 浓度、载药环境 pH 和温度对 GO-MTR 载药体系制备的影响,优化反应条件。以上实验均重复 3 次。

MTR 的载药量和负载率的计算式<sup>[16]</sup>:

$$\eta_L = [(C_0 - C_t)/C_0] \times 100\% \quad (1)$$

$$Q = [(C_0 - C_t)/m_{GO}] \cdot V \quad (2)$$

式中: $\eta_L$  为载药率; $C_0$  为 MTR 的初始质量浓度, g/L; $C_t$  为  $t$  时 MTR 的质量浓度, g/L; $V$  为混合溶液的体积, L; $m_{GO}$  为载体的质量, g; $Q$  为吸附量, mg/g。

### 1.4 GO-MTR 的体外药物释放

将 100 mL 1 mg/mL GO 加入到 100 mL 0.500 g/L MTR 中并于优化条件下进行载药,然后离心,所得 GO-MTR 沉淀经 60℃真空干燥。配制 pH 为 6.0、7.4、8.0 的磷酸盐缓冲溶液(PBS)作为 GO-MTR 体外释放的外部环境溶液,然后分别取 100 mL 不同 pH 的 PBS,各加入一定量的 GO-MTR,采用静态释放法,每隔一定时间取 1 mL 释放液用 0.22  $\mu$ m 微孔滤膜过滤,之后于 320 nm 处测滤液的吸光度,用图 1(b)的工作曲线计算释放液中 MTR 的质量浓

度,探讨 GO-MTR 在不同 pH 的 PBS 中释放出的 MTR 随时间的变化。MTR 的释放率的计算式为:

$$\eta_R = (m_i/m_0) \times 100\% \quad (3)$$

式中: $\eta_R$  为药物释放率; $m_i$  和  $m_0$  是释放到 PBS 中的 MTR 的质量和 GO-MTR 中初始 MTR 质量,mg。

### 1.5 分析方法

利用扫描电子显微镜(Carl Zeiss SIGMA,德国 Zeiss)和 X-射线粉末衍射仪(Rigaku D/MAX 3C,日本理学)对 GO 进行表征;利用红外光谱仪(PerkineElmer-650,美国 PerkineElmer)分析 GO 和 GO-MTR 的表面官能团;利用紫外-可见分光光度计(UV-3600,日本岛津)分析 GO 分散液和 MTR 的紫外吸收。

## 2 结果与讨论

### 2.1 GO 的表征

GO 的形貌和光谱学特征如图 2 所示。

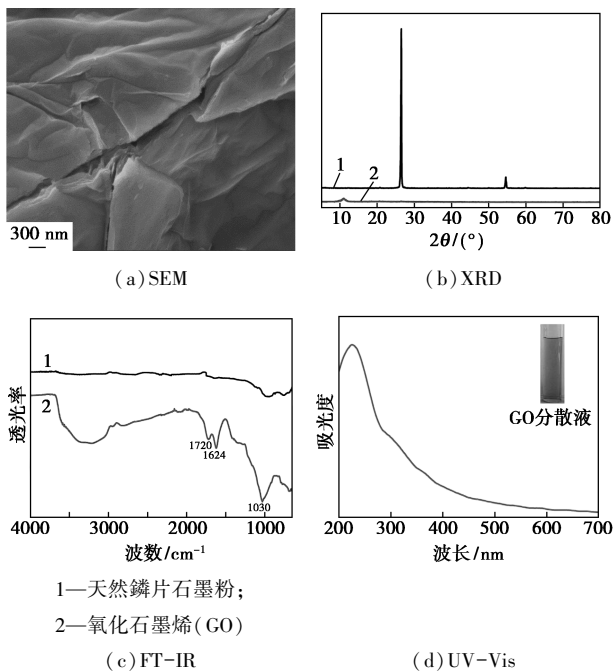


图 2 氧化石墨烯的形貌和光谱学谱图

由图 2(a)可以看出,GO 表面不平整,有许多褶皱,说明制备的 GO 较薄;GO 呈现片层状结构,这是由于 GO 的含氧基团插在层间,增大了层间距。由图 2(b)可以看出,石墨粉在 26.5° 处的衍射峰对应于石墨(002)晶面<sup>[17]</sup>,晶格间距为 0.298 nm<sup>[19]</sup>,GO 在 11.08° 有强衍射峰,对应于石墨烯(001)晶面<sup>[18]</sup>,晶格间距为 0.800 nm;石墨粉被氧化后,26.5° 处的衍射峰几乎消失,说明已基本转化为 GO;由于 GO 的含氧基团插其层间,增大层间距,这与文

献[19-20]的结果基本一致。由图 2(c)可以看出,GO 在 3 500~3 000 cm<sup>-1</sup> 出现的宽而强的吸收带是—OH 的氢氧伸缩振动峰<sup>[21]</sup>,1 720 cm<sup>-1</sup> 处是 C=C 的伸缩振动峰,1 624、1 030 cm<sup>-1</sup> 处是由石墨粉氧化而来的羰基、烷氧基的伸缩振动峰<sup>[19,21]</sup>,这些吸收峰的出现说明已实现石墨粉的氧化。由图 2(d)可以看出,GO 呈棕黄色透明状,在 230 nm 处有最大紫外吸收,对应 GO 上 C=C 的  $\pi \rightarrow \pi^*$  跃迁<sup>[19]</sup>,而在 280~350 nm 内弱的肩峰则对应 C=O 的  $n \rightarrow \pi^*$  跃迁<sup>[22]</sup>,证实了存在碳骨架以及含氧官能团成功插入到 GO 片层中,与文献[21]的研究结果基本一致;此外,GO 在 320 nm 处没有明显的吸收峰,因此对在 320 nm 波长处检测溶液中的甲硝唑几乎没有影响。

### 2.2 不同因素对 GO 负载 MTR 的影响

以 GO 为载体负载 MTR,探讨影响 MTR 负载的主要因素:吸附时间、MTR 初始质量浓度、混合溶液的 pH 和温度,结果如图 3 及表 1 所示。

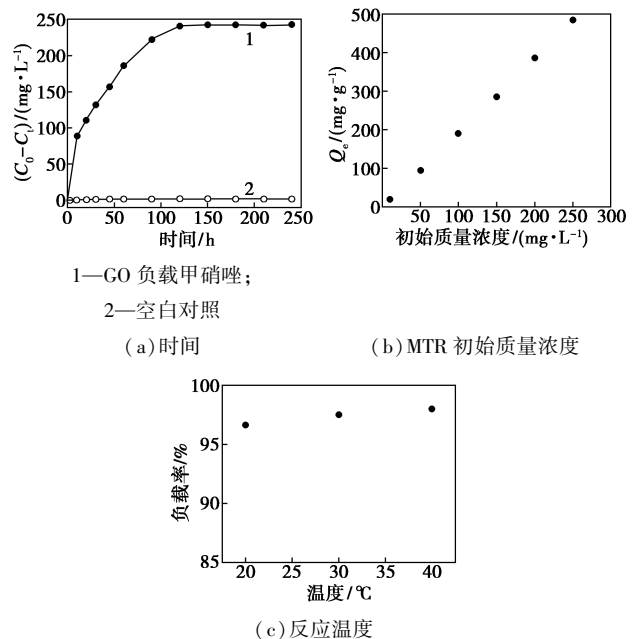


图 3 各因素对 GO 负载 MTR 的影响

表 1 pH 对 GO 负载甲硝唑的影响

混合溶液的初始 pH	4.0	5.0	6.0	7.0	8.0	9.0
载药率/%	96.24	96.63	96.86	97.03	97.13	97.92

由图 3(a)可以看出,从开始到 120 min,被负载的 MTR 的量增大很快,120 min 之后吸附进行的较慢,150 min 时吸附基本达到平衡,再增加负载时间,负载到 GO 上的 MTR 的量基本不变。这是由于 GO 的大比表面积,其碳环上的  $\pi$  电子可与 MTR 咪唑环上的  $\pi$  电子形成  $\pi-\pi$  共轭吸附 MTR,另外其片

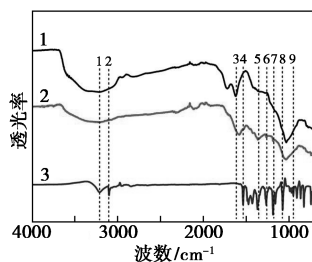
层和边缘的—OH、—COOH 以氢键方式可以结合 MTR 分子<sup>[23]</sup>,因此在前 120 min 吸附进行的很快。当 GO 片层上可供结合的位点被占据以及可供键合的官能团也越来越少时,吸附就变慢,直至吸附达到平衡,此时 MTR 的负载率达 97.19%,载药量为 48.6 mg/g。由于 GO 对 MTR 的负载在 150 min 就基本达到平衡,故以 150 min 为反应时间用于下面的研究。

由图 3(b)可以看出,当  $C_0$  逐渐增加时,  $Q_e$  也逐渐增大,这是由于 GO 大的表面积和相应的官能团可以使其负载更多药物分子,增大药物浓度,则溶液中可与 GO 结合的 MTR 就增多,这与 Yang 的研究相似<sup>[24]</sup>。当  $C_0$  从 0.010 g/L 增大到 0.250 g/L,  $Q_e$  相应从 18.9 mg/g 增大到 486 mg/g,增大了近 25 倍。

由表 1 可以看出,当 pH 从 4.0 变化到 9.0 时, MTR 的负载率逐渐增加,即碱性条件下有利于 MTR 的负载。由于 GO 的 Zeta 电位为负,且随着 pH 的增大变得更负<sup>[16]</sup>,GO 分散体系也更稳定,0.500 g/L MTR 的 pH 为 5.0,碱性时 GO 表面附着更多的 OH<sup>-</sup>,在静电作用下易与 MTR 结合,因此更多的 MTR 被吸附到 GO 表面,使载药量增大,故碱性条件有利于 GO 负载 MTR。由图 4(c)可以看出,升高温度负载到 GO 上的 MTR 的量略增大,吸附量稍增多,这是因为温度升高 GO 上基团的活性增强,使层间距离增大,更利于吸附药物,这与 GO 负载 DOX 的研究相似<sup>[16]</sup>;此外也说明 GO 负载 MTR 是吸热过程,升温有利于吸附。

因此,制备 GO-MTR 的优化条件是:等体积 0.500 g/L MTR 与 1 mg/mL GO 混合后,在 pH 9.0、温度为 40℃、震荡 150 min,此时,负载率达 98.8%,当反应物体积各是 100 mL 时,GO 对 MTR 的吸附量为 494 mg/g。

GO、GO-MTR 和 MTR 的红外谱图如图 4 所示。



1—GO;2—GO-MTR;3—MTR

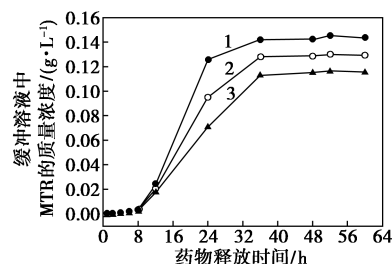
图 4 样品的红外谱图

图 4 谱线 3 中,3 211 cm<sup>-1</sup> 和 3 100 cm<sup>-1</sup> 处是

MTR 中—OH 和咪唑环中=C—H 的伸缩振动峰<sup>[24]</sup>,其在图 4 谱线 2 中被包覆在 3 500~3 000 cm<sup>-1</sup> 氢氧伸缩振动吸收峰中<sup>[21]</sup>;1 610 cm<sup>-1</sup> 处是 GO 中 C=C 伸缩振动峰<sup>[19]</sup>,1 535 cm<sup>-1</sup> 处是 MTR 中咪唑环 C=N 伸缩振动峰<sup>[25]</sup>,被包覆在谱线 2 的 C=C 伸缩振动峰中;1 367 cm<sup>-1</sup> 和 1 265 cm<sup>-1</sup> 对应 MTR 中—NO<sub>2</sub> 对称伸缩振动峰<sup>[25]</sup>,图 4 谱线 2 中也有这 2 个吸收峰,说明 MTR 已被负载在 GO 上;1 186 cm<sup>-1</sup> 处峰对应 MTR 中 C—C 伸缩振动峰<sup>[24]</sup>,同样也出现在 GO-MTR 中;图 4 谱线 3 中 1 074 cm<sup>-1</sup> 和 908 cm<sup>-1</sup> 对应 MTR 中 C—O 和 C—N 伸缩振动峰<sup>[24]</sup>,这 2 个峰被包覆在 GO-MTR 中 1 030 cm<sup>-1</sup> 处较强的烷氧伸缩振动峰中<sup>[21]</sup>。结果表明,GO 表面吸附有 MTR,形成了 GO-MTR 载药体系。

### 2.3 GO-MTR 的体外释放

GO-MTR 中释放出的 MTR 随时间变化情况如图 5 所示。从开始到释放 8 h,进入 PBS 中的 MTR 很少,释放率不足 1.3%;8~36 h,MTR 的释放有显著突跃;36 h 后进入释放的平台期。缓冲体系的 pH 分别为 6.0、7.4、8.0 时,最大释放率分别为 58.7%、52.6%、46.9%,相比弱碱性释放体系,MTR 在弱酸性体系中有更多释放;此外同一时间内弱酸性体系中 MTR 的释放速率也高于弱碱性体系,这是由于酸性介质中有较多的氢离子,MTR 更易与氢离子结合,离开 GO 表面进入缓冲体系,形成质子化的 MTR,更加稳定。



1—pH 6.0;2—pH 7.4;3—pH 8.0

图 5 MTR 在不同缓冲体系中的释放随时间的变化情况

## 3 结论

制备了表面积较大、褶皱多、具有石墨烯(001)晶向、0.800 nm 层间距的 GO;该 GO 负载 MTR 表明,碱性条件有利于 MTR 的吸附,由于 GO 表面积较大,增大 MTR 浓度和升高温度都有利于 GO 负载 MTR,100 mL 1 mg/mL GO 与 100 mL 0.500 g/L MTR 混合后,在 pH 9.0、温度为 40℃、振荡 150 min

时,吸附量达 494 mg/g,负载率为 98.8%;载药体系 GO-MTR 在不同 pH 的 PBS 中释放 MTR 的初步探索表明,药物释放的突跃在 8~36 h,释放时间较长,酸性环境有利于 MTR 释放,其最大释药率可达 58.7%。对于载药体系的药物释放需进一步深入研究。

### 参考文献

- [1] Mina M S, Farnoush F, Amin S D, *et al.* A novel metronidazole fluorescent nanosensor based on graphene quantum dots embedded silica molecularly imprinted polymer [J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2017, 92(7): 618-623.
- [2] Hala S E, Rania A T, Yosra H A, *et al.* The effect of iron on metronidazole activity against *Trichomonas vaginalis* in vitro [J]. *Experimental Parasitology*, 2017, 182(11): 34-36.
- [3] Sumit G, Vinayak S, Shilpa S. Graphene-based nanomaterials for drug delivery and tissue engineering [J]. *Journal of Controlled Release*, 2014, 173(9): 75-88.
- [4] Artur M P, Inês C G, Fernão D M. Graphene-based materials biocompatibility: A review [J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2013, 111(11): 188-202.
- [5] Gao Y, Zou X, Zhao X J, *et al.* Graphene oxide-based magnetic fluorescent hybrids for drug delivery and cellular imaging [J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2013, 112(12): 128-133.
- [6] Amedea B S, Amauri J P, Renata D L, *et al.* Nanotoxicity of graphene and graphene oxide [J]. *Chemical Research in Toxicology*, 2014, 27: 159-168.
- [7] Ananya D, Vimala R. Camptothecin loaded graphene oxide nanoparticle functionalized with polyethylene glycol and folic acid for anti-cancer drug delivery [J]. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2018, 43(11): 333-342.
- [8] Behnaz A, Nadia A A, Mohammad I, *et al.* Controlled release of doxorubicin from electrospun PEO/chitosan/graphene oxide nanocomposite nanofibrous scaffolds [J]. *Materials Science and Engineering C*, 2015, 48(3): 384-390.
- [9] Nilesh S C, Abhijeet P P, Pravin O P, *et al.* Graphene oxide based magnetic nanocomposites for efficient treatment of breast cancer [J]. *Materials Science and Engineering C*, 2014, 37(4): 278-285.
- [10] Yang L J, Wang F, Han H, *et al.* Functionalized graphene oxide as a drug carrier for loading pifrenidone in treatment of subarachnoid hemorrhage [J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2015, 129(5): 21-29.
- [11] Wang J, Liu C H, Shuai Y, Cui X Y, *et al.* Controlled release of anticancer drug using graphene oxide as a drug-binding effector in konjac glucomannan/sodium alginate hydrogels [J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2014, 113(1): 223-229.
- [12] Farahnaz B, Bullo S, Dena D, *et al.* Graphene oxide as a nanocarrier for controlled release and targeted delivery of an anticancer active agent, chlorogenic acid [J]. *Materials Science and Engineering C*, 2017, 74(5): 177-185.
- [13] Rahele R, Hassan B. A comprehensive adsorption study and modeling of antibiotics as a pharmaceutical waste by graphene oxide nanosheets [J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2018, 147(1): 117-123.
- [14] Daniela C M, Dmitry V K, Jacob M B, *et al.* Improved synthesis of graphene oxide [J]. *ACS Nano*, 2010, 4(8): 4806-4814.
- [15] Ruchi J, Nilesh J, Deepak K J, *et al.* Novel UV spectrophotometer methods for quantitative estimation of metronidazole and furazolidone using mixed hydrotropy solubilization [J]. *Arabian Journal of Chemistry*, 2017, 10(2): 151-156.
- [16] Wu S L, Zhao X D, Li Y H, *et al.* Adsorption properties of doxorubicin hydrochloride onto graphene oxide: Equilibrium, kinetic and thermodynamic studies [J]. *Materials*, 2013, 6: 2026-2042.
- [17] Berger C, Song Z, Li T, *et al.* Ultrathin epitaxial graphite: 2D electron gas properties and a route toward graphene-based nanoelectronics [J]. *The Journal of Physical Chemistry B*, 2004, 108(52): 19912-19916.
- [18] Mithilesh Y, Kyong Y R, Park S J. Synthesis and characterization of graphene oxide/carboxy methylcellulose/alginate composite blend films [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2014, 110(9): 18-25.
- [19] Wu X W, Du N, Li H P, *et al.* Synthesis and characterization of camptothecin/graphene oxide/hydroxycitric acid-like compounds nanohybrids [J]. *Acta Chimica Sinica*, 2014, 72(8): 963-969.
- [20] Wang Y, Zhang D, Bao Q, *et al.* Controlled drug release characteristics and enhanced antibacterial effect of graphene oxide-drug intercalated layered double hydroxide hybrid films [J]. *Journal of Materials Chemistry*, 2012, 22(9): 23106-23113.
- [21] Si Y C, Edward T S. Synthesis of water soluble graphene [J]. *Nano Letter*, 2008, 8(6): 1697-1682.
- [22] Zhou Y, Bao Q L, Tang L A, *et al.* Hydrothermal dehydration for the "green" reduction of exfoliated graphene oxide to graphene and demonstration of tunable optical limiting properties [J]. *Chemistry of Materials*, 2009, 21(13): 2950-2956.
- [23] Zhang X, Wang Y B, Liu W W, *et al.* Facile preparation of surface functional carbon dots and their application in doxorubicin hydrochloride delivery [J]. *Materials Letters*, 2017, 209(12): 360-364.
- [24] Yang L J, Wang F, Han H, *et al.* Functionalized graphene oxide as a drug carrier for loading pifrenidone in treatment of subarachnoid hemorrhage [J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2015, 129(5): 21-25.
- [25] 徐经纬, 牛利, 高翔, 等. 波谱分析教程 [M]. 北京: 科学出版社, 2013. ■