

还原敏感型载药纳米氧化石墨烯实现细胞内药物快速释放

石墨烯是一种新型的二维平面纳米材料, 整个石墨烯片层形成一个大 π 键。其大的比表面积和平面结构能够通过非共价键作用负载药物分子, 提高药物的载药量; 同时, 石墨烯能够延长药物的半衰期, 提高药物的利用率, 其在生物学上的应用受到越来越多的关注。Dai Hongjie 课题组于 2008 年最先报道氧化石墨烯在药物传递领域的应用。所制备的氧化石墨烯(Nano-Graphene Oxide, NGO)通常在水溶液中分散性很好, 在 PBS 溶液和细胞培养液中容易聚集, 因此生理稳定性很差。Dai 等人认为是 NGO 上的电荷转移及其与蛋白质的非特异性吸附导致的。纳米氧化石墨烯的聚乙二醇(Polyethylene glycol, PEG)化法是用来屏蔽电荷的常用方法, 同时还能提高 NGO 的水分散性。但是 PEG 修饰也有一个不利之处在于 PEG 环绕在 NGO 周围, 会造成一定的药物释放阻碍。

由同济大学先进材料与纳米生物医学研究院博士生温惠云完成, 李永勇研究员和时东陆教授共同担任通讯作者撰写的“Engineered Redox-Responsive PEG Detachment Mechanism in PEGylated Nano-Graphene Oxide for Intracellular Drug Delivery”一文首次设计了基于氧化石墨烯的还原敏感型药物载体用于细胞内药物释放。该文发表在 *Small* 2012 年第 8 期上。他们制备了还原敏感型纳米氧化石墨烯, 将含有二硫键的 PEG 以化学键合方式引入 NGO 中, 对 PEG 化纳米氧化石墨烯的快速细胞内释药行为进行

了考察。其中二硫键的设计提供了细胞内药物快速释放的可能。在细胞内还原环境下, 二硫键断裂, PEG 从纳米氧化石墨烯上脱离, 实现药物在细胞内的快速释放。

该研究对不同谷胱甘肽(Glutathione, GSH)还原环境下细胞存活率、药物释放曲线、药物在细胞内释放荧光强度等分别进行了考察。其中, 采用激光共聚焦显微镜对不同 GSH 浓度下药物阿霉素在细胞内的释放进行直观观测, 结果表明, 经过 10 mmol/L GSH-OEt 预处理的细胞内比没经过 GSH-OEt 预处理的细胞中红色荧光强度更强, 表明载药纳米氧化石墨烯的 GSH 敏感释药行为。采用流式细胞仪对细胞内药物释放情况进行了定量表征, 如图 1 所示, 结果也表明所设计的还原敏感型纳米氧化石墨烯可进行细胞内快速释药, 具有 GSH 敏感性。

这一研究的创新之处在于首次设计了基于石墨烯的氧化还原敏感型 NGO-SS-mPEG 药物载体用于细胞内药物释放。此体系设计的特点: (a) 用 PEG 来修饰 NGO, 提高 NGO 在体内的循环时间和 NGO 在生理环境下的稳定性; (b) 通过 π - π 共轭和疏水作用进行阿霉素药物的负载; (c) 用二硫键连接 PEG 和 NGO, 使得在细胞内 GSH 环境下二硫键断裂, 药物快速释放。

该研究得到了国家自然科学基金(21004045, 51073121, 51173136)、上海市自然科学基金(10ZR1432100)和中国博士后科学基金(201104268)资助。

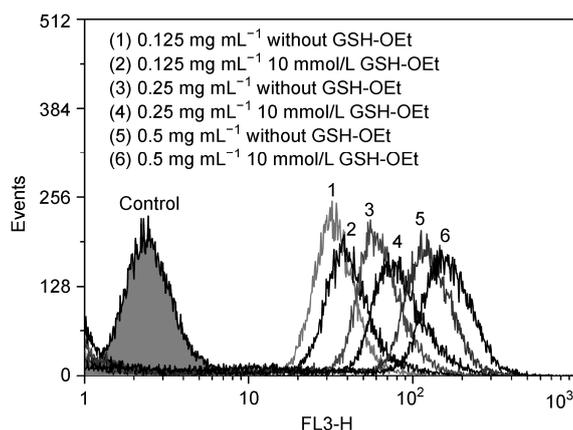


图 1 不同浓度载阿霉素 NGO-SS-mPEG 与 HeLa 细胞共培养 2 h 后流式细胞分析图
细胞分别进行 0 mmol L⁻¹ GSH-OEt 和 10 mmol L⁻¹ GSH-OEt 预处理

(本刊讯)