

石墨烯及其衍生物对血管生成作用的研究进展

于澜¹ 齐鑫宇¹ 郭超² 张雪瑶³ 马学玲^{1*}

1.哈尔滨医科大学附属第四医院

2.黑龙江省建设投资集团有限公司碳中和研究院

3.哈尔滨市第一专科医院

DOI:10.32629/ffcr.v3i10.21295

[摘要] 石墨烯及其衍生物因其独特的二维结构、优异的力学性能、高比表面积和可调控的表面化学性质，在生物医学领域展现出巨大的应用潜力。其具有抗菌、加速皮肤伤口愈合、促进成骨、神经再生、血管生成等作用。其中，血管生成作为多种病理修复过程的关键生物学事件，已成为生物医学领域的研究热点。本文主要对近年来石墨烯及其衍生物在血管生成领域的研究进展作简要综述，探讨了其在内皮细胞行为调控、血管生成因子表达、免疫微环境调节等方面的作用，并分析了相关分子机制。同时，讨论石墨烯材料的生物安全性问题及其在临床转化中面临的挑战，对其未来发展前景进行了展望。

[关键词] 石墨烯及其衍生物；血管生成；血管化；组织修复；组织工程

中图分类号：R318.0 **文献标识码：**A

Research Progress on Angiogenic Effects of Graphene and Its Derivatives

Lan Yu¹, Xinyu Qi¹, Chao Guo², Xueyao Zhang³, Xueling Ma^{1*}

1 The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University

2 Carbon Neutrality Research Institute, Heilongjiang Construction Investment Group Co., Ltd.

3 Harbin First Specialized Hospital

Abstract: Objective To review the research progress of graphene-based materials in regulating angiogenesis. Methods Domestic and foreign recent literatures were sorted out, and the structural characteristics, biological properties and angiogenic mechanisms of graphene, graphene oxide and reduced graphene oxide were summarized. Results Graphene and its derivatives can regulate endothelial cell activity, up-regulate angiogenic growth factors and reshape immune microenvironment through PI3K/Akt and ERK signaling pathways, thus promoting angiogenesis in skin wound, spinal cord and myocardial injury models. However, biosafety risks limit clinical translation. Conclusion Graphene nanomaterials have broad prospects in regenerative medicine, but further biosafety research is needed to promote clinical transformation.

Keywords: graphene and its derivatives; angiogenesis; tissue repair; tissue engineering

引言

石墨烯是一种由单层碳原子以 sp^2 杂化轨道排列的新型纳米材料，自2004年由 Geim 和 Novoselov 通过机械剥离法首次制备以来^[1]，因其出色的导电性能、高机械强度、高比表面积和可功能化特性而备受关注。然而，原始石墨烯在水中分散性差且生物相容性不佳，限制了其在生物医学中的应用。为此，研究人员开发了一系列石墨烯衍生物，包括氧化石墨烯（GO）、还原氧化石墨烯（rGO）和石墨烯量子点（GQDs）等，通过引入含氧官能团或表面修饰改善其水分散性和生物相容性^[2-3]。近年发现，石墨烯及其衍生物具有抗菌^[4]、加速皮肤伤口愈合^[5-8]、促进成骨、神经再生、促进血管生成等作用。

1 石墨烯及其衍生物

单层碳原子通过 sp^2 杂化轨道在六边形晶格中紧密排列，构成碳的同素异形体——石墨烯，其结构中每个碳原子均通过共价键在平面内稳固连接，而多层石墨烯片层间则依靠范德华力维持堆叠状态。作为石墨烯的重要衍生物，氧化石墨烯（GO）的基平面上分布着羟基与环氧基团，层边缘存在羧基、酮基及醛基等含氧官能团。而氧化处理引发的晶格缺陷、表面官能团分布不均一及微观结构无序化特征，可能对其电子迁移特性、光学响应行为及界面吸附能力产生显著影响。因此，GO 常需经历热还原或化学还原过程转化为还原氧化石墨烯（rGO），通过重建 sp^2 共轭网络结构实现功能特性的优化调控（图1）。

表1 石墨烯及其衍生物结构与性质比较

材料类型	结构特征	表面化学	生物学特性
原始石墨烯	完整的 sp ² 碳晶格	疏水， 缺乏官能团	导电性强， 生物相容性较差
氧化石墨烯（GO）	sp ² /sp ³ 混合区域，含有缺陷	富含羟基、环氧基、羧基	良好的水分散性， 可功能化，促血管生成活性强
还原氧化石墨烯（rGO）	部分恢复 sp ² 结构，残留缺陷	含氧官能团部分去除	导电性增强， 光热效应
石墨烯量子点（GQDs）	尺寸<10 nm 的纳米片	边缘富含羧基，可功能化	荧光特性，高生物相容性，抗氧化

2 石墨烯及其衍生物的促血管生成作用

血管生成作为组织修复的生物学基础，在组织工程与再生医学领域占据重要地位——能否诱导功能性血管网络形成，直接决定着组织修复的最终效果。传统促血管生成策略多聚焦于递送外源性生长因子或采用干细胞治疗，然而这些方法存在一定的局限性：外源性生长因子在体内因半衰期短易被快速酶解，而且其生物活性在复杂体内环境中难以精准调控，通常需通过高剂量重复给药维持效果，这既抬高了治疗成本，又可能引发病理性血管增生，甚至通过促进肿瘤血管生成加剧癌症风险。干细胞治疗则面临细胞存活率低、定向分化效率不稳定及免疫排斥风险等多重挑战。

2.1 体外研究与应用

2.1.1 炎症调控与血管生成微环境

Hao 等^[5]通过伤口愈合实验，发现负载血小板衍生的细胞外囊泡（pEVs）的氧化石墨烯复合水凝胶（GelAlg@rGO）通过局部活性氧（ROS）清除和炎症中 M2 巨噬细胞极化改善血管生成的微环境，利于糖尿病皮肤创伤修复。

2.1.2 干细胞招募与生长因子上调

Chen 等采用人脂肪源性干细胞（hADSCs）和人脐静脉内皮细胞（HUVECs）研究释放铈的氧化石墨烯/胶原基有机-无机纳米生物复合材料（Sr-GO-Col）对血管生成的影响。结果显示，Sr-GO-Col 支架能够招募更多 hADSCs，并显著上调血管内皮生长因子（VEGF）和血小板衍生生长因子（PDGF-BB）的表达（ $P < 0.05$ ）。

2.2 体内研究与应用

2.2.1 糖尿病皮肤伤口的血管生成

糖尿病伤口难愈是临床面临的重大挑战，其核心病理特征之一就是血管生成受损和血供不足。Chen 等^[7]采用皮肤伤口愈合模型，通过 H&E 染色、Masson 染色及 qPCR 评估相关基因表达，结果表明 PEP@GO 能使血管生成标志物（VEGF、Ang-2）表达上调，从而提高伤口区域微血管密度。Hao 等^[5]通过链脲佐菌素（STZ）诱导的糖尿病大鼠全层皮

肤缺损模型，采用免疫荧光法检测 CD34 和 CD31 的表达水平。结果显示，GelAlg@rGO-pEV 水凝胶联合近红外（NIR）照射可显著上调血管祖细胞标志物 CD34 及血管内皮标志物 CD31 的表达。

相似的，Yang 等^[4]建立改良的感染全层皮肤缺损模型，采用 CD31 免疫荧光染色评估相关干预后伤口部位的血管生成情况。结果显示，经 C/H/GO/Cu 敷料处理的再生组织在随机选择区域的微血管密度显著高于其他组（ $P < 0.01$ ），说明氧化石墨烯/铜纳米渗透性修饰的壳聚糖/透明质酸敷料能有效促进皮肤伤口血管生成。

SOLIMAN 等^[6]为探究氧化石墨烯-纤维素纳米复合材料对皮肤伤口血管生成的作用，采用大鼠全层皮肤缺损模型。实验表明，氧化石墨烯纤维素纳米复合材料处理的伤口在受伤后 7 天新形成的血管数量及平均血管直径均是对照组的 2 倍以上（ $P < 0.0001$ ）。

2.2.2 脊髓损伤后的血管生成

López-Dolado 等用 rGO 组成的 3D 支架植入损伤大鼠脊髓，30 天后免疫荧光显示，支架内部及周围 RECA-1⁺/层粘连蛋白⁺新生血管密度较对照组提高约 7 倍（ $p < 0.05$ ），且支架内存在红细胞，证实其功能性。

Dominguez-Bajo 等在慢性脊髓损伤模型中植入还原氧化石墨烯微纤维（rGO-MFs）促进病变区域的血管生成，脊髓损伤中心 RECA-1⁺ 和 Laminin⁺ 血管密度显著增加（ $P < 0.01$ ），且 Laminin⁺ 基底膜显著增加（ $P < 0.000$ ），表明血管成熟度提升。

2.2.3 心肌梗死后的血管生成

心肌梗死后的心脏修复同样依赖血管生成，为梗死区域供血。Paul 等开发了一种可注射的 GO/水凝胶基因递送系统，使用聚乙烯亚胺（PEI）功能化的 GO 纳米片与血管内皮生长因子 165（VEGF-165）基因复合，并封装在甲基丙烯酰化明胶（GelMA）水凝胶中，实现了基因的控释递送。

3 石墨烯及其衍生物促血管生成作用的可能机制

3.1 生长因子信号通路的激活

血管内皮生长因子（VEGF）及其受体（VEGFR）信号通路是血管生成中最关键的调节通路。将肌源性祖细胞（PMC）在 GO 支架上培养后，VEGF-A 蛋白的浓度有所增加，提示血管生成过程的 VEGF-A 基因上调。免疫组化显示，缺血肌肉中 VEGFR1 和 VEGFR2 表达量较非缺血区显著增加，且 GO-IR800-VEGF 组局部 VEGF 蛋白水平较对照组提高。受体、配体良性的相互作用提升效率。多项研究表明，VEGFR 和 PDGFR 与相应配体结合可通过激活 PI3K/Akt、MAPK、PLC- γ 等多种信号通路，促进血管内皮细胞的增殖和血管生成。

3.2 关联信号通路的调控

3.2.1 PI3K/Akt 信号通路

PI3K/Akt 通路是血管生成中的重要调节通路，参与内皮细胞存活、增殖和迁移的调控。氧化石墨烯衍生的生物材料能够在糖尿病伤口愈合过程中通过上调 PI3K/Akt 信号通路来促进 miR21-5p 上调^[2]。miR-21-5p 作为一种促血管生成的 microRNA，能够抑制其靶基因（如 PTEN 和 RECK）的表达，进一步强化 PI3K/Akt 通路的激活，形成正反馈循环，持续促进血管生成。

3.2.2 细胞外调节蛋白激酶（ERK）通路

ERK/MAPK 通路是另一个被石墨烯材料激活的重要信号通路。研究发现，氧化石墨烯和氧化石墨烯-铜复合材料可使细胞外调节蛋白激酶（ERK）磷酸化并激活缺氧诱导因子 1（HIF-1），进而上调 VEGF 和骨形态发生蛋白 2（BMP-2）的表达，从而协同促进血管生成和血管化骨^[2]。

3.3 氧化应激与炎症调控

3.3.1 ROS 清除与氧化应激调控

石墨烯量子点（GQD）处理能够降低 THP-1 巨噬细胞内的活性氧（ROS）水平，这一作用有助于促进巨噬细胞从促炎的 M1 表型向抗炎的 M2 表型极化，而 M2 型巨噬细胞具有 ROS 清除能力^[2]，从而进一步抑制内皮细胞氧化损伤，改善血管通透性及功能。

3.3.2 TNF- α 和 IL-10 炎症通路

慢性炎症是阻碍血管生成和组织修复的重要因素。GQDs 通过降低促炎因子 TNF- α 和 IL-10 的水平，抑制 ROS 产生的进一步氧化损伤，间接减少炎症诱导的血管内皮细胞凋亡，为血管生成提供稳定环境（图 1）。

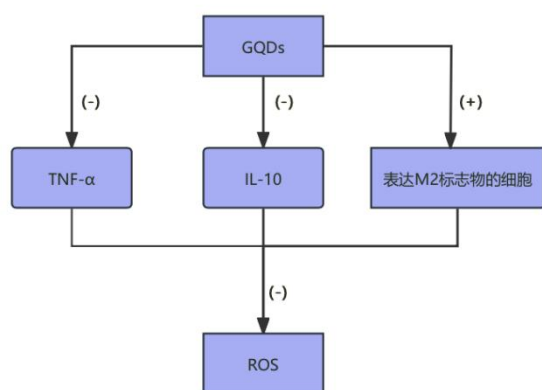


图 1 氧化应激与炎症调控机制

4 总结

血管生成作为创伤愈合、缺血组织修复及肿瘤微环境调控等病理修复过程的核心生物学事件，其分子调控机制与功能材料干预策略持续吸引生物医学领域的关注。石墨烯及其

衍生物在体内外实验中展现出促进多组织血管生成的潜力，这种作用可能通过释放 VEGF 等促血管生长因子、激活 VEGFR 高表达、调控 ROS 清除与氧化应激平衡、抑制炎症通路等多个维度实现。

总之，石墨烯及其衍生物作为一类具有独特性能和多种生物学功能的新型纳米材料，在血管生成研究应用中前景广阔。随着对其生物学效应和安全性理解的不断深入，以及材料设计和制备技术的创新，石墨烯材料有望在未来成为临床治疗缺血性疾病和组织再生促进的重要手段。

[参考文献]

- [1]Geim A K, Novoselov K S. The rise of graphene[J]. Nature materials, 2007, 6(3): 183–191.
- [2]Soliman M, Sadek A A, Abdelhamid H N, et al. Graphene oxide–cellulose nanocomposite accelerates skin wound healing[J]. Research in Veterinary Science, 2021, 137: 262–273.
- [3]Xue D, Chen E, Zhong H, et al. Immunomodulatory properties of graphene oxide for osteogenesis and angiogenesis[J]. International journal of nanomedicine, 2018: 5799–5810.
- [4]Lee T H, Yen C T, Hsu S. Preparation of polyurethane–graphene nanocomposite and evaluation of neurovascular regeneration[J]. ACS Biomaterials Science & Engineering, 2019, 6(1): 597–609.
- [5]Konios D, Stylianakis M M, Stratakis E, et al. Dispersion behaviour of graphene oxide and reduced graphene oxide[J]. Journal of colloid and interface science, 2014, 430: 108–112.
- [6]Yoshida Y G, Yan S, Xu H, et al. Novel metal nanomaterials to promote angiogenesis in tissue regeneration[J]. Engineered regeneration, 2023, 4(3): 265–276.
- [7]Giles R, Meijer E M, Maas R G C, et al. Animal-free alternatives for Matrigel in human iPSC–derived blood vessel organoid culture[J]. Scientific Reports, 2025, 15(1): 36042.
- [8]向慧静,刘劲刚,赵彦利.可释放一氧化氮纳米材料的研究进展[J].物理化学学报,2017,33(5):903–917.

作者简介：

于澜（2001.09–），女，汉族，山东招远人，本科，研究方向为脑血管病。