

用于生物医学的碳量子点的表面改性研究进展

孔延丽¹, 周慧敏², 常晓杰², 张杰², 张梦娇³, 陈永莉¹, 黄瑞茜¹, 王玉华^{2*}, 周西斌^{2*}

¹锦州医科大学食品科学与工程学院, 辽宁 锦州

²锦州医科大学药学院, 辽宁 锦州

³锦州医科大学畜牧兽医学院, 辽宁 锦州

收稿日期: 2022年4月25日; 录用日期: 2022年5月24日; 发布日期: 2022年5月31日

摘要

由于具有良好的发光性能、较低的毒性、灵活的可修饰性等特点, 碳量子点(CDs或CQDs)在生物诊疗方面具有巨大的潜力。碳量子点的发光性能及生物功能直接与其表面基团及杂化物的类型相关。研究者们发展了多种物理、化学、杂化等方法对碳量子点的表面进行精准修饰, 以期达到更好的选择性、更高的靶向性、更全的功能性及更佳的诊疗效果。本文对近些年来碳量子点表面常用修饰方法进行了综述, 并介绍了其在生物传感及疾病诊疗中的应用。

关键词

碳量子点, 表面修饰, 生物传感, 疾病诊疗, 荧光探针

Research Progress on Surface Modification of Carbon Quantum Dots for Biomedicine

Yanli Kong¹, Huimin Zhou², Xiaojie Chang², Jie Zhang², Mengjiao Zhang³, Yongli Chen¹, Ruiqian Huang¹, Yuhua Wang^{2*}, Xibin Zhou^{2*}

¹College of Food Science and Engineering, Jinzhou Medical University, Jinzhou Liaoning

²College of Pharmacy, Jinzhou Medical University, Jinzhou Liaoning

³College of Animal Husbandry and Veterinary Medicine, Jinzhou Medical University, Jinzhou Liaoning

Received: Apr. 25th, 2022; accepted: May 24th, 2022; published: May 31st, 2022

Abstract

Due to their good luminescence properties, low toxicity, and flexible modifiability, carbon quan-

*通讯作者。

文章引用: 孔延丽, 周慧敏, 常晓杰, 张杰, 张梦娇, 陈永莉, 黄瑞茜, 王玉华, 周西斌. 用于生物医学的碳量子点的表面改性研究进展[J]. 生物医学, 2022, 12(3): 165-174. DOI: 10.12677/hjbm.2022.123020

tum dots (CDs or CQDs) have great potential in biotherapeutics. The luminescence properties and biological functions of CQDs are directly related to the types of surface groups and hybrids. Researchers have developed a variety of physical, chemical, hybrid and other methods to precisely modify the surface of carbon quantum dots, in order to achieve better selectivity, higher targeting, more complete functionality and better diagnosis and treatment effect. In this paper, the commonly used surface modification methods of CQDs in recent years are reviewed, and their applications in biosensing and disease diagnosis and treatment are introduced.

Keywords

Carbon Quantum Dots (CQDs), Surface Modification, Biosensing, Disease Diagnosis and Treatment, Fluorescent Probes

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近年来,碳量子点(CQDs)和石墨烯量子点(GQDs)由于其具有来源广泛、制备简单、低毒、高光稳定性、高抗光漂白性和易改性等优点,使其成为生物医学应用的很有前途的材料,在科学领域得到了广泛的关注[1] [2] [3]。

虽然 CDs 具有良好的性能,具有成为生物医学应用纳米材料的潜力,但是由于 CQDs 和 GQDs 的表面基团复杂,选择专一性有限,科学家们正在广泛研究改善其性质的可能方法[4]。为了实现这一目标,可以采用几种不同的策略和手段,这是本综述的主要重点。据我们所知,从这个角度进行综述的综述性文章还是很少的。在这篇综述中,我们根据最近几年 CQDs 和 GQDs 在生物医学领域的研究成果,对其表面基团改变的一些方法进行了分类,包括基于原料的功能基团设计、基于化学反应的功能基团设计、基于无机物的复合杂化、基于物理、化学的综合性方法,并讨论了每种方法的优点和缺点。

2. 碳量子点表面功能基团设计及应用

2.1. 基于原料的功能基团设计

碳量子点表面的基团有很大一部分继承了碳源的官能团。通常条件下,可以通过选择原料来调控 CDs 表面的基团从而实现不同的功能。

Pan 等[5]以谷胱甘肽和甲酰胺为原料,通过水热法合成了表面富含吡啶样氮、吡咯样氮、石墨氮、硫酸盐、噻吩、氧化的 S、羟基和氨基以及酰胺键的碳量子点,这种碳量子点具有双光子激发的能力,毒性极低,能够用于双光子细胞显像及携带药物进入细胞。Song 等[6]以邻苯二胺和磷酸为原料,通过水热法合成了红光碳量子点,通过红外光谱及 X 射线光电子能谱(XPS)确定其表面含有氨基、磷酸酯、羰基、吡啶 N、吡咯 N 等。该碳量子点具有双发射功能,其中发射峰 1 可以识别赖氨酸,发射峰 2 可以作为 PH 指示计来使用。Wang 等[7]分别采用邻、间、对苯二酚,合成了三种蓝、青光发射碳量子点,由 IR 及 XPS 结果可知,它们三者表面均含有丰富的羟基官能团,而羰基较少;其中对苯二酚衍生的碳量子点可以较快的对细胞进行成像应用。Liu 等[8]以柠檬酸和蛋氨酸为原料,合成了掺有氮、硫原子的碳量子点;IR 和 XPS 结果证明其表面含有羧基、羟基、氨基以及少量含硫基团;该碳量子点在细胞中

的光稳定性极强, 可以作为优良的细胞显像剂。Lu 等[9]以葡萄糖醇和苯酚为原料, 制备了表面富含羟基的功能化碳点, 且羟基的含量可通过改变两种原料的比例来进行调整。羟基在较优的比例下, 碳点能够有效地清除自由基, 增强细胞的增殖和活力, 在组织再生方面有潜在应用。Zhang 等[10]用成人的尿液合成了表面富含羟基、氨基以及羧基的碳量子点, 该量子点可对细胞、洋葱皮、豆芽等进行染色, 且毒性很低, 表现出优良的生物相容性及生物成像潜力。Wang 等[11]使用农药 4-氯苯酚作为碳源, 合成了蓝光碳量子点, 该碳量子点表面富含羟基、羧基和氯原子。该碳量子点可应用于细胞显像的应用中。Chen 等[12]首次使用淀粉作为碳源, 通过无酸无碱的绿色方法合成了黄光碳量子点; 该碳量子点具有毒性低等特点, 可以用作生物成像的探针使用。Wang 等人[13]采用叶酸作为碳源, 通过水热法合成了平均大小为 9 nm 的碳量子点, 该量子点表面富含羧基, 氨基, 羟基以及吡啶氮; 该量子点由于毒性低, 发光强, 易分散, 可轻松用于细胞显像等生物应用。Jiang 等人[14]以 1,2,4-三氨基苯作为碳源, 采用甲酰胺作为溶剂, 通过溶剂热法制备了表面富含吡啶 N、类吡咯 N 以及氨基和酰胺键的亮黄色发光碳点; 该碳点不仅可以直接对细胞进行显像, 还可以通过银离子淬灭后, 用作半胱氨酸的 turn on 荧光探针, 具有显著的生物应用价值。Malina 等人[15]以三(羟甲基)氨基甲烷(Tris)和甜菜碱盐酸盐为原料, 通过热解的方法制备了表面被季铵化的碳量子点。经该碳点标记后的人间充质细胞(MSC)注射到免疫缺陷的小鼠体内后, 发现人间充质细胞主要归巢到实体瘤中, 实现了对 MSC 的实时追踪。Li 等人[16]以鲜姜汁为原料, 通过水热法(300℃, 2 h)制备了表面富含羟基、氨基、羧基及其他生理活性基团; 该碳点可以诱导细胞中产生大量 ROS 从而抑制肿瘤细胞; 相比较其他癌细胞, 该碳点对 HepG2 细胞具有更高的毒性, 动物实验也明确证明了这一点; 该碳点可以在 1 h 内从小鼠体内代谢清除, 可作为治疗癌症的潜在生物材料。Hua 等人[17]以壳聚糖、乙二醇和巯基丁二酸为原料通过水热法合成了表面富含巯基、氨基、羟基和羧基的碳量子点, 该碳量子点具有正电性的离域结构, 可以很容易被线粒体摄取, 从而选择性对线粒体成像; 与商品化的 MitoTracke 相比, 该碳点具有良好的光稳定性和长效性及低毒性; 不仅如此, 该碳点还可以通过共价连接负载光敏剂玫瑰红, 从而实现细胞线粒体的靶向治疗。Ge 等[18]合成了对噻吩基苯甲酸, 并以此为原料合成了苯甲酸基聚噻吩, 之后以聚合物为原料通过水热法制备了碳量子点; 一般通过聚噻吩类物质合成的碳量子点均具有光热及光动力治疗效果; 作者通过细胞及动物实验证明了这种碳量子点在肿瘤治疗中的巨大潜力。

虽然可以通过原料的选择方便的调控 CDs 表面的基团, 但是由于 CDs 的合成过程往往涉及高温、高压等极端环境, 很难保持原有基团不发生变化。另外由于多种官能团的存在, 使其性质往往缺乏选择性, 具有随机性, 不容易把控。

2.2. 基于化学反应的功能基团设计

基于化学反应的 CDs 功能基团设计可以比较完美的解决上述存在的问题。此方法的思路是通过在 CDs 表面连接上特定基团, 从而实现对某类物质的选择性识别。这种方法具有极高的选择性和灵敏度。

Sun 等[19]人以 3-二乙氨基苯酚为原料合成绿色发光的碳点, 之后用 2,4-二硝基苯磺酰基(DNBS)修饰碳量子点表面, 使碳量子点荧光淬灭并得到生物硫醇探针 g-CD-DNBS; 该探针遇到生物硫醇后, 探针的 DNBS 基团被去除, 从而使碳量子点的荧光恢复; 该纳米探针成功应用于 SMMC-7721 细胞中生物硫醇的成像。Wang 等[20]以邻氨基苯酚为原料合成了绿色荧光探点, 并将 DNBS 修饰在碳量子点表面的氨基上; 在一定 PH 值下, 硫醇的亲核性高于硫酸, 能使探针上磺胺-DNBS 化学键发生选择性断裂, 使碳点荧光恢复; 该探针可以用于活细胞中硫醇的选择性检测。Zhou 等[21]将羟基自由基识别基团香豆素-3-羧酸(CCA)和线粒体靶向基团(4-羧基丁基)-三苯基溴化磷(TPP)修饰在碳纳米点表面, 制备了检测线粒体中羟基自由基的比率型荧光探针; 在与羟基自由基反应后, 原有碳量子点 577 nm 处荧光保持不变, 但在

405 nm 处会出现新的荧光发射峰, 检测极限低至 70 nM。Hamd Ghadareh 等人[22]将癌症标志物 CA125 的适体修饰到碳量子点上, 另将 CA125 的抗体通过聚酰胺胺(PAMAM)-树枝状大分子连接到金纳米颗粒上; 当遇到待测物 CA125 时, CA125 通过结合适体和抗体将二者连接, 从而激活碳量子点与金纳米颗粒之间的荧光共振能量转移(FRET)效应, 荧光淬灭, 实现对 CA125 的定量检测; 与其他生物传感器相比, 所提出的免疫传感器对 CA125 表现出非常高的选择性和灵敏度。Zhang 等[23]首先通过微波法以邻苯二酚为原料合成了羟基碳量子点, 之后将 NBD 基团通过醚键修饰到碳量子点表面, 制备了对半胱氨酸/高半胱氨酸(Cys/Hcy)高选择性和高灵敏度的双激发双发射荧光探针; 该探针成功实现了对血清和细胞中硫醇的检测。An 等人[24]将 7-氨基-4-甲基香豆素(AMC)通过共价键连接到碳点表面, 构建了单激发双发射比例型荧光探针, 并将其应用于人血清中的多巴胺检测; 在单一激发波长下, 该探针在 455 nm 和 505 nm 处有两个发射峰, 而 405 nm 发射峰可以被多巴胺显著淬灭, 从而实现多巴胺的定量检测。Liu 等人[25]首先以柠檬酸和氨基磺酸为原料合成了碳量子点, 之后将聚乙烯亚胺(PEI)修饰在碳量子点表面; 修饰后的碳点具有更高的量子产率, 并且在聚集状态下出现了 310 nm 和 397 nm 两个发射峰, 而绿原酸可由内滤效应将 310 nm 处的激发峰淬灭而 397 nm 峰保持不变, 从而建立了一种基于双激发比率荧光探针的检测绿原酸的方法。Sidhu 等人[26]以柠檬酸和乙二胺为碳源合成了表面富含羧基和氨基的碳量子点, 此碳量子点通过化学方法经二硫键与萘酰亚胺偶联, 并用生物素修饰; 碳点的发射峰与萘酰亚胺的激发峰重叠, 构建了有效的 FRET 体系; 当遇到肿瘤中高表达的硫氧还蛋白还原酶(TrxR)时, 二硫键断裂, FRET 体系的破坏导致了碳点原始发射光的恢复及萘酰亚胺的荧光降低; 该纳米体系可用于 TrxR 的高选择性比率检测和癌症筛查。Gao 等人[27]用 3,4,9,10-萘四羧酸二酐作为碳源, 通过水热法合成了表面富含羧基的碳量子点; 经两步化学修饰, 将炔基连接在碳点表面; 通过炔基与重氮基团的“点击”反应, 碳量子点的表面非常容易被含有重氮基团的分子信标 DNA 序列或核靶向肽链修饰, 从而实现碳量子点表面的灵活修饰和广泛生物应用。

上述基于化学反应的方法灵敏度高, 选择性极强, 但是由于同时具有有机合成、无机材料合成和生物应用方面的研究者较少, 目前此类探针的数量并不多。

2.3. 基于无机物的复合杂化

将 CQDs 或 GODs 与其他无机纳米材料进行复合或杂化是另外一种赋予 CQDs 或 GODs 新功能的方法, 由于其他类型的无机纳米材料种类繁多, 基于这种思路设计的探针数量较多, 功能多样, 不断有新的复合杂化系统被挖掘出来。

Priyadarshini 等[28]使用柠檬酸和聚乙二醇(PEG)作为碳源利用微波法合成了碳量子点, 并在碳量子点表面原位还原氯金酸制备了碳点-金杂化纳米例子; 他们发现, 该纳米粒子抗真菌效果与粒子的粒径大小直接相关, 为今后的纳米体系设计提供了参考。Rezaei 等人[29]将以黄蓍胶为原料制备的碳量子点负载到勃姆石(γ -AlOOH)上; 该复合物可以通过静电吸附阿霉素导致的内过滤效应, 导致荧光降低; 利用此原理可以灵敏的检测血清中痕量的多比柔星(DOX), 检测限低至 0.2 ng mL^{-1} 。Gao 等人[30]首先通过水热法以葡萄糖与聚乙二醇为碳源制备了碳量子点, 之后通过在上述碳量子点溶液中加热 ZnO 制备了碳量子点/ZnO 杂化体; 该杂化体对革兰氏阴性菌、革兰氏阳性菌、大肠杆菌和金黄色葡萄球菌均具有良好的抑菌效果, 且均强于单独 ZnO 纳米颗粒。为解决在缺氧条件下光动力治疗效果受限的问题, Zheng 等人[31]将以柠檬酸与尿素为原料制备的碳量子点与以尿素为原料制备的 C_3N_4 杂化, 之后再具有肿瘤靶向及具有光动力治疗功能的 RGD-PEG-PpIX 修饰到 C_3N_4 杂化体表面; 通过 C_3N_4 在红外光下分解水制氧的性质, 完美的解决了缺氧条件下光动力治疗效果受限的问题, 治疗效果通过细胞实验及动物实验得到证明。Jiang 等人[32]将 IgG 抗体通过共价键结合在表面富含羧基的 Fe_3O_4 纳米颗粒上, 然后通过酰胺键将氨基改性的

石墨烯量子点也连接在 Fe_3O_4 纳米颗粒上, 最后用牛血清白蛋白(BSA)封端; 该纳米复合物可以通过磁性高选择性的富集管型, 通过荧光高准确性和灵敏度的鉴别管型, 在预防肾脏疾病中具有良好的应用。

Yan 等人[33]设计了一种基于 GQDs-MnO_2 的谷胱甘肽纳米检测器, 它的检测原理是基于 MnO_2 对 GQDs 的荧光淬灭, 以及谷胱甘肽对 MnO_2 纳米片的反应消融从而使石墨烯量子点的荧光恢复; 该检测体系成功用于细胞中谷胱甘肽的检测; Cai 等[34]也基于相同思路设计了一种类似的 CQDs-MnO_2 荧光探针用于检测谷胱甘肽。Li 等人[35]以三羟甲基氨基甲烷为碳源制备了蓝光碳量子点, 之后将碳量子点与六角羟基氧化钴纳米片进行杂化; 由于 FRET 效应, 碳点的荧光被淬灭; 由于六角羟基氧化钴纳米片可与抗坏血酸反应崩解并释放出碳量子点, 这个纳米体系可用来检测抗坏血酸; 作者用这个系统成功检测了脑微透析液中的抗坏血酸, 证明了其具有的生物应用潜能; Zhang 等人[36]采用相似原理, 制备了碳点和 CoOOH 纳米片组成的复合材料, 同样具有检测抗坏血酸的荧光传感能力。

Bao 等人[37]以邻苯二胺和半胱氨酸为原料合成了表面富含羧基、羟基、氨基、巯基及硫酸盐的碳量子点; 之后通过和 Cu^{2+} 混合静置, 制备了粒径约为 23 nm 的 Cu-CDs 纳米片; 为了提高纳米系统的稳定性, 向 Cu-CDs 表面通过硫醚键修饰了 PEG; 与单纯的铜纳米片以及 PEG 修饰的铜纳米片相比, Cu-CD-PEG 纳米片大小适中, 更容易细胞内化, 具有更好的光热、光声功能和治疗效果。Zhuo 等人[38]以 EDTA 和氯化铜为原料, 通过水热法合成了高荧光特性的铜掺杂碳量子点。该碳量子点由于含有铜元素, 可以高选择性地与硫化氢结合, 并且荧光淬灭; 利用这个性质, 作者实现了对活细胞中硫化氢的检测。Zhang 等人[39]将由柠檬酸和尿素合成的富含羧基的碳量子点以及具有溶酶体靶向性的 TRITC 与氨基修饰的稀土上转换纳米颗粒通过酰胺键共价连接, 制备了能够用于治疗肿瘤的纳米体系; 该体系中的稀土上转换纳米颗粒可在穿透性强的近红外光的激发下, 通过上转换使碳量子点吸收能量并产生大量单线态氧, 从而导致线粒体膜电位降低, caspase-3 被激活, 并最终使细胞启动程序性凋亡。

Wang 等人[40]将氧化石墨烯与疏水性的 Gd_2O_3 通过疏水作用结合, 制备了 $\text{GQDs-Gd}_2\text{O}_3$ 杂化纳米体系。该纳米体系既具有宏观 MRI 能力, 又具有微观荧光分辨能力。Han 等人[41]首先使用 EDTA、 MnCl_2 、三亚乙基四胺和乙二醇通过溶剂热法制备了 $\text{MnO}_2\text{-CDs}$ 复合物, 之后再将卵巢癌细胞高表达的人类附睾蛋白 4 (HE4) 的抗体通过共价键连接在 $\text{MnO}_2\text{-CDs}$ 复合物中 CDs 表面的羧基上; 该纳米材料对卵巢癌靶向性强, 可以实现对小鼠卵巢癌的荧光、磁共振(MRI)双模式成像。

2.4. 基于物理、化学的综合性方法

为了进一步增加碳量子点的功能, 还可以将多种有机、无机等方法综合起来, 以实现纳米体系选择性鉴别检测、光热及光动力治疗等综合性能力。

Motaghi 等人[42]以柠檬酸和乙二胺为原料合成了表面富含氨基和羧基的蓝光碳量子点; 核仁蛋白适体 AS1411 可与碳点通过静电作用结合, 并使碳点荧光淬灭; 当此纳米体系与癌细胞核仁高表达的核仁素作用后, AS1411 适体与癌细胞结合, 从而使碳量子点重新游离出来并恢复荧光, 实现了对癌细胞的灵敏检测。Liu 等人[43]以聚丙烯酸钠和葡萄糖为碳源, 通过微波法合成了表面富含羧基和羟基的绿光碳量子点; 叶酸可通过氢键作用与该碳量子点结合并使碳点的绿光淬灭; 该纳米体系在与叶酸受体高表达的癌细胞作用后, 会将叶酸从碳点表面剥离, 并恢复碳点的荧光, 从而实现了对癌细胞的灵敏检测。

Dong 等人[44]采用自上而下的方法合成了氧化石墨烯量子点, 并将癌细胞靶向基团 RGD 通过酰胺键连接在了氧化石墨烯量子点的表面。随后通过 $\pi\text{-}\pi$ 相互作用的方法, 将癌症治疗药物 DOX 负载到了碳量子点表面; 该纳米体系能够显著提高癌细胞对 DOX 的摄取, 并且通过石墨烯量子点及 DOX 的荧光能够实时观测癌细胞对纳米系统的摄取。Kuo 等人[45]采用自上而下的方法, 用石墨烯制备氧化石墨烯后, 用氨水将石墨烯量子点表面改性为氨基, 并采用多种抗体进行包被; 这些复合材料表现出强烈的 PDT 效

应, 通过超短脉冲激光的低能量传输轻松消除多药耐药性细菌; 与未修饰的 GQD 相比, 掺杂氮并用氨基官能化的 GQD 表现出更强的 PDT 效应和更有利的双光子特性。Liu 等人[46]以柠檬酸、氨基乙酸和五氧化二磷为原料, 合成了表面富含氨基、羧基的碳量子点; 第二步通过酰胺键将 CD 与 $\text{NH}_2\text{-PEG-NH}_2$ 连接, 第三步通过酰胺键再将抗 VEGF 适体与 CD-PEG 表面的胺基连接; 在第三步的过程中加入 IR820 染料, 此染料可以被困在 PEG 网络中, 并通过 $\pi\text{-}\pi$ 堆积附着在 CDs 表面; 该纳米复合物可以有效解决光动力治疗在缺氧环境下对肿瘤的治疗效果, 并兼有肿瘤靶向性和光热治疗能力, 实际动物实验中表现出良好的治疗效果。Jaleel 等人[47]在氧化石墨烯的表面首先通过氢键作用修饰了壳聚糖, 之后修饰了癌症治疗基因 $\text{TNF-}\alpha$ 。为了使 $\text{TNF-}\alpha$ 基因免受降解, 在其外部又修饰了二胺-PEG 涂层, 以改善表面电荷和提高半衰期及生物利用度; 最后在这个复杂的纳米复合物表面又修饰了叶酸为碳源的碳量子点, 以增加癌细胞靶向性; 整个纳米材料的系统非常复杂, 但是对阻止肿瘤血管生长具有良好的疗效。Zeng 等人[48]通过控制柠檬酸和尿素的比例, 通过水热法合成了表面富含羧基的绿色碳量子点。碳点表面的羧基可以与 DOX 氨基的吸引作用而形成稳定的酸碱复合物; 这种复合物在正常细胞的 PH 区间内不会分解, 所以不会对正常细胞造成伤害; 由于癌细胞内的 PH 值普遍较低, 所以酸碱复合物在癌细胞内会崩解释放出 DOX, 最终杀灭癌细胞; 治疗效果被动物实验所证实, 说明其具有治疗肿瘤的潜力。Peng 等人[49]首先合成无毒的普鲁士蓝纳米颗粒, 之后在原位以柠檬酸和尿素为原料, 通过微波法在普鲁士蓝内部复合上了绿光碳量子点; 该纳米复合具有显像和光学治疗两种功能, 并成功用于小鼠肿瘤光热消融及治疗效果跟踪上。

PEI 的转染效率与其分子量有关, Wang 等人[50]将带正电的 PEI 修饰到绿光碳点表面, 形成了表面带有正电的碳量子点-PEI 复合物; 该复合物可以有效地和带有负电的 siRNA 和 DNA 结合, 从而实现高效传递 siRNA 和质粒 DNA 的目的。Zhou 等人[51]使用海藻酸钠和双氧水, 通过水热法合成了表面富含阳离子基团的碳量子点; 此碳量子点具有结合 DNA 等分子的能力, 能够用于基因传递和传递过程的荧光追踪。

Khan 等人[52]采用柠檬酸为原料采用微波法制备了富含羧基的碳量子点, 之后通过与胱氨酸和多巴胺混合, 将多巴胺装载到碳量子点的表面; 该系统可用于多巴胺的运输与缓释, 并且被证明毒性极低, 具有用于治疗神经疾病的药物输送系统的潜力。Ghosh 等人[53]以柠檬皮为原料, 合成了绿光碳量子点; 他们将 PAMAM 树枝状聚合物复合到碳量子点的表面, 之后再可以将可以靶向三阴性乳腺癌的 RGD 肽链装载到上述碳量子点-PAMAM 的表面, 使其具有了识别三阴性乳腺癌(TNBC)的功能; 该系统也可以装载其他基因药物实现对 TNBC 的治疗。Wang 等人[54]将葡萄糖为碳源制备的碳量子点、壳聚糖和 EDTA 在戊二醛存在下进行交联, 制备了含有碳量子点的纳米水凝胶。之后将癌症治疗药物多柔比星(DOX)装载到此纳米水凝胶中; 该纳米体系可以有效地将 DOX 传送到肿瘤细胞内部, 在近红外光激发的光热作用下能够进一步提高肿瘤的治疗效果。

从上述文章来看, 此类纳米系统所涉及的反应步骤众多, 制备过程复杂, 但是往往功能强大, 具有很好的生物应用前景。

3. 结语与展望

碳量子点这一类新兴的发光纳米材料在生物成像、生物传感、疾病诊疗等领域显示出许多潜在的应用。碳点的生物功能直接与它的表面功能基团相关。目前通过简单方法一步合成的 CQDs 往往也具有一些独特的功能基团和一些简单的生物功能, 如识别、显像、治疗等, 但是往往具有性质随机、功能单一、选择性较差等特点。通过化学衍生的方法对碳点的表面进行修饰可以极大的提高对底物的专一性和灵敏度, 不过由于适合应用于生物环境内的有机反应数量有限, 再加上同时掌握有机、无机及生物学知识的

学者数量有限, 此类纳米体系尚需进一步开发。通过巧妙的设计, 同时运用如有机合成、无机杂化、氢键作用、静电吸附等多种方法将碳量子点与更多功能的材料或基团组合在一起, 使其具有更好的选择性、更高的靶向性、更全的功能性及更佳的诊疗效果是未来此类纳米材料的发展方向。

基金项目

感谢国家自然科学基金项目批准号: 21405069; 辽宁省“兴辽英才计划”XLYC2007140; 大学生创新创业项目《功能基团修饰碳量子点的合成及其生物传感研究》, 20201016093; 辽宁省自然科学基金, 201602339; 辽宁省高等学校优秀人才支持计划, LJQ2015068 对本文的支持。

参考文献

- [1] Zhao, A.D., Chen, Z.W., Zhao, C.Q., Gao, N., Ren, J.S. and Qu, X.G. (2015) Recent Advances in Bioapplications of C-Dots. *Carbon*, **85**, 309-327. <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2014.12.045>
- [2] Jiang, B.P., Zhou, B., Lin, Z.X., Liang, H. and Shen, X.C. (2019) Recent Advances in Carbon Nanomaterials for Cancer Phototherapy. *Chemistry: A European Journal*, **25**, 3993-4004. <https://doi.org/10.1002/chem.201804383>
- [3] Sun, H.J., Wu, L., Wei, W.L. and Qu, X.G. (2013) Recent Advances in Graphene Quantum Dots for Sensing. *Materials Today*, **16**, 433-442. <https://doi.org/10.1016/j.mattod.2013.10.020>
- [4] Alaghmandfard, A., Sedighi, O., Rezaei, N.T., Abedini, A.A., Khachatourian, A.M., Toprak, M.S. and Seifalian, A. (2021) Recent Advances in the Modification of Carbon-Based Quantum Dots for Biomedical Applications. *Materials Science and Engineering: C*, **120**, Article ID: 111756. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111756>
- [5] Pan, L., Sun, S., Zhang, L., Jiang, K. and Lin, H. (2016) Near-Infrared Emissive Carbon Dots for Two-Photon Fluorescence Bioimaging. *Nanoscale*, **8**, 17350-17356. <https://doi.org/10.1039/C6NR05878G>
- [6] Song, W., Duan, W., Liu, Y., Ye, Z., Chen, Y., Chen, H., Qi, S., Wu, J., Liu, D. and Xiao, L. (2017) Ratiometric Detection of Intracellular Lysine and pH with One-Pot Synthesized Dual Emissive Carbon Dots. *Analytical Chemistry*, **89**, 13626-13633. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.7b04211>
- [7] Wang, J., Cheng, C., Huang, Y., Zheng, B., Yuan, H., Bo, L., Zheng, M.-W., Yang, S.-Y., Guo, Y. and Xiao, D. (2014) A Facile Large-Scale Microwave Synthesis of Highly Fluorescent Carbon Dots from Benzenediol Isomers. *Journal of Materials Chemistry C*, **2**, 5028-5035. <https://doi.org/10.1039/C3TC32131B>
- [8] Liu, H., Zhang, Y. and Huang, C. (2019) Development of Nitrogen and Sulfur-Doped Carbon Dots for Cellular Imaging. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, **9**, 127-132. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2018.10.001>
- [9] Lu, F., Yang, S., Song, Y., Zhai, C., Wang, Q., Ding, G. and Kang, Z. (2019) Hydroxyl Functionalized Carbon Dots with Strong Radical Scavenging Ability Promote Cell Proliferation. *Materials Research Express*, **6**, Article ID: 065030. <https://doi.org/10.1088/2053-1591/ab0c55>
- [10] Zhang, X.-D., Li, J., Niu, J.-N., Bao, X.-P., Zhao, H.-D. and Tan, M. (2019) Fluorescent Carbon Dots Derived from Urine and Their Application for Bio-Imaging. *Methods*, **168**, 84-93. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2019.04.005>
- [11] Wang, Y., Man, Y., Li, S., Wu, S., Zhao, X., Xie, F., Qu, Q. and Zou, W.-S. (2020) Pesticide-Derived Bright Chlorine-Doped Carbon Dots for Selective Determination and Intracellular Imaging of Fe(III). *Spectrochimica Acta Part A*, **226**, Article ID: 117594. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2019.117594>
- [12] Chen, W., Li, D., Tian, L., Xiang, W., Wang, T., Hu, W., Hu, Y., Chen, S., Chen, J. and Dai, Z. (2018) Synthesis of Graphene Quantum Dots from Natural Polymer Starch for Cell Imaging. *Green Chemistry*, **20**, 4438-4442. <https://doi.org/10.1039/C8GC02106F>
- [13] Wang, L., Yin, Y., Jain, A. and Zhou, H.S. (2014) Aqueous Phase Synthesis of Highly Luminescent, Nitrogen-Doped Carbon Dots and Their Application as Bioimaging Agents. *Langmuir*, **30**, 14270-14275. <https://doi.org/10.1021/la5031813>
- [14] Jiang, K., Sun, S., Zhang, L., Wang, Y.H., Cai, C.Z. and Lin, H.W. (2015) Bright-Yellow-Emissive N-Doped Carbon Dots: Preparation, Cellular Imaging, and Bifunctional Sensing. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **7**, 23231-23238. <https://doi.org/10.1021/acsami.5b07255>
- [15] Malina, T., Polakova, K., Skopalik, J., Mlotova, V., Hola, K., Havrdova, M., Tomankova, K.B., Cmiel, V., Sefc, L. and Zboril, R. (2019) Carbon Dots for *in Vivo* Fluorescence Imaging of Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stromal Cells. *Carbon*, **152**, 434-443. <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2019.05.061>
- [16] Li, C.L., Ou, C.M., Huang, C.C., Wu, W.C., Chen, Y.P., Lin, T.E., Ho, L.C., Wang, C.W., Shih, C.C., Zhou, H.C., Lee, Y.C., Tzeng, W.F., Chiou, T.J., Chu, S.T., Cang, J. and Chang, H.T. (2014) Carbon Dots Prepared from Ginger

- Exhibiting Efficient Inhibition of Human Hepatocellular Carcinoma Cells. *Journal of Materials Chemistry B*, **2**, 4564-4571. <https://doi.org/10.1039/c4tb00216d>
- [17] Hua, X.W., Bao, Y.W., Chen, Z. and Wu, F.G. (2017) Carbon Quantum Dots with Intrinsic Mitochondrial Targeting Ability for Mitochondria-Based Theranostics. *Nanoscale*, **9**, 10948-10960. <https://doi.org/10.1039/C7NR03658B>
- [18] Ge, J.C., Jia, Q.Y., Liu, W.M., Lan, M.H., Zhou, B.J., Guo, L., Zhou, H.Y., Zhang, H.Y., Wang, Y., Gu, Y., Meng, X.M. and Wang, P.F. (2016) Carbon Dots with Intrinsic Theranostic Properties for Bioimaging, Red-Light-Triggered Photodynamic/Photothermal Simultaneous Therapy *in Vitro* and *in Vivo*. *Advanced Healthcare Materials*, **5**, 665-675. <https://doi.org/10.1002/adhm.201500720>
- [19] Sun, J., Wang, Q., Yang, J., Zhang, J., Li, Z., Li, H. and Yang, X.-F. (2019) 2,4-Dinitrobenzenesulfonate Functionalized Carbon Dots as a Turn-On Fluorescent Probe for Imaging of Biothiols in Living Cells. *Microchimica Acta*, **186**, Article No. 402. <https://doi.org/10.1007/s00604-019-3503-9>
- [20] Wang, Q., Zhang, S., Zhong, Y., Yang, X.-F., Li, Z. and Li, H. (2017) Preparation of Yellow-Green-Emissive Carbon Dots and Their Application in Constructing a Fluorescent Turn-On Nanoprobe for Imaging of Selenol in Living Cells. *Analytical Chemistry*, **89**, 1734-1741. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.6b03983>
- [21] Zhou, D., Huang, H., Wang, Y., Wang, Y., Hu, Z. and Li, X. (2019) A Yellow-Emissive Carbon Nanodot-Based Ratiometric Fluorescent Nanosensor for Visualization of Exogenous and Endogenous Hydroxyl Radicals in the Mitochondria of Live Cells. *Journal of Materials Chemistry B*, **7**, 3737-3744. <https://doi.org/10.1039/C9TB00289H>
- [22] Hamd-Ghadareh, S., Salimi, A., Fathi, F. and Bahrami, S. (2017) An Amplified Comparative Fluorescence Resonance Energy Transfer Immunosensing of CA125 Tumor Marker and Ovarian Cancer Cells Using Green and Economic Carbon Dots for Bio-Applications in Labeling, Imaging and Sensing. *Biosensors and Bioelectronics*, **96**, 308-316. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2017.05.003>
- [23] Zhang, J., Jia, H., Liu, W., Wang, J. and Fang, D. (2021) A Novel Dual-Excitation and Dual-Emission Fluorescent Probe (CQDs-O-NBD) Based on Carbon Quantum Dots for Detection and Discrimination of Cys/Hcy and GSH/H₂S in Living Cells. *Dyes and Pigments*, **193**, Article ID: 109554. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2021.109554>
- [24] An, J., Chen, M., Hu, N., Hu, Y., Chen, R., Lyu, Y., Guo, W., Li, L. and Liu, Y. (2020) Carbon Dots-Based Dual-Emission Ratiometric Fluorescence Sensor for Dopamine Detection. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **243**, Article ID: 118804. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2020.118804>
- [25] Liu, Q., Dong, Z., Hao, A., Guo, X. and Dong, W. (2021) Synthesis of Highly Fluorescent Carbon Dots as a Dual-Excitation Ratiometric Fluorescent Probe for the Fast Detection of Chlorogenic Acid. *Talanta*, **221**, Article ID: 121372. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.121372>
- [26] Sidhu, J.S., Singh, A., Garg, N. and Singh, N. (2017) Carbon Dot Based, Naphthalimide Coupled FRET Pair for Highly Selective Ratiometric Detection of Thioredoxin Reductase and Cancer Screening. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **9**, 25847-25856. <https://doi.org/10.1021/acsami.7b07046>
- [27] Gao, M.X., Yang, L., Zheng, Y., Yang, X.X., Zou, H.Y., Han, J., Liu, Z.X., Li, Y.F. and Huang, C.Z. (2017) "Click" on Alkynylated Carbon Quantum Dots: An Efficient Surface Functionalization for Specific Biosensing and Bioimaging. *Chemistry: A European Journal*, **23**, 2171-2178. <https://doi.org/10.1002/chem.201604963>
- [28] Priyadarshini, E., Rawat, K., Prasad, T. and Bohidar, H.B. (2018) Antifungal Efficacy of Au@ Carbon Dots Nanoconjugates against Opportunistic Fungal Pathogen, *Candida albicans*. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **163**, 355-361. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.01.006>
- [29] Rezaei, B., Hassani, Z., Shahshahanipour, M., Ensafi, A.A. and Mohammadnezhad, G. (2018) Application of Modified Mesoporous Boehmite (Gamma-AlOOH) with Green Synthesis Carbon Quantum Dots for a Fabrication Biosensor to Determine Trace Amounts of Doxorubicin. *Luminescence*, **33**, 1377-1386. <https://doi.org/10.1002/bio.3558>
- [30] Gao, D.G., Zhao, P., Lyu, B., Li, Y.J., Hou, Y.L. and Ma, J.Z. (2020) Carbon Quantum Dots Decorated on ZnO Nanoparticles: An Efficient Visible-Light Responsive Antibacterial Agents. *Applied Organometallic Chemistry*, **34**, e5665. <https://doi.org/10.1002/aoc.5665>
- [31] Zheng, D.W., Li, B., Li, C.X., Fan, J.X., Lei, Q., Li, C., Xu, Z.S. and Zhang, X.Z. (2016) Carbon-Dot-Decorated Carbon Nitride Nanoparticles for Enhanced Photodynamic Therapy against Hypoxic Tumor via Water Splitting. *ACS Nano*, **10**, 8715-8722. <https://doi.org/10.1021/acsnano.6b04156>
- [32] Jiang, D.N., Ni, D.N., Liu, F., Zhang, L.Q., Liu, L.L. and Pu, X.Y. (2016) A Fluorescent Imaging Assay of Cast in Renal Disease Based on Graphene Quantum Dots and Fe₃O₄ Nanoparticles. *Clinica Chimica Acta*, **454**, 94-101. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.01.001>
- [33] Yan, X., Song, Y., Zhu, C.Z., Song, J.H., Du, D., Su, X.G. and Lin, Y.H. (2016) Graphene Quantum Dot-MnO₂ Nanosheet Based Optical Sensing Platform: A Sensitive Fluorescence "Turn Off-On" Nanosensor for Glutathione Detection and Intracellular Imaging. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **8**, 21990-21996. <https://doi.org/10.1021/acsami.6b05465>

- [34] Cai, Q.Y., Li, J., Ge, J., Zhang, L., Hu, Y.L., Li, Z.H. and Qu, L.B. (2015) A Rapid Fluorescence “Switch-On” Assay for Glutathione Detection by Using Carbon Dots-MnO₂ Nanocomposites. *Biosensors and Bioelectronics*, **72**, 31-36. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2015.04.077>
- [35] Li, L.B., Wang, C., Liu, K.Y., Wang, Y.H., Liu, K. and Lin, Y.Q. (2015) Hexagonal Cobalt Oxyhydroxide-Carbon Dots Hybridized Surface: High Sensitive Fluorescence Turn-On Probe for Monitoring of Ascorbic Acid in Rat Brain Following Brain Ischemia. *Analytical Chemistry*, **87**, 3404-3411. <https://doi.org/10.1021/ac5046609>
- [36] Zhang, L.M., Qin, J., Yang, Q., Wei, S.Q. and Yang, R. (2019) Redox Modulated Fluorometric Sensing of Ascorbic Acid by Using a Hybrid Material Composed of Carbon Dots and CoOOH Nanosheets. *Microchimica Acta*, **186**, Article No. 368. <https://doi.org/10.1007/s00604-019-3483-9>
- [37] Bao, Y.W., Hua, X.W., Li, Y.H., Jia, H.R. and Wu, F.G. (2018) Hyperthermia-Promoted Cytosolic and Nuclear Delivery of Copper/Carbon Quantum Dot-Crosslinked Nanosheets: Multimodal Imaging-Guided Photothermal Cancer Therapy. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **10**, 1544-1555. <https://doi.org/10.1021/acsami.7b15332>
- [38] Zhuo, S.J., Gao, L.L., Zhang, P., Du, J.Y. and Zhu, C.Q. (2018) Living Cell Imaging and Sensing of Hydrogen Sulfide Using High-Efficiency Fluorescent Cu-Doped Carbon Quantum Dots. *New Journal of Chemistry*, **42**, 19659-19664. <https://doi.org/10.1039/C8NJ03654C>
- [39] Zhang, D.D., Wen, L.W., Huang, R., Wang, H.H., Hu, X.L. and Xing, D. (2018) Mitochondrial Specific Photodynamic Therapy by Rare-Earth Nanoparticles Mediated Near-Infrared Graphene Quantum Dots. *Biomaterials*, **153**, 14-26. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.10.034>
- [40] Wang, F.H., Bae, K., Huang, Z.W. and Xue, J.M. (2018) Two-Photon Graphene Quantum Dot Modified Gd₂O₃ Nanocomposites as a Dual-Mode MRI Contrast Agent and Cell Labelling Agent. *Nanoscale*, **10**, 5642-5649. <https://doi.org/10.1039/C7NR08068A>
- [41] Han, C.P., Xu, H.T., Wang, R., Wang, K.Y., Dai, Y., Liu, Q., Guo, M.X., Li, J.J. and Xu, K. (2016) Synthesis of a Multifunctional Manganese(II)-Carbon Dots Hybrid and Its Application as an Efficient Magnetic-Fluorescent Imaging Probe for Ovarian Cancer Cell Imaging. *Journal of Materials Chemistry B*, **4**, 5798-5802. <https://doi.org/10.1039/C6TB01250G>
- [42] Motaghi, H., Mehrgardi, M.A. and Bouvet, P. (2017) Carbon Dots-AS1411 Aptamer Nanoconjugate for Ultrasensitive Spectrofluorometric Detection of Cancer Cells. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 10513. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11087-2>
- [43] Liu, Q.L., Xu, S.H., Niu, C.X., Li, M.F., He, D.C., Lu, Z.L., Ma, L., Na, N., Huang, F., Jiang, H. and Ouyang, J. (2015) Distinguish Cancer Cells Based on Targeting Turn-On Fluorescence Imaging by Folate Functionalized Green Emitting Carbon Dots. *Biosensors and Bioelectronics*, **64**, 119-125. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2014.08.052>
- [44] Dong, J., Wang, K.Q., Sun, L.P., Sun, B.L., Yang, M.F., Chen, H.Y., Wang, Y., Sun, J.Y. and Dong, L.F. (2018) Application of Graphene Quantum Dots for Simultaneous Fluorescence Imaging and Tumor-Targeted Drug Delivery. *Sensors and Actuators B: Chemical*, **256**, 616-623. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2017.09.200>
- [45] Kuo, W.S., Shao, Y.T., Huang, K.S., Chou, T.M. and Yang, C.H. (2018) Antimicrobial Amino-Functionalized Nitrogen-Doped Graphene Quantum Dots for Eliminating Multidrug-Resistant Species in Dual-Modality Photodynamic Therapy and Bioimaging under Two-Photon Excitation. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **10**, 14438-14446. <https://doi.org/10.1021/acsami.8b01429>
- [46] Liu, R.J., Zhang, L.L., Zhao, J.J., Luo, Z.H., Huang, Y. and Zhao, S.L. (2018) Aptamer and IR820 Dual-Functionalized Carbon Dots for Targeted Cancer Therapy against Hypoxic Tumors Based on an 808 nm Laser-Triggered Three-Pathway Strategy. *Advances in Therapy*, **1**, Article ID: 1800041. <https://doi.org/10.1002/adtp.201800041>
- [47] Jaleel, J.A., Ashraf, S.M., Rathinasamy, K. and Pramod, K. (2019) Carbon Dot Festeoned and Surface Passivated Graphene-Reinforced Chitosan Construct for Tumor-Targeted Delivery of TNF-Alpha Gene. *International Journal of Biological Macromolecules*, **127**, 628-636. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.01.174>
- [48] Zeng, Q.H., Shao, D., He, X., Ren, Z.Y., Ji, W.Y., Shan, C.X., Qu, S.N., Li, J., Chen, L. and Li, Q. (2016) Carbon Dots as a Trackable Drug Delivery Carrier for Localized Cancer Therapy *in Vivo*. *Journal of Materials Chemistry B*, **4**, 5119-5126. <https://doi.org/10.1039/C6TB01259K>
- [49] Peng, X., Wang, R., Wang, T.J., Yang, W.N., Wang, H., Gu, W. and Ye, L. (2018) Carbon Dots/Prussian Blue Satellite/Core Nanocomposites for Optical Imaging and Photothermal Therapy. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **10**, 1084-1092. <https://doi.org/10.1021/acsami.7b14972>
- [50] Wang, L.Q., Wang, X.Y., Bhirde, A., Cao, J.B., Zeng, Y., Huang, X.L., Sun, Y.P., Liu, G. and Chen, X.Y. (2014) Carbon-Dot-Based Two-Photon Visible Nanocarriers for Safe and Highly Efficient Delivery of siRNA and DNA. *Advanced Healthcare Materials*, **3**, 1203-1209. <https://doi.org/10.1002/adhm.201300611>
- [51] Zhou, J., Deng, W.W., Wang, Y., Cao, X., Chen, J.J., Wang, Q., Xu, W.Q., Du, P., Yu, Q.T., Chen, J.X., Spector, M., Yu, J.N. and Xu, X.M. (2016) Cationic Carbon Quantum Dots Derived from Alginate for Gene Delivery: One-Step

- Synthesis and Cellular Uptake. *Acta Biomaterialia*, **42**, 209-219. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2016.06.021>
- [52] Khan, M.S., Pandey, S., Abou, T., Bhaisare, M.L. and Wu, H.F. (2015) Controlled Delivery of Dopamine Hydrochloride Using Surface Modified Carbon Dots for Neuro Diseases. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **134**, 140-146. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2015.06.006>
- [53] Ghosh, S., Ghosal, K., Mohammad, S.A. and Sarkar, K. (2019) Dendrimer Functionalized Carbon Quantum Dot for Selective Detection of Breast Cancer and Gene Therapy. *Chemical Engineering Journal*, **373**, 468-484. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2019.05.023>
- [54] Wang, H., Mukherjee, S., Ji, J.H., Banerjee, P., Chen, Q.W. and Zhou, S.Q. (2017) Biocompatible Chitosan-Carbon Dot Hybrid Nanogels for NIR-Imaging-Guided Synergistic Photothermal-Chemo Therapy. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **9**, 18639-18649. <https://doi.org/10.1021/acsami.7b06062>