

荧光碳量子点的制备与生物医学应用研究进展

郭振振, 唐玉国, 孟凡渝, 李力, 杨大威*

(中国科学院苏州生物医学工程技术研究所 生物医学检验技术重点实验室, 江苏苏州 215163)

摘要: 碳量子点是一类具有优异的荧光性能和高生物相容性的纳米材料, 在很多领域有广泛的应用, 是目前研究的热点材料。本文介绍了碳量子点不同的合成方法, 以及碳量子点的荧光、化学发光、电化学发光、类过氧化物酶的活性及毒性等性能的最新研究进展。此外, 还对碳量子点在生物传感、生物成像及药物传递等生物医学应用进行了概述。

关键词: 碳量子点; 荧光; 生物传感; 生物成像; 药物传递

中图分类号: TP394.1; TH691.9 文献标识码: A doi:10.3788/CO.20181103.0431

Advances in preparation and biomedical applications of fluorescent carbon quantum dots

GUO Zhen-zhen, TANG Yu-guo, MENG Fan-yu, LI Li, YANG Da-wei*

(CAS Key Lab of Bio-Medical Diagnostics, Suzhou Institute of Biomedical Engineering and Technology, Chinese Academy of Sciences, Suzhou 215163, China)

* Corresponding author, E-mail: yangdw@sibet.ac.cn

Abstract: Carbon quantum dots are a class of nanomaterials with excellent fluorescence properties and high biocompatibility. They are widely used in many fields and are currently hot research materials. In this paper, different methods for the synthesis of carbon quantum dots, as well as recent advances in the performance of carbon quantum dots such as fluorescence, chemiluminescence, electrochemiluminescence, peroxidase-like activity, and toxicity, are described. Moreover, an overview of carbon quantum dots in biomedical applications such as biosensing, bioimaging, and drug delivery is also provided.

Key words: carbon quantum dots; fluorescence; biosensing; bioimaging; drug delivery

1 引言

近年来,碳基纳米材料,如碳纳米管^[1-2]、石墨烯^[3-5]、富勒烯^[6-7]以及纳米金刚石^[8-9]备受人们的关注。然而,纳米金刚石制备、分离方法难度大;石墨烯和碳纳米管水溶性差,在可见光区域难以提供较强的荧光,这些都大大限制了它们的应用。碳基量子点是一类新型零维碳基纳米材料,主要包括石墨烯量子点和碳量子点两类。截至目前,研究人员在碳量子点的合成及应用方面做了许多工作并取得了重要进展^[10]。

石墨烯量子点拥有石墨烯晶格,通常具有 10 层以内的石墨结构^[11],是优秀的电子供体和受体^[12],被广泛应用于光电检测和太阳能电池。石墨烯量子点作为一种优异的导电材料在电化学生物传感器制造方面也有重要应用;层数较少的石墨烯量子点具有类似碳量子点的荧光特性。此外,控制石墨烯的层数有助于石墨烯量子点向碳量子点转变^[13]。碳量子点是一类直径小于 10 nm 的类球形碳纳米颗粒。核磁共振测试结果证实:碳量子点的内部主要由 sp^2 杂化的碳原子组成,外部由 sp^3 杂化的碳原子组成^[14]。与宏观黑色、难溶碳材料相比,碳量子点因表面富含丰富的亲水基团而具有良好的水溶性。碳量子点最吸引人的是它的荧光特性。此外,碳量子点与电子受体或供体发生光诱导电子转移会导致荧光猝灭^[15]。与商业染料和传统半导体量子点^[16]相比,碳量子点有许多优点,例如:在可见光区域有较强的荧光,良好的水溶性,较低的毒性,耐光漂白,易于合成,表面容易修饰,等等。因此,碳量子点一经发现便成为明星纳米材料,在生物传感^[17-18]、生物成像^[19-21]、药物传递^[21-23]等领域获得广泛应用。

本文介绍了碳量子点的合成及性质并对其进行了深入讨论,概述了一些典型的生物医学应用案例。我们希望通过研究并了解其性能和机理,为将来潜在的生物医学应用提供参考。

2 碳量子点的合成

目前,碳量子点的合成方法众多。研究人员仍在寻找简单、廉价、尺寸可控、易于大规模制备高质量碳量子点的方法。根据碳源到最终产物变化性质的不同,合成方法可分为物理方法和化学方法。根据原料和产物的关系,可概括为自上而下法和自下而上法。

2.1 自上而下法

自上而下法制备碳量子点主要是指采用物理或化学手段把大块碳材料切割成小的纳米颗粒,如切割碳纳米管、石墨棒、石墨烯、碳粉等。主要包括电化学法、化学氧化法、激光销蚀法等方法。

2.1.1 电化学法

电化学法的优点是成本低、易操作^[24-27]。碳纳米管和石墨是制备电极的理想材料^[28-32],因此常用作电化学法的碳源。Zhou 等人^[33]发明了一种将多壁碳纳米管转化为碳量子点的方法。将浓度为 0.1 M 的四丁基高氯酸铵的乙腈溶液经脱气处理后作为电解液,表面沉积碳纳米管的碳纸制成工作电极,Pt 丝为对电极,Ag/AgClO₄ 为参比电极,施加一个循环电压,溶液由无色逐渐变为黄色,最终变为深褐色,紫外灯照射后发出蓝色荧光,表明碳量子点的形成。为了得到不经任何分离过程而尺寸均一的碳量子点,Bao 等人^[34]发展了一种可调节系统用于电化学刻蚀碳纤维。通过简单调节工作电极的电压,便可得到无需纯化,尺寸可控的碳量子点。另外,Shinde 等人^[35]也采用电化学方法合成了尺寸可控的碳量子点,在 90 °C、LiClO₄ 的碳酸丙二酯溶液中,以多壁碳纳米管为原料,电化学合成了尺寸为 3、5、8.2 nm 的碳量子点。这种方法是在无水环境中进行,并且不需要任何分子封端剂,方法简单,易于分离。

2.1.2 化学氧化法

化学氧化法在大规模制备目标物中,是一种简单、高效的方法。Sun 等人^[36]将干净的头发表加入到浓 H₂SO₄ 溶液中,分别在 40、100、140 °C 情况

下加热24 h。溶液颜色由无色逐渐变为棕色,表明S和N共掺杂的碳量子点的形成。进一步研究发现,S和N是以不同的形式束缚在纳米粒子骨架中。随着反应时间的延长,纳米粒子的平均直径、量子产率、元素成分以及光学性质也相应地改变。Qiao等人^[37]运用直接化学氧化法制备了具有生物相容性的碳量子点。他们选取了3种具有代表性的商业活性炭(分别由煤块、木头、椰壳活化而成)作为碳源,经过硝酸刻蚀,比较容易的得到了碳量子点。最后,氨终端的化合物被用于钝化碳量子点。最终由3种碳源衍生的碳量子点具有相似的窄的尺寸分布,同时具有较强的荧光发射。

2.1.3 激光销蚀法

激光销蚀法合成碳量子点主要是利用激光的高温高压对碳靶进行刻蚀。Sun等人^[38]通过热处理石墨粉和水泥的混合物制备了碳靶,然后在氩气水蒸气气氛、900℃和75 kPa条件下,通过激光刻蚀碳靶制备了没有荧光的碳纳米粒子。随后在硝酸溶液中回流,再用聚乙二醇(PEG1500N)或者聚丙烯亚胺-聚乙烯亚胺(PPEI-EI)进行钝化,得到了尺寸约5 nm的具有强荧光性能的碳量子点。此外,Hu等人^[39]创造性的开发了一种一步法激光销蚀合成碳量子点的方法。他们运用激光照射悬浮在有机溶剂中的石墨粉,碳量子点的形成与表面修饰过程同时完成,通过选择合适的溶剂,合成了具有不同荧光特性的碳量子点,测试结果表明荧光来源于碳量子点表面的羧基配体。

2.2 自下而上法

自下而上法是把有机前驱体作为种子在一定条件下生长形成碳量子点。微波、直接加热及超声波是常见的能使分子能量聚集和结构转变的能量来源方式。碳源的选择多种多样,葡萄糖、蔗糖、柠檬酸、氨基酸甚至食物残渣均可作为碳源制备碳量子点。

2.2.1 微波辅助合成法

微波是一种具有较宽波长范围的电磁波,从1 mm到1 m,被广泛应用到日常生活和科学研究中。与激光类似,微波可以提供较高的能量来破坏物质的化学键。微波反应是一种高效合成碳量

子点的方法,可以大大缩短反应时间。一般微波辅助合成包括碳源的热解和表面功能化过程^[40-41]。

Wang等人^[42]以鸡蛋壳薄膜灰为原料,首次通过微波辅助法合成了碳量子点(图1)。鸡蛋壳薄膜是一种富含蛋白质的生活废弃物,廉价易得。微波反应时,鸡蛋壳薄膜灰中的电子在切换电场下剧烈旋转、振动,许多微小的碎片脱落、聚集、生长成一定尺寸的颗粒。之后,在碱性高温条件下,颗粒进一步氧化、钝化,最终得到性能优异的碳量子点。这种方法成本低廉、资源节约、环境友好、利于推广。

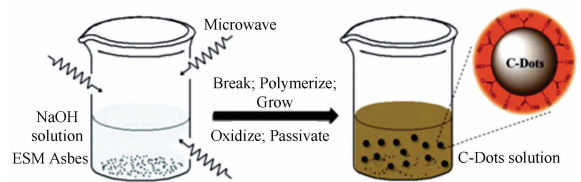


图1 微波辅助合成CDs的示意图^[42]

Fig. 1 Schematic way of a microwave-assisted process to form carbon nanodots^[42]

2.2.2 热解法

热解法常用于合成不同的半导体和磁性纳米材料。研究表明,在高温条件下通过热解或者碳化含碳的前驱体同样可以制备碳量子点。这种方法通常需要高浓度的碱或酸将含碳的前驱体裂解成纳米级粒子。所用的碳源来源广泛,西瓜皮、柚子皮、橘子汁、抗坏血酸和壳聚糖都可作为碳源。通过改变反应参数,比如,反应温度、回流时间以及混合物的pH就可以达到优化碳量子点光学性能的目的。

Wang等人^[43]将碳的前驱体(如柠檬酸)注入热的非配位溶剂十八烯中,合成了油溶性的碳量子点,量子产率高达53%,可以保持至少2个月稳定不变。Liu等人^[14]报道了一种利用蜡烛燃烧产生的烟灰制备碳量子点的方法。将燃烧得到的烟灰与氧化性酸(硝酸)反应,使碳量子点表面引入-OH和-COOH基团,颗粒分散性及水溶性得到改善,再经离心、透析处理,得到了具有多色荧光发射的碳量子点。Zhu等人^[44]以柠檬酸和乙

二胺为原料,两者先形成聚合物状碳量子点,再经碳化形成碳量子点。反应包括离子化、脱水、聚合、碳化等过程。

2.2.3 超声合成法

超声可以使液体的内部产生交替的高压、低压环境,这种空化作用具有较高的能量,既可以粉碎较大颗粒的碳源,又可以促进化学反应的进行。在一定频率的超声辐射下,有机分子经过脱水、聚合、碳化,最终可得到碳量子点。2011年, Li 等人^[45]以葡萄糖为原料,超声法一步合成碳量子点。Park 等人^[46]报道一种绿色大规模制备碳量子点的方法,以废弃食物为原料、在室温和40 kHz 超声。经过脱水、聚合、碳化成核、核表面生长等过程,最终从 100 kg 废弃食物中得到了120 g碳量子点。

2.2.4 其它方法

最近, Deng 等人^[47]用乙醇为原料,采用电化学法合成了碳量子点。与传统的电化学法切割机理不同,这种方法得到的碳量子点更加无序,形状更不规则,表明这完全是一种新的路线,其中的机理尚不清楚,仍需要进一步探究。在碱性条件下,小分子醇类电化学法碳化合成的碳量子点具有较好的激发波长以及尺寸依赖性。Miao 等人^[48]在碱性环境下,以乙醇为碳源,采用电化学氧化法一步合成了性能优异的碳量子点并成功用于 Fe^{3+} 的检测,实验原理如图 2 所示。

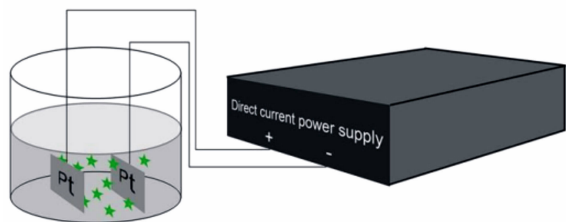


图 2 电化学法合成碳量子点示意图,灰星代表生成的碳量子点^[48]

Fig.2 Scheme of the electrochemical synthesis of carbon nanodots. Gray stars stand for the generated carbon nanodots^[48]

2.3 表面修饰

热解法、化学氧化法等方法制备的量子点一般没有荧光或荧光量子产率很低,这就限制了碳

量子点的进一步应用。为了获得荧光稳定及量子产率高的碳量子点,对其表面进行修饰是非常必要的。表面修饰对碳量子点的荧光性质影响很大,是碳量子点实现功能化常用的手段。在修饰过程中,一些官能团(氨基、羟基和羧基)被引入到碳量子点的表面,使其具有更好的水溶性以及化学活性。Sun 等人^[38]首次采用 PEG1500N 对无荧光的碳量子点进行了修饰,修饰后荧光发射明显,这主要是因为表面钝化弥补了表面缺陷,使碳量子点表面能量陷阱的荧光发射趋于稳定。之后,各种生物大分子或功能小分子被连接到碳量子点表面,以此提高分析检测或生物成像的特异性。

3 物理化学性质

碳量子点通常由 C、H、N、O 等元素组成。其中 C、O 因碳量子点含有丰富的羟基、羧基基团而含量较高。这些基团不仅使其具有良好的水溶性,而且为进一步功能化提供了可能。表征碳量子点的手段很多,可以提供碳量子点的详细信息。图 3 是一步微波法合成的碳量子点的 TEM、XRD、Raman 光谱以及 FTIR 光谱数据^[49]。从 TEM 图可得到碳量子点的粒径信息,尺寸约 3 nm。XRD 数据显示有两个宽峰,是高度无序碳原子的特征峰,与石墨的晶格间距相近。Raman 光谱中, 1575 cm^{-1} 处的 G 带是 sp^2 杂化碳的平面振动峰, 1365 cm^{-1} 处的 D 带与 sp^3 缺陷有关。 $I_D/I_G = 0.86$, 表明碳量子点的石墨化程度很高。FTIR 数据可以得到碳量子点表面官能团信息。 $1350 \sim 1460\text{ cm}^{-1}$ 、 $1600 \sim 1770\text{ cm}^{-1}$ 和 $3100 \sim 3500\text{ cm}^{-1}$ 处的宽吸收带分别归属于 $\delta(\text{CH}_2)$ 、 $\nu(\text{C}=\text{O})$ 和 $\nu(\text{O}-\text{H})/\nu(\text{N}-\text{H})$ 的振动峰。

3.1 吸收及荧光性质

碳量子点的发射峰窄而对称,连续分布,重叠小,在可检测到的光谱范围内同时使用多个探针,发射光谱也不会出现交叠,使生物分子的多组分分析检测变得容易。而传统的有机荧光染料的发射峰不仅宽,而且不对称,拖尾严重,互相重叠严重,容易互相干扰,给分析检测带来困难。

碳量子点通常在紫外区域中有明显的吸收峰,吸收带 260 ~ 320 nm。经过表面钝化后,吸收峰可能会红移。激发波长依赖性 or 独立性是碳量子点荧光发射最具吸引力的特性之一,这与核和表面态相关的发射有关^[50]。到目前为止,碳量子点的荧光机理尚未完全清楚。Zhao 等人^[51]的研究表明碳量子点对激发波长依赖性的特点是由碳量子点尺寸不同造成的。在不同激发波长下,不同发射位点获激而发射荧光,这也是碳量子点荧光发射具有波长依赖性的原因^[52]。

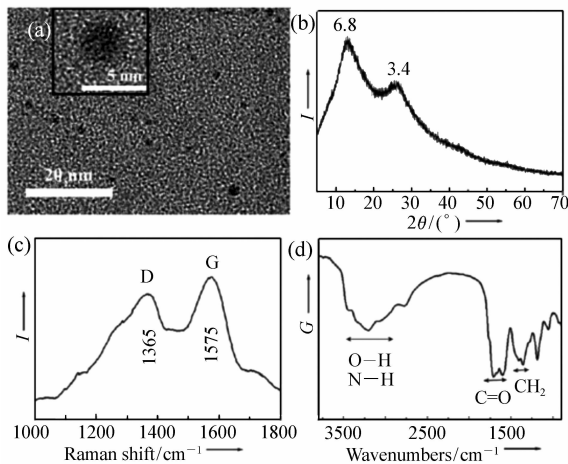


图3 碳量子点的(a)TEM图,(b)XRD图,(c)拉曼光谱,(d)红外光谱图^[49]

Fig. 3 (a) TEM image, (b) XRD patterns, (c) Raman spectrum, and (d) FTIR spectrum of the carbon nanodots^[49]

量子产率(QY)是表征物质荧光性质的重要参数^[53]。据报道,裸的碳量子点显示出多色荧光发射的特点。然而,这种碳量子点的QY通常非常低。为了提高QY,研究人员已尝试了多种方法,例如:钝化^[54],掺杂其它元素^[55]等。Sun等人^[38]利用氨封端的低聚物PEG(PEG1500N)或(聚丙烯酰亚乙基亚胺-共-乙烯亚胺)(PPEI-EI)对碳量子点进行功能化。结果碳量子点发出明亮的荧光(QY:4% ~ 10%)。一些小组^[56-57]提出了用 NaBH_4 处理碳量子点来提高QY的方法。另外,通过调整合成路线,发射光范围可以实现从可见到近红外(NIR)光谱范围。NIR具有较强的组织穿透能力,因此,碳量子点的NIR荧光发射特别

适合于生物样品的成像。此外,碳量子点的荧光可以被电子受体或供体淬灭。光诱导电子转移特性使碳量子点在能量转换中有了新的应用。

3.2 化学发光和电化学发光

化学发光(CL)是一个重要现象,已广泛应用于各种分析装置。最近,碳量子点的CL特性也受到了关注^[58]。Jiang等人^[59]制备的碳量子点具有强烈的CL。当碳量子点存在时, NaIO_4 和 H_2O_2 之间反应产生的CL发射显著增强,这归因于碳量子点上的各种表面陷阱。此外, H_2O_2 - HSO_3^- 的其他CL系统也可以通过碳量子点来增强。

电化学发光(ECL)技术由于灵敏度高,设备简单,线性范围宽,广泛用于量子点的研究。由于碳量子点的ECL行为与量子点的ECL类似,碳量子点的ECL发射应用不断增多。Ding小组^[60]在碱性条件下,碳量子点表面上还原硝酸银制备了银-碳量子点复合材料。该复合材料可利用ECL发射作为输出信号用于生物传感。纳米复合材料表面上的银元素可以选择性地与目标 S^{2-} 离子相互作用,从而极大地影响碳量子点的ECL性能。

3.3 上转换光致发光(UCPL)

短波长光激发,发射出长波长的荧光,这种现象符合斯托克斯定律。而UCPL是指用长波长光激发,发射出的荧光波长较短,这种现象违反了斯托克斯定律,称为反斯托克斯位移。这主要归因于多光子激发过程,在这个过程中,两个或多个光子被同时吸收,导致发射出比激发波长更短的荧光。Li等人^[24]以石墨棒为工作电极,电化学法制备出了碳量子点,当激发波长为500 ~ 1 000 nm时,发射峰为325 ~ 425 nm,表现出明显的上转换荧光特性。Sun课题组^[61]在制备碳量子点的过程中掺杂了氧化锌和硫化锌,获得的碳量子点具有上转换荧光特性,800 nm激发下,发射出绿色荧光。

3.4 类过氧化物酶活性

研究发现,碳量子点与铂纳米颗粒和 Fe_3O_4 纳米颗粒类似,也具有类过氧化物酶活性^[62],在 H_2O_2 存在下可以用于催化氧化3,3',5,5'-四甲基联苯胺(TMB)。Shi等人^[63]在比色传感器中利用该特性产生的颜色变化检测葡萄糖。

3.5 毒性

长期以来,许多研究小组对碳量子点的毒性进行了大量实验。Ray 等人^[64]使用 MTT 和台盼蓝测定法评估碳量子点处理后的细胞活性。当碳量子点浓度高达 0.5 mg/mL 时,细胞存活率仍可达到 75%,这表明毒性作用有限。Song 等人^[65]比较了未改性的 CdTe 量子点、金纳米粒子以及碳量子点对生物系统(如细胞和绿色豆芽)的毒性效应,结果表明,碳量子点是三者中毒性最小最具生物相容性的材料。

4 生物医学应用

4.1 生物传感

碳量子点优异的荧光性质被广泛用于各种目标物的荧光分析检测,如各种金属离子、阴离子、葡萄糖、 H_2O_2 和生物大分子(如蛋白质)。

汞离子(Hg^{2+})是一种重金属离子,会造成严重的环境污染^[66]。离子积聚在器官和组织中会导致多种疾病。Hou 等人^[67]以柠檬酸钠和尿素为原料制备的碳量子点,可以对 Hg^{2+} 选择性淬灭,检测限可达 3.3 nM。锡离子(Sn^{2+})是另一种重金属离子,也会对环境对人体造成危害。Yazid 等人^[68]报道了通过淬灭从西米淀粉脱水得到的碳量子点来检测 Sn^{2+} 的生物传感器。 Fe^{3+} 和碳量子点形成的复合物会导致较强的荧光淬灭,可以以此检测 Fe^{3+} 。Zhao 等人^[69]开发了另一种以碳量子点作为化学发光探针用于 Fe^{3+} 检测的生物传感器。 Fe^{3+} 作为氧化剂会使多胺功能化的碳量子点空穴增多,导致碳量子点产生的化学发光信号显著增强。

过氧化氢(H_2O_2)是参与细胞增殖,信号传导,衰老和死亡的最稳定的活性氧(ROS)之一^[70-71]。然而,过量的 H_2O_2 会对中枢神经系统造成伤害,导致多种疾病的发生。Liu 等人^[72]通过使用碳量子点催化的银纳米颗粒(AgNPs)实现了非酶检测 H_2O_2 。研究发现,氮掺杂的碳量子点具有还原性,可催化还原 Ag^+ 形成复合材料,与普通 AgNPs 相比,其还原 H_2O_2 的催化活性更好。制备的纳米复合材料可用于灵敏地检测 H_2O_2 ,检测限

达到了 0.5 μM 。

水溶性脂族伯胺主要由氨基酸和蛋白质降解而来,广泛存在于环境中。由于它们是辛辣的刺激性气体,可能会对皮肤、眼睛等造成伤害。Lin 小组^[73]发现,碳量子点能够极大提高过氧硫酸氢钾-亚硫酸钠-盐酸(PSHA)反应的化学发光强度。这种现象源于该系统的能量转移和电子传递湮灭效应,可用作脂族伯胺的检测器(图 4)。

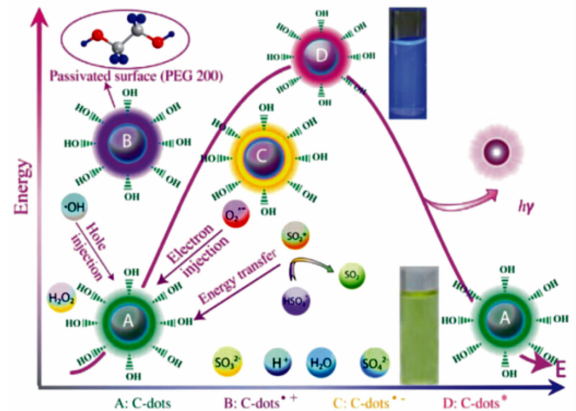


图 4 基于碳量子点增强的化学发光反应机理图^[73]
Fig. 4 Possible CL reaction mechanisms enhanced by carbon nanodots^[73]

适配体是一种以强亲和力和靶向不同分析物的单链 DNA 或 RNA^[74-76]。Xu 等人^[77]开发了一种用于凝血酶检测的适配体传感器(图 5)。凝血酶是特异性丝氨酸内切蛋白酶,是病理过程中的关键酶。它含有多个适配体结合位点。文中设计了两种氨基修饰的凝血酶适配体,分别在二氧化硅纳米

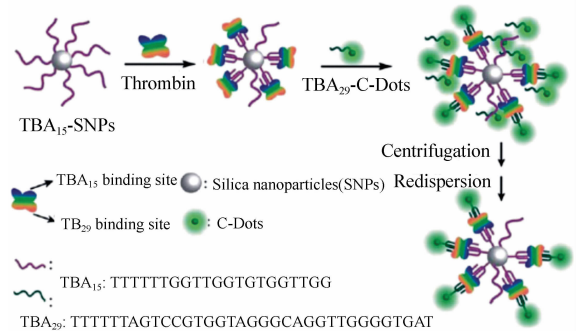


图 5 碳量子点用于夹心式凝血酶检测^[77]
Fig. 5 Schematic representation of the sandwich-based thrombin detection using carbon nanodots^[77]

颗粒和碳量子点上进行了改性。两者都可以通过形成分子内 G-四链体来识别凝血酶。在 0 至 100 nM 有较好的线性关系,检测限为 1 nM。

金纳米颗粒(AuNPs)是一类应用广泛的贵金属纳米材料^[78-82],碳量子点和 AuNPs 之间会发生荧光共振能量转移(FRET),导致荧光猝灭。Qaddare 等人^[83]利用这一原理用于超灵敏检测 HIV。如图 6 所示,在实验中,表面连有 ssDNA 探针的碳量子点与 AuNPs 发生 FRET,荧光发生猝灭。当加入目标 ssDNA 后,AuNPs 与探针 ssDNA 分离,AuNPs 暴露出来,荧光得到恢复。

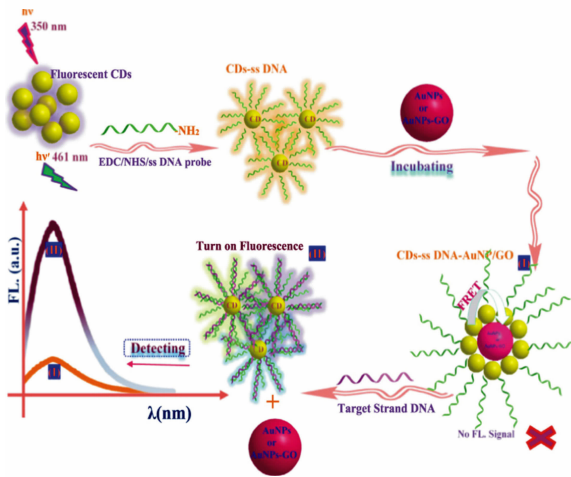


图 6 碳量子点用于 DNA 检测。由组氨酸碳化得到的碳量子点被探针 ssDNA 包裹后加入 AuNPs,发生荧光猝灭。目标 ssDNA 存在时,荧光恢复^[83]

Fig. 6 DNA detection of carbon nanodots/AuNPs. The PL of carbon nanodots, prepared upon the carbonization of histidine and further coated with probe ssDNA is quenched upon addition of AuNPs. The fluorescence can be recovered in the presence of target ssDNA^[83]

4.2 生物成像

荧光显微镜的分辨率,灵敏度和通用性主要取决于荧光探针的性质。因此,选择合适的探针对于生物成像是十分重要的。碳量子点是理想的材料,有很多优势。首先,碳量子点具有低毒性和低副作用,适用于生物系统。第二,高稳定性和明亮的荧光,在实验中只需要少量的碳量子点来产生信号。第三,优良的水溶性,避免了对其复杂的

表面改性。第四,具有近红外发射特性,是深层组织样品成像的理想材料。

Na 等人^[84]制备的碳量子点在 450 nm 处发出明亮的荧光,用于凝胶上的人血清蛋白成像。经过聚丙烯酰胺凝胶电泳(PAGE)后,用乙酸稀释的碳量子点溶液直接孵育染色蛋白质。该方法提供了简单的染色步骤,背景干扰小,分辨率高,是一种可靠的蛋白成像方法。

Zhu 等人^[85]制备了双光子“turn-on”荧光探针,用于活细胞和组织中的硫化氢成像。由于碳量子点具有大的双光子吸收截面,因此,碳量子点被作为荧光团。它们能够被 AE-TPEA-Cu²⁺ 复合物(AE-TPEA = N-(2-氨基乙基)-N,N,N'-三(吡啶-2-基甲基)乙烷-1,2-二胺)淬灭。然而,H₂S 和 Cu²⁺ 之间的相互作用,从 TPEA 结合位点释放出 Cu²⁺,消除了淬灭效应。检测限低至 0.7 μM,实现了活细胞和组织中 H₂S 的“turn-on”双光子荧光成像。

Hsu 等人^[86]做了碳量子点用于 LLC-PK1 细胞成像的实验,观察到了绿色荧光,发现碳量子点可能通过内吞作用内化到细胞中。同时,高的细胞存活率也证实了材料的低毒性。

为了进一步减轻高浓度纳米材料的细胞毒性,Chandra 等人^[87]将碳量子点嵌入在 PEG 基质中以降低由纳米材料产生的活性氧。此外,PEG 钝化过程并不影响碳量子点的尺寸,并且碳量子点的光学性质也保持不变。孵育 4 h 并内吞入细胞后,可以观察到来自细胞质的强荧光。

目前,研究人员在目标成像方面已经做了许多工作。Song 等人^[88]将叶酸与碳量子点结合,用于区分叶酸-受体-阳性癌细胞与正常细胞。碳量子点的受体介导内吞作用提供了更准确和更具选择性的癌症诊断方法。

在最近的研究中,两亲性的碳量子点被应用到多色细胞成像中^[89]。长链烃修饰的碳量子点掺入脂质囊泡,随后通过内吞途径进行细胞。图 7 描绘了共聚焦荧光显微成像,证明 CDs 成功地内化到细胞中,它们均匀的分布在细胞质、细胞核等细胞环境中。

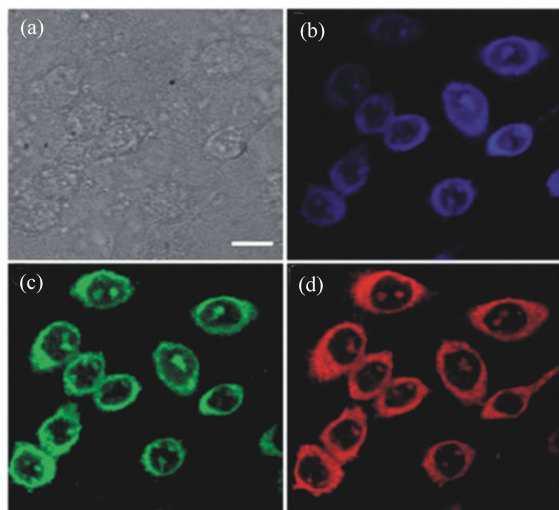


图 7 两亲性碳量子点应用于细胞成像。(a)是中国仓鼠卵巢上皮细胞明场图,(b)、(c)、(d)分别是 405、488、561 nm 激发下的共聚焦荧光显微成像图^[89]

Fig. 7 Amphiphilic carbon nanodots employed in cell imaging. Bright-field image (a) and confocal fluorescence microscopy images of epithelial Chinese hamster ovary (CHO) cells incubated with amphiphilic C-dots. The confocal fluorescence microscopy images were recorded at excitation of 405 nm(b), 488 nm(c) and 561 nm (d)^[89]

4.3 药物递送

目前,碳量子点作为装载和释放药物的多功能载体的应用已有一些报道^[90-91]。优点:快速的细胞摄取、优异的生物相容性、明亮的荧光、高的化学稳定性和对药物活性的较小影响。

He 等人^[92]成功将碳量子点封装在金属-有机骨架的亚类沸石咪唑化合物框架中,通过改变碳量子点和前体的浓度来优化纳米复合材料的荧光性能和尺寸,然后将其作为 pH 响应药物 5-氟尿嘧啶的载体,运载到癌细胞。在中性和酸性环境中可观察到不同的释放效率。该药物的药理活性也被证明是令人满意的,同时表明了碳量子点这种纳米材料在生物医学传递平台中的潜在用途。

Tang 等人^[93]开发了基于 FRET 的碳量子点药物递送系统。碳量子点作为 FRET 的供体,同

时也携带药物。由于供体与受体之间的距离显著影响 FRET 信号,因此可以实时灵敏地监测碳量子点中阿霉素等药物的释放情况^[94]。此外,65 ~ 300 μm 深度的肿瘤组织的双光子成像结果显示,此药物传递系统有望提高成像的灵敏度和治疗效果。

最近,Gao 等人^[95]报道了聚乙烯亚胺修饰的碳量子点(P-CD)与透明质酸共轭的阿霉素(HA-Dox)通过静电自组装形成 P-CDs/HA-Dox 复合物用于质酸酶的检测、自身靶向成像和药物递送。如图 8 所示,在生理环境中表现为弱发射。通过利用透明质酸对 CD44 受体(一种细胞膜糖蛋白)的高亲和力在许多癌细胞过表达,P-CD / HA-Dox 能够靶向渗入癌细胞,随后被透明质酸酶激活。结果,HA-Dox 被消化成许多小片段,导致 Dox 的释放,从而恢复 P-CD 的荧光。

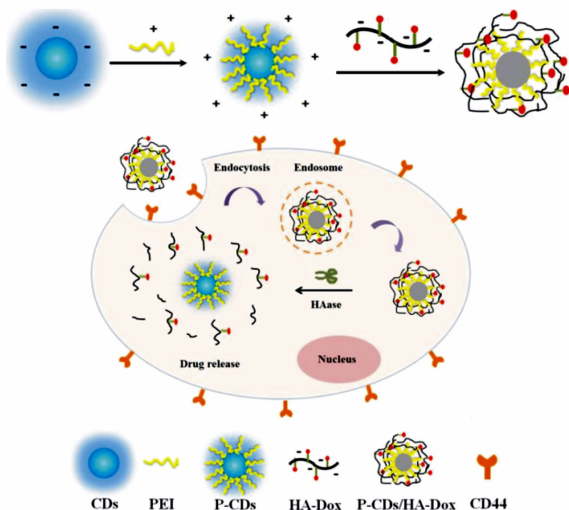


图 8 PEI-CDs / HA-Dox 的形成和用于靶向癌细胞成像和药物递送的纳米探针的示意图^[95]

Fig. 8 Schematic illustration of the formation of PEI-CDs/HA-Dox, and the nanoprobe used for targeted cancer cell imaging and drug delivery^[95]

5 总结与展望

在这篇综述中,我们回顾了碳量子点的最新研究进展,重点是其合成、功能化、光学性能和生物医学应用。目前,研究人员已经做了很多努力,并取得了一定进展。各种温和的合成方法广泛应

用于碳量子点的制备中。然而,合成具有精确原子结构的碳量子点仍是一个挑战。精确的原子结构有助于明确碳量子点结构和性质之间的关系以及荧光产生的机理并对下一步的应用产生指导意义。此外,文献报道的多是发射蓝色及绿色荧光的碳量子点,对单纯发射红色荧光的报道相对较少且量子产率普遍不高。而长波长的荧光不仅具有更强的组织穿透能力,还可减少来自自体荧光的干扰,更有利于生物医学方面的应用。因此,合成高量子产率的红色荧光、近红外一区甚至近红

外二区的碳量子点将是未来研究的一个方向。另外,碳量子点的低毒性得到了许多实验的证明,但是对碳量子点的降解和累积的抗性可能导致的代谢紊乱研究不足。因此,体内应用可能需要更深入的研究。最后,合成中的形成机理和关键因素尚未完全了解,尺寸均一、性能可控的碳量子点的制备还需进一步探索。对碳量子点性能的研究以及对新的合成和表面改性方法的开发可以扩大碳量子点的生物医学应用,其中在生物传感,生物成像,药物传递和治疗方面的意义重大。

参考文献:

- [1] BAUGHMAN R H, ZAKHIDOV A A, DE HEER W A. Carbon nanotubes--the route toward applications[J]. *Science*, 2002, 297(5582):787-792.
- [2] MENG F Y, TANG C H, WANG B D, *et al.*. Peptide and carbon nanotubes assisted detection of apoptosis by square wave voltammetry[J]. *Electrochim Acta*, 2016, 199:142-146.
- [3] HAN K, MIAO P, TONG H, *et al.*. Preparation of silver nanoparticles/graphene nanosheets as a catalyst for electrochemical oxidation of methanol[J]. *Applied Physics Letters*, 2014, 104(5):053101.
- [4] JUNG S, LEE J, CHOI Y, *et al.*. Improved interface control for high-performance graphene-based organic solar cells[J]. *2D Materials*, 2017, 4(4):045004.
- [5] LI X X, MIAO P, NING L M, *et al.*. Study of the interaction between graphene oxide and surface-confined biomolecules to develop new kind of biosensors[J]. *Current Nanoscience*, 2014, 10(6):801-806.
- [6] SAVIN A V, KIVSHAR Y S. Transport of fullerene molecules along graphene nanoribbons[J]. *Scientific Reports*, 2012, 2:1012.
- [7] CIRO J, MESA S, MONTOYA J F, *et al.*. Simultaneous top and bottom perovskite interface engineering by fullerene surface modification of titanium dioxide as electron transport layer[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2017, 9(35):29654-29659.
- [8] ARAMESH M, FOX K, LAU D W, *et al.*. Multifunctional three-dimensional nanodiamond-nanoporous alumina nanoarchitectures[J]. *Carbon*, 2014, 75:452-464.
- [9] WU K H, LIU Y, LUO J, *et al.*. The coulombic nature of active nitrogen sites in N-doped nanodiamond revealed in situ by ionic surfactants[J]. *ACS Catalysis*, 2017, 7(5):3295-3300.
- [10] MIAO P, HAN K, TANG Y G, *et al.*. Recent advances in carbon nanodots: synthesis, properties and biomedical applications[J]. *Nanoscale*, 2015, 7(5):1586-1595.
- [11] ZHANG Z, ZHANG J, CHEN N, *et al.*. Graphene quantum dots: an emerging material for energy-related applications and beyond[J]. *Energy & Environmental Science*, 2012, 5(10):8869-8890.
- [12] GUPTA V, CHAUDHARY N, SRIVASTAVA R, *et al.*. Luminescent graphene quantum dots for organic photovoltaic devices[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2011, 133(26):9960-9963.
- [13] YU P, WEN X, TOH Y R, *et al.*. Temperature-dependent fluorescence in carbon dots[J]. *The Journal of Physical Chemistry C*, 2012, 116(48):25552-25557.
- [14] LIU H, YE T, MAO C. Fluorescent carbon nanoparticles derived from candle soot[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2007, 46(34):6473-6475.
- [15] LI Y, HU Y, ZHAO Y, *et al.*. An electrochemical avenue to green-luminescent graphene quantum dots as potential electron-acceptors for photovoltaics[J]. *Advanced Materials*, 2011, 23(6):776-780.
- [16] 袁曦, 郑金桔, 李海波, 等. Mn 掺杂 ZnSe 量子点变温发光性质研究[J]. *中国光学*, 2015, 8(5):806-813.

- YUAN X,ZHENG J J,LI H B,*et al.*. Temperature-dependent photoluminescence properties of Mn-doped ZnSe quantum dots[J]. *Chinese Optics*,2015,8(5):806-813. (in Chinese)
- [17] LIU Y,ZHAO Y,ZHANG Y. One-step green synthesized fluorescent carbon nanodots from bamboo leaves for copper(II) ion detection[J]. *Sensors and Actuators B:Chemical*,2014,196:647-652.
- [18] KRISHNA A S,NAIR P A,RADHAKUMARY C,*et al.*. Carbon dot based non enzymatic approach for the detection and estimation of glucose in blood serum[J]. *Materials Research Express*,2016,3(5):055001.
- [19] 李晓峰,周明,张严,等. 氮掺杂碳量子点的合成、表征及其在细胞成像中的应用[J]. *材料科学与工程学报*,2015,33(1):41-45+121.
LI X F,ZHOU M,ZHANG Y,*et al.*. Synthesis, characterization and cell imaging application of nitrogen-doped carbon quantum dots[J]. *Journal of Materials Science and Engineering*,2015,33(1):41-45+121. (in Chinese)
- [20] CAO L,WANG X,MEZIANI M J,*et al.*. Carbon dots for multiphoton bioimaging[J]. *Journal of the American Chemical Society*,2007,129(37):11318-11319.
- [21] SHI L,LI L,LI X,*et al.*. Excitation-independent yellow-fluorescent nitrogen-doped carbon nanodots for biological imaging and paper-based sensing[J]. *Sensors and Actuators B:Chemical*,2017,251:234-241.
- [22] CHANDRA S,DAS P,BAG S,*et al.*. Synthesis, functionalization and bioimaging applications of highly fluorescent carbon nanoparticles[J]. *Nanoscale*,2011,3(4):1533-1540.
- [23] DING H,DU F,LIU P,*et al.*. DNA-carbon dots function as fluorescent vehicles for drug delivery[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*,2015,7(12):6889-6897.
- [24] MING H,MA Z,LIU Y,*et al.*. Large scale electrochemical synthesis of high quality carbon nanodots and their photocatalytic property[J]. *Dalton Transactions*,2012,41(31):9526-9531.
- [25] MIAO P,TANG Y G,WANG B D,*et al.*. Nuclease assisted target recycling and spherical nucleic acids gold nanoparticles recruitment for ultrasensitive detection of microRNA[J]. *Electrochim Acta*,2016,190:396-401.
- [26] MENG F Y,MIAO P,WANG B D,*et al.*; Identification of glutathione by voltammetric analysis with rolling circle amplification[J]. *Analytica Chimica Acta*,2016,943:58-63.
- [27] LI Y R,CHEN X F,WANG B D,*et al.*. DNA tetrahedron and star trigon nanostructures for target recycling detection of nucleic acid[J]. *Analyst*,2016,141(11):3239-3241.
- [28] MIAO P,TANG Y G,WANG L. DNA Modified Fe₃O₄@ Au magnetic nanoparticles as selective probes for simultaneous detection of heavy metal ions[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*,2017,9(4):3940-3947.
- [29] MIAO P,YANG D W,CHEN X F,*et al.*. Voltammetric determination of tumor necrosis factor-alpha based on the use of an aptamer and magnetic nanoparticles loaded with gold nanoparticles[J]. *Microchimica Acta*,2017,184(10):3901-3907.
- [30] LIU T,YIN J A,WANG Y H,*et al.*. Construction of a specific binding peptide based electrochemical approach for sensitive detection of Zn²⁺[J]. *Journal of Electroanalytical Chemistry*,2016,783:304-307.
- [31] 李腾飞,李映玮,肖璐,等. 荧光可调控的碳量子点的电化学制备及性质研究[J]. *化学学报*,2014,72:227-232.
LI T F,LI Y W,XIAO L,*et al.*. Electrochemical preparation of color-tunable fluorescent carbon quantum dots[J]. *Acta Chimica Sinica*,2014,72:227-232. (in Chinese)
- [32] MIAO P,WANG B D,YU Z Q,*et al.*. Ultrasensitive electrochemical detection of microRNA with star trigon structure and endonuclease mediated signal amplification[J]. *Biosensors and Bioelectronics*,2015,63:365-370.
- [33] ZHOU J,BOOKER C,LI R,*et al.*. An electrochemical avenue to blue luminescent nanocrystals from multiwalled carbon nanotubes(MWCNTs)[J]. *Journal of the American Chemical Society*,2007,129(4):744-745.
- [34] BAO L,ZHANG Z L,TIAN Z Q,*et al.*. Electrochemical tuning of luminescent carbon nanodots:from preparation to luminescence mechanism[J]. *Advanced Materials*,2011,23(48):5801-5806.
- [35] SHINDE D B,PILLAI V K. Electrochemical preparation of luminescent graphene quantum dots from multiwalled carbon nanotubes[J]. *Chemistry-A European Journal*,2012,18(39):12522-12528.
- [36] SUN D,BAN R,ZHANG P H,*et al.*. Hair fiber as a precursor for synthesizing of sulfur-and nitrogen-co-doped carbon

- dots with tunable luminescence properties[J]. *Carbon*,2013,64:424-434.
- [37] QIAO Z A,WANG Y,GAO Y,*et al.*. Commercially activated carbon as the source for producing multicolor photoluminescent carbon dots by chemical oxidation[J]. *Chemical Communications*,2010,46(46):8812-8814.
- [38] SUN Y P,ZHOU B,LIN Y,*et al.*. Quantum-sized carbon dots for bright and colorful photoluminescence[J]. *Journal of the American Chemical Society*,2006,128(24):7756-7757.
- [39] HU S L,NIU K Y,SUN J,*et al.*. One-step synthesis of fluorescent carbon nanoparticles by laser irradiation[J]. *Journal of Materials Chemistry*,2009,19(4):484-488.
- [40] ZHU H,WANG X,LI Y,*et al.*. Microwave synthesis of fluorescent carbon nanoparticles with electrochemiluminescence properties[J]. *Chemical Communications*,2009,(34):5118-5120.
- [41] ZHANG P,LI W,ZHAI X,*et al.*. A facile and versatile approach to biocompatible “fluorescent polymers” from polymerizable carbon nanodots[J]. *Chemical Communications*,2012,48(84):10431-10433.
- [42] WANG Q,LIU X,ZHANG L,*et al.*. Microwave-assisted synthesis of carbon nanodots through an eggshell membrane and their fluorescent application[J]. *Analyst*,2012,137(22):5392-5397.
- [43] WANG F,PANG S,WANG L,*et al.*. One-step synthesis of highly luminescent carbon dots in noncoordinating solvents[J]. *Chemistry of Materials*,2010,22(16):4528-4530.
- [44] ZHU S,MENG Q,WANG L,*et al.*. Highly photoluminescent carbon dots for multicolor patterning, sensors, and bioimaging[J]. *Angewandte Chemie International Edition*,2013,125(14):4045-4049.
- [45] LI H,HE X,LIU Y,*et al.*. One-step ultrasonic synthesis of water-soluble carbon nanoparticles with excellent photoluminescent properties[J]. *Carbon*,2011,49(2):605-609.
- [46] PARK S Y,LEE H U,PARK E S,*et al.*. Photoluminescent green carbon nanodots from food-waste-derived sources: large-scale synthesis, properties, and biomedical applications[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*,2014,6(5):3365-3370.
- [47] DENG J,LU Q,MI N,*et al.*. Electrochemical synthesis of carbon nanodots directly from alcohols[J]. *Chemistry-A European Journal*,2014,20(17):4993-4999.
- [48] MIAO P,TANG Y,HAN K,*et al.*. Facile synthesis of carbon nanodots from ethanol and their application in ferric(III) ion assay[J]. *Journal of Materials Chemistry A*,2015,3(29):15068-15073.
- [49] QU S,WANG X,LU Q,*et al.* A biocompatible fluorescent ink based on water-soluble luminescent carbon nanodots[J]. *Angewandte Chemie International Edition*,2012,124(49):12381-12384.
- [50] RESCH GENGGER U,GRABOLLE M,CAVALIERE-JARICOT S,*et al.* Quantum dots versus organic dyes as fluorescent labels[J]. *Nature Methods*,2008,5(9):763-775.
- [51] ZHAO Q L,ZHANG Z L,HUANG B H,*et al.* Facile preparation of low cytotoxicity fluorescent carbon nanocrystals by electrooxidation of graphite[J]. *Chemical Communications*,2008,(41):5116-5118.
- [52] BAKER S N,BAKER G A. Luminescent carbon nanodots: emergent nanolights[J]. *Angewandte Chemie International Edition*,2010,49(38):6726-6744.
- [53] MIAO P,TANG Y G,WANG B D,*et al.*. Near-infrared Ag₂S quantum dots-based DNA logic gate platform for miRNA diagnostics[J]. *Analytical Chemistry*,2016,88(15):7567-7573.
- [54] YANG S T,WANG X,WANG H,*et al.*. Carbon dots as nontoxic and high-performance fluorescence imaging agents[J]. *The Journal of Physical Chemistry C*,2009,113(42):18110-18114.
- [55] 张文字,常青,周雨锋,等. 一步合成硫、氮共掺杂的碳量子点及其在 Fe³⁺ 检测中的应用[J]. *发光学报*,2016,37(4):410-415.
- ZHANG W Y,CHANG Q,ZHOU Y F,*et al.*. One-step synthesis of sulfur- and nitrogen-co-doped carbon quantum dots for Fe(III) detection[J]. *Chinese Journal of Luminescence*,2016,37(4):410-415. (in Chinese)
- [56] ZHENG H,WANG Q,LONG Y,*et al.*. Enhancing the luminescence of carbon dots with a reduction pathway[J]. *Chemical Communications*,2011,47(38):10650-10652.
- [57] GUO Z,GAI L,ZHOU J,*et al.*. Polybromopyrrole-derived nitrogen-containing polymer dots: Synthesis, optical proper-

- ties, and insight into their fluorescence quenching by aromatic compounds[J]. *Sensors and Actuators B:Chemical*,2016, 232:722-731.
- [58] LIU Y, HAN S. Chemiluminescence of nitrogen-doped carbon quantum dots for the determination of thiourea and tannic acid[J]. *Food Analytical Methods*,2017,10(10):3398-3406.
- [59] JIANG J, HE Y, LI S, *et al.*. Amino acids as the source for producing carbon nanodots; microwave assisted one-step synthesis, intrinsic photoluminescence property and intense chemiluminescence enhancement[J]. *Chemical Communications*,2012,48(77):9634-9636.
- [60] WANG Z X, ZHENG C L, LI Q L, *et al.*. Electrochemiluminescence of a nanoAg-carbon nanodot composite and its application to detect sulfide ions[J]. *Analyst*,2014,139(7):1751-1755.
- [61] SUN Y P, WANG X, LU F, *et al.*. Doped carbon nanoparticles as a new platform for highly photoluminescent dots[J]. *The Journal of Physical Chemistry C*,2008,112(47):18295-18298.
- [62] MIAO P, SHEN M, NING L, *et al.*. Functionalization of platinum nanoparticles for electrochemical detection of nitrite [J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*,2011,399(7):2407-2411.
- [63] SHI W, WANG Q, LONG Y, *et al.*. Carbon nanodots as peroxidase mimetics and their applications to glucose detection [J]. *Chemical Communications*,2011,47(23):6695-6697.
- [64] RAY S, SAHA A, JANA N R, *et al.*. Fluorescent carbon nanoparticles: synthesis, characterization, and bioimaging application [J]. *The Journal of Physical Chemistry C*,2009,113(43):18546-18551.
- [65] SONG Y, FENG D, SHI W, *et al.*. Parallel comparative studies on the toxic effects of unmodified CdTe quantum dots, gold nanoparticles, and carbon nanodots on live cells as well as green gram sprouts[J]. *Talanta*,2013,116:237-244.
- [66] MIAO P, LIU L, LI Y, *et al.*. A novel electrochemical method to detect mercury(II) ions[J]. *Electrochemistry Communications*,2009,11(10):1904-1907.
- [67] HOU Y, LU Q, DENG J, *et al.*. One-pot electrochemical synthesis of functionalized fluorescent carbon dots and their selective sensing for mercury ion[J]. *Analytica Chimica Acta*,2015,866:69-74.
- [68] YAZID S N A M, CHIN S F, PANG S C, *et al.*. Detection of Sn(II) ions via quenching of the fluorescence of carbon nanodots[J]. *Microchimica Acta*,2013,180(1-2):137-143.
- [69] ZHAO L, GENG F, DI F, *et al.*. Polyamine-functionalized carbon nanodots; a novel chemiluminescence probe for selective detection of iron(III) ions[J]. *RSC Advances*,2014,4(86):45768-45771.
- [70] MIAO P, WANG B. D, YIN J, *et al.*. Electrochemical tracking hydrogen peroxide secretion in live cells based on autocatalytic oxidation reaction of silver nanoparticles[J]. *Electrochemistry Communications*,2015,53:37-40.
- [71] MENG F Y, ZHU X L, MIAO P. Study of autocatalytic oxidation reaction of silver nanoparticles and the application for nonenzymatic H₂O₂ assay[J]. *Chemical Physics Letters*,2015,635:213-216.
- [72] LIU S, YU B, ZHANG T. Nitrogen-doped carbon nanodots as a reducing agent to synthesize Ag nanoparticles for non-enzymatic hydrogen peroxide detection[J]. *RSC Advances*,2014,4(2):544-548.
- [73] ZHOU Y, XING G, CHEN H, *et al.*. Carbon nanodots sensitized chemiluminescence on peroxomonosulfate-sulfite-hydrochloric acid system and its analytical applications[J]. *Talanta*,2012,99:471-477.
- [74] MIAO P, TANG Y G, WANG B D, *et al.*. An aptasensor for detection of potassium ions based on RecJ(f) exonuclease mediated signal amplification[J]. *Analyst*,2014,139(22):5695-5699.
- [75] HAN K, LIU T, WANG Y H, *et al.*. Electrochemical aptasensors for detection of small molecules, macromolecules, and cells[J]. *Reviews in Analytical Chemistry*,2016,35(4):201-211.
- [76] YANG D W, TANG Y G, GUO Z Z, *et al.*. Proximity aptasensor for protein detection based on an enzyme-free amplification strategy[J]. *Molecular Bio. Systems*,2017,13:1936-1939.
- [77] XU B, ZHAO C, WEI W, *et al.*. Aptamer carbon nanodot sandwich used for fluorescent detection of protein[J]. *The Analyst*,2012,137(23):5483-5486.
- [78] MIAO P, TANG Y G, MAO Z Q, *et al.*. Adamantane derivatives functionalized gold nanoparticles for colorimetric detection of MiRNA[J]. *Particle & Particle Systems Characterization*,2017,34(6).

- [79] MIAO P, WANG B D, HAN K, *et al.*. Electrochemical impedance spectroscopy study of proteolysis using unmodified gold nanoparticles[J]. *Electrochemistry Communications*, 2014, 47: 21-24.
- [80] MIAO P, LIU L, NIE Y J, *et al.*. An electrochemical sensing strategy for ultrasensitive detection of glutathione by using two gold electrodes and two complementary oligonucleotides [J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2009, 24 (11) : 3347-3351.
- [81] MIAO P, LIANG Z Q, LIU L, *et al.*. Fabrication of multi-functionalized gold nanoparticles and the application to electrochemical detection of nitrite[J]. *Current Nanoscience*, 2011, 7(3) : 354-358.
- [82] MIAO P, HAN K, LIN Y, *et al.*. Protein-gold nanoparticles interactions and its application for alkaline phosphatase assay [J]. *Micro & Nano Letters*, 2012, 7(9) : 914-917.
- [83] QADDARE S H, SALIMI A. Amplified fluorescent sensing of DNA using luminescent carbon dots and AuNPs/GO as a sensing platform: A novel coupling of FRET and DNA hybridization for homogeneous HIV-1 gene detection at femtomolar level[J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2017, 89: 773-780.
- [84] NA N, LIU T, XU S, *et al.*. Application of fluorescent carbon nanodots in fluorescence imaging of human serum proteins [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2013, 1(6) : 787-792.
- [85] ZHU A, LUO Z, DING C, *et al.*. A two-photon “turn-on” fluorescent probe based on carbon nanodots for imaging and selective biosensing of hydrogen sulfide in live cells and tissues[J]. *Analytst*, 2014, 139(8) : 1945-1952.
- [86] HSU P C, SHIH Z Y, LEE C H, *et al.*. Synthesis and analytical applications of photoluminescent carbon nanodots[J]. *Green Chemistry*, 2012, 14(4) : 917-920.
- [87] CHANDRA A, DESHPANDE S, SHINDE D B, *et al.*. Mitigating the cytotoxicity of graphene quantum dots and enhancing their applications in bioimaging and drug delivery[J]. *ACS Macro Letters*, 2014, 3(10) : 1064-1068.
- [88] SONG Y, SHI W, CHEN W, *et al.*. Fluorescent carbon nanodots conjugated with folic acid for distinguishing folate-receptor-positive cancer cells from normal cells[J]. *Journal of Materials Chemistry*, 2012, 22(25) : 12568-12573.
- [89] NANDI S, MALISHEV R, KOOTERY K P, *et al.*. Membrane analysis with amphiphilic carbon dots[J]. *Chemical Communications*, 2014, 50(71) : 10299-10302.
- [90] CHOI Y, KIM S, CHOI M H, *et al.*. Highly biocompatible carbon nanodots for simultaneous bioimaging and targeted photodynamic therapy in vitro and in vivo[J]. *Advanced Functional Materials*, 2014, 24(37) : 5781-5789.
- [91] WANG Q, HUANG X, LONG Y, *et al.*. Hollow luminescent carbon dots for drug delivery[J]. *Carbon*, 2013, 59: 192-199.
- [92] HE L, WANG T, AN J, *et al.*. Carbon nanodots@zeolitic imidazolate framework-8 nanoparticles for simultaneous pH-responsive drug delivery and fluorescence imaging[J]. *Cryst. Eng. Comm.*, 2014, 16(16) : 3259-3263.
- [93] TANG J, KONG B, WU H, *et al.*. Carbon nanodots featuring efficient FRET for real-time monitoring of drug delivery and two-photon imaging[J]. *Advanced Materials*, 2013, 25(45) : 6569-6574.
- [94] WANG J, ZHANG Z, ZHA S, *et al.*. Carbon nanodots featuring efficient FRET for two-photon photodynamic cancer therapy with a low fs laser power density[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(34) : 9372-9381.
- [95] GAO N, YANG W, NIE H, *et al.*. Turn-on theranostic fluorescent nanoprobe by electrostatic self-assembly of carbon dots with doxorubicin for targeted cancer cell imaging, in vivo hyaluronidase analysis, and targeted drug delivery[J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2017, 96: 300-307.

作者简介:



郭振振 (1989—), 男, 山东枣庄人, 硕士, 研究实习员, 2016 年于齐鲁工业大学获硕士学位, 主要从事新型量子点合成与测试方面的研究。E-mail: guozz@sibet.ac.cn



杨大威 (1991—), 男, 河南平舆人, 硕士, 助理研究员, 2016 年于南京大学获得硕士学位, 主要从事基于荧光纳米材料的生物传感方面的研究。E-mail: yangdw@sibet.ac.cn