

文章编号: 1000-7032(2021)08-1155-17

红光/近红外光响应碳点在肿瘤治疗中的应用进展

南福春^{1,2}, 薛小矿^{1,2}, 葛介超^{1,2*}, 汪鹏飞^{1,2}

(1. 中国科学院理化技术研究所 光化学转换与功能材料重点实验室, 北京 100190;

2. 中国科学院大学 未来技术学院, 北京 100049)

摘要: 碳点作为一种新型碳纳米材料,具有优异的光学特性、良好的生物相容性以及催化活性,在生物医学、能源、环境等领域展现出巨大的应用潜力。红光/近红外光响应碳点具有组织穿透深度大、生物体自发光干扰较小、对组织损伤小等优点,在生物医学研究领域倍受关注。本文首先介绍了影响碳点吸收/发光的因素,随后评述了近几年红光/近红外光响应碳点在肿瘤治疗中的新进展,主要包括光动力治疗、光热治疗、光动力/光热协同治疗等。同时,针对肿瘤微环境的特点,介绍了微环境响应型碳点及其在肿瘤治疗中的应用研究进展。最后,对碳点在肿瘤治疗领域存在的挑战进行了展望。

关键词: 碳点; 光动力治疗; 光热治疗; 肿瘤微环境

中图分类号: O482.31

文献标识码: A

DOI: 10.37188/CJL.20210163

Recent Advances of Red/Near Infrared Light Responsive Carbon Dots for Tumor Therapy

NAN Fu-chun^{1,2}, XUE Xiao-kuang^{1,2}, GE Jie-chao^{1,2*}, WANG Peng-fei^{1,2}

(1. Key Laboratory of Photochemical Conversion and Optoelectronic Materials,

Technical Institute of Physics and Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China;

2. School of Future Technology, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

* Corresponding Author, E-mail: jchge2010@mail.ipc.ac.cn

Abstract: As a new carbon material, carbon dots have exhibited great potential in biomedical, energetic, and environmental applications due to their excellent optical characters, good biocompatibility and catalytic activities. Carbon dots (CDs) with red/near infrared (NIR) light responsive properties possess deep tissue penetration, minimal autofluorescence disturbance and low tissue damage, which makes them to be drawn great attention in biomedical application. In this review, we firstly introduced the factors affecting the absorption/emission properties of CDs, then focused on the recent advances of red/NIR light responsive CDs for the tumor therapy, mainly including photodynamic therapy (PDT), photothermal therapy (PTT) and PDT/PTT synergistic therapy. Meanwhile, based on the feature of tumor microenvironment, we also reviewed the tumor microenvironment (TME) responsive carbon dots and their applications in tumor therapy. Finally, we discussed the present challenges and future prospects of CDs for cancer treatment.

Key words: carbon dots; photodynamic therapy; photothermal therapy; tumor microenvironment

收稿日期: 2021-04-30; 修订日期: 2021-05-20

基金项目: 国家自然科学基金(51972315)资助项目

Supported by National Natural Science Foundation of China(51972315)

1 引 言

碳点是一种新兴的尺寸小于 10 nm 的零维荧光碳纳米材料。2004 年, Scrivens 课题组在利用电泳法纯化碳纳米管时首次发现获得的产物中含有荧光纳米碎片^[1]。因为该类材料性能与硅量子点相似, 2006 年, 克莱姆森大学孙亚平博士最先将该类材料命名为碳点^[2]。碳点是一个较为宽泛的概念, 是碳化量子点 (Carbon quantum dots, CQDs)、石墨烯量子点 (Graphene quantum dots, GQDs)、碳纳米点 (Carbon nanodots, CNDs) 和碳化聚合物点 (Carbonized polymer dots, CPDs) 的统称^[3]。不同于传统的无机量子点, 碳点具有与有机大分子相似的长 π - π 共轭结构, 其内核是由高度石墨化的 sp^2 杂化的碳组成, 外壳部分则包含了丰富的有机官能团, 如羧基、氨基、羟基等^[4]。这种有机无机杂化的特点赋予了碳点特殊的性质。与传统有机荧光染料相比, 碳点表现出优异的抗光漂白性、低毒性、水溶性、生物相容性及表面易修饰等特点。与传统 II-VI 族金属量子点相比, 碳点不含有毒的金属元素, 具有良好的生物相容性^[5-6]。

根据碳点前驱物的不同, 目前关于碳点的制备主要分为两大类方法^[7]: 一种是自上而下法, 包括激光烧蚀法、电化学氧化法、电弧放电法。该方法主要是针对大尺寸的碳材料而言, 如石墨烯、碳纳米管、碳纳米纤维、石墨等, 将这些较大尺寸的碳材料进行裂解, 使其尺寸变小获得碳点。另一种方法是自下而上法, 包括模板法、溶剂热法、微波辅助法、热解、燃烧法等。该方法主要是针对有机小分子或生物质材料而言, 将前驱物进行碳化, 经过分离纯化获得发光碳点。在碳点形成过程中, 不同的制备方法对碳点的性能有着至关重要的影响。即便是相同的前驱物, 选用不同的溶剂、采用不同的制备方法获得的碳点性能也大相径庭^[8]。因此, 探索发展新的制备方法来获得具有新性能的碳点是目前碳点研究领域的热点。

碳点吸收及发光范围可调的性质使得其在生物医学领域如生物传感、肿瘤诊断中具有重大的应用前景。在研究初期, 所制备的碳点发光区域大多数在蓝绿光范围内。蓝绿光的组织穿透深度浅, 仅有 1~2 mm, 这极大地限制了碳点在生物医学领域的应用(图 1)^[9]。随着制备方法的不断改

进, 多种红光/近红外发光的碳点被制备出来。与蓝绿光碳点相比, 红光/近红外(600~950 nm)发光碳点具有组织穿透深度大、生物体自发光干扰较小、对组织损伤小等优点, 因而可以将该类材料用于生物体深度荧光成像, 极大地拓宽了碳点在生物医学成像等领域的应用^[8]。除了荧光成像之外, 一些碳点在近红外区域具有强的吸收峰, 可以将其用于光声成像^[10]。同时, 碳点丰富的官能团使得顺磁性金属离子可以与碳点发生配位作用, 获得金属掺杂的碳点, 用于磁共振成像和 CT 成像等^[11]。

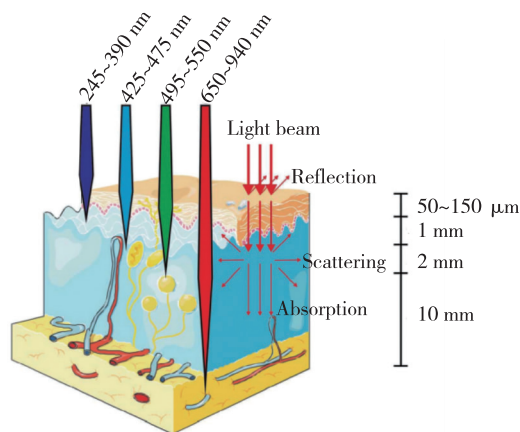


图 1 不同波长光源在生物组织中的穿透深度^[9]

Fig. 1 Different wavelength light penetration in biological tissues^[9]

除了具有优异的光学成像诊断功能, 近年来陆续发现一些碳点还具有优良的治疗功能(图 2)^[12]。例如, 碳点作光敏剂可以实现对肿瘤的光动力治疗 (Photodynamic therapy, PDT) 或光热治疗 (Photothermal therapy, PTT)。光动力治疗是光敏剂在合适光源的照射下产生活性氧物种 (Reactive oxygen species, ROS), 引起癌细胞内生物大分子发生氧化损伤, 进而导致细胞死亡, 实现治疗目标^[13-14]。光热治疗则是光敏剂将光能转化为热能, 利用过高热引起癌细胞的不可逆损伤, 消灭癌细胞^[15-16]。传统的化疗药物在治疗肿瘤的同时会产生系统毒性, 对身体具有较大的毒副作用, 往往是杀敌一千, 自损八百; 而光动力治疗与光热治疗可以通过控制激光照射区域将治疗范围缩小至肿瘤区域, 从而实现针对肿瘤的特异性治疗, 避免对正常组织产生损伤, 因此具有光疗效果的碳点在肿瘤治疗中有广阔的应用前景^[17]。另外, 随着研究的不断深入, 针对肿瘤及其微环境的特异性、

靶向性治疗功能的碳点研究也备受关注。

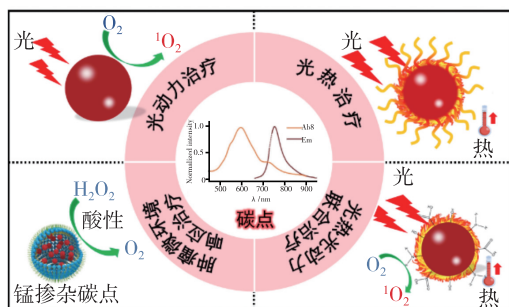


图 2 红光/近红外光响应碳点在肿瘤治疗中的应用

Fig. 2 Applications of red/NIR light responsive CDs for tumor therapy

在本综述中,我们将着重介绍红光/近红外光响应碳点的吸收/发光影响因素以及近几年碳点在肿瘤治疗中的新进展,后者主要包括碳点在光动力治疗、光热治疗、光动力/光热协同治疗的应用。另外,针对肿瘤微环境的特点,介绍了微环境响应型碳点及其在肿瘤治疗中的应用研究新进展。

2 红光/近红外光响应碳点光学特性的影响因素

不同前驱物以及不同方法制备的碳点会表现出结构多样性,由此会使得碳点的吸收及发射光谱发生明显变化。

2.1 碳点吸收特性的影响因素

碳点内核为 π - π 共轭的 sp^2 杂化结构,这使得碳点在短波长范围内表现出高效的光子捕获特性,从而使得碳点在紫外范围内(230 ~ 320 nm)有着较强吸收^[18]。此外,碳点的尺寸、杂原子掺杂、结构、表面基团等都会对碳点的吸收产生显著影响。为了使碳点在红光/近红外光区域具有明显吸收,用于高效光疗^[9],目前主要有以下方式获取具有长波长吸收的碳点。例如,氮、硫等非金属原子以及 Cu^{2+} 、 Mn^{2+} 、 Ni^{2+} 等金属离子掺杂能够显著提高碳点材料在长波长范围内的吸收^[19-22]。中国科学院长春光学精密机械与物理研究所曲松楠课题组在制备柠檬酸/尿素体系碳点中,通过改变溶剂热过程中的溶剂,成功将硫原子掺入到碳点中。硫原子的掺杂降低了碳点的带隙,使得碳点在红光/近红外光区域表现出强吸收峰^[19];东南大学吴富根课题组利用 Cu^{2+} 离子掺杂提高了碳点在近红外光区域的吸收^[20]。此外,

利用碳点自身的相互作用,组装获得超碳点材料也是一种获得具有近红外光吸收碳点的有效策略。曲松楠课题组利用碳点组装策略,使碳点在湿润的空气中(60% 空气湿度)组装为在近红外光区域有明显吸收的超碳点材料^[23]。

2.2 碳点发光的影响因素

与传统有机小分子及无机光敏剂相比,碳点结构及组成复杂,因此关于碳点的发光机理众说纷纭。碳点是由共轭碳核及表面分子层组成,这两方面性质都会对碳点的发光性能产生影响。目前普遍认为碳点的发光特性主要受以下因素影响:碳点尺寸效应、表面功能化官能团及杂原子掺杂等。通过调节碳点的上述特性,可获得适用于生物医学应用的红光/近红外光发射的碳点。

2.2.1 尺寸效应对碳点发光的影响

量子限域效应(尺寸效应)对碳点的发光有着重要影响,这里所说的尺寸并不是碳点的整体尺寸,而是碳点内部高度共轭的 sp^2 区域尺寸^[24]。随着碳核共轭区域尺寸变大,碳核中电子离域程度提高,带隙降低,HOMO 与 LUMO 轨道之间的能级差减小,导致碳点的发光产生红移,从而获得红光/近红外光发射的碳点。该模型适用于解释石墨化程度高的碳量子点。2014 年,新加坡南洋理工大学陈鹏课题组与新加坡理工学院 Lim 团队合作,利用理论计算的方法模拟了碳点尺寸对其发光波长的影响^[25]。结果表明,随着碳点尺寸增大(0.46 ~ 2.31 nm),其发光波长由蓝光区域红移至近红外光区域。这种变化正是由于尺寸增加后 π 电子离域程度增加所导致。2017 年,曲松楠课题组利用柠檬酸与尿素为前驱物,改变制备过程中的反应溶剂,成功制备了具有不同尺寸的碳点,随着碳点尺寸变大,该碳点的荧光发生明显红移^[26]。这一结果也证实了碳点尺寸对碳点的发光具有重要影响。

2.2.2 碳点表面态对碳点发光的影响

不同于尺寸效应,表面态对碳点发光的影响较为复杂。 π 电子共轭体系及碳点表面官能团对碳点的带隙有着重要影响,碳点表面功能化基团修饰和后氧化处理往往会减小带隙,使得碳点的发光光谱红移至红光/近红外光区域。2011 年,武汉大学庞代文课题组利用电化学剥离的方法调节剥离电压改变碳点表面的氧化程度^[27]。该研究发现电压增大会提高碳点表面氧化程度,碳点

的发射波长发生红移,因此通过提高碳点表面氧化程度可获得具有红光/近红外光发射的碳点。2018年,曲松楠课题组利用二甲基亚砜(DMSO)对碳点进行后处理,提高了碳点的表面氧化程度,处理后表面层含有C=O/S=O等官能团使其表层产生额外的离散能级,碳点的发射波长则红移至近红外光区域^[28]。2019年,中国科学院长春应用化学研究所谢志刚课题组分别利用维生素C和乙醛对碳点进行表面修饰,制备了具有不同发光特性的碳点材料^[29]。碳点与维生素C反应后,表面会引入大量的羰基使得碳点发射绿光;碳点与乙醛反应后,表面引入的C=O/C=N等相关官能团会使得碳点发射红光。上述结果表明,通过化学反应引入不同官能团等后处理策略,可改变碳点表面层,进而调节碳点的发光。

2.2.3 杂原子掺杂对碳点发光的影响

大量研究表明,杂原子如氮、氟、硫、硼等的掺杂对碳点的发光同样有着重要影响^[30-31]。

氮原子掺杂是调节碳点发光的常用手段,在碳点中氮原子主要以石墨氮、吡咯氮、吡啶氮以及氨基/酰胺基等形式存在。2016年,中国科学院理化技术研究所汪鹏飞课题组调节聚噻吩前驱物结构获得了具有不同含量氮掺杂的碳点,随着氮含量提高,碳点的激发态与基态能级差变小,碳点的荧光也随之发生红移^[31]。2017年,捷克帕拉斯基大学 Zbořil 课题组以柠檬酸尿素为前驱物,以甲酰胺为溶剂,采用溶剂热法制备了多色发光的碳点,通过柱层析技术对碳点进行分离提纯,获得了具有不同发光特性的碳点。实验及理论分析结果表明,该碳点中石墨氮含量提高能够使碳点的发光波长产生红移^[32]。2018年,日本广岛大学 Ogi 课题组利用柠檬酸和尿素为前驱物,采用微波辅助法制备了具有不同吡咯氮含量的碳点,实验结果表明随着吡咯氮含量提高,碳点发光波长发生红移^[33]。

多种原子共掺杂也是调节碳点发光特性的重要方法。例如,2017年,兰州大学任翠领等以2,5-二氨基苯磺酸和4-氨基苯磺酸为原料成功制备了氮、硫、硼共掺杂的红光碳点,其中硼、氮掺杂能够提高碳点的发光强度,氮掺杂能够降低带隙,使碳点发射波长红移^[32];最近,安徽大学毕红等利用柠檬酸、尿素、氟化铵为前驱物,采用溶剂热法制备了氮/氟掺杂的碳点。氟/氮共掺杂能够形成

D- π -A 结构,有利于碳点的激发波长发生红移,获得近红外光发射的碳点^[34]。

综上所述,碳点尺寸、表面态以及杂原子掺杂都会影响碳点发光红移。尽管已经有相关的理论试图解释碳点的发光机制,但是,用统一理论阐释碳点的发光机理以及预先设计并制备具有可控发光特性的碳点依然存在着诸多挑战。

3 红光/近红外光响应碳点在肿瘤治疗中的应用

3.1 光动力治疗

光动力治疗是指光敏剂在合适光源的照射下产生 ROS,如单线态氧($^1\text{O}_2$)、超氧阴离子($\text{O}_2^{\bullet-}$)、羟基自由基($\cdot\text{OH}$)等,该类 ROS 具有非常强的细胞毒性,可以杀灭癌细胞^[14]。

近年来,碳点在光动力学治疗肿瘤方面发展迅速(表1)。2012年,Markovic 等利用电化学法制备了能够在470 nm光源刺激下产生 $^1\text{O}_2$ 的石墨烯量子点^[18],并证实了该材料在光源照射下对细胞有明显的杀伤效果。但是,该碳点为蓝光碳点,极大地限制了该碳点在生物医学特别是荧光成像中的应用。2014年,汪鹏飞课题组发展了一种新的制备碳点的策略,以聚噻吩衍生物 PT2 为前驱物,利用水热法成功制备了硫、氮掺杂的具有近红外发射的水溶性碳点,其最大发射峰在700 nm左右,实现了碳点在近红外区的荧光成像,拓宽了碳点在生物医学成像中的应用^[35]。更重要的是,该近红外发光碳点在可见光或红光照射下,可高效产生 $^1\text{O}_2$,其 $^1\text{O}_2$ 量子产率高达1.3,远远超过了传统的有机小分子光敏剂。这种超高的 $^1\text{O}_2$ 量子产率来源于两种路径:一是 T_1 态到 S_0 态的过程中产生 $^1\text{O}_2$;二是 S_1 态到 T_1 态的系间穿越过程产生 $^1\text{O}_2$ (图3(a))。体外细胞与体内抗肿瘤实验结果表明该材料具有高效的光动力治疗效果。但是,该类近红外发光碳点表面带有大量正电荷,容易与血液中的红细胞发生团聚,形成血栓,无法通过静脉注射的方式给药。为了解决这些问题,该课题组利用正负电荷相互作用,将十二烷基苯磺酸钠(SDBS)与该正电碳点组装,之后用聚乙二醇(PEG)钝化,得到了具有近红外吸收的碳点纳米球(Carbon dots nanospheres, CDNS)(图3(b))^[36]。利用SDBS与正电碳点组装后,能够将碳点表面的

表 1 光动力治疗效果碳点

Tab. 1 Carbon dots with PDT

参考文献	年份	合成方法	前驱体	活性氧类型	治疗波长	药效评价
[35]	2014	水热法	聚噻吩衍生物	$^1\text{O}_2$	氙灯光	细胞及活体肿瘤杀伤
[37]	2018	水热法	透明质酸	$\text{O}_2^{\bullet -}$	650 nm	细胞杀伤
[38]	2018	溶剂热法	吡咯并吡咯二酮、壳聚糖	$^1\text{O}_2$	540 nm	细胞及活体肿瘤杀伤
[39]	2018	超声裂解法 + 水合肼还原	纳米石墨	$\text{O}_2^{\bullet -}$	氙灯光	细胞杀伤
[40]	2018	溶剂热法	锰酞菁	$^1\text{O}_2$	635 nm	细胞、活体肿瘤杀伤
[41]	2018	溶剂热法	间苯二胺、 GdCl_3	$^1\text{O}_2$	LED 光	细胞及活体肿瘤杀伤
[42]	2018	水热法	氨基化锰卟啉、柠檬酸	未标明	808 nm	细胞及活体肿瘤杀伤
[43]	2019	水热法	绿豆、乙二醇	$^1\text{O}_2$	可见光	细胞杀伤
[44]	2019	热裂解法	聚丙烯酸、 $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$	$^1\text{O}_2$	LED(400 ~ 700 nm)	细胞杀伤
[45]	2019	微波辅助法	脱镁叶绿素	$^1\text{O}_2$	671 nm	细胞、活体肿瘤杀伤
[46]	2019	水热法	邻苯二胺、磷酸	$^1\text{O}_2$	532 nm	细胞及活体肿瘤杀伤
[47]	2019	水热法	核苷酸	$^1\text{O}_2$	白光灯	细胞杀伤
[48]	2020	水热法	姜黄素、叶酸	$^1\text{O}_2$	780 nm(双光子)	细胞杀伤
[49]	2020	溶剂热法	四碘四氯荧光素、 GdCl_3	$^1\text{O}_2$	532 nm	细胞及活体肿瘤杀伤

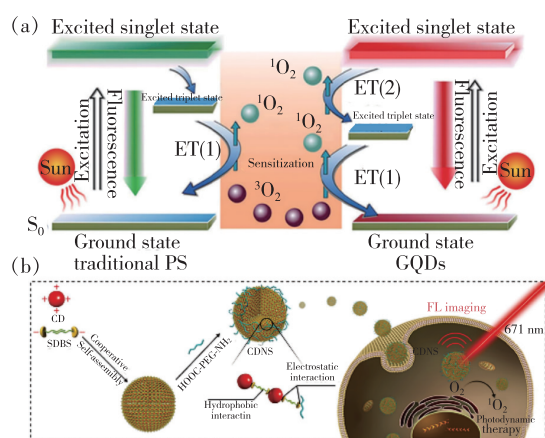


图 3 (a) 传统光敏剂与碳点 $^1\text{O}_2$ 产生原理图^[35]; (b) CDNS 组装体制备及其用于近红外光荧光成像介导的光动力治疗原理图^[36]。

Fig. 3 (a) $^1\text{O}_2$ generation scheme of photosensitizers and carbon dots^[35]. (b) Scheme of preparation of CDNS and the application of CDNS for fluorescence imaging guided PDT of tumor^[36].

正电荷转化为负电荷,可以实现尾静脉给药。同时与正电碳点相比,得到的碳点纳米球 CDNS 的吸收波长发生了明显红移,在 671 nm 激光照射下, $^1\text{O}_2$ 量子产率为 45.4%。细胞及活体实验表

明,碳点纳米球 CDNS 既可以用于近红外荧光成像,又能用于近红外光响应的光动力学治疗。

以高分子聚噻吩衍生物为碳源制备碳点过程复杂,需要经过多步化学反应合成前驱体,因此需要发展更为简单的方法制备具有光动力效果的碳点。2018 年,该课题组又利用生物质原料脱镁叶绿素为前驱物,采用微波辅助法制备了 $^1\text{O}_2$ 产率为 62% 的碳点^[45],且该碳点最大发射峰为 680 nm,经过与 DSPE-PEG 组装,得到了具有良好水溶性的碳点组装体。该组装体保持了高 $^1\text{O}_2$ 量子产率以及荧光成像的特性,最终可以将该材料用于荧光成像介导的光动力治疗,具有良好的光动力肿瘤治疗效果(图 4(a))。另外,谢志刚课题组利用类卟啉化合物与壳聚糖为前驱物,采用一步水热法制备了具有两种光动力治疗效果的碳点(图 4(b)、(c))^[38,50]。经过水热碳化后,该碳点依然保持了光敏剂的芳香结构,因此可以在光照下产生 $^1\text{O}_2$,具有较好的光动力治疗效果。在这两个体系中,虽然碳化过程会让原本光敏剂的结构发生改变,但是最终获得的碳点不仅具有与前驱物类似的 $^1\text{O}_2$ 产生能力,而且壳聚糖的引入使得碳点具有优良的水溶性和生物相容性。最近,美

国国立卫生研究院陈小元和厦门大学陈洪敏课题组合作,以间苯二胺与 GdCl_3 为前驱物,利用溶剂热法制备了 Gd^{3+} 掺杂的具有光动力治疗效果的红光碳点 (Gd@GCNs)^[41]。高分辨透射电镜表明该碳点尺寸分布均匀, Gd^{3+} 含量达到了 37.6%, 可以将其用于 T1 与 T2 的肿瘤磁共振成像。且该碳点具有类似金属卟啉的结构, Gd^{3+} 能够增强碳点的自旋轨道耦合,从而增强系间穿越,使得碳点具有 $^1\text{O}_2$ 产生能力。细胞及小鼠体内实验结果表明,该碳点具有良好的光动力治疗效果,并且可以用于小鼠肿瘤的荧光/磁共振双模态成像(图 4(d))。随后,该课题组进一步利用四碘四氯

光素与 $\text{Gd}(\text{NO}_3)_3$ 为前驱物,采用相似的策略,制备了荧光/磁共振成像介导的光动力与放射协同治疗功能的碳点 GRDs(图 4(e))^[49]。2019 年,谢志刚课题组与长春工业大学郑敏课题组合作,利用碳点与 BODIPY 分子之间的自组装,制备了具有良好水溶性的纳米组装体,该组装体具有良好的生物相容性以及光动力治疗效果^[51]。最近,该课题组又制备了表面带醛基的碳点,并与 BODIPY 分子反应,制备了发红光的共价有机骨架(Covalent organic framework, COF)材料。细胞及活体实验表明该 COF 材料具有良好的光动力抗肿瘤效果,拓展了碳点作为构筑 COF 基元在肿瘤光疗中的应用^[52]。

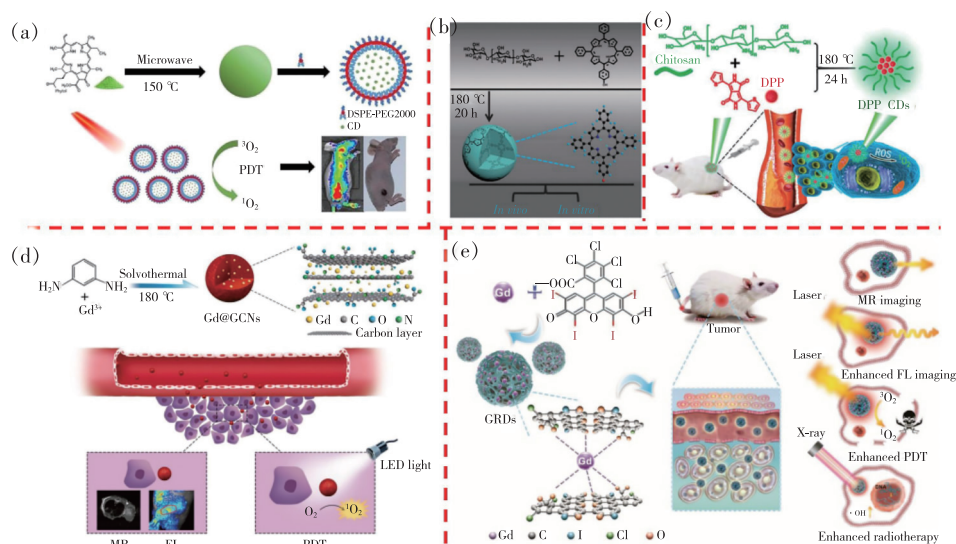


图 4 (a)以脱镁叶绿素为前驱物的生物质碳点用于荧光成像介导的肿瘤光动力治疗示意图^[45]; (b)卟啉基碳点的制备^[50]; (c)DPP 基碳点制备及其在肿瘤光动力治疗中的应用^[38]; (d) Gd@GCNs 用于荧/磁共振成像介导的光动力治疗^[41]; (e)GRDs 用于荧光/磁共振成像介导的肿瘤光动力/放射协同治疗示意图^[49]。

Fig. 4 (a)Schematic representations of biomass CDs based on phaeophytin for FL imaging guided PDT^[45]. (b)Preparation of CDs based on porphyrin^[50]. (c)Fabrication of DPP based CDs and the application for PDT of tumor^[38]. (d) Gd@GCNs for FL/MRI imaging guided PDT^[41]. (e)GRDs for FL/MRI imaging guided PDT/radiotherapy^[49].

3.2 光热治疗

光热治疗是光疗的另一种形式,光敏剂在合适波长的光照下,能够将光能转化为热能产生过高热,从而杀灭癌细胞^[15]。与光动力治疗相比,光热治疗不需要氧气参与,因而不受肿瘤乏氧的限制。并且光热效应能够赋予碳点光声成像的特性。光声成像的信号来源于物质的光声效应,该效应是指当脉冲激光照射物质后,物质在吸收光后产生热量,导致热膨胀进而产生宽带超声波,将声波转化为光学信号,可实现光声成像^[53]。荧光成像具有高灵敏度特性,但是光的组织穿透深度有限,使得荧光成像的空间分辨率较差,不能满足

深层组织观察的需求。而光声成像则能够在一定程度上克服荧光成像的缺点,具有高对比度、高分辨率以及组织穿透深度大等优点。

2015 年,汪鹏飞课题组以聚噻吩苯丙酸(PPA)为前驱物,利用水热法制备了一种具有光热特性的红光碳点(图 5(a))^[54],其发射峰位于 640 nm,在 400 ~ 750 nm 范围内呈现出宽的吸收峰,具有较强的光声信号,可以将其用于光声/荧光双模态成像(图 5(b)、(c))。同时该碳点在 671 nm 激光照射下光热转化效率接近 40%,是一种非常好的光热试剂,细胞及活体实验表明该碳点具有良好的光热治疗效果(图 5(d))。此后,

具有红光/近红外光响应的碳点类光热转化试剂被不断发现(表 2)。汪鹏飞课题组和中国香港城市大学张文军团队合作,以聚噻吩衍生物 PT2 与二苯基二硒醚为前驱物,成功制备了 S,Se 掺杂的

红光碳点^[55]。该碳点具有双光子荧光成像功能,其双光子吸收截面为 30 045 GM。在 808 nm 激光照射下碳点的光热转化效率为 30.6%,可以用于荧光成像介导的光热治疗。

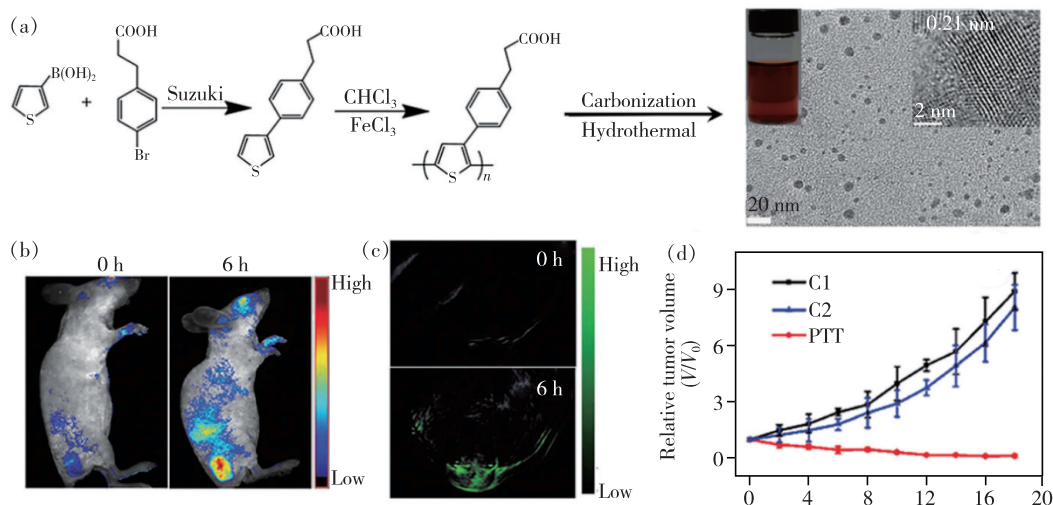


图 5 (a)聚噻吩苯丙酸碳点制备示意图;(b)~(c)尾静脉注射 0~6 h 碳点在肿瘤部位活体荧光成像与光声成像图;(d)不同处理下肿瘤体积随时间变化统计图^[54]。

Fig. 5 (a)Preparation of CDs based on PPA. (b)~(c)FL images and PA images of tumor bearing mice after intravenous injection for 6 h, respectively. (d)Volume changes of tumor with different treatments^[54].

表 2 光热治疗效果碳点汇总表

Tab. 2 Carbon dots possessed PTT efficiency

参考文献	年份	前驱物	制备方法	光热治疗波长/nm	药效评价
[54]	2015	聚噻吩衍生物	水热法	671	细胞及活体肿瘤治疗
[56]	2016	柠檬酸	微波辅助法	671	细胞杀伤
[57]	2016	花青染料, PEG-800	溶剂热法	808	细胞及活体肿瘤治疗
[23, 58]	2016, 2018	柠檬酸, 尿素	水热法 + 组装	732, 655	活体肿瘤治疗
[55]	2017	聚噻吩衍生物, 二苯基二硒醚	水热法	880	细胞及活体肿瘤治疗
[59]	2017	亚甲基蓝, 豆浆	微波辅助法	808	未标明
[19]	2018	柠檬酸, 尿素	溶剂热法	655	细胞及活体肿瘤治疗
[60]	2018	聚多巴胺, 甘油	微波辅助法	808	细胞杀伤
[61]	2018	苯酚, 甲醛, F127	热解法	808	细胞及活体肿瘤治疗
[62]	2018	1,3,6-三硝基苊, 支化聚乙烯亚胺	水热法	808	细胞及活体肿瘤治疗
[63]	2019	西瓜汁	水热法	808	细胞及活体肿瘤治疗
[64]	2020	苯酚	溶剂热法 + 强磁场	1 064	细胞及活体肿瘤治疗
[21]	2021	乙二胺四乙酸, 乙二胺, 氯化镍	水热法	1 064	细胞及活体肿瘤治疗

除了高分子前驱物外,许多具有反应性官能团的小分子也被用来制备具有光热活性的红光碳点。例如,中国科学院宁波材料技术与工程研究所林恒伟课题组利用柠檬酸为前驱物、甲酰胺为溶剂,采用微波辅助法制备了红光发射的碳

点^[56],其最大发射峰在 650 nm 左右,并且该碳点具有双光子成像的功能。在 671 nm 激光照射下碳点的光热转化效率达到了 43.9%,细胞实验表明该碳点的光热效应能够有效地杀灭癌细胞,可以将其用于光热治疗。曲松楠课题组以柠檬酸/

尿素为前驱物,二甲基亚砜为溶剂并提供 S 源,成功制备了吸收范围宽且最大吸收波长为 600 nm 的碳点^[19],在 655 nm 激发下,该碳点的发射峰在 720 nm 左右,并且具有 59.2% 光热转化效率。活体实验结果表明,该碳点可以用于荧光/光声双模态成像介导的光热治疗,具有良好的肿瘤治疗效果。同时,该课题组利用碳点之间的静电及氢键相互作用,采用后组装策略制备了在可见光及近红外光范围有明显吸收的超碳点,其光热转化效率超过 50%^[23]。进一步的实验证明该碳点可以用于光声成像介导的光热治疗^[58],为开发新型碳点光热试剂提供了新思路。

金属离子掺杂能够提高碳点在红外/近红外区域的吸收,从而显著提高碳点类材料的光热转化效率。例如,吴富根课题组以邻苯二胺/L-半胱氨酸为前驱物,制备了 S, N 掺杂的碳点,之后利用静电相互作用使 Cu^{2+} 与碳点共组装并用 PEG 进行表面修饰,制备了具有光热特性的 PEG 修饰的 CuCD NSs^[20]。组装前碳点在近红外/可见光范围内没有明显吸收。而 Cu^{2+} 参与组装后, CuCD NSs 吸收光谱发生显著变化,在 500 ~ 900 nm 范围内具有强吸收,该材料具有优良的光热转化特性,可以将其用于荧光/光声双模态介导的光热治疗。电子科技大学蔡璐璐课题组利用锰离子与苯胺黑为前驱物制备碳点 (Mn-NCDs)^[22],与未掺杂锰离子的碳点 (NCDs) 相比, Mn-NCDs 在 550 ~ 850 nm 表现出更强的吸收,锰离子掺入能够显著提高碳点的光热转化能力,可以用于荧光/光声双模态介导的肿瘤光热治疗。最近,哈尔滨工程大学杨飘萍课题组以乙二胺四乙酸/乙二胺为碳源、氯化镍为镍源,成功制备了镍掺杂的碳点 (Ni-CDs)^[21]。在该碳点中镍离子掺杂对其吸收特性有着决定性的影响,未掺杂镍离子的碳点在近红外区域没有明显吸收,而镍离子掺杂后碳点在近红外区域(750 ~ 1 350 nm)具有明显吸收,其峰值在 1 002 nm 左右,可以用于第二近红外的光声成像与光热治疗。

3.3 光热/光动力协同治疗

尽管光动力治疗与光热治疗都表现出良好的肿瘤治疗效果,但是两种治疗方式各有其局限性。对光动力治疗而言,肿瘤部位的乏氧降低了光动力治疗效果^[65-66]。对光热治疗而言,肿瘤治疗过程中往往需要较高的激光功率,产生的高温容易

对肿瘤周边的正常组织产生损伤^[67]。将两种治疗方式结合起来能够克服单一治疗方式的局限性,提高肿瘤的治疗效果^[68]。光热治疗产生的高温能够促进血液循环,减小肿瘤组织中乏氧区域,有利于提高光动力的治疗效果^[69];而光动力治疗产生的活性氧物种会降低癌细胞对过热的耐受性,有利于提高光热治疗效果^[67]。因此,光动力/光热治疗结合起来可以实现 $1 + 1 > 2$ 的治疗效果。目前主要有两种措施来实现碳点类材料的光动力与光热协同治疗:一是将具有单一治疗功能的碳点与具有其他治疗功能的纳米材料或者小分子进行组装,获得具有多重治疗功能的纳米材料;二是直接制备出兼具光动力光热协同治疗功能的碳点。

2016 年,汪鹏飞课题组将前期报道的正电碳点与表面修饰有负电性二氧化硅的金纳米棒以静电相互作用的方式结合到一起,借助碳点的光动力治疗效果与金纳米棒的光热治疗效果制备了具有光动力/光热协同治疗功能的金纳米棒@二氧化硅/碳点纳米材料 (GNR@SiO₂-CDs)^[70]。在 808 nm 激光照射下,金纳米棒能够作为光声成像与光热治疗试剂;而在 635 nm 激光照射下,正电碳点可以作为肿瘤的荧光成像与光动力治疗试剂,最终实现针对肿瘤的光动力/光热的协同治疗(图 6(a))。在该项工作中,需要采用两种光源才能实现光动力与光热的协同治疗,过程较为繁琐。2019 年,林恒伟课题组利用酰胺化反应将商用化的光敏剂 Ce6 固定到表面带氨基的红光发射的碳点上,获得了碳点/Ce6 纳米材料 Ce6-RCDs^[71],最终实现了单一激光(671 nm)激发的光动力/光热协同治疗(图 6(b))。与等量的 Ce6 或者 RCDs 相比,在 0.5 W/cm² 激光照射下, Ce6-RCDs 表现出更好的抗肿瘤效果。

上述工作都是采用具有单一治疗功能的碳点与其他治疗材料结合,以此构建多功能治疗材料,这些工作不可避免地存在制备工艺复杂、成本高以及组装后的光敏剂和碳点提前泄露等问题。兼具光动力/光热协同治疗效果的碳点可有效克服上述问题。2016 年,汪鹏飞课题组以聚噻吩苯甲酸(PBA)为前驱体,制备了兼具光动力/光热协同治疗效果的碳点(图 7(a))^[72]。该碳点表现出明显的红光发射特性,并且在 635 nm 激光照射下,既可以产生¹O₂又可以产生热(图 7(b)、(c))。

其¹O₂ 量子产率为 27%, 光热转化效率为 36.2%, 实现了荧光成像介导的单光源激发的光动力/光热协同治疗。随后, 该课题组又以生物质材料竹

红菌为前驱物, 制备了具有光动力光热协同治疗效果的碳点 (HBCDs)^[73], 进一步降低了该类碳点的制备成本 (图 7(d))。在 635 nm 激光照射下, 该碳点的¹O₂ 量子产率为 38%, 光热转化效率为 27.6%。活体实验结果表明, 在尾静脉注射碳点后, 低功率 0.1 W/cm² 635 nm 激光照射, 肿瘤部位升温不明显; 而经过 0.8 W/cm² 激光照射后, 肿瘤部位升温明显, 最高温度达到 56.4 °C (图 7(e))。低激光功率照射组的小鼠肿瘤在经过光动力治疗后生长速度被明显抑制, 但是肿瘤不能被完全清除。而高功率激光照射组的小鼠在经过光动力光热协同治疗后, 肿瘤被完全清除且在治疗后 14 d 内无复发 (图 7(f))。这一结果表明了光动力光热协同治疗效果远高于单纯的光动力治疗。另外, 广西师范大学沈星灿和蒋邦平团队利用 Cu²⁺ 与乙二胺四乙酸二钠盐 (EDTA) 为原材料, 成功制备了在 808 nm 激光照射下产生¹O₂ 与热的 Cu²⁺ 掺杂碳点^[74], 可以将其用于光动力/光热协同治疗。最近, 中南大学蓝敏焕课题组以 1, 3, 6-三硝基苊为前驱物, 利用水热法制备了具有光动力光热协同治疗效果的碳点^[75], 在 635 nm 激光下, 该碳点的¹O₂ 产率为 5.7%, 光热转化效率为 73.5%。并且该碳点具有双光子成像的功能, 可以用于光声/荧光成像介导的光动力/光热协同治疗。

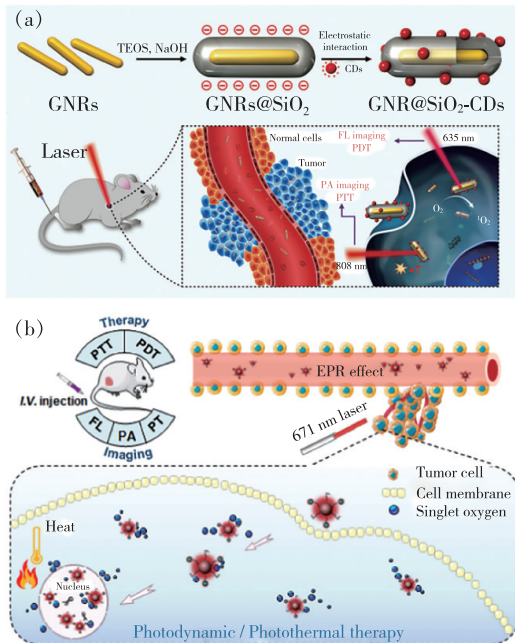


图 6 (a) GNR@ SiO₂-CDs 制备及其肿瘤光动力/光热协同治疗原理图^[70]; (b) Ce6-RCDs 用于多模态成像介导的光动力光热协同治疗原理图^[71]。

Fig. 6 (a) Preparation of GNR@ SiO₂-CDs and applications for PDT/PTT of tumor^[70]. (b) Ce6-RCDs for FL/PA/PT imaging guided PDT/PTT^[71].

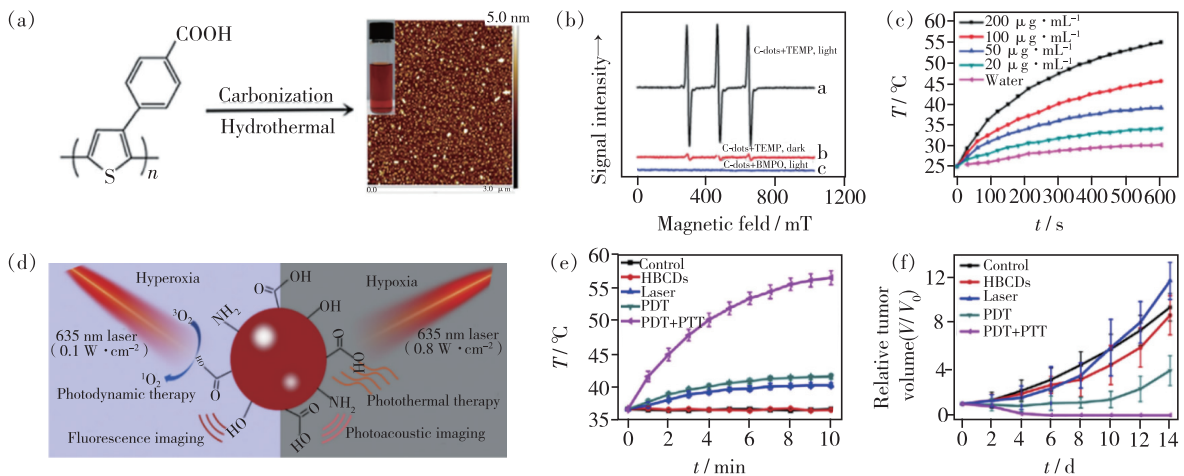


图 7 (a) 聚噻吩苯甲酸碳点制备^[72]; (b) 不同条件下聚噻吩苯甲酸碳点的 ESR 信号图^[72]; (c) 不同浓度聚噻吩苯甲酸碳点溶液在 635 nm 激光照射下的温度变化图^[72]; (d) HBCDs 用于荧光/光声成像介导的光动力光热协同治疗示意图^[73]; (e) 不同处理下小鼠肿瘤部位温度变化图^[73]; (f) 不同处理下各组小鼠肿瘤体积统计图^[73]。

Fig. 7 (a) Preparation of CDs from PBA^[72]. (b) ESR signals of CDs with different treatments^[72]. (c) Temperatures variation of CDs solution under the irradiation of 635 nm laser^[72]. (d) Applications of HBCDs for FL/PA imaging guided PDT/PTT^[73]. (e) Temperature variations of tumor sites with different treatments^[73]. (f) Tumor volume changes with different treatments^[73].

4 微环境响应型碳点在肿瘤治疗中的应用

相较于正常组织,肿瘤的快速增殖等特点使得肿瘤组织表现出独特的生物化学环境,称之为肿瘤微环境。肿瘤微环境是一个复杂的体系,它是由肿瘤细胞、免疫细胞、炎症细胞、肿瘤相关的成纤维细胞、间质组织以及各种细胞因子等组成^[76-77]。与正常组织相比,肿瘤微环境具有独特的性质,例如过表达的生物标志物、乏氧、弱酸性环境(pH 6.0~6.9)、高浓度谷胱甘肽(GSH, 0.5~10 mmol/L)及高浓度过氧化氢(H_2O_2 , 50~100 $\mu\text{mol/L}$)等^[78-79]。虽然肿瘤微环境为肿瘤的恶性增殖与转移提供了合适的环境,但是也为研究者们打开了肿瘤特异性治疗的大门。针对肿瘤微环境特点,设计具有肿瘤微环境响应型的碳点实现对肿瘤的特异性治疗,既可以提高治疗效果,又可以降低对正常组织的损伤。

与正常细胞相比,肿瘤细胞表面会过度表达多个细胞因子,例如 $\alpha\gamma\beta 3$ 整合素、跨膜细胞表面蛋白(CD44)、叶酸受体等。这些过度表达的细胞因子为针对肿瘤的特异性治疗提供了靶向受体^[80]。上海交通大学范先群课题组在氨基化的碳点表面修饰叶酸后能够使得碳点靶向多种癌细

胞,如人眼脉络黑色素瘤细胞(OCM-1)、人侵袭性脉络膜黑色素瘤细胞(MUm-28)和人眼脉络膜恶性黑色素瘤细胞(OM431)等^[81]。活体实验结果表明该材料是一种非常好的肿瘤治疗试剂。沈星灿与蒋邦平课题组利用透明质酸(HA)为前驱物,制备了具有光动力治疗效果的碳点,在光照下该碳点能够将氧气转化为 $O_2^{\bullet-}$,实现对细胞的杀伤。同时碳点表面仍然保持了透明质酸的结构,这使得该碳点能够特异性地靶向 CD44 受体过度表达的癌细胞,增加癌细胞对该碳点的摄取,提高治疗效果(图 8(a))^[37]。最近,广西师范大学赵书林课题组利用桂花树叶与双氨基修饰的 PEG 为前驱物,利用溶剂热法制备了碳点并将叶酸修饰到碳点表面,获得了具有靶向癌细胞及细胞器线粒体功能的光动力生物物质碳点材料 BQD-FA(图 8(b))^[82]。叶酸的靶向能力能够提高癌细胞对该类材料的摄取,碳点进入细胞后,其表面丰富的氨基电离为正电荷,能够与高负电性的线粒体膜发生相互作用,从而使得材料特异性地进入线粒体中。线粒体作为细胞能量工厂,其损伤更容易导致细胞死亡。因此这种双重靶向功能能够进一步提高碳点的光动力治疗效果,实现了针对肿瘤的精准确治疗,降低对正常组织的损伤。

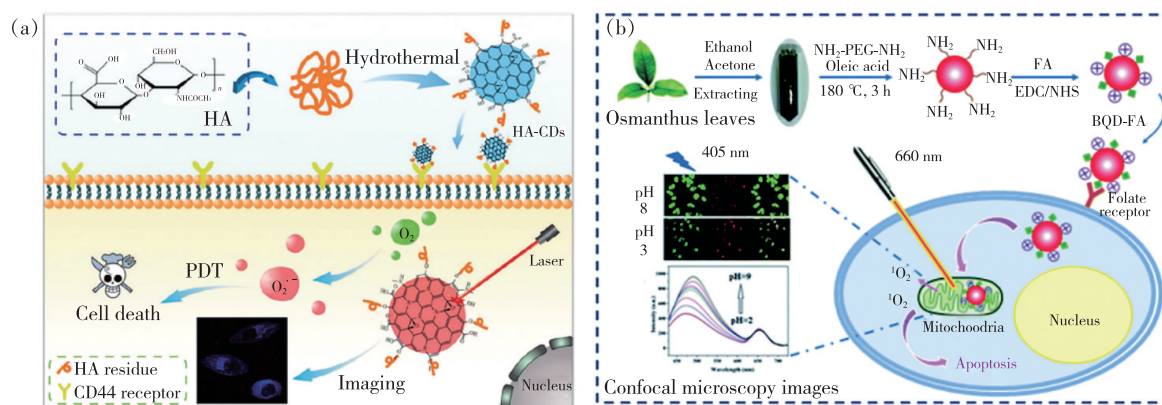


图 8 (a)透明质酸碳点制备及用于肿瘤靶向的光动力治疗^[37]; (b)BQD-FA 制备及其用于靶向癌细胞的光动力治疗示意图^[82]。

Fig. 8 (a) Preparation of CDs from HA and the application for tumor targeted PDT^[37]. (b) Scheme of preparation BQDs-FA and for the tumor targeted PDT^[82].

Warburg 效应以及淋巴循环缺失导致的代谢废物堆积使得肿瘤组织表现出弱酸性^[83]。因此,针对肿瘤弱酸性环境的 pH 响应型碳点基纳米药物也应运而生。新加坡南洋理工大学赵彦利课题组将顺铂化疗药物负载到碳点表面,将 RGD 多肽链接到碳点上作为主动靶向配体,最后将含有

pH 响应性的苯亚胺键的 PEG 共价修饰到碳点表面^[84]。在弱酸性刺激下,苯亚胺键发生断裂,将内部的 RGD 靶向肽暴露出来。RGD 靶向肽能够特异性地结合 $\alpha\gamma\beta 3$ 整合素,从而增加癌细胞对碳点的摄取,有利于顺铂类药物发挥作用。韩国加图立大学的 Kun 等以柠檬酸与 1-(3-氨基丙

基)咪唑为前驱物制备了具有 pH 响应型的碳点^[85]。该碳点能够利用亲疏水相互作用高效地负载 DOX, 并且在肿瘤的弱酸性条件下, 咪唑基团的质子化会加速 DOX 的释放, 从而实现针对肿瘤的特异性治疗。最近, 吉林大学徐蔚青教授课题组以柠檬酸与双氰胺为前驱物, 利用水热法制备了 pH 响应型的碳点。在中性条件下, 该碳点在近红外区域没有吸收; 而在肿瘤弱酸性刺激下, 该碳点会发生聚集, 形成碳点聚集体。与中性条件下的碳点相比, 该碳点聚集体在近红外区域表现出明显的吸收, 从而可以用于针对肿瘤的光热治疗^[86]。该智能型碳点能够提高碳点对肿瘤细胞的选择性光热治疗效果, 降低对正常细胞的光热损伤。随后, 该课题组进一步利用线粒体靶向肽及癌细胞靶向肽对该碳点进行修饰, 获得了具有癌细胞及线粒体双重靶向功能的碳点^[87], 该碳点具有良好的靶向肿瘤光热治疗效果, 而对正常细胞没有明显光毒性。该碳点为开发针对肿瘤特异性治疗的碳纳米材料开辟了新的道路。

肿瘤细胞的快速增殖及其组织结构异常使得肿瘤组织表现出乏氧的特点, 这一特点极大限制了 II 型光动力治疗, 而 I 型光动力治疗受影响较小。南京邮电大学汪联辉课题组利用超声辅助热分离及后续的水合肼还原等方法制备了还原氧化石墨烯量子点^[39], 该量子点能够进行 I 型光动力

治疗, 从而克服了乏氧对光动力治疗的限制, 有利于提高肿瘤治疗效果。肿瘤组织处于高的氧化还原态, 其内部过氧化氢含量远高于正常组织。因此, 为了改善肿瘤乏氧环境, 汪鹏飞和葛介超团队结合之前的工作, 利用正电碳点还原高锰酸钾, 制备了碳点/MnO₂ 材料, 并用聚乙二醇修饰形成水溶性的纳米杂化材料^[88]。在正常生理条件下, 该杂化材料的荧光被猝灭, 同时, 单线态氧产生能力被显著抑制, 不具备磁共振成像能力。而在肿瘤微环境中, MnO₂ 会在弱酸性环境中与过氧化氢反应, 杂化材料结构破坏, 正电碳的荧光及单线态氧产生能力得以恢复, 并且产生的锰离子可以用于磁共振成像。同时, MnO₂ 与过氧化氢反应产生的氧气可以缓解肿瘤的乏氧, 有利于提高光动力治疗效果。该纳米杂化材料可以用于肿瘤微环境响应的荧光/磁共振双模态成像介导的改善肿瘤乏氧的增强光动力治疗。2018 年, 汪鹏飞和葛介超团队进一步利用酞菁锰为前驱物, 制备了 MnO 掺杂的具有¹O₂ 产生功能的碳点(图 9)^[40], MnO 的掺入使得碳点具有磁共振成像功能, 并且能够在肿瘤弱酸性的条件下与过度表达的 H₂O₂ 反应生成氧气, 肿瘤组织乏氧得到改善, 从而增强碳点的光动力治疗效果。经过与 DSPE-PEG 组装后, 该组装体能够用于小鼠体内的近红外荧光成像(发射峰在 745 nm), 最终可以实现荧光/磁共

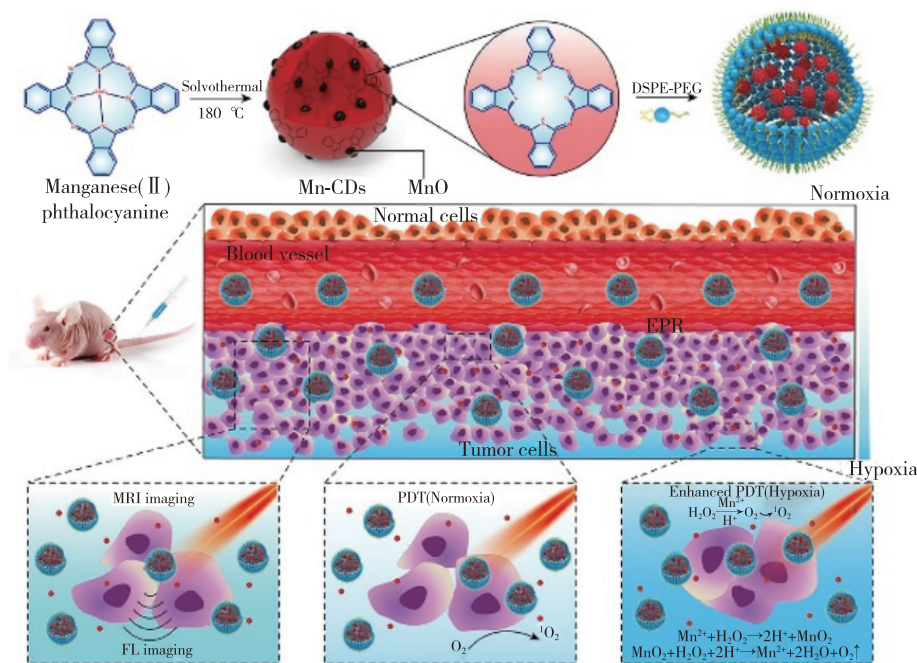


图 9 MnO 掺杂的碳点用于荧光/磁共振成像介导的改善肿瘤乏氧的增强光动力治疗示意图^[40]

Fig. 9 MnO doped CDs for the FL/MRI imaging guided hypoxia relived PDT^[40]

振成像介导的改善肿瘤缺氧的光动力治疗。此外,武汉大学张先正课题组在自然界光合作用的基础上提出了一种通过光分解水产生氧气的策略来解决肿瘤的缺氧^[89]。他们在 C_3N_4 上负载碳点来增强材料在红光区域的吸收,这能够使得水在红光的照射下分解产生氧气。之后将含有原卟啉光敏剂的 PEG 与 C_3N_4 /碳点共组装,实现了改善肿瘤缺氧的光动力治疗。

最近,针对肿瘤微环境的化学动力学治疗也引起了研究者的关注。化学动力学治疗是指芬顿或类芬顿试剂 (Fe, Cu, Co, Mn 等离子) 在肿瘤的弱酸性及 H_2O_2 过表达的条件下,利用芬顿反应将 H_2O_2 转化为高毒性的 $\cdot OH$, 在所有的 ROS 中, $\cdot OH$ 的毒性最强,从而能够有效地杀灭癌细胞^[79,90]。碳点的结构特点使得其能够有效地负载金属离子,因此其在化学动力学治疗中有非常大的潜力。例如,林恒伟课题组以柠檬酸、聚乙烯亚胺为前驱物,甲酰胺为溶剂,采用溶剂热的方法制备了表面带有氨基的碳点;之后将小分子光敏剂 Ce6 接枝到碳点表面赋予碳点光动力治疗的特性;最后利用 Cu^{2+} 与碳点络合,制备了具有 GSH 响应型的纳米组装体 Cu/CC NPs (图 10(a))^[91]。掺入的 Cu^{2+} 能够与 GSH 反应消耗 GSH,之后使

得 Ce6 光敏剂的荧光恢复,并且 Cu^+ 可以与过氧化氢反应产生 $\cdot OH$ 杀伤癌细胞。GSH 消耗后会使得癌细胞对活性氧物种更加敏感,细胞更容易死亡,从而有利于提高肿瘤的光动力与化学动力学治疗效果。最终实现了 GSH 响应型的化学动力学/光动力/光热协同治疗效果(图 10(b))。

细胞内氧化应激水平对细胞的生存状态具有关键性的影响,破坏细胞内的氧化还原稳态能够杀灭癌细胞。清华大学李景虹课题组和国家纳米科学中心梁兴杰团队合作,以柠檬酸与多烯多胺为原料,制备了表面带氨基的蓝光碳点,之后在碳点上成功负载了原子分散的 Au,并在碳点表面修饰了肉桂醛与三苯基膦,制备了具有靶向线粒体的肿瘤治疗碳点基纳米材料 mitoCAT-g^[92]。修饰的三苯基膦能够赋予该碳点线粒体靶向的功能,材料进入线粒体后,原子分散的 Au 能够结合 GSH, GSH 损耗会提高线粒体内的氧化应激水平,肉桂醛能够产生活性氧物种,进一步提高了线粒体内的氧化应激程度损坏线粒体,引起癌细胞死亡,相关活体实验结果表明该碳点具有良好的肿瘤治疗效果。该工作进一步拓展了碳点在肿瘤治疗中的应用,为碳点类材料治疗肿瘤提供了新的思路。

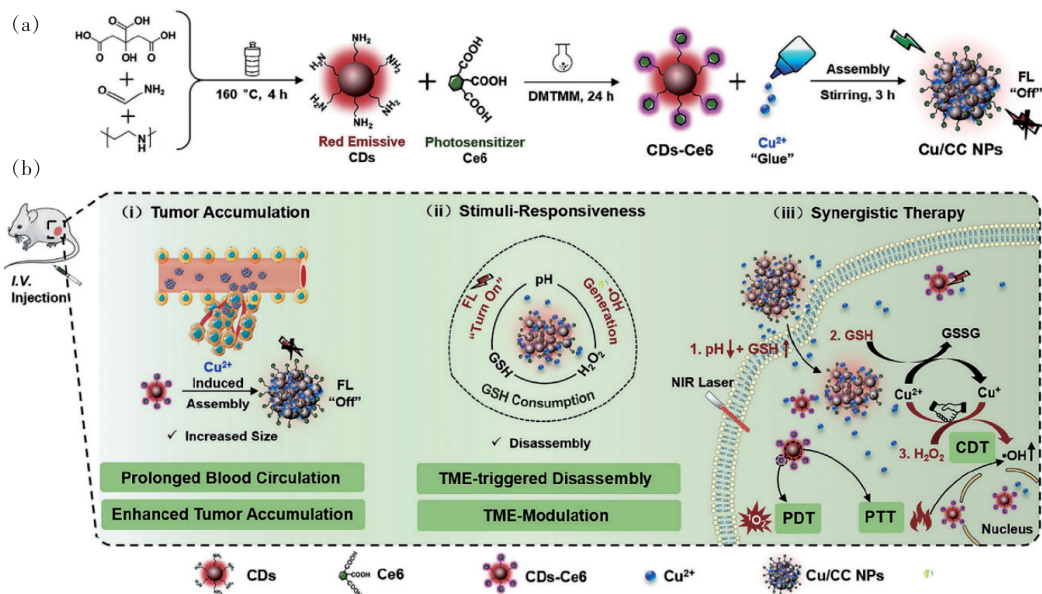


图 10 (a) Cu/CC NPs 制备示意图^[91]; (b) Cu/CC NPs 用于 GSH 响应型的化学动力学/光动力/光热协同肿瘤治疗^[91]。

Fig. 10 (a) Scheme of Cu/CC NPs preparation^[91]. (b) Application of Cu/CC NPs for GSH responsive CDT/PDT/PTT^[91].

5 总结及展望

近几年来,碳点在肿瘤治疗研究领域发展中

迅猛,但仍处在起步阶段,离实际临床应用还有很大差距。

(1) 尽管碳点具有优异的光学特性以及治疗

性能,但是相较于小分子明确的结构,碳点的成分结构复杂,其由内部的 sp² 杂化碳核与表面功能性官能团组成,因此难以清晰地确定碳点的结构。并且碳点的发光机制众说纷纭。碳点内部结构与性能之间的关系不明确极大地限制了碳点在生物医学中的进一步应用。

(2)碳点的大批量稳定制备以及表面结构调控依然是一个极具挑战性的难题。为了解决上述问题,需要不断探索发展新的制备方法,发展新的表征技术手段,进一步揭示碳点结构与其诊疗特性的关系。

(3)碳点在生物体内的分布、安全性、体内代谢、作用机制、降解以及长期毒理学分析等需要解决的重要问题仍存在。

(4)目前用于光疗的碳点其发射/吸收波长多为红光或者红外光(600~950 nm),需要发展具有更长波长吸收或发射的碳点,进一步提高组织穿透深度,不断拓展碳点在肿瘤光诊疗中的应用。例如,发展在近红外二区(1 000~1 400 nm)具有吸收或发射特性的碳点,或具有双光子、三光

子吸收特性的碳点。

(5)具有靶向癌细胞功能的碳点不仅能够增加癌细胞对该类材料的摄取,从而提高肿瘤治疗效果;同时也可以指导手术切除肿瘤范围的选择、术后治疗效果的评定,降低肿瘤复发率。因此,开发具有靶向肿瘤细胞功能的碳点同样是至关重要的。

(6)肿瘤微环境响应型碳点的开发已经取得了相关研究进展。但是,针对肿瘤微环境特点,设计制备具有多重特性的碳点用于肿瘤的磁动力、声动力、微波动力或化学动力学治疗仍然面临很大的挑战。

虽然碳点在肿瘤诊疗中面临众多挑战,但是随着生物学、化学以及纳米医学等相关领域的不断发展,上述问题都将会逐步得到解决,最终有望在临床上实现碳点对肿瘤的早期诊断与治疗。

本文专家审稿意见及作者回复内容的下载地址:
<http://cjl.lightpublishing.cn/thesisDetails#10.37188/CJL.20210163>.

参 考 文 献:

- [1] XU X Y, RAY R, GU Y L, *et al.* Electrophoretic analysis and purification of fluorescent single-walled carbon nanotube fragments [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126(40):12736-12737.
- [2] SUN Y P, ZHOU B, LIN Y, *et al.* Quantum-sized carbon dots for bright and colorful photoluminescence [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, 128(24):7756-7757.
- [3] ZHU S J, SONG Y B, SHAO J R, *et al.* Non-conjugated polymer dots with crosslink-enhanced emission in the absence of fluorophore units [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, 54(49):14626-14637.
- [4] ZHU S J, SONG Y B, ZHAO X H, *et al.* The photoluminescence mechanism in carbon dots (graphene quantum dots, carbon nanodots, and polymer dots): current state and future perspective [J]. *Nano Res.*, 2015, 8(2):355-381.
- [5] 杨磊, 杨志, 连锋. 碳量子点作为生物相容性发光材料在再生医学方面的应用 [J]. *材料导报*, 2019, 33(S2):1-9. YANG L, YANG Z, LIAN F. Application of carbon quantum dots as biocompatible luminous materials in regenerative medicine [J]. *Mater. Rep.*, 2019, 33(S2):1-9. (in Chinese)
- [6] 邹漫, 陈叶青. 碳点在生物诊疗中的应用 [J]. *材料工程*, 2020, 48(9):59-68. ZOU M, CHEN Y Q. Application of carbon dots in biological diagnosis and treatment [J]. *J. Mater. Eng.*, 2020, 48(9):59-68. (in Chinese)
- [7] BAKER S N, BAKER G A. Luminescent carbon nanodots: emergent nanolights [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, 49(38):6726-6744.
- [8] DU J J, XU N, FAN J L, *et al.* Carbon dots for *in vivo* bioimaging and theranostics [J]. *Small*, 2019, 15(32):1805087-1-16.
- [9] ZHOU Z J, SONG J B, NIE L M, *et al.* Reactive oxygen species generating systems meeting challenges of photodynamic cancer therapy [J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2016, 45(23):6597-6626.
- [10] MINTZ K J, ZHOU Y Q, LEBLANC R M. Recent development of carbon quantum dots regarding their optical properties, photoluminescence mechanism, and core structure [J]. *Nanoscale*, 2019, 11(11):4634-4652.

- [11] SU Y, LIU S, GUAN Y Y, *et al.* Renal clearable Hafnium-doped carbon dots for CT/Fluorescence imaging of orthotopic liver cancer [J]. *Biomaterials*, 2020, 255:120110-1-9.
- [12] JIANG B P, ZHOU B, LIN Z X, *et al.* Recent advances in carbon nanomaterials for cancer phototherapy [J]. *Chem. Eur. J.*, 2019, 25(16):3993-4004.
- [13] KARGES J, BASU U, BLACQUE O, *et al.* Polymeric encapsulation of novel homoleptic bis(dipyrrinato) zinc(II) complexes with long lifetimes for applications as photodynamic therapy photosensitisers [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2019, 58(40):14334-14340.
- [14] LI X S, LEE S, YOON J. Supramolecular photosensitizers rejuvenate photodynamic therapy [J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2018, 47(4):1174-1188.
- [15] CHEN J Q, NING C Y, ZHOU Z N, *et al.* Nanomaterials as photothermal therapeutic agents [J]. *Prog. Mater. Sci.*, 2019, 99:1-26.
- [16] 杨焜, 王春来, 丁晟, 等. 荧光碳量子点: 合成、特性及在肿瘤治疗中的应用 [J]. *材料导报*, 2019, 33(9): 1475-1482.
- YANG K, WANG C L, DING S, *et al.* A state-of-the-art review on fluorescent carbon quantum dots: fabrication, characterization and potential in cancer therapy [J]. *Mater. Rep.*, 2019, 33(9):1475-1482. (in Chinese)
- [17] ZHU H J, CHENG P H, CHEN P, *et al.* Recent progress in the development of near-infrared organic photothermal and photodynamic nanotherapeutics [J]. *Biomater. Sci.*, 2018, 6(4):746-765.
- [18] YUAN F L, LI S H, FAN Z T, *et al.* Shining carbon dots: synthesis and biomedical and optoelectronic applications [J]. *Nano Today*, 2016, 11(5):565-586.
- [19] BAO X, YUAN Y, CHEN J Q, *et al.* *In vivo* theranostics with near-infrared-emitting carbon dots-highly efficient photothermal therapy based on passive targeting after intravenous administration [J]. *Light Sci. Appl.*, 2018, 7:91-1-11.
- [20] BAO Y W, HUA X W, LI Y H, *et al.* Hyperthermia-promoted cytosolic and nuclear delivery of copper/carbon quantum dot-crosslinked nanosheets: multimodal imaging-guided photothermal cancer therapy [J]. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2018, 10(2):1544-1555.
- [21] TIAN B S, LIU S K, FENG L L, *et al.* Renal-clearable nickel-doped carbon dots with boosted photothermal conversion efficiency for multimodal imaging-guided cancer therapy in the second near-infrared biowindow [J]. *Adv. Funct. Mater.*, 2021, 31(26):2100549-1-12.
- [22] YANG C Y, LI Y, YANG Y X, *et al.* Multidimensional theranostics for tumor fluorescence imaging, photoacoustic imaging and photothermal treatment based on manganese doped carbon dots [J]. *J. Biomed. Nanotechnol.*, 2018, 14(9): 1590-1600.
- [23] LI D, HAN D, QU S N, *et al.* Supra-(carbon nanodots) with a strong visible to near-infrared absorption band and efficient photothermal conversion [J]. *Light Sci. Appl.*, 2016, 5(7):e16120-1-8.
- [24] DING H, ZHOU X X, WEI J S, *et al.* Carbon dots with red/near-infrared emissions and their intrinsic merits for biomedical applications [J]. *Carbon*, 2020, 167:322-344.
- [25] SK M A, ANANTHANARAYANAN A, HUANG L, *et al.* Revealing the tunable photoluminescence properties of graphene quantum dots [J]. *J. Mater. Chem. C*, 2014, 2(34):6954-6960.
- [26] TIAN Z, ZHANG X T, LI D, *et al.* Full-color inorganic carbon dot phosphors for white-light-emitting diodes [J]. *Adv. Opt. Mater.*, 2017, 5(19):1700416-1-9.
- [27] BAO L, ZHANG Z L, TIAN Z Q, *et al.* Electrochemical tuning of luminescent carbon nanodots: from preparation to luminescence mechanism [J]. *Adv. Mater.*, 2011, 23(48):5801-5806.
- [28] LI D, JING P T, SUN L H, *et al.* Near-infrared excitation/emission and multiphoton-induced fluorescence of carbon dots [J]. *Adv. Mater.*, 2018, 30(13):1705913-1-8.
- [29] ZHENG M, QIAO L H, SU Y, *et al.* A postmodification strategy to modulate the photoluminescence of carbon dots from blue to green and red: synthesis and applications [J]. *J. Mater. Chem. B*, 2019, 7(24):3840-3845.
- [30] LIU Y H, DUAN W X, SONG W, *et al.* Red emission B, N, S-co-doped carbon dots for colorimetric and fluorescent dual mode detection of Fe³⁺ ions in complex biological fluids and living cells [J]. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2017, 9(14): 12663-12672.

- [31] GUO L, GE J C, LIU W M, *et al.* Tunable multicolor carbon dots prepared from well-defined polythiophene derivatives and their emission mechanism [J]. *Nanoscale*, 2016, 8(7):729-734.
- [32] HOLÁ K, SUDOLSKÁ M, KALYTCHUK S, *et al.* Graphitic nitrogen triggers red fluorescence in carbon dots [J]. *ACS Nano*, 2017, 11(12):12402-12410.
- [33] PERMATASARI F A, FUKAZAWA H, OGI T, *et al.* Design of pyrrolic-n-rich carbon dots with absorption in the first near-infrared window for photothermal therapy [J]. *ACS Appl. Nano Mater.*, 2018, 1(5):2368-2375.
- [34] JIANG L, DING H Z, XU M S, *et al.* UV-vis-NIR full-range responsive carbon dots with large multiphoton absorption cross sections and deep-red fluorescence at nucleoli and *in vivo* [J]. *Small*, 2020, 16(19):2000680-1-9.
- [35] GE J C, LAN M H, ZHOU B J, *et al.* A graphene quantum dot photodynamic therapy agent with high singlet oxygen generation [J]. *Nat. Commun.*, 2014, 5:4596-1-8.
- [36] JIA Q Y, GE J C, LIU W M, *et al.* Self-assembled carbon dot nanosphere: a robust, near-infrared light-responsive, and vein injectable photosensitizer [J]. *Adv. Healthc. Mater.*, 2017, 6(12):1601419-1-9.
- [37] ZHANG L Z, LIN Z X, YU Y X, *et al.* Multifunctional hyaluronic acid-derived carbon dots for self-targeted imaging-guided photodynamic therapy [J]. *J. Mater. Chem. B*, 2018, 6(41):6534-6543.
- [38] HE H Z, ZHENG X H, LIU S, *et al.* Diketopyrrolopyrrole-based carbon dots for photodynamic therapy [J]. *Nanoscale*, 2018, 10(23):10991-10998.
- [39] ZHANG Y, YANG C, YANG D L, *et al.* Reduction of graphene oxide quantum dots to enhance the yield of reactive oxygen species for photodynamic therapy [J]. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2018, 20(25):17262-17267.
- [40] JIA Q Y, GE J C, LIU W M, *et al.* A magnetofluorescent carbon dot assembly as an acidic H₂O₂-driven oxygenator to regulate tumor hypoxia for simultaneous bimodal imaging and enhanced photodynamic therapy [J]. *Adv. Mater.*, 2018, 30(13):1706090-1-10.
- [41] CHEN H J, QIU Y, DING D S, *et al.* Gadolinium-encapsulated graphene carbon nanotheranostics for imaging-guided photodynamic therapy [J]. *Adv. Mater.*, 2018, 30(36):1802748-1-9.
- [42] WU F S, CHEN J W, LI Z C, *et al.* Red/near-infrared emissive metalloporphyrin-based nanodots for magnetic resonance imaging-guided photodynamic therapy *in vivo* [J]. *Part. Part. Syst. Charact.*, 2018, 35(9):1800208-1-7.
- [43] KAUR N, SHARMA V, TIWARI P, *et al.* "Vigna radiata" based green C-dots: photo-triggered theranostics, fluorescent sensor for extracellular and intracellular iron (III) and multicolor live cell imaging probe [J]. *Sens. Actuators B: Chem.*, 2019, 291:275-286.
- [44] WANG J M, XU M S, WANG D, *et al.* Copper-doped carbon dots for optical bioimaging and photodynamic therapy [J]. *Inorg. Chem.*, 2019, 58(19):13394-13402.
- [45] WEN Y M, JIA Q Y, NAN F C, *et al.* Pheophytin derived near-infrared-light responsive carbon dot assembly as a new phototheranostic agent for bioimaging and photodynamic therapy [J]. *Chem. Asian J.*, 2019, 14(12):2162-2168.
- [46] ZHAO J, LI F T, ZHANG S, *et al.* Preparation of N-doped yellow carbon dots and N, P co-doped red carbon dots for bioimaging and photodynamic therapy of tumors [J]. *New J. Chem.*, 2019, 43(16):6332-6342.
- [47] ZHENG X T, LAI Y C, TAN Y N. Nucleotide-derived theranostic nanodots with intrinsic fluorescence and singlet oxygen generation for bioimaging and photodynamic therapy [J]. *Nanoscale Adv.*, 2019, 1(6):2250-2257.
- [48] NASRIN A, HASSAN M, GOMES V G. Two-photon active nucleus-targeting carbon dots: enhanced ROS generation and photodynamic therapy for oral cancer [J]. *Nanoscale*, 2020, 12(40):20598-20603.
- [49] SUN W J, LUO L, FENG Y S, *et al.* Gadolinium-rose bengal coordination polymer nanodots for MR-/fluorescence-image-guided radiation and photodynamic therapy [J]. *Adv. Mater.*, 2020, 32(23):2000377-1-8.
- [50] LI Y, ZHENG X H, ZHANG X Y, *et al.* Porphyrin-based carbon dots for photodynamic therapy of hepatoma [J]. *Adv. Healthc. Mater.*, 2017, 6(1):1600924-1-6.
- [51] SU Y, LU S Y, GAO P L, *et al.* BODIPY@ carbon dot nanocomposites for enhanced photodynamic activity [J]. *Mater. Chem. Front.*, 2019, 3(9):1747-1753.
- [52] CHEN S, SUN T T, ZHENG M, *et al.* Carbon dots based nanoscale covalent organic frameworks for photodynamic therapy [J]. *Adv. Funct. Mater.*, 2020, 30(43):2004680-1-8.
- [53] FILONOV G S, KRUMHOLZ A, XIA J, *et al.* Deep-tissue photoacoustic tomography of a genetically encoded near-infrared

- fluorescent probe [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, 51(6):1448-1451.
- [54] GE J C, JIA Q Y, LIU W M, *et al.* Red-emissive carbon dots for fluorescent, photoacoustic, and thermal theranostics in living mice [J]. *Adv. Mater.*, 2015, 27(28):4169-4177.
- [55] LAN M H, ZHAO S J, ZHANG Z Y, *et al.* Two-photon-excited near-infrared emissive carbon dots as multifunctional agents for fluorescence imaging and photothermal therapy [J]. *Nano Res.*, 2017, 10(9):3113-3123.
- [56] SUN S, ZHANG L, JIANG K, *et al.* Toward high-efficient red emissive carbon dots: facile preparation, unique properties, and applications as multifunctional theranostic agents [J]. *Chem. Mater.*, 2016, 28(23):8659-8668.
- [57] ZHENG M, LI Y, LIU S, *et al.* One-pot to synthesize multifunctional carbon dots for near infrared fluorescence imaging and photothermal cancer therapy [J]. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2016, 8(36):23533-23541.
- [58] XU G Y, BAO X, CHEN J Q, *et al.* *In vivo* tumor photoacoustic imaging and photothermal therapy based on supra-(carbon nanodots) [J]. *Adv. Healthc. Mater.*, 2019, 8(2):1800995-1-7.
- [59] LIU Z, XU Q, LI Y L, *et al.* Fluorescent C-dot nanocomposites as efficient photothermal agents and multi-modal imaging tracers [J]. *Mater. Chem. Front.*, 2017, 1(3):538-541.
- [60] BAI Y T, ZHANG B, CHEN L, *et al.* Facile one-pot synthesis of polydopamine carbon dots for photothermal therapy [J]. *Nanoscale Res. Lett.*, 2018, 13:287-1-9.
- [61] QIAN M, DU Y L, WANG S S, *et al.* Highly crystalline multicolor carbon nanodots for dual-modal imaging-guided photothermal therapy of glioma [J]. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2018, 10(4):4031-4040.
- [62] GENG B J, YANG D W, PAN D Y, *et al.* NIR-responsive carbon dots for efficient photothermal cancer therapy at low power densities [J]. *Carbon*, 2018, 134:153-162.
- [63] LI Y B, BAI G X, ZENG S J, *et al.* Theranostic carbon dots with innovative NIR- II emission for *in vivo* renal-excreted optical imaging and photothermal therapy [J]. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2019, 11(5):4737-4744.
- [64] LIU H J, LI C W, QIAN Y, *et al.* Magnetic-induced graphene quantum dots for imaging-guided photothermal therapy in the second near-infrared window [J]. *Biomaterials*, 2020, 232:119700-1-11.
- [65] EL-SAWY H S, AL-ABD A M, AHMED T A, *et al.* Stimuli-responsive nano-architecture drug-delivery systems to solid tumor micromilieu: past, present, and future perspectives [J]. *ACS Nano*, 2018, 12(11):10636-10664.
- [66] WANG D, XUE B, OHULCHANSKY T Y, *et al.* Inhibiting tumor oxygen metabolism and simultaneously generating oxygen by intelligent upconversion nanotherapeutics for enhanced photodynamic therapy [J]. *Biomaterials*, 2020, 251:120088-1-14.
- [67] VANKAYALA R, HWANG K C. Near-infrared-light-activatable nanomaterial-mediated phototheranostic nanomedicines: an emerging paradigm for cancer treatment [J]. *Adv. Mater.*, 2018, 30(23):1706320-1-27.
- [68] HUANG Y, QIU F, SHEN L Y, *et al.* Combining two-photon-activated fluorescence resonance energy transfer and near-infrared photothermal effect of unimolecular micelles for enhanced photodynamic therapy [J]. *ACS Nano*, 2016, 10(11):10489-10499.
- [69] FAN W P, YUNG B, HUANG P, *et al.* Nanotechnology for multimodal synergistic cancer therapy [J]. *Chem. Rev.*, 2017, 117(22):13566-13638.
- [70] JIA Q Y, GE J C, LIU W M, *et al.* Gold nanorod@silica-carbon dots as multifunctional phototheranostics for fluorescence and photoacoustic imaging-guided synergistic photodynamic/photothermal therapy [J]. *Nanoscale*, 2016, 8(26):13067-13077.
- [71] SUN S, CHEN J Q, JIANG K, *et al.* Ce6-modified carbon dots for multimodal-imaging-guided and single-NIR-laser-triggered photothermal/photodynamic synergistic cancer therapy by reduced irradiation power [J]. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2019, 11(6):5791-5803.
- [72] GE J C, JIA Q Y, LIU W M, *et al.* Carbon dots with intrinsic theranostic properties for bioimaging, red-light-triggered photodynamic/photothermal simultaneous therapy *in vitro* and *in vivo* [J]. *Adv. Healthc. Mater.*, 2016, 5(6):665-675.
- [73] JIA Q Y, ZHENG X L, GE J C, *et al.* Synthesis of carbon dots from *Hypocrella Bambusae* for bimodal fluorescence/photoacoustic imaging-guided synergistic photodynamic/photothermal therapy of cancer [J]. *J. Colloid Interface Sci.*, 2018, 526:302-311.
- [74] GUO X L, DING Z Y, DENG S M, *et al.* A novel strategy of transition-metal doping to engineer absorption of carbon dots

- for near-infrared photothermal/photodynamic therapies [J]. *Carbon*, 2018, 134:519-530.
- [75] ZHAO S J, WU S L, JIA Q Y, *et al.* Lysosome-targetable carbon dots for highly efficient photothermal/photodynamic synergistic cancer therapy and photoacoustic/two-photon excited fluorescence imaging [J]. *Chem. Eng. J.*, 2020, 388: 124212-1-9.
- [76] ANDERSON N M, SIMON M C. The tumor microenvironment [J]. *Curr. Biol.*, 2020, 30(16):R921-R925.
- [77] HORSMAN M R, VAUPEL P. Pathophysiological basis for the formation of the tumor microenvironment [J]. *Front. Oncol.*, 2016, 6:66-1-12.
- [78] DAI Y L, XU C, SUN X L, *et al.* Nanoparticle design strategies for enhanced anticancer therapy by exploiting the tumour microenvironment [J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2017, 46(12):3830-3852.
- [79] WANG L Y, HUO M F, CHEN Y, *et al.* Tumor microenvironment-enabled nanotherapy [J]. *Adv. Healthc. Mater.*, 2018, 7(8):1701156-1-23.
- [80] HE J Y, LI C C, DING L, *et al.* Tumor targeting strategies of smart fluorescent nanoparticles and their applications in cancer diagnosis and treatment [J]. *Adv. Mater.*, 2019, 31(40):1902409-1-31.
- [81] LI J P, YANG S W, DENG Y, *et al.* Emancipating target-functionalized carbon dots from autophagy vesicles for a novel visualized tumor therapy [J]. *Adv. Funct. Mater.*, 2018, 28(30):1800881-1-9.
- [82] ZHAO J J, ZOU M B, HUANG M J, *et al.* A multifunctional nanoprobe for targeting tumors and mitochondria with singlet oxygen generation and monitoring mitochondrion pH changes in cancer cells by ratiometric fluorescence imaging [J]. *Chem. Sci.*, 2020, 11(14):3636-3643.
- [83] HEIDEN M G V, CANTLEY L C, THOMPSON C B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation [J]. *Science*, 2009, 324(5930):1029-1033.
- [84] FENG T, AI X Z, ONG H, *et al.* Dual-responsive carbon dots for tumor extracellular microenvironment triggered targeting and enhanced anticancer drug delivery [J]. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2016, 8(29):18732-18740.
- [85] SEO J, LEE J, LEE C B, *et al.* Nonpolymeric pH-sensitive carbon dots for treatment of tumor [J]. *Bioconjug. Chem.*, 2019, 30(3):621-632.
- [86] ZHANG X, SHEN Y T, XU S P, *et al.* Intracellular pH-propelled assembly of smart carbon nanodots and selective photothermal therapy for cancer cells [J]. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, 2020, 188:110724-1-8.
- [87] SHEN Y T, ZHANG X, LIANG L J, *et al.* Mitochondria-targeting supra-carbon dots: enhanced photothermal therapy selective to cancer cells and their hyperthermia molecular actions [J]. *Carbon*, 2020, 156:558-567.
- [88] CHEN S Q, JIA Q Y, ZHENG X L, *et al.* PEGylated carbon dot/MnO₂ nanohybrid: a new pH/H₂O₂-driven, turn-on cancer nanotheranostics [J]. *Sci. China Mater.*, 2018, 61(10):1325-1338.
- [89] ZHENG D W, LI B, LI C X, *et al.* Carbon-dot-decorated carbon nitride nanoparticles for enhanced photodynamic therapy against hypoxic tumor *via* water splitting [J]. *ACS Nano*, 2016, 10(9):8715-8722.
- [90] ZHANG C, BU W B, NI D L, *et al.* Synthesis of iron nanometallic glasses and their application in cancer therapy by a localized Fenton reaction [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2016, 55(6):2101-2106.
- [91] SUN S, CHEN Q, TANG Z D, *et al.* Tumor microenvironment stimuli-responsive fluorescence imaging and synergistic cancer therapy by carbon-dot-Cu²⁺ nanoassemblies [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2020, 132(47):21227-21234.
- [92] GONG N Q, MA X W, YE X X, *et al.* Carbon-dot-supported atomically dispersed gold as a mitochondrial oxidative stress amplifier for cancer treatment [J]. *Nat. Nanotechnol.*, 2019, 14(4):379-387.



南福春(1992 -), 男, 山东潍坊人, 博士研究生, 2017 年于青岛科技大学获得硕士学位, 主要从事新型碳纳米材料在肿瘤诊疗中的研究。
E-mail: nanfuchun@mail.ipc.ac.cn



葛介超(1970 -), 男, 山东临沂人, 博士, 研究员, 2008 年于山东师范大学获得博士学位, 主要从事新型纳米材料在光诊疗及光催化中应用的研究。
E-mail: jchge2010@mail.ipc.ac.cn