

## 药物碳点的分类、性质及生物医用

姜欣雨, 杨 柏\*

(吉林大学化学学院 超分子结构与材料国家重点实验室, 吉林 长春 130012)

**摘要:** 碳点是一种具有低毒性、优异的光学性能、稳定性好、杰出的生物相容性的纳米材料,然而部分药物存在水溶性差以及导致机体产生不良反应的问题影响着人们的生活,因此基于药物为前驱体合成的碳点保留了药物的药效基团,提高了药物溶解性和生物安全性,抑制高浓度下药物产生的毒副作用等优势引起研究学者们强烈的兴趣,本文主要总结了药物碳点的现状和应用前景,从药物碳点前驱体的种类、药物碳点的性能、生物医用研究进展以及未来的展望进行探讨。

**关键词:** 碳点; 药物; 生物医用

中图分类号: 文献标识码:

DOI: 10.37188/CJL.20240333 CSTR: 32170.14.CJL.20240333

## Classification, Properties and Biomedical Applications of Pharmaceutical Carbon Dots

JIANG Xinyu, YANG Bai\*

(State Key Laboratory of Supramolecular Structure and Materials, College of Chemistry, Jilin University, Changchun 130012, China)

\* Corresponding Author, E-mail: byangchem@jlu.edu.cn

**Abstract:** Carbon dots (CDs) are nanomaterials with low toxicity, excellent optical properties, good stability, and outstanding biocompatibility. However, some medicines have poor water solubility and adverse reactions, which impact people's life, so CDs synthesized on the basis of medicine as precursors have attracted strong interest due to the advantages of preserving the medicine's pharmacophore, improving medicine's solubility and biosafety, and inhibiting the toxic side effects of medicine at high concentrations. This review summarizes the current status and application prospects of pharmaceutical CDs, and discusses the types of pharmaceutical CDs precursors, the properties of pharmaceutical CDs, advances in biomedical research, and future perspectives.

**Key words:** carbon dots; medicine; biomedical applications

### 1 引 言

碳点 (Carbon dots, CDs) 是一种新型的零维光致发光纳米材料, 2004年 Xu 等纯化单壁碳纳米管时在产生的烟灰中发现了荧光纳米颗粒<sup>[1]</sup>, 随后 2006年 Sun 等通过激光烧蚀碳靶的方法, 经过简单的表面钝化发现具有光致发光的纳米级碳颗粒, 首次将其命名为“碳点”<sup>[2]</sup>, 2013年简单制备高产量和高量子产率的碳点成为全新的挑战, 我们

课题组 Zhu 等提出采用水热法合成柠檬酸和乙二醇为碳源和氮源的类聚合物的碳点解决了难题, 其中碳点的荧光量子产率高达 80%<sup>[3]</sup>。近年来随着碳点的不断发展和应用于多重领域, 根据前驱体和合成方式的不同、微纳结构和荧光性质的多样性将碳点分为三大类, 包括石墨烯量子点 (Graphene quantum dots, GQDs)、碳量子点 (Carbon quantum dots, CQDs) 和碳化聚合物点 (Carbonized

polymer dots, CPDs)<sup>[4]</sup>。GQDs是通过“自上而下”法合成,将石墨烯材料切割转化为较小的片层,因此会产生量子限域效应使其具有独特的光电性质<sup>[5]</sup>,CQDs通常是碳化程度较高的三维球形结构,量子尺寸效应是主要的荧光发射机制<sup>[4,6-7]</sup>。CPDs主要采用“自下而上”的方法合成,即有机小分子、聚合物或生物质通过水热法、溶剂热法、热解法、微波法等条

件下脱水、聚合、交联碳化形成稳定的结构,CPDs主要强调碳点形成的本质是由高度交联的类石墨烯疏水碳核和亲水聚合物链的壳层组成的纳米材料<sup>[6]</sup>,其中主要的发光机制是分子态发光和交联增强发射<sup>[8]</sup>。目前碳点因其优异的相容性和发光性质应用于能源、催化、光学材料和生物医用等方向<sup>[4]</sup>。

小分子和生物质药物具有优异的治疗作用,在日常生活中常被用来治疗疾病,解决了许多患者的烦恼,提高了人们的健康生活质量,然而在长期用药及部分人群中也有着一些不足,如药物水溶性差导致药物用量增加引起细胞毒性,过高的药物浓度使得毒副作用的产生,药物积累在人体中的各个器官难以通过代谢排出体外造成机体稳态环境失调和损伤。因此我们设想能否通过合成基于药物为前驱体的CPDs,提高药物自身活性,在药物的基础上不改变药物的药性,同时改善药物生物相容性差的劣势以及降低细胞毒性。药物CPDs不但保留了治疗能力同时也拥有CPDs的低毒性、良好的生物相容性、尺寸小、抗光漂白性的优势,被研究者们广泛应用在生物医学领域,具有抗光漂白性和光稳定性的药物碳点能快速检测金属离子、特异性识别小分子,从而实现超低检测限。药物碳点具备高度渗透性与较高的荧光量子产率可以在细胞质中成像,甚至进一步靶向细胞核与细胞器。在生物成像中,长波长发射的药物碳点成为一大优势,既能穿透机体组织靶向疾病部位,又能降低对机体的额外伤害<sup>[4,6]</sup>。药物碳点具有良好的稳定性、抗细菌耐药性、可控的表面电荷、优异的光学性质应用在口腔治疗、抗菌、抗氧化、抗病毒、抗癌等方面。在一定程度上,药物碳点能增加前驱体的药效,扩大药物实际应用范围,减少药物用量,降低过量药物导致的风险和成本,以及临床药物可视化与治疗疾病是药物碳点独特的优势,而优异的生物相容性和多样的治疗方法

使得药物碳点在生物医用方面成为不可或缺的存在。本文将从药物碳点前驱体的种类、药物CPDs的性能和最新的生物医学应用进展方面进行论述。

## 2 药物碳点前驱体的种类

### 2.1 化学合成药物

化学合成药物是随着科技和社会的发展由人工合成且具有明确结构的药物,见效快和广谱治疗作用是其最大的优势,然而随着病原体种类越来越复杂化,关于人体内的免疫机制被探究的更加深入,部分药物被发现在某些情况下可能存在毒性和副作用大、水溶性和稳定性差等不足,例如阿仑膦酸钠作为一种双膦酸盐类药物,不仅可以减缓羟基磷灰石和骨骼的吸收,还能抑制癌细胞的增殖、降低糖尿病患者的血糖水平和并发症的加剧、控制动脉粥样硬化斑块的形成等疾病<sup>[9-10]</sup>。然而晚期癌症患者使用时会导致药物相关性颌骨坏死等副作用产生<sup>[11]</sup>,Xu等通过合成阿仑膦酸钠衍生的碳点(ALEN-CDs)治疗骨质疏松症,研究发现ALEN-CDs能随代谢排出体外,减少药物在肝脏的积累,因此可以降低颌骨坏死发生的机率(图1(a))<sup>[12]</sup>。布洛芬是一种常用于镇痛和发烧的非甾体抗炎药,由于水溶性和生物安全性较差,使得长期服用高剂量的布洛芬会引起胃肠道和心血管疾病等不良反应<sup>[13]</sup>。为了解决这个问题Qu等采用微波法合成基于布洛芬的碳点(ICDs),提高溶解性的同时相比于药物具有更优异的抗炎能力,通过增强水溶性侧面降低副作用的产生<sup>[14]</sup>。因此将化学合成药物制备CPDs能有效改善前驱体的生物相容性,降低毒副作用的出现甚至还能提高药物药效,进一步扩大了药物的应用范围。

### 2.2 生物质

生物质资源价格低廉、具有丰富的基团、容易获取、实现大批量生产的优势成为制备药物CPDs良好的前驱体<sup>[15-16]</sup>,如金银花<sup>[17]</sup>、牡丹皮<sup>[18]</sup>、蛋黄油<sup>[19]</sup>、番荔枝叶<sup>[20]</sup>等。并且针对于棘手的疾病,生物质CPDs也具有突出的贡献,例如枸杞的根皮能降血脂和血糖,果实表皮可以对抗紫外辐射,叶片上含有大量的抗氧化成分<sup>[21]</sup>,Guo等将水热法合成的枸杞碳点应用在放射治疗时产生的放射性骨坏死,为治疗此疾病提出了一种崭新的药物和解决方案(图1(b))<sup>[22]</sup>。苦杏仁是一种常用于治疗咳嗽、哮喘和肠道疾病的传统中草药,药效成分十分

复杂,具有抗癌、抗氧化、抗菌和抗炎活性<sup>[23]</sup>, Zhao等在马弗炉中煅烧得到炭化的苦杏仁合成了碳点(ASAC-CDs)能抑制脂多糖刺激的急性肺组织损伤,同时具备抗氧化和抗炎能力<sup>[24]</sup>。不仅如此,在煎制中草药时产生的残留物与废渣也能作为制备碳点的碳源,如 Li等从栀子废渣中合成绿色荧光发射的碳点,研究表明  $Ag^+$ 能淬灭碳点的荧光,而加入  $S^{2-}$ 时通过与  $Ag^+$ 静电相互作用结合能恢复荧光强度,研发出一种全新的“关-开”荧光传感器<sup>[25]</sup>。Zhang等利用传统中药血府逐瘀汤的药渣制备具备光催化能力碳点应用在  $Fe^{3+}$ 的检测<sup>[26]</sup>。我们发现生物质衍生的CPDs可以作为多重疾病治疗的解决方案,但是由于生物质的结构不明确,药效基团能否在制备CPDs过程中保留成为待解决的问题。

### 2.3 天然合成药物

天然合成药物是从生物质中提取出来具有明确化学结构的药物,结合了生物质和化学合成药物分子的优势,在医用治疗方面有多重功效和安全性,但是唯一的不足是生物相容性较差。如槲皮素是一种含有丰富的生物活性的天然抗氧化剂,从多种植物中提取如芒果、樱桃、树莓、苹果、

洋葱和茶叶,但是易在水中聚集沉淀使得药物被肠道吸收而无治疗作用<sup>[27]</sup>。为此Wei等设计合成基于槲皮素红光发射的碳点(R-CDs)提高了溶解性并且具备诊断治疗阿尔兹海默症(AD)的能力(图1(c))<sup>[28]</sup>。白藜芦醇是存在于葡萄、蓝莓和虎杖的非黄酮类多酚,研究表明其主要应用在抗氧化、抗炎、心血管保护和抗癌等方面,由于其溶解度低使得在体内吸收后部分残留,导致腹泻和恶心等副作用,因此提高白藜芦醇的水溶性是必须克服的重要因素<sup>[29]</sup>。Cheng等为提高药物水溶性合成了白藜芦醇衍生的碳点(RES-CDs)表现出显著的亲性和愈合伤口能力<sup>[30]</sup>。姜黄素是从姜黄根茎中分离出来的一种疏水性多酚,几乎不溶于水影响着人体的吸收和代谢,然而在临床试验中发现具有抗炎、治疗和改善眼科、皮肤科、中枢神经系统、呼吸系统和心血管系统等疾病的作用<sup>[31]</sup>。Lu等采用水热法合成基于姜黄素的碳点,使得药物溶解度为2.38 mg/mL,并且具备良好的抗菌和抗生物膜活性<sup>[32]</sup>。总之基于天然合成药物开发的CPDs改善了药物的亲水性,不仅使药物被人体充分吸收,还能提高了药物的利用率,为药物治疗提出了一个新的策略。

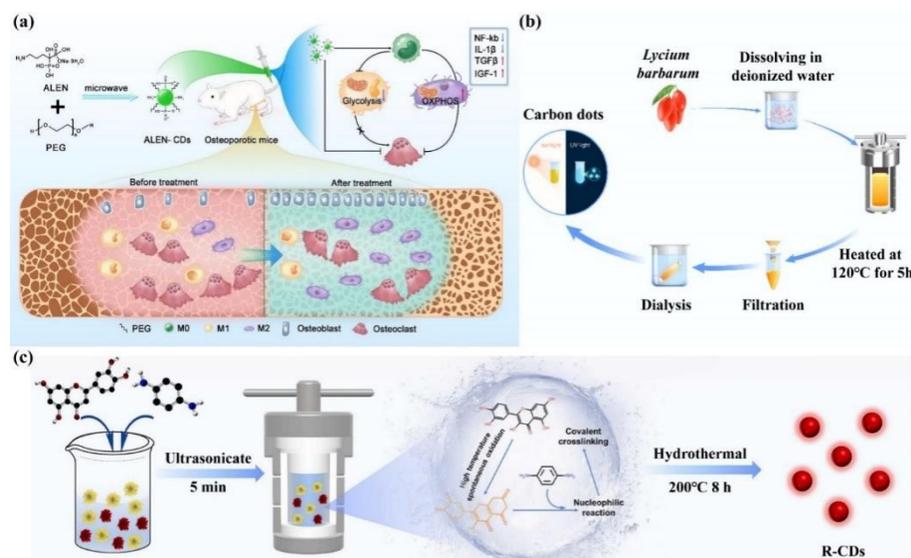


图1 药物碳点前驱体的种类。(a)阿仑膦酸钠合成碳点治疗骨质疏松症<sup>[12]</sup>; (b)合成枸杞碳点的示意图<sup>[22]</sup>; (c)合成槲皮素衍生碳点的示意图<sup>[28]</sup>。

Fig.1 The types of precursors for pharmaceutical CDs. (a) Treatment of osteoporosis based on Alendronate CDs<sup>[12]</sup>. (b) Schematic illustration of synthetic CDs from *Lycium barbarum*<sup>[22]</sup>. (c) Schematic illustration of quercetin-derived CDs<sup>[28]</sup>.

## 3 药物碳点的性能

虽然反应前驱体的结构与合成方法不同,但是药物CPDs通常是尺寸为1-10 nm且具有明显

晶格条纹的核壳结构,在壳层表面主要分布药物前驱体的药效官能团、亲水基团以及新生成的化学键,并且在一定范围内随着反应温度的升高和时间的延长,碳化程度增加,碳核尺寸逐渐变大,

最终增强药物 CPDs 的治疗能力和生物相容性,降低药物自身的细胞毒性及副作用,甚至开发出药物未知的医学应用。如 Yang 等设计合成了基于阿司匹林为前驱体的双功能碳量子点(NACQD),保留了药物的部分基团(CH<sub>3</sub>CO-, -COOH),并且与药物相比展现出更强的抗氧化能力和铁离子螯合能力<sup>[33]</sup>。Liu 等合成以甲硝唑为唯一前驱体的碳纳米点(CNDs-250)保留了甲硝唑中的药效官能团-NO<sub>2</sub>,又形成了新的化学基团(-OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH),提高了生物相容性和细胞存活率,通过合成不同反应温度的 CNDs 发现随着温度的升高,碳元素含量增加,碳化程度增大,有利于 sp<sup>2</sup>碳核结构的形成发生辐射跃迁,增加荧光量子效率用于细胞成像<sup>[34]</sup>。Kuang 等采用微波法由头孢米诺钠制备出具有低细胞毒性的碳点(CS-CDs),其保留药物中大量的化学键和部分抗菌活性,相较于前驱体展现出更好的抗菌效果,荧光强度与大肠杆菌的数量呈二次函数关系,可以快速检测血液中的细菌浓度<sup>[35]</sup>。

在生物医用方向,药物 CPDs 结合碳点材料特性,如尺寸小的优势能使得其相对于药物自身扩大了治疗范围。随着亲水基团的引入,药物 CPDs 的代谢过程也相对加快,更容易通过粪便或尿液等方式排出体外。在药物碳点与其他配体作用时,由于大多数亲水性药物 CPDs 都含有羧基和氨基基团,易于结合载药治疗中的药物与功能化形成具有靶向性的新型纳米材料。然而少数药物 CPDs 具备前驱体药物未发掘的生物医用潜力,拓宽了药物在临床使用能力和范围。如 Ren 等采用水热法合成了基于二甲双胍的碳点(MCDs),虽然药物没有显著的成骨作用,但是 MCDs 具有促进骨髓间充质干细胞成骨分化和牙槽骨再生的能力,作者认为其原因是二甲双胍与柠檬酸合成 MCDs 时经过高温高压脱水、缩合和碳化形成具有石墨结构的碳核,表面存在 -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH 等官能团导致而成<sup>[36]</sup>。Jiang 等通过一步水热法设计合成以人参皂苷为唯一前驱体的碳点(GS-CDs),在相同浓度范围内 GS-CDs 对人神经母细胞瘤细胞(SH-SY<sub>5</sub>Y)具有良好的抑制作用,但是人参皂苷却无明显变化<sup>[37]</sup>。

## 4 药物碳点的生物医用研究进展

### 4.1 药物碳点在荧光探针的应用

生物体内金属离子的稳态对维持机体健康起

着重要作用,一旦金属离子稳态失衡将会存在潜在的毒性引发疾病,如过渡金属离子的累积会引发神经疾病,铜和锌离子浓度的不规则变化与癌症和肿瘤的产生有关<sup>[38]</sup>,目前一些有机荧光传感器在生理环境稳定性差、产生毒性的缺点使其难以在人体内应用,因此开发具有低毒性、高灵敏度、抗光漂白性和光稳定性的荧光探针引起广泛关注。如今药物 CPDs 在检测金属离子方面具有出色的能力,例如 Bhanore 等采用微波法合成金合欢蓝色荧光发射碳点,仅在 Cu<sup>2+</sup>存在情况下发生荧光猝灭,并且具备 4.3 nmol/L 的检测限(图 2(a))<sup>[39]</sup>。Atchudan 等通过水热法制备西印度醋栗衍生的碳点(FNCDs),发现带负电荷的 FNCDs 对 Fe<sup>3+</sup>具有高选择性和灵敏性,在 2-25 mmol/L 范围内与 FNCDs 的荧光强度呈线性变化关系(图 2(b))<sup>[40]</sup>。高浓度的 Ag<sup>+</sup>会导致人体器官出现慢性损伤,为此 Zhao 等开发出紫苏衍生的 CQDs,具有良好的化学稳定性、光稳定性和生物相容性,采用静态荧光淬灭实现 1.4 nmol/L 的 Ag<sup>+</sup>超低检测限(图 2(c))<sup>[41]</sup>。

药物 CPDs 不仅能检测金属离子,还能特异性识别与机体相关的小分子。例如 Long 等合成了白胡椒衍生的碳点检测辅酶 A,碳点首先通过静电相互作用与 Cu<sup>2+</sup>作用导致荧光淬灭,然后辅酶 A 与 Cu<sup>2+</sup>结合形成络合物使碳点荧光恢复原来的强度,将其应用在猪肝样品中同样表现出高回收率和灵敏性<sup>[42]</sup>。与此同时药物 CPDs 也被应用于检测在临床使用的药物浓度,Ensafi 等采用水热法合成藏红花碳点检测局部麻醉剂—丙胺卡因,碳点的荧光强度随着丙胺卡因的浓度的增加而下降,可实现在 0.5-90 nmol/L 范围内丙胺卡因的灵敏传感<sup>[43]</sup>。Guo 等制备基于槐花合成的碳点(N,S-CDs-Sop)检测阿莫西林,与白胡椒衍生的碳点相似,N,S-CDs-Sop 先与 Fe<sup>3+</sup>螯合使荧光淬灭,随后阿莫西林与 Fe<sup>3+</sup>结合恢复荧光发射,在人血浆中的检测限为 3.46 μmol/L(图 2(d))<sup>[44]</sup>。

### 4.2 药物碳点在生物成像的应用

生物成像是研究疾病、临床诊断、快速观察病灶的有效手段。药物 CPDs 因其发射波长可调、高生物安全性、量子产率高和光稳定性良好等特征已被证明在生物成像中发挥出显著的优势。目前大多数药物 CPDs 仅能在细胞质中成像,如 Zhang 等从商业蜂花粉中制备了碳点,其荧光具有激发

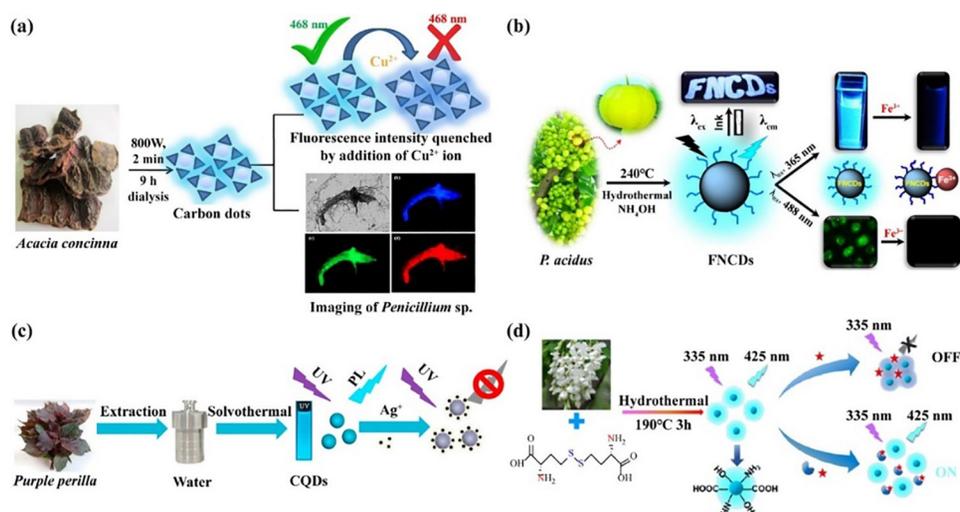


图2 药物碳点在荧光探针的应用。(a)金合欢合成碳点检测  $\text{Cu}^{2+}$  示意图<sup>[39]</sup>; (b)FNCDs 检测  $\text{Fe}^{3+}$  示意图<sup>[40]</sup>; (c)紫苏 CQDs 检测  $\text{Ag}^+$  示意图<sup>[41]</sup>; (d)N,S-CDs-Sop 用于检测阿莫西林示意图<sup>[44]</sup>。

Fig.2 Application of pharmaceutical CDs in fluorescent probes. (a) Schematic illustration of FNCDs for detecting  $\text{Cu}^{2+}$ <sup>[39]</sup>. (b) Schematic illustration of CDs derived from *Phyllanthus acidus* for  $\text{Fe}^{3+}$  detection<sup>[40]</sup>. (c) Schematic illustration of *Purple Perilla* derived CQDs for detecting  $\text{Ag}^+$ <sup>[41]</sup>. (d) Schematic illustration of N,S-CDs-Sop is used to detect amoxicillin<sup>[44]</sup>.

依赖性,因此在不同激发波长的激发下,在细胞质中能观察到多色荧光<sup>[45]</sup>。Annisa 等合成以穿心莲为碳源的蓝色荧光碳点,其中氮原子的原位表面功能化进一步优化了药物碳点在细胞质中成像<sup>[46]</sup>。Song 等利用水热法制备了亚麻籽为前驱体的绿色荧光发射的碳点,在 pH 值为 5-9 范围内保持较高稳定性并且具有良好的抗光漂白性,碳点主要集中分布在人乳腺癌细胞(MCF-7)的细胞质,但是不能进入细胞核内部(图 3(a))<sup>[47]</sup>。所以特异性靶向细胞核和细胞器成像还需要进一步探索,为此 Cilingir 等采用微波法合成二甲双胍衍生的碳点(Met-CDs),既能靶向高级胶质母细胞瘤细胞(SJGBM2)的线粒体,又能穿过血脑屏障(图 3(b))<sup>[48]</sup>。Pandey 等合成药用植物丁香芽碳点(CCDs)靶向在人骨肉瘤细胞(MG-63)核仁并积累,在酸性和中性的环境下保持良好的光稳定性,在不使用其他修饰剂的情况下仍具备抗氧化活性(图 3(c))<sup>[49]</sup>。

虽然大多数蓝绿色荧光的药物 CPDs 取得了一定的成果,但是由于其自发荧光和光散射会使得部分生物组织穿透性低并且降低成像效果,为了达到更深的穿透率以及不产生额外的副作用,开发长波长的红光或近红外光发射的药物 CPDs 成为一项挑战<sup>[50-51]</sup>。我们课题组采用溶剂热法以红豆杉树叶为前驱体的制备出半峰宽为 20 nm 的深红光 CPDs,在 660 nm 的近红光

光激发下荧光量子产率为 31%,其中单个光致发光中心被氮杂环和芳香环形成的有效  $\pi$  共轭域控制,在小鼠静脉中注射 CPDs 后 15 分钟后能在小鼠的全身观察到荧光信号,体内循环一天后随粪便排出(图 3(d))<sup>[52]</sup>。Xia 等为提高药物水溶性合成了基于大黄酸的红色荧光发射碳点(RA-CDs),最佳激发和发射波长分别为 580 nm 和 636 nm,不仅能对发炎的结肠进行荧光成像,还可以靶向性治疗溃疡性结肠炎<sup>[53]</sup>。Liu 等通过谷胱甘肽合成发射波长为 683 nm 的红色荧光碳点(C-dots),在 800 W 的 LED 灯照射下 2 小时后,C-dots 的荧光强度仍保留 75%,通过生物成像发现 C-dots 可以经血液循环分布到身体的各个部位,集中靶向急性肺损伤小鼠肺部的炎症部位<sup>[54]</sup>。Liu 等通过溶剂热法合成以桑叶为前驱体的碳点(R-CDs),具有高生物相容性、高荧光量子产率、窄半峰宽等特性,将喷洒 R-CDs 的桑叶饲喂家蚕即可肉眼观察到红色荧光(图 3(e))<sup>[55]</sup>。Jiang 等通过微波法合成中性红和左氧氟沙星共聚的亮红色荧光的碳点(M-CDs),保留了左氧氟沙星的部分结构,有效地识别结合 RNA,只需 5 秒就能在人肝癌细胞(HepG2)迅速内化,并且同时在细胞质和核仁内成像,实验证明 M-CDs 对 RNA 具有选择性,能够靶向标记核糖体和核仁等 RNA 相关区域<sup>[56]</sup>。

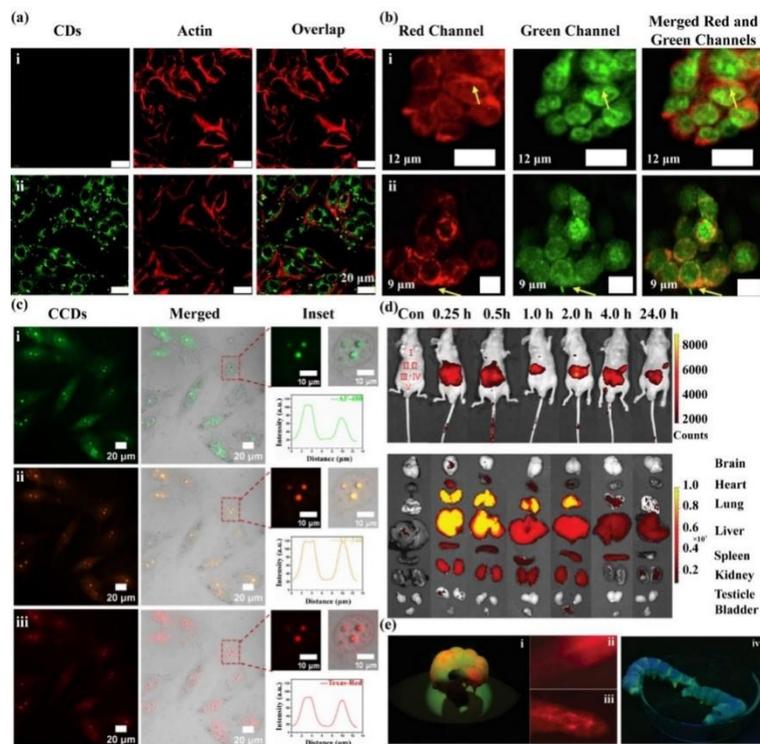


图3 药物碳点在生物成像的应用。(a)(i)对照组和(ii)亚麻籽衍生碳点与MCF-7细胞共孵育24小时的共聚焦荧光图像<sup>[47]</sup>; (b)Met-CDs和线粒体绿色荧光探针(Mitotracker)与SJGBM2细胞共孵育1小时(i)和24小时(ii)的共聚焦荧光图像<sup>[48]</sup>; (c)CCDs在MG-63细胞核仁区域积累的多色活细胞成像照片,分别呈现绿色(i)、橙色(ii)、红色荧光(iii)<sup>[49]</sup>; (d)通过不同时间静脉注射CPDs的裸鼠和器官成像<sup>[52]</sup>; (e)R-CDs在蚕的全身(i)、头部(ii)、胸部(iii)和对照组的生物成像照片(iv)<sup>[55]</sup>。

Fig.3 Application of pharmaceutical CDs in bioimaging. Confocal fluorescence images of (a)(i)control group and (ii) linseed derived CDs incubated with MCF-7 cells for 24 h<sup>[47]</sup>. (b)Confocal fluorescence images of Met-CDs and Mitotracker co-incubated with SJGBM2 cells for 1 h(i) and 24 h(ii)<sup>[48]</sup>. (c) Multicolor live cell images of CCDs accumulation in the nucleolar region of MG-63 cells, which show green (i), orange (ii) and red fluorescence (iii) respectively.<sup>[49]</sup>. (d) Imaging of nude mice and organs by intravenous injection of CPDs at different times<sup>[52]</sup>. (e) R-CDs bioimaging photographs of the whole body (i), head (ii), chest (iii) and control group of the silkworm (iv)<sup>[55]</sup>.

### 4.3 药物碳点在治疗方向的应用

#### 4.3.1 口腔应用

口腔疾病作为世界上最普遍的疾病之一,严重影响患者的健康和经济生活,主要的临床症状为龋齿、牙周病、牙齿脱落和口腔癌<sup>[57]</sup>。其中牙周病最轻微的表现形式是牙龈炎,随着炎症深入牙周组织造成结缔组织与骨骼失去支撑的症状称为牙周炎<sup>[57-58]</sup>,作为世界第六大公共卫生问题,严重的牙周炎影响了全球11.2%的成年人口<sup>[59-61]</sup>,主要表现为牙龈出血、牙槽骨吸收、咀嚼受损、牙齿松动、最终导致牙齿脱落<sup>[57-62]</sup>。然而部分牙周治疗药物由于不良的稳定性、溶解性差以及产生耐药性等问题影响临床效果<sup>[63]</sup>,因此寻找一种有效的治疗牙周炎的方法迫在眉睫。

牙周炎主要是由于细菌感染和牙周菌群失调

造成的<sup>[59]</sup>,常见病原体为牙龈卟啉单胞菌(*P. gingivalis*)、福赛斯坦纳菌和齿垢密螺旋体<sup>[58]</sup>。为了避免抗生素药物产生细菌耐药性,Wang等尝试采用微波法以奥硝唑为前驱体合成的碳点作为选择性抑菌药物,将不同相对分子量的碳点对比发现,较小分子量的碳点对*P. gingivalis*具有明显地抗菌效果,而对于变形链球菌却无明显抗菌作用<sup>[64]</sup>。因为大多数抗生素药物不能完全根除口腔中的细菌生物膜,Liang等进一步开发了替硝唑碳量子点(TCDs),选择性抑制*P. gingivalis*,与药物前驱体相比,TCDs还能通过渗透到生物膜来抑制细菌的生长,有效改善*P. gingivalis*在牙齿表面的粘附性,为治疗牙周炎提供具有前途的新方法(图4(a))<sup>[65]</sup>。

牙周炎的炎症反应还与氧化应激的增加和抗

氧化能力受损有关<sup>[66]</sup>。慢性牙周炎产生过量的活性氧(ROS)破坏细胞中的生物大分子,干扰细胞生长和周期,损伤牙周组织<sup>[59]</sup>,因此清除ROS成为治疗牙周炎的关键之一。例如,N-乙酰半胱氨酸(NAC)具有药代动力学瓶颈,在牙周疾病的临床应用受限。Liu等通过溶剂热合成基于NAC衍生的碳化聚合物点(NAC-CPDs),因其存在丰富的含硫、含氧官能团提高了药物的抗氧化性和生物相容性,降低牙周组织氧化损伤、炎症反应和牙槽骨吸收、在牙周炎治疗方面具有巨大发展和潜力(图4(b))<sup>[67]</sup>。由于褪黑素溶解度低、生物相容性低等问题影响其在临床的应用,Xin等制备出褪黑素为唯一前驱体的碳点(MT-CDs),MT-CDs不但提

高了药物的水溶性,并且相较于褪黑素表现出更优异的抗氧化作用和抗炎能力。研究发现MT-CDs不仅能清除ROS用于维持线粒体稳态,还能抑制牙槽骨吸收和破骨细胞活化,有助于小鼠胚胎成骨细胞前体细胞(MC3T3-E1)的成骨分化和受损组织再生,减轻牙周炎症状(图4(c))<sup>[68]</sup>。除牙周炎外,持续性牙髓感染也是极为常见的口腔疾病,常引起根尖周炎和矿物质流失<sup>[69]</sup>。Tang等人设计从褐藻提取出的岩藻多糖合成了带负电荷的碳点(FDCDs),通过诱导ROS的产生改变细菌通透性,抑制根管和牙本质中粪肠球菌的生长和生物膜的形成,为治疗持续性牙髓感染、抑制细菌提供一种新策略(图4(d))<sup>[70]</sup>。

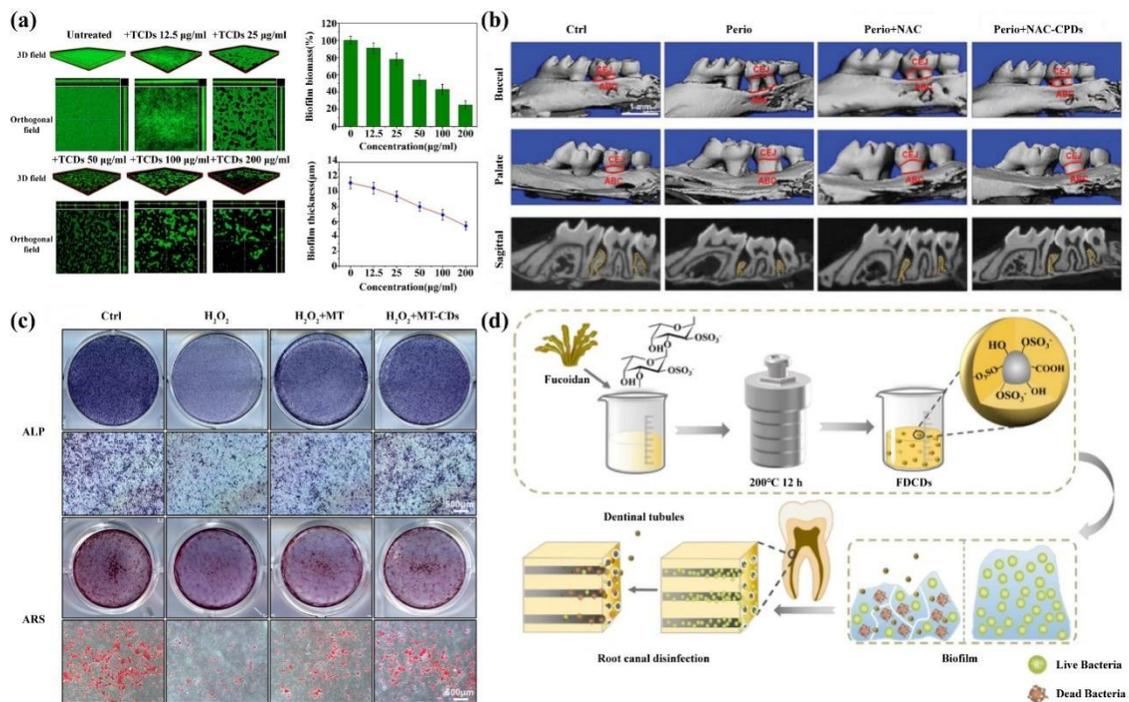


图4 药物碳点在口腔疾病中的应用。(a)TCDs显著地抑制*P. gingivalis*生物膜的形成<sup>[65]</sup>;(b)NAC-CPDs相较于前驱体更好的抑制牙槽骨吸收<sup>[67]</sup>;(c)MT-CDs与前驱体相比更有利于MC3T3-E1细胞的成骨分化<sup>[68]</sup>;(d)FDCDs治疗持续性牙髓感染的示意图<sup>[70]</sup>。

Fig.4 Application of pharmaceutical CDs in oral disease. (a) TCDs significantly inhibited the formation of *P. gingivalis* biofilm<sup>[65]</sup>. (b) NAC-CPDs inhibited alveolar bone resorption better than NAC<sup>[67]</sup>. (c) MT-CDs were more favorable to osteogenic differentiation of MC3T3-E1 cells than its precursor<sup>[68]</sup>. (d) Schematic illustration of FDCDs for the treatment of persistent endodontic infections<sup>[70]</sup>.

#### 4.3.2 抗菌作用

药物CPDs因其优异的生物相容性、特异性识别细菌、降低细菌耐药性、可控的表面电荷等性能在抗菌治疗方面发挥出卓越的潜力。目前多重耐药菌的出现使得部分抗菌药物受到应用限制,这些细菌通常在同时使用三种及以上抗菌药物过程中依然存在耐药性<sup>[71]</sup>,因此Wang等将天然抗菌植

物大蒜作为药物合成碳点,在水热反应过程中保留了大蒜汁中的基团,而抗菌能力及最低抑菌浓度的检测均优于前驱体,碳点通过静电相互作用破坏耐药菌的细胞膜和细胞壁,有效地抑制了耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和多重耐药鼠伤寒沙门氏菌的生长及其生物膜的形成<sup>[72]</sup>。Wu等通过水热法合成左氧氟沙星碳点(LCDs),LCDs

保留了药物的活性基团使药物的抗菌活性和生物相容性增强,研究发现左氧氟沙星从10代后培养金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)和16代后培养大肠杆菌(*E. coli*)时最小抑菌浓度(MIC)增加,而LCDs的MIC在38代内无明显变化,有力地证明了LCDs可以改变前驱体的细菌耐药性(图5(a))<sup>[73]</sup>。抗菌过程中产生过量的ROS积累会增加治疗难度,因此He等以芹菜为唯一碳源合成了双重功能的碳点(CE-CDs),在酸性环境和光激活条件下具有选择性抗菌作用,而在生理pH值下抑制ROS的水平发挥出抗氧化能力,从而可以根据微环境的pH值智能地响应切换治疗应用(图5(b))<sup>[74]</sup>。

细菌的积累不仅是加剧炎症反应的诱因,也是大多数疾病产生的主要因素。例如脓毒症是一种由微生物感染引起高死亡率和隐匿性强

的全身炎症反应,Lin等通过热解法合成姜黄素碳化聚合物点(CCM-CPDs)治疗脓毒症,药物在脱水、聚合、交联、碳化过程中保留了前驱体的药效官能团,并发现CCM-CPDs具有抗凝能力、抑制MRSA活性(图5(c))以及抗氧化和抗炎作用,当CCM-CPDs治疗MRSA诱导的脓毒症模型组中的小鼠无死亡情况,然而药物组死亡率高达100%<sup>[75]</sup>,为治疗脓毒症提供了一种新型有效的方案。Chen等合成了基于谷胱甘肽的碳点(SP-CDs)穿透角膜屏障治疗真菌性角膜炎,与带负电的碳点(SN-CDs)相比具有更强的抗菌效果(图5(d)),SP-CDs使得ROS的产生、加剧了氧化应激从而导致真菌死亡,与临床使用的抗真菌药物伏立康唑相比展现出更好的治疗作用,并且对角膜无明显损伤,同时具有出色的生物安全性<sup>[76]</sup>。

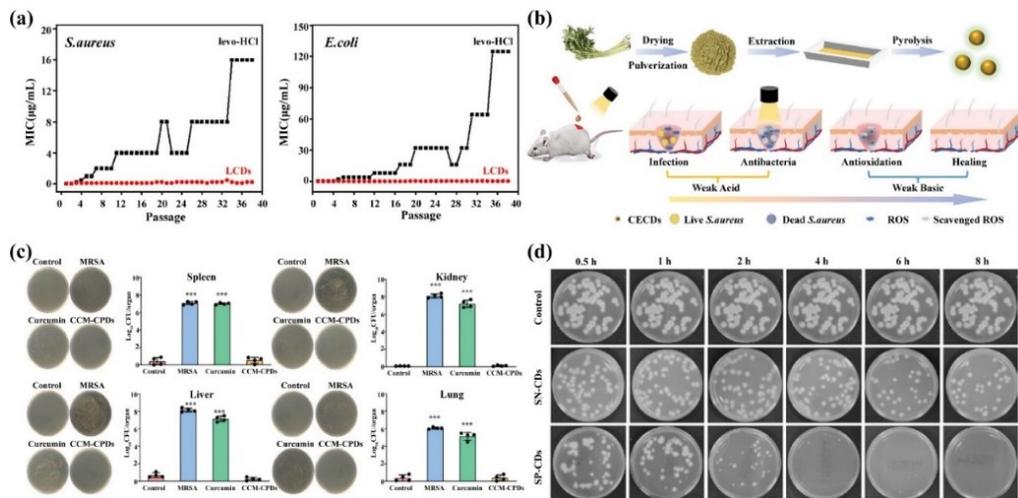


图5 药物碳点在抗菌方面的应用。(a)LCDs有效抑制了细菌对抗生素产生的耐药性<sup>[73]</sup>;(b)CECDs根据微环境的pH值智能地响应切换治疗应用<sup>[74]</sup>;(c)CCM-CPDs在MRSA诱导的细菌性败血症模型中的抗MRSA活性优于前驱体<sup>[75]</sup>;(d)相同条件下SP-CDs的抑制真菌能力高于SN-CDs<sup>[76]</sup>。

Fig.5 Application of pharmaceutical CDs in antibacterial.(a)LCDs effectively combated antibiotic resistance in bacteria<sup>[73]</sup>.(b) CECDs intelligently responds to switching treatment applications based on the pH of the microenvironment<sup>[74]</sup>.(c)The anti-MRSA activity of CCM-CPDs in MRSA-induced bacterial sepsis model were better than the precursor<sup>[75]</sup>.(d)SP-CDs had higher fungal inhibition ability than SN-CDs under the same conditions<sup>[76]</sup>.

#### 4.3.3 抗氧化作用

氧化应激是指ROS的累积导致氧化作用与抗氧化作用之间存在的失衡状态<sup>[77-78]</sup>,也是诱导疾病和衰老产生的原因,其中ROS由羟基自由基、 $H_2O_2$ 、超氧阴离子、单线态氧等组成,当生物体内存在过量的ROS时会使生物分子与细胞组织氧化损伤,进一步恶化伤口组织逐渐转化形成慢性炎症性疾病<sup>[79]</sup>,目前药物小分子表现出显著的抗氧化效果,但是在临床试验上结果不尽人意<sup>[77]</sup>,

为了更好的清除过量的ROS,药物CPDs作为一种全新的纳米材料为抗氧化作用提供了新的方向。

Li等采用水热法合成一系列不同温度的丹参碳点,作者认为丹参不仅作为前驱体参加反应,在碳化过程中保留了药物的官能团,还成功修饰碳点表面功能分子,在抗氧化能力上优于常见抗氧化剂抗坏血酸(图6(a))<sup>[80]</sup>。动态清除ROS正逐渐成为治疗慢性炎症的关键,因此Nie等合成一系列中草药(金银花、蒲公英、红豆杉)碳点仅能清除

对机体产生毒性的自由基,而不影响参与细胞生理过程必要的 ROS,保证在治疗慢性炎症的同时不改变正常的细胞水平,提供了一种高效精准治疗慢性炎症疾病的方案(图 6(b))<sup>[81]</sup>。

非酒精性脂肪性肝病(MAFLD)与氧化应激息息相关,患病率正逐年增加,而目前有关于治疗 MAFLD 的药物尚未得到批准许可<sup>[82]</sup>,因此 Cai 等合成了二甲双胍和茶多酚共聚且具有核壳结构的碳点(MT-CDs),作者认为碳核结构来自茶多酚衍生的芳香结构域,壳层结构是二甲双胍中保留的酚羟基和胍基基团组成的,MT-CDs 通过降低 ROS 水平用于改善氧化应激损伤,加速了脂质的代谢用于治疗 MAFLD(图 6(c))<sup>[83]</sup>。ROS 的过度积累导致髓核细胞的衰老是引发机体产生椎间盘退化(IVDD)的诱因,Wu 等采用水热法合成基于 NAC 的碳点(NAC-CDs),相较于药物具有更高的抗氧化能力和生物相容性,在 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的氧化应激下,NAC-CDs 通过降低

ROS 水平抑制髓核细胞的衰老和死亡,体内实验进一步表明 NAC-CDs 具有逆转 IVDD 进展的能力(图 6(d))<sup>[84]</sup>。Bu 等也为了治疗 IVDD 开发出基于谷胱甘肽的碳点(GSH-CDs),体内外实验中均具有优异的抗氧化酶活性并且提高了髓核细胞存活率,为治疗 IVDD 打开了新的思路<sup>[85]</sup>。Chen 等采用一步溶剂热法制备出谷胱甘肽衍生的深红光发射的碳点,然后将碳点与磷脂酰丝氨酸特异性肽 CLIKKPF 偶联结合,发现功能化的碳点纳米酶能靶向动脉粥样硬化(AS)斑块,具有良好的抗氧化活性,抑制 AS 斑块中泡沫细胞的形成,实时监测 AS 的病理进展,成为有效预防和治疗 AS 的可行性策略<sup>[86]</sup>。Wang 等通过水热法合成柠檬酸和谷胱甘肽为前驱体的碳点,与三重功能化的人血清白蛋白(HSA-BFP)共轭形成纳米复合材料,有效抑制了淀粉样 β 蛋白的聚集和清除 AD 过程中产生的过量 ROS,提供了一项治疗 AD 的解决办法<sup>[87]</sup>。

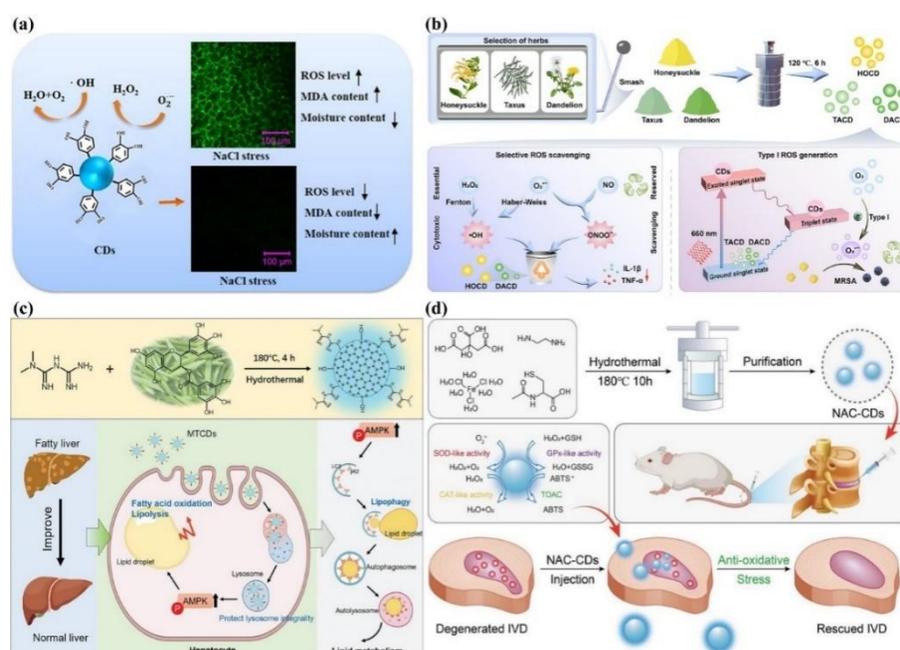


图 6 药物碳点在抗氧化方面的应用。(a)丹参衍生碳点有效清除过量的 ROS 示意图<sup>[80]</sup>; (b)三种草药碳点动态调节 ROS 水平用于抗炎和抗菌治疗<sup>[81]</sup>; (c)MT-CDs 的合成和治疗 MAFLD 潜在机制示意图<sup>[83]</sup>; (d)具有抗氧化能力的 NAC-CDs 应用于治疗 IVDD<sup>[84]</sup>。

Fig.6 Application of pharmaceutical CDs in antioxidant. (a) Schematic illustration of efficient removal of excess ROS by *Salvia Miltiorrhiza* derived CDs<sup>[80]</sup>. (b) Three herbal CDs dynamically modulated ROS levels for anti-inflammatory and antibacterial therapy<sup>[81]</sup>. (c) Schematic illustration of the synthesis and potential mechanism of MT-CDs in the treatment of MAFLD<sup>[83]</sup>. (d) NAC-CDs with antioxidant capacity were used in the treatment of IVDD<sup>[84]</sup>.

#### 4.3.4 抗病毒作用

全球每年近百万人死于病毒感染,对人类的健康生活产生巨大的影响<sup>[88]</sup>,例如由严重急性呼

吸综合征冠状病毒 2(SARS-CoV-2)引起的 2019 冠状病毒病(COVID-19)造成大规模传播感染和死亡,随着病毒的抗耐药性、高传染性以及突变能

力等因素的影响,寻找一种针对病毒的有效疫苗并联合抗病毒药物对症治疗成为关键,然而小分子药物存在特异性差、临床应用中产生毒性和副作用、病毒产生耐药性等问题<sup>[50,89-90]</sup>,因此开发一种同时具备低细胞毒性、高选择性、广谱抗病毒活性、副作用少和克服耐药性等特征的药物成为挑战。Lin 等采用热解法分别合成以橙皮素和橙皮苷为前驱体的碳化聚合物点(Hsp-CPDs、Hsd-CPDs),经过脱水、交联、聚合、碳化过程后 CPDs 保

留了大部分药效官能团,表面存在热解药物时产生的聚合物外壳,碳核则为类石墨烯结构,体外实验发现 Hsd-CPDs 比 Hsp-CPDs 更有效地清除肠道病毒 A71(EV-A71)产生的 ROS,使得感染 EV-A71 的小鼠存活率增加且不产生不良反应(图 7(a))<sup>[91]</sup>。Lin 等也开发出姜黄素衍生的碳量子点(Cur-CQDs)应用于治疗肠道病毒 71 型(EV71)感染,与大多数天然化合物相比具有较高的抗病毒作用(图 7(b))<sup>[92]</sup>。

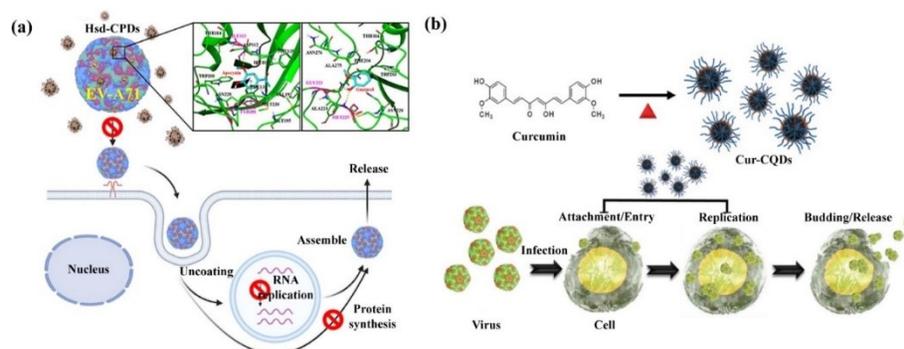


图 7 药物碳点在抗病毒方面的应用。(a)Hsd-CPDs 抑制 EV-A71 病毒活性的机制示意图<sup>[91]</sup>; (b)CCM-CDs 的合成和抗病毒应用示意图<sup>[92]</sup>。

Fig.7 Application of pharmaceutical CDs in antiviral. (a)Schematic illustration of the mechanism of Hsd-CPDs inhibiting EV-A71 virus activity<sup>[91]</sup>. (b)Schematic illustration of synthesis and antiviral application of CCM-CDs<sup>[92]</sup>

猪繁殖与呼吸综合征病毒(PRRSV)是一种针对全球养猪业的主要病原体,即使接种了改良的活疫苗仍存在较高的死亡率和发病率<sup>[93]</sup>,Tong 等采用水热法制备出具有显著抗病毒能力的甘草酸碳点(Gly-CDs),其保留了前驱体的部分官能团,降低了药物的细胞毒性和副作用的产生。Gly-CDs 通过靶向病毒侵袭和复制、调节细胞中干扰素的产生以及减少病毒产生的 ROS 抑制 PRRSV 增殖(约 5 个数量级)。不仅如此,Gly-CDs 对于其他病毒如伪狂犬病病毒(PRV)、猪流行性腹泻病毒(PEDA)均具有抑制作用,为抗病毒药物研究领域提供了新的方向<sup>[94]</sup>。Liu 等为了抑制 PRV 增殖合成了大麦嫩叶粉的碳点,通过诱导干扰素刺激基因的 mRNA 表达水平,激活细胞的抗病毒活性<sup>[95]</sup>。Du 等制备基于姜黄素的碳点(CCM-CDs)改变了病毒的蛋白质结构、触发固有免疫应答用于抑制 PEDA 感染<sup>[96]</sup>。Zhang 等合成咖啡酸为前驱体的碳点(CA-CDs),咖啡酸只能抑制动物病毒活性,而 CA-CDs 同时具备抗噬菌体和抗菌能力,因此 CA-CDs 在药物的基础上扩大了应用范围<sup>[97]</sup>。

#### 4.3.5 癌症治疗

由于独特的结构与发光特性使得药物 CPDs 在光动力治疗(PDT)、光热治疗(PTT)和协同治疗变得越来越有发展潜力。例如 Yang 等通过溶剂热合成基于茶多酚的碳点(T-CDs),表现出蓝色和红色双重荧光发射,其表面保留了药物的多酚基团,在 LED 照射下促进羟基自由基的产生从而对小鼠乳腺癌细胞(4T1)产生毒性,但是与正常细胞培养时无不良反应,具有良好的生物相容性和 PDT 治疗能力(图 8(a))<sup>[98]</sup>。通过一步水热法, Kim 等制备出山茶花碳点,在 808 nm 激光照射下光热转换效率为 55.4%,诱导人结肠癌细胞(HT-29)死亡的同时不会影响周围的组织(图 8(b))<sup>[99]</sup>。Jia 等采用溶剂法制备了竹红菌碳点,在 635 nm 激光照射下产生单线态氧并将光能转化为热量杀死人宫颈癌细胞(Hela),协同 PDT 和 PTT 治疗的肿瘤被完全抑制,且在两周后不复发,相比于单一的 PTT 更有效的治疗癌症(图 8(c))<sup>[100]</sup>。

结直肠癌是全球第三大被确诊的癌症,在发展中国家的患病率不断上升,其化疗治疗的药物常为铂类药物和过渡金属基纳米药物等,但是随

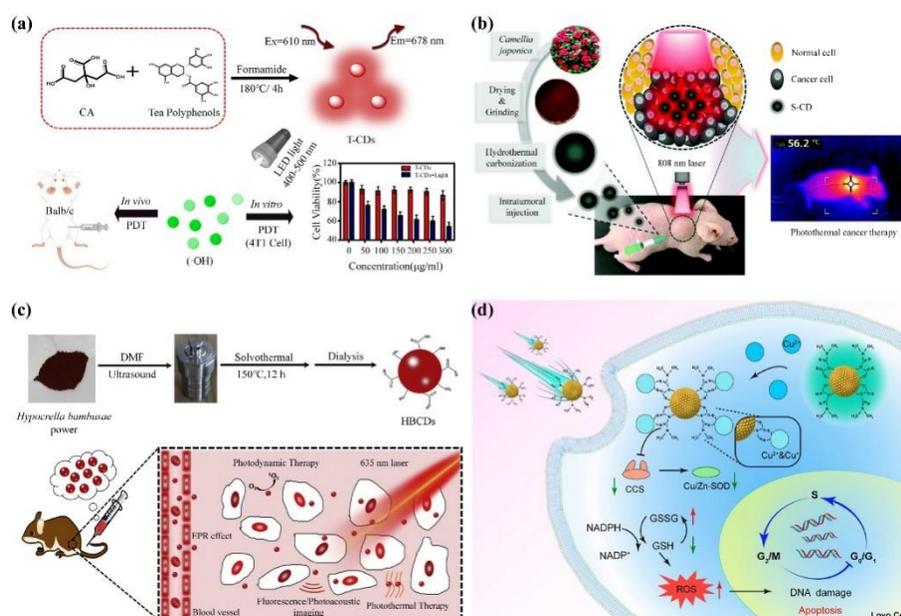


图8 药物碳点在抗癌方面应用。(a)T-CDs通过 PDT 治疗抑制 4T1 细胞增殖示意图<sup>[98]</sup>; (b)山茶花衍生碳点具有高效的 PTT 治疗能力<sup>[99]</sup>; (c)竹红菌碳点 PDT 和 PTT 协同治疗示意图<sup>[100]</sup>; (d)MFCDs 治疗结肠直肠癌示意图<sup>[101]</sup>。

Fig.8 Application of pharmaceutical CDs in anticancer. (a) Schematic illustration of T-CDs inhibiting 4T1 cell proliferation by PDT therapy<sup>[98]</sup>. (b) *Camellia japonica* derived CDs have high PTT therapeutic ability<sup>[99]</sup>. (c) Schematic illustration of *Hypocrella bambusae* derived CDs PDT and PTT synergistic therapy<sup>[100]</sup>. (d) Schematic illustration of MFCDs in the treatment of colorectal cancer<sup>[101]</sup>.

着时间的变化潜在的毒性问题也成为了一种挑战<sup>[102]</sup>。Yu 等分别制备由二甲双胍(MFCDs)、膦酸胍、二甲基胍的碳点,从前驱体的各官能团(双胍基、胍基、甲基)对比讨论哪种官能团起决定性作用,最后发现 MFCDs 能整合  $\text{Cu}^{2+}$  促使人结肠癌细胞(Lovo)

凋亡并降低抗氧化能力,从而发挥抗肿瘤作用(图 8(d))<sup>[101]</sup>。而 Wang 等为了解决药效团杂交的不足,合成基于柳氮磺吡啶的高稳定性的碳点(SCACDs),其中药物的药效成分占比约 10.6%,并且在处理小鼠黑色素瘤细胞(B16F10)时相比于前驱体显示出更好的细胞杀伤活性,在超声波激活时的 SCACDs 具备高效地治疗黑色素瘤水平和生物相容性<sup>[103]</sup>。

## 5 总结及展望

药物碳点作为一种同时具有药物属性和碳点材料特性的新兴基元材料,通过化学合成药物、生物物质和天然合成药物采用“自下而上”的合成方法保留了药物的药效基团,一定程度上可以维持和提高药物药效,降低对机体产生的细胞毒性和副作用,亲水基团的引入使得药物碳点增强了药物的生物相容性,在生物医用领域如口腔疾病、抗菌

作用、抗氧化作用、抗病毒作用、癌症治疗等方面做出了许多贡献,并且药物碳点处在纳米尺寸范围内可以跨越血脑屏障,能实时检测药物前驱体未能到达的脑部病变部位,药物碳点为预防和治疗疾病产生的难题提供了新的解决思路和办法。尽管药物碳点取得许多重大的突破,但是我们认为将药物碳点投入到临床应用中还有一些待解决的问题,首先应该摸索临床前的药理研究,如药效学、药理学、毒理学以及药动学的分析,随后进行临床药理的探索,那么首先我们必须确定药物碳点的结构,以及在每次合成时能否保证重复性一致的问题,确保每次合成的碳点均具有相同的药物成分、药物活性以及治疗效果。在此基础上,我们要考虑哪种结构的药物能作为药物碳点的前驱体,并且对药物碳点的普适性进行分析与研究,确定药效基团的保留以及合成了哪些新的化学键,例如我们从一类具有相似结构和功能的药物进行分析,讨论这一系列药物的可行性。随后我们发现为了减少有机溶剂引发机体产生过敏和不良反应,制备水溶性近红外荧光发射的药物碳点是一项挑战,此类药物碳点既具备靶向治疗疾病的能力,又能构建肿瘤病变和早期危险疾病预测的可视化纳米平台。我们相信药物碳点是一种具有深

远潜在价值的纳米药物,拥有解决药物自身问题的能力,希望在不久的将来能在临床治疗上逐步的应用。

本文(补充文件及)专家审稿意见和作者回复内容下载地址:<http://ejl.lightpublishing.cn/thesis-Details#10.37188/CJL.20240333>

### 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, MENG Q N, WANG L, *et al.* Highly photoluminescent carbon dots for multicolor patterning, sensors, and bio-imaging [J]. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2013,52(14):3953-3957.
- [ 4 ] LIU J J, LI R, YANG B. Carbon dots: a new type of carbon-based nanomaterial with wide applications [J]. *ACS Cent. Sci.*, 2020,6(12):2179-2195.
- [ 5 ] TIAN P, TANG L, TENG K S, *et al.* Graphene quantum dots from chemistry to applications [J]. *Mater. Today Chem.*, 2018,10:221-258.
- [ 6 ] TAO S Y, FENG T L, ZHENG C Y, *et al.* Carbonized polymer dots: a brand new perspective to recognize luminescent carbon-based nanomaterials [J]. *J. Phys. Chem. Lett.*, 2019,10(17):5182-5188.
- [ 7 ] YANG S W, LI Y Q, CHEN L F, *et al.* Fabrication of carbon-based quantum dots via a “bottom-up” approach: Topology, chirality, and free radical processes in “building blocks” [J]. *Small*, 2023,19(31):2205957.
- [ 8 ] 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.
- [ 9 ] BARBOSA J S, ALMEIDA PAZ F A, BRAGA S S. Bisphosphonates, old friends of bones and new trends in clinics [J]. *J. Med. Chem.*, 2021,64(3):1260-1282.
- [ 10 ] PANAGIOTAKOU A, YAVROPOULOU M, NASIRI-ANSARI N, *et al.* Extra-skeletal effects of bisphosphonates [J]. *Metabolism*, 2020,110:154264.
- [ 11 ] YAROM N, SHAPIRO C L, PETERSON D E, *et al.* Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline [J]. *J. Clin. Oncol.*, 2019,37(25):2270-2290.
- [ 12 ] XU W X, ZHANG Y C, HUANG X W, *et al.* Alendronate carbon dots targeting bone immune microenvironment for the treatment of osteoporosis [J]. *Chem. Eng. J.*, 2024,494:152209.
- [ 13 ] IRVINE J, AFROSE A, ISLAM N. Formulation and delivery strategies of ibuprofen: challenges and opportunities [J]. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2018,44(2):173-183.
- [ 14 ] QU Z, LIU L P, SUN T D, *et al.* Synthesis of bifunctional carbon quantum dots for bioimaging and anti-inflammation [J]. *Nanotechnology*, 2020,31(17):175102.
- [ 15 ] LIU Y, ZHANG L L, CAI H J, *et al.* Biomass-derived carbon dots with pharmacological activity for biomedicine: recent advances and future perspectives [J]. *Sci. Bull.*, 2024,69(19):3127-3149.
- [ 16 ] MENG W X, BAI X, WANG B Y, *et al.* Biomass-derived carbon dots and their applications [J]. *Energy Environ. Mater.*, 2019,2(3):172-192.
- [ 17 ] WU J, ZHANG M, CHENG J, *et al.* Effect of *Lonicerae japonicae* Flos Carbonisata-derived carbon dots on rat models of fever and hypothermia induced by lipopolysaccharide [J]. *Int. J. Nanomed.*, 2020,15:4139-4149.
- [ 18 ] KONG C H, WANG K D, SUN L, *et al.* Novel carbon dots derived from *Moutan Cortex* significantly improve the solubility and bioavailability of mangiferin [J]. *Int. J. Nanomed.*, 2024,19:3611-3622.
- [ 19 ] ZHAO Y, ZHANG Y, LIU X M, *et al.* Novel carbon quantum dots from egg yolk oil and their haemostatic effects [J]. *Sci. Rep.*, 2017,7(1):4452.
- [ 20 ] VIBHUTE A, PATIL T, MALAVEKAR D, *et al.* Green synthesis of fluorescent carbon dots from *Annona squamosa* leaves: optical and structural properties with bactericidal, anti-inflammatory, anti-angiogenesis applications [J]. *J. Fluoresc.*, 2023,33(4):1619-1629.
- [ 21 ] CHEN P Y, SHIH T H, CHANG K C, *et al.* Potential of galled leaves of Goji (*Lycium chinense*) as functional food [J].

- BMC Nutr.* , 2020,6(1):26.
- [ 22 ] GUO Z Y, WANG Z L, LIU Y G, *et al.* Carbon dots from *Lycium barbarum* attenuate radiation-induced bone injury by inhibiting senescence via METTL3/Clip3 in an m<sup>6</sup>A-dependent manner [J]. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2023, 15(17): 20726-20741.
- [ 23 ] TANG S, WANG M M, PENG Y H, *et al.* *Armeniacae semen amarum*: a review on its botany, phytochemistry, pharmacology, clinical application, toxicology and pharmacokinetics [J]. *Front. Pharmacol.* , 2024, 15: 1290888.
- [ 24 ] ZHAO Y S, ZHANG Y, KONG H, *et al.* Protective effects of carbon dots derived from *Armeniacae Semen Amarum* carbonisata against acute lung injury induced by lipopolysaccharides in rats [J]. *Int. J. Nanomed.* , 2022, 17: 1-14.
- [ 25 ] LI Z X, DONG Y C, LI X Y, *et al.* Detection of sulphur(II) of carbon dots synthesized from *Gardenia residue* [J]. *Anal. Methods*, 2024, 16(26): 4409-4414.
- [ 26 ] ZHANG L L, LUO W K, CHEN Y, *et al.* Green synthesis of boron-doped carbon dots from Chinese herbal residues for Fe<sup>3+</sup> sensing, anti-counterfeiting, and photodegradation applications [J]. *J. Cleaner Prod.* , 2023, 422: 138577.
- [ 27 ] KANDEMIR K, TOMAS M, MCCLEMENTS D J, *et al.* Recent advances on the improvement of quercetin bioavailability [J]. *Trends Food Sci. Technol.* , 2022, 119: 192-200.
- [ 28 ] WEI Z T, DONG X Y, SUN Y. Quercetin-derived red emission carbon dots: a multifunctional theranostic nano-agent against Alzheimer's  $\beta$ -amyloid fibrillogenesis [J]. *Colloids Surf., B*, 2024, 238: 113907.
- [ 29 ] CHIMENTO A, DE AMICIS F, SIRIANNI R, *et al.* Progress to improve oral bioavailability and beneficial effects of resveratrol [J]. *Int. J. Mol. Sci.* , 2019, 20(6): 1381.
- [ 30 ] CHENG H Y, ZHAO Y F, WANG Y, *et al.* The potential of novel synthesized carbon dots derived resveratrol using one-pot green method in accelerating in vivo wound healing [J]. *Int. J. Nanomed.* , 2023, 18: 6813-6828.
- [ 31 ] SALEHI B, STOJANOVIĆ-RADIĆ Z, MATEJIĆ J, *et al.* The therapeutic potential of curcumin: a review of clinical trials [J]. *Eur. J. Med. Chem.* , 2019, 163: 527-545.
- [ 32 ] LU F, MA Y R, WANG H B, *et al.* Water-soluble carbon dots derived from curcumin and citric acid with enhanced broad-spectrum antibacterial and antibiofilm activity [J]. *Mater. Today Commun.* , 2021, 26: 102000.
- [ 33 ] YANG X Y, TANG X L, JIA G Y, *et al.* Multifunctional carbon quantum dots: iron clearance and antioxidation for neuroprotection in intracerebral hemorrhage mice [J]. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2023, 15(49): 56820-56833.
- [ 34 ] LIU J J, LU S Y, TANG Q L, *et al.* One-step hydrothermal synthesis of photoluminescent carbon nanodots with selective antibacterial activity against *Porphyromonas gingivalis* [J]. *Nanoscale*, 2017, 9(21): 7135-7142.
- [ 35 ] KUANG Y L, SONG M W, ZHOU X C, *et al.* Cefminox sodium carbon nanodots for treatment and bacterial detection of bloodstream infection [J]. *Chem. Eng. J.* , 2023, 470: 143988.
- [ 36 ] REN C X, HAO X Q, WANG L, *et al.* Metformin carbon dots for promoting periodontal bone regeneration via activation of ERK/AMPK pathway [J]. *Adv. Healthcare Mater.* , 2021, 10(12): 2100196.
- [ 37 ] JIANG Y N, XIAO L Z, WANG J F, *et al.* Carbon nanodots constructed by ginsenosides and their high inhibitory effect on neuroblastoma [J]. *J. Nanobiotechnol.* , 2023, 21(1): 244.
- [ 38 ] QIAN X H, XU Z C. Fluorescence imaging of metal ions implicated in diseases [J]. *Chem. Soc. Rev.* , 2015, 44(14): 4487-4493.
- [ 39 ] BHAMORE J R, JHA S, PARK T J, *et al.* Fluorescence sensing of Cu<sup>2+</sup> ion and imaging of fungal cell by ultra-small fluorescent carbon dots derived from *Acacia concinna* seeds [J]. *Sens. Actuators, B*, 2018, 277: 47-54.
- [ 40 ] ATCHUDAN R, EDISON T N J I, ASEER K R, *et al.* Highly fluorescent nitrogen-doped carbon dots derived from *Phyllanthus acidus* utilized as a fluorescent probe for label-free selective detection of Fe<sup>3+</sup> ions, live cell imaging and fluorescent ink [J]. *Biosens. Bioelectron.* , 2018, 99: 303-311.
- [ 41 ] ZHAO X Y, LIAO S, WANG L M, *et al.* Facile green and one-pot synthesis of purple perilla derived carbon quantum dot as a fluorescent sensor for silver ion [J]. *Talanta*, 2019, 201: 1-8.
- [ 42 ] LONG R Q, GUO Y, XIE L W, *et al.* White pepper-derived ratiometric carbon dots for highly selective detection and imaging of coenzyme A [J]. *Food Chem.* , 2020, 315: 126171.
- [ 43 ] ENSAFI A A, HGHIGHAT SEFAT S, KAZEMIFARD N, *et al.* A novel one-step and green synthesis of highly fluorescent carbon dots from saffron for cell imaging and sensing of prilocaine [J]. *Sens. Actuators, B*, 2017, 253: 451-460.
- [ 44 ] GUO X R, DONG Y M, CHEN X Y, *et al.* *Sophorajaponica* L. flower mediated carbon dots with nitrogen and sulfur co-

- doped as a sensitive fluorescent probe for amoxicillin detection [J]. *Spectrochim. Acta, Part A*, 2022,282:121703.
- [ 45 ] ZHANG J, YUAN Y, LIANG G L, *et al.* Scale-up synthesis of fragrant nitrogen-doped carbon dots from bee pollens for bioimaging and catalysis [J]. *Adv. Sci.*, 2015,2(4):1500002.
- [ 46 ] ANNISA W D, PERMATASARI F A, ISKANDAR F, *et al.* Functionalized phytochemicals-embedded carbon dots derived from medicinal plant for bioimaging application [J]. *ACS Appl. Bio Mater.*, 2024,7(1):114-123.
- [ 47 ] SONG Y, YAN X, LI Z H, *et al.* Highly photoluminescent carbon dots derived from linseed and their applications in cellular imaging and sensing [J]. *J. Mater. Chem. B*, 2018,6(19):3181-3187.
- [ 48 ] CILINGIR E K, SEVEN E S, ZHOU Y Q, *et al.* Metformin derived carbon dots: highly biocompatible fluorescent nanomaterials as mitochondrial targeting and blood-brain barrier penetrating biomarkers [J]. *J. Colloid Interface Sci.*, 2021,592:485-497.
- [ 49 ] PANDEY A K, NATH T K, DHARA S. Effect of reaction temperatures on optical properties of clove buds derived carbon dots for targeting nucleolus [J]. *J. Ind. Eng. Chem.*, 2024,141:441-455.
- [ 50 ] INNOCENZI P, STAGI L. Carbon-based antiviral nanomaterials: graphene, C-dots, and fullerenes. A perspective [J]. *Chem. Sci.*, 2020,11(26):6606-6622.
- [ 51 ] WANG Z H, SHE M Y, CHEN J, *et al.* Rational modulation strategies to improve bioimaging applications for organic NIR-II fluorophores [J]. *Adv. Opt. Mater.*, 2022,10(2):2101634.
- [ 52 ] LIU J J, GENG Y J, LI D W, *et al.* Deep red emissive carbonized polymer dots with unprecedented narrow full width at half maximum [J]. *Adv. Mater.*, 2020,32(17):1906641.
- [ 53 ] XIA J S, WANG J Y, LIU F Y, *et al.* Red/NIR-I-fluorescence carbon dots based on rhein with active oxygen scavenging and colitis targeting for UC therapeutics [J]. *Adv. Healthcare Mater.*, 2024,13(19):2304674.
- [ 54 ] LIU C, FAN W B, CHENG W X, *et al.* Red emissive carbon dot superoxide dismutase nanozyme for bioimaging and ameliorating acute lung injury [J]. *Adv. Funct. Mater.*, 2023,33(19):2213856.
- [ 55 ] LIU J, KONG T Y, XIONG H M. Mulberry-leaves-derived red-emissive carbon dots for feeding silkworms to produce brightly fluorescent silk [J]. *Adv. Mater.*, 2022,34(16):2200152.
- [ 56 ] JIANG L, CAI H, ZHOU W W, *et al.* RNA-targeting carbon dots for live-cell imaging of granule dynamics [J]. *Adv. Mater.*, 2023,35(21):2210776.
- [ 57 ] PERES M A, MACPHERSON L M D, WEYANT R J, *et al.* Oral diseases: a global public health challenge [J]. *Lancet*, 2019,394(10194):249-260.
- [ 58 ] PIHLSTROM B L, MICHALOWICZ B S, JOHNSON N W. Periodontal diseases [J]. *Lancet*, 2005,366(9499):1809-1820.
- [ 59 ] CHEN E, WANG T Y, TU Y, *et al.* ROS-scavenging biomaterials for periodontitis [J]. *J. Mater. Chem. B*, 2023,11(3):482-499.
- [ 60 ] GENCO R J, SANZ M. Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: an overview [J]. *Periodontol. 2000*, 2020,83(1):7-13.
- [ 61 ] VOS T, BARBER R M, BELL B, *et al.* Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990 - 2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013 [J]. *Lancet*, 2015,386(9995):743-800.
- [ 62 ] KINANE D F, STATHOPOULOU P G, PAPAPANOU P N. Periodontal diseases [J]. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 2017,3(1):17038.
- [ 63 ] LUAN J Y, LI R T, XU W G, *et al.* Functional biomaterials for comprehensive periodontitis therapy [J]. *Acta Pharm. Sin. B*, 2023,13(6):2310-2333.
- [ 64 ] WANG J, WANG Y, ZHANG H, *et al.* A novel fluorescent traceable carbon quantum dots with selective antibacterial activity against *Porphyromonas gingivalis* [J]. *Exp. Biol. Med.*, 2023,248(23):2227-2236.
- [ 65 ] LIANG G F, SHI H, QI Y J, *et al.* Specific anti-biofilm activity of carbon quantum dots by destroying *P. Gingivalis* biofilm related genes [J]. *Int. J. Nanomed.*, 2020,15:5473-5489.
- [ 66 ] WANG Y, ANDRUKHOV O, RAUSCH-FAN X H. Oxidative stress and antioxidant system in periodontitis [J]. *Front. Physiol.*, 2017,8:910.
- [ 67 ] LIU X C, HOU Y B, YANG M X, *et al.* N-acetyl-L-cysteine-derived carbonized polymer dots with ROS scavenging via

- Keap1-Nrf2 pathway regulate alveolar bone homeostasis in periodontitis [J]. *Adv. Healthcare Mater.*, 2023, 12(26): 2300890.
- [ 68 ] XIN X R, LIU J J, LIU X C, *et al.* Melatonin-derived carbon dots with free radical scavenging property for effective periodontitis treatment via the Nrf2/HO-1 pathway [J]. *ACS nano*, 2024, 18(11): 8307-8324.
- [ 69 ] JI Y J, HAN Z Y, DING H, *et al.* Enhanced eradication of bacterial/fungi biofilms by glucose oxidase-modified magnetic nanoparticles as a potential treatment for persistent endodontic infections [J]. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2021, 13(15): 17289-17299.
- [ 70 ] TANG S, ZHANG H, MEI L, *et al.* Fucoidan-derived carbon dots against *Enterococcus faecalis* biofilm and infected dentinal tubules for the treatment of persistent endodontic infections [J]. *J. Nanobiotechnol.*, 2022, 20(1): 321.
- [ 71 ] WILLYARD C. The drug-resistant bacteria that pose the greatest health threats [J]. *Nature*, 2017, 543(7643): 15.
- [ 72 ] WANG Z Y, SHENG L N, YANG X X, *et al.* Natural biomass-derived carbon dots as potent antimicrobial agents against multidrug-resistant bacteria and their biofilms [J]. *Sustainable Mater. Technol.*, 2023, 36: e00584.
- [ 73 ] WU L N, YANG Y J, HUANG L X, *et al.* Levofloxacin-based carbon dots to enhance antibacterial activities and combat antibiotic resistance [J]. *Carbon*, 2022, 186: 452-464.
- [ 74 ] HE L, LI Z, GU M Q, *et al.* Intelligent carbon dots with switchable photo-activated oxidase-mimicking activity and pH responsive antioxidant activity adaptive to the wound microenvironment for selective antibacterial therapy [J]. *Adv. Sci.*, 2024, 11(40): 2406681.
- [ 75 ] LIN C J, HWANG T L, WANG R Y L, *et al.* Augmenting neutrophil extracellular traps with carbonized polymer dots: a potential treatment for bacterial sepsis [J]. *Small*, 2024, 20(27): 2307210.
- [ 76 ] CHEN H Y, GENG X W, NING Q Y, *et al.* Biophilic positive carbon dot exerts antifungal activity and augments corneal permeation for fungal keratitis [J]. *Nano Lett.*, 2024, 24(13): 4044-4053.
- [ 77 ] FORMAN H J, ZHANG H Q. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy [J]. *Nat. Rev. Drug Discovery*, 2021, 20(9): 689-709.
- [ 78 ] CABELLO-VERRUGIO C, SIMON F, TROLLET C, *et al.* Oxidative stress in disease and aging: mechanisms and therapies 2016 [J]. *Oxid. Med. Cell. Longevity*, 2017, 2017(1): 4310469.
- [ 79 ] WANG L Y, ZHU B H, DENG Y T, *et al.* Biocatalytic and antioxidant nanostructures for ROS scavenging and biotherapeutics [J]. *Adv. Funct. Mater.*, 2021, 31(31): 2101804.
- [ 80 ] LI Y J, LI W, YANG X, *et al.* *Salvia miltiorrhiza*-derived carbon dots as scavengers of reactive oxygen species for reducing oxidative damage of plants [J]. *ACS Appl. Nano Mater.*, 2021, 4(1): 113-120.
- [ 81 ] NIE R H, ZHANG J H, JIA Q Y, *et al.* Structurally oriented carbon dots as ROS nanomodulators for dynamic chronic inflammation and infection elimination [J]. *ACS nano*, 2024, 18(33): 22055-22070.
- [ 82 ] RINELLA M E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review [J]. *JAMA*, 2015, 313(22): 2263-2273.
- [ 83 ] CAI H, LI Y, WU X Y, *et al.* Two birds with one stone: guanidyl carbon dots with enhanced antioxidative and lipolytic functions in metabolic associated fatty liver [J]. *Adv. Funct. Mater.*, 2024, 34(45): 2406096.
- [ 84 ] WU S, SHI Y, JIANG L T, *et al.* N-acetylcysteine-derived carbon dots for free radical scavenging in intervertebral disc degeneration [J]. *Adv. Healthcare Mater.*, 2023, 12(24): 2300533.
- [ 85 ] BU W Z, SHI Y, HUANG X P, *et al.* Rescue of nucleus pulposus cells from an oxidative stress microenvironment via glutathione-derived carbon dots to alleviate intervertebral disc degeneration [J]. *J. Nanobiotechnol.*, 2024, 22(1): 412.
- [ 86 ] CHEN Q, DUAN X M, YU Y, *et al.* Target functionalized carbon dot nanozymes with dual-modal photoacoustic and fluorescence imaging for visual therapy in atherosclerosis [J]. *Adv. Sci.*, 2024, 11(6): 2307441.
- [ 87 ] WANG W J, LIN X D, DONG X Y, *et al.* A multi-target theranostic nano-composite against Alzheimer's disease fabricated by conjugating carbon dots and triple-functionalized human serum albumin [J]. *Acta Biomater.*, 2022, 148: 298-309.
- [ 88 ] KOTTA S, ALDAWSARI H M, BADR-ELDIN S M, *et al.* Exploring the potential of carbon dots to combat COVID-19 [J]. *Front. Mol. Biosci.*, 2020, 7: 616575.
- [ 89 ] HUANG X, XU W G, LI M Q, *et al.* Antiviral biomaterials [J]. *Matter*, 2021, 4(6): 1892-1918.
- [ 90 ] WANG B Y, CAI H J, WATERHOUSE G I N, *et al.* Carbon dots in bioimaging, biosensing and therapeutics: a comprehensive review [J]. *Small Sci.*, 2022, 2(6): 2200012.
- [ 91 ] LIN C J, UNNIKRISHNAN B, LEHMAN C W, *et al.* Exploring molecular moieties on carbonized polymer dots from fla-

- vonoid glycosides with activity against enterovirus A71 [J]. *Carbon*, 2022, 192:285-294.
- [ 92 ] LIN C J, CHANG L, CHU H W, *et al.* High amplification of the antiviral activity of curcumin through transformation into carbon quantum dots [J]. *Small*, 2019, 15(41):1902641.
- [ 93 ] DU T F, NAN Y C, XIAO S Q, *et al.* Antiviral strategies against PRRSV infection [J]. *Trends Microbiol.*, 2017, 25(12):968-979.
- [ 94 ] TONG T, HU H W, ZHOU J W, *et al.* Glycyrrhizic-acid-based carbon dots with high antiviral activity by multisite inhibition mechanisms [J]. *Small*, 2020, 16(13):1906206.
- [ 95 ] LIU H B, BAI Y L, ZHOU Y R, *et al.* Blue and cyan fluorescent carbon dots: one-pot synthesis, selective cell imaging and their antiviral activity [J]. *RSC Adv.*, 2017, 7(45):28016-28023.
- [ 96 ] TING D, DONG N, FANG L R, *et al.* Multisite inhibitors for enteric coronavirus: antiviral cationic carbon dots based on curcumin [J]. *ACS Appl. Nano Mater.*, 2018, 1(10):5451-5459.
- [ 97 ] ZHANG C T, QIN K H, ZHENG X D, *et al.* Synthesis of carbon dots with antiphage activity using caffeic acid [J]. *Anal. Methods*, 2021, 13(43):5165-5172.
- [ 98 ] YANG Y X, DING H Z, LI Z J, *et al.* Carbon dots derived from tea polyphenols as photosensitizers for photodynamic therapy [J]. *Molecules*, 2022, 27(23):8627.
- [ 99 ] KIM D H, JO G Y, CHAE Y J, *et al.* Bioinspired *Camellia japonica* carbon dots with high near-infrared absorbance for efficient photothermal cancer therapy [J]. *Nanoscale*, 2021, 13(34):14426-14434.
- [ 100 ] JI 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.
- [ 101 ] YU L D, WANG Y, LI K, *et al.* Metformin-based carbon dots based on biguanide functional groups for simultaneous chelation of copper ions and inhibitable colorectal cancer therapy [J]. *Carbon*, 2023, 212:118095.
- [ 102 ] PAN Q Q, FAN X, XIE L, *et al.* Nano-enabled colorectal cancer therapy [J]. *J. Controlled Release*, 2023, 362:548-564.
- [ 103 ] WANG H, LIU X C, YAN X Y, *et al.* A nanocarbon-enabled hybridization strategy to construct pharmacologically cooperative therapeutics for augmented anticancer efficacy [J]. *Chem. Sci.*, 2024, 15(39):16156-16168.



姜欣雨(2001 - ),女,吉林长春人,硕士研究生,2023年于长春工业大学获得学士学位,主要从事药物碳化聚合物点应用于生物治疗方向的研究。  
E-mail: 2468915628@qq.com



杨柏(1962 - ),男,吉林梨树县人,博士,教授,博士研究生导师,1991年于吉林大学获得博士学位,主要从事新型碳点的设计合成及其结构与性能、聚合物纳米杂化与光功能材料等的研究。  
E-mail: byangchem@jlu.edu.cn