

应用于生物医疗领域的碳纳米点及其复合物

王晓筠¹ 李波² 陈力¹ 李迪³ 曲松楠³ 李志民^{1*}

(1. 吉林大学 口腔医院 吉林 长春 130021; 2. 吉林大学 第二医院 吉林 长春 130000;

3. 中国科学院 长春光学精密机械与物理研究所 吉林 长春 130033)

摘要: 碳纳米点作为新兴的碳纳米材料,具备制备成本低、尺寸小、低毒、生物相容性高、水溶性好、易修饰、光物理性质独特等诸多优点,在生物医疗领域展现了独有的优势和前景。由于具有丰富的表面官能团,碳纳米点可以与靶向配体、医学影像造影剂、核酸、化学药物、光敏剂、光热转换试剂等功能性诊断治疗试剂相互作用形成复合物。目前,碳纳米点及其复合物在医学影像、基因治疗、化学药物治疗、光热、光动力治疗等生物医学诊断治疗领域的应用正在被广泛的开发和报道。这些工作对开发基于碳纳米点的医学诊断治疗试剂及其临床推进具有重要意义,为推进人类重大疾病的个体化、可视化、非侵入式、小损伤的诊断治疗提供一种新的药物体系。本文将关注应用于诊断治疗领域的碳纳米点及其复合物的设计、构建及性能研究,对已报道的基于碳纳米点的诊断治疗试剂在生物医疗领域的研究进展进行总结和讨论。

关键词: 碳纳米点 碳纳米点复合物 诊断治疗试剂 纳米医疗

中图分类号: O6 文献标识码: A doi: 10.3788/CO.20181103.0401

Carbon nanodots and their composites for biomedical applications

WANG Xiao-yun¹, LI Bo², CHEN Li¹, LI Di³, QU Song-nan³, LI Zhi-min^{1*}

(1. School of Stomatology, Jilin University, Changchun 130021, China;

2. The Second Hospital of Jilin University, Changchun 130040, China;

3. State Key Laboratory of Luminescence and Applications, Changchun Institute of Optics Fine Mechanics and Physics, Chinese Academy of Sciences, Changchun 130033, China)

* Corresponding author, E-mail: zhimin@jlu.edu.cn

Abstract: As an emerging carbon nanomaterial, carbon nanodots (CNDs) have many advantages such as low preparation cost, small size, low toxicity, high biocompatibility, good water solubility, easy modification, unique photophysical properties, and exhibit unique advantages and application prospects in the field of biomedicine. Taking advantage of the abundant surface functional groups, carbon nanodots can interact with functional theranostic agents such as targeting ligands, contrast agents in medical imaging, nucleic acids, chemical

收稿日期: 2018-01-23; 修订日期: 2018-03-28

基金项目: 国家自然科学基金项目 (No. 51602304); 吉林省教育厅“十三五”科学研究规划项目 (No. JJKH20180232KJ)

Supported by National Natural Science Foundation of China (No.51602304); the 13th Five-Year Plan for Education Department of Jilin Province (No. JJKH20180232KJ)

drugs, photosensitizers, and photothermal conversion reagents to form composites. Currently, bioluminescent imaging applications of carbon nanodots and their composites in biomedical theranostic fields such as medical imaging, gene therapy, chemotherapy, photothermal therapy, and photodynamic therapy are widely studied and reported. These researches are of great significance to the development of medical theranostic reagents based on carbon nanodots and their clinical advancement, and provide a novel drug system for the advancement of individualized, visualized, non-invasive, and minimally invasive diagnosis and treatment of major human diseases. This paper focuses on the design, construction and performance of carbon nanodots and their composites used in the field of theranostics. In addition, the research progress of the reported carbon nanodots based theranostic reagents in the biomedical field is discussed and summarized.

Key words: carbon nanodots; carbon nanodot complexes; theranostic agents; nanomedicine

1 引言

碳纳米点作为新兴的碳纳米材料,以其优异的化学、物理性能成为纳米材料领域的研究热点^[1-3]。碳纳米点(石墨烯量子点)是零维纳米材料,其尺寸通常小于 10 nm,通过自上而下或自下而上的方法合成,中心为碳核结构,表面具有氨基、羧基等多种官能团,水溶性好,易于化学修饰。碳纳米点具有高效荧光发射特性,包括依赖激发波长的荧光发射特性、发射波长在蓝光至近红外区域连续可调、高荧光量子效率、以及良好的光稳定性等。同时,碳纳米点具有高效的光生电荷分离和转移特性,通过其丰富的表面反应位点实现与其它功能材料的有效复合,并为碳纳米点复合物实现新的性能。

由于具备制备成本低、尺寸小、低毒、生物相容性高、水溶性好、易修饰、光物理性质独特等诸多优点,碳纳米点在生物医疗领域展现了独有的优势和应用前景^[4-7]。目前,随着碳纳米点合成方法的完善,吸收、发射光谱范围的拓宽,以及荧光量子效率的提高,碳纳米点及其复合物已经广泛的应用于荧光成像、生物传感、载药、基因传递以及肿瘤治疗中,并取得了引人瞩目的研究进展。其中,碳纳米点的荧光成像特性是其传感、药物示踪、诊断等应用的基础,目前已被广泛报道和总结^[8-14]。进一步,以碳纳米点的化学、物理特性为基础开发应用于肿瘤等重大疾病诊断和治疗的碳纳米点生物医疗试剂,是碳纳米材料和纳米医疗

领域的重要研究方向。本文将关注应用于诊断治疗领域的碳纳米点及其复合物的设计、构建及性能研究,对已报道的基于碳纳米点的诊断治疗试剂在生物医疗领域的研究进展进行总结和讨论。

2 碳纳米点的化学、物理特性

2.1 碳纳米点的结构和组成

碳纳米点(石墨烯量子点)为碳基、石墨化的纳米粒子,尺寸通常小于 10 nm,中心为纳米尺度下不同程度氧化的石墨结构,表面带有羧基等官能团。碳纳米点由 sp^2 和 sp^3 杂化的碳原子、桥连及端基氧原子、氢原子、杂原子(氮、硫、硒、磷、硼等掺杂原子)以及缺陷组成。大部分报道的碳纳米点都可以从高分辨透射电子显微镜照片中观测到局域清晰的由碳原子组成的晶格,分别为石墨的平面内堆积(晶格间距 0.18~0.24 nm)和层间堆积(晶格间距约 0.334 nm),证明了碳纳米点的石墨化结构^[15]。除 C、O、H 外,通过原料选择和化学掺杂手段,碳纳米点内核和表面官能团中可以实现 N、S、Se、P、B 等主族元素的掺杂,并改变碳纳米点的物理、化学性质。

2.2 碳纳米点的合成方法

碳纳米点原料来源十分广泛,合成方法简单多样,主要分为自上而下和自下而上两类(表 1)。自上而下法是利用物理方法(弧光放电、激光烧蚀、超声)、电化学剥离法、化学法(强酸氧化、水热、溶剂热)等打破石墨类(碳纳米管、氧化石墨烯、石墨烯等)材料的碳骨架获得小尺寸碳核并

表1 碳纳米点合成方法及特点总结

Tab.1 Synthetic methods and properties of carbon nanodots

方法	原料	发射光谱	特点
自上而下 弧光放电、激光烧蚀、 超声、电化学剥离、强酸 氧化、水热、溶剂热等	炭黑、碳纤维、石墨、 石墨烯、氧化石墨烯、 碳纳米管等	蓝光-黄光, PLQY _{max} ~ 30%	石墨烯量子点 大部分 需要表面钝化来 提高荧光量子效率
自下而上 水热、溶剂热、微 波热解、前聚体热解等	柠檬酸、尿素、葡萄糖、 氨基酸、聚噻吩衍生 物、苯胺衍生物等	紫外-可见-近红外光, PLQY _{max} ~ 90%	碳纳米点 尺寸、形 貌易于调控 原料 来源广 易掺杂

将活性氧基团(环氧基、羰基等)接入碳核的内部和表面。由于大量表面缺陷的存在,大部分自上而下方法获得的碳纳米点荧光量子效率较低(<10%)。通过表面修饰有机小分子或低聚物可以提高碳纳米点的荧光量子效率。2004年,Scrivens等人通过制备电泳纯化单壁碳纳米管时首次获得荧光碳纳米粒子^[16]。2006年,Sun利用激光烧蚀石墨粉制备碳纳米点,并在碳纳米点表面共价接枝聚乙二醇(PEG_{1500N})进行表面钝化,获得了激发波长依赖的蓝光至红光发射的碳纳米点,荧光量子效率4%~10%^[17]。与自上而下法相反,自下而上法是通过有机小分子逐步合成或热解碳化完成聚合、成核、尺寸生长过程合成碳纳米点。自下而上法原料来源极为广泛,利用富碳的有机酸、有机胺、氨基酸、有机多羟基化合物、聚合物、天然原料等通过溶液化学合成、水热、溶剂热、微波、表面等离子体等多种合成方法均可制备出具有相似或不同结构和性质的碳纳米点。柠檬酸含碳量高,碳化温度低,易与有机胺类化合物脱水聚合形成六圆环结构,为自下而上法合成碳纳米点最常用的有机碳源。Yang等人用水热法将柠檬酸和乙二胺聚合碳化合成了碳纳米点,产率为58%^[18]。我们首次以柠檬酸和尿素为碳源用微波法(750 W 4~5 min)合成了具有高生物相容性的绿光发射碳纳米点^[19],并在柠檬酸和尿素的原料体系中通过能带调控手段获得蓝光和橙红光发射的碳纳米点^[20-21](图1)。此外,碳纳米点的尺寸和形貌可以通过控制合成条件和选择模板进行调控^[22-23]。

到目前为止,大部分直接制备的碳纳米点为

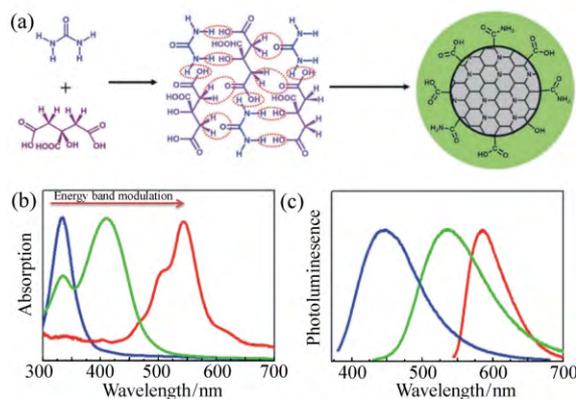


图1 (a)以柠檬酸和尿素为原料通过脱水和进一步碳化合成碳纳米点的示意图。通过调节碳基内核的共轭程度所获得的蓝光、绿光、红光发射的碳纳米点的吸收(b)和发射(c)光谱^[20-21]

Fig.1 (a) A schematic illustration for the formation of carbon nanodots from citric acid and urea through dehydration and following carbonization. The absorption(b) and emission(c) spectra of blue, green and orange emissive carbon nanodots obtained by tuning the conjugation degree of carbon-based cores^[20-21]

多种尺寸碳纳米点的混合物,获得单一尺寸分布的碳纳米点需要进一步提纯。常用的提纯方法包括离心、透析、超滤、凝胶电泳、柱层析、高效液相色谱法等。我们以柠檬酸和氨水为原料用微波法(650 W 5~6 min)制备碳纳米点,通过离心分离获得了小尺寸(1~7 nm)蓝光发射和大尺寸(10~60 nm)绿光发射的碳纳米点,并通过离心分离抑制小尺寸碳纳米点向大尺寸碳纳米点的能量转移,使得蓝光发射的碳纳米点荧光量子效率提

高到 39%^[24]。Xiong 等人以尿素和对苯二胺为原料在水热条件下(160 °C, 10 h) 一步合成碳纳米点, 通过柱层析分离获得蓝光至红光发射的系列碳纳米点单色发光组分, 发射光谱的不同是由各碳纳米点组分表面官能团的氧含量不同造成的^[25]。除了制备和提纯之外, 碳纳米点丰富的表面官能团使得碳纳米点的表面修饰简单易行, 并为碳纳米点获得新的特性和复合物的制备提供条件。碳纳米点的表面活性官能团主要为羧基和氨基, 其修饰可通过静电相互作用、氢键以及共价键实现。我们利用氢键和可能的静电相互作用构筑了具有可见-近红外吸收的碳纳米点聚集体(超碳纳米点)^[20]。在共价修饰过程中, 通过酰胺化反应实现碳纳米点的表面修饰是最为常见的方法。Sun 等人将表面富羧基的碳纳米点在二氯亚砷中反应形成酰氯, 进而进攻表面钝化剂端位胺基形成酰胺, 实现 PEG、乙二胺(EDA) 等对碳纳米点的表面钝化^[17, 26]。Yang 等人利用碳二亚胺法(EDC/NHS 反应) 活化碳纳米点表面羧基形成 NHS 酯, 进一步与含胺基的 gIgG 抗体形成酰胺^[27]。Sun 等人利用 EDC/NHS 反应活化奥沙利铂的羧基, 与表面富胺基的碳纳米点形成酰胺构筑复合物^[28]。另外, 碳纳米点表面氨基的烷基化反应^[29-30]、与异硫氰酸酯、二硫化碳等反应均可实现碳纳米点的表面修饰^[31]。

2.3 碳纳米点的光物理性质

区别于石墨烯等传统的碳纳米材料, 碳纳米点良好的发光特性成为其最具代表性的特点之一。碳纳米点的吸收主要集中于紫外区, 其带边拖尾延长至可见-近红外区。高能紫外吸收(~260 nm) 来源于 sp^2 杂化平面的 $\pi-\pi^*$ 跃迁, 略低带隙的吸收(~300 nm) 能量从高到低依次来源于平面间 $\pi-\pi^*$ 跃迁和 $n-\pi^*$ 跃迁^[32], 另外, 元素掺杂、表面官能团、表面钝化等都会影响碳纳米点的吸收光谱。在紫外波段激发下, 很多碳纳米点的主要发射峰位于蓝光区, 大部分研究者认为是由于 $n-\pi^*$ 跃迁引起的发光^[33]。随着激发波长红移, 很多碳纳米点的发射峰表现出激发波长依赖的特性, 发生红移, 这是碳纳米点独特的光物理特性之一。目前, 由于碳纳米点的个体多样性和

未探明的精确结构, 其发光机制尚不明确, 除尺寸效应外, 大量研究证明表面态对碳纳米点发光特性的影响十分重要。Lin 等人利用柠檬酸在甲酰胺中溶剂热反应合成了具有激发波长依赖特性的全色发光碳纳米点, 且长波长区发射强度未发生明显降低, 并证明碳纳米点内部具有多重发光中心^[34]。对于部分发光具有激发波长依赖特性的碳纳米点, 可以通过化学分离获得具有单一发射波长的多个发光单元, 发光单元具有不同的尺寸或组成特性^[25, 35-36]。目前, 通过原料体系的选择以及合成方法的调控, 具有非激发波长依赖发光特性的碳纳米点已被广泛报道, 通过能级和表面态的调控, 这些碳纳米点的发光峰位可覆盖蓝光-近红外区域, 且荧光量子效率在全光谱区都可以超过 10%^[21, 37]。碳纳米点丰富的表面官能团决定其具有丰富的表面电子和空穴, 在复合体系中可以作为电子给体或受体实现电荷转移, 发生荧光淬灭, 这种特性也是碳纳米点应用在生物传感、催化等领域的基础^[38]。另外, 碳纳米点的长余辉发光、上转化发光、多光子发光等光物理特性也是碳纳米点在生物医疗应用的基础^[39-42]。

3 碳纳米点诊断治疗试剂

生物医学成像是现代医学中最高效准确的疾病诊断手段。碳纳米点的光物理(吸收、发射)特性使得基于碳纳米点的生物医学成像成为可能。目前的研究已经证明碳纳米点作为高效荧光探针的应用潜力, 并在体外细胞成像的基础上发展到活体成像研究, 在获得生物信息的同时, 为肿瘤等疾病的诊断提供了可能。除了传统的荧光成像, 碳纳米点的近红外吸收、光热效应、光敏化特性使其在光声成像、光热治疗、光动力治疗等新型成像和治疗技术中得到了有效的应用。近年来, 基于碳纳米点的诊断、治疗及一体化诊疗试剂已被有效开发并得到迅速发展。

Gao 等人利用加热碳化甘氨酸获得了可选择性聚集于脑胶质瘤 C6 细胞的碳纳米点, 并在活体实验中实现了脑胶质瘤的非入侵式成像^[43]。Sun 等人随后报道了以 D-葡萄糖和 L-天冬氨酸

为原料热解合成发光碳纳米点 CD-Asp。由于激发波长依赖的发射特性,CD-Asp 可分别实现蓝光、绿光和红光区的发射。相对于正常细胞,CD-Asp 对脑胶质瘤 C6 细胞具有自靶向特性,可自由穿过血脑屏障精确靶向到脑胶质瘤组织,通过活体成像实现脑癌诊断^[44]。除了传统的荧光成像,碳纳米点光声成像已被报道并应用于疾病早期诊断。Pan 等人用以蜂蜜为原料用微波法制备了有机大分子表面钝化的碳纳米点(OCN),并以其为造影剂实现了前哨淋巴结的快速光声成像,即在前爪注射 2 min 后实现了 51 倍造影增强,可清晰的观察到前哨淋巴结。这种碳纳米点具有近红外吸收、小尺寸(7 nm)、快速淋巴管传输和快速清除特性,应用于光声成像技术,为外科手术实

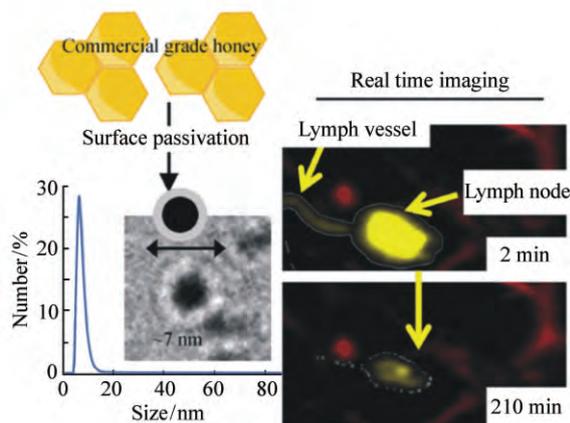


图2 左:动态光散射测定的 OCN 新配置水分散液的数均粒径和滴涂在镍网上的无水态 OCN 的 TEM 图像。右:裸鼠前哨淋巴结的无损实时活体光声成像:激发光 652 nm。右上:OCN 刚注射后(2 min)采集获得的光声图像。右下:注射后 210 min 图像对比度严重减弱^[45]

Fig.2 Left: Number-averaged particle diameter from dynamic light scattering of as-synthesized OCN dispersed(0.2 M) in fresh water and anhydrous state TEM image drop-deposited on a nickel grid. Right: Non-invasive real-time in vivo PA imaging of SLN in a nude mouse: the laser was tuned to a wavelength of 650 nm. PA image acquired immediately (2 min) after the OCN injection(upper). The contrast is much weaker after 210 min post-injection(lower)^[45]

时快速发现并切除前哨淋巴结提供了简便条件并有效降低成本(图2)^[45]。

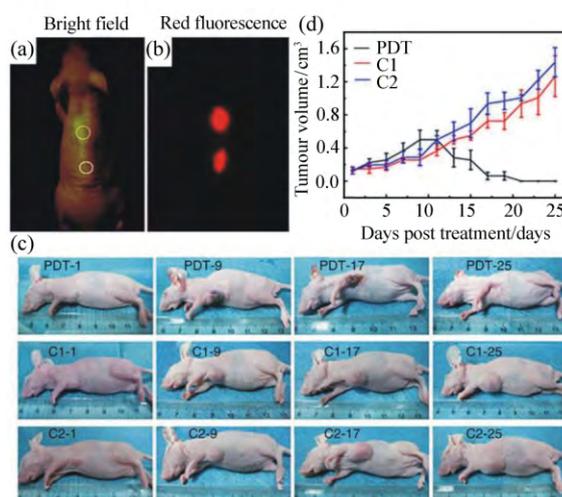


图3 在不同位置皮下注射 GQDs 后鼠明场 (a) 和红光 (b) 成像。激发波长为 502~540 nm, 荧光采集通道为 695~775 nm。(c) 经过各种处理后 1 天、9 天、17 天、25 天鼠的照片。(PDT: GQDs + 光照; C1: 只注射 GQDs; C2: 只光照。)(d) 经过各种处理后时间依赖肿瘤生长曲线($n=5$), 每组 $P<0.05$ ^[46](彩图见电子版)

Fig.3 (a) Bright-field image and (b) red-fluorescence image after subcutaneous injection of GQDs in different areas. The excitation wavelength was 502-540 nm, and the collected fluorescence channel was 695-775 nm. (c) Photographs of mice after various treatments on the 1st, 9th, 17th and 25th day (PDT: GQDs + light irradiation; C1: GQDs only; C2: light irradiation only.) (d) Time-dependent tumour growth curves ($n=5$) after different treatments. $P<0.05$ for each group^[46] (color figures are available in electro-version)

在通过成像性质进行疾病诊断同时,碳纳米点在光动力、光热治疗等纳米医疗技术中也得到了有效的应用。很多碳纳米点诊断、治疗一体化试剂已被报道。2014 年,Wang 等人报道了以聚噻吩衍生物为原料水热法合成石墨烯量子点(GQD),该石墨烯量子点具有紫外-可见-近红外区宽吸收和深红光发射($\lambda_{\max}=680$ nm),以及高单线态氧(1O_2)产率(~ 1.3),并作为成像和光动

力治疗一体化试剂进行了体外细胞和动物活体实验,在白光照射下实现了小鼠皮下肿瘤的光动力治疗(图3)^[46]。随后,Wang等人以苯丙酸取代的噻吩聚合物为原料水热法合成碳纳米点,其吸收由可见延伸至近红外区,发射峰位在640 nm,荧光量子效率2.3%。该碳纳米点具有近红外光热转换特性,在671 nm近红外光激发下光热转换效率达到38.5%。由于具有红光发射和近红外光热转换特性,该碳纳米点作为红光成像、近红外光声成像和光热治疗一体化试剂应用于癌症诊断和治疗。在细胞和活体试验中,静脉注射碳纳米点通过实体瘤的高通透性和滞留效应(EPR)聚集于肿瘤(HeLa tumor)部位,通过荧光和光声成像可以实现碳纳米点示踪。注射8 h后,在671 nm激光照射(2 W/cm^2)下实现了肿瘤的光热治疗,并未发现明显的副作用和生物体内毒性^[47]。综合上述工作,Wang等人后续以苯甲酸取代的噻吩聚合物为原料合成了可见-近红外宽吸收和红光发射的碳纳米点。该碳纳米点在635 nm激光照射下可同时产生 $^1\text{O}_2$ 和热能, $^1\text{O}_2$ 产率为27%,光热转换效率为36.2%,实现红光激发下成像引导的光动力-光热同步肿瘤诊断和治疗^[48]。由于碳纳米点的主要吸收峰位于紫外-可见区,少数延伸至

近红外区,致使碳纳米点在近红外区的应用受到限制,由于近红外光利用率低,碳纳米点在光声成像、光热、光动力治疗的实际应用中,多选取可见或600~700 nm的红光-近红外激发光,且光功率密度偏高($>2 \text{ W/cm}^2$),该条件在组织穿透深度、激光安全范围以及光源来源方面都存在局限。针对这一问题,我们等利用尿素和柠檬酸通过水热反应合成了表面电荷分布不均匀的小尺寸碳纳米点CND,并通过可能的静电相互作用和氢键形成超碳纳米点组装体supra-CND,在supra-CND中,相邻CND通过空间交叠形成表面能级间电子跃迁,使得supra-CND在红光-近红外区产生强吸收峰(470~1 000 nm),最大吸收峰位700 nm。supra-CND具有良好的近红外光热转换性能,在732 nm处质量消光系数为 $18.61 \text{ g}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$,808 nm激光照射下光热转换效率达到53.2%。supra-CND具有良好的水溶性和低细胞毒性,是极具潜力的近红外光热治疗试剂(图4)^[20]。Xie等人以花菁染料CyOH与PEG800为原料溶剂热合成具有近红外吸收和发射的水溶性碳纳米点CyCD,光热转换效率为38.7%。CyCD可在HepG2细胞和CT26肿瘤荷瘤小鼠活体实现近红外荧光成像以及CT26肿瘤近红外光热治疗^[49]。

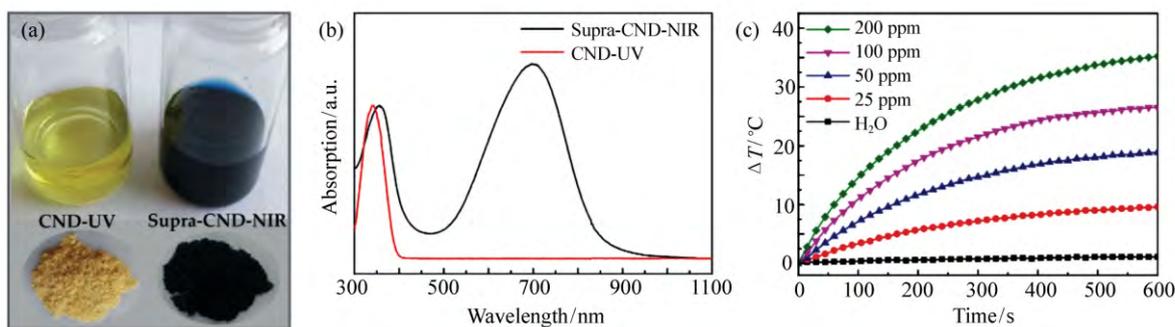


图4 (a) CNDs(左)和supra-CNDs(右)的溶液(上)和固体粉末(下)的光学照片;(b) CNDs和supra-CNDs的吸收光谱(紫外最大吸收处归一化);(c)不同浓度supra-CND水分散液在808 nm激光辐照(1 W/cm^2)下与纯水对照的光热转换曲线^[20]

Fig.4 (a) Optical images of CNDs(left) and supra-CNDs(right) in the solutions(upper) and the solid states(lower) ; (b) The absorption spectra (normalized at the absorption maxima in UV region) of CNDs and supra-CNDs; (c) Photothermal profile of supra-CND aqueous dispersions with different concentrations under 808 nm laser irradiation(1 W/cm^2) in contrast to pure water^[20]

除了肿瘤的成像和治疗外,Qu等人通过在强

酸中微波消解氧化石墨烯的方法获得石墨烯量子

点,并利用石墨烯量子点催化分解双氧水生成具有更强抗菌活性的 $\cdot\text{OH}$,提高双氧水的抗菌能力,有效降低双氧水在伤口杀菌时所需浓度,并利用该石墨烯量子点制备了“邦迪”,在小鼠活体试验中,在低浓度($100\ \mu\text{M}$)双氧水辅助下实现了高效的伤口杀菌性能(图5)^[50]。

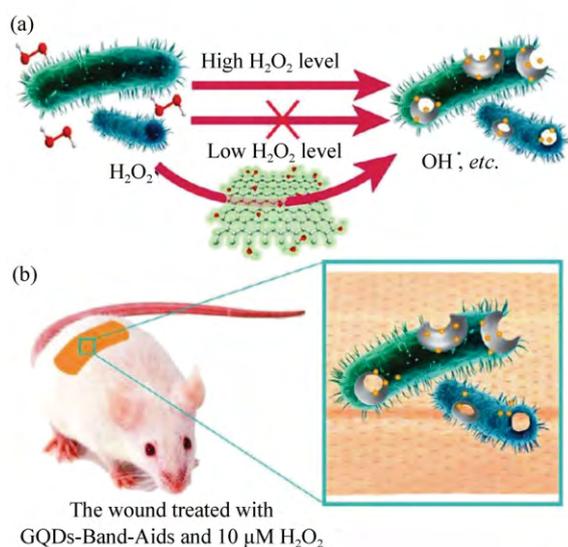


图5 (a) 基于 GQDs 和低含量 H_2O_2 抗菌系统的设计示意图。(b) GQD 创可贴应用于活体伤口杀菌^[50]

Fig.5 (a) The designed system based on GQDs and low level of H_2O_2 for the antibacterial application. (b) GQD Band-Aids used in wound disinfection *in vivo*^[50]

综上,根据碳纳米点自身的结构及光物理性能,通过碳纳米点多模式成像、自靶向、光敏化、光热转换等过程可实现碳纳米点成像引导的肿瘤诊断和疾病治疗,由于碳纳米点良好的水溶性和生物相容性以及低制备成本,基于碳纳米点的一体化诊断和治疗试剂的设计和开发在纳米医疗领域及其临床推进中具有极大的发展潜力和研究价值。

4 碳纳米点复合物诊断治疗试剂

碳纳米点具有共轭平面以及羧基、氨基、羟基等丰富的表面官能团,可通过配位键、共价键、静电相互作用或 π 堆积实现化学修饰,制备碳纳米

点复合物。复合物中各组分协同作用,可实现多模成像、载药、靶向释药和光动力/光热治疗。

4.1 多模成像

现代医学影像对疾病的早期、无创诊断至关重要。磁共振成像(MRI)、X射线断层扫描、超声成像、正电子发射计算机断层显像(PET)、荧光成像、光热^[51]、光声成像^[52-53]等技术各具优缺点,由于荧光成像响应快、灵敏度高、具有亚细胞级分辨率,可与其它具有高组织穿透深度以及空间分辨率的成像手段结合实现多模成像。在多模成像探针中,磁共振(MR)/荧光探针在生物医学研究中发展的最为成熟。碳纳米点在生物荧光成像中的应用已被广泛研究,利用碳纳米点与MRI造影剂复合,进行MR/荧光多模成像,可实现疾病的精确诊断。

钆(III)基造影剂已被广泛应用于MRI。钆(III)化合物与碳纳米点复合形成荧光/MRI双模成像造影剂被广泛研究^[54-59]。Xie等人通过空气中煅烧Gd-DTPA(gadopentetic acid)制备碳纳米点包覆的钆造影剂(Gd@C-dots),通过偶联靶向配体c(RGDyK),可在细胞和活体中同时实现MR及免疫荧光双模成像,造影剂的 r_1 弛豫效率 $5.88\ \text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$,复合物造影剂可通过肾脏清除快速排出体外,降低造影剂毒性(图6)^[56]。并进一步使用特定尺寸的介孔氧化硅球为模板控制Gd@C-dots的生长尺寸,分别合成了粒径为3.0、7.4、9.6 nm的Gd@C-dots。尺寸影响了复合物的磁学、光学特性。其中,3 nm的Gd@C-dot分别具有最高的 r_1 弛豫效率($10\ \text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$)和荧光量子效率(30.2%),经c(RGDyK)修饰后可靶向U87MG移植瘤并实现 T_1 加权磁共振成像^[57]。此外,超顺磁氧化铁也是常用的MRI造影剂研究的热点之一。Gajbhiye等人通过热解有机前聚体(柠檬酸、赖氨酸)和 Fe_3O_4 纳米粒子(6 nm)获得 Fe_3O_4 /碳基纳米复合材料IO-CNC。复合材料具有超顺磁性质和激发波长依赖的发光特性(荧光量子效率35%),细胞毒性低,纵向、横向弛豫效率 r_1 、 r_2 分别为 4.52 和 $34.75\ \text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$,可作为 T_1 和 T_2^* 造影剂应用于小鼠活体MRI,荧光成像证明IO-CNC在小鼠体内注射后被脾巨噬细胞吞

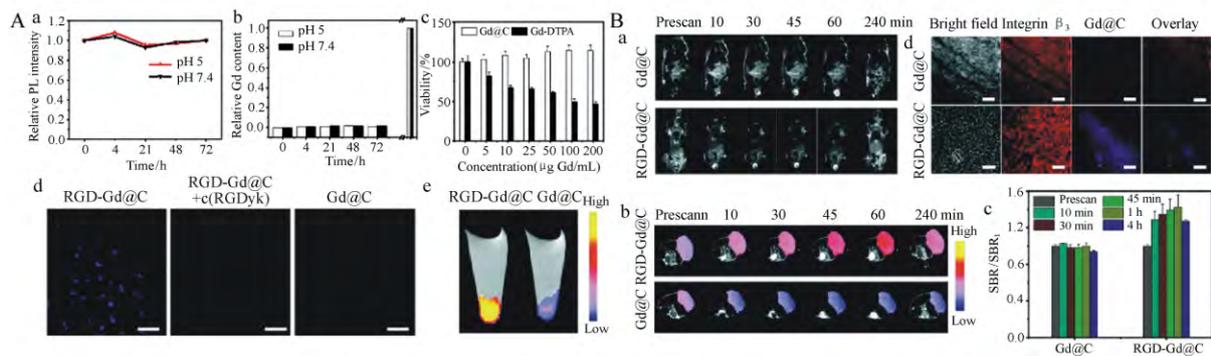


图 6 (A) 细胞毒性和靶向性。(a) Gd@C-dots 在不同 PH 值缓冲溶液中放置的光致发光强度变化。(b) Gd@C-dots 随时间变化的 Gd 释放量。(c) MTT 法测定 U87MG 细胞活性。(d) 细胞靶向研究。(e) 细胞颗粒 T_1 -加权 MR 成像 细胞与 RGD-Gd@C-dots 或 Gd@C-dots 共孵育。(B) (a) T_1 -加权断面 MR 成像, 成像时间 0, 10, 30, 45, 60 and 240 min。(b) T_1 -加权冠状 MR 成像。动物肿瘤注射 RGD@Gd-dots 后信号明显增强。(c) b 中成像结果不同时间点信号变化。(d) 肿瘤样品的免疫荧光组织学研究^[52]

Fig.6 (A) Cytotoxicity and cell targeting. (a) Photoluminescence intensity change when Gd@C-dots were incubated in buffers of different pH values. (b) Gd release from Gd@C-dots over time. (c) Cell viability, evaluated by MTT assays with U87MG cells. (d) Cell targeting study. (e) T_1 -weighted MR images of cell pellets, where cells had been incubated with either RGD-Gd@C-dots or Gd@C-dots. (B) (a) T_1 -weighted transverse MR images. Images were acquired at 0, 10, 30, 45, 60 and 240 min. (b) T_1 -weighted coronal MR images. Significant signal enhancement was observed in tumors of animals injected with RGD@Gd-dots. (c) Relative signal change at different time points, based imaging results from b. (d) Immunofluorescence histology study with tumor samples^[52]

噬^[60]。

4.2 基因传递与药物输运

基因治疗在遗传性疾病、感染性疾病、恶性肿瘤的治疗中具有重要的应用前景^[61-62]。对于核酸传递,由于病毒载体的安全隐患和规模生产限制,非病毒基因载体被广泛开发。碳纳米点可以与核酸通过静电作用形成复合物,实现基因传递^[63-67]。Liu 等人利用甘油和枝化聚乙烯亚胺(bPEI)通过微波热解法合成了 PEI 表面钝化的碳纳米点。通过优化微波时间,获得具有低毒性和激发波长依赖特性的多色发光的碳纳米点-PEI(CD-PEI)复合物,与“黄金标准”非病毒载体 PEI25k 相比,CD-PEI 在 COS-7 和 HepG2 细胞中表现出高于或与 PEI25k 相当的介导 pDNA 转染能力,同时实现荧光成像^[64]。Kim 等人利用 PEI 修饰的碳纳米点(CD-PEI)、PEI 修饰的金纳米粒子(Au-PEI)和 pRNA 通过静电相互作用构筑了三元纳米组装体(CD-PEI/Au-PEI/pDNA)。根据 Au-PEI 与 CD-PEI 空间距离的变化带来的动态荧

光淬灭和恢复,CD 荧光强度的变化可以反应出组装体的形成和解离过程。细胞实验证明 CD-PEI/Au-PEI/pDNA 具有低毒性和高 DNA 转染能力,并可以通过荧光研究实时监控组装体形成/解离和转染过程,免去了对 pDNA 的荧光标记(图 7)^[65]。Wu 等人通过氧化 bPEI 和水热反应合成了高荧光量子效率(54.3%)的碳纳米点 PCD,PCD 具有荧光标记特性、高生物相容性和基因传递能力^[66]。Lebeau 等人以柠檬酸和 bPEI 为原料微波合成碳纳米点(CD),并对 CD 在不同 pH 下透析进行精细提纯。CD 可有效地结合 pDNA 和 siRNA 在活体实验中通过非侵入式的肺部给药实现与 GL67A 相当的高效肺部 DNA 输运,并且毒性更低^[67]。作为非病毒载体,以 PEI 为碳源或表面钝化剂的碳纳米点可通过静电相互作用有效地结合核酸,实现与 PEI25k 相当的基因传递能力并降低载体的毒性。碳纳米点作为基因载体既可实现外源基因体外细胞转染,又可以实现活体基因传递,为基因治疗提供有潜力的非病

毒载体。

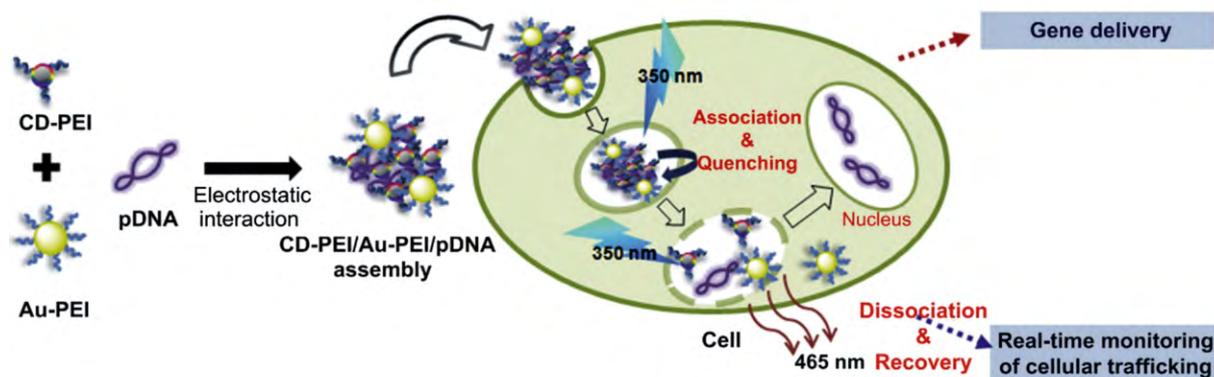


图7 利用 CD-PEI/Au-PEI/pDNA 分子组装纳米杂化材料进行基因传递及细胞转运实时监测示意图^[65]

Fig.7 A schematic illustration for the gene delivery and real-time monitoring of cellular trafficking utilizing CD-PEI/Au-PEI/pDNA molecular assembly of nanohybrids^[65]

化学药物输运在靶向给药以及药物缓释的研究中具有重要意义。碳纳米点具有 π 共轭核结构和丰富的表面官能团,可以与药物分子和其它组装单元相互作用,实现载药、可控释药和诊断治疗,降低药物副作用,提高肿瘤抑制效果^[27,68-71]。Singh 等人将微波合成的碳纳米点与喹啉-苯丁酸氮芥共聚物通过共价复合形成了光响应纳米药物输运系统。依赖碳纳米点的发光特性,该复合物具有激发波长依赖的荧光发射(325~550 nm),可进入 HeLa 细胞的细胞质和细胞核中实现荧光成像。喹啉作为光触发剂可实现抗癌药苯丁酸氮芥在 HeLa 细胞内的单光子/双光子光控释放,高效地杀死癌细胞^[68]。Zhou 等人将碳纳米点包埋于聚合物 poly(NIPAM-AAm) 中制备纳米凝胶,并与抗癌药姜黄素复合,荧光碳纳米点复合物可进入

B16F10 癌细胞中实现成像,通过纳米凝胶热敏体积相转变引起的碳纳米点荧光强度改变实现环境温度光学传感。碳纳米点光热转换特性可实现姜黄素近红外光控释放,增强对 B16F10 细胞毒性^[69]。Wang 等人将绿光发射的碳纳米点与分子筛咪唑酯骨架化合物(ZIF-8)纳米晶复合,利用 ZIF-8 的孔结构负载抗癌药 5-氟尿嘧啶,在 HeLa 细胞中同时实现成像和 PH 控制释药^[70]。Sun 等人通过热解柠檬酸和多烯多胺合成发光碳纳米点,并将碳纳米点与奥沙利铂氧化前体(Oxa(IV)-COOH)共价接枝形成复合物 CD-Oxa,实现药物负载。复合物在 HepG2 细胞和荷瘤肝癌(H22)小鼠活体中可实现激发波长依赖的荧光成像。CD-Oxa 在瘤内注射后可通过活体荧光成像监控铂药的体内分布从而控制给药时间和剂量,

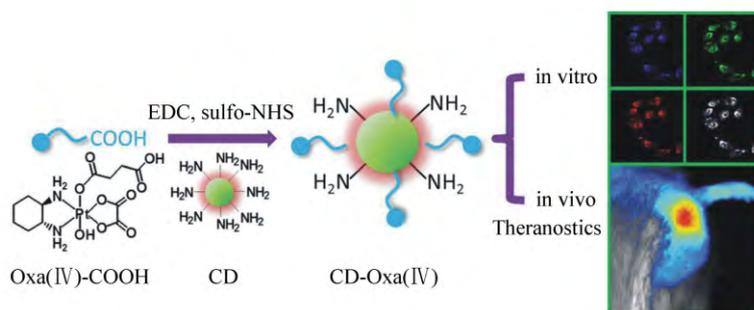


图8 CD-Oxa 合成及其在生物成像和诊断治疗中的应用示意图^[27]

Fig.8 Synthetic scheme for CD-Oxa and its applications in bioimaging and theranostics^[27]

实现个体化治疗。癌细胞内环境可将 Oxa(IV) - COOH 还原为 oxaliplatin(II) 实现癌细胞内靶向释药(图 8) [27]。

碳纳米点负载抗癌药阿霉素(DOX) 也被广泛报道[72-78]。Qu 等人通过高温热解 EDTA-2Na · 2H₂O 制备表面负电性的发光碳纳米点, 与表面正电修饰的介孔硅纳米粒子通过静电相互作用复合, 将 DOX 封装负载于介孔硅纳米粒子中。纳米复合物可通过内吞作用进入 HeLa 细胞溶酶体, 在 HeLa 细胞中和裸鼠皮下实现荧光成像。负载阿霉素的复合物在溶酶体的酸性条件下解离, 在细胞内释药, 提高药物细胞毒性[73]。Sharon 等人以山梨醇为原料微波下合成绿光发射碳纳米点, 与牛血清蛋白(BSA)、叶酸(FA) 复合并负载 DOX(负载率 86%) , 靶向进入癌细胞(HeLa 细

胞) 并成像, 在中性以及微酸性环境下释药[74]。Guo 等人利用氧化石墨烯 photo-Fenton 反应制备石墨烯量子点(GQD) , 并通过 π - π 相互作用与 DOX 形成复合物。GQD 实现载药性能的同时可以提高 DOX 的 DNA 裂解活性和细胞核内聚集能力。相比于 DOX, DOX/GQD 复合物提高了对于具有 DOX 抗药性的 MCF-7/ADR 细胞的细胞毒性[75]。Chang 等人利用苯硼酸改性的 MnFe₂O₄ 与碳纳米点复合, 以苯硼酸为靶向配体, 复合物可在 HeLa 细胞中实现 T2 加权 MRI 和荧光双模成像。复合物中碳纳米点通过 π - π 相互作用负载 DOX, 并通过 PH 控制细胞内释药[76]。我们利用微波法合成表面富羧基的绿光发射碳纳米点并通过非共价吸附实现 DOX 负载。基于癌细胞与正常细胞 pH 环境的差别, 使药物对癌细胞实现选择性

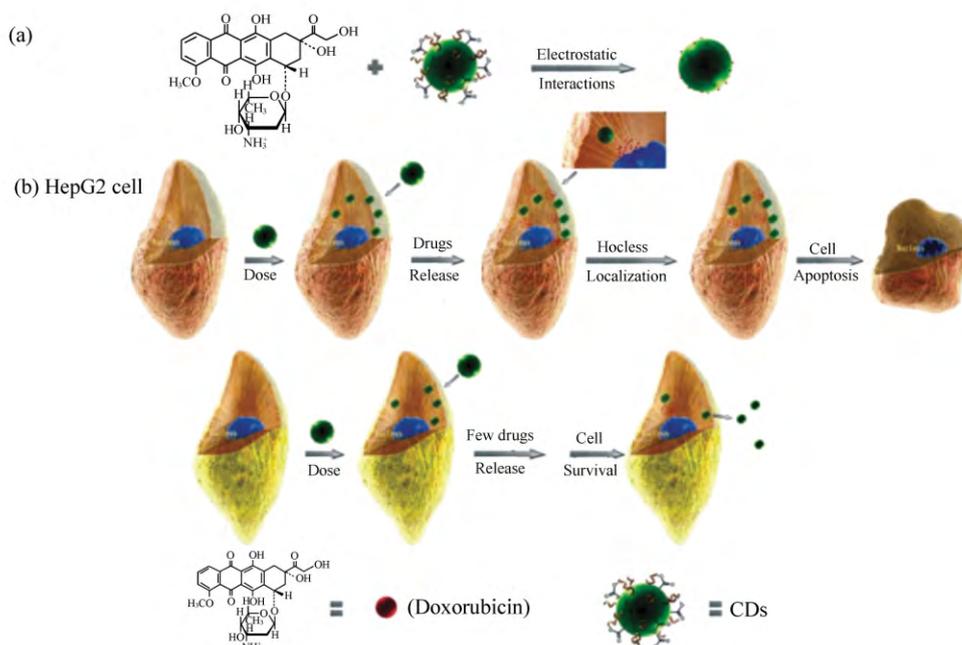


图 9 实验设计示意图。(a) DOX 上的胺基($-NH_2$) 与 CDs 上的羧基($-COOH$) 通过静电相互作用和氢键结合; (b) CD-DOX 复合物传递至 HepG2 癌细胞和 HL-7702 正常细胞并伴随强绿光信号示踪。因为癌细胞内 pH 值低, CD-DOX 复合物可将 DOX 释放至 HepG2 癌细胞, 但不会释放到 HL-7702 正常细胞。基于 GQD 的 FRET 细胞核靶向传递系统实时监控药物释放过程的示意图 [77]

Fig.9 Schematic illustration of the experimental design overview. (a) The amines($-NH_2$) on DOX bind with the carboxylic acid($-COOH$) on CDs via electrostatic interactions or hydrogen bonding. (b) Delivery of CD DOX conjugates to HepG2 cancer cells and HL-7702 normal cells with strong green signal imaging tracking. The CD DOX conjugates are expected to release DOX in HepG2 cancer cells, but not HL-7702 normal liver cells, due to low pH in cancer cells. Schematic illustration of the GQD-based FRET system for nuclear-targeted delivery allowing for real-time monitoring the drug release process [77]

释放,以肝癌(HepG2)肿瘤为模型实现裸鼠活体成像和肿瘤抑制(图9)^[77]。

Dong等人利用酸碱中和放热在短时间内(6 min)合成了磷、氮共掺杂中空结构绿光发射碳纳米点,与DOX形成复合物,在HepG2细胞和荷瘤小鼠活体中成像和释药,抑制肿瘤^[78]。Cui等人将表面PEG化的石墨烯量子点与细胞穿膜肽TAT偶联,作为药物载体与DOX复合,同时碳纳米点作为给体与DOX构成荧光共振能量转移(FRET)复合物。在体外细胞(HeLa)试验中,TAT肽可靶向核孔复合物,有助于药物的核内运输。FRET信号可反应给受体间的距离,在通过给受体的荧光变化可以实时监控药物释放情况^[79]。Xu等人以阿司匹林为原料,采用“一步法”微波辅助合成具有双功能性的碳纳米点。该碳纳米点不但有良好的荧光稳定性,而且能够进入人头颈癌细胞及小鼠单核巨噬细胞。结构分析表明该碳纳米点含有阿司匹林官能团。通过建立大鼠体内急性炎症动物模型,H&E(hematoxylin-eosin staining)染色、ELISA(enzyme linked immunosorbent assay)等方法检测结果表明所制备的碳纳米点具有良好的抗炎作用。体外脂多糖(LPS)与RAW264.7细胞共培养诱导炎症环境,Real-time PCR检测炎症因子表达,发现在一定浓度时,合成的碳纳米点能降低TNF- α 和IL-1 β 的表达水平,且优于阿司匹林的抗炎作用^[80]。

4.3 光动力/光热治疗

光动力治疗(PDT)通过光敏剂将光能传递给周围氧产生活性氧簇杀死细胞或破坏肿瘤组织实现局部疾病治疗^[81]。碳纳米点除了用作光动力治疗的光敏剂外,还可以负载光敏药物形成多功能复合物用于诊断和光动力治疗。Chen等人将NH₂-PEG钝化的绿光发射碳纳米点与二氢卟吩e6(Ce6)共价偶联形成复合物C-dots-Ce6,碳纳米点的发射光谱与Ce6的吸收光谱重叠,通过FRET能量转移,430 nm激发下Ce6的荧光强度提高35倍。C-dots-Ce6可标记MGC803细胞质实现红光成像,并通过在MGC803肿瘤荷瘤小鼠体内活体成像实现药物示踪。C-dots-Ce6的尺寸效应延长了药物血液循环半衰期并通过被动靶向

在肿瘤组织富集。细胞毒性试验证明碳纳米点的复合可以提高Ce6的单线态氧(SO)产率,并在动物活体试验中通过PDT作用有效抑制肿瘤增长^[82]。Hahn等人将碳纳米点-Ce6复合物与透明质酸(HA)偶联,通过HA的靶向作用穿皮给药实现对黑色素瘤的成像及高效光动力治疗^[83]。Chen等人通过水热法合成表面带负电的蓝光发射碳纳米点,并通过静电相互作用与带正电的卟啉化合物5,10,15,20-tetrakis(1-methyl-4-pyridinio) porphyrins(TMPyP)复合,碳纳米点的发射带隙与TMPyP的吸收带隙重合,FRET能量转移效率为45%。700 nm处碳纳米点双光子吸收截面(TPACS)为15 000 GM。基于高TPACS和FRET效率,700 nm飞秒激光激发下,复合物在HeLa细胞中实现双光子成像,SO产率高于单独使用光敏剂TMPyP。在细胞PDT试验中,以复合物为光敏剂,在700 nm、160 mW/mm²飞秒激光照射下,45 min后HeLa细胞的存活率低于20%,复合物可实现在低功率密度照射下的高效双光子PDT治疗^[84]。Wei等人将石墨烯量子点与光敏剂Hypocrellin A通过 π - π 相互作用复合,包覆于多孔SiO₂中。碳纳米点用于载药和多色荧光成像,在可见光激发下排除组织自发荧光的干扰;Hypocrellin A作为可见光激发的高效光敏剂光动力治疗浅表性疾病和肿瘤;多孔SiO₂在提高成像和PDT效果的同时防止运输过程中复合物的解离。复合物在HeLa细胞的细胞质中实现了多色成像,以及可见光激发下的光动力治疗^[85]。Kim等人通过环糊精碳化、PEG-NH₂表面钝化以及叶酸(FA)表面修饰获得了具有肿瘤靶向特性的蓝光发射碳纳米点(CD-PEG-FA)。CD-PEG-FA通过 π - π 相互作用复合光敏剂酞菁锌(ZnPc),复合物通过靶向作用进入叶酸受体高表达细胞系中,在HeLa细胞和HeLa肿瘤荷瘤小鼠体内实现细胞成像,并通过运输ZnPc实现肿瘤光动力治疗(图10)^[86]。

光热治疗通过光热转换试剂将外部光源的能量转换为热量引起组织局部温度提高进而杀死细胞^[87]。碳纳米点的近红外吸收可以使其用作光热转换试剂,同时,碳纳米点可以负载其它类型光

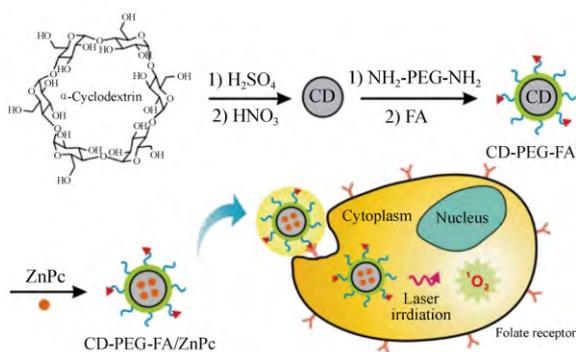


图 10 通过 α -环糊精制备碳纳米点 (CD) 以及利用叶酸修饰碳纳米点负载酞菁锌 (CD-PEG-FA/ZnPc) 进行靶向光动力治疗的示意图^[86]

Fig.10 Schematic illustration of the preparation of carbon nanodots (CD) from α -cyclodextrin and targeted photodynamic therapy with folic acid functionalized carbon nanodots loaded with zinc phthalocyanine (CD-PEG-FA/ZnPc)^[86]

热转换试剂以及化学药物实现多种治疗手段协同作用的疾病治疗。Zhou 等人将发光碳纳米点包埋于多孔碳纳米胶囊中构筑尺寸 100 nm 左右的复合物 FPC-NC, 可在 DU145 细胞质中实现双光子荧光成像。FPC-NC 的多孔结构有利于负载抗癌药, 且具有近红外光热转换特性, 在 DU145 细胞中, 负载 DOX 的 FPC-NC 可通过 pH 调控和近红外光热转换引发释药, FPC-NC-DOX 复合物在近红外光源照射下可以实现光热治疗和化疗的协同作用杀死 DU145 细胞(图 11)^[88]。Sharon 等人通过微波热解阿拉伯胶 (GA) 制备发光碳纳米点, 并利用碳纳米点修饰金纳米棒 (GNR) 表面, 得到低细胞毒性的碳纳米点-金纳米棒复合物 (C-dots @ GNR)。复合物负载抗癌药 DOX, 由于碳纳米点的多孔结构, 载药量达到 94%, 碳纳米点的荧光特性实现对药物的荧光标记。在细胞试验中, 复合物通过表面正电实现细胞内吞, 在近红外光照射下, 其中 GNR 的光热转换特性可同时实现加速释药和光热治疗^[89]。

5 碳纳米点生物毒性

相比于传统的量子点, 碳纳米点由于其碳基

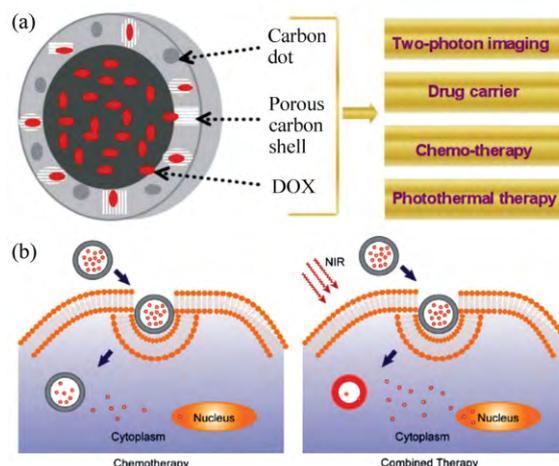


图 11 (a) 多功能 FPC-NCs 示意图。嵌入多孔碳壳的发光碳纳米点不仅能够作为共聚焦和双光子成像造影剂, 也能有效地将近红外光转换成热。同时, 大的中空腔和多孔碳壳可以通过 FPC-NCs 与 DOX 之间的超分子 π 堆积、氢键、和静电相互作用大量负载抗癌药 (DOX)。因此, FPC-NCs 可以将光热/化疗整合成一个纳米体系从而实现更高的疗效; (b) 负载 DOX 的 FPC-NCs 化疗和近红外光照射下光热/化学合并治疗示意图^[89]

Fig.11 (a) Schematic illustration of multifunctional FPC-NCs. The fluorescent CDs embedded in the porous carbon shell can not only be used for confocal and two-photon imaging contrast, but also convert the NIR light to heat effectively. In addition, the large hollow cavity and porous carbon shell can provide a high loading capacity for anti-cancer drug (DOX) through the supramolecular π stacking, hydrogen bonding, and electrostatic interactions between DOX and FPC-NCs. Thus, the FPC-NCs can combine photothermal/chemotherapy into a single nano-object to provide high therapeutic efficacy; (b) Schematic illustration of the chemotherapy and combined chemo-photothermal treatment of the DOX-loaded FPC-NCs in the presence of NIR irradiation^[89]

组成而具有本源的生物相容性。碳纳米点在细胞和活体成像以及治疗方面的实验证明碳纳米点对细胞、植物和动物的生存能力无明显影响。然而,

基于碳纳米点自身的结构和组成单元,其在生物体内的长期毒理和药物代谢动力学仍需深入研究。

Sun 等人研究了 PEG 表面钝化的碳纳米点生物毒性,证明了碳纳米点对 MCF-7 和 HT-29 细胞系的增殖、存活率等无明显影响。在 CD-1 鼠活体试验中,给药动物的临床症状、血液生物分析和组织学分析均可证明高于活体成像剂量的碳纳米点对模型鼠无明显生物毒性。此类碳纳米点在给药 6 h 后在肝脏和脾脏有少量富集^[90]。Liu 等人证明了通过氧化碳纳米管和石墨烯获得的碳纳米点在高浓度时对 293T 细胞生长和小鼠活体无毒^[91]。Cui 等人通过急性毒性、亚急性毒性、基因毒性试验证明了通过硝酸氧化法制备的碳纳米点碳纳米点细胞毒性较小,对细胞及心、肝、脾、肾等脏器影响不明显^[80]。

Chen 等人通过近红外荧光成像和正电子发

射计算机断层扫描(PET)成像研究 PEG 表面钝化的碳纳米点在不同给药方式(静脉、肌肉、皮下注射)下在小鼠体内分布、代谢情况,并发现 3 种

对试验鼠无毒^[92]。Chen 等人通过单次和多次给药和小鼠血液学、血液生化指标、组织病理学等检验证明了基于柠檬酸合成的碳纳米点在 90 天实验期对鼠体低毒,其对雌鼠和雄鼠的半数致死量(LD₅₀)分别为 391.615 mg/kg 和 357.771 mg/kg^[93]。Dhara 和 Liu 等人分别研究了碳纳米点的血液相容性^[94-95]。Liu 等人证明了水热碳化 α-环糊精获得的碳纳米点在浓度低于 0.1 mg/mL 时对血液成分基本无不利影响;碳纳米点静脉注射量在 50 mg/kg 以内时对鼠体的凝血功能无明显影响^[95]。Xu 等人通过体外和体内实验,对以阿司匹林制备的碳纳米点的毒性进行了研究,结果表明在生物应用浓度范围内,合成的

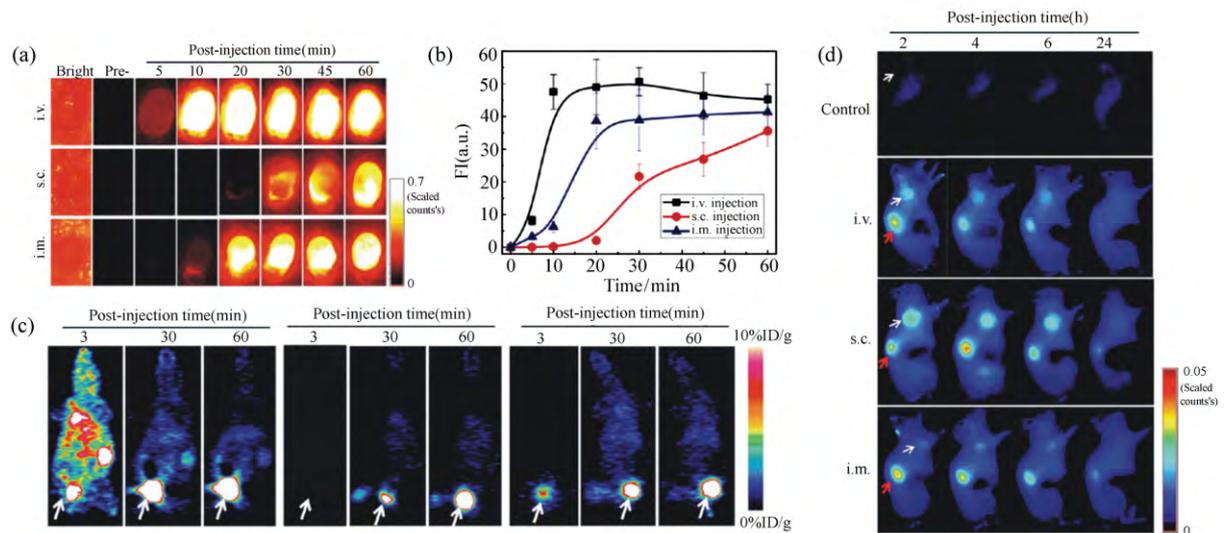


图 12 (a) 不同方法给药后 C-dot-ZW800 的尿富集。小鼠在异氟烷麻醉下,膀胱部位曝光,近红外成像图像在静脉(上)、肌肉(中)、皮下(下)注射前、后如图中标识的时间点获取。(b) (a) 中 ZW800 荧光信号数值。(c) ⁶⁴Cu-C-dot 经 3 种给药方式:左,静脉注射;中,肌肉注射;右,皮下注射后通过 1h 动态 PET 成像获得的代表性冠状位图像。(d) C-dot-ZW800 经不同方式给药后的肿瘤富集情况^[96]

Fig.12 (a) Urine accumulation of C-dot-ZW800 after different routes of injection. The mice were kept under isoflurane anesthesia, the bladder was exposed, and NIR images were acquired at the indicated time points before and after (top) iv injection, (middle) sc injection, and (bottom) im injection. (b) Quantification of the ZW800 fluorescence signal in (a). (c) Representative coronal images from 1 h dynamic PET imaging of ⁶⁴Cu-C-dot after three routes of injection: left, iv injection; middle, sc injection; right, im injection. (d) Tumor uptake of C-dot-ZW800 after different routes of injection^[96]

给药方式进入动物体内的碳纳米点均可快速的通过肾脏代谢随尿液排出体外;此外,碳纳米点可通过被动靶向作用进入荷瘤小鼠肿瘤部位(图 12)^[96]。根据已有的报道,尽管不同组成和结构的碳纳米点在生物体内的毒理及代谢机制不同,但是碳纳米点的基本碳基组成和尺寸效应保证了碳纳米点具有较高的生物相容性,这为碳纳米点的临床推进研究提供了基础。

6 结论与展望

碳纳米点的组成、结构和物理化学特性使得其在碳纳米管和氧化石墨烯之后成为极具生物医用前景的新兴碳纳米材料。碳纳米点原料来源广泛,合成方法简单多样,表面官能团丰富,可以与靶向配体、医学影像造影剂、核酸、化学药物、光敏剂、光热转换试剂等功能性诊断治疗试剂相互作用形成复合物。现有的研究结果证明碳纳米点除了自身的发光、自靶向、光敏化、光热转换等特性可作为诊断治疗试剂应用于纳米医疗领域外,其与特定功能材料形成的复合物在医学影像、基因及药物运输、肿瘤治疗的应用中具有独特的优势。具有诊断治疗功能的碳纳米点及其复合物的研究在推进疾病的个体化、可视化、非入侵式、小损伤、靶向治疗中展现了良好的发展前景。

相比于传统无机量子点,碳纳米点的碳基组成具有更高的生物相容性。作为纳米材料,碳纳米点的结构和组成单元带来的长期毒性和药物代谢动力学是决定其实现临床应用的关键,已有的动物模型生理指标数据和循环代谢结果证明了碳纳米点的低毒性,然而由于碳纳米点的组成、结构的多样性和活泼的表面特性,碳纳米点在生物体内的作用机制、毒理研究及临床推进仍是碳纳米点应用于生物医疗领域的研究重点。

综上,研究并明确碳纳米点的结构和发光机制,实现碳纳米点的结构设计和可控发光,逐步开发具有高生物相容性和可精确修饰的碳纳米点及其复合物,进而在细胞水平上获得基于碳纳米点的荧光成像试剂实现高分辨/超分辨亚细胞级成像,研究生命过程,通过复合修饰获得基因、化学药物、光热/光动力治疗试剂是目前碳纳米点研究的重要课题。在此基础上,将碳纳米点功能性复合试剂进一步推广到活体成像、诊断和治疗,明确碳纳米点及其复合药物在生物体内的毒理特性和代谢动力学,最终推进并实现基于碳纳米点的试剂及药物的临床应用。将碳基纳米材料与纳米医学技术从研发推向应用,克服已有的有机荧光染料、小分子药物、无机纳米粒子面临的问题,为人类重大疾病诊断治疗提供新型材料和方法,是碳纳米点研究的重要方向和目标。

参考文献:

- [1] LIM S Y, SHEN W, GAO Z. Carbon quantum dots and their applications [J]. *Chemical Society Reviews* 2015 44(1): 362-381.
- [2] BAKER S N, BAKER G A. Luminescent carbon nanodots: emergent nanolights [J]. *Angewandte Chemie International Edition* 2010 49(38): 6726-6744.
- [3] LI X, RUI M, SONG J, SHEN Z *et al.*. Carbon and graphene quantum dots for optoelectronic and energy devices: a review [J]. *Advanced Functional Materials* 2015 25(31): 4929-4947.
- [4] ZHAO A, CHEN Z, ZHAO C *et al.*. Recent advances in bioapplications of C-dots [J]. *Carbon* 2015 85: 309-327.
- [5] HOLA K, ZHANG Y, WANG Y *et al.*. Carbon dots-emerging light emitters for bioimaging, cancer therapy and optoelectronics [J]. *Nano Today* 2014 9(5): 590-603.
- [6] ZHENG X T, ANANTHANARAYANAN A, LUO K Q *et al.*. Glowing graphene quantum dots and carbon dots: properties, syntheses, and biological applications [J]. *Small* 2015 11(14): 1620-1636.
- [7] LECROY G E, YANG S T, YANG F *et al.*. Functionalized carbon nanoparticles: syntheses and applications in optical bioimaging and energy conversion [J]. *Coordination Chemistry Reviews* 2016 320-321: 66-81.
- [8] DING C, ZHU A, TIAN Y. Functional surface engineering of C-dots for fluorescent biosensing and in vivo bioimaging [J]. *Accounts of Chemical Research* 2014 47(1): 20-30.
- [9] LUO P G, SAHU S, YANG S-T *et al.*. Carbon "quantum" dots for optical bioimaging [J]. *Journal of Materials Chemistry*

- B 2013 ,1(16) : 2116-2127.
- [10] ZHANG J ,YU S H. Carbon dots: large-scale synthesis , sensing and bioimaging [J]. *Materials Today* 2016 ,19(7) : 382-393.
- [11] FAN Z ,LI S ,YUAN F ,*et al.*. Fluorescent graphene quantum dots for biosensing and bioimaging [J]. *RSC Advances* , 2015 5(25) : 19773-19789.
- [12] MIAO P ,HAN K ,TANG Y ,*et al.*. Recent advances in carbon nanodots: synthesis , properties and biomedical applications [J]. *Nanoscale* 2015 7(5) : 1586-1595.
- [13] WEGNER K D ,HILDEBRANDT N. Quantum dots: bright and versatile in vitro and in vivo fluorescence imaging biosensors [J]. *Chemical Society Reviews* 2015 44(14) : 4792-4834.
- [14] LEMENAGER G ,DE LUCA E ,SUN Y P ,*et al.*. Super-resolution fluorescence imaging of biocompatible carbon dots [J]. *Nanoscale* 2014 6(15) : 8617-8623.
- [15] GEORGAKILAS V ,PERMAN J A ,TUCEK J ,*et al.*. Broad family of carbon nanoallotropes: classification , chemistry , and applications of fullerenes , carbon dots , nanotubes , graphene , nanodiamonds , and combined superstructures [J]. *Chemical Reviews* 2015 ,115(11) : 4744-4822.
- [16] XU X ,RAY R ,GU Y ,*et al.*. Electrophoretic analysis and purification of fluorescent single-walled carbon nanotube fragments [J]. *Journal of the American Chemical Society* 2004 ,126(40) : 12736-12737.
- [17] 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.
- [18] ZHU S ,MENG Q ,WANG L ,*et al.*. Highly photoluminescent carbon dots for multicolor patterning , sensors , and bioimaging [J]. *Angewandte Chemie International Edition* 2013 52(14) : 3953-3957.
- [19] 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 51(49) : 12215-12218.
- [20] 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-Science & Applications* 2016 5: e16120.
- [21] QU S ,ZHOU D ,LI D ,*et al.*. Toward efficient orange emissive carbon nanodots through conjugated sp² -domain controlling and surface charges engineering [J]. *Advanced Materials* 2016 28(18) : 3516-3521.
- [22] LU J ,YEO P S E ,GAN C K ,*et al.*. Transforming C60 molecules into graphene quantum dots [J]. *Nature Nanotechnology* 2011 6(4) : 247-252.
- [23] YANG Y ,WU D ,HAN S ,*et al.*. Bottom-up fabrication of photoluminescent carbon dots with uniform morphology via a soft-hard template approach [J]. *Chemical Communications* 2013 49(43) : 4920-4922.
- [24] QU S ,SHEN D ,LIU X ,*et al.*. Highly luminescent carbon-nanoparticle-based materials: factors influencing photoluminescence quantum Yield [J]. *Particle & Particle Systems Characterization* 2014 31(11) : 1175-1182.
- [25] DING H ,YU S B ,WEI J S ,*et al.*. Full-color light-emitting carbon dots with a surface-state-controlled luminescence mechanism [J]. *ACS Nano* 2016 ,10(1) : 484-491.
- [26] LECROY G E ,SONKAR S K ,YANG F ,*et al.*. Toward structurally defined carbon dots as ultracompact fluorescent probes [J]. *ACS Nano* 2014 8(5) : 4522-4529.
- [27] ZHU L ,CUI X ,WU J ,*et al.*. Fluorescence immunoassay based on carbon dots as labels for the detection of human immunoglobulin G [J]. *Analytical Methods* 2014 6(12) : 4430-4436.
- [28] ZHENG M ,LIU S ,LI J ,*et al.*. Integrating oxaliplatin with highly luminescent carbon dots: an unprecedented theranostic agent for personalized medicine [J]. *Advanced Materials* 2014 26(21) : 3554-3560.
- [29] LOU Q ,QU S ,JING P ,*et al.*. Water-triggered luminescent “nano-bombs” based on supra-(carbon nanodots) [J]. *Advanced Materials* 2015 27(8) : 1389-1394.
- [30] 娄庆 ,曲松楠. 基于超级碳点的水致荧光“纳米炸弹” [J]. *中国光学* 2015 8(1) : 91-98.
LOU Q ,QU S N. Water triggered luminescent “nano-bombs” based on supra-carbon-nanodots [J]. *Chinese Optics* 2015 , 8(1) : 91-98. (in Chinese)

- [31] LIU W ,LI C ,REN Y *et al.*. Carbon dots: surface engineering and applications [J]. *Journal of Materials Chemistry B* , 2016 4(35) : 5772-5788.
- [32] SUDOLSKÁ M ,DUBECKÝ M ,SARKAR S *et al.*. Nature of absorption bands in oxygen-functionalized graphitic carbon dots [J]. *The Journal of Physical Chemistry C* 2015 ,119(23) : 13369-13373.
- [33] WANG Y ,KALYTCHUK S ,ZHANG Y *et al.*. Thickness-dependent full-color emission tunability in a flexible carbon dot ionogel [J]. *The Journal Of Physical Chemistry Letters* 2014 5(8) : 1412-1420.
- [34] PAN L ,SUN S ,ZHANG A *et al.*. Truly fluorescent excitation-dependent carbon dots and their applications in multicolor cellular imaging and multidimensional sensing [J]. *Advanced Materials* 2015 27(47) : 7782-7787.
- [35] ZHANG F ,LIU F ,WANG C *et al.*. Effect of lateral size of graphene quantum dots on their properties and application [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces* 2016 8(3) : 2104-2110.
- [36] VINCI J C ,FERRER I M ,SEEDHOUSE S J *et al.*. Hidden properties of carbon dots revealed after HPLC fractionation [J]. *The Journal of Physical Chemistry Letters* 2013 4(2) : 239-243.
- [37] PAN L ,SUN S ,ZHANG L ,*et al.*. Near-infrared emissive carbon dots for two-photon fluorescence bioimaging [J]. *Nanoscale* 2016 8(39) : 17350-17356.
- [38] WANG X ,CAO L ,LU F *et al.*. Photoinduced electron transfers with carbon dots [J]. *Chemical Communications* 2009 (25) : 3774-3776.
- [39] JIANG K ,ZHANG L ,LU J *et al.*. Triple-mode emission of carbon dots: applications for advanced anti-counterfeiting [J]. *Angewandte Chemie International Edition* 2016 55(25) : 7231-7235.
- [40] DENG Y ,ZHAO D ,CHEN X *et al.*. Long lifetime pure organic phosphorescence based on water soluble carbon dots [J]. *Chemical Communications* 2013 49(51) : 5751-5753.
- [41] LI Q ,ZHOU M ,YANG Q *et al.*. Efficient room-temperature phosphorescence from nitrogen-doped carbon dots in composite matrices [J]. *Chemical Materials* 2016 28(22) : 8221-8227.
- [42] 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.
- [43] RUAN S ,QIAN J ,SHEN S *et al.*. A simple one-step method to prepare fluorescent carbon dots and their potential application in non-invasive glioma imaging [J]. *Nanoscale* 2014 6(17) : 10040-10047.
- [44] ZHENG M ,RUAN S ,LIU S *et al.*. Self-targeting fluorescent carbon dots for diagnosis of brain cancer cells [J]. *ACS Nano* 2015 9(11) : 11455-11461.
- [45] WU L ,CAI X ,NELSON K *et al.*. A green synthesis of carbon nanoparticle from honey for real-time photoacoustic imaging [J]. *Nano Research* 2013 6(5) : 312-325.
- [46] GE J ,LAN M ,ZHOU B *et al.*. A graphene quantum dot photodynamic therapy agent with high singlet oxygen generation [J]. *Nature Communications* 2014 5: 4536.
- [47] GE J ,JIA Q ,LIU W *et al.*. Red-emissive carbon dots for fluorescent , photoacoustic , and thermal theranostics in living mice [J]. *Advanced Materials* 2015 27(28) : 4169-4177.
- [48] GE J ,JIA Q ,LIU W *et al.*. Carbon dots with intrinsic theranostic properties for bioimaging , red-light-triggered photodynamic / photothermal simultaneous therapy in vitro and in vivo [J]. *Advanced Healthcare Materials* 2016 5(6) : 665-675.
- [49] 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 Applied Materials & Interfaces* 2016 8(36) : 23533-23541.
- [50] SUN H ,GAO N ,DONG K *et al.*. Graphene quantum dots-band-aids used for wound disinfection [J]. *ACS Nano* 2014 8(6) : 6202-6210.
- [51] 李欣远 纪穆为 王虹智 等.近红外光热转换纳米晶研究进展 [J].中国光学 2017 ,10(5) : 541-554.
LI X Y ,JI M W ,WANG H ZH *et al.*. Research progress of near-infrared photothermal conversion nanocrystals [J]. *Chinese Optics* 2017 ,10(5) : 541-554.(in Chinese)
- [52] 苗少峰 杨虹 黄远辉 等.光声成像研究进展 [J].中国光学 2015 8(5) : 699-713.
MIAO SH F ,YANG H ,Huang Y H *et al.*. Research progresses of photoacoustic imaging [J]. *Chinese Optics* 2015 8(5) :

- 699-713.(in Chinese)
- [53] 张砚,汪源源,李伟,等.基于全变分法重建光声图像[J].光学精密工程,2012,20(1):204-212.
ZHANG Y,WANG Y Y,LI W *et al.*. Reconstruction of photoacoustic image based on total variation [J]. *Opt. Precision Eng.* 2012,20(1):204-212.(in Chinese)
- [54] SHI Y,PAN Y,ZHONG J *et al.*. Facile synthesis of gadolinium(III) chelates functionalized carbon quantum dots for fluorescence and magnetic resonance dual-modal bioimaging [J]. *Carbon* 2015,93:742-750.
- [55] XU Y,JIA X H,YIN X B *et al.*. Carbon quantum dot stabilized gadolinium nanoprobe prepared via a one-pot hydrothermal approach for magnetic resonance and fluorescence dual-modality bioimaging [J]. *Analytical Chemistry* 2014,86(24):12122-12129.
- [56] CHEN H,WANG G D,TANG W *et al.*. Gd-encapsulated carbonaceous dots with efficient renal clearance for magnetic resonance imaging [J]. *Advanced Materials* 2014,26(39):6761-6766.
- [57] CHEN H,WANG G D,SUN X *et al.*. Mesoporous silica as nanoreactors to prepare gd-encapsulated carbon dots of controllable sizes and magnetic properties [J]. *Advanced Functional Materials* 2016,26(22):3973-3982.
- [58] REN X,LIU L,LI Y *et al.*. Facile preparation of gadolinium chelates functionalized carbon quantum dot based contrast agent for magnetic resonance/fluorescence multimodal imaging [J]. *Journal of Materials Chemistry B* 2014,2(34):5541-5549.
- [59] LIAO H,WANG Z,CHEN S *et al.*. One-pot synthesis of gadolinium(III) doped carbon dots for fluorescence/magnetic resonance bimodal imaging [J]. *RSC Advances* 2015,5(82):66575-66581.
- [60] SRIVASTAVA S,AWASTHI R,TRIPATHI D *et al.*. Magnetic-nanoparticle-doped carbogenic nanocomposite: an effective magnetic resonance/fluorescence multimodal imaging probe [J]. *Small* 2012,8(7):1099-1109.
- [61] MARSHALL E. Gene therapy death prompts review of adenovirus vector [J]. *Science* 1999,286(5448):2244.
- [62] SAKURAI H,KAWABATA K,SAKURAI F *et al.*. Innate immune response induced by gene delivery vectors [J]. *International Journal of Pharmaceutics* 2008,354(1-2):9-15.
- [63] WANG L,WANG X,BHIRDE A *et al.*. Carbon-dot-based two-photon visible nanocarriers for safe and highly efficient delivery of siRNA and DNA [J]. *Advanced Healthcare Materials* 2014,3(8):1203-1209.
- [64] LIU C,ZHANG P,ZHAI X *et al.*. Nano-carrier for gene delivery and bioimaging based on carbon dots with PEI-passivation enhanced fluorescence [J]. *Biomaterials* 2012,33(13):3604-3613.
- [65] KIM J,PARK J,KIM H *et al.*. Transfection and intracellular trafficking properties of carbon dot-gold nanoparticle molecular assembly conjugated with PEI-pDNA [J]. *Biomaterials* 2013,34(29):7168-7180.
- [66] HU L,SUN Y,LI S *et al.*. Multifunctional carbon dots with high quantum yield for imaging and gene delivery [J]. *Carbon* 2014,67:508-513.
- [67] PIERRAT P,WANG R,KERESELIDZE D *et al.*. Efficient in vitro and in vivo pulmonary delivery of nucleic acid by carbon dot-based nanocarriers [J]. *Biomaterials* 2015,51:290-302.
- [68] KARTHIK S,SAHA B,GHOSH S K *et al.*. Photoresponsive quinoline tethered fluorescent carbon dots for regulated anti-cancer drug delivery [J]. *Chemical Communications* 2013,49(89):10471-10473.
- [69] WANG H,KE F,MARARENKO A *et al.*. Responsive polymer-fluorescent carbon nanoparticle hybrid nanogels for optical temperature sensing, near-infrared light-responsive drug release, and tumor cell imaging [J]. *Nanoscale* 2014,6(13):7443-7452.
- [70] 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.
- [71] PANDEY S,MEWADA A,THAKUR M *et al.*. Cysteamine hydrochloride protected carbon dots as a vehicle for the efficient release of the anti-schizophrenic drug haloperidol [J]. *RSC Advances* 2013,3(48):6290-6296.
- [72] WANG Q,HUANG X,LONG Y *et al.*. Hollow luminescent carbon dots for drug delivery [J]. *Carbon* 2013,59:192-199.
- [73] ZHOU L,LI Z,LIU Z *et al.*. Luminescent carbon dot-gated nanovehicles for pH-triggered intracellular controlled release and imaging [J]. *Langmuir* 2013,29(21):6396-6403.

- [74] MEWADA A ,PANDEY S ,THAKUR M *et al.*. Swarming carbon dots for folic acid mediated delivery of doxorubicin and biological imaging[J]. *Journal of Materials Chemistry B* 2014 2(6) : 698-705.
- [75] WANG C ,WU C ,ZHOU X *et al.*. Enhancing cell nucleus accumulation and DNA cleavage activity of anti-cancer drug via graphene quantum dots[J]. *Scientific Reports* 2013 3: 2852.
- [76] FAHMI M Z ,CHEN J K ,HUANG C C *et al.*. Phenylboronic acid-modified magnetic nanoparticles as a platform for carbon dot conjugation and doxorubicin delivery[J]. *Journal of Materials Chemistry B* 2015 3(27) : 5532-5543.
- [77] ZENG Q. SHAO D ,HE X *et al.*. Carbon dots as a trackable drug delivery carrier for localized cancer therapy in vivo[J]. *Journal of Materials Chemistry B* 2016 4(30) : 5119-5126.
- [78] GONG X ,ZHANG Q ,GAO Y *et al.*. Phosphorus and nitrogen dual-doped hollow carbon dot as a nanocarrier for doxorubicin delivery and biological imaging[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces* 2016 8(18) : 11288-11297.
- [79] CHEN H ,WANG Z ,ZONG S *et al.*. A graphene quantum dot-based FRET system for nuclear-targeted and real-time monitoring of drug delivery[J]. *Nanoscale* 2015 7(37) : 15477-15486.
- [80] XU X ,ZHANG K ,ZHAO L *et al.*. Aspirin-based carbon dots , a good biocompatibility of material applied for bioimaging and anti-inflammation[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces* 2016 8(48) : 32706-32716.
- [81] DOLMANS D E J G J ,FUKUMURA D ,JAIN R K. Photodynamic therapy for cancer[J]. *Nature Reviews Cancer* 2003 3(5) : 380-387.
- [82] HUANG P ,LIN J ,WANG X *et al.*. Light-triggered theranostics based on photosensitizer-conjugated carbon dots for simultaneous enhanced-fluorescence imaging and photodynamic therapy[J]. *Advanced Materials* 2012 24(37) : 5104-5110.
- [83] BEACK S ,KONG W H ,JUNG H S *et al.*. Photodynamic therapy of melanoma skin cancer using carbon dot-chlorin e6-hyaluronate conjugate[J]. *Acta Biomaterialia* 2015 26: 295-305.
- [84] WANG J ,ZHANG Z ,ZHAO 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.
- [85] ZHOU L ,ZHOU L ,GE X *et al.*. Multicolor imaging and the anticancer effect of a bifunctional silica nanosystem based on the complex of graphene quantum dots and hypocrellin A[J]. *Chemical Communications* 2015 51(2) : 421-424.
- [86] 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.
- [87] VOGEL A ,VENUGOPALAN V. Mechanisms of pulsed laser ablation of biological tissues [J]. *Chemical Reviews* 2003 , 103(2) : 577-644.
- [88] WANG H ,SUN Y ,YI J *et al.*. Fluorescent porous carbon nanocapsules for two-photon imaging , NIR/pH dual-responsive drug carrier , and photothermal therapy[J]. *Biomaterials* 2015 53: 117-126.
- [89] PANDEY S ,THAKUR M ,MEWADA A *et al.*. Carbon dots functionalized gold nanorod mediated delivery of doxorubicin: tri-functional nano-worms for drug delivery , photothermal therapy and bioimaging[J]. *Journal of Materials Chemistry B* , 2013 1(38) : 4972-4982.
- [90] 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 , Nanomaterials and Interfaces* 2009 113(42) : 18110-18114.
- [91] TAO H ,YANG K ,MA Z *et al.*. In vivo NIR fluorescence imaging , biodistribution , and toxicology of photoluminescent carbon dots produced from carbon nanotubes and graphite[J]. *Small* 2012 8(2) : 281-290.
- [92] WANG K ,GAO Z ,GAO G. *et al.*. Systematic safety evaluation on photoluminescent carbon dots[J]. *Nanoscale Research Letters* 2013 8(1) : 122.
- [93] ZHENG X ,SHAO D ,LI J *et al.*. Single and repeated dose toxicity of citric acid-based carbon dots and a derivative in mice [J]. *RSC Advances* 2015 5(111) : 91398-91406.
- [94] DAS B ,DADHICH P ,PAL P *et al.*. Carbon nanodots from date molasses: new nanolights for the in vitro scavenging of reactive oxygen species [J]. *Journal of Materials Chemistry B* 2014 2(39) : 6839-6847.
- [95] LI S ,GUO Z ,ZHANG Y *et al.*. Blood compatibility evaluations of fluorescent carbon dots [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces* 2015 7(34) : 19153-19162.

- [96] HUANG X, ZHANG F, ZHU L, *et al.*. Effect of injection routes on the biodistribution, clearance, and tumor uptake of carbon dots [J]. *ACS Nano* 2013, 7(7): 5684-5693.

作者简介:



王晓筠(1962—),女,吉林长春人,现为吉林大学口腔医院医学影像科副主任技师,主要从事医学影像学方面的研究。E-mail: qusn@ciomp.ac.cn



李志民(1973—),男,吉林舒兰人,博士,副教授,2001年于吉林大学大学获得硕士学位,2004年于吉林大学获得博士学位,现为吉林大学口腔医院医学影像科主任,主要从事纳米造影剂及分子影像方面的研究。E-mail: zhimin@jlu.edu.cn

《中国光学》征稿启事

《中国光学》为双月刊,A4开本;刊号:ISSN 2095-1531/CN 22-1400/04;国内外公开发行,邮发代号:国内12-140,国外BM6782。

- | | |
|-----------------|----------------|
| ★ 荷兰 Scopus 数据库 | ★ 中国精品科技期刊 |
| ★ 美国《乌利希国际期刊指南》 | ★ 中国科技核心期刊 |
| ★ 美国《化学文献》 | ★ 中国光学学会会刊 |
| ★ 波兰《哥白尼索引》 | ★ 中国科技论文与引文数据库 |
| ★ 俄罗斯《文摘杂志》 | ★ 中国期刊全文数据库 |
| ★ 美国工程索引(Ei)数据库 | ★ 万方数字化期刊全文数据库 |
| ★ 美国 ESCI 数据库 | ★ 中国科技期刊数据库 |
| | ★ 中国光学期刊网数据库 |

主要栏目:微纳光学、信息光学、集成光电子、光谱学和光谱仪器、激光技术与应用、光学功能材料、光学设计与工艺、大气与空间光学、光学仪器与测试、综述、前沿动态、产业资讯、科普教学、实验室介绍、自然科学基金项目进展、前沿热点访谈、热点论文等。

发稿类型:学术价值显著、实验数据完整的原创性论文;研究前景广阔,具有实用、推广价值的技术报告;有创新意识,能够反映当前先进水平的阶段性研究简报;对当前学科领域的研究热点和前沿问题的专题报告;以及综合评述国内外光学技术研究现状、发展动态和未来发展趋势的综述性论文。

欢迎投稿、荐稿。

主管单位:中国科学院

主办单位:中国科学院长春光学精密机械与物理研究所

协办单位:激光与物质相互作用国家重点实验室

编辑出版:《中国光学》编辑部

投稿网址: <http://chineseoptics.net.cn>

邮件地址: chineseoptics@ciomp.ac.cn; zgxcn@126.com

联系电话: 0431-86176852; 0431-84627061

传 真: 0431-84627061

编辑部地址: 长春市东南湖大路 3888 号(130033)