

碳点的研究进展及其在鹿茸研究中应用前景分析

徐 源¹, 李春义^{1,2}, 赵海平^{1*}

1. 中国农业科学院特产研究所 特种经济动物分子生物学国家重点实验室 吉林省鹿茸工程研究中心, 吉林 长春 130112

2. 长春科技学院, 吉林 长春 130600

摘 要: 碳点是一种具有优异荧光性质的新兴纳米材料。相比于传统的有机染料和半导体量子点, 碳点具有毒性低和生物相容性好等优点。目前, 碳点在分析检测、荧光成像、药物运载等诸多领域有着广泛的应用。鹿茸是一味具有多种药效的传统名贵中药, 也是罕见的具备再生能力的哺乳动物器官。鹿茸的生物学特性和药效与其化学成分有着密切联系。简要综述了碳点在荧光检测、荧光成像以及光诊疗方面的应用进展, 对碳点应用于鹿茸生物学特性及其化学成分分析研究的可行性进行了探讨。

关键词: 鹿茸; 碳点; 荧光检测; 活性物质; 光诊疗; 生物学特性

中图分类号: R282.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)09-2580-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.09.035

Progress on carbon dots research and its application prospect in *Cervi Cornu Pantotrichum*

XU Yuan¹, LI Chun-yi^{1,2}, ZHAO Hai-ping¹

1. State Key Laboratory for Molecular Biology of Special Economic Animals, Deer Antler Engineering Research Center, Institute of Special Animal and Plant Sciences of CAAS, Changchun 130112, China

2. Changchun Sci-Tech University, Changchun 130600, China

Abstract: Carbon dots are an emerging nanomaterial with excellent fluorescent properties. Compared with traditional organic dyes and semiconductor quantum dots, carbon dots possess advantages of low toxicity and good biocompatibility. At present, carbon dots are widely used in many fields such as analytical detection, fluorescence imaging and drug delivery. *Cervi Cornu Pantotrichum*, a rare mammalian organ with ability of full regeneration, has been used as famous traditional Chinese medicine. The biological functions and efficacy of *Cervi Cornu Pantotrichum* are closely related to their chemical constituents. In this paper, we briefly reviewed the progress of carbon dots research in fluorescence detection, fluorescence imaging and phototherapy, carried out the bioimaging and cell cytotoxicity test by carbon dots, and discussed the feasibility of carbon dots in biological features and chemical composition analysis of *Cervi Cornu Pantotrichum*.

Key words: *Cervi Cornu Pantotrichum*; carbon dots; fluorescence detection; active substance; phototherapy; biological characteristics

碳点又名碳纳米点或碳量子点, 是一种零维类球形纳米颗粒。2004 年 Xu 等^[1]在利用电弧放电烟灰制备单壁碳纳米管的过程中, 首次发现了可以发射蓝色荧光的碳颗粒。随后这种具有荧光性质的碳纳米颗粒被命名为碳点^[2]。碳点的尺寸一般在 10 nm 以下, 通常由碳核及其表面的官能团两部分构成, 其中碳核通常是 sp^2 杂化的结晶形态或 sp^3 杂化的无定形碳结构; 表面则是由羟基、羧基、氨基等官能团组成。碳点的元素组成以及表面的官能团种类与

合成碳点的方式和原料有关。碳点具有优异的荧光性质, 通过改变碳点的合成方式或原料, 可以控制碳点的发光性质, 如调节碳点的荧光强度^[3], 调控碳点的发射波长^[4]等。此外, 碳点易于合成和功能性, 毒性低, 且具有良好的水溶性和生物相容性, 在荧光检测和生物传感方面具有广阔的发展前景(图 1)。

鹿茸在传统中药领域有着重要的地位, 位列动物药之首^[5]。从生物学角度来说, 鹿茸具有再生(鹿茸是自然界中唯一能够完全再生的哺乳动物器官)、

收稿日期: 2019-08-05

作者简介: 徐 源, 女, 硕士, 研究方向为鹿茸成分与药理分析。E-mail: xyarian@163.com

*通信作者 赵海平, 副研究员, 研究方向为鹿茸成分与药理分析。E-mail: zhperic@163.com

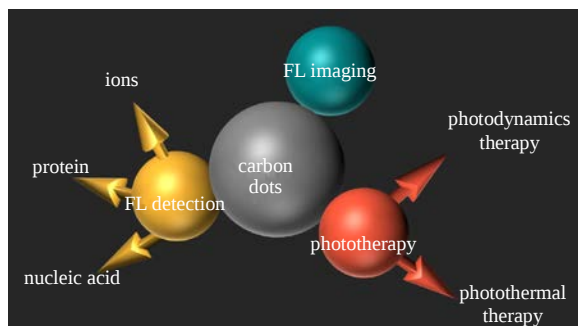


图 1 碳点的应用领域

Fig. 1 Application of carbon dots

快速生长、快速骨化等多种生物学特性^[6]。分子生物学证明鹿茸具有多方面生物学功效，如在神经系统方面，鹿茸提取物可刺激神经纤维的生长^[7]；在免疫系统方面，鹿茸提取物显示出显著的免疫激活作用，同时也发现鹿茸提取物具有抗血栓和抗疲劳的潜力^[8]；在骨骼系统中，鹿茸可以通过促进骨细胞的增殖和分化，抑制骨再吸收，对骨质疏松症有积极的疗效^[9]。鹿茸的众多生物学特性及药用功效与其化学成分密切相关。鹿茸所含的独特成分的筛选和检测是研究鹿茸有效物质的常用方式。用碳点作为传感器的荧光检测方法具有响应时间短、操作简便的优点。目前为止，利用碳点对鹿茸成分进行分析检测的工作仍鲜有报道。在此，本文对碳点在生物传感方面的研究进展进行综述，总结目前碳点在分析检测、荧光成像和光诊疗方面的应用，对荧光碳点应用于鹿茸研究的可行性进行探讨。

1 碳点的应用进展

1.1 在荧光检测中的应用

1.1.1 离子与有机小分子 离子是常见的碳点检测目标物之一。一些金属离子可以与碳点间发生电荷转移，淬灭碳点的荧光^[10-12]。改变表面态可以提高碳点对目标离子的检测能力。Zhao 等^[13]利用不同离子液体作为前驱体合成了表面态不同的碳点，并将两种碳点应用于 Fe^{3+} 和 Cu^{2+} 的测定，提高了对目标物的选择性；Zhang 等^[14]合成了具有类似冠醚空腔的碳点，实现了对血样和人体尿液中 K^+ 的特异性检测，该方法可用于连续检测生物系统的变化。此外，碳点也可以用于非金属离子的测定，Baruah 等^[15]通过 β -环糊精和杯芳烃吡喃包裹的碳点成功测定了 F^- ，为阴离子的检测开辟了途径；Lin 等^[16]利用氮掺杂的碳点建立了测定 ClO^- 的荧光分析方法。

碳点检测同样适用于一些有机小分子。先用金属离子淬灭碳点的荧光，再加入目标分子，利用目

标分子与金属离子的络合作用使金属离子脱离碳点表面，从而使碳点的荧光恢复^[17-18]。除了间接测定，制备碳点直接对目标物检测更加简便快捷。Li 等^[19]通过柠檬酸铵和半胱氨酸微波辅助制备了量子产率 64% 的荧光碳点，利用荧光共振能量转移（FRET）建立了对左氧氟沙星的比率荧光测定方法。Yu 等^[20]发现维生素 B_{12} 与碳点之间可以发生 FRET 进而使碳点荧光淬灭，利用此原理建立了测定维生素 B_{12} 的方法。Yan 等^[21]用溴乙酰溴分子功能化碳点，通过卤素取代环化的方式直接测定了谷胱甘肽，并实现了活细胞中谷胱甘肽的荧光检测。由于碳点表面易于功能化，研究者常常将碳点与其他材料结合形成复合型功能材料，如分子印迹技术^[22]和比率荧光传感技术^[23]等，从而进一步提高检测的灵敏度和选择性，为碳点在生物样品中目标物的测定开辟了新道路。

1.1.2 酶、多肽等蛋白质 酶、多肽等蛋白质是组成细胞组织的重要成分，参与生命体的生化反应过程。蛋白质的检测是探索生命科学的基本分析方法，是生物研究的重要环节。Li 等^[24]用碱性磷酸酶（ALP）水解对硝基磷酸盐产生了硝基苯酚，硝基苯酚的紫外吸收峰与碳点的激发波长重叠可以发生内滤效应使荧光淬灭，利用该原理建立了定量分析 ALP 的方法，并且将该方法成功应用于人肝细胞中的 ALP 的测定，为临床诊断 ALP 提供了新的检测手段。Huang 等^[25]利用血红蛋白和碳点形成基态的复合物淬灭碳点，建立了测定人体尿样和血样中血红蛋白的方法。Wu 等^[26]将碳点与适配体结合，适配体通过 π - π 作用进一步拉近碳点与氧化石墨烯的距离，使碳点的荧光有效地被淬灭。而溶菌酶及其适配体的特异性结合使得适配体从氧化石墨烯表面解吸，因此荧光信号得以恢复。该方法利用了碳点和氧化石墨烯之间 FRET 开发了人血清中溶菌酶的检测方法。

1.1.3 核酸 对核酸的检测和序列分析是研究生物遗传信息以及疾病早期诊断的重要手段。然而由于核酸复杂的序列和空间结构，导致检测方法必然复杂。FRET 是一种灵敏可靠的分析方法。目前使用的荧光传感器（如有机染料^[27]、金属量子点^[28]等材料）大多存在光稳定性较差、易光漂白或生物毒性较大等缺点。为了取代传统的核酸荧光传感器，基于碳点对核酸进行定量的纳米探针目前正处于研究的热门阶段。

Liang 等^[29]利用碳点和 3-巯基丙酸涂覆的 CdTe 量子点组成了用于测定双链 DNA（dsDNA）

的比率荧光检测器。利用米托蒽醌通过电子转移的方式淬灭 CdTe 量子点的荧光,加入 dsDNA 后使碳点的荧光得以恢复。该方法在人体血清样品中人类免疫缺陷病毒(HIV) dsDNA 的检测中获得了令人满意的结果。除此之外,研究者也拓展了碳点在检测单链 DNA(ssDNA)方向的应用。Qian 等^[30]将 ssDNA 与事先用 NaBH₄ 还原的石墨烯量子点(rGQD)连接,之后与氧化碳纳米管(CNTs)混合,形成 ssDNA-rGQDs/CNTs 组装体。加入靶 DNA(tDNA)后,由于 tDNA 可以捕获 ssDNA-rGQD,通过特异性碱基配对形成 dsDNA-rGQD,打破了 ssDNA-rGQDs 与 CNTs 之间的静电吸引和 π - π 堆叠作用,从而导致 dsDNA-rGQDs 从 CNT 中释放和分离,阻断了 FRET 效应,致使荧光恢复。该传感器能有效区分互补和碱基错配的核酸序列,灵敏度高。类似地利用碳点和其他能量受体间的 FRET 效应开发的“turn-off-on”方法已经有了诸多应用^[31],以碳点为基础的纳米材料在免疫分析中应用前景广阔。

1.2 在生物成像方面的应用

相对于半导体量子点和有机染料,碳点的毒性更低,生物相容性好,具有出色的抗光漂白能力,在连续激发下荧光依旧可以保持稳定^[32]。此外,碳点的发射波长范围跨度大,其稳定性和激发依赖特性使其在生物传感方面更加具有优势。Sun 等^[2]对碳点生物成像方面进行了开创性的工作。通过改变激发波长,使碳点的发射波长随之改变,进而使细胞显示出不同的颜色荧光。研究者们还发现碳点以 iv、im 和 sc 方式进入小鼠体内后,可以迅速从体内排出。不仅如此,与近红外染料 ZW800 偶联的碳点可以在肿瘤周围聚集,产生红色发光,从而将肿瘤与周围正常组织区分开来。除了肿瘤部分,碳点在其他正常器官内没有观察到聚集现象^[33]。目前人们已经将碳点成功地应用于细胞成像^[34]、器官成像^[35]和生物体内成像^[36]等方面。Wang 等^[37]利用细胞的内化作用,将碳点用于细胞质成像。不仅如此,他们还利用细胞内吞作用成功将载有阿霉素的中空碳点导入细胞内部,起到了完成药物递送到释放的过程。在溶酶体的作用下释放阿霉素进入细胞核。由于阿霉素可发射红色荧光,整个运载和释放的过程都可以利用影像学监测。

1.3 在光诊疗方面的应用

光诊疗是一种非侵入式的治疗方法,包括光动

力疗法(photodynamic therapy, PDT)和光热疗法(photothermal therapy, PTT)。由于导向精确、副作用较小,在肿瘤治疗方面,光诊疗法是目前继化疗、放疗后最具有发展潜力的肿瘤治疗技术^[38]。

PDT 是通过光敏试剂吸收一定波长的光后,在氧的存在下,引发光动力反应(photodynamic reaction, PDR)产生单线态氧,利用单线态氧具有高细胞毒性,可以破坏组织进而将肿瘤细胞杀死。传统的光敏活化剂有卟啉、酞菁染料、菌绿素衍生物等^[39],但存在分散性差和光稳定性低等问题^[40]。用来代替传统光敏剂的量子点虽然分散性和稳定性较好,但由于材料中存在有毒元素会导致细胞毒性^[41-42]。碳点具备量子点的优势,生物相容性好且毒性低,同样具有作为光敏剂材料的潜力。Ge 等^[43]制备了在紫外和可见光区有广泛吸收的碳点,在 680 nm 处有强烈发射峰。该碳点具有良好的生物相容性和优良的单线态氧的生成能力,并成功应用于成像和癌症治疗中。Jovanović 等^[44]制备的碳点在 γ 射线照射后部分羧基和羰基发生了还原,碳点的荧光强度大幅度提升,而且在紫外光照射下,单态氧的产量得到了提高。具备荧光性质的碳点作为光敏剂,在肿瘤部位聚集时,通过荧光可以区分正常组织和肿瘤组织,为治疗提供可视化指导。

PTT 是通过化合物吸收近红外辐射产生热量进而“切除”肿瘤组织。光热剂的发射波长需要控制在近红外光范围内。在此区域中,大多数组织发色团吸收率较低,可以在不损害生物样品和周围组织的情况下实现高效率的组织穿透^[45]。Ge 等^[46]用聚噻吩苯丙酸作为前驱体制备了发红色荧光的碳点。该碳点在可见区至近红外区有宽吸收带。并且在 671 nm 波长激发下,表现出 38.5%的光热转换效率。用碳点孵育肿瘤细胞,在没有光照射的条件下,碳点本身不影响肿瘤细胞的存活。通过测量小鼠体质量和分析组织切片,发现碳点没有明显的毒副作用。Permatasari 等^[47]在碳点表面引入大量 C-N 基团使得碳点的吸收峰发生红移。在 1.2 W/cm² 的 655 nm 激发光照射下,该碳点表现出 54.3%的光热效率,表明了碳点在细胞成像、药物递送和光热治疗方向的潜力。

2 碳点应用于鹿茸研究的可行性分析

作为一种名贵中药材,鹿茸的药效与其化学成分密不可分。例如,鹿茸含有多种人体所需微量元素^[48];其中丰富的多肽已被证实具有抗炎和促进生

长的作用^[49]；构成鹿茸主要部分的胶原蛋白对治疗骨质疏松效果显著^[50]；鹿茸中多肽类物质可以抑制肿瘤细胞的增殖^[51]。不仅如此，鹿茸不同发育阶段和不同区段中化学成分的含量也有所不同。如在鹿茸骨化程度较高的部分，矿物质含量较高，脂肪酸类物质含量较低^[52]，胶原蛋白含量从鹿茸顶端到基部逐渐增加^[53]。与其相对地，鹿茸不同区段的药效作用也有很大的差异^[54]。目前市场上不同种类和不同区段的鹿茸价格存在明显差异。检测鹿茸中的差异性物质不仅有助于研究鹿茸的生物学特性、药效，也可以作为鹿茸药材的质量评价指标。目前，对鹿茸的成分分析常用的方法仍然局限原子光谱^[55]、液相色谱^[56]、质谱^[57]等传统手段，这些方法常需要昂贵的仪器，实验步骤也较为繁琐。碳点在荧光检测方面应用广泛，检测物涵盖鹿茸中的多种化学成分，如无机元素^[58]、氨基酸^[59]、维生素^[60]、蛋白质^[61]、胆固醇^[62]等。利用碳点在荧光检测方面的应用，开发快速、简便、可靠的鹿茸成分分析的新方法具有重要意义。此外，碳点在医学诊断方面也取得了令人瞩目的发展^[63]，而且研究者已经开发出与抗炎药物相结合的碳点，有望将碳点应用于临床治疗^[64]。将鹿茸的抗肿瘤作用与光诊疗肿瘤技术结合，利用碳点负载鹿茸的抗肿瘤活性成分，在肿瘤诊断的同时完成药物靶向递送释放，有望大幅度提高肿瘤诊治的效率。目前，研究者尝试将壳聚糖为原料制备的碳点用于鹿茸干细胞（antlerogenic periosteum cells）的相关研究中。同 100 $\mu\text{g/mL}$ 碳点共孵育 24 h 后，鹿茸干细胞的共聚焦显微镜图像见图 2，显示出明显的荧光，说明合成的碳点具有细胞成像的潜力。在 CCK-8 细胞增殖实验中（图 3），与 100 $\mu\text{g/mL}$ 质量浓度碳点共孵育 24 h 后，碳点几乎没有表现出细胞毒性；在碳点质量浓度达到 200 $\mu\text{g/mL}$ ，孵育时间延长至 48 h 时，鹿茸干细胞活性仍保持在 80% 以上。上述实验成功说明碳点具有良好的生物相容性和较低的细胞毒性，是一种合适的鹿茸干细胞荧光成像剂，可应用与鹿茸干细胞的后续研究。

3 展望

碳点作为一种新兴纳米材料，在生物学方面具有广阔的应用前景。本文总结了近年来碳点在生物传感方面的研究进展。重点介绍了在荧光检测、生物成像和光诊疗方向中碳点传感器的设计思路和检测机制。希望将碳点应用于鹿茸成分检测和生物学特性的研究中，为筛选鹿茸药效物质和探索鹿茸生

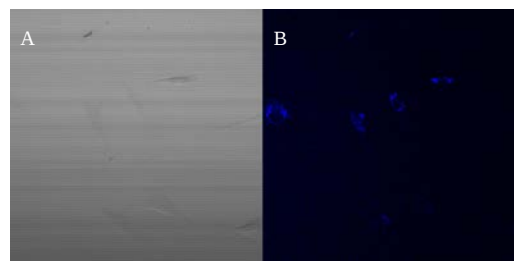


图 2 加入碳点 24 h 后鹿茸干细胞的共聚焦显微镜照片 (A: 明场, B: 405 nm 激发光)

Fig. 2 Confocal microscopy of antlerogenic periosteum cells of adding carbon dots after 24 h (A: bright field, B: 405 nm excitation light)

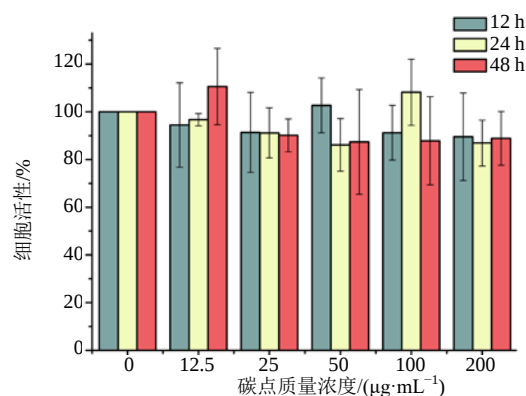


图 3 鹿茸干细胞与不同浓度碳点共孵育不同时间后细胞 CCK-8 活性实验结果 ($n = 3$)

Fig. 3 Results of CCK-8 activity experiment of antlerogenic periosteum cells incubated with different concentrations of carbon dots for different time

物学特性研究提供新的方法，揭示中药理论的科学内涵，为鹿茸药物的研发创新开辟道路。

参考文献

- [1] Xu X, Ray R, Gu Y, *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] Zheng H, Wang Q, Long Y, *et al.* Enhancing the luminescence of carbon dots with a reduction pathway [J]. *Chem Commun*, 2011, 47(38): 10650-10652.
- [4] Chen M, Wang W, Wu X. One-pot green synthesis of water-soluble carbon nanodots with multicolor photoluminescence from polyethylene glycol [J]. *J Mater*

- Chem B*, 2014, 2(25): 3937-3945.
- [5] 胡耀中, 赵雨, 张梅, 等. 梅花鹿初生茸生长过程中活性差异蛋白表达分析 [J]. 畜牧与兽医, 2018, 50(10): 22-27.
- [6] Li C, Zhao H, Liu Z, *et al.* Deer antler-a novel model for studying organ regeneration in mammals [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2014, 56: 111-122.
- [7] Huo Y, Schirf V R, Winters W D. The differential expression of NGFS-like substance from fresh pilose antler of *Cervus nippon* Temminck [J]. *Biomed Sci Instrument*, 1997, 33: 541-543.
- [8] Shin K H, Choi H S Y, Lim S S, *et al.* Immuno-stimulating, anti-stress and anti-thrombotic effects of unossified velvet antlers [J]. *Nat Prod Sci*, 1999, 5(1): 54-59.
- [9] Shi B, Li G, Wang P, *et al.* Effect of antler extract on corticosteroid-induced avascular necrosis of the femoral head in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 127(1): 124-129.
- [10] Xu Q, Pu P, Zhao J, *et al.* Preparation of highly photoluminescent sulfur-doped carbon dots for Fe (III) detection [J]. *J Mater Chem A*, 2015, 3(2): 542-546.
- [11] Li L, Yu B, You T. Nitrogen and sulfur co-doped carbon dots for highly selective and sensitive detection of Hg (II) ions [J]. *Biosen Bioelectr*, 2015, 74: 263-269.
- [12] Wang J, Li R S, Zhang H Z, *et al.* Highly fluorescent carbon dots as selective and visual probes for sensing copper ions in living cells via an electron transfer process [J]. *Biosen Bioelectr*, 2017, 97: 157-163.
- [13] Zhao A, Zhao C, Li M, *et al.* Ionic liquids as precursors for highly luminescent, surface-different nitrogen-doped carbon dots used for label-free detection of $\text{Cu}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ and cell imaging [J]. *Anal Chim Acta*, 2014, 809: 128-133.
- [14] Zhang L, Chen S, Zhao Q, *et al.* Carbon dots as a fluorescent probe for label-free detection of physiological potassium level in human serum and red blood cells [J]. *Anal Chim Acta* 2015, 880: 130-135.
- [15] Baruah U, Gogoi N, Majumdar G, *et al.* β -Cyclodextrin and calix [4]arene-25,26,27,28-tetrol capped carbon dots for selective and sensitive detection of fluoride [J]. *Carbohydr Polymers*, 2015, 117: 377-383.
- [16] Lin Y, Yao B, Huang T, *et al.* Selective determination of free dissolved chlorine using nitrogen-doped carbon dots as a fluorescent probe [J]. *Microchim Acta*, 2016, 183(7): 2221-2227.
- [17] Zhou L, Lin Y, Huang Z, *et al.* Carbon nanodots as fluorescence probes for rapid, sensitive, and label-free detection of Hg^{2+} and biothiols in complex matrices [J]. *Chem Commun*, 2012, 48(8): 1147-1149.
- [18] Fong J F Y, Chin S F, Ng S M. A unique “turn-on” fluorescence signalling strategy for highly specific detection of ascorbic acid using carbon dots as sensing probe [J]. *Biosen Bioelectr*, 2016, 85: 844-852.
- [19] Li H, Xu Y, Ding J, *et al.* Microwave-assisted synthesis of highly luminescent N- and S-co-doped carbon dots as a ratiometric fluorescent probe for levofloxacin [J]. *Microchim Acta*, 2018, 185(2): 104.
- [20] Yu Y, Li C, Chen C, *et al.* Saccharomyces-derived carbon dots for biosensing pH and vitamin B 12 [J]. *Talanta*, 2019, 195: 117-126.
- [21] Yan F, Ye Q, Xu J, *et al.* Carbon dots-bromoacetyl bromide conjugates as fluorescence probe for the detection of glutathione over cysteine and homocysteine [J]. *Sensors Actuators B: Chem*, 2017, 251: 753-762.
- [22] Amjadi M, Jalili R. Molecularly imprinted mesoporous silica embedded with carbon dots and semiconductor quantum dots as a ratiometric fluorescent sensor for diniconazole [J]. *Biosen Bioelectr*, 2017, 96: 121-126.
- [23] Zhao J, Huang M, Zhang L, *et al.* Unique approach to develop carbon dot-based nanohybrid near-infrared ratiometric fluorescent sensor for the detection of mercury ions [J]. *Anal Chem*, 2017, 89(15): 8044-8049.
- [24] Li G, Fu H, Chen X, *et al.* Facile and sensitive fluorescence sensing of alkaline phosphatase activity with photoluminescent carbon dots based on inner filter effect [J]. *Anal Chem*, 2016, 88(5): 2720-2726.
- [25] Huang S, Wang L, Huang C, *et al.* A carbon dots based fluorescent probe for selective and sensitive detection of hemoglobin [J]. *Sensors Actuators B: Chem*, 2015, 221: 1215-1222.
- [26] Wu J, Hou Y, Wang P, *et al.* Detection of lysozyme with aptasensor based on fluorescence resonance energy transfer from carbon dots to graphene oxide [J]. *Luminescence*, 2016, 31(6): 1207-1212.
- [27] Xiang D S, Zhou G H, Luo M, *et al.* Dual color fluorescence quantitative detection of specific single-stranded DNA with molecular beacons and nucleic acid dye SYBR Green I [J]. *Analyst*, 2012, 137(16): 3787-3793.
- [28] Freeman R, Liu X, Willner I. Chemiluminescent and

- chemiluminescence resonance energy transfer (CRET) detection of DNA, metal ions, and aptamer-substrate complexes using hemin/G-quadruplexes and CdSe/ZnS quantum dots [J]. *J Am Chem Soc*, 2011, 133(30): 11597-11604.
- [29] Liang S S, Qi L, Zhang R L, *et al.* Ratiometric fluorescence biosensor based on CdTe quantum and carbon dots for double strand DNA detection [J]. *Sensors Actuators B: Chem*, 2017, 244: 585-590.
- [30] Qian Z S, Shan X Y, Chai L J, *et al.* DNA nanosensor based on biocompatible graphene quantum dots and carbon nanotubes [J]. *Biosensors Bioelectr*, 2014, 60: 64-70.
- [31] Qaddare S H, Salimi A. Amplified fluorescent sensing of DNA using luminescent carbon dots and AuNPs/GO as a sensing platform: A novel coupling of FRET and DNA hybridization for homogeneous HIV-1 gene detection at femtomolar level [J]. *Biosensors Bioelectr*, 2017, 89: 773-780.
- [32] Qiao Z A, Wang Y, Gao Y, *et al.* Commercially activated carbon as the source for producing multicolor photoluminescent carbon dots by chemical oxidation [J]. *Chem Commun*, 2010, 46(46): 8812-8814.
- [33] 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.
- [34] Wu Z L, Zhang P, Gao M X, *et al.* One-pot hydrothermal synthesis of highly luminescent nitrogen-doped amphoteric carbon dots for bioimaging from *Bombyx mori* silk-natural proteins [J]. *J Mater Chem B*, 2013, 1(22): 2868-2873.
- [35] Wu L, Luderer M, Yang X, *et al.* Surface passivation of carbon nanoparticles with branched macromolecules influences near infrared bioimaging [J]. *Theranostics*, 2013, 3(9): 677.
- [36] 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.
- [37] Wang Q, Huang X, Long Y, *et al.* Hollow luminescent carbon dots for drug delivery [J]. *Carbon*, 2013, 59: 192-199.
- [38] Hong G, Diao S, Antaris A L, *et al.* Carbon nanomaterials for biological imaging and nanomedicinal therapy [J]. *Chem Rev*, 2015, 115(19): 10816-10906.
- [39] Lovell J F, Liu T W B, Chen J, *et al.* Activatable photosensitizers for imaging and therapy [J]. *Chem Rev*, 2010, 110(5): 2839-2857.
- [40] Detty M R, Gibson S L, Wagner S J. Current clinical and preclinical photosensitizers for use in photodynamic therapy [J]. *J Med Chem*, 2004, 47(16): 3897-3915.
- [41] Samia A C S, Chen X, Burda C. Semiconductor quantum dots for photodynamic therapy [J]. *J Am Chem Soc*, 2003, 125(51): 15736-15737.
- [42] Bakalova R, Ohba H, Zhelev Z, *et al.* Quantum dots as photosensitizers? [J]. *Nat Biotechnol*, 2004, 22(11): 1360.
- [43] Ge J, Lan M, Zhou B, *et al.* A graphene quantum dot photodynamic therapy agent with high singlet oxygen generation [J]. *Nat Commun*, 2014, 5(1): 1-8.
- [44] Jovanović S P, Syrgiannis Z, Marković Z M, *et al.* Modification of structural and luminescence properties of graphene quantum dots by gamma irradiation and their application in a photodynamic therapy [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7(46): 25865-25874.
- [45] Plaetzer K, Krammer B, Berlanda J, *et al.* Photophysics and photochemistry of photodynamic therapy: Fundamental aspects [J]. *Lasers Med Sci*, 2009, 24(2): 259-268.
- [46] Ge J, Jia Q, Liu W, *et al.* Red-emissive carbon dots for fluorescent, photoacoustic, and thermal theranostics in living mice [J]. *Adv Mater*, 2015, 27(28): 4169-4177.
- [47] 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.
- [48] 王楠, 高晓霞, 代子彦, 等. 鹿茸药效物质基础, 药理作用, 临床应用及质量控制的研究进展 [J]. 中草药, 2017, 48(22): 4784-4790.
- [49] 董万超, 田野. 梅花鹿茸多肽新成分的提取分离及其生物效应研究 [J]. 特产研究, 2000, 22(2): 7-10.
- [50] 胡太超, 刘玉敏, 陶荣珊, 等. 鹿茸的化学成分及药理作用研究概述 [J]. 经济动物学报, 2015, 19(3): 156-162.
- [51] 霍玉书, 霍虹. 鹿茸神经生长因子活性及促分化作用的研究 [J]. 中药新药与临床药理, 1997, 8(2): 16-18.
- [52] Lee S R, Jeon B T, Kim S J, *et al.* Effects of antler development stage on fatty acid, vitamin and GAGs contents of velvet antler in spotted deer (*Cervus nippon*) [J]. *Asian-Australasian J Animal Sci*, 2007, 20(10): 1546-1550.

- [53] 郭晓晗, 程显隆, 李明华, 等. 鹿茸的化学成分及质量控制方法研究进展 [J]. 药物分析杂志, 2018, 38(4): 551-565.
- [54] 孙伟丽, 赵海平, 张国坤, 等. 不同加工方式对梅花鹿三叉茸不同区段矿物质元素含量的影响研究 [J]. 中草药, 2018, 49(16): 3821-3828.
- [55] 蔡立鹏, 闫正, 孙建民, 等. ICP-AES 测定不同产地人参鹿茸冬虫夏草中的 10 种元素比例分布 [J]. 微量元素与健康研究, 2010, 27(1): 15-17.
- [56] 刘威, 龚伟, 张嵩, 等. 不同品种及规格鹿茸商品药材中的胆固醇含量测定及统计分析 [J]. 中药材, 2018, 41(3): 640-643.
- [57] 李春燕, 芦春梅, 齐燕飞, 等. 鹿茸中 18 种性激素的提取技术研究 [J]. 分子科学学报, 2016, 32(2): 123-128.
- [58] Ankireddy S R, Kim J. Highly selective and sensitive detection of calcium (II) ions in human serum using novel fluorescent carbon dots [J]. *Sensors Actuators B: Chem*, 2018, 255: 3425-3433.
- [59] Lu W, Jiao Y, Gao Y, *et al.* Bright yellow fluorescent carbon dots as a multifunctional sensing platform for the label-free detection of fluoroquinolones and histidine [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(49): 42915-42924.
- [60] Yu Y, Li C, Chen C, *et al.* Saccharomyces-derived carbon dots for biosensing pH and vitamin B₁₂ [J]. *Talanta*, 2019, 195: 117-126.
- [61] Barati A, Shamsipur M, Abdollahi H. Hemoglobin detection using carbon dots as a fluorescence probe [J]. *Biosen Bioelectr*, 2015, 71: 470-475.
- [62] Krishna A S, Radhakumary C, Sreenivasan K. Detection and imaging of fatty plaques in blood vessels using functionalized carbon dots [J]. *Anal Methods*, 2015, 7(22): 9482-9488.
- [63] Wu X, Sun S, Wang Y, *et al.* A fluorescent carbon-dots-based mitochondria-targetable nanoprobe for peroxynitrite sensing in living cells [J]. *Biosen Bioelectr*, 2017, 90: 501-507.
- [64] 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 Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(48): 32706-32716.