

中药衍生碳点研究进展

黄倩倩^{1,2,3}, 吴成圆^{1,2,3}, 滕云峰^{1,2,3}, 杨一凡^{1,2,3}, 梁玉杰^{1,2,3}, 杨尚青^{1,2,3}, 王中旻^{1,2,3}, 彭代银^{1,2}, 王雷^{1,2,3,4*}, 陈卫东^{1,2,3,4*}

1. 安徽中医药大学药学院, 安徽 合肥 230012
2. 中药复方安徽省重点实验室, 安徽 合肥 230012
3. 中药饮片制造新技术与研发安徽省重点实验室, 安徽 合肥 230012
4. 安徽省中医药科学院药物制剂研究所, 安徽 合肥 230012

摘要: 中药炭药及中药提取物经高温炭化会产生“中药炭质药物纳米粒”, 其过程与碳量子点(carbon quantum dots, CDs)的制备工艺类似。由于粒径小于 10 nm, 称之为“中药衍生碳量子点”。炭药的质量标准是“存性”, 以中药为原料制备而成的 CDs, 不仅具有止血、抗肿瘤等功效, 而且具有低毒、水溶性好、生物相容性高、光致发光性能优异等特点, 可用于离子检测、药物分析传感、细胞成像、药物递送等领域。从中药衍生碳点在疾病治疗、生物传感和细胞成像等方面的最新进展进行了综述, 并对其当前面临挑战和未来发展方向提出建议。

关键词: 中药衍生碳点; 荧光特性; 疾病治疗; 生物传感; 细胞成像; 药物递送

中图分类号: R28 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)16-5089-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.16.033

Research progress of carbon dots derived from traditional Chinese medicine

HUANG Qian-qian^{1,2,3}, WU Cheng-yuan^{1,2,3}, TENG Yun-feng^{1,2,3}, YANG Yi-fan^{1,2,3}, LIANG Yu-jie^{1,2,3}, YANG Shang-qing^{1,2,3}, WANG Zhong-min^{1,2,3}, PENG Dai-yin^{1,2}, WANG Lei^{1,2,3,4}, CHEN Wei-dong^{1,2,3,4}

1. School of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China
2. Anhui Key Laboratory of Chinese Medicinal Formula, Hefei 230012, China
3. Anhui Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Decoction Pieces of New Manufacturing Technology, Hefei 230012, China
4. Institute of Pharmaceutics, Anhui Academy of Chinese Medicine, Hefei 230012, China

Abstract: Traditional Chinese medicine (TCM) charcoal drugs and TCM extracts at high temperature will produce “Chinese medicine charcoal drug nanoparticles”, which is similar to the preparation process of carbon dots. Since the particle size is less than 10 nm, it is called “carbon quantum dots derived from traditional Chinese medicine”. The quality standard of carbon medicine is “storage”. Carbon quantum dots prepared from traditional Chinese medicine as raw materials not only have hemostasis and anti-tumor effects, but also have the characteristics of low toxicity, good water solubility, high biocompatibility and excellent photoluminescence performance, which can be used in ion detection, drug analysis sensing, cell imaging, drug delivery and other fields. This paper reviewed the recent advances in the treatment of diseases, biosensors and cell imaging of carbon dots derived from traditional Chinese medicine, and provided some insights into the current challenges and future directions.

Key words: carbon dots derived from traditional Chinese medicine; fluorescence characteristic; disease treatment; biosensors; cell imaging; drug delivery

收稿日期: 2020-11-11

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81773988); 国家重点研发计划项目(2017YFC1701600); 安徽中医药大学校级科研项目(2018zrzd04); 安徽省自然科学基金项目(1908085QH351); 安徽省科技重大专项项目(18030801131); 安徽省中央引导地方科技发展专项(201907d07050002); 安徽高校协同创新项目(GXXT-2019-043)

作者简介: 黄倩倩, 女, 硕士研究生, 主要从事纳米药物代谢动力学。Tel: 15205519270 E-mail: 1138446546@qq.com

***通信作者:** 陈卫东, 男, 教授, 博士研究生导师, 主要从事药代动力学、药理学和药剂学研究。Tel: (0551)68129180 E-mail: anzhongdong@126.com
王雷, 男, 主要从事中药分析和纳米药物动力学研究。E-mail: wanglei@ahtcm.edu.cn

近年来,碳量子点(carbon quantum dots, CDs)作为一种新型纳米级可发光载体,研究多集中于制备方法的优化以及应用领域的拓展,在合成原料上也多关注于化学物质和天然物质的探索,单独针对于以传统中药材为碳源,合成的碳点应用报道较少。所谓中药碳点,就是以中药为原材料制备而成的 CDs,碳点作为一种纳米级材料,因其粒径小,特性优良,传统中药材料通过物理化学手段进行处理就可使其成为粒径小于 10 nm 的碳点材料,由于中药中活性成分含量不同,其中药衍生碳点的生物活性也各不相同,大多数发挥着止血^[1-6]功效,除此之外还有抗菌^[7-8]、抗病毒^[9]、抗蛇毒^[10-11]、抗肿瘤^[12]、清除自由基^[13-15]、降血糖、抗痛风和镇痛^[16-18]等药理作用,而且其优异的光致发光性^[19]、低毒性、水溶性好^[20]及高生物相容性,还可用于离子检测^[21-31]、药物分子传感^[32-37]、细胞成像^[38-40]、药物递送^[41-43]和光催化^[44-45]等领域。此外,研究发现这些中药衍生碳点合成后可改善材料某些性质如溶解度^[46],或保留原材料部分特性,或增加新的生物学活性^[47],因此选取合适的中药材为碳源合成具有荧光稳定性和药理活性的碳点,为探索中药衍生碳点的内在生物活性、物质组成和理化性质等具有一定的指导意义。

1 疾病治疗

1.1 炒炭止血

炭药是一类表面经过高温炭化而具有特殊作用的中药,高温加热是制备炭类中药制剂的关键工艺之一,其过程与 CDs 的制备工艺相类似,通常将这类 CDs 命名为“中药炭质药物纳米粒”。炭药的质量标准是“存性”,根据中药炮制理论,药物炒炭后可改变其性味,转化其升降沉浮,使“涩”味增加,因而能发挥收敛止血功效^[48]。目前许多研究发现炭烧中药提取物水溶液中存在新的物质,CDs,该新物质的存在可能与炭药发挥止血功效相关,而对于中药衍生的 CDs 的止血作用及其机制研究通常都是先以小鼠断尾和肝划痕模型对其止血功效进行初步判断,再通过相关参数,凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)和血小板(platelet, PLT)的考察判断止血作用机制。

古老医方《五十二病方》中曾记载着中药黄柏

Phellodendri Chinense Cortex, 含有生物碱等活性成分,具有解毒、清热、润燥作用,可用于治疗胃炎、腹痛或腹泻等,而黄柏炭最早用于治疗各种失血性疾病,但这种经过炭烧处理后,生物作用转变的物质基础和作用机制尚不清楚, Liu 等^[49]从黄柏水提物中发现有一种新的物质黄柏碳点存在,它可以通过激活 FIB 系统,发挥止血功效,具有优异的稳定性,适合长期保存,可成为急诊创伤出血的补充和替代治疗药物。灯心草是 *Juncus effusus* L. 的干燥茎髓,结构松散,用于镇静和抗焦虑,经炭烧处理后的灯心炭 *Junci Medulla Carbonisata* (JMC) 用于治疗出血病已有近 900 年的历史, Cheng 等^[11]研究发现灯心草经炭烧处理后在其水提物可得到新物质 JMC-CDs,具有溶解度好、易于保存、生物活性高、毒性低等优点,对血小板减少和局部出血具有抑制作用,可通过激活 FIB 系统和体外凝血途径发挥止血潜能,可被开发用于新型止血药物。炭化蒲黄 *Pollen Typhae Carbonisata* (PTC) 也是一种煅烧的中草药在中医药治疗失血性疾病中已被广泛应用多年, Yan 等^[50]从 PTC 的水溶液中发现并分离了新的水溶性 CDs (PTC-CDs),指纹图谱可以看出 PTC-CDs 不含原前体物质,通过刺激内源性凝血系统,激活 FIB 系统而发挥止血功效。熊威等^[51]通过对绵马贯众炭水煎液提取分离发现新型水溶性的纳米类成分碳点,通过升高大鼠血液中 FIB 浓度和 PLT 的数量,发挥止血效果。

1.2 抗痛风

痛风是嘌呤核苷酸代谢发生异常,表现为尿酸水平升高、尿酸盐结晶沉积和尿酸盐引起的关节病。临床上常见的治疗痛风药物,长期服用存在一定的副作用。黄嘌呤氧化酶(Xanthine oxidase, XOD)是催化次黄嘌呤氧化为黄嘌呤的关键酶,与尿酸的过量产生密切相关,故研究中药衍生碳点的抗关节炎作用,一般常先通过氧嗪酸钾和尿酸生成的前体物质次黄嘌呤诱导大鼠高尿酸血症模型,根据高尿酸血症大鼠血清和肝脏中的 XOD 活性,探究其抗尿酸能力,最后再观察对大鼠尿酸钠诱发关节炎模型的影响,包括炎症因子水平和踝关节炎症的组织学改变等。

枳实 *Aurantii Fructus Immaturus* (AFI), 源于柑橘类植物,是一种药食两用植物, Wang 等^[52]以 AFI 为原料合成的 CDs (AFIC-CDs), 研究发现 AFIC-CDs 可显著降低高尿酸血症大鼠血清和肝脏

的 XOD 活性,减少肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)等炎症因子水平,从而改善体内外尿酸钠晶体诱导的痛风性关节炎。中药材葛根 (*Puerariae Lobatae Radix*, PLR) 含有大量的碳、氮和氧元素,是制备 CDs 的优良材料,医书《太平圣惠方》中曾有记载一食疗方马齿苋葛根茶可以降酸、利尿。Wang 等^[53]利用葛根为原材料合成的葛根碳点 (PLR-CDs),研究发现它既可以通过抑制 XOD 活性来降低尿酸水平,发挥抗尿酸作用,又可以改善急性痛风性关节炎大鼠的踝关节肿胀和滑膜炎损伤情况,实现抗炎活性。

1.3 降血糖

近来有研究报道消化过程中碳水化合物的降解率与餐后血糖和胰岛素水平的调节有关。其中蔗糖酶和麦芽糖酶是肠道 α -葡萄糖苷酶中的 2 个重要关键酶,参与碳水化合物的分解和糖蛋白的生物合成。因此,开发针对蔗糖酶和麦芽糖酶的治疗性抑制剂或通过改善碳水化合物的降解率,对糖代谢紊乱有良好的治疗作用。

山楂 *Crataegus pinnatifida* Bge. 作为一种传统的药用植物,具有调节消化功能和保护心血管系统作用。该果实含有丰富的碳、氧、氮元素,可作为优良的生物质前体,充当碳源及钝化剂,制备出表面富含官能团的 CDs。山楂炭 *Charred Fructus Crataegi* (CFC) 是由山楂经木炭加工而成的一种安全的药用食品,一直用于治疗消化系统疾病和肥胖症, Lu 等^[54]研究发现 CFC-CDs 与小肠黏膜双糖酶活性密切相关,是一种双糖酶抑制剂,对糖代谢紊乱有治疗作用,可通过抑制酶与底物结合生成葡萄糖,从而降低餐后血糖水平。麦芽为禾本科植物大麦 *Hordeum vulgare* L. 的成熟果实,经发芽干燥后的炮制加工品,具有疏肝健脾,消食化滞的作用,宋兴等^[55]通过对麦芽炭的透析液进行分析,发现其纳米类成分对 α -葡萄糖苷酶活性具有明显的抑制性,可以降低餐后血糖水平。基于此, Sun 等^[56]考虑到采用焦三仙 (Jiaosanxian, JSX) 为碳源,合成焦三仙衍生型的量子点 (JSX-CDs), JSX 是一种木炭中药,是由焦麦芽、焦山楂、焦神曲药材加工而成,具有明显的促进食欲和消化的作用,被广泛用于治疗消化不良。在葡萄糖诱导高血糖模型中发现, JSX-CDs 可明显降低血糖浓度,具有调节血糖的作用且空腹不会引起低血糖反应,可作为一种潜在的新型

降糖药物。

1.4 镇痛抗炎

大多数病理性疾病过程中都伴随着疼痛和炎症反应,常用的镇痛抗炎药物虽有很好的疗效但也会产生严重的不良反应,包括心血管和各种肠胃副反应等。因此,研究更安全、疗效更好的新型替代药具有重要的意义和价值。

炭化桑蚕茧 (*mulberry silkworm cocoons*, MSCs) 是一种以木炭为基础的治疗疼痛和出血的传统中药,它也广泛的应用于许多与炎症相关的疾病,如皮肤溃疡、发烧等,具有显著的生物活性和良好的安全性, Wang 等^[57]在桑蚕茧木炭加工过程中发现了 CDs (MSC-CDs) 的存在,通过 3 种炎症动物模型来评价 MSC-CDs 的抗炎活性及相关抗炎机制,结果显示 MSC-CDs 可显著降低二甲苯所致小鼠耳部水肿现象以及乙酸诱导的血管通透性,降低血浆外渗,且对于脂多糖诱导的脓毒症模型而言,经 MSC-CDs 处理后可显著抑制 IL-6 和 TNF- α 产生,肺损伤较轻,症状得到改善。赵玉升等^[58]对伏龙肝 *Terra Flava Usta* (TFU) 的水煎液提取分析发现了 TFU-CDs 成分,通过热浴甩尾和热板实验可知 TFU-CDs 高剂量组对小鼠疼痛有良好的镇痛作用。曹鹏等^[59]研究发现从黄芩炭水煎液中分离出碳纳米类成分,对二甲苯所致的小鼠耳肿胀现象有较强的抑制作用,同时能够降低急性腹膜炎小鼠腹腔毛细血管的通透性,具有一定的抗炎活性。

1.5 抗氧化

氧化应激是指体内氧化与抗氧化系统失衡,产生大量的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 中间体。一般正常水平的 ROS 对细胞信号调节和稳态起决定性作用,过量积累则会导致氧化损伤、炎症、疾病和癌症的发生。丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 可以作为评价氧化应激的主要生物标志物。

Wei 等^[60]以天然中药材绞股蓝为前驱体,不添加任何表面钝化化学物质,合成了荧光 CDs,研究发现经 CDs 处理后 ROS 和 MDA 含量明显降低,可促进相关抗氧化基因 mRNA 的表达,编码更多的抗氧化蛋白,减轻 H_2O_2 诱导的氧化应激,降低氧化损伤,可成为治疗由过度氧化损伤引起的疾病的潜在候选药物。Sachdev 等^[61]以芫荽 *Coriandrum sativum* L. 叶为原料,在高温高压水热处理过程中通过脱水和碳化进行原位表面钝化,该 CDs 具有抗氧化活性,且呈一定剂量依赖性。中药材乌豆中富含

大量的氮原子可以合成具有优异发光性能的 CDs, Jia 等^[62]以其为原料,在不添加任何表面钝化剂的情况下进一步水热法制备了稳定性的氮掺杂 CDs (N-CDs)。研究发现 N-CDs 对 DPPH 和超氧阴离子自由基具有响应性,随着 N-CDs 浓度增加, DPPH 和超氧阴离子自由基清除率增加,清除机制主要与 N-CDs 表面含有丰富的羧基、氨基和羟基活性基团与自由基之间发生的电子转移相关。

1.6 抗病毒

甘草的主要成分为甘草酸,具有抗病毒免疫调节、抗氧化、抗炎、保肝等多种生物学活性^[63], Tong 等^[64]以中药活性成分甘草酸(glycyrrhizic acid, Gly)为原料,采用水热法合成甘草酸 CDs (Gly-CDs),具有较大的表面积和接触位点,可以与病毒相互作用,对猪繁殖与呼吸综合征(porcine reproductive and respiratory syndrome, PRRSV)表现出良好的抗病毒活性,约 5 个数量级,可从体外直接灭活 PRRSV 或通过抑制 PRRSV 的侵袭和复制过程,调节干扰素刺激基因的 mRNA 表达,降低 PRRSV 感染诱导 ROS 的生成,以及刺激细胞调节与 PRRSV 增殖直接相关的 ATP 特异依赖 RNA 解选酶 DDX53、一氧化氮合酶 NOS3 表达实现抗病毒作用。姜黄素(curcumin, CCM),是从姜黄根中提取的多酚化合物,具有抗氧化、抗病毒、抗炎、抗癌、抗菌等功能, Du 等^[65]以其为原料首次制备出 CCM 抗病毒阳离子碳点(CCM-CDs),在提高 CCM 生物利用度的同时,它通过改变病毒表面蛋白的结构,抑制病毒负链 RNA 合成,抑制病毒引起的 ROS 水平和促炎性细胞因子的产生发挥协同抗病毒作用。

1.7 抗肿瘤

生姜因具有抗氧化、抗菌感化和抗致癌的特性,可作为传统药材使用。Li 等^[66]利用生姜为原材料合成 CDs,通过对 5 种不同细胞系的体外活性研究发现,它可以通过上调 p53 基因的表达,诱导细胞内 ROS 水平,在较高浓度时对 HepG2 细胞产生明显的细胞毒性,体内研究也发现, CDs 可通过实体瘤的高通透性和滞留效应(enhanced permeability and retention effect, EPR)滞留在肿瘤部位,对肿瘤生长产生抑制作用,具有明显的抗肝癌活性。人参皂苷是人参属植物中发现的具有多种生物活性的成分,其抗癌作用备受关注。Yao 等^[67]以人参皂苷 Re 为原料,采用一步水热合成法制备了一种新型的光致发光 Re-CDs,研究发现与人参皂苷 Re 相

比, Re-CDs 对癌细胞的增殖抑制作用更强,对正常细胞的毒性较低,其抗癌活性主要是通过提高 ROS 水平和通过胱天蛋白酶(caspase)介导的途径抑制肿瘤细胞的增殖和诱导凋亡,具有良好的抗肿瘤活性。

2 生物传感

重金属离子或药物大分子一般会通过像植物、土壤、废水等过度流入环境中,当累积剂量超过一定阈值对人体健康及生态环境都会产生系列问题,因此对其监测和检测尤为必要。CDs 由于其自身的荧光优势,优异的光稳定性能,可以与检测物结合形成络合物或发生电子转移,通过荧光猝灭或增强现象选择性和灵敏性地进行检测,见表 1。

2.1 离子检测

枸杞主要成分包括枸杞多糖、甜菜碱、吡咯生物碱和氨基酸等,其丰富的碳源和氮源是制备 CDs 的优异生物前驱体。Sun 等^[68]以枸杞为原料,合成荧光 CDs,表面有丰富的-OH 基团,与 Fe^{3+} 通过配位形成复合物,存在着内滤波效应(inner filter effect, IFE),可使 CDs 荧光发生淬灭,线性范围在 0~30 $\mu\text{mol/L}$,检测限低至 21 nmol/L。Wu 等^[69]以虎杖为碳源,合成了一种低成本、环保的光致发光 CDs(carbon nanodots, C-Dots), C-Dots 表面的羧基和 Hg^{2+} 之间存在相互作用,形成螯合物,产生电子或能量转移, Hg^{2+} 浓度在 50~100 $\mu\text{mol/L}$ 呈良好的线性关系,检测限低至 8.20 nmol/L。百合 *Lilii Bulbus* (LB) 含有丰富的碳水化合物、蛋白质、脂类和氨基酸等, Gu 等^[70]采用微波合成法可合成具有氮磷双掺杂荧光 CDs (LB-CDs),利用 Cu^{2+} 与 LB-CDs 表面的羧基、羟基和氨基较强的亲和力,可以结合形成非荧光络合物,存在静态荧光淬灭过程,在最佳检测条件下, 0.05~2 $\mu\text{mol/L}$ 检测范围内线性关系良好,检测限低至 12.8 nmol/L。

2.2 药物分子检测

Yang 等^[71]通过简单、绿色一步水热法以梔子为原料,碳化、表面功能化和掺杂同时发生制备水溶性氮掺杂 CDs (fluorescent carbon nanodots, FCNs),研究发现,甲硝唑(metronidazole, MNZ)的加入会引起 FCNs 荧光淬灭,随着温度的升高,荧光猝灭常数逐渐增大,即温度升高有利于荧光猝灭,淬灭过程可能是存在动态猝灭。MNZ 浓度在 0.80~225.00 $\mu\text{mol/L}$ 线性良好,检测限至 279 nmol/L,可用于生物样品中的分析。Asha Jhonsi 等^[72]以积雪草为碳源,因为它主要活性成分是三萜类化合物,包括

表 1 中药衍生碳点用于生物传感

Table 1 Carbon dots derived from traditional Chinese medicine used in biosensors

原料	检测物	检测范围	检测限	参考文献
贡菊	Fe ³⁺	0~100 μmol·L ⁻¹	0.001 μmol·L ⁻¹	21
万寿菊	Fe ³⁺	0~20 μmol·L ⁻¹	41.40 nmol·L ⁻¹	26
		200~667 μmol·L ⁻¹	500 nmol·L ⁻¹	
金华佛手柑	Fe ³⁺	0.025~100.000 μmol·L ⁻¹	0.075 μmol·L ⁻¹	22
	Hg ²⁺	0.01~100.00 μmol·L ⁻¹	5.50 nmol·L ⁻¹	
川佛手	Hg ²⁺	0.20~40.00 μmol·L ⁻¹	0.052 μmol·L ⁻¹	27
桂花	Fe ³⁺	0.01~50.00 μmol·L ⁻¹	5 nmol·L ⁻¹	23
	抗坏血酸	0~200 μmol·L ⁻¹	5 μmol·L ⁻¹	
紫苏	Ag ⁺	0.50~10.00 nmol·L ⁻¹	1.40 nmol·L ⁻¹	24
		10~3000 nmol·L ⁻¹		
枸杞	Fe ³⁺	1~50 μmol·L ⁻¹	232 nmol·L ⁻¹	25
	Fe ³⁺	0~30 μmol·L ⁻¹	21 nmol·L ⁻¹	68
丹参	Fe ³⁺	0.50~175.00 μmol·L ⁻¹	27.80 nmol·L ⁻¹	29
	抗坏血酸	3.23~22.08 mmol·L ⁻¹	1.80 mmol·L ⁻¹	
灵芝	Fe ³⁺	0.10~10.00 μmol·L ⁻¹	2 nmol·L ⁻¹	
		10~400 μmol·L ⁻¹		
灵芝孢子粉	Cr ⁶⁺	0~300 μmol·L ⁻¹	0.30 μmol·L ⁻¹	28
金银花	Fe ³⁺	0.05~50.00 μmol·L ⁻¹	131 nmol·L ⁻¹	30
		75~325 μmol·L ⁻¹	32 nmol·L ⁻¹	
	抗坏血酸	—	—	
薄荷	Fe ³⁺	25~225 μmol·L ⁻¹	37 nmol·L ⁻¹	
到手香	Ag ⁺	0~30 nmol·L ⁻¹	10 nmol·L ⁻¹	31
虎杖	Hg ²⁺	0.05~100.00 μmol·L ⁻¹	8.20 nmol·L ⁻¹	69
百合	Cu ²⁺	0.05~2.00 μmol·L ⁻¹	12.80 nmol·L ⁻¹	70
银杏叶	柳氮磺胺吡啶	0.10~80.00 μmol·L ⁻¹	40 nmol·L ⁻¹	32
韭菜	有机磷农药	0.01~1 000.00 μmol·L ⁻¹	0.50 nmol·L ⁻¹	33
藏红花	丙鲁卡因	2.30~400.00 mmol·L ⁻¹	1.80 nmol·L ⁻¹	34
枣仁	唑来膦酸	0.10~10.00 μmol·L ⁻¹	0.04 μmol·L ⁻¹	35
山药	6-巯基嘌呤	0.001~0.064 μmol·L ⁻¹	0.67 nmol·L ⁻¹	36
	Hg ²⁺	1~65 μmol·L ⁻¹	1.26 nmol·L ⁻¹	
紫叶草	培氟沙星	0.016 8~6.710 0 μg·mL ⁻¹	0.072 5 ng·mL ⁻¹	37
栀子	甲硝唑	0.80~225.00 μmol·L ⁻¹	279 nmol·L ⁻¹	71
积雪草	芳香胺染料	—	—	72
石斛	阿莫西林	2.60~30.00 μmol·L ⁻¹	0.15 μmol·L ⁻¹	73

“—” 未定量

“—”unquantified

积雪草酸和积雪草苷, 还有些其他成分包括酚类、碳水化合物和氨基酸等元素含量丰富可作为前驱体合成 CDs, 该 CDs 对有机染料 2-氰基-3-(4-二苯胺-苯基)-丙烯酸有荧光猝灭作用, 主要是通过是电

子转移引起的。弓辉等^[73]以绿色天然物质石斛为原料, 合成氮掺杂碳点, 基于表面大量-NH₂ 和-OH 存在, 可与药物分子阿莫西林通过氢键结合, 造成其表面电子发生重排, 导致荧光淬灭, 检出限达 0.15 μmol/L。

3 生物成像

碳点因其粒径小, 很容易被细胞摄取, 且因为表面缺陷态和晶格缺陷态的存在, 使其具备一定波长的荧光发射, 相较于传统量子点而言具有低细胞毒性, 良好的生物相容性, 可应用于生物成像领域。

Mazrad 等^[74]以多酚类化合物中药材姜黄素为原料, 通过浓硫酸碳化及聚乙二醇钝化处理, 生成了荧光强度高, 量子产率高, 荧光寿命长的多色荧光 CDs。MTT 法检测 CDs 即使在高浓度情况下, 细胞存活率仍接近 100%, 具有良好的生物相容性, 通过激光共聚焦扫描显微镜观察发现经 CDs 孵育后的细胞在不同激发波长下呈现多色现象, 可用于细胞多色成像应用。Thota 等^[75]选择具有一定的药用价值的中药材柠檬草为前驱体, 合成的柠檬草 CDs, 具有优异的生物相容性、低毒性和上转换荧光特性, 使得碳点在体成像研究时具有光穿透深度大、无背景光干扰以及对生物组织无损伤等一系列性能优势。Shahid 等^[76]采用薄荷叶为原料, 表面经聚乙烯亚胺钝化修饰, 显示出更优异的荧光量子产率以及高生物相容性, 已成功用于 MCF-7 细胞中的多色荧光成像应用。

4 总结与展望

中药衍生碳点作为一种新型原料领域合成的量子点, 具有特殊药理活性、荧光稳定性、生物相容性等优点, 使其在疾病治疗、生物传感、生物成像等各领域得到广泛的应用。

疾病治疗中, “炒炭存性”, 是中药炮制中的常用方法, 而炮制的关键在于“存性”, 就是将中药通过“炒炭”的方式保留或增加其有效成分或是降低药物的毒副作用^[77]。现代药理研究发现对于炭药的活性及药效作用主要包括止血、降血糖、抗肿瘤、镇痛抗炎等。但研究中对于其药效产生的物质基础说法不一, 以止血作用为例, 以往研究多集中于烧炭过程中的炭素、 Ca^{2+} 、鞣质等成分变化, 但仅这些成份变化无法适用于解释功效各异的多种炭药, 且有研究发现在炭药水煎液中发现了原水煎液中不含有的物质, 因此, 大多学者猜测可能在炒炭过程中出现了新的物质, 而该物质的出现为解释其“存性”提供了新的突破口。高温炭化是炭药产生药效物质基础的关键, 早在《雷公炮炙论》中就有对该过程的详细描述, 将中药置于泥封的容器中创造高温缺氧的环境进行加工处理, 对于温度和时间有着严格的要求, 而这一过程与目前制备 CDs 纳米

材料的方法如出一辙。因此从这种制备工艺角度切入, 将炭药炮制过程中存在新的物质与新型炭质纳米颗粒荧光 CDs 联系在一起, 这为探索中药“炒炭存性”发挥作用的关键物质基础提供新的思路和研究方法。同时, 巧妙利用 CDs 具有较高的表面积和 sp^2 内核特性, 可通过 $\pi-\pi^*$ 堆积或静电相互作用能与各种疏水分子相结合, 从而增加它在水介质中溶解度的优势, 将难溶性中药通过炭化提取其衍生碳点, 在保留原生物活性或降低毒副作用的同时改善水溶性差等物理性质, 提高了中药的生物利用度。但是目前针对于炭药炮制过程也存在一定的问题, 如加工炮制过程中生产工艺质量控制以及产品炮制后的质量考察指标未有明确的规定等, 致使其衍生的碳点结构可能存在差异, 药理活性参差不齐, 因此如何确定最佳炮制工艺, 追究量化指标, 以及能否考虑以中药衍生的碳点作为研究炭药的药效物质基础及其作用机制的指标成分是后续需要深入探讨与思考的重点。

生物传感和成像领域中, 由于中药成分相对复杂, 不够均一, 以其为原料合成的中药衍生碳点普遍存在粒径分布不均, 表面基团复杂, 荧光量子产率较低, 发射峰位置常聚集于短波长处等问题, 限制了其在体外检测与分析物之间的高特异性结合及在体内无损伤成像中的应用, 因此, 进一步优化中药衍生荧光碳点的合成方法, 通过加入钝化剂或元素掺杂调节它的内在结构特性以及提高其量子产率是一个亟待解决的问题, 另外拓宽中药衍生荧光碳点在体外细胞核靶向、体内肿瘤靶向性, 实现肿瘤核靶向定位成像和靶向病灶充分发挥其药理活性以及是否能利用某些中药材自身的特殊性能, 如光敏性特质, 合成具有光敏疗效作用的中药衍生碳点应用于光动力学领域也是一个新的研究方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] Luo J, Zhang M L, Cheng J J, et al. Hemostatic effect of novel carbon dots derived from *Cirsium Setosum* Carbonisata [J]. *RSC Adv*, 2018, 8(66): 37707-37714.
- [3] Wang Y Z, Kong H, Liu X M, et al. Novel carbon dots derived from *Cirsii Japonici Herba* Carbonisata and their haemostatic effect [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2018, 14(9): 1635-1644.

- [4] Zhang M, Zhao Y, Cheng J, *et al.* Novel carbon dots derived from *Schizonepetae Herba Carbonisata* and investigation of their haemostatic efficacy [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, 46(8): 1562-1571.
- [5] 王咏枝. 大蓟炭止血物质基础及其作用机制的研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [6] 成金俊. 血余炭“止血, 疗痢”的物质基础及其作用机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [7] Wang H B, Zhang M L, Ma Y R, *et al.* Selective inactivation of Gram-negative bacteria by carbon dots derived from natural biomass: *Artemisia argyi* leaves [J]. *J Mater Chem B*, 2020, 8(13): 2666-2672.
- [8] Leong C R, Tong W Y, Tan W N, *et al.* Synthesis of curcumin quantum dots and their antimicrobial activity on necrotizing fasciitis causing bacteria [J]. *Materials Today: Proceedings*, 2020, 31(1): 31-35.
- [9] 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): e1902641.
- [10] Zhang M, Cheng J, Sun Z, *et al.* Protective effects of carbon dots derived from *Phellodendri Chinensis Cortex Carbonisata* against *Deinagkistrodon acutus* venom-induced acute kidney injury [J]. *Nanoscale Res Lett*, 2019, 14(1): 377.
- [11] Cheng J J, Zhang M L, Sun Z W, *et al.* Hemostatic and hepatoprotective bioactivity of *Junci Medulla Carbonisata*-derived Carbon Dots [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2019, 14(4): 431-446.
- [12] Vasimalai N, Vilas-Boas V, Gallo J, *et al.* Green synthesis of fluorescent carbon dots from spices for *in vitro* imaging and tumour cell growth inhibition [J]. *Beilstein J Nanotechnol*, 2018, 9: 530-544.
- [13] Zhao S J, Lan M H, Zhu X Y, *et al.* Green synthesis of bifunctional fluorescent carbon dots from garlic for cellular imaging and free radical scavenging [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7(31): 17054-17060.
- [14] Shukla D, Pandey F P, Kumari P, *et al.* Label-free fluorometric detection of adulterant malachite green using carbon dots derived from the medicinal plant source *Ocimum tenuiflorum* [J]. *Chemistry Select*, 2019, 4(17): 4839-4847.
- [15] Tejwan N, Kundu M, Sharma A, *et al.* Synthesis of a novel green carbon dots as a bioimaging agent and a drug delivery system for enhanced antioxidant and antibacterial efficacy [J]. *Research Square*, 2020, doi: 10.21203/rs.3.rs-28922/v1.
- [16] Zhang M L, Cheng J J, Zhang Y, *et al.* Green synthesis of *Zingiberis rhizoma*-based carbon dots attenuates chemical and thermal stimulus pain in mice [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2020, 15(9): 851-869.
- [17] 张亚雪. 姜炭纳米类成分发现及其镇痛作用研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [18] 张益赫. 地榆炭镇痛物质基础及作用机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [19] Isnaeni, Rahmawati I, Intan R, *et al.* Photoluminescence study of carbon dots from ginger and galangal herbs using microwave technique [J]. *J Phys: Conf Ser*, 2018, 985(1):1742-6588.
- [20] 邓祥, 黄小梅. 川佛手水热法合成荧光碳纳米点的研究 [J]. *应用化工*, 2016, 45(6): 1089-1091.
- [21] Xu L N, Fan H, Huang L X, *et al.* Eosinophilic nitrogen-doped carbon dots derived from tribute *Chrysanthemum* for label-free detection of Fe^{3+} ions and hydrazine [J]. *J Taiwan Inst Chem Eng*, 2017, 78: 247-253.
- [22] Yu J, Song N, Zhang Y K, *et al.* Green preparation of carbon dots by Jinhua bergamot for sensitive and selective fluorescent detection of Hg^{2+} and Fe^{3+} [J]. *Sensor Actuat B: Chem*, 2015, 214: 29-35.
- [23] Wang M, Wan Y Y, Zhang K L, *et al.* Green synthesis of carbon dots using the flowers of *Osmanthus fragrans* (Thunb.) Lour. as precursors: Application in Fe^{3+} and ascorbic acid determination and cell imaging [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2019, 411(12): 2715-2727.
- [24] 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.
- [25] 刘红英, 黄成, 戴大响, 等. 一步法水热合成枸杞荧光碳点及对 Fe^{3+} 的灵敏检测 [J]. *分析化学*, 2018, 46(10): 1610-1617.
- [26] Zhang Y P, Ma J M, Yang Y S, *et al.* Synthesis of nitrogen-doped graphene quantum dots (N-GQDs) from marigold for detection of Fe^{3+} ion and bioimaging [J]. *Spectrochim Acta, Part A*, 2019, 217: 60-67.
- [27] 黄小梅, 邓祥. 新型荧光碳点的制备及其在 Hg^{2+} 检测中的应用 [J]. *应用化学*, 2019, 36(5): 603-610.
- [28] 曾强, 朱浩波, 朱红艳, 等. 氮掺杂碳点的制备及在六价铬检测中的应用 [J]. *化学与生物工程*, 2016, 33(3): 48-52.
- [29] 侯志朋. 新型碳点的绿色制备、表征及其生物传感应用研究 [D]. 太原: 山西大学, 2019.
- [30] 刘文良. 基于中草药的绿色荧光碳点的制备及应用 [D]. 太原: 山西大学, 2019.
- [31] Dineshkumar R, Murugan N, Abisha Rani J M, *et al.*

- Synthesis of highly fluorescent carbon dots from *Plectranthus amboinicus* as a fluorescent sensor for Ag⁺ ion [J]. *Mater Res Express*, 2019, 6(10): 104006.
- [32] Jiang X H, Qin D M, Mo G C, *et al.* *Ginkgo* leaf-based synthesis of nitrogen-doped carbon quantum dots for highly sensitive detection of salazosulfapyridine in mouse plasma [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 164: 514-519.
- [33] Hu Y F, Li J F, Li X F. Leek-derived codoped carbon dots as efficient fluorescent probes for dichlorvos sensitive detection and cell multicolor imaging [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2019, 411(29): 7879-7887.
- [34] 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(38): 451-460.
- [35] Amin N, Afkhami A, Hosseinzadeh L, *et al.* Green and cost-effective synthesis of carbon dots from date kernel and their application as a novel switchable fluorescence probe for sensitive assay of zoledronic acid drug in human serum and cellular imaging [J]. *Anal Chim Acta*, 2018, 1030: 183-193.
- [36] Li Z, Ni Y, Kokot S. A new fluorescent nitrogen-doped carbon dot system modified by the fluorophore-labeled ssDNA for the analysis of 6-mercaptopurine and Hg (II) [J]. *Biosens Bioelectron*, 2015, 74: 91-97.
- [37] 朱俊, 李叶平, 邹金汕, 等. 碳点与曙红 B 间的荧光共振能量转移效应测定培氟沙星 [J]. 光谱学与光谱分析, 2019, 39(8): 2554-2560.
- [38] Diao H, Li T, Zhang R, *et al.* Facile and green synthesis of fluorescent carbon dots with tunable emission for sensors and cells imaging [J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2018, 200: 226-234.
- [39] Atchudan R, Edison T N J I, Aseer K R, *et al.* Hydrothermal conversion of *Magnolia liliiflora* into nitrogen-doped carbon dots as an effective turn-off fluorescence sensing, multi-colour cell imaging and fluorescent ink [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2018, 169: 321-328.
- [40] Bhatt S, Bhatt M, Kumar A, *et al.* Green route for synthesis of multifunctional fluorescent carbon dots from Tulsi leaves and its application as Cr(VI) sensors, bio-imaging and patterning agents [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2018, 167: 126-133.
- [41] 蒋自展, 卢彬, 王翔, 等. PEI-CDs 复合物的制备及其在药物传输中的应用研究 [J]. 材料导报, 2018, 32(S2): 188-190,194.
- [42] Deb A, Konwar A, Chowdhury D. pH-responsive hybrid jute carbon dot-cotton patch [J]. *ACS Sustainable Chem Eng*, 2020, 8(19): 7394-7402.
- [43] Shao Y Y, Zhu C Y, Fu Z F, *et al.* Green synthesis of multifunctional fluorescent carbon dots from mulberry leaves (*Morus alba* L.) residues for simultaneous intracellular imaging and drug delivery [J]. *J Nanopart Res*, 2020, 22(8): 1-11.
- [44] Genc M T, Yanalak G, Arslan G, *et al.* Green preparation of carbon quantum dots using *Ginkgo biloba* to sensitize TiO₂ for the photohydrogen production [J]. *Mater Sci Semicond Process*, 2020, 109: 104945.
- [45] Ortega-Liebana M C, Hueso J L, Ferdousi S, *et al.* Extraordinary sensitizing effect of co-doped carbon nanodots derived from mate herb: Application to enhanced photocatalytic degradation of chlorinated wastewater compounds under visible light [J]. *Appl Catal B*, 2017, 218: 68-79.
- [46] Luo J, Kong H, Zhang M L, *et al.* Novel carbon dots-derived from *Radix Puerariae Carbonisata* significantly improve the solubility and bioavailability of baicalin [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2019, 15(1): 151-161.
- [47] Sun R, Liu S C. Synthesis of photoluminescent carbon dots and its effect on chondrocytes for knee joint therapy applications [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 1321-1325.
- [48] 郑鹏飞. 大黄炭的止泻作用及其物质基础研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [49] Liu X M, Wang Y Z, Yan X, *et al.* Novel *Phellodendri Cortex* (Huang Bo)-derived carbon dots and their hemostatic effect [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2018, 13(4): 391-405.
- [50] Yan X, Zhao Y, Luo J, *et al.* Hemostatic bioactivity of novel *Pollen Typhae Carbonisata*-derived carbon quantum dots [J]. *J Nanobiotechnology*, 2017, 15(1): 60.
- [51] 熊威, 赵琰, 成金俊, 等. 绵马贯众炭中新型碳点的发现及其止血作用研究 [J]. 中草药, 2019, 50(6): 1388-1394.
- [52] Wang S, Zhang Y, Kong H, *et al.* Antihyperuricemic and anti-gouty arthritis activities of *Aurantii Fructus Immaturus* Carbonisata-derived carbon dots [J]. *Nanomedicine: Lond*, 2019, 14(22): 2925-2939.
- [53] Wang X K, Zhang Y, Zhang M L, *et al.* Novel carbon dots derived from *Puerariae Lobatae Radix* and their anti-gout effects [J]. *Molecules*, 2019, 24(22): E4152.
- [54] Lu F, Zhang Y, Cheng J J, *et al.* Maltase and sucrase inhibitory activities and hypoglycemic effects of carbon dots derived from charred *Fructus Crataegi* [J]. *Mater Res Express*, 2019, 6(12): 125005.
- [55] 宋兴兴. 麦芽炭降糖作用及其机制研究 [D]. 北京: 北

- 京中医药大学, 2018.
- [56] Sun Z W, Lu F, Cheng J J, *et al.* Hypoglycemic bioactivity of novel eco-friendly carbon dots derived from traditional Chinese medicine [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2018, 14(12): 2146-2155.
- [57] Wang X K, Zhang Y, Kong H, *et al.* Novel mulberry silkworm cocoon-derived carbon dots and their anti-inflammatory properties [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2020, 48(1): 68-76.
- [58] 赵玉升, 罗娟, 邢洪霞, 等. 伏龙肝中新型碳点的发现及其镇痛作用研究 [J]. *中药材*, 2019, 42(12): 2882-2886.
- [59] 曹鹏. 黄芩炭抗炎作用及其机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [60] Wei X J, Li L, Liu J L, *et al.* Green synthesis of fluorescent carbon dots from *Gynostemma* for bioimaging and antioxidant in zebrafish [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(10): 9832-9840.
- [61] Sachdev A, Gopinath P. Green synthesis of multifunctional carbon dots from coriander leaves and their potential application as antioxidants, sensors and bioimaging agents [J]. *Analyst*, 2015, 140(12): 4260-4269.
- [62] Jia J, Lin B, Gao Y F, *et al.* Highly luminescent N-doped carbon dots from black soya beans for free radical scavenging, Fe³⁺ sensing and cellular imaging [J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2019, 211: 363-372.
- [63] 李文斌, 罗琳, 赵益丹, 等. 基于文献计量分析的 3 种药用甘草的研究现状 [J]. *世界中医药*, 2019, 14(3): 624-632.
- [64] 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): e1906206.
- [65] 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.
- [66] Li C L, Ou C M, Huang C C, *et al.* Carbon dots prepared from ginger exhibiting efficient inhibition of human hepatocellular carcinoma cells [J]. *J Mater Chem B*, 2014, 2(28): 4564-4571.
- [67] Yao H, Li J, Song Y, *et al.* Synthesis of ginsenoside Re-based carbon dots applied for bioimaging and effective inhibition of cancer cells [J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 6249-6264.
- [68] Sun X H, He J, Yang S H, *et al.* Green synthesis of carbon dots originated from *Lycii Fructus* for effective fluorescent sensing of ferric ion and multicolor cell imaging [J]. *J Photochem Photobiol B*, 2017, 175: 219-225.
- [69] Wu D, Huang X M, Deng X, *et al.* Preparation of photoluminescent carbon nanodots by traditional Chinese medicine and application as a probe for Hg²⁺ [J]. *Anal Methods*, 2013, 5(12): 3023.
- [70] Gu D, Zhang P B, Zhang L, *et al.* Nitrogen and phosphorus co-doped carbon dots derived from lily bulbs for copper ion sensing and cell imaging [J]. *Opt Mater*, 2018, 83: 272-278.
- [71] Yang X P, Liu M X, Yin Y R, *et al.* Green, hydrothermal synthesis of fluorescent carbon nanodots from gardenia, enabling the detection of metronidazole in pharmaceuticals and rabbit plasma [J]. *Sensors (Basel)*, 2018, 18(4): E964.
- [72] Asha Jhonsi M, Kathiravan A. Photoinduced interaction of arylamine dye with carbon quantum dots ensued from *Centella asiatica* [J]. *J Lumin*, 2017, 192: 321-327.
- [73] 弓辉, 康玉, 张荣, 等. 氮掺杂碳点的制备及其对阿莫西林高灵敏检测 [J]. *应用化学*, 2020, 37(2): 227-234.
- [74] Mazrad Z A I, Kang E B, In I, *et al.* Preparation of carbon dot-based ratiometric fluorescent probes for cellular imaging from *Curcuma longa* [J]. *Luminescence*, 2018, 33(1): 40-46.
- [75] Thota S P, Thota S M, Srimadh Bhagavatham S, *et al.* Facile one-pot hydrothermal synthesis of stable and biocompatible fluorescent carbon dots from lemon grass herb [J]. *IET Nanobiotechnol*, 2018, 12(2): 127-132.
- [76] Shahid S, Mohiyuddin S, Packirisamy G. Synthesis of multi-color fluorescent carbon dots from mint leaves: A robust bioimaging agent with potential antioxidant activity [J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2020, 20(10): 6305-6316.
- [77] 杨冰, 宁汝曦, 秦昆明, 等. 中药材产地加工与炮制一体化技术探讨 [J]. *世界中医药*, 2020, 15(15): 2205-2209.

[责任编辑 王文倩]