

童婷, 梁建功. 碳基量子点在病毒检测及抗病毒领域的研究进展[J]. 华中农业大学学报, 2021, 40(2): 85-92.

DOI: 10.13300/j.cnki.hnlkxb.2021.02.009

# 碳基量子点在病毒检测及抗病毒领域的研究进展

童婷, 梁建功

华中农业大学资源与环境学院/理学院, 武汉 430070

**摘要** 碳基量子点, 包括球形碳点和石墨烯量子点, 是一类新兴的具有良好生物相容性的光致发光材料, 在生物分析、细胞成像及医学诊断等领域受到研究者的广泛关注。碳基量子点的合成方法包括电弧放电法、激光烧蚀法、化学氧化法、水热合成法等, 其发光机制包括量子限域效应、表面缺陷模型、共轭  $\pi$  域模型、边态模型等。近年来研究发现, 碳基量子点在病毒检测及治疗方面具有良好的应用前景。基于碳基量子点荧光信号的改变, 研究者先后建立了发热伴血小板减少综合征病毒、人 T 淋巴细胞白血病病毒、腺病毒、HIV 病毒、肝炎病毒等的检测新方法; 通过改变合成原料及表面修饰分子, 研究者先后发展了对冠状病毒、疱疹病毒、黄病毒等均具有很好抑制效果的碳基量子点。本文在简要介绍碳基量子点合成方法和光学性质的基础上, 系统总结了碳基量子点在病毒检测及抗病毒领域的研究进展, 并对该领域目前存在的问题及未来的发展方向进行了展望。

**关键词** 碳点; 石墨烯量子点; 光致发光材料; 光学性质; 病毒检测; 抗病毒; 纳米药物

**中图分类号** O 65 **文献标识码** A **文章编号** 1000-2421(2021)02-0085-08

量子点是一类尺寸小于激子玻尔半径的半导体纳米晶体, 其电子在三维方向被限制在束缚态和离散态之间, 因其具有宽的激发光谱、窄而对称的发射光谱、高的荧光量子产率、可调谐的颜色等特点, 已经成为体内成像和诊断治疗等多个领域的研究热点<sup>[1-4]</sup>。然而, 很多量子点都是由重金属离子(例如,  $\text{Cd}^{2+}$ )制成的, 这可能导致潜在的体外毒性, 阻碍其实际应用<sup>[5-6]</sup>。碳基量子点(CQDs), 包括球形碳点和石墨烯量子点, 作为一类新兴的具有良好生物相容性和独特光致发光性的材料应运而生<sup>[7-8]</sup>。碳点包括碳量子点、碳纳米点、碳聚合物点等, 一般尺寸小于 10 nm, 具有荧光发射特性及量子尺寸效应<sup>[9-11]</sup>; 石墨烯量子点是指片层尺寸在 100 nm 范围内, 片层层数在 10 层以下的具有荧光发射及量子尺寸效应的纳米材料<sup>[12]</sup>。目前, 碳基量子点已经成为光催化、生物成像、纳米药物等领域的研究热点<sup>[13]</sup>。近年来研究发现, 碳基量子点还可用于高灵敏的病毒检测新方法及高效抗病毒治疗药物<sup>[14-15]</sup>。本文在简要介绍碳基量子点的合成方法及光学性质的基础上, 系统总结了碳基量子点在病毒检测及抗病毒领域的研究进展, 以期

领域的进一步应用提供参考。

## 1 碳基量子点的合成方法

根据碳源的不同, 碳基量子点的合成方法可分为自上而下法及自下而上法两大类, 前一类方法主要通过剥离或切割一些大尺寸的碳材料来获得小尺寸的碳点, 采用石墨片、石墨粉及碳纤维等为碳前驱体, 利用电弧放电法、高能激光法、热裂解法、电化学法、化学氧化法等具体制备; 后一类方法主要利用有机小分子或低聚物为原料, 通过聚集的方式来合成纳米尺寸的碳点, 具体方法包括水热/溶剂热法、模板支撑法、反向胶束法等。下面对每一种方法分别举例介绍。

### 1.1 电弧放电法

2004年, Xu等<sup>[16]</sup>在净化由电弧放电烟尘产生的单壁碳纳米管的过程中发现了碳点, 他们首先用 3.3 mol/L  $\text{HNO}_3$  氧化电弧烟尘, 引入羧基官能团, 提高材料的亲水性。然后用 NaOH 溶液(pH 8.4) 提取沉积物, 得到稳定的黑色悬浮液。这种悬浮液通过凝胶电泳后分离成 3 个电泳带, 在 366 nm 激

收稿日期: 2020-10-04

基金项目: 国家自然科学基金项目(22074048; 31772785)

童婷, E-mail: tongting@webmail.hzau.edu.cn

通信作者: 梁建功, E-mail: liangjg@mail.hzau.edu.cn

发下,按洗脱尺寸的顺序分别发射绿蓝色、黄色和橙色的荧光。

## 1.2 激光烧蚀法

2006年,Sun等<sup>[17]</sup>开创性地引入了激光烧蚀技术制备碳点,将碳点的概念进一步推广使碳点猛然成为研究热潮。在载气水蒸气和氩气的存在下,暴露热压石墨粉末和水泥制成的碳靶,通过激光烧蚀技术产生了碳点。

## 1.3 化学氧化法

化学氧化法通常采用浓酸等强氧化剂,为处理多种碳前驱体提供氧化环境,有趣的是,用这种方法合成的来自不同前驱体的碳点具有相似的尺寸分布、组成、光学性质和表面性质。Tao等<sup>[18]</sup>利用不同的碳前驱体,如单壁碳纳米管、多壁碳纳米管和石墨,硫酸和硝酸作为氧化剂,通过这种方法制备了具有较低的细胞毒性的碳点。

## 1.4 水热合成法

水热合成是制备碳点最简单、经济、广泛的路线之一。该方法具有使用的仪器便宜、能耗低、合成参数易于调节等优点。2010年,Pan等<sup>[19]</sup>采用水热法切割石墨烯片获得了蓝色发光的石墨烯量子点。2015年,Xu等<sup>[20]</sup>采用水热合成路线,从柠檬酸钠和硫代硫酸钠中制备了掺硫碳点。通过优化前驱体的配比、温度和反应时间,得到了平均大小为4.6 nm、分布均匀、量子产率达67%的荧光性能良好的碳点。傅里叶变换红外光谱揭示其表面大量的羟基赋予了该碳点良好的水溶性。

生活中常见的生物质如:核桃皮、大蒜、木瓜汁、稻壳、冬瓜、荔枝种子、鹅毛、蚕、蜂花粉、牛奶、甜椒、柚皮、香菜叶等都已经用来大规模合成碳点,这里不再赘述<sup>[21]</sup>。微波辅助水热合成法、超声辅助水热合成法由于反应速度快、尺寸均一,合成条件简单等特点,目前应用较为广泛<sup>[22]</sup>。

## 1.5 热裂解法

高温下导致前驱体碳化的热裂解法也已被广泛报道用于制备碳点,通常碳前驱体经历了脱水、聚合、碳化等过程。Chandra等<sup>[23]</sup>开发了一种固相热解路线来制备氮磷共掺杂的碳点。柠檬酸(碳源)与磷酸氢二铵(氮和磷源)以物质的量之比1:4的比例研磨。然后置于硅坩埚中,在180℃下加热1h。随后,对碳化的前驱体用去离子水溶解并纯化得到可用于检测 $\text{Fe}^{3+}$ 的碳点。

## 1.6 模板法

模板法也被用于合成具有受控形貌和特定性能的碳点。该合成路线一般包括2个步骤:(1)在模板中煅烧以合成碳点;(2)刻蚀模板以去除载体并释放碳点。Liu等<sup>[24]</sup>以类两性共聚物F127修饰的二氧化硅胶体球为载体,以甲酚为碳前驱体的卫星状聚合物/F127/二氧化硅复合材料,对复合材料进行高温处理和刻蚀以产生纳米尺寸的碳点。进一步的酸处理和表面钝化导致水溶性和多色发射,荧光量子产率为14.7%。

## 1.7 电化学合成法

在典型的电化学合成装置中,采用3个电极:碳前驱体作为工作电极,其余2个电极作为对电极和参比电极。使用不同的碳前驱体,并调整实验装置,通过外加电压和电解质嵌入的共同作用,可获得不同性能的从碳前驱体表面剥离的碳点。Bao等<sup>[25]</sup>以碳纤维为工作电极,铂和银丝分别为对电极和准参比电极,合成了具有较窄的尺寸分布、无需进一步分离纯化的碳点。

## 1.8 反向胶束法

Kwona等<sup>[26]</sup>开发了反向胶束法制备碳点,简单地说,在双(2-乙基己基)琥珀酸钠盐作为表面活性剂的辅助下,将葡萄糖水溶液与癸混合,形成水油反胶束。加热至160℃后,葡萄糖分子发生缩合聚合形成低聚糖。由于水分蒸发,胶束会达到临界过饱和点,导致低聚糖同时碳化和原位钝化。通过操纵胶束内的水/表面活性剂物质的量之比,可以控制碳点的直径。

## 2 碳量子点的光学性质

碳量子点不仅存在 $\text{sp}^2$ 及 $\text{sp}^3$ 杂化结构的碳原子,还存在 $\text{C}=\text{C}$ 双键、 $\text{C}=\text{O}$ 双键等官能团,其吸收光谱和荧光发射光谱会受到共轭 $\pi$ 电子结构、表面修饰等多种因素的影响<sup>[27]</sup>。

### 2.1 碳点的发光机制

碳点的吸收峰一般在230~340 nm,其中230~280 nm处的吸收峰主要是由 $\text{C}=\text{C}$ 双键的 $\pi-\pi^*$ 跃迁引起的,其在300~340 nm处的肩峰主要是由 $\text{C}=\text{O}$ 双键的 $n-\pi^*$ 跃迁引起的<sup>[28]</sup>。碳点的荧光发射波长可在蓝色到红色范围内进行调控,主要受到尺寸及表面基团的影响,研究者先后提出了量子限域效应及表面缺陷模型解释碳点的发光机制,确切的荧光发射机制还有待进一步研究<sup>[29]</sup>。

根据组成的不同,块体材料的带隙能量被定义为激发电子从基态到空位导带所需的最小能量,当吸收大于带隙能量时,电子被激发到导带中,产生由电子空穴对组成的激子,随后,这些激子伴随光子的发射而湮灭。激子在纳米范围内具有有限的尺寸,称为玻尔激子半径。当粒子尺寸小于激子时,它们的电荷载流子在空间上被限制在粒子内,导致光致发光的现象。碳量子点尺寸小于其激子玻尔半径,因此发生量子限域效应,而  $sp^3$  碳基体中存在的孤立的  $sp^2$  团簇会导致电子空穴对的局域化和小团簇的辐射复合,从而导致碳点激发依赖的光致发光性质<sup>[30-31]</sup>。

碳点发光的另一种机制可用表面缺陷模型来解释。在碳点合成及后修饰过程中,由于其表面官能团具有不同的能级,从而形成了具有不同发射特征的表面缺陷。当激发光波长不同时,所激发的碳点表面具有发射特征的能量缺陷也不相同,这就导致碳点产生了激发依赖的荧光发射行为。如果碳点表面状态是均匀的或完全钝化的,其最大荧光发射波长则与激发光波长无关<sup>[31]</sup>。

## 2.2 石墨烯量子点的发光机制

石墨烯量子点是一类小的石墨烯碎片,不仅保持了二维石墨烯独特的物理化学性质,同时具有量子点的发光特性<sup>[32]</sup>。石墨烯量子点中存在碳碳双键,在 230 nm 处有一个强的吸收信号,主要由于 C=C 双键的  $\pi-\pi^*$  跃迁引起的,其在 270~390 nm 有 1 个肩峰吸收信号,是由 C=O 双键的  $n-\pi^*$  跃迁引起的<sup>[33]</sup>。石墨烯量子点具有尺寸依赖荧光发射的特性,其荧光发射会随着尺寸、pH、溶剂的不同而发生改变。目前,研究者提出了共轭  $\pi$  域模型、边态模型及表面态模型解释石墨烯量子点的荧光发射机制<sup>[34]</sup>。

共轭  $\pi$  域模型是指石墨烯量子点中  $sp^2$  和  $sp^3$  键合物的电子被限制在其共轭  $\pi$  域内。而光电性能是由  $sp^2$  位点的  $\pi$  状态决定的, $sp^2$  团簇的  $\pi$  和  $\pi^*$  电子能级位于  $sp^3$  矩阵的  $\sigma$  和  $\sigma^*$  态禁带之间,从最低未占据分子轨道(LUMO)到最高占据分子轨道(HOMO)的转变。HOMO-LUMO 的带隙取决于石墨烯量子点的大小,并且随着石墨烯量子点的增大而减小。由于电子空穴对的复合,这些  $sp^2$  结构域充当发光中心。带隙受  $sp^2$  域的比例、大小和形状的影响<sup>[33-34]</sup>。

边态模型是阐明石墨烯量子点光致发光的另一

个著名模型。Zhu 等<sup>[35]</sup>研究了 4 种石墨烯量子点( $C_{42}H_{18}$ 、 $C_{96}H_{30}$ 、 $C_{132}H_{34}$ 、 $C_{222}H_{42}$ )的光致发光机制,揭示了本征状态取决于尺寸,而本征状态和边缘状态之间的能级偏移决定了它们的光学性质。Pan 等<sup>[19]</sup>认为石墨烯量子点的蓝色发光可能来源于具有卡宾样三重态的自由锯齿形位点,称为  $\sigma^1\pi^1$ ,这导致了酸性和碱性条件下光致发光强度的不同。

表面态模型指石墨烯量子点表面的氧相关基团、官能团和表面缺陷会影响其光致发光性能。Jin 等<sup>[36]</sup>观察到与未功能化的石墨烯量子点相比,胺功能化石墨烯量子点表现出红移,胺功能化石墨烯量子点的光致发光发射也通过改变官能团的质子化或去质子化而转移,试验数据和密度泛函理论计算表明,官能团与石墨烯量子点之间的电荷转移可以调节石墨烯量子点的带隙,石墨烯量子点中电子密度的变化导致光致发光。

## 3 碳量子点在病毒检测中的应用

病毒检测包括血清学检测及病原学检测两大类,血清学检测主要是检测血液中病毒感染产生的抗体,病原学检测主要检测病毒感染产生的核酸、蛋白或病毒粒子<sup>[37]</sup>。碳点及石墨烯量子点具有良好的发光性质及电化学性质,易通过荧光共振能量转移,光诱导电子转移导致的荧光变化来构建快速、高灵敏的病毒检测新方法。

### 3.1 碳点在病毒检测中的应用

利用碳点荧光信号的改变,已经成功建立了发热伴血小板减少综合征病毒、人 T 淋巴细胞白血病病毒及 HIV 病毒的快速检测新方法<sup>[38-41]</sup>。发热伴血小板减少综合征病毒是一种分节段负链 RNA 病毒,病毒颗粒 80~100 nm,该病毒已被世界卫生组织列为引起严重发热的最危险病原体<sup>[38]</sup>。Xu 等<sup>[39]</sup>将发热伴血小板减少综合征(SFTSV)抗体偶联到碳点/二氧化硅纳米微球表面,基于碳点的荧光信号,结合侧向层析检测技术,建立了 SFTSV 核蛋白检测新方法,检出限为 10 pg/mL。人 T 淋巴细胞白血病病毒-1(HTLV-1)是一种逆转录病毒,该病毒不仅能够导致成人 T 细胞白血病/淋巴瘤,而且会导致热带痉挛性下肢瘫痪。Zarei-Ghobadi 等<sup>[40]</sup>将特定序列单链 DNA 与碳点偶联,并将碳点与四氧化三铁/金复合材料混合,发现四氧化三铁/金可猝灭碳点的荧光信号,当体系中存在互补的 DNA 序列时,由于形成了双链 DNA,使得碳点远离

四氧化三铁/金复合纳米材料,荧光得以恢复。基于这一原理,他们建立了 HTLV-1 核酸片段检测新方法,检出限达 10 nmol/L。Qaddare 等<sup>[41]</sup>将特定序列的单链 DNA 偶联到碳点表面,当体系中存在金/石墨烯复合纳米材料时,由于荧光共振能量转移的存在,碳点的荧光被猝灭,当向该体系中进一步加入互补序列的靶基因时,由于体系中形成双链 DNA,导致碳点与金/石墨烯复合纳米材料之间距离变大,使得碳点的荧光信号恢复,基于这一原理,他们构建了 HIV-1 基因传感器,该传感器检出限可达 15 fmol/L。

### 3.2 石墨烯量子点在病毒检测中的应用

基于石墨烯量子点荧光增强或猝灭所建立的病毒检测方法,已经成功用于腺病毒、HIV 病毒、肝炎病毒及登革热病毒等的检测<sup>[42-45]</sup>。Ahmed 等<sup>[42]</sup>将鸡腺病毒抗体分别与金纳米束及石墨烯量子点偶联,当体系中存在鸡腺病毒时,由于抗体与抗原之间特异的相互作用,金纳米束及石墨烯量子点就会结合到鸡腺病毒表面,其在紫外灯照射下,会产生局部电信号增强。基于这一原理,该研究建立了鸡腺病毒高灵敏检测新方法,该方法检出限为 8.75 pfu/mL,比传统的 ELISA 方法灵敏度提高了 100 倍。Xiang 等<sup>[43]</sup>将石墨烯量子点修饰到玻碳电极表面,基于 DNA 杂交前后峰电流的变化,建立了乙肝病毒 DNA 片段快速、高灵敏检测新方法,该方法线性范围为 10~500 nmol/L,检出限为 1 nmol/L。Li 等<sup>[44]</sup>研究发现,由于荧光共振能量转移的存在,偶联猝灭剂(BHQ2)的单链 DNA 可猝灭 B,N 共掺杂石墨烯量子点的荧光信号,当体系中有互补序列 DNA 存在时,由于双链 DNA 的形成,导致猝灭剂远离石墨烯量子点,荧光信号得到恢复。基于这一原理,他们建立了 HIV 病毒 DNA 的快速检测方法,并将所建立的方法用于 HIV 病毒 DNA 进入细胞的动态检测。Ghanbari 等<sup>[45]</sup>将石墨烯量子点及核酸适配体修饰到玻碳电极表面,当向体系中加入丙肝病毒核心抗原后,体系的电化学阻抗谱会发生明显的改变,基于这一原理,他们建立了丙肝病毒核心抗原快速、高灵敏检测新方法,该方法检出限为 3.3 pg/mL,他们进一步将所建立的方法用于人血清中丙肝病毒核心抗原的检测,取得了很好的效果。Valipour 等<sup>[46]</sup>将银纳米粒子、带有巯基的石墨烯量子点及抗体修饰到玻碳电极表面,基于加入丙肝病毒核心抗原前后电化学信号的变化,利用微分脉冲

伏安法对丙肝病毒核心抗原进行了快速高灵敏检测,检出限达 3 fg/mL。Chowdhury 等<sup>[47]</sup>利用末端带有巯基的单链 DNA 修饰到 N,S 共掺杂石墨烯量子点及金纳米粒子复合材料表面,利用 4 种有机荧光染料修饰的 DNA 探针,建立了登革热病毒亚型的荧光及电化学检测新方法,检出限低到 9.4 fmol/L。

## 4 碳基量子点抗病毒研究进展

碳基量子点在抗病毒领域也具有良好的应用前景。研究表明,碳基量子点对 DNA 病毒及 RNA 病毒均具有良好的抗病毒效果<sup>[14-15]</sup>,本部分就该领域的研究进展进行系统阐述。

### 4.1 碳点在抗病毒领域应用研究进展

早在 2016 年,研究者就发现了碳点对病毒增殖具有良好的抑制作用。Barras 等<sup>[48]</sup>研究发现,以 4-氨基苯基硼酸盐为主要原料合成的碳点对 I 型疱疹病毒(HSV-1)具有良好的抑制效果,其  $EC_{50}$  值低至 80 ng/mL,他们认为碳点在阻止病毒进入细胞的过程中发挥着关键的作用。Du 等<sup>[49]</sup>研究发现,聚乙二醇二胺及抗坏血酸来源的碳点,可以通过诱导  $\alpha$  干扰素的方式,抑制猪伪狂犬病毒(PRV)及猪繁殖与呼吸综合征病毒(PRRSV)增殖。Fahmi 等<sup>[50]</sup>研究发现,硼酸修饰的碳点可以与病毒表面 gp120 蛋白结合,抑制合胞体的形成,从而阻止 I 型艾滋病病毒(HIV-1)进入细胞。Aung 等<sup>[51]</sup>最近再次证实了氨基苯硼酸修饰的碳点对 HIV-1 增殖的抑制效果,并且该碳点表现出极低的细胞毒性( $CC_{50}$  值 11.2 mg/mL)。

研究者们发现,采用不同原料合成的碳点对肠道病毒 EV71、日本脑炎病毒及人冠状病毒等均具有良好的抗病毒作用。例如:Huang 等<sup>[52]</sup>制备了一种苯并恶嗪单体衍生碳点,并证明了它们对黄病毒(日本脑炎、寨卡病毒和登革热病毒)和非包膜病毒(猪细小病毒和腺病毒相关病毒)的感染阻断能力。Lin 等<sup>[53]</sup>发现,以姜黄素为原料合成的碳点(CCM-CDs),对肠道病毒 EV71 抑制的  $EC_{50}$  值低至 0.2  $\mu$ g/mL,活体实验表明,CCM-CDs 可显著降低肠道病毒 EV71 感染小鼠的死亡率。Du 等<sup>[54]</sup>也发现 CCM-CDs 处理可以改变冠状病毒猪流行性腹泻病毒(PEDV)表面蛋白的结构,抑制病毒负链 RNA 的合成等机制抑制 PEDV 的增殖。笔者所在课题组与肖少波教授课题组合作,采用大麦若叶与尿素为原料,合成了蓝色发光及青色发光的碳点,进一步研

究表明,2种碳点均可通过诱导干扰素的产生抑制 PRV 增殖<sup>[55]</sup>;在此基础上,2个课题组合作,以甘草酸为原料,合成了具有高抗病毒效果的甘草酸碳点,研究发现,甘草酸碳点对 PRRSV、PRV 及 PEDV 均具有良好的抑制作用,该碳点不仅可与病毒多靶点结合从而抑制病毒的入侵过程,还可通过刺激细胞天然免疫信号通路、抑制活性氧、调控细胞内宿主限制因子等途径抑制病毒的复制过程,其对病毒的最大抑制效果可达 5 个滴度以上<sup>[56]</sup>。白斑综合征病毒(WSSV)是一种双链环状 DNA 病毒,该病毒给养虾业造成了严重的经济损失。Huang 等<sup>[57]</sup>研究发现,多胺修饰的碳点不仅可吸附在 WSSV 的包膜上,抑制病毒的增殖,而且可通过上调对虾的免疫基因,降低因 WSSV 感染的虾的死亡率。Dong 等<sup>[58]</sup>发现表面修饰 2,2'-(亚乙基二氧基)双(乙胺)和 3-乙氧基丙胺的碳点可抑制诺如病毒病毒样颗粒与人细胞组织血型抗原(HBGA)受体的结合,表明该碳点对诺如病毒具有潜在的抗病毒活性。

Ju 等<sup>[59]</sup>报道了碳基量子点介导的锁定核酸抑制因子对病毒 miRNAs 的特异性抑制作用从而抑制了致癌病毒卡波西肉瘤相关疱疹病毒(KSHV)相关原发性积液淋巴瘤细胞的增殖。随着新冠病毒的流行,冠状病毒的治疗也引起了研究者的广泛关注。Łoczechin 等<sup>[60]</sup>研究发现,采用硼酸修饰乙二酸柠檬酸碳点对人类冠状病毒 HCoV 有抑制效果,EC<sub>50</sub> 值为(5.2 ± 0.7) μg/mL,证实了碳点在冠状病毒的治疗中具有潜在的应用价值。

#### 4.2 石墨烯量子点在抗病毒领域研究进展

作为新一代纳米荧光材料,石墨烯量子点在抗病毒领域具有良好的应用前景<sup>[61]</sup>。Iannazzo 等<sup>[62]</sup>将 2 种逆转录酶抑制剂(CHI499 及 CDF119)与石墨烯量子点偶联,研究了复合材料对 HIV-1 增殖的影响,结果表明,偶联 CHI499 的石墨烯量子点结合了 CHI499 和石墨烯量子点的双重优势,对 HIV-1 具有良好的抑制效果,IC<sub>50</sub> 值低达 0.09 μg/mL,是一种很好的用于 HIV 治疗的潜在候选药物。

## 5 展 望

由于病毒种类很多,不同病毒感染机制差异很大。发展新型碳基量子点的高灵敏病毒检测方法将是该领域未来的一个研究热点。如何改变碳基量子点的合成原料及表面修饰,使其能够对多种病毒产

生抗病毒效果,也是今后需要进一步解决的关键问题之一。另外,由于碳基量子点还可作为纳米载体将药物导入细胞及组织,未来该材料还可用于高效纳米疫苗的研发。当前,由 SARS-CoV-2 病毒感染的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)正在全球流行,截至 2020 年 12 月 12 日,该病已经造成全球接近 7 000 万人感染,超过 157 万人死亡<sup>[63]</sup>。碳基量子点作为一种新型抗病毒材料,未来有望在 SARS-CoV-2 病毒的诊断及治疗过程中发挥重要的作用。

## 参考文献 References

- [1] 陈亨业,刘瑞,付海燕,等.量子点及其在食品安全快速检测中的应用进展[J].化学通报,2020,83(5):418-426. CHEN H Y, LIU R, FU H Y, et al. Quantum dots and their application in rapid detection for food safety[J]. Chemistry, 2020, 83(5): 418-426 (in Chinese with English abstract).
- [2] 曹芷源,孙慧,苏彬.量子点电化学发光研究进展及展望[J].高等学校化学学报,2020,41(9):1945-1955. CAO Z Y, SUN H, SU B. Electrochemiluminescence of quantum dots: research progress and future perspectives [J]. Chemical journal of Chinese universities, 2020, 41(9): 1945-1955 (in Chinese with English abstract).
- [3] 梁建功.纳米荧光探针[M].北京:中国农业科学技术出版社,2015. LIANG J G. Nanofluorescent probe [M]. Beijing: China Agricultural Science and Technology Press, 2015 (in Chinese).
- [4] LIM S Y, SHEN W, GAO Z Q. Carbon quantum dots and their applications [J]. Chemical society, 2015, 44: 362-381.
- [5] CHEN N, HE Y, SU Y Y, et al. The cytotoxicity of cadmium-based quantum dots [J]. Biomaterials, 2012, 33(5): 1238-1244.
- [6] WANG D Y. Biological effects, translocation, and metabolism of quantum dots in the nematode *Caenorhabditis elegans* [J]. Toxicology research, 2016, 5(4): 1003-1011.
- [7] XU A L, WANG G, LI Y Q, et al. Carbon-based quantum dots with solid-state photoluminescent: mechanism, implementation, and application [J/OL]. Small, 2020, 16(48): e2004621 [2020-10-04]. <https://doi.org/10.1002/smll.202004621>.
- [8] SOUFI G J, IRAVANI S. Eco-friendly and sustainable synthesis of biocompatible nanomaterials for diagnostic imaging: current challenges and future perspectives [J]. Green chemistry, 2020, 22: 2662-2687.
- [9] BAKER S N, BAKER G A. Luminescent carbon nanodots: emergent nanolights [J]. Angewandte chemie international edition, 2010, 49(38): 6726-6744.
- [10] TAJIK S, DOURANDISH Z, ZHANG K Q, et al. Carbon and graphene quantum dots: a review on syntheses, characterization, biological and sensing applications for neurotransmitter determination [J]. RSC advances, 2020, 10(26): 15406-15429.
- [11] PAN M F, XIE X Q, LIU K X, et al. Fluorescent carbon quan-

- tum dots; synthesis, functionalization and sensing application in food analysis[J/OL]. *Nanomaterials*, 2020, 10(5): 930 [2020-10-04]. <https://doi.org/10.3390/nano10050930>.
- [12] YAN Y B, GONG J, CHEN J, et al. Recent advances on graphene quantum dots; from chemistry and physics to applications[J/OL]. *Advanced materials (Deerfield beach, fla.)*, 2019, 31(21): e1808283 [2020-10-04]. <https://doi.org/10.1002/adma.201808283>.
- [13] HU S L. Tuning optical properties and photocatalytic activities of carbon-based "quantum dots" through their surface groups[J]. *The chemical record (New York, N.Y.)*, 2016, 16(1): 219-230.
- [14] CHEN L, LIANG J G. An overview of functional nanoparticles as novel emerging antiviral therapeutic agents[J/OL]. *Materials science and engineering: C*, 2020, 112: 110924 [2020-10-04]. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.110924>.
- [15] INNOCENZI P, STAGI L. Carbon-based antiviral nanomaterials: graphene, C-dots, and fullerenes: a perspective[J]. *Chemical science*, 2020, 11(26): 6606-6622.
- [16] XU X Y, RAY R, GU Y L, 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] TAO H Q, 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 (weinheim an der bergstrasse, Germany)*, 2012, 8(2): 281-290.
- [19] PAN D Y, ZHANG J C, LI Z, et al. Hydrothermal route for cutting graphene sheets into blue-luminescent graphene quantum dots[J]. *Advanced materials (Deerfield beach, fla.)*, 2010, 22(6): 734-738.
- [20] XU Q, PU P, ZHAO J G, et al. Preparation of highly photoluminescent sulfur-doped carbon dots for Fe(III) detection[J]. *Journal of materials chemistry A*, 2015, 3(2): 542-546.
- [21] MENG W X, BAI X, WANG B Y, et al. Biomass-derived carbon dots and their applications[J]. *Energy & environmental materials*, 2019, 2(3): 172-192.
- [22] PRABHU S A, KAVITHAYENI V, SUGANTHY R, et al. Graphene quantum dots synthesis and energy application; a review[J/OL]. *Carbon letters*, 2020: 1-12 [2020-10-04]. <https://doi.org/10.1007/s42823-020-00154-w>.
- [23] CHANDRA S, CHOWDHURI A R, LAHA D, et al. Fabrication of nitrogen- and phosphorous-doped carbon dots by the pyrolysis method for iodide and iron(III) sensing[J]. *Luminescence*, 2018, 33(2): 336-344.
- [24] LIU R L, WU D Q, LIU S H, et al. An aqueous route to multi-color photoluminescent carbon dots using silica spheres as carriers[J]. *Angewandte chemie international edition*, 2009, 48(25): 4598-4601.
- [25] BAO L, ZHANG Z L, TIAN Z Q, et al. Electrochemical tuning of luminescent carbon nanodots: from preparation to luminescence mechanism[J]. *Advanced materials (Deerfield beach, fla.)*, 2011, 23(48): 5801-5806.
- [26] KWON W, RHEE S W. Facile synthesis of graphitic carbon quantum dots with size tunability and uniformity using reverse micelles[J]. *Chemical communications (Cambridge, England)*, 2012, 48(43): 5256-5258.
- [27] MOLAEI M J. A review on nanostructured carbon quantum dots and their applications in biotechnology, sensors, and chemiluminescence[J]. *Talanta*, 2019, 196: 456-478.
- [28] YUAN F L, LI S H, FAN Z T, et al. Shining carbon dots: synthesis and biomedical and optoelectronic applications[J]. *Nano today*, 2016, 11(5): 565-586.
- [29] ZHENG X T, ANANTHANARAYANAN A, LUO K Q, et al. Glowing graphene quantum dots and carbon dots: properties, syntheses, and biological applications[J]. *Small (weinheim an der bergstrasse, Germany)*, 2015, 11(14): 1620-1636.
- [30] ROSSETTI R, NAKAHARA S, BRUS L E. Quantum size effects in the redox potentials, resonance Raman spectra, and electronic spectra of CdS crystallites in aqueous solution[J]. *The journal of chemical physics*, 1983, 79(2): 1086-1088.
- [31] CHAN K K, YAP S H K, YONG K T. Biogreen synthesis of carbon dots for biotechnology and nanomedicine applications[J]. *Nano-micro letters*, 2018, 10(4): 1-46.
- [32] YOUNIS M R, HE G, LIN J, et al. Recent advances on graphene quantum dots for bioimaging applications[J/OL]. *Frontiers in chemistry*, 2020, 8: 424 [2020-10-04]. <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00424>.
- [33] EDA G, LIN Y Y, MATTEVI C, et al. Blue photoluminescence from chemically derived graphene oxide[J]. *Advanced materials (Deerfield beach, fla.)*, 2010, 22(4): 505-509.
- [34] LU H T, LI W J, DONG H F, et al. Graphene quantum dots for optical bioimaging[J/OL]. *Small (weinheim an der bergstrasse, Germany)*, 2019, 15(36): e1902136 [2020-10-04]. <https://doi.org/10.1002/sml.201902136>.
- [35] ZHU S J, WANG L, LI B, et al. Investigation of photoluminescence mechanism of graphene quantum dots and evaluation of their assembly into polymer dots[J]. *Carbon*, 2014, 77: 462-472.
- [36] JIN S H, KIM D H, JUN G H, et al. Tuning the photoluminescence of graphene quantum dots through the charge transfer effect of functional groups[J]. *ACS Nano*, 2013, 7(2): 1239-1245.
- [37] DIEL D G, LAWSON S, OKDA F, et al. Porcine epidemic diarrhea virus: an overview of current virological and serological diagnostic methods[J]. *Virus research*, 2016, 226: 60-70.
- [38] 窦丽丽, 陶晓莉, 王晓芳, 等. 新布尼亚病毒真核表达载体的构建及表达[J]. *中国人兽共患病学报*, 2020, 26(4): 280-284.

- DOU L L, TAO X L, WANG X F, et al. Construction and expression of eukaryotic expression vector of SFTSV [J]. China journal of zoonoses, 2020, 26 (4): 280-284 (in Chinese with English abstract).
- [39] XU L D, ZHANG Q, DING S N, et al. Ultrasensitive detection of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus based on immunofluorescent carbon dots/SiO<sub>2</sub> nanosphere-based lateral flow assay [J]. ACS Omega, 2019, 4(25): 21431-21438.
- [40] ZAREI-GHOBADI M, MOZHGANI S H, DASHTESTANI F, et al. A genosensor for detection of HTLV-I based on photoluminescence quenching of fluorescent carbon dots in presence of iron magnetic nanoparticle-capped Au [J/OL]. Scientific reports, 2018, 8: 15593 [2020-10-04]. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32756-w>.
- [41] 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 and bioelectronics, 2017, 89(2): 773-780.
- [42] AHMED S R, MOGUS J, CHAND R, et al. Optoelectronic fowl adenovirus detection based on local electric field enhancement on graphene quantum dots and gold nanobundle hybrid [J]. Biosensors and bioelectronics, 2018, 103: 45-53.
- [43] XIANG Q, HUANG J, HUANG H, et al. A label-free electrochemical platform for the highly sensitive detection of hepatitis B virus DNA using graphene quantum dots [J]. RSC advances, 2018, 8 (4): 1820-1825.
- [44] LI R S, YUAN B, LIU J H, et al. Boron and nitrogen co-doped single-layered graphene quantum dots: a high-affinity platform for visualizing the dynamic invasion of HIV DNA into living cells through fluorescence resonance energy transfer [J]. Journal of materials chemistry B, 2017, 5(44): 8719-8724.
- [45] GHANBARI K, ROUSHANI M, AZADBAKHT A. Ultra-sensitive aptasensor based on a GQD nanocomposite for detection of hepatitis C virus core antigen [J]. Analytical biochemistry, 2017, 534: 64-69.
- [46] VALIPOUR A, ROUSHANI M. Using silver nanoparticle and thiol graphene quantum dots nanocomposite as a substratum to load antibody for detection of hepatitis C virus core antigen; electrochemical oxidation of riboflavin was used as redox probe [J]. Biosensors and bioelectronics, 2017, 89(2): 946-951.
- [47] CHOWDHURY A D, GANGANBOINA A B, NASRIN F, et al. Femtomolar detection of dengue virus DNA with serotype identification ability [J]. Analytical chemistry, 2018, 90 (21): 12464-12474.
- [48] BARRAS A, PAGNEUX Q, SANE F, et al. High efficiency of functional carbon nanodots as entry inhibitors of herpes simplex virus type 1 [J]. ACS applied materials & interfaces, 2016, 8(14): 9004-9013.
- [49] DU T, LIANG J G, DONG N, et al. Carbon dots as inhibitors of virus by activation of type I interferon response [J]. Carbon, 2016, 110: 278-285.
- [50] FAHMI M Z, SUKMAYANI W, KHAIRUNISA S Q, et al. Design of boronic acid-attributed carbon dots on inhibits HIV-1 entry [J]. RSC advances, 2016, 6 (95): 92996-93002.
- [51] AUNG Y Y, KRISTANTI A N, KHAIRUNISA S Q, et al. Inactivation of HIV-1 infection through integrative blocking with amino phenylboronic acid attributed carbon dots [J]. ACS biomaterials science & engineering, 2020, 6(8): 4490-4501.
- [52] HUANG S, GU J, YE J, et al. Benzoxazine monomer derived carbon dots as a broad-spectrum agent to block viral infectivity [J]. Journal of colloid and interface science, 2019, 542: 198-206.
- [53] 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/OL]. Small, 2019, 15 (41): 1902641 [2020-10-04]. <https://doi.org/10.1002/smll.201902641>.
- [54] DU T, DONG N, FANG L R, et al. Multisite inhibitors for enteric coronavirus: antiviral cationic carbon dots based on curcumin [J]. ACS applied nano materials, 2018, 1(10): 5451-5459.
- [55] LIU H, BAI Y, ZHOU Y, et al. Blue and cyan fluorescent carbon dots: one-pot synthesis, selective cell imaging and their antiviral activity [J]. RSC advances, 2017, 7 (45): 28016-28023.
- [56] TONG T, HU H, ZHOU J, et al. Glycyrrhizic-acid-based carbon dots with high antiviral activity by multisite inhibition mechanisms [J/OL]. Small, 2020, 16 (13): 1906206 [2020-10-04]. <https://doi.org/10.1002/smll.201906206>.
- [57] HUANG H T, LIN H J, HUANG H J, et al. Synthesis and evaluation of polyamine carbon quantum dots (CQDs) in *Litopenaeus vannamei* as a therapeutic agent against WSSV [J/OL]. Scientific reports, 2020, 10(1): 7343 [2020-10-04]. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64325-5>.
- [58] DONG X L, MOYER M M, YANG F, et al. Carbon dots' antiviral functions against noroviruses [J/OL]. Scientific reports, 2017, 7 (1): 519 [2020-10-04]. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00675-x>.
- [59] JU E, LI T, LIU Z, et al. Specific inhibition of viral microRNAs by carbon dots-mediated delivery of locked nucleic acids for therapy of virus-induced cancer [J]. ACS nano, 2020, 14(1): 476-487.
- [60] LOCAECHIN A, SERON K, BARRAS A, et al. Functional carbon quantum dots as medical countermeasures to human coronavirus [J]. ACS applied materials & interfaces, 2019, 11(46): 42964-42974.
- [61] HENNA T K, PRAMOD K. Graphene quantum dots redefine nanobiomedicine [J/OL]. Materials science and engineering: C, 2020, 110: 110651 [2020-10-04]. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.110651>.
- [62] IANNAZZO D, PISTON A, FERRO S, et al. Graphene quantum dots based systems as HIV inhibitors [J]. Bioconjugate chemistry, 2018, 29(9): 3084-3093.
- [63] AHMED W, TSCHARKE B, BERTSCH P M, et al. SARS-CoV-2 RNA monitoring in wastewater as a potential early

warning system for COVID-19 transmission in the community: a temporal case study[J/OL]. Science of the total environ-

ment, 2021, 761: 144216 [2021-02-04]. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.144216>.

## Research progress of carbon-based quantum dots in field of virus detection and antivirus

TONG Ting, LIANG Jianguo

*College of Resource and Environment/College of Science, Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070, China*

**Abstract** Carbon-based quantum dots (CQDs) mainly include spherical carbon dots and graphene quantum dots, which have attracted extensive attention in the fields of biological analysis, cell imaging and medical diagnosis due to their brilliant luminescent properties and excellent biocompatibility. The synthesis methods of CQDs include arc discharge, laser ablation, chemical oxidation, hydrothermal synthesis and so on. The luminescence mechanisms of CQDs include quantum confinement effect, surface defect model, conjugated  $\pi$  domain model, edge state model and so on. In recent years, it has been found that CQDs can not only be used to establish highly sensitive methods for virus detection, but also possess good antiviral activity. Based on the change of fluorescence signal of CQDs, the researchers have established new detection methods for severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (SFTSV), human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1), adenovirus, human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B virus, etc.; besides, by changing the synthetic raw materials and surface modified molecules, the researchers have also developed CQDs with good inhibitory effect on the proliferation of many viruses, such as coronavirus, herpesvirus, flavivirus. In this paper, we briefly elaborates the synthesis methods and optical properties of CQDs, and systematically summarizes the research progress of CQDs in the field of virus detection and antivirus. Finally, the existing problems and the future development direction in this field were prospected.

**Keywords** carbon dots; graphene quantum dots; photoluminescent materials; optical properties; virus detection; antivirus; nanomedicine

(责任编辑:边书京)