碳点的性质及其在生物传感器领域的应用

马玥¹, 刘梅^{1*}, 郭荣¹, 李保新²

1. 陕西师范大学食品工程与营养科学学院, 西安 710119

2. 陕西师范大学化学与化工学院, 西安 710119

*通讯作者, E-mail: liumei@snnu.edu.cn

收稿日期: 2020-08-12; 接受日期: 2020-09-14; 网络版发表日期: 2020-12-23

中央高校基本科研业务费(编号: GK201802012)、陕西省科技计划项目(编号: 2020SF-374)和西安市科技计划(编号: 20NYF0019)资助项目

摘要 碳点(carbon dots, CDs)作为一种具有优良生物相容性、低毒性和表面功能可调的新型碳基纳米材料, 在生物传感领域具有极大的应用潜力. 本文对碳点的生物效应、发光性质及其发光机理进行了简述, 并根据传感机制的不同, 将CDs在生物传感领域的应用分为荧光(fluorescence, FL)传感器、电致发光(electrochemiluminescence, ECL)传感器以及化学发光(chemiluminescence, CL)传感器三类进行综述. 最后分析了CDs目前在生物传感器领域应用中存在的问题, 并对其发展进行了展望.

关键词 碳点, 生物效应, 光学特性, 生物传感器

1 引言

自从1967年第一个葡萄糖氧化酶电极问世后, 纳米技术及生命科学等技术高速发展, 生物传感技术得到了长足的发展^[1,2]. 生物传感是以生物元素作为识别原件, 将生物材料的持续、有规律的信息以光学、电化学、电磁学等方式展示出来的快速检测技术^[3].

碳点(carbon dots, CDs)的首次发现是2004年Xu等^[4]在纯化单层碳纳米管的过程中分离得到的一种新型荧光纳米颗粒. 并且在2006年由Sun等^[5]首次将其命名为碳点. CDs主要由以 sp^2 杂化共轭碳为核心, 表面修饰羧基、氨基、羟基等有机官能团^[6]. CDs的尺寸大多小于10 nm, 近年来也有研究人员合成了大尺寸的CDs(20 nm左右)^[7]. 根据合成CDs的前体物质及合成方法不同, 合成的CDs的结构也不同^[8-10](图1). CDs具有与

传统半导体量子点媲美的荧光性能, 同时因其本身不含有任何有毒重金属元素, 具有低毒性和生物相容性^[11], 且易于合成, 可作为催化剂^[12,13]、荧光探针^[14]等传感元件建立生物传感器^[15-17], 在生物医学^[18]等领域得到应用. 本文主要针对CDs的生物效应、发光特性及在生物传感器领域的应用进行评述.

2 CDs的制备

CDs的制备方法分为两种: 一种为自上而下制备法, 另一种为自下而上制备法. 自上而下合成法的原理是让由碳原子组成的物质(如石墨、氧化石墨、碳烟灰、活性炭、碳纳米管等)经受相对剧烈的反应条件, 将大块碳材料剥落成尺寸小于10 nm的量子点^[19]. 主要包括电化学氧化法、电弧放电法、化学氧化法、

引用格式: Ma Y, Liu M, Guo R, Li BX. Property of carbon dots and their applications in biosensor. *Sci Sin Chim*, 2021, 51: 41–54, doi: 10.1360/SSC-2020-0152

图 1 不同结构的CDs. S-CD: 由蔗糖为碳源制得; G-CD: 以葡萄糖为碳源制得; Z-CD: 以蔗糖、丙氨酸为碳源制得; C-CD: 以蔗糖为碳源, 表面被 C_{13} -PEG $_{12}$ 预钝化制得; P-CD: 以蔗糖为碳源, 表面被磷酸基团((PO_4) -mPEG)预钝化制得^[8] (网络版彩图)

Figure 1 CDs with different structures. S-CD: made from a source of sucrose; G-CD: made from a source of glucose; Z-CD: made from a source of sucrose and alanine; C-CD: made from a source of sucrose, the surface is C_{13} prepared by PEG $_{12}$ pre-passivation; P-CD: sucrose as the source, the surface is pre-passivated by a monophosphate group ((PO_4) -mPEG) ^[8] (color online).

激光刻蚀法等^[11,20]. 另一种方法为自下而上制备法, 其原理是通过水热合成、微波辅助聚合等方法将小的有机前体聚合并碳化成CDs^[21], 包括水热法、微波法、燃烧法、模板法等^[22]. 自下而上合成法易于操控, 在合成过程中具备可调节性, 且合成碳点的前体物质十分广泛, 如柠檬酸、聚乙烯亚胺、抗坏血酸等, 甚至果皮、糖渣等厨余垃圾也可以用作碳源^[23-27].

3 CDs的性质

3.1 CDs的生物效应

3.1.1 CDs的细胞毒性

碳点具有优越的生物相容性和低毒性, 相比于其他纳米材料, 碳基纳米材料对哺乳动物细胞和组织具有相对低毒副作用^[28]. Jian等^[29]通过热解法, 制备了以亚精胺粉末为碳源的碳点(CQDSPds), 将其作为抗菌剂, 分别研究了其对于兔角膜上皮细胞和人红细胞的细胞毒性和溶血作用. 研究发现, 使用的CQDSPds在高于发挥抗菌效力的浓度下, 仍然具有良好的生物相容性, 不会引起如遗传毒性和氧化损伤以及血凝反

应等潜在的副作用. Wang等^[30]使用高氮含量的叶酸作为原料, 制备光致发光的氮掺杂碳点, 并用于脑肿瘤细胞成像研究. 发现合成的CDs具有极低的细胞毒性($1000 \mu\text{g mL}^{-1}$ 浓度下未观察到明显的细胞形态改变).

3.1.2 CDs的动物活体毒性及植物毒性

CDs不仅具有低细胞毒性, 而且对于动物活体以及植物都显现出低毒性作用. Qu等^[31]通过微波法合成了稳定的棕色CDs. 他们在植物(豆芽)和动物(小鼠)中针对CDs的毒性进行了研究, 结果显示豆芽可以在CDs (1.5 mg mL^{-1})的水溶液中生长, 并具有荧光特性. 豆芽表现出的荧光特性说明CDs可以渗透到植物细胞中, 但不阻碍植物生长. 他们连续五周给小鼠饮用CDs (0.7 mg mL^{-1})水溶液, 五周后所有小鼠均存活, 并且没有老鼠表现出如厌食、脱毛、呕吐等不良症状. 与正常饮水的小鼠相比, 他们观察到实验组的小鼠的尿液具有荧光性, 但动脉血中无荧光信号. 在给实验组的小鼠正常喂水4周后, 尿液中荧光信号消失. Cheng等^[32]发现他们合成的以三乙烯四胺和间苯二胺为前体物质的m-CDs可以在喂食后48 h内快速地从斑马鱼幼虫体内排出, 对其健康并未产生不利影响. 这说明CDs对于动物及植物都能表现出良好的生物相容性和极低的毒性, 对CDs在生物传感方面的应用有十分积极的作用.

3.1.3 影响CDs毒性的因素

有关CDs的研究发现, CDs的细胞毒性主要与CDs的表面电荷、粒子直径及聚集度等因素有关. Havrdov等^[33]制备了三种带不同表面电荷的CDs, 分别为带负电荷的表面无修饰的CDs (CDs-Pri)、带有中性电荷的聚乙二醇修饰的CDs (CDs-PEG)以及带有正电荷的聚乙烯亚胺涂层的CDs (CDs-PEI). 研究发现, 不带电荷的CDs细胞毒性最低, 带负电荷的能够引起细胞的氧化应激反应但不进入细胞核, 带正电的CDs能够在较小浓度($100 \mu\text{g mL}^{-1}$)下进入细胞核, 表现出最大的细胞毒性(图2). 同样Fan等^[34]也发现CDs的毒性与其所带电荷或含氮量呈正相关. 此外, 他们还发现CDs的毒性与粒径及聚集度有关: CDs的粒子直径越小、毒性越大, 聚集的CDs比分散的CDs毒性更大.

图 2 (a) CDs-PEG不会引起形态变化, 也不会进入细胞核; (b) CD-PEI能进入细胞核; (c) CDs-Pri会影响细胞的形态; (d) 未标记(对照)细胞^[33] (网络版彩图)

Figure 2 (a) CDs-PEG did not cause morphology changes and did not enter the nucleus; (b) CDs-PEI entered the nucleus; (c) CDs-Pri affect the cell morphology; (d) unlabeled (control) cells ^[33] (color online).

3.2 CDs的发光特性

3.2.1 CDs的荧光特性

CDs显示出的优越的荧光性能, 使其在许多领域中有着巨大的研究价值. 目前对于CDs的荧光(fluorescence, FL)机制的讨论还没有一个统一的答案^[35,36]. 一般认为CDs的FL性能与尺寸以及表面状态、基团有关. 根据CDs的形态特征不同, 我们将CDs分为石墨烯量子点(graphene quantum dots, GQDs): 具有一层或几层石墨烯结构以及外围化学基团, 为平面二维结构^[37]; 碳量子点(carbon quantum dots, CQDs): 球形的具有三维多层石墨烯结构的荧光纳米颗粒, 具有良好的共轭 π 结构^[35]; 以及聚合物点(polymer dots, PDs): 由线性聚合物或单体制备而成的非共轭聚合或交联聚合物, 并对CDs的FL机制进行讨论^[38].

(1) GQDs的FL机理

GQDs是结构最简单的CDs, 因此研究GQDs的FL机制有助于对CDs FL机制的探究^[35]. GQDs具有与氧化石墨烯相似的性质, 其FL由共轭的石墨烯区域决定, 并受到表面或边缘结构的影响. 一些研究发现GQDs的FL颜色与其粒子大小有关. Sapkota等^[39]制备了肽修饰的可控尺寸的GQDs, 随着直径的增大, GQDs的发射波长表现出逐渐增大的趋势. 同时Ye等^[40]所制备的GQDs也具有相同的特性.

还有研究发现GQDs的PL表现主要与GQDs边缘态有关^[35]. Lin等^[41]认为GQDs的锯齿状边缘可能是引起GQDs强发光的主要原因. 他们制备的尺寸为20 nm左右的GQDs与其他研究团队合成的较小尺寸的GQDs (10 nm)^[42]具有相似的吸收和发射行为, 他们认为这可能是由于GQDs锯齿形边缘的影响, 这表明GQDs的发光性不仅受到量子尺寸效应的影响, 还与GQDs的边缘态紧密相关. 随后Lingam等^[43]发现当GQDs的边缘被破坏, 其FL强度会下降甚至消失. 表面修饰基团也能够影响GQDs的FL, 官能团与量子点之间电荷转移会导致GQDs的FL波长改变. Tetsuka等^[44]发现对于相同大小的GQDs, 发射波长随胺基数量的增加而变长. 同样Jin等^[45]的报告也指出, 氨基官能化的GQDs与未官能化的GQDs相比, 其FL发射出现红移现象.

(2) CQDs的FL机理

与GQDs相似, CQDs的光致发光性质也与量子尺寸效应以及表面态有关. CQDs一般具有从蓝色到绿色的强FL^[46,47], 少数的CQDs在长波长区域具有最佳发射^[48]. 有研究发现FL特性随CQDs尺寸的变化而敏感地变化, 粒径为1.2 nm的CQDs发出紫外光, 1.5–3 nm的CQDs发出可见光, 3.8 nm的CQDs发出近红外光^[49]. 此外, 研究认为影响CQDs的FL特性的变化并不是由于单纯的粒径改变, 而是因为粒径改变而引起的带隙改变. Kwon等^[50]使用“油包水”乳液作为自组装的模板, 合成了尺寸可控的CQDs, 发现当CQDs的尺寸从1.5 nm增加到3.5 nm时, 最大荧光发射波长随分子量的增大而蓝移. 这与之前的结论相反, 是由于在这个体系中随着CQDs粒径增大, 带隙反而增大而不是减小.

在大多数有关CQDs的研究工作中, 研究人员主要通过掺杂原子以及表面修饰而不是通过控制CQDs的尺寸来调节CQDs的发光特性. 不同的掺杂原子以及表面功能化为CQDs提供了不同的光学特性. 通过引入杂原子(如氮、磷、硼等), 会产生n型和p型载流子, 从而改变CQDs的电子结构, 进而影响CQDs的发光特性^[51]. Ding等^[52]以苯二胺和乙二胺为原料微波合成了氮掺杂的CDs (N-CDs), 具有高量子产率的橙色荧光. Wu等^[53]使用柠檬酸和乙二胺作为原料合成了具有高光致发光量子产率(PLQY)的氮掺杂蓝色荧光碳点(N-CQDs), 量子产率达到97.4%, 并且他们发现碳点表面

的C=N键的相对含量变化趋势与PLQY的变化趋势一致, 表明C=N在N-CQDs的高PLQY中起到了重要的作用. CQDs的FL发射波长也与其表面的氧化程度有关, CDs的氧化程度的不同会导致带隙的差异. Bao等^[54]发现较高程度的表面氧化会导致CQDs的发射波长变长, 并通过增加表面氧化程度使碳点由蓝色荧光变为绿色荧光.

此外, 有研究发现可以通过调整合成CDs的溶剂来调整其FL发射峰位置. Hu等^[55]合成了以聚乙烯亚胺、柠檬酸或乙二醇为前体, 以乙二醇为钝化剂的CDs, 通过添加脱水剂(H_3PO_4)或还原剂($NaBH_4$)来改变柠檬酸和乙二醇碳化过程中的脱氢反应来达到合成具有不同发射波长的CDs的目的.

(3) PDs的FL机理

PDs也被称作碳聚合物点(carbonized polymer dots, CPDs)^[56]或碳纳米点(carbon nanodots, CNDs)^[57]. CPDs可以看作未完全碳化的CQDs, 是由小分子前体物质通过随机脱水形成的高度交联的聚合物团簇^[56]. 与GQDs及CQDs相同的是CPDs的FL机制也与共轭 π 域、表面态以及修饰基团有关. 此外, 值得注意的是, CPDs作为交联聚合物的结构对FL的增强作用. 这种FL增强可以用交联增强发射(CEE)效应来解释. CEE效应是在Zhu等^[58]对于非共轭聚合物点(nonconjugated polymer dots, NCPDs)的FL机制的研究中首次提出. 他们发现NCPDs没有典型的共轭荧光团, 而只有亚荧光基团(如C=O、C=N、N=O等), 因此这些NCPDs本应没有传统意义上的强FL性. 然而在实验中NCPDs表现出了强的光致发光, 这是由于这些亚荧光团可以通过化学交联或聚合物链的物理固定化来增强FL强度.

然而由于CDs的化学结构具有一定的不确定性, CDs的FL受到多种因素的影响, 所以对于CDs发光的机理还没有完整的解释. 总的来说, 目前对于CDs的FL机制的解释主要有量子尺寸效应、表面及边缘态以及CEE效应^[59].

3.2.2 CDs的电致发光(ECL)机制

ECL是一种将电能转换为辐射能的方法, 通过施加电压使得电子转变为激发态, 并发射出可测量的发光信号^[60]. 电化学发光结合了化学发光分析和电化学分析的特点, 因此, 它具有宽响应范围的超灵敏传感^[61].

CDs的ECL机制是通过正电荷和负电荷的电子转移湮灭来形成激发态CDs^[62](图3). Li等^[63]首次从GQDs中观察到ECL, 他们发现CDs的电化学发光性能受其表面态的影响而不受粒子尺寸的影响. 并且与光致发光相同, CDs的表面钝化也会影响CDs的ECL活性. Wu等^[64]使用Ag对CDs进行表面钝化, 提高了CDs的ECL强度; Raju等^[65]发现磷掺杂CDs能够提高CDs ECL的强度并且可以增加ECL的发光稳定性; 而Dong等^[66]用支化聚乙烯亚胺(BPEI)钝化CDs, 显示出PEI的钝化对于CDs的ECL具有负面影响. 可以看出, 表面钝化能够极大地影响CDs的ECL行为, 但钝化剂和钝化程度的不同会对CDs的ECL产生不同的影响.

3.2.3 CDs的化学发光(CL)

CL是在化学反应的进程中发生的光辐射现象. 产物或中间体分子吸收了化学反应释放的能量并跃迁至激发态, 再从激发态回到基态的过程中产生光辐射的现象, 称为CL^[67].

CDs可通过多种途径增强CL效应. 探究CDs的CL机制有助于CDs在CL传感器上的应用研究.

CDs可以通过作为反应催化剂催化化学反应增强CL效应^[68], 也可以直接参与CL反应, 作为能量受体, 接受能量后变为激发态, 再产生光辐射, 变回基态^[69,70].

Wang等^[71]发现CDs能够提高NaOH介质中鲁米诺- H_2O_2 体系的CL强度, 他们认为这是由于CDs在电子转移以及 H_2O_2 的分解过程中表现出的催化作用, 这两个过程都会在CDs的表面上产生大量的单线态氧, 进而大大增强体系的CL强度(图4). Lin等^[67]研究了CDs对过氧化氢和亚硫酸氢钠超弱的CL反应的影响, 发现CDs能将该反应CL强度提高约60倍. CDs提高 H_2O_2 - $NaHSO_3$ 体系的CL机制是过氧化氢和亚硫酸氢钠反应过程中产生自由基, 这些自由基诱导产生激发态的CDs (CD^*), 最后 CD^* 释放能量产生CL (图5). 随后他们继续研究CDs的CL特性, 发现当CDs与氧化剂(高锰酸钾和铈(IV)等)共存时, 会产生高强度的CL, 这是由于被注入氧化剂的空穴与CDs上被激发的电子的复合辐射作用^[72]. 这之后该课题组又在浓氢氧化钠溶液中观察到了新制备的CDs的化学发光现象, 他们发现在CDs-氢氧化钠体系中产生了超氧阴离子自由基, 这为CDs具有出色的供电子能力提供了直接的证据. 超氧

图 3 (a) ECL和光致发光机制的示意图; (b) 离子湮灭形成激发态发光机制[60,62]. R^{+} 表示负电荷的CDs, R^{-} 表示正电荷的CDs, R^* 表示激发态的CDs[62] (网络版彩图)

Figure 3 (a) Schematic diagram of the ECL and PL mechanism; (b) ion annihilation forms the excited state luminescence mechanism [60,62]. R^{+} represent negatively charged, R^{-} represent positively charged, R^* represent excited state CDs [62] (color online).

阴离子不稳定, 引发了一系列的链式反应最终生成激发态CDs (CDs^*), 该CDs返回基态并产生光辐射[70].

4 CDs在生物传感领域的应用

CDs由于其良好的光学特性以及生物效应已被广泛地应用在生物传感器的研究中. 将CDs在生物传感领域应用按照其传感机理进行简要的总结如表1所示.

4.1 FL传感器

FL生物传感器是基于碳量子点作为荧光探针的生物传感平台, 利用CDs光致发光的“turn-on”、“turn-off”机制以及荧光性对pH的响应来检测生物体或溶液中的蛋白质、氨基酸、生物小分子、金属离子及监测生物样本pH的波动等[73]. 通过掺杂不同的原子可以控制改变CDs的发光性质, 增强FL传感器的灵敏度和选择性.

4.1.1 基于“turn-off”机制的FL传感器

基于“turn-off”机制的FL传感器, 是利用某些物质能引起CDs的荧光猝灭, 从而达到对目标物质特异性检测的目的.

Jana等[74]以柠檬酸(CA)和四亚乙基五胺(TEPA)分

图 4 碳点催化的鲁米诺化学发光的机制[71] (网络版彩图)

Figure 4 Luminol chemiluminescence mechanism catalyzed by carbon dots [71] (color online).

图 5 H_2O_2 - $NaHSO_3$ -CDs系统的CL反应机理[67] (网络版彩图)

Figure 5 CL reaction mechanism for the H_2O_2 - $NaHSO_3$ -CDs system [67] (color online).

别作为碳和氮的来源, 以ZnO用作表面钝化剂, 合成了ZnO修饰的碳点(CDZs). 利用生物分子多巴胺(DA)对CDZs的荧光猝灭, 实现了对DA的灵敏检测(图6). 该传感器对DA具有高度选择性, 且合成的CDZs有良好的生物相容性, 具有在生物医学领域中进行DA检测的巨大潜力. Liu等[75]以叶酸(FA)为前驱体和 $CoCl_2$ 为掺杂剂直接合成了钴掺杂的CDs (Co-CDs). Co-CDs具有高度的选择性, 只特异性地识别半胱氨酸(Cys), 而Cys的类似物, 尤其是高半胱氨酸(Hcy)和谷胱甘肽(GSH)不能诱导其产生任何明显的荧光变化. 该CDs的可应

表 1 CDs在生物传感领域的应用

Table 1 Applications in biosensor research of carbon dots

来源	碳点体系	传感方案	检测物	线性范围 ($\mu\text{mol/L}$)	检测限 ($\mu\text{mol/L}$)	样品	文献
柠檬酸和四乙烯五胺	CDZs	荧光猝灭	多巴胺	0.18~15	1.06×10^{-3}	人血液	[74]
叶酸和二氯化钴	Co-CDs	荧光猝灭	半胱氨酸	0.1~1000	0.08	人血清	[75]
柠檬酸和聚乙烯亚胺	CQDs	荧光猝灭	叶酸	1.14~47.57	0.38	尿样	[76]
2,5-二氨基苯磺酸	R-CDs	荧光猝灭恢复	L-半胱氨酸	0~24	0.14	人血清	[80]
桃木果壳	CDs	荧光猝灭恢复	d-青霉胺	0~203.39	3.14	d-青霉胺胶囊	[84]
柠檬酸钠和氯化铵	CuNCs-CNQDs	比率荧光检测	Pb^{2+}	$4.8 \times 10^{-2} \sim 12.1$	1.5×10^{-2}	紫菜	[88]
邻苯二胺和柠檬酸	CQDs	比率荧光检测	谷胱甘肽	1~80	0.3	人血清	[89]
柠檬酸和硫脲	CDs	光纤折射率	Fe^{3+}	0~1.85	4.75×10^{-3}	自来水和动物血清	[92]
氧化石墨烯	GQDs	电化学发光	三磷酸腺苷	$5 \times 10^{-6} \sim 5 \times 10^{-3}$	1.5×10^{-6}	— ^{a)}	[93]
柠檬酸和乙二胺	CDs	电化学发光	miRNA-21	$1 \times 10^{-7} \sim 1 \times 10^{-5}$	3×10^{-11}	乳腺癌细胞	[95]
XC-72 炭黑	GQDs	电化学发光	伴刀豆凝集素A	$4.90 \times 10^{-9} \sim 9.80 \times 10^{-6}$	1.57×10^{-9}	人血清	[96]
柠檬酸和 $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	Cu-CDs	化学发光	葡萄糖	1~48	0.32	人血清	[99]
柠檬酸和L-半胱氨酸	S, N-CQDs	化学发光	尿酸	0.05~1.5	1.7×10^{-2}	血浆和尿液	[100]
壳聚糖和乙酸	CQDs	化学发光	腺苷	$5.0 \times 10^{-7} \sim 5.0 \times 10^{-3}$	2.1×10^{-7}	尿液	[101]
甘油和聚乙二醇	CDs	化学发光	亚硝酸盐	0.1~10	5.3×10^{-2}	河水和牛奶	[102]
柠檬酸、三聚氰胺和甲醛	FNCDs	化学发光	单宁酸	0.2~10.0	3.9×10^{-2}	红酒	[103]

a) 原文中未提及

图 6 多巴胺诱导的CDZs的荧光猝灭^[74] (网络版彩图)

Figure 6 Fluorescence quenching of CDZs induced by dopamine [74] (color online).

用性较高, 研究获得的Co-CDs已成功应用于人体血清样品中Cys的测定. Zhang等^[76]基于叶酸(FA)可以有效地猝灭CDs荧光的特性开发了一种简便且无标记的FL传感系统用于检测FA, 由柠檬酸和聚乙烯亚胺聚合物

一步热解制成CQDs, 无需进一步功能化. 在最佳条件下, 荧光发射强度与FA在1.14~47.57 μM 浓度范围内具有良好的线性关系, 相关系数达到0.99.

某些CDs的荧光信号强度具有随pH改变而变化的特征, 研究发现, CDs的这种特征与其表面修饰的羟基与羧基基团紧密相关^[77]. 基于CDs的这一特征可开发用于监测生物体内pH的传感器. Ding等^[52]研究了在592 nm处具有亮橙色荧光的N掺杂碳点(N-CDs), 并基于N-CDs的荧光强度随pH改变的特性以及良好的生物相容性而用于监测活细胞的pH波动. 发射波长处于长波长荧光(即橙色至红色光)的CDs, 具有更好的穿透能力并且背景干扰较低, 对生物样品的损害较小. Zhao等^[78]以邻苯二胺和多巴胺为碳源, 水热法一步合成了对pH敏感的荧光碳点(p-CDs). 他们将体系中的微生物的变化与pH的变化相联系, 利用CDs的荧光强度随pH敏感变化这一特点, 可实现微生物的定量检测微生物. 并基于该CDs的荧光特性建立了一种由糖代谢触发的同时识别大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的方法: 当大肠杆菌及金黄色葡萄球菌存在时, 体系中的糖分子如葡萄糖和乳糖会被代谢并产生酸性物质导致pH降

低, 进而导致CDs的荧光值降低, 结果发现, 体系的pH与CDs的荧光度之间具有良好的线性关系, 从而达到定量检测样品中的金黄色葡萄球菌与大肠杆菌的目的(图7).

4.1.2 基于“turn-off”和“turn-on”机制的双功能FL传感器

氮掺杂的CDs (N-CDs)对于 Fe^{3+} 、 Hg^{2+} 等金属离子十分敏感, 在这些离子的存在下, N-CDs的荧光会因为电子转移以及离子结合等原因被猝灭^[79]. 而一些物质如三磷酸腺苷等可以通过 Fe-O-P 键对 Fe^{3+} 形成高亲和力, 从而可使体系内N-CDs- Fe^{3+} 体系的荧光得到恢复达到检测该物质的目的^[80].

Yang等^[81]合成了N、S掺杂的红色发光碳点(R-CDs), 由于N和S的掺杂在R-CD的表面具有独特的官能团分布, 它可以与 Fe^{3+} 配合以构建能量转移猝灭系统, 而L-半胱氨酸(L-Cys)对 Fe^{3+} 离子结合能力更强, 使R-CDs的荧光信号恢复, 从而研制出具有可以检测 Fe^{3+} 离子和L-Cys的双功能传感平台(图8). 该工作合成的R-CDs在紫外激发下呈现红色荧光, 这显示了R-CDs对生物样品的损害较其他CDs的更小, 生物相容性更高^[82,83]. Gunjal等^[84]用化学氧化法从桃木果壳中提取了高荧光强度的CDs. 同样 Fe^{3+} 将CDs的荧光猝灭, d-青霉胺(D-PA)对 Fe^{3+} 有很高的亲和力, D-PA存在的情况下 Fe^{3+} 的荧光猝灭效果消失, 体系的荧光强度得以恢复. 作者基于该原理制备了同时检测 Fe^{3+} 以及D-PA的双功能荧光探针. 相较于传统的检测D-PA的方法(如紫外-可见光谱法), 该方法具有更宽的检测范围.

4.1.3 比率FL传感器

FL检测的一般方法是基于单一荧光信号的猝灭或恢复实现对于目标物的定性或定量检测, 结果容易受到系统中其他因素的影响且信噪比不高. 相较于传

图7 不同激发下p-CDs的荧光光谱(a)和FL谱(b); (c) p-CDs与pH从2.0到8.0的对应峰值强度. (d) pH在8.5和3.0之间变化时, p-CDs的峰值强度^[78] (网络版彩图)

Figure 7 The fluorescence spectra (a) and PL spectra (b) of the p-CDs in DI water under various excitation wavelengths. (c) The corresponding peak intensities of the p-CDs with pHs from 2.0 to 8.0. (d) The peak intensities of the p-CDs when the pH is switched between 8.5 and 3.0 ^[78] (color online).

统的FL检测, 比率FL检测具有两个或多个荧光波长发射, 提高了检测方法的选择性和灵敏度^[85,86].

近年来, 很多研究人员将CDs与其他荧光材料结合起来制备比例荧光探针用于生物传感, 以提高检测灵敏度^[87]. Li等^[88]将铜纳米簇(CuNCs)和氮掺杂碳量子点(CNQDs)杂交制备了用于检测紫菜中的铅(II)离子(Pb^{2+})的比率FL传感器. 在检测体系中, CuNCs提供了响应信号, 由于 Pb^{2+} 与CuNCs之间的聚集诱导发射增强(AIEE)效应, 当 Pb^{2+} 存在时, 体系的荧光增强. CNQDs提供了参考信号, 其荧光强度与 Pb^{2+} 共存时几乎保持不变. 通过计算CuNCs与CNQDs的荧光信号比值的变化, 可以实现定量检测 Pb^{2+} . Han等^[89]报道了一

图8 用于检测 Fe^{3+} 离子和L-Cys的双功能传感平台的机理图^[81] (网络版彩图)

Figure 8 Mechanism diagram of a dual-function sensing platform for detecting Fe^{3+} ions and L-Cys ^[81] (color online).

种基于CQDs的比率FL传感器, 用于对 Cu^{2+} 以及GSH的选择性检测. 他们以邻苯二胺(OPD)和柠檬酸为前体, 水热法合成了在446 nm处具有最大发射的CQDs, 在体系中加入OPD与 Cu^{2+} , 二者发生氧化反应得到OPD氧化产物——2,3-二氨基萘啉(oxOPD). CQDs与ox-OPD荧光共振能量转移在562 nm出现新的发射峰, 且CQDs在446 nm发射峰位的荧光被猝灭. 同时GSH可以抑制 Cu^{2+} 与OPD的氧化反应, 在溶液中加入GSH可以防止CQDs的荧光被猝灭(图9). Chen等^[90]基于 Tb^{3+} 修饰的CDs (CD-Tb)设计了一种检测鸟苷-3-二磷酸-5-二磷酸(ppGpp)的比率荧光探针. 该探针在459 nm (CDs的荧光, 作为参考信号)和552 nm (Tb^{3+} 的荧光, 作为响应信号)处具有荧光信号, 随着ppGpp浓度的提高, 在552 nm处的荧光值相应提高而在459 nm处的荧光值保持不变.

4.2 光学纤维传感器

光学微纤维传感器是通过在锥形区域的外表面涂覆各种生物或化学受体从而使光学纤维表现出出色的表面化学多功能性. 例如, 将锥形区域上的不同螯合剂功能化, 可分别靶向检测水样样品中的 Cu^{2+} 、 Zn^{2+} 和 Cd^{2+} 等金属离子. 光纤传感器具有低成本、仪器占空间小、高精度等优势, 即使在远距离及难以到达的地点、强磁场和恶劣环境下也可以进行测量^[91].

Yap等^[92]合成了一种用氮和硫共掺杂CDs, 制造了基于CDs的光学微纤维传感器用于检测生物样品中的铁离子(Fe^{3+}). 与其他基于CDs的铁离子传感器相比, 该传感器的传感机制是由于 Fe^{3+} 可选择性吸附到锥形区域上的CDs结合位点, 从而导致折射率的改变, 引起光谱偏移. 相对于传统的以液相形式携带的纳米传感器, 这种方法使用的实验设置更简单、更经济, 不需要高分辨率的电荷耦合器件光谱仪. 并且基于CDs的光学纤维的传感器检测的方便性和传感系统的便携性, 可在现场对水样和生物样品中的 Fe^{3+} 进行选择性的检测.

4.3 ECL传感器

ECL由于其低背景信号、简易的光学装置和高灵敏度的特点在生物传感中具有独特的优势. CDs具备化学稳定性、低毒性、良好的生物相容性以及电致发光等优良特性, 通过将具有高灵敏度的ECL技术与具

图9 基于CQDs比值荧光探针检测 Cu^{2+} 和GSH的原理^[89] (网络版彩图)

Figure 9 The principle of CQDs based ratiometric fluorescence probe for the detection of Cu^{2+} and GSH ^[89] (color online).

有高选择性的修饰基团相结合而研发的ECL生物传感器具有很大的应用潜力.

Lu等^[93]以氧化石墨烯为原料合成了具有电化学发光机制的石墨烯量子点(GQDs), 通过以 SiO_2 纳米球为载体, 用GQDs掺杂的纳米球(SiO_2/GQDs)修饰对三磷酸腺苷(ATP)具有选择作用的DNA, 制作了一种超灵敏的ECL适体传感器, 发现只有ATP的存在会导致ECL强度大大增加, 以此来特异性地检测ATP. 与其他基于FL或其他光学的传感器相比, 基于ECL检测的传感器具有更高的灵敏度和低检测限^[94]. 他们合成的GQDs在相对较低的电势下具有明显的ECL峰, 且GQDs的ECL测量显示出恒定信号(图10), 具有很高的稳定性.

在传感器研发过程中, 固定更多的发光材料, 放大ECL信号, 是提高传感器灵敏度的有效途径之一. Zhong等^[95]制备了一种新型的基于自催化碳点的ECL发光体, 用于miRNA-21检测. 他们通过原位还原以PEI包覆的 TiO_2 为载体, 合成了阳极自催化CDs-AuPEI@- TiO_2 纳米复合材料, 以固定大量的碳点, 从而获得了较高的ECL背景信号. 由于miRNA-21的存在会显著降低ECL信号(图11), 以此来完成对miRNA-21的特异性检测. 在这项工作中, 纳米材料Au-PEI@ TiO_2 被用作载体, 固定了大量的CDs, 提高了ECL信号, 从而提高了检测的灵敏度. Zuo等^[96]以具有大比表面积、低毒性及高导电率的AgNPs和 CeO_2 纳米球的纳米复合材料($\text{CeO}_2/\text{AgNPs}$)作为载体, 并通过聚酰胺修饰的 $\text{CeO}_2/\text{AgNPs}$ 的表面所含的 $-\text{NH}_2$ 与GQDs的 $-\text{COOH}$

图 10 在 -0.2 至 0.8 V 之间的连续电势扫描期间, GQDs- H_2O_2 系统的ECL响应^[93]

Figure 10 ECL response of the GQDs- H_2O_2 system during a continuous potential scan between -0.2 and 0.8 V [93].

之间的相互作用来固定大量GQDs, 将合成的 CeO_2 @Ag-GQDs作为发光元件与识别原件葡萄糖氧化酶(GOx)结合, 构建了用于检测伴刀豆凝集素A的固态ECL传感器. 该方法通过将GQDs固定化, 建立了固态ECL生物传感器, 并且达到了信号放大的目的.

4.4 CL传感器

CL是通过化学反应形成的一种发光方式, 与其他分析方法相比, CL传感器具有不需要外部光源、检测线性范围宽、易于实现自动化等优点^[97]. 传统的CL反应通常只能产生微弱的CL发射, 不适合分析应用. CDs可用于增加CL反应的发光强度, 可设计应用在CL传感器中^[98].

鲁米诺是应用最广泛的CL试剂之一, CDs能够作为反应的催化剂, 增强鲁米诺CL体系的发光强度, 提高传感器的灵敏度. Duan等^[99]以柠檬酸和 $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 合成了铜掺杂的CDs (Cu-CDs). 他们发现Cu-CDs表现出比辣根过氧化物酶更强的过氧化物活性, 并且研究了CDs放大鲁米诺反应的CL信号机制(图12). Hallaj等^[100]使用柠檬酸和L-半胱氨酸通过水热法制备了S、N掺杂的碳量子点(S,N-CQDs), S,N-CQDs作为催化剂, 可显著增加鲁米诺-Mn(IV)反应的CL强度(约13倍). 并且基于尿酸能明显降低S,N-CQDs-鲁米诺尔-Mn(IV)体系的CL强度的机制, 作者设计了一种新型探针用于检测尿酸. 体系的CL强度与 $0.05 \sim 1.5 \mu\text{M}$ 之间尿酸浓度的对数成正比, 范围检出限为 17 nM . Sun等^[101]

图 11 自催化碳点复合物的制备及ECL生物传感器对于miRNA-21的检测机理^[95] (网络版彩图)

Figure 11 Preparation of autocatalytic carbon dot complex and ECL biosensor detection mechanism for miRNA-21 [95] (color online).

图 12 Cu-CDs-鲁米诺- H_2O_2 CL体系的发光机制^[99] (网络版彩图)

Figure 12 Possible mechanism for the Cu-CDs-luminol- H_2O_2 CL system [99] (color online).

基于催化碱性条件下鲁米诺- H_2O_2 -CL系统的CQDs, 制备了用于腺苷(AD)检测的高选择性和灵敏的CL生物传感器(图13). 该传感器对AD的检测限可达到 $2.1 \times 10^{-13} \text{ mol L}^{-1}$.

CDs除了可以作为催化剂催化CL反应之外, 还可以作为CL反应的能量受体, 再释放出能量产生光辐射. Lin等^[102]一直致力于CDs的CL反应的研究, 他们首次证明了CDs在亚硝酸盐和酸化的过氧化氢混合形成的过氧亚硝酸体系中具有CL的能力(图14). 基于这一反应, 实现检测水样或牛奶中的亚硝酸盐的检测. Li等^[103]合成了氮掺杂碳点(FNCDs), 并将其代替传统的

图 13 用于腺苷检测的化学发光传感器的检测机制^[101] (网络版彩图)

Figure 13 Detection mechanism of chemiluminescence sensor for adenosine detection [101] (color online).

图 14 CDs- NaNO_2 - H_2O_2 系统的CL机理示意图^[102] (网络版彩图)

Figure 14 Schematic illustration of the CL mechanism of CDs- NaNO_2 - H_2O_2 system [102] (color online).

荧光染料作为一种新的荧光团, 增强了 H_2O_2 - $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ 体系的CL信号(图15). 由活性氧的电子转移产生的激发态FNCDs是最终的发光物质. 基于该体系的CL发射可以被鞣酸猝灭的机制, 作者建立了特异性检测鞣酸的CL传感器. 该传感器对于目标物的响应十分灵敏, 在最佳条件下, 对于鞣酸的检测限为39.3 nM.

4.5 其他利用CDs增加其检测效能的生物传感器

CDs拥有许多如高比表面积、易于修饰等特性, 使其可以用于优化生物传感器, 提高其检测效能.

Majumdar等^[104]制造了基于DNA-碳点的电化学生物传感器, 用于灵敏检测诱变的亚硝胺, 如N-亚硝基二甲胺和N-亚硝基二乙醇胺. 在玻璃碳电极上沉积壳聚糖碳点, 然后将DNA通过静电相互作用固定在碳点

图 15 FI-CL系统的示意图; P1, P2: 蠕动泵; V: 阀; HV: 负高压; PMT: 光电倍增管^[103] (网络版彩图)

Figure 15 Schematic diagram of the FI-CL system; P1, P2: peristaltic pump; V: valve; HV: negative high voltage; PMT: photomultiplier tube [103] (color online).

表面上. 诱变的亚硝胺能够轻松与DNA相互作用并修饰其结构, 这些小的结构修饰很容易通过电化学检测(图16). 他们使用厨余垃圾生产CDs, 成本低廉且对环境没有任何威胁. CDs拥有极大的比表面积, 且易于表面修饰使其能够为DNA的修饰提供更多的结合位点, 提高DNA传感器的检测效能.

5 总结与展望

CDs拥有易于合成、良好的生物相容性和光学特性, 大的比表面积等优良性质, 使其在生物传感器的应用中拥有独特的优势. 随着研究的深入, CDs的合成愈加多样化, 从最初的电化学方法发展到激光烧蚀、水热、微波、强酸氧化、表面功能化、杂原子掺杂和其他合成方法^[105], 但当前仍有许多问题亟待解决.

在CDs性质的研究方面: (1) 已有很多研究证明了CDs具有良好的生物相容性及低毒性, 但其对于长期接触人体的风险评价仍未被充分研究^[31,106], (2) 虽然目前对于CDs发光的应用研究有很多, 但由于合成的CDs的结构以及表面基团的不确定性, 缺乏对CDs结构的清晰认知, 目前CDs的发光机理仍未得到明确解释^[33].

在CDs生物传感器的应用方面, 目前基于CDs的生物传感器的主要问题有: (1) CDs在生物传感器的应用原理大多数都基于CDs的荧光猝灭, 但是这种荧光猝灭的具体机制及其选择性是如何实现的还未得到很好的解释. (2) CDs生物传感器技术还在研发阶段, 并未在实际样品的商业检测中得到应用, CDs生物传感器在商业应用中是否与实验室阶段有性能上的差别还未可知^[38].

图 16 修饰电极的制作过程和亚硝胺的后续检测^[104] (网络版彩图)

Figure 16 The manufacturing process of the modified electrode and the subsequent detection of nitrosamine ^[104] (color online).

为了进一步提升CDs在生物传感器领域的应用效能, 目前针对于CDs有以下方向有待研究: (1) 进一步

探究CDs的结构, 进而解释CDs发光机理. (2) 设计CDs的合成方法提高CDs的发光强度、稳定性与选择性, 降低其生物毒性并简化合成步骤. (3) 通过杂原子掺杂和表面修饰, 有效地调整CDs的固有结构和表面状态, 从而改变CDs的物理和光学性质以达到期待的应用效果^[57], 如通过掺杂N原子, 使CDs的FL发射发生红移^[107]. (4) 由于目前合成的大部分CDs的结构具有不确定性, 导致对CDs特性的研究还存在一定的局限^[108]. 制备确定结构的CDs是目前合成的一个研究方向, 已有研究人员将大块聚合物氮化碳作为前驱体, 通过化学剪裁制备结构确定的氮化石墨烯量子点^[107,109]. 虽然CDs作为一个新兴纳米材料从2004年被发现到如今只过了十余年, 但在生物传感方面已表现出了极大的潜力. 总之, 基于各种优异的特性, CDs在生物传感器领域上已呈现出光明的应用前景.

参考文献

- Clark LC Jr., Lyons C. *Ann New York Acad Sci*, 1962, 102: 29–45
- Zhang XE. *Bull Chin Acad Sci*, 2017, 32: 1271–1280 (in Chinese) [张先恩. 中国科学院院刊, 2017, 32: 1271–1280]
- Fu CC, Liang LJ, Qi GH, Xu SP, Xu WQ. *Chem J Chin U*, 2015, 36: 2134–2147 (in Chinese) [付翠翠, 梁丽佳, 齐国华, 徐抒平, 徐蔚青. 高等学校化学学报, 2015, 36: 2134–2147]
- Xu X, Ray R, Gu Y, Ploehn HJ, Gearheart L, Raker K, Scrivens WA. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 12736–12737
- Sun YP, Zhou B, Lin Y, Wang W, Fernando KAS, Pathak P, Meziani MJ, Harruff BA, Wang X, Wang H, Luo PG, Yang H, Kose ME, Chen B, Veca LM, Xie SY. *J Am Chem Soc*, 2006, 128: 7756–7757
- Anwar S, Ding H, Xu M, Hu X, Li Z, Wang J, Liu L, Jiang L, Wang D, Dong C, Yan M, Wang Q, Bi H. *ACS Appl Bio Mater*, 2019, 2: 2317–2338
- Liu ML, Yang L, Li RS, Chen BB, Liu H, Huang CZ. *Green Chem*, 2017, 19: 3611–3617
- Sarma D, Majumdar B, Sarma TK. *ACS Sustain Chem Eng*, 2018, 6: 16573–16585
- Lei S, Zeng M, Huang D, Wang L, Zhang L, Xi B, Ma W, Chen G, Cheng Z. *ACS Sustain Chem Eng*, 2019, 7: 13708–13716
- Pandit S, Banerjee T, Srivastava I, Nie S, Pan D. *ACS Sens*, 2019, 4: 2730–2737
- Che WY, Liu CJ, Yang K, Li F, Yang WW, Tian F. *Acta Mater Comp Sin*, 2016, 33: 7–26 (in Chinese) [车望远, 刘长军, 杨焜, 李钊, 杨伟文, 田丰. 复合材料学报, 2016, 33: 7–26]
- Bayan R, Karak N. *ACS Omega*, 2017, 2: 8868–8876
- Wang T, Liu XQ, Men QY, Ma CC, Liu Y, Ma W, Liu Z, Wei MB, Li CX, Yan YS. *Chin J Catal*, 2019, 40: 114–123 (in Chinese) [汪涛, 刘锡清, 门秋月, 马长畅, 刘洋, 马威, 刘志, 魏茂彬, 李春香, 闫永胜. 催化学报, 2019, 40: 114–123]
- Li M, Gou H, Al-Ogaidi I, Wu N. *ACS Sustain Chem Eng*, 2013, 1: 713–723
- Wang Y, Anilkumar P, Cao L, Liu JH, Luo PG, Tackett Ii KN, Sahu S, Wang P, Wang X, Sun YP. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2011, 236: 1231–1238
- Liyanage PY, Graham RM, Pandey RR, Chusuei CC, Mintz KJ, Zhou Y, Harper JK, Wu W, Wikramanayake AH, Vanni S, Leblanc RM. *Bioconj Chem*, 2019, 30: 111–123
- Yang T, Zhou Y, Wang N, Chen ML, Wang JH. *Chin J Anal Chem*, 2017, 45: 1996–2003 (in Chinese) [杨婷, 周影, 汪宁, 陈明丽, 王建华. 分析化学, 2017, 45: 1996–2003]
- Li S, Guo Z, Zhang Y, Xue W, Liu Z. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7: 19153–19162
- Lim SY, Shen W, Gao Z. *Chem Soc Rev*, 2015, 44: 362–381

- 20 Georgakilas V, Perman JA, Tucek J, Zboril R. *Chem Rev*, 2015, 115: 4744–4822
- 21 Kumawat MK, Thakur M, Gurung RB, Srivastava R. *ACS Sustain Chem Eng*, 2017, 5: 1382–1391
- 22 Wang Y, Hu A. *J Mater Chem C*, 2014, 2: 6921–6939
- 23 Lakshmanan A, Surendran P, Manivannan N, Sathishc M, Balalakshmi C, Suganthi N, Rameshkumar P, Kaviyarasue K, Ramalingamd G. *Mater Today*, 2020
- 24 Huang G, Chen X, Wang C, Zheng H, Huang Z, Chen D, Xie H. *RSC Adv*, 2017, 7: 47840–47847
- 25 Su H, Wang J, Yan L. *ACS Sustain Chem Eng*, 2019, 7: 18476–18482
- 26 Fan H, Zhang M, Bhandari B, Yang C. *Trends Food Sci Tech*, 2020, 95: 86–96
- 27 Shen JH, Zhu YH, Yang XL, Li CZ. *Cheminform*, 2012, 48: 3686–3699
- 28 Maas M. *Materials*, 2016, 9: 617–635
- 29 Jian HJ, Wu RS, Lin TY, Li YJ, Lin HJ, Harroun SG, Lai JY, Huang CC. *ACS Nano*, 2017, 11: 6703–6716
- 30 Wang L, Yin Y, Jain A, Zhou HS. *Langmuir*, 2014, 30: 14270–14275
- 31 Qu S, Wang X, Lu Q, Liu X, Wang L. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 12215–12218
- 32 Cheng Y, Li C, Mu R, Li Y, Xing T, Chen B, Huang C. *Anal Chem*, 2018, 90: 11358–11365
- 33 Havrdova M, Hola K, Skopalik J, Tomankova K, Petr M, Cepe K, Polakova K, Tucek J, Bourlinos AB, Zboril R. *Carbon*, 2016, 99: 238–248
- 34 Fan J, Claudel M, Ronzani C, Arezki Y, Lebeau L, Pons F. *Int J Pharm*, 2019, 569: 118521
- 35 Zhu S, Song Y, Zhao X, Shao J, Zhang J, Yang B. *Nano Res*, 2015, 8: 355–381
- 36 Cao L, Meziani MJ, Sahu S, Sun YP. *Acc Chem Res*, 2013, 46: 171–180
- 37 Li L, Wu G, Yang G, Peng J, Zhao J, Zhu JJ. *Nanoscale*, 2013, 5: 4015–4039
- 38 Li M, Chen T, Gooding JJ, Liu J. *ACS Sens*, 2019, 4: 1732–1748
- 39 Sapkota B, Benabbas A, Lin HYG, Liang W, Champion P, Wanunu M. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9: 9378–9387
- 40 Ye R, Peng Z, Metzger A, Lin J, Mann JA, Huang K, Xiang C, Fan X, Samuel ELG, Alemany LB, Martí AA, Tour JM. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7: 7041–7048
- 41 Lin L, Zhang S. *Chem Commun*, 2012, 48: 10177–10179
- 42 Pan D, Zhang J, Li Z, Wu M. *Adv Mater*, 2010, 22: 734–738
- 43 Lingam K, Podila R, Qian H, Serkiz S, Rao AM. *Adv Funct Mater*, 2013, 23: 5062–5065
- 44 Tetsuka H, Asahi R, Nagoya A, Okamoto K, Tajima I, Ohta R, Okamoto A. *Adv Mater*, 2012, 24: 5333–5338
- 45 Jin SH, Kim DH, Jun GH, Hong SH, Jeon S. *ACS Nano*, 2013, 7: 1239–1245
- 46 Yang X, Wang Y, Shen X, Su C, Yang J, Piao M, Jia F, Gao G, Zhang L, Lin Q. *J Colloid Interface Sci*, 2017, 492: 1–7
- 47 Fan YZ, Zhang Y, Li N, Liu SG, Liu T, Li NB, Luo HQ. *Sens Actuat B-Chem*, 2017, 240: 949–955
- 48 Bhunia SK, Saha A, Maity AR, Ray SC, Jana NR. *Sci Rep*, 2013, 3: 1473–1479
- 49 Li H, He X, Kang Z, Huang H, Liu Y, Liu J, Lian S, Tsang C, Yang X, Lee ST. *Angew Chem Int Ed*, 2010, 49: 4430–4434
- 50 Kwon W, Rhee SW. *Chem Commun*, 2012, 48: 5256–5258
- 51 Park Y, Yoo J, Lim B, Kwon W, Rhee SW. *J Mater Chem A*, 2016, 4: 11582–11603
- 52 Ding YY, Gong XJ, Liu Y, Lu WJ, Gao YF, Xian M, Shuang SM, Dong C. *Talanta*, 2018, 189: 8–15
- 53 Wu X, Zhao B, Zhang J, Xu H, Xu K, Chen G. *J Phys Chem C*, 2019, 123: 25570–25578
- 54 Bao L, Zhang ZL, Tian ZQ, Zhang L, Liu C, Lin Y, Qi B, Pang DW. *Adv Mater*, 2011, 23: 5801–5806
- 55 Hu S, Trinchì A, Atkin P, Cole I. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 1–6
- 56 Tao S, Feng T, Zheng C, Zhu S, Yang B. *J Phys Chem Lett*, 2019, 10: 5182–5188
- 57 Chen BB, Liu ML, Li CM, Huang CZ. *Adv Colloid Interface Sci*, 2019, 270: 165–190
- 58 Zhu S, Song Y, Shao J, Zhao X, Yang B. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 14626–14637
- 59 Li P, Wu C, Xu Y, Cheng D, Lu Q, Gao J, Yang W, Zhu X, Liu M, Li H, Yin P, Zhang Y. *TrAC Trends Anal Chem*, 2020, 131: 116007
- 60 Miao W. *Chem Rev*, 2008, 108: 2506–2553
- 61 Niu WJ, Zhu RH, Cosnier S, Zhang XJ, Shan D. *Anal Chem*, 2015, 87: 11150–11156
- 62 Zheng L, Chi Y, Dong Y, Lin J, Wang B. *J Am Chem Soc*, 2009, 131: 4564–4565
- 63 Li LL, Ji J, Fei R, Wang CZ, Lu Q, Zhang JR, Jiang LP, Zhu JJ. *Adv Funct Mater*, 2012, 22: 2971–2979

- 64 Wu L, Wang J, Ren J, Li W, Qu X. *Chem Commun*, 2013, 49: 5675–5677
- 65 Raju VC, Kalaiyarasan G, Paramasivam S, Joseph J, Senthil Kumar S. *Electrochim Acta*, 2020, 331: 135391
- 66 Dong Y, Wang R, Li H, Shao J, Chi Y, Lin X, Chen G. *Carbon*, 2012, 50: 2810–2815
- 67 Xue W, Lin Z, Chen H, Lu C, Lin JM. *J Phys Chem C*, 2011, 115: 21707–21714
- 68 Zhang M, Yao Q, Guan W, Lu C, Lin JM. *J Phys Chem C*, 2014, 118: 10441–10447
- 69 Molaei MJ. *Talanta*, 2019, 196: 456–478
- 70 Dou X, Lin Z, Chen H, Zheng Y, Lu C, Lin JM. *Chem Commun*, 2013, 49: 5871–5873
- 71 Wang DM, Gao MX, Gao PF, Yang H, Huang CZ. *J Phys Chem C*, 2013, 117: 19219–19225
- 72 Lin Z, Xue W, Chen H, Lin JM. *Chem Commun*, 2012, 48: 1051–1053
- 73 Wu H, Pang LF, Fu MJ, Guo XF, Wang H. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 180: 113052
- 74 Jana J, Chung JS, Hur SH. *ACS Omega*, 2019, 4: 17031–17038
- 75 Liu H, Sun Y, Yang J, Hu Y, Yang R, Li Z, Qu L, Lin Y. *Sens Actuat B-Chem*, 2019, 280: 62–68
- 76 Zhang W, Wu B, Li Z, Wang Y, Zhou J, Li Y. *Spectrochim Acta Part A-Mol Biomol Spectr*, 2020, 229: 117931
- 77 Choudhury SD, Chethodil JM, Gharat PM, P. K. P, Pal H. *J Phys Chem Lett*, 2017, 8: 1389–1395
- 78 Zhao M, Gao X, Tao Z, Wang X, Lin X, Wang S, Liu Y. *Sens Actuat B-Chem*, 2020, 316: 128063
- 79 Yuan Y, Zhao X, Liu S, Li Y, Shi Y, Yan J, Hu X. *Sens Actuat B-Chem*, 2016, 236: 565–573
- 80 Huang Q, Li Q, Chen Y, Tong L, Lin X, Zhu J, Tong Q. *Sens Actuat B-Chem*, 2018, 276: 82–88
- 81 Yang X, Cui F, Ren R, Sun J, Ji J, Pi F, Zhang Y, Sun X. *ACS Omega*, 2019, 4: 12575–12583
- 82 Devi S, Kaur A, Sarkar S, Vohra S, Tyagi S. *Integ Ferroelec*, 2018, 186: 32–39
- 83 Liu Y, Duan W, Song W, Liu J, Ren C, Wu J, Liu D, Chen H. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9: 12663–12672
- 84 Gunjal DB, Gore AH, Naik VM, Pawar SP, Anbhule PV, Shejwal RV, Kolekar GB. *Opt Mater*, 2019, 88: 134–142
- 85 Xu X, Cen Y, Xu G, Wei F, Shi M, Hu Q. *Biosens Bioelectron*, 2019, 131: 232–236
- 86 Wang L, Liu Y, Yang Z, Wang Y, Rao H, Yue G, Wu C, Lu C, Wang X. *Dyes Pigments*, 2020, 180: 108486
- 87 An J, Chen M, Hu N, Hu Y, Chen R, Lyu Y, Guo W, Li L, Liu Y. *Spectrochim Acta Part A*, 2020, 243: 118804
- 88 Li W, Hu X, Li Q, Shi Y, Zhai X, Xu Y, Li Z, Huang X, Wang X, Shi J, Zou X, Kang S. *Food Chem*, 2020, 320: 126623
- 89 Han Z, Nan D, Yang H, Sun Q, Pan S, Liu H, Hu X. *Sens Actuat B-Chem*, 2019, 298: 126842
- 90 Chen BB, Liu ML, Zhan L, Li CM, Huang CZ. *Anal Chem*, 2018, 90: 4003–4009
- 91 Wang X, Wolfbeis OS. *Anal Chem*, 2016, 88: 203–227
- 92 Yap SHK, Chan KK, Zhang G, Tjin SC, Yong KT. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11: 28546–28553
- 93 Lu J, Yan M, Ge L, Ge S, Wang S, Yan J, Yu J. *Biosens Bioelectron*, 2013, 47: 271–277
- 94 Hu L, Xu G. *Chem Soc Rev*, 2010, 39: 3275–3304
- 95 Zhong X, Li X, Zhuo Y, Chai Y, Yuan R. *Sens Actuat B-Chem*, 2020, 305: 127490
- 96 Zuo F, Zhang C, Zhang H, Tan X, Chen S, Yuan R. *Electrochim Acta*, 2019, 294: 76–83
- 97 Ji X, Wang W, Li X, Chen Y, Ding C. *Talanta*, 2016, 150: 666–670
- 98 Liu ML, Chen BB, Li CM, Huang CZ. *Sci China Chem*, 2019, 62: 968–981
- 99 Duan Y, Huang Y, Chen S, Zuo W, Shi B. *ACS Omega*, 2019, 4: 9911–9917
- 100 Hallaj T, Amjadi M, Mirbirang F. *Microchem J*, 2020, 156: 104841–104848
- 101 Sun Y, Ding C, Lin Y, Sun W, Liu H, Zhu X, Dai Y, Luo C. *Talanta*, 2018, 186: 238–247
- 102 Lin Z, Xue W, Chen H, Lin JM. *Anal Chem*, 2011, 83: 8245–8251
- 103 Li Y, Yang Y, Jiang Y, Han S. *Microchem J*, 2020, 157: 105113
- 104 Majumdar S, Thakur D, Chowdhury D. *ACS Appl Bio Mater*, 2020, 3: 1796–1803
- 105 Li N, Liu SG, Dong JX, Fan YZ, Ju YJ, Luo HQ, Li NB. *Sens Actuat B-Chem*, 2018, 262: 780–788
- 106 Chen BB, Liu ML, Huang CZ. *Green Chem*, 2020, 22: 4034–4054
- 107 Yang M, Mei H, Shen Y, Wu K, Pan D, Liu S, Zhang T, Zhang Y. *Chem Eur J*, 2019, 25: 10188–10196
- 108 Huang X, Yang L, Hao S, Zheng B, Yan L, Qu F, Asiri AM, Sun X. *Inorg Chem Front*, 2017, 4: 537–540
- 109 Zhou Z, Shen Y, Li Y, Liu A, Liu S, Zhang Y. *ACS Nano*, 2015, 9: 12480–12487

Property of carbon dots and their applications in biosensor

Yue Ma¹, Mei Liu^{1*}, Rong Guo¹, Bao Xin Li²

¹ College of Food Engineering & Nutritional Science, Shaanxi Normal University, Xi'an 710119, China

² College of Chemistry & Chemical Engineering, Shaanxi Normal University, Xi'an 710119, China

*Corresponding author (email: liumei@snnu.edu.cn)

Abstract: Carbon dots (CDs), a new kind of carbon-based material, have great application potential in the field of biosensing due to its excellent good biocompatibility, low toxicity and easy to achieve the surface functional characteristics. In this review, we briefly describe the synthetic methods and the biological effects of CDs. The luminescence characteristics and luminescence mechanisms of CDs are also discussed. The applications of CDs in biosensor are classified into three types: fluorescence (FL) sensors, electroluminescence (ECL) sensors and chemiluminescence (CL) sensors according to the different sensing mechanisms, and are described in detail. At last, the issues and challenges of CDs are presented for their further development.

Keywords: carbon dots, biological effect, luminous characteristics, biosensor

doi: [10.1360/SSC-2020-0152](https://doi.org/10.1360/SSC-2020-0152)