

抗氧化碳点纳米酶调控神经再生微环境的研究进展

于昊志¹, 史桂东¹, 徐国鹏², 姜云鹏¹, 冯世庆³, 刘新宇¹, 祁磊¹

(1.山东大学齐鲁医院骨科, 山东 济南 250012; 2.山东大学物理学院, 山东 济南 250100;

3.山东大学齐鲁第二医院脊柱外科, 山东 济南 250012)

摘要:碳点作为一种新兴的零维光致发光纳米材料,因其制备简便、光学性质易于调控、光化学稳定性高、光电性能优异、毒性低、生物相容性好等优势,在生物医学、传感器、光电器件等方面具有广阔的应用前景。随着研究的不断深入,多种碳点被陆续报道表现出优异类酶催化活性(碳点纳米酶),并可用于调节病理氧化还原微环境以实现高效疾病治疗。为了阐明碳点纳米酶在神经科学中的独特优势及潜在前景,本文首先介绍了碳点的抗氧化能力及活性来源,然后讨论了碳点的抗菌活性及作用机制,最后总结了抗氧化碳点纳米酶调控神经再生微环境的进展,并在此基础上展望了未来研究中如何更有效地利用碳点纳米酶的调控能力,通过精确干预病理微环境,从而加强神经组织的再生与修复。

关键词:碳点纳米酶;中枢神经系统;微环境;神经再生;氧化应激

中图分类号:R681.5

文献标志码:A

Research progress of antioxidant carbon dot nanozymes to regulate the neuro-regeneration microenvironment

YU Haozhi¹, SHI Guidong¹, XU Guopeng², JIANG Yunpeng¹, FENG Shiqing³, LIU Xinyu¹, QI Lei¹

(1. Department of Orthopaedics, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China;

2. School of Physics, Shandong University, Jinan 250100, Shandong, China;

3. The Second Hospital of Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China)

Abstract: Carbon dot, as an emerging zero-dimensional photoluminescent nanomaterial, has broad application prospects in biomedicine, sensors, and optoelectronic devices due to their simple preparation, easy regulation of optical properties, high photochemical stability, excellent photoelectric properties, low toxicity, and good biocompatibility. With the research deepening, a variety of carbon dots have been successively reported to exhibit excellent enzyme-like catalytic activity (carbon dot nanozymes), and can be used to regulate the pathological redox microenvironment for efficient disease treatment. To elucidate the unique advantages and potential prospects of carbon dot nanozymes in neuroscience, in this review, we firstly introduced the antioxidant capacity and the activity source of carbon dots, and then discussed the antimicrobial activity and their corresponding action mechanisms. Finally, we summarized the recent progress of antioxidant carbon-dot nanozymes in regulating the neuro-regeneration microenvironment, and further proposed the prospect of carbon dot-based modulation of pathological microenvironment for nerve regeneration.

Key words: Carbon dot nanozymes; Central nervous system; Microenvironment; Neuro-regeneration; Oxidative stress

纳米酶是一类既有纳米材料的独特性能又有催化功能的模拟酶^[1]。在过去的20年里,纳米酶作

为催化剂已经成功地应用于许多不同的领域并占有越来越重要的地位。常见的纳米酶分为两类:一类

是经过修饰后与天然酶结合的纳米材料,另一类是具有酶特性的纳米材料^[2-3]。与天然酶相比,纳米酶具有稳定性强、活性可调节、回收效率高等优点,常被应用于疾病监测和生物医学等方面。碳点是一类由碳纳米管和酶分子复合材料构成的碳基荧光纳米酶^[4]。由于其低成本、优异的生物相容性、广泛的前驱体、独特的光学特性、电子结构和物理化学性质,近来引起了生物科学家们的广泛关注^[5-7]。碳点在化学、生物传感、生物成像、药物输送、光催化和电催化等不同领域的创新性发展,使得它们成为生物医学领域有前景的潜在候选者^[8]。碳点纳米酶是一种由碳点构成的纳米材料,具备模拟天然酶活性的能力。这种材料因其优异的稳定性和良好的生物相容性,在生物医学和环境科学等领域展示出广泛的应用潜力。碳点纳米酶主要用于催化生物相关的氧化还原反应,如抗氧化和抗菌过程。这种新兴的纳米材料表现出多种酶催化活性,且相比天然酶具有更高的稳定性和催化效率,避免了明显的毒性缺陷以及较高的制备成本^[9]。本文概述了碳点高效的抗氧化能力、抗菌活性及调节神经再生微环境等特性,并对其活性来源机制进行了探讨,同时全面总结了其在生物医学尤其是神经再生领域的应用,以期推动基于碳点纳米酶的神经再生修复策略的发展。

1 碳点具备优异的抗氧化能力

酶级联反应通过其精准的信号传递和高效的代谢在生物体内发挥着重要作用。细胞内氧化还原稳态受到多种天然酶的调节,包括过氧化氢酶(catalase, CAT)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、氧化酶(oxidase, Ox)和过氧化物酶(peroxidase, POD)等。然而,天然氧化还原调节酶由于其成本高、稳定性差和免疫原性差等,在生物医学中的应用受到极大的限制。具有固有类酶催化活性的纳米材料被发现可以很好地克服这些问题。在诸如贵金属、金属氧化物等各种纳米酶材料中,碳点纳米酶具有更高的稳定性,以及更易于调节的催化活性,因而在生物医学等各个领域引起了广泛关注。

碳点可以通过模拟天然酶的催化过程来调节细胞内的氧化还原稳态。活性氧(reactive oxygen species, ROS)是氧化代谢级联反应的中间产物,主要包括超氧阴离子(superoxide anion, O_2^-)、过氧化氢(hydrogen peroxide, H_2O_2)、羟基自由基(hydroxyl radical, $\cdot OH$)等^[10]。在炎症发展过程中,由内源性抗氧化酶如 SOD、CAT 等组成的抗氧化系统能够

调节并维持氧化还原稳态。然而,如果 ROS 水平过高超过了内源性抗氧化系统的清除能力,则会导致氧化应激的发生。已有研究表明,碳点可以消除过量的 ROS,保护细胞免受氧化应激,降低促炎细胞因子肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素 6(interleukin-6, IL-6)、白介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 的表达^[11]。

碳点能够有效地消耗过量的 ROS,如 H_2O_2 、 O_2^- 和 $\cdot OH$ 等,并且已有研究表明其抗氧化活性与表面丰富的官能团密切相关。Kong 等^[12]以苯二胺和乙二胺为前体,通过水热法制备了新型无金属碳点,发现这种新型碳点具有良好的生物相容性,其表面丰富的官能团可作为高效的电子传递体,使碳点具有类 POD、CAT 和 SOD 活性。体内外研究证实,这种新型碳点具有固有的 ROS 清除能力,对炎症肝组织具有被动靶向和积累作用,因此在小鼠炎症性肝病模型中展现出良好的治疗效果^[13]。此外,在炎症的进展过程中,ROS 还可以参与并诱导线粒体的自噬。因此,可视化调节 ROS 诱导的线粒体自噬过程对于理解线粒体自噬在细胞稳态、生理过程和发病机制中的作用至关重要。Li 等^[14]以氮掺杂多功能碳点纳米酶(ENZ-NCDs)作为探针,在 ROS 光控释放诱导下,ENZ-NCDs 可以通过 PINK1/Parkin 通路介导线粒体的自噬,从而对 ROS 诱导的线粒体自噬进行可视化和定量研究。这种新型改性碳点纳米酶的成功制备为实时线粒体自噬监测和 ROS 诱导的线粒体自噬相关疾病提供了潜在的治疗新策略。

2 碳点具有高效的抗菌活性

由细菌等病原微生物引起的传染病是世界范围内死亡的主要原因。抗生素的过度使用导致病原菌的适应性和耐药性持续增加,这使得许多疾病的治疗变得更具挑战性。另外,抗生素的过度使用还导致了生物毒性问题的产生。因此,开发性能优越、生物毒性较小的抗菌药物替代品以对抗耐药菌是现代医学发展的迫切需要。在最新的材料领域中,纳米材料已经成为一种有前景的抗生素替代品,它不仅可以作为载体改善光敏剂在靶细胞中的选择性传递和扩散,而且可以作为光敏剂本身来增强抗病原菌的效率。碳点在紫外到近红外光区的高效光吸收转化能力,使其在光动力抗菌方面表现卓越。根据现有的研究结果,碳点的抗菌机制主要包括 3 种途径^[15]:①穿透细菌生物膜完成杀菌任务;②利用纳米酶活性对细菌造成氧化损伤;③加载抗菌剂以提

高抗生素的生物利用度和有效性。

2.1 增强细胞壁渗透性和机械损伤

破坏细菌的外膜或细胞壁导致其功能障碍和细胞质成分渗漏,最终产生抑菌和杀菌作用,是许多抗生素对抗细菌的主要机制,也是最传统的抑菌机制之一^[16]。而基于碳点改性的生物复合材料,几乎都能对细菌的外膜或者细胞壁造成机械性的不可逆损伤。Walia 等^[17]以碳水化合物为碳源、半胱氨酸和邻苯二胺为氮源,制备了 28 种不同荧光的碳点,所筛选的碳点具有亮蓝色(505~520 nm)和亮红色(588~596 nm)的光稳定性,荧光量子产率(quantum yield, QY)高[$QY = (72.5 \pm 4.5)\%$]。抑菌实验表明,所制备的碳点对大肠杆菌具有较强的抑菌活性,半抑制活性为 $200 \mu\text{g}/\text{mL}^{-1}$,其抑菌机制为碳点对细菌细胞壁和膜的黏附,最终产生物理损伤而影响其活性。该荧光碳点不仅可以高效杀菌,而且完成抗菌作用后在可见光下被完全分解为二氧化碳和水,为体内纳米材料的循环代谢消除了潜在的危害。此外,某些载银碳点(AgNPs@CDs 等)本身具有优异的物理和化学性质^[18]。通过改变纳米材料的大小和形状,可以黏附并积聚在细菌细胞壁上,有效破坏细菌的细胞壁和细胞膜,产生穿透作用,造成物理损伤,导致细菌的细胞基质泄漏而死亡。该新型复合材料对革兰阳性菌和革兰阴性菌均具有优异的抗菌性能,进一步显示了碳点复合材料的应用潜力。

2.2 通过 ROS 介导的抗菌活性

碳点的抗菌作用可能与其产生细菌毒性的 ROS 有关,ROS 是已知的抑制微生物的有效物质。碳点在光诱导下产生的 ROS,可以有效破坏和穿透细菌细胞壁/膜,诱导氧化应激损伤 DNA/RNA,导致重要基因表达的改变或抑制,以及诱导蛋白质和其他细胞内生物分子的氧化损伤,进而实现高效的抗菌活性^[19]。虽然碳点可以通过产生活性氧来清除细菌,但活性氧本身无法区分细菌和细胞,这在一定程度上限制了碳点的抗菌效果。Li 等^[20]提出将精氨酸转化成为零维精氨酸碳点(Arg-CDs),赋予其更强的抗菌和诱导骨分化活性,通过 Arg-CDs 与水凝胶之间的耦合,在酸性骨损伤微环境下响应性释放 Arg-CDs。游离的 Arg-CDs 可以通过产生过量的 ROS 选择性地杀死细菌。同时,搭载 Arg-CDs 的复合水凝胶还可通过上调 IL-10 的表达诱导巨噬细胞向 M2 型极化,显示出良好的成骨诱导分化能力。此外,有报道表明铜掺杂碳点(Cu-CDs)也表现出较强的多类酶催化活性(类过氧化氢酶和 POD),可以抑制变形链球菌的黏附^[21]。特别是 Cu-CDs 对脂

多糖和肽聚糖具有较强的亲和力,可增强其细菌黏附能力,因而对革兰阳性菌(金黄色葡萄球菌等)和革兰阴性菌(大肠杆菌等)具有高效的抗菌能力。体内动物感染模型证实,Cu-CDs 可防止伤口化脓性感染,促进伤口快速愈合。因此,碳点纳米酶搭载凝胶等形成复合材料可以为生物材料的组织再生提供全新的修复策略,在抗致病菌方面具有广阔的应用前景。

2.3 载药增效与抗菌协同作用

通过负载抗菌药物增加其被目标细菌摄取的有效性,与抗菌药物协同发挥抗菌作用是当前碳点的主要抗菌机制之一。左氧氟沙星是喹诺酮类药物之一,广谱抗菌效果良好,但由于其广泛应用而产生的耐药性显著降低。通过制备低耐药性的载左氧氟沙星碳点,既保留了左氧氟沙星的活性抗菌部分,又产生了大量 ROS,协同发挥抗菌作用,达到更优异的抗菌治疗效果,有效改善使用抗生素药物治疗时遇到的瓶颈^[22]。John 等^[23]以麦麸为原料,通过水热法制备了量子产率高达 33.23% 的蓝绿色荧光碳点。他们将所制备的甜点与阿莫西林相偶联,探索其作为抗生素载药材料的潜力。在不同的 pH 值下,该团队分析了载阿莫西林碳点(CDs-AMX)偶联物的药物释放谱,探讨药物释放动力学。在生理条件下,其药物释放表现出持续的时间依赖性。CDs-AMX 偶联物对革兰阳性(金黄色葡萄球菌等)菌株和革兰阴性(大肠杆菌等)菌株具有显著的细菌抑制作用,且细胞毒性最小,表明其作为一种有前景的抗菌药物递送系统的潜力。

3 碳点调控神经再生微环境

中枢神经系统及外周神经系统疾病,包括脑损伤、帕金森病、阿尔茨海默病和脊髓损伤等,都与 ROS 介导的氧化还原稳态失衡有关^[24]。由 ROS 失衡引起的蛋白质、脂质和核酸氧化破坏可诱发神经系统的继发性损伤,或导致神经系统永久性损伤^[25]。在过去的 10 年中,纳米材料被发现具有独特的物理化学性质和出色的氧化还原应激调节能力,有望克服当前传统药物治疗的不足。目前神经科学家已经筛选出几种用于神经系统疾病治疗的纳米颗粒,如氧化铁纳米颗粒、氧化铈纳米颗粒和富勒烯等^[26-27],这些纳米颗粒具有良好的生物相容性,确保了它们可以安全地在体内应用。

3.1 碳点的血-脑脊液屏障穿透性与神经保护作用

碳点可以通过表面修饰策略而被赋予穿透血-

脑脊液屏障的能力,从而极大提高了对抗氧化还原应激的效率^[28]。血-脑脊液屏障是一种单向的、具有选择性和浓度依赖性的脑实质保护屏障。传统的纳米颗粒容易被网状内皮系统捕获,导致递送能力差。因此,开发具有强大类酶催化活性和优异靶向能力的碳点纳米酶是生物学领域亟待解决的问题。Seven 等^[29]报道了基于葡萄糖制备的碳点并将其与荧光素进行结合,这种新型碳点葡萄糖醛酸-荧光素可以在斑马鱼和大鼠中穿过血-脑脊液屏障而不需要额外的靶向配体。在注射到心脏后,野生型斑马鱼的脊髓中央管中出现了葡萄糖醛酸-荧光素的积累,与葡萄糖醛酸-荧光素在血-脑脊液屏障上的运输一致。在静脉给药后,在大鼠中枢神经系统中观察到碳点的荧光,这种荧光定位于脊髓灰质,与神经元积聚一致。因此,这种基于葡萄糖碳点结合荧光素的新型碳点在神经退行性疾病、创伤性损伤和中枢神经系统恶性肿瘤的药物递送和治疗方面显示出巨大的潜力。

3.2 碳点在神经退行性疾病中的应用

相比较其他抗 ROS 纳米材料,碳点具有更好的神经细胞摄取效率和生物利用度^[30-32]。阿尔茨海默病是最常见的神经退行性疾病,严重影响人类健康并缺乏有效的治疗方法^[33]。 β 淀粉样蛋白聚集体被认为是阿尔茨海默病治疗的潜在靶点。越来越多的证据表明,姜黄素可以通过抑制 β 淀粉样蛋白聚集体来保护细胞免受 β 淀粉样蛋白介导的神经毒性^[34]。然而,由于姜黄素的稳定性和水溶性较差,靶向细胞摄取效率和生物利用度非常低。为了更好地提高姜黄素的细胞摄取效率和生物利用度,降低高剂量姜黄素的细胞毒性,Kuang 等^[35]以碳点复合材料($\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{CDs}$)为载体,构建了一种用于阿尔茨海默病治疗的新型姜黄素(curcumin, CUR)递送系统($\text{CUR-Fe}_3\text{O}_4@ \text{CDs}$)。CUR- $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{CDs}$ 对 β 淀粉样蛋白聚集体有较强的亲和力,能有效抑制其在细胞外聚集,从而抑制了 ROS 的产生,进而有效抑制了 PC12 细胞的神经毒性。更重要的是,CUR- $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{CDs}$ 降低了高剂量 CUR 的细胞毒性,可以有效修复神经损伤,维持神经元形态。这些结果表明 CUR- $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{CDs}$ 的应用为阿尔茨海默病的治疗提供了一个潜在的治疗策略。

3.3 碳点在生物医学成像中的应用

基于碳点的高荧光量子产率以及对细胞的靶向性,其在生物学领域常被用做生物相容性荧光纳米材料用于靶组织/细胞成像。根据不同的实验参数(如超声时间、温度和超声功率等),碳点可以有

不同的荧光性质和尺寸,甚至产生不同的荧光量子产率。Kumar 等^[36]合成了掺杂不同金属的碳点,包括 Ga、Sn、Zn、Ag 和 Au 等。结果表明金属掺杂碳点(M@CDs)具有高度分散性、稳定性以及较高的神经元摄取率和低细胞毒性。此外,还比较了 M@CDs 与原始碳点在起始和延伸生长阶段对神经突改善的影响。结果发现这些荧光金属掺杂碳点可以有效地与神经元样细胞相互作用,且对神经元的分化和生长没有负面影响,是细胞标记的最佳选择。这种廉价和高生物相容性的荧光材料为组织工程在神经再生领域的应用提供了更广泛的选择。

3.4 碳点在脊髓损伤中的应用

脊髓损伤是严重困扰医学界的一个难题,脊髓损伤所导致的高发病率、高致残率及高致死率对患者及其家属的精神产生了严重的影响。脊髓损伤伴随着复杂的炎症相关病理过程,如炎症免疫细胞浸润产生过多的 ROS 并释放到细胞外微环境,高水平的 ROS 造成了复杂的炎症微环境及神经再生微环境,导致内源性神经干细胞大量凋亡,抑制脊髓损伤后早期的神经再生。抗氧化纳米酶的应用为脊髓损伤早期轴突再生及神经的重塑提供了可能。Qi 等^[37]设计了一种凝胶碳点(FTY720-CDs@GelMA),检测了 FTY720-CDs@GelMA 凝胶碳点的溶胀率和降解率,并研究了每组凝胶碳点清除活性氧的能力和体外生物相容性。利用神经干细胞联合 FTY720-CDs@GelMA 凝胶碳点修复脊髓损伤后大鼠脊髓再生并评估大鼠运动功能恢复情况。结果表明该新型凝胶碳点通过消除多余的 ROS 和恢复神经再生微环境来促进神经再生和轴突延长。FTY720-CDs@GelMA 可以有效地降低内源性神经干细胞的 ROS 产生并减轻 ROS 介导的氧化应激,在体内表现出强大的神经保护作用,这表明抗氧化纳米酶可以通过调控外源性神经微环境的重塑介导内源性微环境从而促进神经再生。

4 总结与展望

尽管碳点在筛选前驱体和明确结构上仍然有较大的探索空间,但与其他纳米材料相比,碳点在催化活性、材料成本和载药递送等方面极具优势,尤其在神经修复方面展现出广阔前景。然而,将碳点技术从实验室研究转化为临床应用,仍面临诸多科学和技术挑战。

4.1 生物相容性探索与技术挑战

首先,探索并应用碳点的主要挑战在于如何将

其临床转化。碳点因其独特的抗氧化和抗菌特性,以及调节神经再生微环境的能力,在神经修复研究中获得广泛关注。尽管这些纳米材料在体外实验和动物模型中展现出优异的性能,其临床应用及转化上仍面临显著的挑战。碳点的生物安全性仍是临床转化的关键问题之一,尽管现有研究表明碳点具有良好的生物相容性,但其在体内长期使用的安全性和潜在毒性尚未得到充分验证。全面的毒理学研究,包括碳点在不同组织器官中的分布、代谢途径及其清除机制,仍需进一步探讨。此外,碳点可能引发免疫反应的风险也必须通过严格的临床前试验来评估。

4.2 表面修饰的优化与应用潜力

碳点的制备工艺和表面修饰直接影响其在生物医学应用中的性能表现。不同的前驱体选择、合成方法以及后续的功能化修饰,将显著影响碳点的物理化学性质,例如尺寸、形貌、荧光特性以及表面电荷。这些因素不仅决定了碳点的生物相容性,还影响其在体内的分布、靶向性以及治疗效果。因此,未来的研究需要集中于开发高效、可控的制备工艺,以确保碳点的批量生产具备一致性和稳定性。同时,通过精准的表面修饰,赋予碳点更强的靶向能力和多功能性,例如提高其穿越血-脑脊液屏障的能力,从而增强其在神经修复中的应用潜力。

4.3 碳点的临床转化与功能化策略

尽管碳点在动物模型中的应用研究取得了一定进展,但其进入临床试验仍需满足一系列严格的科学和监管要求。对于全面评估碳点的安全性、有效性和长期效应,大规模的临床前研究是必不可少的。此外,由于碳点是一类新型纳米材料,其在医疗应用中的分类、标准和监管路径尚未完全明确,这增加了临床转化的复杂性。研究人员需与监管机构紧密合作,制定符合规范的实验设计和数据报告标准,以加速碳点从实验室走向临床应用。碳点在神经修复领域的应用不仅限于抗氧化和抗菌,还可结合其他治疗手段,如药物递送、基因治疗和免疫调节等。碳点具有优异的表面可修饰性和荧光特性,可以作为药物载体递送神经保护剂或生长因子,从而增强治疗效果。此外,碳点与光热治疗或光动力治疗的结合,可能为神经系统损伤的治疗提供创新的治疗策略。

总之,碳点作为一种具有多功能潜力的纳米材料,在神经修复领域展现出极大的应用前景。然而,从实验研究到临床应用的转化过程中,仍然面临诸多挑战,包括生物安全性的验证、制备工艺的优化以及严格的临床前研究。为了推动碳点在神经修复中的临床应用,未来的研究应聚焦于这些关键问题的解

决。为了大规模生产具有高质量、良好均一性和高疗效的碳点纳米酶,需要根据不同前驱体的特性,开发并合成性能可控的碳点纳米酶。这不仅有助于深入研究催化荧光碳点的构效关系,还将促进其在临床治疗中的应用。随着多种生物复合材料和多功能化碳点纳米酶的不断涌现,这些材料将为神经再生和神经重塑提供更加安全且更具疗效的诊断和治疗手段。

参考文献:

- [1] Robert A, Meunier B. How to define a nanozyme [J]. ACS Nano, 2022, 16(5): 6956-6959.
- [2] Zandieh M, Liu JW. Nanozyme catalytic turnover and self-limited reactions [J]. ACS Nano, 2021, 15(10): 15645-15655.
- [3] Zhang YH, Liu WL, Wang XY, et al. Nanozyme-enabled treatment of cardio- and cerebrovascular diseases [J]. Small, 2023, 19(13): e2204809. doi:10.1002/smll.202204809
- [4] Yu Y, Zeng QS, Tao SY, et al. Carbon dots based photo-induced reactions: advances and perspective [J]. Adv Sci, 2023, 10(12): e2207621. doi:10.1002/adv.202207621
- [5] Yu Y, Zeng Q, Tao S, et al. Carbon dots based photo-induced reactions: advances and perspective [J]. Adv Sci (Weinh), 2023, 10(12): e2207621. doi:10.1002/adv.202207621
- [6] Li JR, Gong X. The emerging development of multicolor carbon dots [J]. Small, 2022, 18(51): e2205099. doi:10.1002/smll.202205099
- [7] Wareing TC, Gentile P, Phan AN. Biomass-based carbon dots: current development and future perspectives [J]. ACS Nano, 2021, 15(10): 15471-15501.
- [8] Dong XL, Liang WX, Meziani MJ, et al. Carbon dots as potent antimicrobial agents [J]. Theranostics, 2020, 10(2): 671-686.
- [9] Ajith MP, Pardhiya S, Rajamani P. Carbon dots: an excellent fluorescent probe for contaminant sensing and remediation [J]. Small, 2022, 18(15): e2105579. doi:10.1002/smll.202105579
- [10] Forrester SJ, Kikuchi DS, Hernandez MS, et al. Reactive oxygen species in metabolic and inflammatory signaling [J]. Circ Res, 2018, 122(6): 877-902.
- [11] Ma YN, Zhao JJ, Cheng LL, et al. Versatile carbon dots with superoxide dismutase-like nanozyme activity and red fluorescence for inflammatory bowel disease therapeutics [J]. Carbon, 2023, 204: 526-537. doi:10.1016/j.carbon.2023.01.006
- [12] Kong B, Yang T, Cheng F, et al. Carbon dots as nanocatalytic medicine for anti-inflammation therapy [J]. J Colloid Interface Sci, 2022, 611: 545-553. doi:10.

- 1016/j.jcis.2021.12.107
- [13] Geng HG, Chen JY, Tu KS, et al. Carbon dot nanozymes as free radicals scavengers for the management of hepatic ischemia-reperfusion injury by regulating the liver inflammatory network and inhibiting apoptosis [J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 500. doi:10.1186/s12951-023-02234-1
- [14] Li H, Guo JQ, Liu AK, et al. Multi-functional carbon dots for visualizing and modulating ROS-induced mitophagy in living cells [J]. *Adv Funct Materials*, 2023, 33(17): 2212141. doi:10.1002/adfm.202212141
- [15] Huang S, Song Y, Zhang JR, et al. Antibacterial carbon dots-based composites [J]. *Small*, 2023, 19(31): e2207385. doi:10.1002/sml.202207385
- [16] Zhao WB, Liu KK, Wang Y, et al. Antibacterial carbon dots: mechanisms, design, and applications [J]. *Adv Healthc Mater*, 2023, 12(23): e2300324. doi:10.1002/adhm.202300324
- [17] Walia SK, Shukla AK, Sharma C, et al. Engineered bright blue- and red-emitting carbon dots facilitate synchronous imaging and inhibition of bacterial and cancer cell progression via $^1\text{O}_2$ -mediated DNA damage under photoirradiation [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2019, 5(4): 1987-2000.
- [18] Wang PY, Song YZ, Mei Q, et al. Sliver nanoparticles @ carbon dots for synergistic antibacterial activity [J]. *Appl Surf Sci*, 2022, 600: 154125. doi:10.1016/j.apsusc.2022.154125
- [19] Xu GP, Ren ZY, Xu JC, et al. Organic-inorganic hetero-interface-expediting electron transfer realizes efficient plasmonic catalytic sterilization via a carbon-dot nanozyme [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16(17): 21689-21698.
- [20] Li JY, Ma JJ, Sun H, et al. Transformation of arginine into zero-dimensional nanomaterial endows the material with antibacterial and osteoinductive activity [J]. *Sci Adv*, 2023, 9(21): eadf8645. doi:10.1126/sciadv.adf8645
- [21] Liu M, Huang L, Xu XY, et al. Copper doped carbon dots for addressing bacterial biofilm formation, wound infection, and tooth staining [J]. *ACS Nano*, 2022, 16(6): 9479-9497.
- [22] Kanwal A, Uzair B, Sajjad S, et al. Synthesis and characterization of carbon dots coated CaCO_3 nanocarrier for levofloxacin against multidrug resistance extended-spectrum beta-lactamase *Escherichia coli* of urinary tract infection origin [J]. *Microb Drug Resist*, 2022, 28(1): 106-119.
- [23] John TS, Yadav PK, Kumar D, et al. Highly fluorescent carbon dots from wheat bran as a novel drug delivery system for bacterial inhibition [J]. *Luminescence*, 2020, 35(6): 913-923.
- [24] Li Q, Liu Y, Dai XL, et al. Nanozymes regulate redox homeostasis in ROS-related inflammation [J]. *Front Chem*, 2021, 9: 740607. doi:10.3389/fchem.2021.740607
- [25] Jiang YP, Kang YY, Liu J, et al. Nanomaterials alleviating redox stress in neurological diseases: mechanisms and applications [J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 265. doi:10.1186/s12951-022-01434-5
- [26] Yan BC, Cao JW, Liu JJ, et al. Dietary Fe_3O_4 nanozymes prevent the injury of neurons and blood-brain barrier integrity from cerebral ischemic stroke [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2021, 7(1): 299-310.
- [27] Jeong HG, Cha BG, Kang DW, et al. Ceria nanoparticles synthesized with aminocaproic acid for the treatment of subarachnoid hemorrhage [J]. *Stroke*, 2018, 49(12): 3030-3038.
- [28] Bao QQ, Hu P, Xu YY, et al. Simultaneous blood-brain barrier crossing and protection for stroke treatment based on edaravone-loaded ceria nanoparticles [J]. *ACS Nano*, 2018, 12(7): 6794-6805.
- [29] Seven ES, Seven YB, Zhou YQ, et al. Crossing the blood-brain barrier with carbon dots: uptake mechanism and in vivo cargo delivery [J]. *Nanoscale Adv*, 2021, 3(13): 3942-3953.
- [30] Srivastava I, Moitra P, Fayyaz M, et al. Rational design of surface-state controlled multicolor cross-linked carbon dots with distinct photoluminescence and cellular uptake properties [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(50): 59747-59760.
- [31] Liu YH, Ma YF, Chen ML, et al. Trophic transfer and environmental safety of carbon dots from microalgae to *Daphnia* [J]. *Sci Total Environ*, 2022, 844: 157201. doi:10.1016/j.scitotenv.2022.157201
- [32] Joseph X, Akhil V, Arathi A, et al. Microfluidic synthesis of gelatin nanoparticles conjugated with nitrogen-doped carbon dots and associated cellular response on A549 cells [J]. *Chem Biol Interact*, 2022, 351: 109710. doi:10.1016/j.cbi.2021.109710
- [33] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease [J]. *Lancet*, 2021, 397(10284): 1577-1590.
- [34] Graff-Radford J, Yong KXX, Apostolova LG, et al. New insights into atypical Alzheimer's disease in the era of biomarkers [J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(3): 222-234.
- [35] Kuang Y, Zhang JW, Xiong MG, et al. A novel nanosystem realizing curcumin delivery based on Fe_3O_4 @ Carbon dots nanocomposite for Alzheimer's disease therapy [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8: 614906. doi:10.3389/fbioe.2020.614906
- [36] Kumar VB, Kumar R, Gedanken A, et al. Fluorescent metal-doped carbon dots for neuronal manipulations [J]. *Ultrason Sonochem*, 2019, 52: 205-213.
- [37] Qi ZP, Pan S, Yang XY, et al. Injectable hydrogel loaded with CDs and FTY720 combined with neural stem cells for the treatment of spinal cord injury [J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19: 4081-4101. doi:10.2147/IJN.S448962