

Original article

Accelerating Wound Healing using a Polycaprolactone-Based Wound Dressing Containing Silver-coated Carbon Quantum Dots: In Vitro and In Vivo Studies

Tannaz Afshin¹, Saber Zahri^{*1}, Asadolah Asadi¹, Arash Abdolmaleki², Habibolah Eskandari³

1. Department of Biology, Faculty of Science, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran

2. Department of Biophysics, Faculty of Advanced Technologies, University of Mohaghegh Ardabili, Namin, Iran

3. Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran

* **Corresponding author.** Tel: +984531505190, Fax: +984531505187, E-mail: zahri@uma.ac.ir

Article info

Article history:

Received: Aug 27, 2025

Accepted: Oct 6, 2025

Keywords:

Carbon Quantum Dots

PCL Scaffold

Silver Nanoparticles

Wound Healing

ABSTRACT

Background: Wound healing and tissue regeneration remain major clinical challenges, particularly in chronic conditions such as diabetes, where impaired angiogenesis leads to delayed recovery. This study aimed to evaluate the potential of a nanocomposite composed of silver-incorporated carbon quantum dots (Ag-CQDs) to promote wound healing.

Methods: A novel bioactive wound dressing was developed by synthesizing Ag-CQDs through the hydrothermal method, followed by ionic crosslinking with Ag⁺ ions, and incorporating them into electrospun polycaprolactone (PCL) scaffolds. The biological effects of the nanocomposite were assessed through both in vitro and in vivo experiments.

Results: Structural and surface characterization confirmed the successful synthesis and modification of the quantum dots. In vitro scratch assays using PC12 cells demonstrated a significant enhancement in cell migration after Ag-CQD treatment. In vivo studies in a mouse wound model revealed accelerated healing and tissue regeneration, characterized by enhanced epithelialization and collagen deposition in the Ag-CQD-treated groups compared with controls.

Conclusion: The Ag-CQD nanocomposite significantly accelerated wound healing and tissue regeneration in both in vitro and in vivo models, highlighting its potential as a promising wound dressing material.

How to cite this article: Afshin T, Zahri S, Asadi A, Abdolmaleki A, Eskandari H. Accelerating Wound Healing using a Polycaprolactone-Based Wound Dressing Containing Silver-Coated Carbon Quantum Dots: In Vitro and In Vivo Studies. J Ardabil Univ Med Sci. 2025;25(3):348-366.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Non Commercial 4.0 International License.

Extended Abstract

Background: Wound healing and tissue regeneration remain major biomedical challenges, particularly in chronic diseases such as diabetes, where impaired angiogenesis and delayed re-epithelialization hinder the repair process. In recent years, nanotechnology-based biomaterials have received significant attention due to their tunable physicochemical properties and ability to actively promote tissue recovery. Among them, carbon quantum dots (CQDs) have emerged as biocompatible and photostable nanomaterials capable of enhancing cell proliferation, migration, and signaling. Silver (Ag) nanoparticles, on the other hand, are well known for their antimicrobial and regenerative properties. The present study aimed to synthesize, characterize, and evaluate a novel nanocomposite composed of silver-functionalized carbon quantum dots (Ag-CQDs) embedded in polycaprolactone (PCL) electrospun scaffolds for accelerating wound healing and tissue regeneration through in vitro and in vivo experiments.

Methods: Carbon quantum dots were synthesized using a hydrothermal method and subsequently functionalized with silver ions through charge-induced ionic bonding, forming Ag-CQD nanocomposites. The resulting materials were comprehensively characterized using Fourier-transform infrared spectroscopy (FT-IR) to identify functional groups, ultraviolet-visible (UV-Vis) spectrophotometry to evaluate optical properties, photoluminescence (PL) analysis to assess emission behavior, dynamic light scattering (DLS) for particle size distribution, and electrophoresis to determine surface charge and colloidal stability. The Ag-CQDs were then incorporated into polycaprolactone (PCL) nanofibrous scaffolds via electrospinning using a Nanofiber Technology System (Fanavaran Nanomeghyas, Iran) to fabricate bioactive wound dressings. For the biological evaluation, both in vitro and in vivo assays were conducted. In vitro experiments were performed using PC12 neuronal-like cells to assess cytocompatibility and cell motility. The scratch wound assay was employed as a quantitative indicator of cell migration, comparing Ag-CQD-treated groups with control and AgNO₃-

treated groups. In vivo wound healing studies were carried out using Wistar rats with full-thickness excisional wounds. Histological analyses, including hematoxylin and eosin (H&E) staining and Masson's trichrome staining, were performed to evaluate epithelialization, collagen deposition, and tissue regeneration across different treatment groups.

Results: The physicochemical characterization confirmed the successful synthesis of Ag-CQDs, with uniform particle size distribution and surface functionalization ensuring excellent dispersion and stability. FT-IR spectra revealed characteristic peaks corresponding to surface groups associated with both CQDs and Ag-O bonds, indicating successful silver integration. PL spectra demonstrated strong and stable fluorescence, confirming the preservation of optical properties after silver incorporation. DLS and electrophoretic analyses showed nanoscale dimensions with negative surface charge, favoring stability and cellular interaction. In vitro scratch assays revealed a significant increase in PC12 cell migration in Ag-CQD-treated groups compared to controls ($p < 0.0001$). This result suggests that the nanocomposite not only provides a supportive matrix but also actively stimulates cell motility—an essential step in wound closure. Furthermore, no cytotoxic effects were observed at the concentrations tested, confirming the biocompatibility of the composite. In vivo experiments demonstrated a pronounced acceleration in wound closure and tissue regeneration in rats treated with Ag-CQD/PCL dressings. Macroscopic evaluation showed faster wound contraction, and histological staining confirmed enhanced epithelialization, increased fibroblast proliferation, and denser collagen fiber deposition compared with control and scaffold-only groups. In particular, Masson's trichrome analysis revealed greater collagen maturation and alignment, indicating advanced tissue remodeling in the Ag-CQD-treated wounds.

The overall healing process was significantly faster in the Ag-CQD group, supporting the hypothesis that silver-functionalized CQDs can synergistically promote cellular activities essential for wound repair. The enhanced healing may be attributed to several factors: (i) the sustained release of Ag⁺ ions providing

antimicrobial protection and modulating inflammatory responses; (ii) the inherent antioxidant and biocompatible properties of CQDs reducing oxidative stress; and (iii) the favorable nanoscale topography of the electrospun PCL scaffold supporting cellular adhesion and migration.

Conclusion: The findings of this study demonstrate that the integration of Ag–CQDs into electrospun PCL scaffolds yields a multifunctional bioactive wound dressing with promising regenerative potential. Both in vitro and in vivo results confirmed that Ag–CQD nanocomposites significantly enhanced cell migration, collagen synthesis, and re-epithelialization compared with control

samples. The combined properties of silver ions and carbon quantum dots contribute synergistically to the acceleration of wound healing by promoting cellular proliferation and angiogenic signaling while simultaneously preventing microbial infection. These results highlight the potential of Ag–CQD-based scaffolds as next-generation bioactive wound dressings for rapid tissue regeneration, particularly in chronic or infection-prone wounds such as diabetic ulcers. Further studies are recommended to explore the long-term biocompatibility, molecular signaling pathways involved in angiogenesis, and potential clinical translation of this nanocomposite system.

تسریع بهبود زخم با استفاده از زخم‌پوش بر پایه پلی‌کاپرولاکتون حاوی نقاط کوانتومی کربنی پوشش داده شده با نقره: مطالعات آزمایشگاهی و درون‌تنی

طناز افشین^۱، صابر زهری^{۱*}، اسداله اسدی^۱، آرش عبدالملکی^۲، حبیب اله اسکندری^۳

۱. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

۲. گروه بیوفیزیک، دانشکده فناوری‌های نوین، دانشگاه محقق اردبیلی، نمین، ایران

۳. گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران.

* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۴۵۳۱۵۰۵۱۹۰ فاکس: ۰۴۵۳۱۵۰۵۱۸۷ پست الکترونیک: zahri@uma.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: بهبود زخم و بازسازی بافت، چالش‌های مهمی هستند. به ویژه در بیماری‌های مزمن مانند دیابت، که در آن رک‌زایی مختل شده و بهبودی به تأخیر می‌افتد. مطالعه حاضر با هدف بررسی میزان القاء روند ترمیم زخم توسط نانو کامپوزیت تشکیل شده با نقاط کوانتومی و نقره انجام پذیرفت.

روش کار: در این مطالعه، نقاط کوانتومی کربنی به روش هیدروترمال سنتز شده و با اتصال یونی با یون‌های نقره پوشش داده شدند (Ag-CQDs) و به کمک روش‌های آنالیز FT-IR، اسپکتروفتومتری UV-Vis، آنالیز فوتولومینسانس، DLS و الکتروفورز، مشخصه‌یابی شدند. با گنجاندن نانو کامپوزیت‌ها در داربست‌های الکتروریسی شده پلی‌کاپرولاکتون (PCL) توسط دستگاه الکتروریسی فناوری‌انانو مقیاس، یک پانسمان زخم زیست‌فعال جدید ایجاد گردید. سپس با آزمایشات برون‌تنی و درون‌تنی، روی سلول‌های PC12 و موش‌های صحرایی، تأثیر آن‌ها در ترمیم زخم با تست خراش سلولی، رنگ آمیزی‌های H&E و تری کروم ماسون مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: مشخصه‌یابی، یکپارچگی ساختاری و اصلاح سطح نقاط کوانتومی را تأیید کرد. سنجش‌های خراش آزمایشگاهی با استفاده از سلول‌های PC12، نشان داد که مهاجرت سلولی در تیمار با Ag-CQD بطور معنی‌داری ($p < 0.001$) افزایش یافته است. مطالعات درون‌تنی در مدل موش آزمایشگاهی نشانگر تسریع در بهبود زخم و بازسازی بافت بود و افزایش اپیتلیالیزاسیون و رسوب کلاژن در گروه‌های تحت درمان با نانو کامپوزیت Ag-CQD در مقایسه با گروه کنترل را نشان داد.

نتیجه گیری: ترمیم زخم در گروه‌های تحت درمان با نانو کامپوزیت‌ها، در آزمایشات برون‌تنی و درون‌تنی بطور معنی‌داری سریع‌تر از گروه‌های دیگر صورت گرفت.

واژه‌های کلیدی: نقاط کوانتومی کربن، داربست پلی‌کاپرولاکتون، نانوذرات نقره، ترمیم زخم

پذیرش: ۱۴۰۴/۷/۱۴

دریافت: ۱۴۰۴/۶/۵

مقدمه

مراقبت بهتر از زخم و تسریع روند بهبود را ممکن می‌سازد [۱]. پانسمان‌های سنتی مانند پنبه، بانداز و گاز به دلیل ماهیت خشک خود قادر به ایجاد محیطی مرطوب و فعال برای بهبود زخم نیستند. علاوه بر این،

استفاده از پانسمان مناسب در محل زخم، نقش مهمی در حفاظت از منطقه آسیب دیده در برابر فشارهای مکانیکی و عوامل میکروبی ایفا می‌کند و به این ترتیب

ترشحات زخم موجب چسبیدن این پانسمان‌ها به بستر زخم شده و در هنگام تعویض، باعث ایجاد درد در بیماران می‌شود [۲]. به منظور رفع محدودیت‌های پانسمان‌های متداول، تحقیقات گسترده‌ای به منظور توسعه پانسمان‌های نوینی انجام شده است که بتوانند روند بهبود زخم و بازسازی بافت‌های آسیب‌دیده را تسهیل کنند. یک داربست ایده‌آل برای ترمیم زخم باید دارای خواص فیزیکی و مکانیکی مناسب و محیطی فیزیولوژیکی مطلوب باشد تا امکان چسبندگی، تکثیر و یا تمایز سلولی را فراهم آورد. همچنین، داربست ترجیحاً باید زیست سازگار و زیست تخریب پذیر بوده و نرخ تخریب آن با زمان ترمیم زخم هماهنگ باشد. افزون بر این، حفظ رطوبت محیط از ویژگی‌های اساسی داربست محسوب می‌شود تا بتواند سیگنال‌های لازم برای چسبندگی و رشد سلول‌ها، مهاجرت، تحریک رگزایی، تشکیل بافت گرانولاسیون و اپیتلیالیزه شدن مجدد را فراهم کند [۳]. علاوه بر این، می‌توان با استفاده از عوامل مختلف، داربست‌ها را به گونه‌ای طراحی کرد که پاسخ‌های سلولی را بهبود داده و فرآیند ترمیم زخم را تسریع کنند. پلی‌کاپرولاکتون یک پلی‌استر آلیفاتیک نیمه کریستالی و زیست تخریب پذیر است که از طریق هیدرولیز غیر آنزیمی تجزیه می‌شود و محصولات حاصل از تجزیه آن یا وارد چرخه اسید تری کربوکسیلیک شده و یا مستقیماً توسط کلیه‌ها دفع می‌گردند [۴]. به دلیل ویژگی‌هایی مانند مقاومت مکانیکی مناسب، قابلیت تخریب زیستی و مقرون به صرفه بودن، پلی‌کاپرولاکتون یک پلیمر زیست پزشکی ارزشمند برای استفاده در مهندسی بافت محسوب می‌شود [۵]. ویژگی‌های ضدباکتریایی نقره از زمان‌های کهن مورد توجه انسان بوده است. پیشرفت‌های نوین در عرصه نانو فناوری امکان طراحی نانوذرات نقره‌ای را فراهم آورده که با تغییر پارامترهایی چون اندازه، شکل و شیمی سطح، خواص فیزیکوشیمیایی آن‌ها قابل کنترل است. این نانوذرات در حال حاضر در بخش‌های

مختلف پزشکی از جمله تولید منسوجات ویژه، پانسمان‌های نوین، سامانه‌های دارورسان، روش‌های تشخیصی و درمانی و نیز پوشش دستگاه‌های پزشکی به‌طور گسترده استفاده می‌شوند [۶]. نانوذرات نقره (AgNPs) در سال‌های اخیر به‌دلیل خواص ضدباکتریایی، ضدالتهابی و بازسازی‌کننده بافت، توجه ویژه‌ای در زمینه ترمیم زخم و مهندسی بافت به خود جلب کرده‌اند. مطالعات متعدد نشان داده‌اند که نقره نه تنها از طریق کاهش بار میکروبی محیط زخم و جلوگیری از عفونت به بهبود زخم کمک می‌کند، بلکه مستقیماً موجب افزایش اپیتلیال‌سازی و بازسازی بافت نیز می‌شود [۷]. در سطح سلولی، AgNPs با تنظیم فاکتورهای رشد و سیتوکین‌ها، مانند TGF- β و VEGF، موجب تحریک مهاجرت و تکثیر کراتینوسیت‌ها و فیبروبلاست‌ها می‌گردند که این امر در تسریع بسته‌شدن زخم و ترمیم اپیتلیوم نقش کلیدی دارد [۸]. علاوه بر این، حضور نقره با افزایش سازمان‌یافتگی کلاژن و تشکیل بافت گرانولاسیون، بستری مناسب برای بازسازی لایه اپیدرم فراهم می‌آورد [۹]. نتایج مطالعات قبلی نشان می‌دهد که نانوذرات نقره در غلظت‌های پایین، مانند ۱ تا چند میکروگرم در لیتر اغلب در مطالعات سلولی سمیت آشکار کمی نشان داده‌اند یا عملکرد سلول‌ها تقریباً حفظ شده است. وقتی غلظت به ده‌ها میکروگرم در لیتر برسد، احتمال بروز اثرات سمی افزایش قابل توجهی دارد [۱۰]. این داده‌ها نشان می‌دهد که در غلظت‌های بهینه و در قالب‌های بیومتریالی، یون‌های نقره می‌توانند اثرات زیستی مفیدی بر جای گذارند بدون آنکه سمیت قابل توجهی ایجاد کنند.

در میان انواع نقاط کوانتومی، نقاط کوانتومی کربن (CQD)^۱ به دلیل سمیت پایین‌تر، خلالت بالای آن‌ها در آب، قابلیت انعطاف‌پذیر در اصلاح سطح و ویژگی‌های نورتایی منحصر به فرد، مورد توجه ویژه

^۱ Carbon Quantum Dot

قرار گرفته‌اند. بنابراین، این نقاط به‌عنوان گزینه‌ای برتر برای کاربردهای زیست پزشکی، زیست حسگری، کاتالیز و سلول‌های خورشیدی مطرح هستند [۱۱]. علاوه بر این، پژوهش‌ها نشان داده که این نقاط در فناوری‌های دیگری مانند تولید ادوات نوری و فرآیندهای کاتالیزتی نیز مورد توجه هستند. از اینرو پیش‌بینی می‌شود که کاربردهای آن‌ها، به‌ویژه در زمینه‌های بالینی، در سال‌های پیش رو توسعه یابد [۱۲]. خواص جذب و فوتولومینسانس نقاط کربن به طور قابل توجهی تحت تأثیر عملکرد سطح و غیرفعال شدن است [۱۳]. CQD ها با قابلیت متغیر خود در تعامل با انواع داروها، یون‌ها، ترکیبات آلی و موجودات زنده، عملکردهای جدیدی از خود نشان می‌دهند که می‌تواند بر دیگر ویژگی‌های آن‌ها تأثیر بگذارد [۱۴]. گروه‌های سطحی با بار منفی به‌واسطه دافعه الکترواستاتیکی از جذب روی پروتئین‌ها جلوگیری کرده و باعث افزایش طول عمر گردش آن‌ها در سیستم خون می‌شوند. همچنین، گروه‌های بدون بار می‌توانند از حذف توسط سیستم ایمنی اجتناب کنند. بنابراین، فرآیندهای ایجاد بار خنثی یا منفی در سطح CQD ها نقش مهمی در کاربردهای درمانی ایفا می‌کنند [۱۵]. از آنجاییکه CQD ها خاصیت فلورسانس نوری پایدار و قابل تنظیم، پایداری نوری و سازگاری را دارند، همچنین می‌توانند به عنوان دهنده و گیرنده الکترون عمل کنند [۱۶]. در سال‌های اخیر، استفاده از نقاط کوانتومی کربنی در ساخت زخم‌پوش‌ها به دلیل خواص زیست‌سازگاری، فعالیت ضدباکتری و توانایی در بهبود ترمیم زخم مورد توجه زیادی قرار گرفته است. به‌عنوان نمونه، کاظمی نوا و همکاران فیلم‌های هیدروژلی بر پایه کیتوزان/CQD را توسعه دادند که علاوه بر خواص ضدباکتری، امکان ره‌ایش کنترل‌شده داروی جنتامایسین را نیز فراهم نمودند [۱۷]. همچنین، عابد و همکاران داربست PCL/Chitosan/CQD-Fe را به‌روش الکتروریسی تهیه کردند که در مدل حیوانی

منجر به افزایش سرعت ترمیم زخم و سازگاری زیستی بالا شد [۱۸]. نانوذرات و نانوکامپوزیت‌های فلزی به دلیل برخورداری از ویژگی‌های برجسته، کاربردهای گسترده‌ای در حوزه‌هایی نظیر عوامل ضدباکتری و ضد میکروبی، کاتالیزورها، حسگرهای زیستی، اپتوالکترونیک و علوم پزشکی پیدا کرده‌اند. همین خصوصیات منحصر به فرد سبب شده است که توجه زیادی به توسعه روش‌های نوین برای سنتز ساده و تک مرحله‌ای این مواد معطوف شود [۱۹]. هدف این پژوهش توسعه و بررسی یک پانسمان زیست‌فعال نوین بر پایه نانوکامپوزیت نقاط کوانتومی کربن بارگذاری‌شده با نقره (CQD-Ag) و ارزیابی توانایی آن در بهبود ترمیم زخم بود. به طور خاص، در این تحقیق به بررسی ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی نانوکامپوزیت، ارزیابی تأثیر آن بر تکثیر و مهاجرت سلولی در شرایط آزمایشگاهی، و مطالعه توانایی آن در تسريع بازسازی بافت در مدل‌های حیوانی پرداخته شده است.

روش کار

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه آزمایشگاهی در آزمایشگاه تحقیقاتی سلولی و مولکولی دانشگاه محقق اردبیلی از مهر ماه سال ۱۴۰۲ تا بهمن ۱۴۰۳ انجام شد. این مطالعه دارای کد اخلاقی به شماره IR.UMA.REC.1403.035 می‌باشد.

سنتز نقاط کوانتومی کربن به روش هیدروترمال و

تعیین ویژگی آن‌ها

۰/۲ گرم سترات سدیم (Merck، آلمان) و ۱/۵ گرم کربنات آمونیوم (Merck، آلمان) در ۱۰ میلی‌لیتر آب دیونیزه همزده شد. محلول حاصل به راکتور تفلونی منتقل شده و در آون (Behdad، ایران) ۱۸۰ درجه سانتیگراد به مدت ۴ ساعت قرار داده شد [۲۰]. کربن کوانتوم دات سنتز شده که به رنگ سبز کم‌رنگ بود، طی دو مرحله شامل واتمن ۱ و میلیپور ۰/۲

میکرومتر صاف شد. در نهایت، با استفاده از فریزر درایر به مدت ۲۴ ساعت خشک شد.

ویژگی‌های نانوذرات حاصل با روش‌های FT-IR^۱، اسپکتروفتومتری UV-Vis، PL^۲، DLS^۳ و الکتروفورز (Pars، ایران) مورد ارزیابی قرار گرفت.

اتصال یون‌های نقره بر سطح کربن کوانتوم دات‌ها و تعیین ویژگی آن‌ها

جهت جذب الکترواستاتیک یون‌های نقره به سطح نانوذرات CQD، محلول نانوذره CQD با غلظت ۱۰۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر با ۲۰ میلی‌مولار AgNO₃ (Merck، آلمان) مخلوط گردید و به مدت ۱ ساعت در دمای اتاق انکوبه شد [۲۱]. ویژگی‌های نانوکامپوزیت‌های حاصل با روش‌های رنگ‌سنجی، FT-IR، اسپکتروفتومتری UV-Vis و PL مورد ارزیابی قرار گرفت.

بررسی میزان القای مهاجرت نقاط کوانتومی و نانوکامپوزیت‌ها بر سلول‌های PC12

سلول‌های بنیادی PC12 پس از خریداری از انستیتو پاستور، در محیط کشت RPMI 1640 (Gibco، انگلستان) با ۱۰٪ FBS (Gibco، انگلستان) و ۱٪ Pen-Strep (Gibco، انگلستان) کشت داده شدند [۲۲]. سپس در انکوباتور (Memmert، آلمان) با دمای ۳۷ درجه سانتیگراد و اتمسفر دی‌اکسید کربن (۵٪) گرماگذاری شدند. سلول‌ها پس از رسیدن به حدود ۸۰٪ تراکم سطح بستر با استفاده از تریپسین (Gibco، انگلستان) جدا شده و مجدداً در پلیت‌های ۶ خانه‌ای تا دستیابی به ۸۰٪ تراکم سطح بستر کشت داده شدند. به کمک سرمپلر کریستالی در وسط همه چاهک‌ها خراش مستقیم ایجاد شد و برای حذف سلول‌های شناور ۳ بار با PBS شستشو داده شد. در نهایت، با محیط کشت کامل در غیاب و حضور غلظت‌های مختلف نمک AgNO₃، نانوذرات CQD و Ag-CQD

در ۳ تکرار به مدت ۲۴ ساعت گرماگذاری شدند. برای انتخاب غلظت بهینه، مقادیر مختلف CQDs، AgNO₃ و نانوکامپوزیت CQD-Ag در آزمون مهاجرت سلولی بررسی شدند. بر اساس نتایج، غلظت ۶/۲۵ μg/ml از CQD-Ag بیشترین اثر را بر مهاجرت و تکثیر سلول‌ها داشت و در ادامه آزمایش‌های In vitro و In vivo مورد استفاده قرار گرفت. تصاویر قبل از شروع تیمار (۰ ساعت) و در زمان‌های ۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت توسط میکروسکوپ فاز کنترل شد [۲۳].

سنتز داربست پلی‌کاپرولاکتون با نقاط کوانتومی و نانوکامپوزیت‌ها و تعیین ویژگی‌های آن‌ها

۰/۸ گرم پلیمر پلی‌کاپرولاکتون (PCL^۴) (سیگماآلد ریچ، آلمان) با ۶ میلی‌لیتر استیک اسید (Merck، آلمان) مخلوط و در دمای اتاق به صورت مغناطیسی هم زده شد. محلول حاصل داخل سرنگ بارگذاری شده و داخل دستگاه (فناوران نانومقیاس، ایران) قرار داده شد. دستگاه الکتروریسی با منبع تغذیه DC با ولتاژ ۲۰ کیلوولت در طی مراحل آزمایشی مورد استفاده قرار گرفت. سرعت جریان محلول از طریق پمپ سرنگ مجهز به سوزن فلزی با نوک تخت، که به عنوان الکترود مثبت عمل می‌کرد، کنترل شد. فاصله نوک تا کلکتور در ۲۰ سانتی‌متر ثابت شد و محلول‌ها با سرعت جریان ۰/۴ میلی‌لیتر در ساعت الکتروریسی شدند. الیاف بر روی صفحه جمع‌کننده متصل به زمین (آلومینیوم) در دمای محیط جمع‌آوری شدند [۲۴]. در مرحله بعد، غلظت‌های مؤثر هر یک از نقاط کوانتومی و نانوکامپوزیت‌ها (۶/۲۵ μg/ml) به محلول پلیمری اضافه شد. محلول حاصل در دستگاه الکتروریسی بارگذاری گردید و داربست نهایی بر روی بستر آلومینیومی سنتز گردید. ویژگی‌های داربست‌های حاصل با میکروسکوپ فلورسنس، میکروسکوپ

^۱ Fourier Transform Infrared

^۲ Photoluminescence

^۳ Dynamic Light Scattering

^۴ Polycaprolactone

استفاده از نرم افزارهای Microsoft Excel-2013 و OriginPro-2018 ایجاد شدند. برای تعیین معنی داری آماری، آستانه $p < 0.05$ در نظر گرفته شد. تمام مراحل آزمایش به صورت ۳ تایی انجام شد تا تکرارپذیری تضمین شود.

یافته‌ها

سنتز CQD از ترکیب کربنات آمونیوم و سیترات سدیم تحت تیمار هیدروترمال صورت گرفت و محصول حاصل نانوذرات با فلورسانس آبی رنگ بود که تحت پرتو UV تشخیص داده شد.

آنالیز پراکندگی نور دینامیکی (DLS)

به منظور بررسی تمایل تجمع CQD های تولید شده در محلول از پراکندگی نور دینامیکی استفاده شد. آنالیز DLS نشان داد که اندازه میانگین نانوذرات CQD حدود $47/3$ نانومتر است. با این حال، بار سطحی نانوذرات منجر به تجمع آن‌ها و تشکیل توده‌هایی بزرگ‌تر از اندازه واقعی می‌شود که توسط DLS اندازه‌گیری می‌گردد (شکل ۱- الف).

تست الکتروفورز

جهت تایید بار سطحی نانوذرات از الکتروفورز در سطح ژل آگارز استفاده شد. حرکت نانوذرات به سمت قطب مثبت در ژل الکتروفورز نشان دهنده بار الکتریکی منفی آن‌ها است (شکل ۱- ب).

آنالیز طیف سنجی مادون قرمز فوری (FT-IR)

برای تعیین گروه‌های عاملی بر روی CQD ها از آنالیز FTIR استفاده شد (شکل ۲- الف). طیف FTIR نانوذرات CQD اوج‌های $3433/76$ و cm^{-1} $1636/25$ را نشان داد که به ترتیب مربوط به ارتعاشات OH- و C=O هستند و حضور گروه‌های اکسیژن سطحی CQD و امکان اتصال Ag^+ از طریق تبادل یونی با گروه‌های کربوکسیلیک محیطی را تأیید می‌کنند [۲۵]. حضور گروه‌های عاملی OH-، NH_2 - روی سطح CQD به عنوان عوامل کاهنده برای کاهش Ag^+ به Ag^0 عمل می‌کند [۲۶]. همچنین

الکترونی روبشی (SEM)^۱ و FT-IR مورد ارزیابی قرار گرفتند. تعداد و قطر منافذ داربست توسط Image J مورد ارزیابی قرار گرفت.

بررسی میزان القای ترمیم زخم داربست‌های حاوی نقاط کوانتومی و نانوکامپوزیت‌ها روی موش

رت سفید نر آزمایشگاهی (نژاد ویستار) با وزن ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم در این آزمایش مورد استفاده قرار گرفت. حیوانات به ۵ گروه ۵ تایی به صورت تصادفی برای ایجاد زخم تقسیم شدند. موش‌ها در یک دوره ۷ روزه سازگاری در محیط آزمایشگاه با دمای اتاق ۲۳ درجه و ۱۲h:۱۲h روشنایی: تاریکی قرار گرفتند و تغذیه به وسیله بلوک‌های غذایی و آب فراهم شد. حیوانات با زایلازین/کنامین (برای پیش بی‌هوشی زایلازین ۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم و برای القای بی‌هوشی کنامین ۹۵ میلی گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی تزریق شد) بی‌هوش شدند و ناحیه پشت رت‌ها برای انجام جراحی آسپتیک آماده شد. ابتدا موهای پشت موش تراشیده شد و دو زخم در سمت راست و چپ به قطر $6/5$ میلی‌متر با استفاده از پانچ در شرایط استریل ایجاد شد. عمق زخم شامل درم و هیپودرم بود و روز جراحی روز صفر محسوب شد. سه دسته داربست (پلی‌کاپرولاکتون، پلی‌کاپرولاکتون CQD و پلی‌کاپرولاکتون CQD-Ag) برای تیمار زخم موش‌ها استفاده شد. گروه کنترل بدون داربست می‌باشد. بهبودی زخم با اندازه‌گیری قطر زخم در روزهای ۳، ۶ و ۱۱، رنگ‌آمیزی H&E و رنگ‌آمیزی تری کروم ماسون ارزیابی شد.

تحلیل آماری

ارزیابی‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS-29 انجام شد و نتایج به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار (SD) ارائه گردید. مقایسه‌های بین گروهی با استفاده از آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و به دنبال آن آزمون تعقیبی توکی^۲ انجام شد. نمایش‌های گرافیکی با

^۱ Scanning Electron Microscope

^۲ Tukey's Post-hoc

$n \rightarrow \pi^*$ اختصاص دارد. این پیک بیانگر حضور گروه‌های عاملی حاوی اکسیژن یا نیتروژن در سطح CQD است [۲۷].

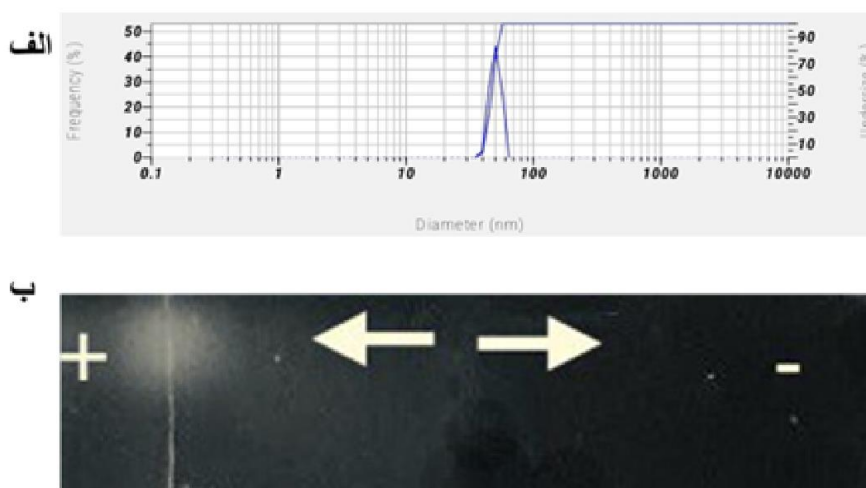
آنالیز فوتولومینسانس (PL)

از تست فوتولومینسانس نانوذره، پیک انتشارها تحت تحریک‌های مختلف به دست آمد. بزرگ‌ترین پیک انتشار در ۴۵۰ نانومتر تحت تحریک ۳۰۰ نانومتر مشاهده شد (شکل ۲-د).

قله‌های ۱۳۶۳/۰۹ و $1182/91 \text{ cm}^{-1}$ به ترتیب به گروه‌های C-N و C-O تعلق دارند.

آنالیز طیف سنجی UV-Visible

طیف جذبی UV-vis محلول CQD به دست آمد (شکل ۲-ج). بر اساس نتایج این مطالعه، طیف UV-Vis کربن کوانتوم دات‌ها دارای دو پیک اصلی است: پیک اول در طول موج ۲۳۵ نانومتر که به انتقال $\pi \rightarrow \pi^*$ مرتبط است. این پیک نشان دهنده حضور ساختارهای کربنی آروماتیک در هسته CQD است. پیک دوم در طول موج ۳۴۲ نانومتر که به انتقال



شکل ۱. الف) نمودار DLS مربوط به CQD ها، که نشان می‌دهد اندازه نانوذرات زیر ۱۰۰ نانومتر است. ب) ژل الکتروفورز CQD ها که نشان می‌دهد نانوذرات به سمت قطب مثبت حرکت کرده‌اند.

در روش رنگ‌سنجی استفاده می‌شود. تغییرات در رنگ محلول با استفاده از این تکنیک مشاهده می‌شود [۲۹]. همانطور که در شکل ۲-ب نشان داده شده است، رنگ محلول نانوذره از سبز به قهوه‌ای در محلول حاوی نقره تغییر کرد. همانطور که در شکل ۲-ج نشان داده شده است، پیک UV-vis نانوذرات CQD ها پس از اتصال یون‌ها روی سطح آن‌ها تغییر چندانی نداشته است.

انتشار در روش فلورسانس و تغییرات در طیف انتشار که در نتیجه رویدادهای شیمیایی خاص مانند خاموش کردن مشاهده می‌شود، با استفاده از طیف سنجی فلورسانس مورد بررسی قرار می‌گیرند. تغییر در

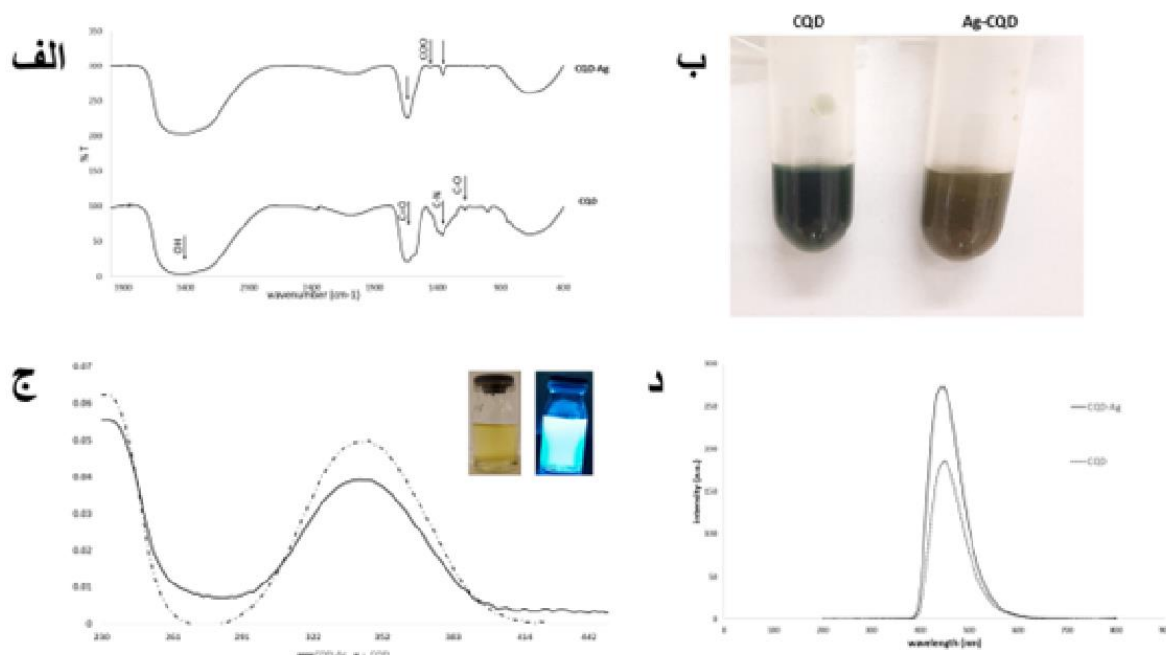
نتایج حاصل از مشخصه‌یابی نانوکامپوزیت

تست FT-IR برای تجزیه و تحلیل تغییر در گروه‌های عاملی در طول فرآیند سنتز استفاده شد. هنگامی که نانوکامپوزیت Ag/CQDs سنتز شد، شدت باند برای گروه C=O در $1636/25 \text{ cm}^{-1}$ کاهش یافت و یک نوار جدید برای گروه -COO- در 1457 cm^{-1} ظاهر شد [۲۸]. همچنین حذف C-O در محدوده ۱۱۸۲/۹۱ و کاهش C-N در محدوده ۱۳۶۳/۰۹ مشاهده شد (شکل ۲-الف).

با استفاده از تکنیک‌های رنگ‌سنجی و فلورسانس می‌توان تعامل بین CQD ها و یون‌های فلزی را مشاهده کرد. چشم انسان تنها ابزاری است که معمولاً

توضیح می‌دهد که چرا CQD ها قادر به تشخیص یون‌های فلزی هستند [۳۰]. برهمکنش یون‌های فلزی با CQD ها چیزی است که منجر به تشکیل کمپلکس‌های فلورسانس تقویت شده با فلز می‌شود. از آنجایی که یون‌های فلزی می‌توانند پدیده‌های تشدید پلاسمون سطحی موضعی ایجاد کنند، میدان الکترومغناطیسی افزایش یافته می‌تواند در اطراف CQD ها ایجاد شود [۳۱].

طیف انتشار مشاهده رفتار CQD را تسهیل می‌کند. تبادل انرژی بین CQD ها و یون‌های فلزی ممکن است منجر به خاموش شدن یا کاهش طیف انتشار CQD ها شود [۲۹]. همانطور که در شکل ۲-د نشان داده شده است، پیک PL کربن کوانتوم دات‌ها پس از اتصال یونی، ۴۲ درصد افزایش یافت. فلورسانس تقویت‌شده با فلز (MEF) اصطلاحی است که برای توصیف افزایش فلورسانس CQD در حضور یون‌های فلزی خاص استفاده می‌شود. این مکانیسم همچنین



شکل ۲. الف) نمودار FT-IR نانوکامپوزیت‌ها که تغییر گروه‌های عاملی روی سطح CQD پس از اتصال یون Ag^+ را نشان می‌دهد. ب) رنگ‌سنجی CQD ها و نانوکامپوزیت‌ها که تغییر رنگ محلول نانو را از سبز به قهوه‌ای در CQD-Ag نشان می‌دهد. ج) نمودار UV-Vis نانوکامپوزیت‌ها که در آن هیچ تغییری مشاهده نمی‌شود. د) نمودار PL نانوکامپوزیت‌ها که افزایش شدت فلورسانس را پس از اتصال یونی نشان می‌دهد.

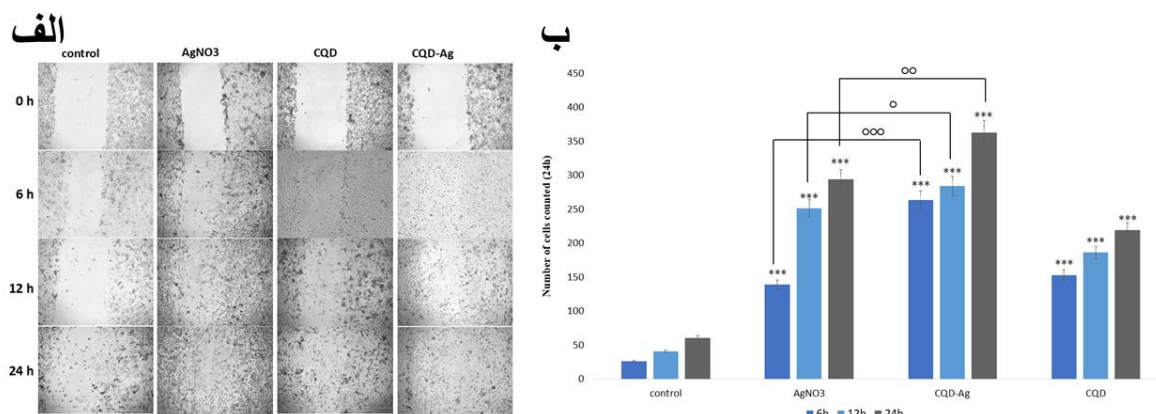
شاخص کمی تحرک سلولی ثبت گردید. یافته‌های ما نشان داد که در طول یک دوره انکوباسیون ۲۴ ساعته، نانوکامپوزیت‌ها به طور قابل‌توجهی تکثیر و مهاجرت سلولی PC12 را در مقایسه با گروه کنترل افزایش دادند. تجزیه و تحلیل کمی نشان داد که Ag-CQD با غلظت $6/25 \mu\text{g/mL}$ عملکرد بهتری نسبت به گروه کنترل و یون‌های آزاد نقره داشتند و سلول‌های بیشتری به فضای خراش مهاجرت کردند. قابل توجه است که بررسی‌های بهبود خراش و سمیت سلولی/

بررسی میزان القای مهاجرت نقاط کوانتومی و نانوکامپوزیت‌ها بر سلول‌های PC12

نتایج برای القاء تحرک سلول به‌عنوان شاخص در ترمیم زخم با استفاده از تیمار نانوکامپوزیت‌های Ag-CQD، CQD و Ag نشان داد که نانوکامپوزیت‌ها در ۲۴ ساعت نسبت به گروه کنترل (بدون تیمار) و در ۶ ساعت اول نسبت به گروه تیمار با $AgNO_3$ سریع‌تر ناحیه خراش را پر کردند. میانگین تعداد سلول‌ها در محل خراش بعد از انکوباسیون به عنوان

بقا نشان می‌دهد که نانو کامپوزیت‌ها می‌توانند تکثیر

سلولی را بدون سمیت افزایش دهند (شکل ۳).



شکل ۳. الف) نتایج آزمایش مهاجرت سلولی که نشان داده تیمار با نانوکامپوزیت‌ها ناحیه خراش را سریع‌تر از سایرین پر کرده‌اند. ب) تعداد سلول‌های شمارش شده در ناحیه ی خراش که در آن نماد * نشان‌دهنده مقایسه با گروه کنترل است ($p < 0.001$), نماد ○ نشان‌دهنده مقایسه بین یون‌های آزاد و نانوکامپوزیت‌ها است، به طوری که سطح معنی‌داری را در ○ $p < 0.05$, ○○ $p < 0.01$ و ○○○ $p < 0.001$ نشان می‌دهد.

مطالعه میکروسکوپی سطح داربست‌ها

مطالعه میکروسکوپی سطح داربست‌ها نشان داد که همه آن‌ها دارای سطح صاف و یکدستی بودند. همچنین داربست‌های حاوی نانوذره و نانو کامپوزیت بخاطر خاصیت فلورسانسی نانوذره، خاصیت فلورسانسی داشته و زیر نور UV و میکروسکوپ فلورسنس درخشندگی داشتند (شکل ۴-الف).

آنالیز FTIR داربست فاقد نانوذره و دارای نانوذره

تجزیه و تحلیل FTIR برای تشخیص تغییرات احتمالی در ساختار شیمیایی داربست PCL مورد استفاده قرار گرفت. ارتعاشات کششی نامتقارن و متقارن گروه‌های متیلن به ترتیب در 2947 cm^{-1} و 2868 cm^{-1} ، گروه کربونیل استرها ($\text{O}-\text{C}=\text{O}$) در 1735 cm^{-1} و همچنین گروه‌های $\text{C}-\text{O}$ فاز کریستالی PCL در نوار 1296 cm^{-1} قابل مشاهده است. نوارهایی در 1420 cm^{-1} ، به دلیل خم شدن پیوند $\text{O}-\text{H}$ ، 1242 cm^{-1} ، مربوط به کشش نامتقارن پیوندهای $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ و 1168 cm^{-1} ، مربوط به کشش متقارن پیوندهای $\text{OC}-\text{O}$ می‌باشد [۳۲]. پیک‌های با شدت کم در 961 cm^{-1} و 840 cm^{-1} مربوط به تکان خوردن گروه‌های متیلن است [۳۳]. در نهایت، وجود یک نوار کوچک در

3448 cm^{-1} مربوط به پیوند $\text{O}-\text{H}$ گروه‌های انتهایی PCL است. تغییرات طیف باندهای جذبی PCL بعد از اضافه کردن CQD به شکل کاهش در شدت باند 1365 cm^{-1} به علت وجود گروه $\text{C}-\text{N}$ و کاهش در شدت باند 1168 cm^{-1} به علت ارتعاش پیوندهای $\text{C}-\text{O}$ مشاهده می‌شود. همچنین بعد از اضافه کردن CQD-Ag به شکل کاهش در شدت باندهای 1242 و 1108 cm^{-1} ، به دلیل گروه COO قابل مشاهده است (شکل ۴-ج).

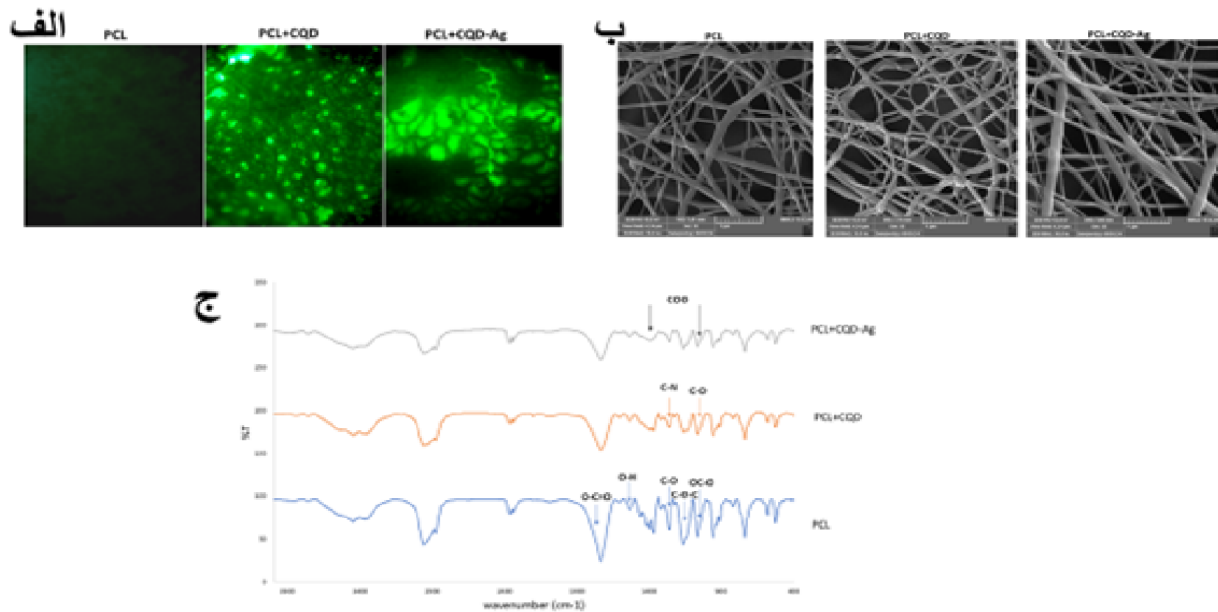
آنالیز میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) داربست فاقد نانوذره و دارای نانوذره

مورفولوژی داربست‌های به دست آمده توسط میکروسکوپ الکترونی روبشی آنالیز شد. همانطور که از میکروگراف‌ها مشاهده می‌شود، الیاف ظاهری همگن نشان می‌دهند و هیچ دانه‌ای برای داربست‌های مختلف شناسایی نشد (شکل ۴-ب). برای کاربردهای مهندسی بافت، هیچ دانه‌ای در الیاف PCL مطلوب نیست [۳۴]. همچنین ارزیابی خواص سطحی داربست‌ها نشان دهنده تخلخل مناسب جهت رشد و اتصال سلول‌ها بر روی داربست می‌باشد.

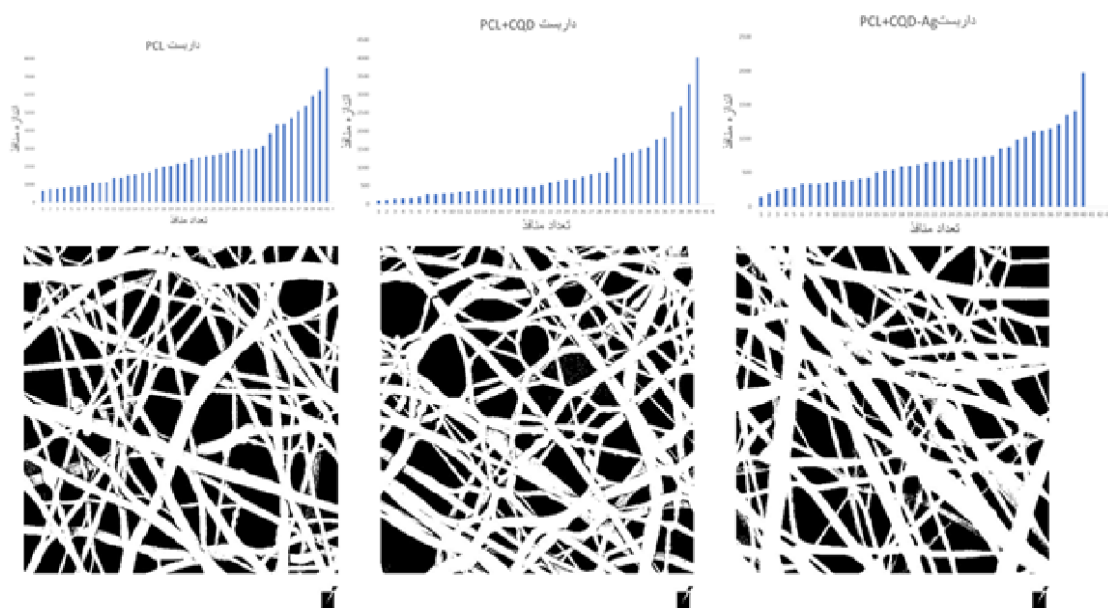
بررسی اندازه منافذ داربست‌ها

میزان تخلخل و زاویه بندی داربست با نرم افزار Image J مورد بررسی قرار گرفت که اندازه بزرگترین منفذ ۶۲۲۰ نانومتر مربع و اندازه ی

کوچکترین منفذ ۹۰ نانومتر مربع بود، که نشان دهنده ی تخلخل مناسب داربست برای رشد و زنده مانی سلول‌ها است (شکل ۵).



شکل ۵. الف) ساختار خارجی داربست‌ها زیر میکروسکوپ فلورسانس نشان می‌دهد که داربست‌هایی که حاوی نانوذرات و نانوکامپوزیت‌ها هستند به دلیل خواص فلورسنت خود می‌درخشند. ب) تصاویر SEM داربست‌ها نشان می‌دهد که الیاف یکنواخت هستند و هیچ دانه‌ای مشاهده نمی‌شود. ج) نمودار FT-IR داربست‌ها که تغییر گروه‌های عاملی سطحی PCL را پس از افزودن QCD و QCD-Ag نشان می‌دهد.



شکل ۶. توزیع منافذ و تصویر چگونگی توزیع منافذ داربست نشان دهنده ی تخلخل مناسب داربست برای رشد و زنده مانی سلول‌ها است.

بررسی اثر پانسمان در بهبودی زخم ایجاد شده در موش صحرایی نر

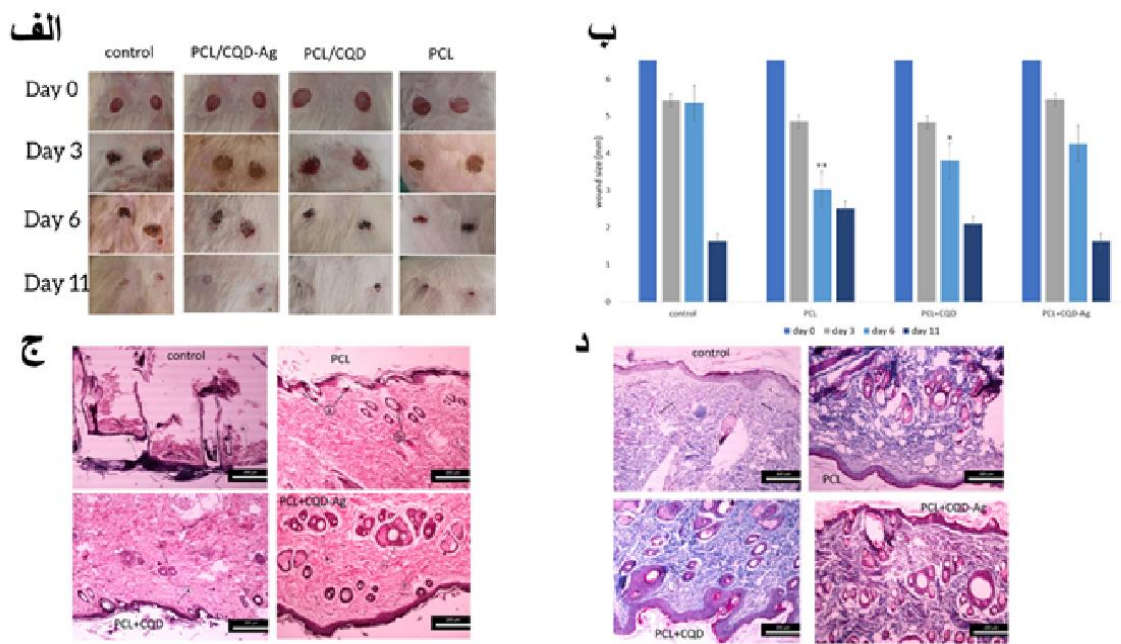
استفاده از داربست در موش‌ها، هم با نانوذره و هم بدون نانوذره، باعث تسریع در روند ترمیم زخم شد. ترمیم زخم در موش‌های تیمار شده با داربست‌های حاوی نانوذره و نانوکامپوزیت‌ها، روند ترمیم سریع‌تری در روزهای اولیه (تا روز ۶) داشتند ولی در روزهای آخر تقریباً به سطح پایه رسیدند. بیشترین مقدار ترمیم زخم در مدت ۱۱ روز، مربوط به موش‌های تحت تیمار با داربست حاوی CQD-Ag بود (شکل ۶-الف).

رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-اُئوزین به منظور بررسی مورفولوژی عمومی صورت گرفت (شکل ۶-ج). پس از رنگ‌آمیزی تمام گروه‌ها ویژگی‌های ساختاری‌شان با میکروسکوپ نوری مورد بررسی قرار گرفت. در این روش از رنگ‌آمیزی، هسته‌ها با رنگ بنفش و سیتوپلاسم با رنگ صورتی قابل تشخیص می‌باشند. نتایج حاصل از رنگ‌آمیزی حاکی از آن است که اپیتلیال‌سازی در موش‌های بدون تیمار به صورت پراکنده بود ولی در موش‌های تیمار شده با داربست حاوی نانو کامپوزیت، ترمیم پوست و مراحل اپیتلیال‌سازی بهتر انجام گرفته بود.

در اکثر گروه‌ها، فرایند اپیتلیال‌سازی مجدد اتفاق افتاد. در گروه کنترل بدون تیمار، مهاجرت کراتینوسیت ضعیفی را نشان دادند. ترمیم سطح زخم در گروه بدون تیمار بسیار کندتر از گروه‌های تحت درمان با داربست بود. علاوه بر این، میزان گرانوله شدن بافت در گروه تحت درمان با داربست‌های حاوی نانو کامپوزیت بالاتر از گروه‌های دیگر بود. ترمیم زخم پوست شامل دو پدیده اصلی است که به

راحتی با این مدل قابل بررسی است: (۱) اپیتلیال‌سازی مجدد، که شامل تکثیر و حرکت سلول‌ها برای بازسازی تداوم بافت اپیدرم است و (۲) شکل‌گیری جدید بافت دانه‌بندی که اساساً از عروق کوچک، فیبروبلاست‌ها، میوفیبروبلاست‌ها و سلول‌های التهابی تشکیل شده است. هماتوکسیلین هسته سلول‌ها را به رنگ آبی مایل به ارغوانی رنگ‌آمیزی می‌کند و اُئوزین ماتریکس برون‌یاخته‌ای و سیتوپلاسم را به رنگ صورتی در می‌آورد. ساختارهای دیگر در سلول، سایه‌ها، رنگ‌ها و ترکیبات گوناگونی از این رنگ‌ها را به خود می‌گیرد.

جهت بررسی میزان ترمیم لایه‌های پوست، در موش‌های تیمار شده و تیمار نشده، از تری کروم ماسون برای رنگ‌آمیزی استفاده شد و سپس نمونه‌ها توسط میکروسکوپ نوری مورد بررسی قرار گرفتند (شکل ۶-د). طبق آنالیز بافت‌شناسی، تشکیل اپیدرم و فیبروبلاست در گروه کنترل بسیار کمتر و همچنین ضخامت اپیدرم و فیبروبلاست در گروه تیمار شده با داربست بیشترین حالت را داشت. رنگ‌آمیزی تری کروم ماسون زخم‌های روز ۱۱ را نشان می‌دهد. نتایج نشان داد که زخم‌های با درمان داربست حاوی نانوکامپوزیت بالاترین سطح رسوب کلاژن را داشتند. گروه تحت درمان با داربست و داربست حاوی نانوذره کربن کوانتوم دات رسوب کلاژن متوسطی داشتند و گروه کنترل رسوب کلاژن ضعیفی داشتند. در گروه تحت درمان با داربست حاوی نانو کامپوزیت، به طور قابل توجهی رسوب کلاژن در روز ۱۱ افزایش یافت.



شکل ۶. الف) روند بهبود زخم در موش‌ها نشان می‌دهد که درمان با داربست‌ها منجر به روند بهبود سریع‌تر شده است. ب) نمودار اندازه قطر زخم موش نشان می‌دهد که اندازه زخم در موش‌های پانسمان شده با داربست در مقایسه با گروه کنترل در روز ۶ به طور قابل توجهی کاهش یافته است. نماد * نشان‌دهنده مقایسه با گروه کنترل است، که در آن * $p < 0.05$ ، ** $p < 0.01$ و *** $p < 0.001$ معنی‌دار در نظر گرفته می‌شوند. ج) رنگ‌آمیزی H&E نمونه‌های پوست نشان می‌دهد که میزان گرانولاسیون بافت در گروه درمان شده با داربست‌های حاوی نانوکامپوزیت در مقایسه با سایر گروه‌ها بیشتر است. د) رنگ‌آمیزی تری کروم ماسون از نمونه‌های پوست که رسوب کلاژن افزایش یافته را در گروه درمان شده با داربست حاوی نانوکامپوزیت نشان می‌دهد.

بحث

آسیب‌های بافتی، از جمله زخم‌ها، در نتیجه ی ضربه فیزیکی، شیمیایی یا مکانیکی ایجاد می‌شوند. روند بهبودی ممکن است تحت عوامل مختلفی مانند عفونت‌های باکتریایی با ایجاد التهاب و آسیب بافتی مختل شود. ترمیم آسیب بافتی برای سلامتی همه بیماران از جمله بیماران دیابتی دارای اهمیت ویژه است [۳۵]. شواهد نشان می‌دهد که سیستم‌های تحویل دارو در مقیاس نانو به دلیل توانایی در غلبه بر انتشار محدود دارو در بافت، محافظت از آن‌ها در گردش خون و کاهش سمیت سیستمیک، کاربرد مؤثری دارند. درمان هدفمند با استفاده از نانوساختارهای بارگذاری شده با دارو، دستیابی به سلول‌ها، بافت‌ها و اندام‌های هدف را تسهیل کرده و امکان آزادسازی کنترل‌شده دارو را فراهم می‌کند [۳۶]. درمان‌های جدید مبتنی بر نانومواد برای

زخم‌های پوستی در سال‌های اخیر توسعه یافته‌اند. از میان آزمایشات بالینی مختلفی که برای بازسازی پوست بر اساس نانوذرات توسعه یافته‌اند، Acticoat® تنها محصول پوستی مبتنی بر نانوذرات است که مورد تایید FDA واقع شده است. این پانسمان زخم حاوی نانوذرات نقره است که به آرامی در طول فرآیند بهبودی آزاد شده و پاسخ التهابی را کاهش می‌دهد [۹]. در مطالعات قبلی نشان داده شده است که سولفادیازین نقره (SSD)، به عنوان یک عامل ضدعفونی رایج برای مهار تکثیر باکتری‌ها، در کاهش مراحل التهابی و دانه‌ریزی فرآیند بهبودی مؤثر بوده و به عنوان یک عامل موضعی بیشتر برای درمان زخم‌ها استفاده شده است [۸]. باگاوای و همکاران در سال ۲۰۱۶ نشان دادند که نانوذرات نقره (قطر کمتر از ۱۰۰ نانومتر) تولید شده با استفاده از عصاره‌های گیاهی *Azadirachta indica* به عنوان عوامل بالقوه

برای تحریک رگ‌زایی هستند، زیرا می‌توانند بسته شدن زخم‌های ناشی از حرارت را در موش‌ها تحریک کنند [۳۷]. مطالعه کانگ و همکاران نشان داد که نانوذرات نقره پوشش داده شده با پلی وینیل پیرولیدون (اندازه متوسط ۲/۳ نانومتر) خواص رگ‌زایی را هم در شرایط *In vitro* و هم *In vivo* (مدل موش) از خود نشان دادند [۷].

پتانسیل بالای QDها در چندین نوع تحقیقات زیست پزشکی، از جمله تشخیص بیماری، کشف دارو، تصویربرداری فلورسانس، سنجش فلورسانس برای مسیر پروتئینی واحد و گزارش درون سلولی، تحویل دارو، سنجش زیستی و همچنین مهندسی بافت به دلیل خواص مکانیکی و فیزیکوشیمیایی آن‌ها گزارش شده است [۳۹،۳۸]. به دلیل سطح بالای تعامل QDها با مولکول‌های دیگر، به‌ویژه برهمکنش قوی آن‌ها با مولکول‌های آلی و ترکیبات خاص، به عنوان نانوحامل‌های ایده‌آل برای دارو هستند و نشان داده شده است که استفاده از آن‌ها در دارورسانی باعث افزایش پایداری دارو، طولانی شدن زمان گردش خون در داخل بدن، بهبود فرآیند توزیع و متابولیسم داروها و افزایش جذب شده است [۴۰،۳۸]. QDها در افزایش بیان اینترلوکین ۶ در مسیر سیگنال‌دهی، که فاز التهابی در بهبود زخم را افزایش می‌دهد، دخالت دارند و همچنین می‌توانند از طریق سطح بزرگ‌شان به لیگاند‌هایی که در روند بهبود زخم نقش دارند، متصل شوند [۴۱،۱۱]. لی و همکاران، در سال ۲۰۲۰ تحقیقاتی را روی نقاط کوانتومی کربن مشتق شده از لیزین و آرژنین انجام دادند و نشان دادند که این CQDها به طور موثر رشد سلول‌های HUVECs (سلول‌های اندوتلیال ورید ناف انسان) را با نرخ بقای بالا تقویت می‌کنند [۴۲]. ابوالقاسم زاده و همکاران در سال ۲۰۲۱ تأثیر نانو کامپوزیت CQD/Si NP/SF را بر مهاجرت سلولی و ترمیم زخم بررسی کردند. آن‌ها با استفاده از سنجش زخم *In vitro* نشان دادند که این نانو کامپوزیت توانایی قابل توجهی در تسریع

بهبود زخم دارد. همچنین در مدل حیوانی، نانوفیبر PVA-CQD/Si NP/SF موجب تسریع بازسازی فولیکول‌های پوست و مو شد [۴۳]. لو و همکاران در سال ۲۰۲۴ در مطالعات *In vivo* نشان دادند که CQDها/هیدروژل دارای اثرات ضد MRSA، ضد التهاب و تقویت‌کننده رگ‌زایی است. این ویژگی‌ها موجب افزایش بهبود زخم، بازسازی اپیتلیال و تغییر شکل کلاژن می‌شوند. بر اساس این نتایج، فلانی و همکاران پیشنهاد کردند که CQDها/هیدروژل کاندیدای مناسبی برای درمان زخم‌های پوستی آلوده به MRSA می‌باشد [۴۴]. بر اساس داده‌های به‌دست‌آمده، نانوذرات CQD سنتز شده با کربنات آمونیوم و سیترات سدیم تا غلظت ۳۰۰ $\mu\text{g/ml}$ هیچ‌گونه سمیت قابل توجهی نشان ندادند و حتی در غلظت ۱۰۰۰ $\mu\text{g/ml}$ نیز بیش از ۸۰٪ سلول‌ها زنده ماندند [۴۵]. این نتایج به وضوح نشان می‌دهد که نانوذرات فاقد سمیت بوده و از زیست‌سازگاری بالایی برخوردار هستند.

اخیرا برای مدیریت روند درمان، طیف وسیعی از راه‌حل‌ها مانند داربست‌ها به‌عنوان یک درمان جایگزین زخم، توسط مهندسی بافت پیشنهاد شده است. ساختارهای سه‌بعدی داربست‌ها تشکیل بافت را تسریع کرده و همچنین از زخم در برابر آلودگی‌ها محافظت می‌کنند [۴۶]. یک رویکرد رایج برای ارائه سیستم‌های عملکردی با رهش کنترل‌شده، ادغام نانوساختارها در این الیاف نانو/میکرو است [۴۷]. PCL، PLGA، پلی (۳-هیدروکسی بوتیرات-کو-۳-هیدروکسی والرات) (PHBV)، پلی (اتراورتان اوره) (PEUU) و پلی (گلیسرول سبکات) (PGS)، نمونه‌هایی از پلیمرهای مصنوعی هستند که برای بازسازی پوست آسیب دیده استفاده شده‌اند. داربست الکتروریسی شده PCL/ZnO-NPs توسط آگوستین و همکاران در سال ۲۰۱۴ ساخته شد و نتایج امیدوارکننده‌ای را برای بازسازی عروقی در بهبود زخم نشان داد [۴۸]. همچنین در سال ۲۰۲۰ نشان

پوستی یا بافت نرم را ندارند. بنابراین، داده‌های *In vitro* تنها به‌عنوان شواهد اولیه در نظر گرفته شده و ارزش اصلی مطالعه بر نتایج *In vivo* مدل زخم تمام ضخامت رت استوار است.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که نانو کامپوزیت‌های CQD-Ag با پوشش موفق سطح نانوذرات و غلظت $6/25 \mu\text{g/mL}$ ، توانایی قابل توجهی در تحریک تکثیر و مهاجرت سلول‌های PC12 و پرکردن فضای خالی بین سلول‌ها دارند. ادغام این نانو کامپوزیت‌ها در داربست‌های PCL، علاوه بر تثبیت موفقیت‌آمیز نانو کامپوزیت‌ها، بهبود قابل توجهی در فرایند ترمیم زخم در مدل موش صحرایی ایجاد می‌کند. بنابراین، این سیستم ترکیبی از نانو کامپوزیت و داربست PCL پتانسیل بالایی برای کاربردهای درمانی در ترمیم بافت دارد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از معاونت پژوهشی و تحصیلات تکمیلی دانشگاه محقق اردبیلی به دلیل حمایت مالی و همچنین از تمام کسانی که در اجرای این تحقیق یاری رساندند، کمال تقدیر و تشکر را دارند.

داده شده است که غشای نانو کامپوزیت PCL/CeO₂-NP از طریق پایداری HIF-1 α و افزایش بیان VEGF باعث ترویج رگ‌زایی به‌دنبال کاشت زیرجلدی در موش صحرایی شده است [۴۹]. بر اساس مطالعات پیشین، تخریب‌پذیری داربست‌های پلیمری مبتنی بر PCL به طور قابل توجهی تحت تأثیر ترکیب با نانوذرات کوانتومی قرار می‌گیرد. به عنوان نمونه، گزارش شده است که کمترین میزان تخریب‌پذیری مربوط به داربست PCL خالص (۲۵/۱۵٪) به دلیل خاصیت آبگریزی بالای این پلیمر بوده، در حالی که بیشترین میزان تخریب‌پذیری در داربست‌های PCL+CQD (۸۴/۶۹٪) مشاهده شده است که این امر ناشی از آبدوستی قوی CQD ها می‌باشد [۵۰]. این یافته‌ها می‌تواند به صورت غیرمستقیم نشان دهد که حضور CQD-Ag در داربست‌های حاضر نیز احتمالاً موجب بهبود تخریب‌پذیری و فراهم‌سازی محیط مناسب‌تر برای بازسازی بافت خواهد شد.

محدودیت‌های مطالعه

در این مطالعه از رده‌ی سلولی PC12 صرفاً برای ارزیابی مقدماتی پدیده‌ی مهاجرت سلولی استفاده شد. با توجه به ماهیت نوروئی این رده‌ی سلولی، نتایج به‌دست‌آمده قابلیت تعمیم مستقیم به سلول‌های

References

- 1- Karahaliloglu Z, Kilicay E, Denkbaz EB. Antibacterial chitosan/silk sericin 3D porous scaffolds as a wound dressing material. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2017; 45(6):1172–85.
- 2- Radhakumary C, Antonty M, Sreenivasan K. Drug loaded thermoresponsive and cytocompatible chitosan-based hydrogel as a potential wound dressing. *Carbohydr Polym*. 2011; 83(2):705–13.
- 3- Talikowska M, Fu X, Lisak G. Application of conducting polymers to wound care and skin tissue engineering: a review. *Biosens Bioelectron*. 2019; 135:50–63.
- 4- Cipitria A, Skelton A, Dargaville TR, Dalton PD, Hutmacher DW. Design, fabrication and characterization of PCL electrospun scaffolds—a review. *J Mater Chem*. 2011; 21(26):9419–53.
- 5- Zhang Y, Ouyang H, Lim CT, Ramakrishna S, Huang ZM. Electrospinning of gelatin fibers and gelatin/PCL composite fibrous scaffolds. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2005; 72(1):156–65.
- 6- Bui VKH, Park D, Lee YC. Chitosan combined with ZnO, TiO₂ and Ag nanoparticles for antimicrobial wound healing applications: a mini review of the research trends. *Polymers (Basel)*. 2017; 9(1):21.
- 7- Kang K, Lim DH, Choi IH, Kang T, Lee K, Moon EY, et al. Vascular tube formation and angiogenesis induced by polyvinylpyrrolidone-coated silver nanoparticles. *Toxicol Lett*. 2011; 205(3):227–34.

- 8- Yahya MA, Al-Nefei FA, Bawazir EA. Therapeutic potential applications of silver nanoparticles synthesized from *Cucurbita maxima* for wound healing in diabetic male albino rats. *Afr J Biomed Res.* 2024; 27(3):543–59.
- 9- Hartmann CA, Rode H, Kramer B. Acticoat™ stimulates inflammation, but does not delay healing, in acute full-thickness excisional wounds. *Int Wound J.* 2016; 13(6):1344–48.
- 10- Składanowski M, Golinska P, Rudnicka K, Dahm H, Rai M. Evaluation of cytotoxicity, immune compatibility and antibacterial activity of biogenic silver nanoparticles. *Med Microbiol Immunol.* 2016; 205(6):603–13.
- 11- Shereema RM, Sruthi TV, Kumar VS, Rao TP, Shankar SS. Angiogenic profiling of synthesized carbon quantum dots. *Biochemistry.* 2015; 54(41):6352–56.
- 12- Devi P, Saini S, Kim KH. The advanced role of carbon quantum dots in nanomedical applications. *Biosens Bioelectron.* 2019; 141:111158.
- 13- Ren X, Liang W, Wang P, Bunker CE, Coleman M, Teisl LR, et al. A new approach in functionalization of carbon nanoparticles for optoelectronically relevant carbon dots and beyond. *Carbon.* 2019; 141:553–60.
- 14- Dang DK, Sundaram C, Ngo YL, Chung JS, Kim EJ, Hur SH. One pot solid-state synthesis of highly fluorescent N and S co-doped carbon dots and its use as fluorescent probe for Ag^+ detection in aqueous solution. *Sens Actuators B Chem.* 2018; 255:3284–91.
- 15- Bae YH, Park K. Targeted drug delivery to tumors: myths, reality and possibility. *Adv Drug Deliv Rev.* 2011; 63(3):198–205.
- 16- De B, Karak N. A green and facile approach for the synthesis of water soluble fluorescent carbon dots from banana juice. *RSC Adv.* 2013; 3(22):8286–90.
- 17- Kazeminava F, Javanbakht S, Nouri M, Gholizadeh P, Nezhad-Mokhtari P, Ganbarov K, et al. Gentamicin-loaded chitosan/folic acid-based carbon quantum dots nanocomposite hydrogel films as potential antimicrobial wound dressing. *J Biol Eng.* 2022; 16(1):36.
- 18- Abed EM, Yazdian F, Sepahi AA, Rasekh B. Synthesis and evaluation of PCL/chitosan/CQD-Fe magnetic nanocomposite for wound healing: emphasis on gene expression. *Eng Life Sci.* 2025; 25(1):e202400038.
- 19- Saikia M, Das T, Saikia BK. A novel rapid synthesis of highly stable silver nanoparticle/carbon quantum dot nanocomposites derived from low-grade coal feedstock. *New J Chem.* 2022; 46(1):309–21.
- 20- Yang H, Long Y, Li H, Pan S, Liu H, Yang J, et al. Carbon dots synthesized by hydrothermal process via sodium citrate and NH_4HCO_3 for sensitive detection of temperature and sunset yellow. *J Colloid Interface Sci.* 2018; 516:192–201.
- 21- Kaur R, Singh J, Kathuria D, Matharu AS. Waste biomass-derived CQDs and Ag-CQDs as a sensing platform for Hg^{2+} ions. *Sustain Chem Pharm.* 2022; 29:100813.
- 22- Zhang B, Zhang H, Hu Y, Tian L, Cheng H, Wang Y, et al. Decellularized umbilical cord wrapped with conductive hydrogel for peripheral nerve regeneration. *Aggregate.* 2024;e674.
- 23- Yang X, Lin G, Chen Y, Lei X, Ou Y, Yan Y, et al. Chlorquinaldol alleviates lung fibrosis in mice by inhibiting fibroblast activation through targeting methionine synthase reductase. *ACS Cent Sci.* 2024; 10(9):1789–1802.
- 24- Zhang Y, Ullah I, Zhang W, Ou H, Domingos M, Gloria A, et al. Preparation of electrospun nanofibrous polycaprolactone scaffolds using nontoxic ethylene carbonate and glacial acetic acid solvent system. *J Appl Polym Sci.* 2020; 137(8):48387.
- 25- Lu YY, Li NL, Jia LP, Ma RN, Jia WL, Tao XQ, et al. The synthesis of Ag@CQDs composite and its electrochemiluminescence application for the highly selective and sensitive detection of chloride. *J Electroanal Chem.* 2016; 781:114–19.
- 26- Jin JC, Xu ZQ, Zou HF, Zhou ZQ, Yang QQ, Wang BB, et al. Carbon dots reduced and stabilized silver nanoclusters: synthesis and formation mechanisms. *RSC Adv.* 2016; 6(80):76989–95.
- 27- Alhokbany N, Althagafi H, Ahmed J, Alshehri SM. Synthesis and characterization of carbon dots nanoparticles for detection of ascorbic acid. *Mater Lett.* 2023; 351:134992.

- 28- Liu T, Dong JX, Liu SG, Li N, Lin SM, Fan YZ, et al. Carbon quantum dots prepared with polyethyleneimine as both reducing agent and stabilizer for synthesis of Ag/CQDs composite for Hg²⁺ ions detection. *J Hazard Mater*. 2017; 322:430–36.
- 29- Shabbir H, Csapó E, Wojnicki M. Carbon quantum dots: the role of surface functional groups and proposed mechanisms for metal ion sensing. *Inorganics*. 2023; 11(6):262.
- 30- Zhang Y, Goncalves H, da Silva JC, Geddes CD. Metal-enhanced photoluminescence from carbon nanodots. *Chem Commun (Camb)*. 2011; 47(18):5313–15.
- 31- Li C, Zhu Y, Zhang X, Yang X, Li C. Metal-enhanced fluorescence of carbon dots adsorbed Ag@SiO₂ core-shell nanoparticles. *RSC Adv*. 2012; 2(5):1765–68.
- 32- Elzein T, Nasser-Eddine M, Delaite C, Bistac S, Dumas P. FTIR study of polycaprolactone chain organization at interfaces. *J Colloid Interface Sci*. 2004; 273(2):381–87.
- 33- Chiono V, Vozzi G, D'Acunto M, Brinzi S, Domenici C, Vozzi F, et al. Characterisation of blends between poly(ε-caprolactone) and polysaccharides for tissue engineering applications. *Mater Sci Eng C*. 2009; 29(7):2174–87.
- 34- Can-Herrera LA, Oliva AI, Dzul-Cervantes MA, Pacheco-Salazar OF, Cervantes-Uc JM. Morphological and mechanical properties of electrospun polycaprolactone scaffolds: effect of applied voltage. *Polymers (Basel)*. 2021; 13(4):662.
- 35- Farghaly Aly U, Abou-Taleb HA, Abdellatif AA, Sameh Tolba N. Formulation and evaluation of simvastatin polymeric nanoparticles loaded in hydrogel for optimum wound healing purpose. *Drug Des Devel Ther*. 2019; 13:1567–80.
- 36- Bahrami B, Hojjat-Farsangi M, Mohammadi H, Anvari E, Ghalamfarsa G, Yousefi M, et al. Nanoparticles and targeted drug delivery in cancer therapy. *Immunol Lett*. 2017; 190:64–83.
- 37- Bhagavathy S, Kancharla S. Wound healing and angiogenesis of silver nanoparticle from *Azadirachta indica* in diabetes induced mice. *Int J Herb Med*. 2016; 4(5):24–29.
- 38- Matea CT, Mocan T, Tabaran F, Pop T, Mosteanu O, Puia C, et al. Quantum dots in imaging, drug delivery and sensor applications. *Int J Nanomedicine*. 2017; 12:5421–31.
- 39- Pirsaeheb M, Asadi A, Sillanpää M, Farhadian N. Application of carbon quantum dots to increase the activity of conventional photocatalysts: a systematic review. *J Mol Liq*. 2018; 271:857–71.
- 40- Ramezani M, Alibolandi M, Nejabat M, Charbgoos F, Taghdisi SM, Abnous K. Graphene-based hybrid nanomaterials for biomedical applications. *Biomed Appl Graphene 2D Nanomater*. 2019; 1:119–41.
- 41- Romoser AA, Chen PL, Berg JM, Seabury C, Ivanov I, Criscitiello MF, et al. Quantum dots trigger immunomodulation of the NFκB pathway in human skin cells. *Mol Immunol*. 2011; 48(12–13):1349–59.
- 42- Li P, Han F, Cao W, Zhang G, Li J, Zhou J, et al. Carbon quantum dots derived from lysine and arginine simultaneously scavenge bacteria and promote tissue repair. *Appl Mater Today*. 2020; 19:100601.
- 43- Abolghasemzade S, Pourmadadi M, Rashedi H, Yazdian F, Kianbakht S, Navaei-Nigjeh M. PVA-based nanofiber containing CQDs modified with silica NPs and silk fibroin accelerates wound healing in a rat model. *J Mater Chem B*. 2021; 9(3):658–76.
- 44- Lu S, Chen Z, Tu H, Liu H, Liu Y, Chen S, et al. Multifunctional carbon quantum dots decorated self-healing hydrogel for highly effective treatment of superbug infected wounds. *Chem Eng J*. 2024; 480:148218.
- 45- Bahramzadeh S, Zahri S, Latifi Navid, Eskandari H, Fahmi A. The effect of carbon quantum dots synthesized from ammonium carbonate and sodium citrate on the HUVEC cell line. *Proceedings of the 5th International Conference on Biology and Earth Sciences*. 2022 Dec. 310-317, Hamedan, Iran. Tehran: Civilica, 2022. (Full text in Persian)
- 46- Negut I, Dorcioman G, Grumezescu V. Scaffolds for wound healing applications. *Polymers (Basel)*. 2020; 12(9):2010.
- 47- Nosrati H, Aramideh Khoy R, Nosrati A, Khodaei M, Banitalebi-Dehkordi M, Ashrafi-Dehkordi K, et al. Nanocomposite scaffolds for accelerating chronic wound healing by enhancing angiogenesis. *J Nanobiotechnology*. 2021; 19(1):1–21.

- 48- Augustine R, Dominic EA, Reju I, Kaimal B, Kalarikkal N, Thomas S. Electrospun polycaprolactone membranes incorporated with ZnO nanoparticles as skin substitutes with enhanced fibroblast proliferation and wound healing. *RSC Adv.* 2014; 4(47):24777–85.
- 49- Hao D, Zhang G, Gong Y, Ma Z. Development and biological evaluation of cerium oxide loaded polycaprolactone dressing on cutaneous wound healing in nursing care. *Mater Lett.* 2020; 265:127401.
- 50- Hasanpour F, Zahri S, Abdolmaleki A, Asadi A. Activation of the TrkA/Ras-MAPK/ERK signaling pathway via carbon quantum dot mimetics for enhanced peripheral nerve regeneration. *Neurochem Res.* 2025; 50(4):1–22.