

# 量子点给药载体研究进展

杨婵嫵 熊焕明 \* \* 余绍宁 \* \*

(复旦大学化学系 上海 200433)

**摘要** 量子点因其优良的发光性质,易于修饰的表面结构,在化学、医学和材料等研究领域显示了极其广阔的应用前景,受到科研工作者越来越多的关注。本文介绍了量子点的独特光学性质、制备方法、水溶性修饰和量子点与生物分子的偶联,重点讨论了量子点作为给药载体和给药载体标记物,以及以量子点为平台建立的多功能纳米给药体系的近年研究进展,阐述了当前研究中的主要发展方向和仍需解决的问题。

**关键词** 半导体量子点 合成 修饰 药物载体 荧光标记

中图分类号: R914; O611; O614; TB321 文献标识码: A 文章编号: 1005-281X(2012)11-2234-13

## Quantum Dots-based Drug Delivery System

Yang Huayan Xiong Huanming \* \* Yu Shaoning \* \*

(Department of Chemistry, Fudan University, Shanghai 200433, China)

**Abstract** Fluorescent semiconductor quantum dots have shown great potential applications in analytical chemistry, biochemistry and biomedicine. The unique optical properties and various surface structures of QDs have received more and more intensive attention. Here, we present a review of current development in QDs, including their synthetic method, surface modification and bioconjugation, especially their applications in drug delivery.

**Key words** semiconductor quantum dots; synthesis; modification; drug delivery system; fluorescent label

## Contents

- 1 Introduction
- 2 Features and syntheses of QDs
  - 2.1 Optical properties
  - 2.2 Synthesis
  - 2.3 Surface modification
  - 2.4 Bioconjugation
- 3 Applications in drug delivery system
  - 3.1 QDs drug carries
  - 3.2 QD-labeled drug carriers
- 4 Conclusion and outlook

## 1 引言

量子点(quantum dots, QDs)是一类尺寸小于或接近波尔半径,表现出量子效应的半导体纳米晶。它可以由一种半导体材料组成,如由Ⅱ-VI族元素组成的CdSe、CdS、ZnSe等,Ⅲ-V族元素组成的InP、GaAs等,Ⅳ-VI族元素组成的PbSe、PbS等,也可以是由两种或两种以上半导体材料组成的合金,如 $Zn_x Cd_{1-x} Se$ ,或核壳结构如 $Au@ CdSe$ , $FePt@ CdSe$ , $CdTe@ CdS@ ZnS$ ,或异质结结构如 $Au-CdSe@ CdS$ 或掺杂QDs如 $Mn: ZnS$  QDs, $Cu: ZnCdS$  QDs等<sup>[1-11]</sup>。当半导体纳米晶粒径小于或等于其波尔激子半径时,电子和空穴被量子限域,连续能带变成离散能级,将引起量子尺寸效应、量子限域效应和量

收稿: 2012年3月, 收修改稿: 2012年5月

\* 国家自然科学基金项目(No. 21275032, 30970631)、上海市重点学科建设项目(No. B109)和教育部新世纪优秀人才支持计划 NCET-11-0115 资助

\* \* Corresponding author e-mail: yushaoning@fudan.edu.cn; hmxiang@fudan.edu.cn

子隧道效应，并表现出许多不同于宏观材料的物理化学性质<sup>[12, 13]</sup>。QDs 独特的光学性质，丰富的表面状态，多样化的表面结构，使其在药物筛选、基因转染、疾病诊断、药物输送、检测成像、疾病示踪等方面发挥着越来越重要的作用，并有望推动疾病的诊断和治疗取得革命性的进步<sup>[14–16]</sup>。本文简要介绍了 QDs 的光学性质，合成方法，表面修饰及与生物分子的偶联，重点讨论了 QDs 作为给药载体和给药载体标记物以及以 QDs 为平台建立的多功能纳米给药体系的近年研究进展。

## 2 QDs 的特性、合成、表面修饰与设计

### 2.1 QDs 的光学特性

20 世纪 80 年代，贝尔实验室 Brus 等首次报道了硫化物胶体纳米粒子，并且发现纳米粒子的能级结构与其尺寸相关<sup>[17]</sup>。对于同一种物质，通过改变它的尺寸大小即可调节其能带宽度，从而展现出不同的颜色，这种量子尺寸效应的发现掀起了纳米材料的研究热潮<sup>[17–22]</sup>。当半导体材料的尺寸从体相逐渐减小至一定临界尺寸（通常只要等于或小于其体相的激子波尔半径）以后，其载流子（电子，空穴）的运动将处于强受限的状态（类似在箱中运动的粒子），载流子动能增加，有效带隙增大，能带从体相的连续结构变成类似于分子的准分裂能级（如图 1 所示），这便是量子限域效应<sup>[19, 23–26]</sup>。由于量子限域效应，电子与空穴更接近彼此，从而使激子结合能增强，而激子的结合能决定了物质发光波长。半导体纳米材料的体积大小严格控制着电子准分裂能级间的距离和动能增加的多少，晶粒越小，能级间距越大，动能增加得越多，其光吸收和光发射能量也就越高<sup>[19, 27]</sup>。同时，随着粒径的不断减小，粒子的比表面积不断增加，表面的原子数目与粒子内部的原子数目之间的比值呈几何级数增加，纳米粒子表面的物理化学性能发生巨大变化。与块状半导体相比，由于表面原子数目的剧增，原子配位数严重不足，导致 QDs 表面存在大量的电子陷阱，这些电子陷阱对 QDs 的发光特性起着关键性作用<sup>[23, 28, 29]</sup>。

与传统的有机荧光染料或镧系配合物相比，荧光 QDs 具有以下光学特性<sup>[30]</sup>：(1) QDs 发射光谱带较窄，且对称性好，而吸收光谱带宽。Nie 等<sup>[31]</sup> 在 2001 年报道了 CdSe@ZnS QDs 可被同一激发波长激发出不同颜色的光，这种 QDs 荧光编码技术引起了 QDs 在生物分析、免疫分析、药物筛选和医学成像等方面的研究热潮<sup>[32–34]</sup>。(2) 吸收和发射光谱

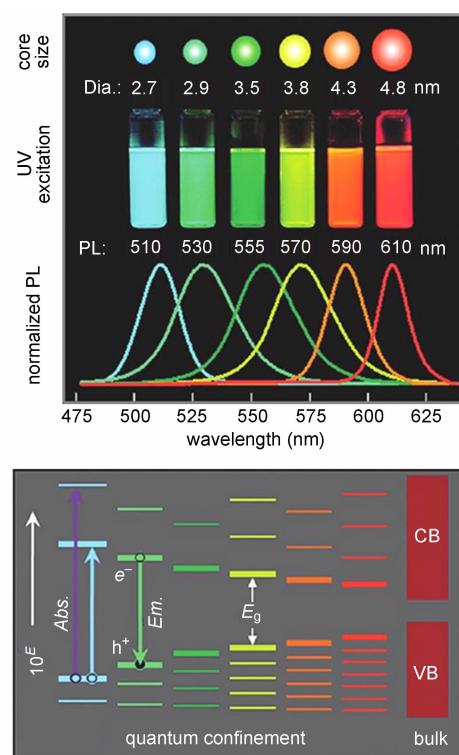


图 1 不同尺寸 CdSe/ZnS QDs 的光致发光示意图（上图）；随着纳米尺寸增大，QDs 能带结构变化示意图， $E_g$  指带隙能量（下图）<sup>[28]</sup>

**Fig. 1** Cartoon, photograph, and PL spectra illustrating progressive color changes of CdSe/ZnS with increasing nanocrystal size (top); Qualitative changes in QD energy levels with increasing nanocrystal size. Band gap energies,  $E_g$ , were estimated from PL spectra (bottom).<sup>[28]</sup>

位置可通过控制 QDs 的粒径大小和化学成分来调节。QDs 的发射和吸收光谱几乎可以涵盖从紫外到红外的整个光谱区间。Michalet 等<sup>[35]</sup> 列出了 QDs 不同尺寸的发光响应区间（如图 2 所示）。(3) QDs 具有良好的光化学稳定性，可以耐受更强的激发光和更长的光发射周期。Wu 等<sup>[36]</sup> 使用直径 7.4–10 nm 的 QDs 和有机荧光染料 Alexa 488 标记细胞，比较 QDs 和 Alexa 488 的光稳定性。实验表明，QDs 的抗光漂白作用明显优于有机染料 Alexa 488（如图 3 所示）。(4) QDs 的荧光寿命长，量子产率高。这使 QDs 荧光信号具有更好的灵敏度，且在生物体系中更容易与生物体自发荧光信号区别。自 1998 年 Alivisatos<sup>[37]</sup> 和聂书明<sup>[38]</sup> 等提出了将 QDs 作为荧光标签应用到生物体系中后，QDs 荧光技术成为生物科学的一种重要手段，并在分子检测、细胞标记和活体成像中发挥着越来越重要的作用。

值得一提的是近红外（near-infrared region，

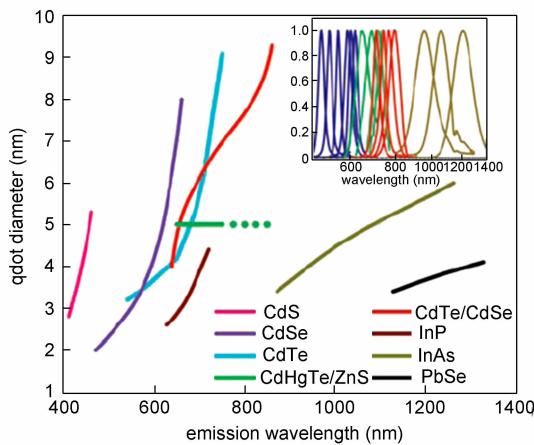


图 2 不同 QDs 的尺寸与发射峰值, 曲线表示发射峰随 QDs 半径的变化趋势。发射波长从 400—1 350 nm, 尺寸分布从 2—9.5 nm<sup>[35]</sup>

**Fig. 2** Emission maxima and sizes of quantum dots of different composition. The curves represent experimental data from the literature on the dependence of peak emission wavelength on QD diameter. The range of emission wavelength is 400 to 1 350 nm, with size varying from 2 to 9.5 nm.<sup>[35]</sup>

NIR) QDs 用于活体成像十分理想<sup>[39, 40]</sup>。一方面, 在该波长范围内组织自发光信号低, 且组织光散射和吸收也很低, 能够得到较大组织穿透深度的光学信号, 且由于近红外发光为非电离辐射, 故对生物组织的伤害较小; 另一方面, 近红外成像技术具有较高的分辨率和灵敏度。因此, 近年来近红外发光 QDs 的合成和应用受到越来越多的关注, 例如, CdTe/ZnS<sup>[41]</sup>, CdTe/CdSe<sup>[42]</sup>, InAs/InP/ZnSe<sup>[9]</sup> 和 CuInSe<sub>2</sub><sup>[43]</sup>。2009 年, 王强斌等<sup>[44]</sup>首次报道了约 10 nm 的 Ag<sub>2</sub>S QDs 在近红外区 658 nm/785 nm 波长激发, 在 1 058 nm 处有发射。由于 Ag<sub>2</sub>S QDs 毒性小, 其在生物活体成像方面具有较好的应用前景<sup>[45]</sup>。最近, 王强斌等<sup>[46]</sup>将发射光谱在近红外 II 区 (1 000 nm—1 400 nm) 的 Ag<sub>2</sub>S QDs 用于细胞成像, 研究发现, 偶联不同靶向分子的 Ag<sub>2</sub>S QDs 可选择性地进入不同细胞系, 并进行细胞成像, 并且具有良好的生物相容性, 对于细胞增殖、凋亡、活氧自由基的产生及 DNA 损伤等方面的影响非常小。

除了优异的光学性质, QDs 还可以参与电荷转移 (charge transfer, CT) 和荧光共振能量转移 (fluorescence resonance energy transfer, FRET)。QDs 与生物大分子结合时, 可形成能量供体-受体对, 从而形成能量共振转移体系。So 等<sup>[47]</sup>将发近红外光的 QDs 与生物体内发光基因 Luc8 共价连接, Luc8

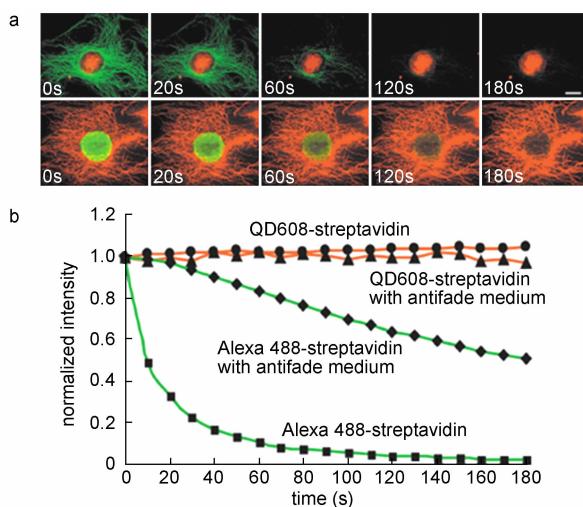


图 3 QDs 和 Alexa 488 的光稳定性比较。(a) 上列: QDs (红色) 和 Alexa 488(绿色) 分别标记细胞核抗原和微管蛋白; 下列: QDs(红色) 和 Alexa 488(绿色) 分别标记细胞核微管蛋白和抗原。图片为时间在 0, 20, 60, 120, 和 180 s 的共聚焦显微镜照片, Alexa 488 荧光信号在 2 min 内已消失, QD 荧光信号在 3 min 时仍保持。(b) 荧光强度随时间变化的定量分析<sup>[36]</sup>

**Fig. 3** Photostability comparison between QDs and Alexa 488. (a) top row: Nuclear antigens were labeled with QD 630-streptavidin (red), and microtubules were labeled with Alexa 488 conjugated to anti-mouse IgG (green) simultaneously in a 3T3 cell. bottom row: Microtubules were labeled with QD 630-streptavidin (red), and nuclear antigens were stained green with Alexa 488 conjugated to anti-human IgG. Images at 0, 20, 60, 120, and 180 s are shown. Whereas labeling signals of Alexa 488 faded quickly and became undetectable within 2 min, the signals of QD 630 showed no obvious change for the entire 3 min illumination period. (b) Quantitative analysis of changes in intensities of QD 608-streptavidin (stained microtubules) and Alexa 488-streptavidin (stained nuclear antigens).<sup>[36]</sup>

基因表达并发光后通过自身发光引起近红外光的 QDs 发射, 这为构建以 FRET 为基础的传感器、生物芯片以及纳米分析器件提供了有力参考。同时, QDs 可作为载体, 键合生物探针分子、药物分子或基因。最近, 越来越多的研究致力于以 QDs 为基础的多功能纳米技术平台, 有望推动生物科技和医药科技的革命性变化。

## 2.2 合成方法

由于纳米晶的性能与其尺寸和形状紧密相关, 为了获得良好的物理化学性质, 需要合成尺寸分布窄, 形状统一的纳米晶。经过科研人员的不断努力,

QDs 合成方法取得了很多突破性的进展<sup>[48–51]</sup>。诸多文献对其合成方法进行了综述<sup>[52–56]</sup>。由于作为生物应用的 QDs 几乎全部都是胶体 QDs, 本文仅对胶体半导体纳米材料的合成做一简单介绍。

对于胶体 QDs 的合成研究始于 20 世纪 80 年代<sup>[17, 18, 57]</sup>。1993 年, Bawendi 等<sup>[49]</sup>首次采用 Cd (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 和三辛基硒膦 (TOPSe) 在三辛基氧膦 (TOPO) 中加热的方法得到 CdSe QDs, 这是 QDs 合成方法的一次重大突破。随后, TOP 法被广泛应用于纳米硫化物 QDs 的合成中。由于配体分子的使用, 合成所得的纳米晶具有一个疏水的表面, 因此可以很好地分散在非极性有机溶剂之中。采用较高温度的溶剂/配体混合溶液和较低浓度的前驱体 (CdO 或 CdNO<sub>3</sub>), 可得到高质量且粒径可调的 QDs<sup>[58]</sup>。通过热注射前驱体的方法, 可以得到量子尺寸小于 20 nm 的 QDs, 进一步通过改变化学组分, 得到 QDs 的发射光谱涵盖从紫外到可见到近红外的区域<sup>[59]</sup>。

核壳结构 QDs 由于其优异的光学性质和稳定性, 受到了越来越多的关注<sup>[60]</sup>。核壳结构 QDs 也可通过 TOP 方法得到。Alivisatos 课题组<sup>[61]</sup>采用 TOPO-包裹的 CdSe 纳米晶, 然后利用二甲基镉和 (TMS)<sub>2</sub>S 在嘧啶中 100℃ 加热形成 CdS 外壳。Bawendi 课题组<sup>[62]</sup>利用三甲基镉和三甲基硅烷硒化物, 二乙基锌和 TOPSe 在 TOP 中用热注射方法合成了 CdTe@ CdSe 和 CdSe@ ZnTe, 合成的纳米结构光致发光从红外移至近红外区, 且激发弛豫时间较长。

掺杂 QDs 不仅具有一般 QDs 的光学性质, 并且其较大的斯托克斯位移解决了普通量子点自猝灭的问题。这种较宽的斯托克斯位移是由于在类似原子发射的状态下, 母体量子点的吸收带隙相比掺杂物的发射带隙较窄所致。1994 年, Bhargava 等<sup>[63]</sup>首次报道了尺寸为 3.5—7.5 nm, 量子产率为 18% 的 Mn : ZnS QDs 以来, 科研工作者合成和研究了多种掺杂式 QDs<sup>[64]</sup>, 如 Mn : ZnSe QDs<sup>[65, 66]</sup> 等。研究发现, 掺杂 QDs 不仅可以增加 QDs 的量子产率及稳定性等性质, 还可以通过改变掺杂离子和条件, 改变 QDs 的发光窗口。彭笑刚等<sup>[66]</sup>采用晶核掺杂的方式得到了 Mn : ZnSe QDs, 量子产率达 50%, 且发光窗口在 565—610 nm 可调。之后, 彭笑刚等<sup>[67]</sup>合成了 Cu : InP@ ZnSe<sup>[67]</sup>, 且通过改变 InP 尺寸, 其发光窗口在近红外区 630—1 100 nm 可调。这为优异光学性能的 QDs 合成提供了有力的参考。

### 2.3 QDs 亲水性修饰

目前制备 QDs 的方法多数都是在疏水环境中

进行, 所得 QDs 的疏水表面限制了其在生物环境中的应用。因此需要对 QDs 的表面进行修饰使其溶于水。目前报道的水溶性修饰方法主要采用配体交换方法, 如使用两亲性分子对 QDs 表面的疏水活性剂分子进行取代交换。由于 QDs 表面元素如 Zn、Cd 等与巯基之间强的络合作用, 故常采用一端含有巯基官能团的双亲配体<sup>[38, 68]</sup>。另一种方法是使用硅烷化巯基分子取代 QDs 表面的 TOPO 分子, 在 QDs 表面形成亲水性的硅壳而使其具有水溶性<sup>[37]</sup>。二氧化硅具有化学和光化学惰性、光学透明性, 与一般有机配体形成的保护层相比具有更加致密的特性<sup>[69]</sup>。但硅壳层的形成往往会大大增加 QDs 的尺寸。Talapin 等报道的采用无机硫属配合物如 SnS<sub>4</sub><sup>4-</sup>, Sn<sub>2</sub>S<sub>6</sub><sup>4-</sup>, SnTe<sub>4</sub><sup>4-</sup>, AsS<sub>3</sub><sup>3-</sup>, MoS<sub>4</sub><sup>2-</sup> 等来交换纳米粒子表面的有机配体, 可以将 NPs 稳定在极性溶剂(如肼、DMSO、乙醇胺、水等)中<sup>[70, 71]</sup>。除了配体交换, 还可以采用相转移方法, 两亲性分子的疏水基团将与 TOPO 紧密结合包裹 QDs, 其亲水端外露而使 QDs 具有水溶性。Dubertret 等<sup>[72]</sup>将 CdSe/ZnS QDs 包覆在由聚乙二醇-磷脂酰乙醇胺 (PEG-PE) 和磷脂酰胆碱形成的嵌段共聚物胶囊中, 并在胶囊表面引入伯胺, 共价连接到氨基修饰的 DNA 上, 作为特异性的 DNA 杂交探针, 用于生物活体成像。

但是, 在采用 QDs 水溶性修饰时也存在着配体交换不完全、QDs 荧光减弱或猝灭、QDs 尺寸大大增加等弊端。因此, 直接在水相中合成 QDs 的方法具有优越的生物学应用前景。1999 年, Rogach 等<sup>[73]</sup>利用巯基与 QDs 的特异性结合, 分别以巯基甘油和巯基乙酸为保护剂, NaHTe (或 NaHSe) 和 Cd (ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> · 6H<sub>2</sub>O 为反应物, 加热回流 48 h, 得到了量子产率较高的 QDs, 这是目前在水相合成 QDs 较为成功的例子。最近发展的水热方法也可用于合成水溶性 QDs。虽然水热法得到的 QDs 容易团聚且尺寸分布不均匀, 但通过调控合适的实验条件和方法, 也可以得到品质较好的 QDs<sup>[74]</sup>。本课题组采用溶胶-凝胶的方法, 通过水透析制备了能够在水溶液中稳定存在和发光的 ZnO QDs<sup>[75]</sup>。张皓等<sup>[76]</sup>通过逐步滴加水, CdCl<sub>2</sub>, 巍基配体, Na<sub>2</sub>TeO<sub>3</sub>, NaBH<sub>4</sub> 和 N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>, 在水相中得到了不同发光波长的 CdTe QDs。

为了结合油相合成均一性和水相合成水溶性的优点, 1994 年, Brust 等<sup>[77]</sup>提出了使用两种或两种以上互不相溶溶剂水油界面的合成方法。随后, 安立佳研究组设计水/甲苯的两相体系, 将反应限制于水/甲苯界面处, 成功地合成了 CdS、CdSe 等纳米

晶<sup>[78–80]</sup>。李亚栋课题组则提出了液相-固相-溶液(liquid-solid-solution, LSS)相转移与分离的界面反应机制,并用以合成 PbS、MnS、CdS、ZnS、Ag<sub>2</sub>S、ZnSe、CdSe、PbSe 等多种半导体纳米晶<sup>[50]</sup>。这为水溶性 QDs 的合成提供了新的合成思路。

最近,一步法(one-pot)制备 QDs 由于兼具性能优异和产量较高的优点而显示出广阔的应用前景<sup>[50, 80–82]</sup>。王强斌等<sup>[81]</sup>在合成 CdSe@ZnS 过程中,直接在其表面引入巯基化 DNA 寡核苷酸,合成条件温和,避免了冗杂的后处理过程,且量子产率明显高于配体交换处理的 QDs。这一方法对于致力于生物标记应用的 QDs 合成具有重要的借鉴意义。最近,He 等<sup>[82]</sup>利用微波辅助的一步合成的方法得到了水溶性较好的 Si QDs,研究表明,此 QDs 具有较高的光和 pH 稳定性、生物相容性和较强的发光性质,为制备高质量和高产量的 Si QDs 提供了较好的合成思路。

#### 2.4 QDs 与生物分子的偶联

纳米药物及给药载体由于较小的尺寸在靶向肿瘤治疗方面受到了越来越多的关注。一般来讲,纳米粒子靶向肿瘤组织有两种策略:一是被动靶向作用,即利用了实体瘤组织的高通透性和滞留效应(简称 EPR 效应);二是主动靶向作用,即分子靶向策略,通过在纳米粒子表面键合特殊抗原或受体而达到靶向目的。QDs 不但具有一般纳米粒子的优势,而且在给药后可以对其在生物体的分布代谢进行实时监测,这为纳米药物和给药载体提供了方便有效的分析手段。为了达到 QDs 更有效地靶向治疗目标,一般情况下,水溶性 QDs 需要进一步与生物分子进行偶联。QDs 键合生物分子的方法主要通过金属亲和反应、共价连接和亲和素-生物素反应等。

##### 2.4.1 偶联技术

羧酸根与胺根的缩合反应,是 QDs 与生物分子共价偶联的主要策略。1998 年,聂书明等<sup>[38]</sup>将 QDs 表面修饰的羧基,用乙基二甲基胺丙基碳化二亚胺(EDC)和 N-羟基硫代琥珀酰亚胺(sulfo-NHS)活化后与转铁蛋白的氨基缩合。实验证明,偶联后的转铁蛋白没有改变其生物活性,并且 QDs 标记转铁蛋白可通过转铁蛋白受体介导的内吞作用进入 HeLa 细胞。Jin 等<sup>[83]</sup>利用谷胱甘肽修饰的 QDs 通过 EDC 活化,然后与 ProteinA(一种金色葡萄球菌细胞壁表皮蛋白)进行偶联(ProteinA-QDs),ProteinA 能特异性地与抗体 Fc 区结合。

表面修饰有氨基的 QDs 通过活化分子与生物分子巯基相连,也是 QDs 与生物分子常用偶联方法之一。4-(N-马来酰亚胺甲基)环己烷-1-羧酸琥珀酰亚胺酯(4-(N-Maleimidomethyl)cyclohexanecarboxylic acid N-hydroxysuccinimide ester, SMCC)由于其适合在比较温和的条件下反应,是常采用的活化分子。Diagaradjane 等<sup>[84]</sup>通过采用双官能团的 SMCC 与近红外 QDs 反应得到马来酰亚胺活化的 QDs,然后与巯基修饰的表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)进行偶联,通过体内外实验评估 QDs-EGF 体系对于生长因子受体过表达的肿瘤组织的靶向作用和药代动力学性质。Kikkeri 等<sup>[85]</sup>通过二硫辛酸和氨基化的 PEG 一端氨基连接(PEG-QDs),然后将 PEG 另一端氨基采用 3-马来酰亚胺基丙酸羟基琥珀酰亚胺酯活化,再与巯基修饰的甘露糖和氨基半乳糖分子键合。研究表明,此体系可以通过甘露糖受体和去唾液酸糖蛋白的内吞作用进入特定细胞。

生物素-亲和素免疫反应也是 QDs 进行生物偶联的重要策略<sup>[35, 86–89]</sup>。首先 QDs 分子与亲和素(或生物素)进行键合,抗体分子进行生物素化(或亲和素化),然后两者通过生物素-亲和素免疫反应相偶联<sup>[38, 90]</sup>。Bruchez 等<sup>[37]</sup>将生物素共价键合在 SiO<sub>2</sub> 包覆的不同粒径的 CdS/CdSe QDs 表面,通过生物素-链霉亲和素反应,用以标记纤维母细胞中的肌动蛋白丝。Wu 等<sup>[36]</sup>通过 QDs 亲和素化,免疫球蛋白生物素化后连接,他们用这种纳米级 QDs 颗粒标记固定细胞中的细胞表面、细胞骨架和细胞核蛋白,都获得了特异性的标记结果。Medintz 等<sup>[91]</sup>分别用表面硅烷化的 QDs 与链霉亲和素偶联,染料分子标记多肽与生物素键合,然后两者通过生物素-链霉亲和素免疫反应发生作用来构建 QD-多肽传感器,通过染料分子与 QDs 之间的荧光能量共振转移(FRET)来对相应的蛋白酶进行检测。

以上策略中 QDs 与生物分子是通过共价键合的方式进行的,操作相对比较繁琐。Bhang 等<sup>[92]</sup>通过静电作用将透明质酸和 QDs 进行偶联(HA-QDs),该操作简单,且偶联的生物分子可以可逆地结合在 QDs 表面。透明质酸(HA)为一种带负电的天然高分子,也是参与肿瘤发生、发展的一个重要分子。Bhang 等研究表明,通过静电偶联的 HA-QDs 对高表达透明质酸受体的 Hela 细胞具有靶向作用。将 HA-QDs 皮下注射至小鼠耳部,通过荧光成像可清楚地观察到小鼠耳部淋巴管。

### 2.4.2 偶联分子

QDs 偶联的生物分子一般包括蛋白质、多肽、抗体、DNA、核酸适配体等(如图 4 所示)。下面简单介绍几种重要的 QDs 偶联分子。

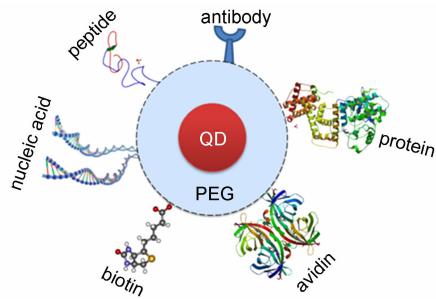


图 4 QDs 与不同生物分子(蛋白质、多肽、核酸、亲和素、生物素、抗体)偶联示意图

**Fig. 4** A representative QD decorated with multiple disparate biomolecules (e. g., nucleic acids, proteins, peptides) is depicted

RGD 是一类含有精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg-Gly-Asp)的短肽,是细胞外多种配体蛋白与受体整合素结合的位点。受体整合素是由两条跨膜蛋白组成的异源二聚体分子。目前证实整合素  $\alpha v \beta 3$  在正常血管内皮和上皮细胞很少表达,但在肿瘤细胞和肿瘤新生血管内皮细胞却过度表达<sup>[93]</sup>。Cai 等<sup>[94]</sup>采用氨基化 PEG 修饰的近红外 QDs 与 SMCC 耦合得到了表面为马来酰亚胺分子的 QDs,然后与 RGD 的巯基相连。通过对移植恶性胶质瘤细胞 U87MG 的小鼠活体成像表明,QDs-RGD 对肿瘤细胞具有靶向作用。最近,Choi 等<sup>[95]</sup>采用两种不同的 QDs,一种通过小分子配体 2-[((3-氨基-3-羧丙基)(羟基)氧膦基)-甲基]戊烷-1,5-二酸((2-[((3-amino-3-carboxypropyl)(hydroxy)phosphinyl)-methyl]pentane-1,5-dioic acid, GPI))的结合,靶向前列腺特殊膜抗原(PSMA)阳性的前列腺癌细胞,另一种通过键合小分子多肽 cRGD,靶向整合素  $\alpha v \beta 3$ -阳性 melanoma 细胞,体内外实验均表明修饰有靶向的功能化 QDs 对癌细胞具有靶向作用。重要的是,体内荧光图像显示,当复合物的水合粒子半径小于 5.5 nm 时,可以被肾脏清除。这一研究为临床 QDs 的设计和应用提供了重要的参考。

自 1986 年发现叶酸(folic acid, folate, FA)可以由受体介导的内吞途径进入细胞以来,人们开始对 FA 作为靶向基团进行深入研究。现已证实在肿瘤、关节炎部位有高表达的叶酸受体(folate receptor, FR),对 FA 及 FA-药物复合物具有高亲和力。

Bharali 等<sup>[32]</sup>用二环己基碳二亚胺(dicyclohexylcarbodiimide, DCC)将 InP@ZnS QDs 和叶酸偶联起来,研究发现,此体系在 FR 过量表达的 KB 细胞中累积,而在无 FR 的细胞系中不被吸收。Schroeder 等<sup>[96]</sup>用叶酸修饰的脂质体包裹 QDs 以及未修饰的脂质体包裹 QDs 对过量表达 FR 的小鼠和人肿瘤细胞进行标记,研究发现,只有叶酸修饰的脂质体包裹 QDs 才能被 FR 过量表达的肿瘤细胞吸收和内化。

核酸适配体(又称 aptamer)是一类经过人工进化筛选出的单链寡核苷酸片段,可特异性、高亲和力地识别靶分子。适配体-QDs 荧光探针作为药物用于癌细胞诊断和治疗是目前癌细胞靶向治疗的研究热点之一。Liu 等<sup>[97]</sup>利用亲和素-生物素作用,将不同发射波长的 QDs 与核酸适配体偶联后,可同时对腺苷酸和药物可卡因进行检测。Chen 等<sup>[98]</sup>将对糖蛋白有特异识别性的 GBI210 适配体通过酰胺键与 PEG 化的 QDs 偶联,并将其成功应用于表达糖蛋白的神经胶质瘤细胞的定位和成像。

## 3 QDs 作为给药载体的应用

人类疾病的治疗如癌症治疗,需要先利用诊断工具进行诊断,然后采取治疗措施。多功能的纳米技术平台有望集两者为一体,实现诊断成像和药物靶向同时进行。另外,QDs 荧光成像的方法灵敏度高,响应速度快,能够实时动态监测纳米药物在活体细胞或动物体内的行为,有助于直观、快速、准确地获取药物在生物体内的分布、转运、释放和药效机制等重要信息,为设计和开发临床新药提供新型的技术手段<sup>[99, 100]</sup>。

### 3.1 QDs 给药载体

由于 QDs 较大的比表面,且容易被多种配体修饰,水溶性 QDs 能够以静电结合或共价结合的方式与药物分子偶联,形成以 QDs 为载体的纳米药物复合物,进而实现药物分子在细胞或动物体内的荧光示踪研究。

#### 3.1.1 QDs-小分子药物给药体系研究

2006 年,Manabe 等<sup>[101]</sup>首次尝试用 QDs 标记抗高血压药物卡托普利(Cap),分析其在小鼠体内的药物动力学和代谢过程。他们利用卡托普利分子中巯基和 QDs 强配位作用,将脂溶性 QDs 表面的三正辛基氧膦配体置换,形成 QDs-Cap 复合物。结果显示,在裸鼠尾静脉注射给药后 30 min 内,复合物表现出与卡托普利类似的降压作用。他们通过活体成像

显示复合物主要分布在小鼠的肝、肺、脾内。这一工作为小分子药物的体内研究提供了新的思路。Byrne 等<sup>[102]</sup>将非甾类抗炎药物甲氧萘丙酸键合到水溶性 CdTe QDs 表面，并研究了复合物的光物理性质和生物活性。研究表明，纳米复合物在酶介质中具有良好的稳定性，并且可以定位于巨噬细胞 THP-1 的外膜上。

5-羟色胺(5-HT)是胃肠道及中枢的重要神经递质。5-羟色胺转运体(SERT)是一种对5-HT有高度亲合力的跨膜转运蛋白，可将效应部位的5-HT迅速再摄取，是治疗抑郁症和精神病的重要药物靶点。最近，Chang 等<sup>[103]</sup>将 QDs 与 IDT318(一种类似于5-HT的化合物)结合后，转移至表达SERT的卵母细胞。将 QDs 标记的卵母细胞与帕罗西汀(一种抗抑郁药)共孵育后发现，荧光强度随时间和浓度的改变而改变(如图5所示)。这为药物筛选提供了一种快速可视化的方法。

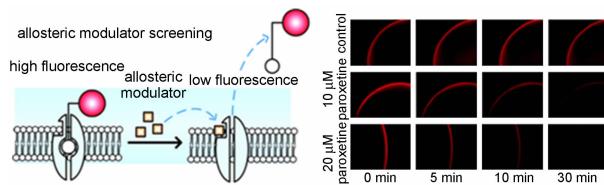


图5 受到药物影响，QDs-配体的键合位点产生变构效应导致QDs与抗抑郁药置换荧光示意图(左图)，随QDs-配体被取代，荧光信号衰退图(右图)<sup>[103]</sup>

**Fig. 5** Fluorescence displacement assay based on ligand-conjugated QDs for antidepressant drug discovery. Upon exposure to a potential drug that induces a conformational change in the binding site (left), the QD-tagged ligands are displaced, resulting in a decrease in fluorescence intensity (right)<sup>[103]</sup>

阿霉素(doxorubicin, Dox)是一种带有荧光的抗肿瘤药物，可以以嵌入作用方式与 RNA 或 DNA 形成的双链 CG 序列结合。Bagalkot 等<sup>[104]</sup>发展了由 Dox、核酸适配体和 CdSe/ZnS QDs 组成的双 FRET 体系，并将其成功应用于体外前列腺癌细胞的影像、药物输送及治疗(如图6所示)。他们通过将 QDs 与能够对前列腺特异膜蛋白抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)具有识别能力的 A10 RNA 适配体进行偶联，然后向偶联物中加入 Dox。研究表明 QDs-Apt(Dox) 对于表达 PSMA 的 LNCaP 细胞具有高选择吸附性和杀伤性。用激光共聚焦扫描显微镜观察 QDs-Apt(Dox) 与表达 PSMA 的 LNCaP 细胞系的荧光影像发现，在培养初期，QDs 和 Dox 的荧

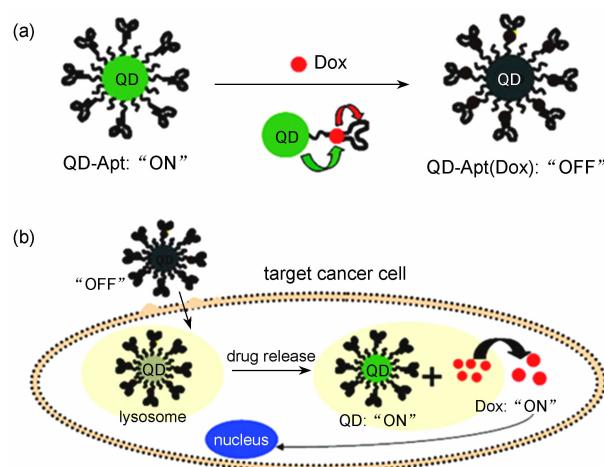


图6 (a) QD-Apt(Dox)能量共振转移体系示意图；(b) QD-Apt(Dox)通过PSMA介导进入细胞示意图<sup>[104]</sup>

**Fig. 6** (a) Schematic illustration of Bi-FRET system. (b) Schematic illustration of specific uptake of QD-Apt(Dox) conjugates into target cancer cell through PSMA mediate endocytosis<sup>[104]</sup>

光均微弱，处于猝灭态；1.5 h 后，由于 LNCaP 细胞内各种酶对 PSMA 适配体的生物降解作用，偶联体解离，Dox 得到释放，因此 QD 和 Dox 均显示出较强的荧光。这种适配体-QDs 药物释放体系在药物释放、细胞成像技术的研究上具有重要实用价值。

以上工作为研究小分子药物在体内行为提供了一个可视的方法，但是偶联后分子仍可以保持生物活性是非常重要的。另一方面，与 QDs 偶联后的药物是药物在起作用还是药物-QDs 复合物在起作用，还需要进一步的探讨。

### 3.1.2 QDs-siRNA 给药体系

RNA 干扰(RNA interference, RNAi)技术自发现以来就被认为是人类能够攻克重大疾病如癌症的重要技术<sup>[105]</sup>。它以一种双链 RNA(dsRNA)分子在 mRNA 水平上关闭相应序列基因的表达或使其沉默的过程，也就是序列特异性的转录后基因沉默(PTGs)。外源或内源性 dsRNA 通过细胞膜进入细胞后，首先被 dsRNA 特异性核酸内切酶特异地加工裂解成含 21—23 个核苷酸的片段，称为小分子干扰 RNA(siRNA)，它启动细胞内 RNAi 反应，是 RNAi 的中间效应分子<sup>[106]</sup>。单独的 siRNA 由于体积比较大，易酶解，负电荷较强等问题很难进入细胞，是 RNAi 治疗应用的瓶颈问题<sup>[107]</sup>。最近研究表明，亲水性 QDs 可以通过化学键或静电作用与 siRNA 偶联，并且，QDs 可以作为小分子干扰 RNA(siRNA)的载体具有独特的优势，比如肿瘤细胞的 EPR 效应有

利于 QDs 在肿瘤组织的聚集;提高基因转染率;同时可以实时、可视化地追踪 siRNA 的运输过程<sup>[108]</sup>。

Derfus 等<sup>[109]</sup>将聚乙二醇化 QDs (PEG-QDs) 作为载体,键合多肽 F3 分子(可靶向肿瘤组织),并采用可裂解的二硫键键合 siRNA,实现了 siRNA 的肿瘤细胞靶向运送和荧光示踪。Walther 等<sup>[110]</sup>通过静电作用,将 siRNA 吸附在修饰有阳离子多肽的 QDs 表面,以实现 siRNA 的细胞内递送。但上述方法需要对细胞进行预处理,加入氯喹等对细胞内涵体进行裂解。为了使给药载体避免内涵体摄取,可通过具有疏水作用的富含叔胺聚合物来实现(下文有详细介绍)。

### 3.2 QDs 标记给药载体

#### 3.2.1 QCs-脂质体给药体系研究

脂质体(liposome, Ls)是具有双分子层结构的封闭囊泡,其类脂双分子层结构能够有效地包封药物,同时,又由于其尺寸、电荷、软硬度、穿透性及表面修饰等可调,被广泛用作新型药物载体。QDs 修饰在脂质体外,或包封于脂质体内,可对脂质体给药载体进行可视化的追踪研究。Al-Jamal 等<sup>[111]</sup>将粒径为 2nm 的 CdSe/ZnS QDs 嵌入到双亲分子二油酰磷脂酰胆碱(DOPC) 和 阳 离 子 1,2- 二 油 酰 -3- 三 甲 铵 基 丙 烷 (DOTAP) 自组装形成小单室脂质体的磷脂双层膜内。通过共聚焦显微镜观察到两种脂质体可以结合在人肺上皮细胞表面,并被其内吞。进一步将脂质体注射到活体种植的人宫颈癌肿瘤 C33a 内,组织切片荧光表明阳离子 DOTAP 脂质体的肿瘤摄取和保留明显强于 DOPC 脂质体。另外,他们还

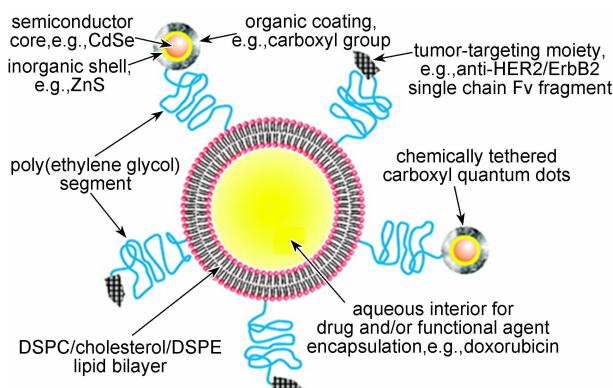


图 7 QDs-脂质体简图<sup>[113]</sup>

Fig. 7 Schematic showing the structure of a QD-IL nanoparticle<sup>[113]</sup>

考察了不同磷脂组成脂质体-QDs(f-QD-L)对癌细胞靶向性。他们发现带正电荷的 f-QD-L 在与癌细

胞共培养时,具有非常强的细胞结合和穿透能力<sup>[112]</sup>。2008 年,Weng 等<sup>[113]</sup>报道了 QDs-脂质体(QDs-Ls)给药体系(如图 7 所示)。他们选用表面为羧基的水溶性 CdSe/ZnS QDs 作为荧光探针,人表皮生长因子受体 2(HER2)作为靶向修饰分子,与磷脂进行共价连接,形成 QD-Ls 给药载体,然后装载抗癌药物阿霉素,并考察了体系的靶向,药物示踪和药物释放性质。共聚焦显微镜和流式细胞检测均证实该 QD-Ls 对 HER2 过度表达的 SK2BR23 和 MCF27/HER2 细胞的靶向特性,并且,阿霉素在肿瘤部位具有较好的抗肿瘤活性。肿瘤种植裸鼠静脉给药 QD-Ls 后,通过荧光成像系统观察发现荧光信号主要分布在单核巨噬细胞系统和肿瘤部位。

#### 3.2.2 QDs-聚合物给药体系研究

常见的阳离子聚合物能够通过静电作用有效结合 DNA,形成聚电解质复合物(PECs)。这些复合物易于细胞内化,从内涵体中逃逸,并能保护 DNA 免受 DNA 酶的降解。因此,聚合物纳米球作为新型纳米给药载体受到了关注<sup>[114]</sup>。采用 QDs 来标记聚合物微球给药载体,可为研究提供更多的直观有效信息。Kim 等<sup>[115]</sup>将抗体分子与 QDs 相结合,通过微乳化将其置于聚合物 PLGA 纳米球中,可通过 pH 来调控纳米聚合物表面电荷极性。这一体系通过配体介导内吞,经历细胞膜的摄取、内涵体的逃逸、细胞质内的转运,并在纳米球进入胞液后水解,释放出 QDs 复合物。当纳米球体系包封 Mitotracker 荧光染料(作为模型药物分子),也可通过此路径进入细胞,被释放后,可与细胞线粒体结合。高虓虎和聂书明等<sup>[116]</sup>利用可以吸收质子聚合物(质子海绵)包覆 QDs,作为 siRNA 运输载体(如图 8 所示)。有了 QDs 的依附,siRNA 复合体可以穿破细胞壁,从核内体逃离并积聚在细胞液中,并在细胞内传递,在此 siRNA 复合体就能从事扰断蛋白质制造的工作。而在没有 QDs 的情况下,携带负电荷的 siRNA 无法进入细胞。研究表明,该技术向 MDA-MB-231 细胞内导入 siRNA 的效率是现有常规方法的 10—20 倍,而毒性则下降 5—6 倍。实验过程可以通过光镜和电镜技术进行实时追踪。另外,高虓虎等<sup>[117]</sup>又采用双亲聚合物包封 QDs,并装载 siRNA,提高了 HER2/neu 在 SK-BR-3 细胞的基因沉默。

由于 QDs 标记聚合物载体本身具有很好的荧光效应,使得 siRNA 转染细胞的过程得到了示踪和呈现。最近,越来越多的报道表明 QDs-聚合物体系作为 siRNA 给药载体具有非常优异的应用前景。

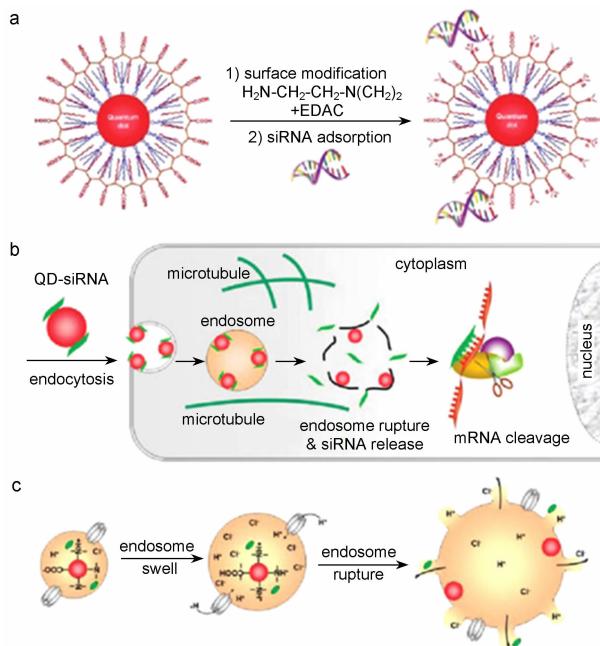


图 8 质子海绵包裹的 QDs 和作为多功能纳米载体运输 siRNA 和内吞设计图<sup>[116]</sup>

**Fig. 8** Rational design of proton-sponge coated quantum dots and their use as a multifunctional nanoscale carrier for siRNA delivery and intracellular imaging<sup>[116]</sup>

刘文广等<sup>[118]</sup>采用聚甲基丙烯酸-异丁烯酸乙酯(PMAA-*co*-PDMAEMA)包裹低毒性的可产生黄色荧光信号的 ZnO QDs, 并用以将 DNA 质粒运送至 COS-7 细胞。毛宗万等<sup>[108]</sup>通过配体置换的方法制备了一类精氨酸修饰的 QDs 作为 siRNA 的纳米载体, 由 QDs 载体携带 siRNA 进入宫颈癌细胞(HeLa)中, 沉默致癌基因 HPV18 E6, 从而抑制癌细胞的增殖和生长。

### 3.2.3 QDs-壳聚糖给药体系研究

壳聚糖是一种天然的氨基糖, 具有良好的生物相容性、血液相容性、安全性及微生物降解性等性能。在医药辅料研究、纳米给药载体研究方面受到广泛关注<sup>[119–121]</sup>。Zhang 等<sup>[122]</sup>利用壳聚糖分子包裹可发射不同波长光的 QDs, 得到了粒径大约在 60 nm 壳聚糖-QDs 复合物。该复合物作为 HER2/neu siRNA 的载体, 并通过跟踪荧光信号可对 siRNA 的运送和转染进行跟踪。研究表明, 表面修饰有 HER2 抗体的壳聚糖-QDs 可以运输 siRNA 靶向至 HER2 过表达的 SKBR3 乳腺癌细胞, 并且, 他们用荧光素酶和酶联免疫分析验证导入细胞的 siRNA 的基因沉默效应<sup>[123]</sup>。Misra 等<sup>[124]</sup>构建了 ZnO-QDs-壳聚糖-叶酸载药体系, 将其装载抗癌药物阿霉素(Dox), 研究表明, 载体对 Dox 的装载率高达 75% 左

右, 并可以实现 Dox 的控制释放。Li 等<sup>[125]</sup>借助戊二醛的交联作用将小分子药物头孢拉定、水溶性的超顺磁性 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 纳米粒子和 CdTe QDs 包裹在壳聚糖纳米球中, 形成集磁靶向、荧光标记和 pH 敏感释药多种功能于一体的新型载药系统。

### 3.2.4 多功能 QDs 复合载药体系

纳米药物的研究已经成为现代医学发展的重要方向之一, 也是药物创新的一个重要领域。如何用纳米颗粒改善现有临床药物的性能和发展多功能的疗法, 是目前亟待解决的问题之一。

以 QDs 作为探针的多功能纳米复合结构, 可键合多个靶分子和治疗分子实现多功能靶向成像和治疗。2008 年 Kim 等<sup>[126]</sup>成功制备了一种集多元诊断、靶向治疗于一体的多功能载药系统。该系统包含了 4 个部分:(1)PLGA 纳米粒子作为疏水性肿瘤药物的控释载体;(2)超顺磁性 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 和 CdSe/ZnS QDs 两种无机纳米粒子包裹在聚合物体系中, 分别用于肿瘤 MRI 诊断和荧光标记;(3)叶酸分子用于靶向 KB 肿瘤细胞;(4)阿霉素包封在载药体系中用于肿瘤的治疗。细胞实验结果显示这种多功能载药平台成功实现了肿瘤细胞靶向、MRI 成像、荧光标记以及药物输送多种功能。随后, Park 等<sup>[127]</sup>首次将此类多功能纳米给药载体用于活体诊断治疗。他们采用 PEG 修饰磷脂包封脂溶性近红外 QDs、超顺磁性氧化铁和阿霉素的复合胶束结构, 并在其表面结合 F3 多肽靶向分子, 这种结构能够实现肿瘤靶向标记、近红外荧光和 MRI 活体成像诊断及药物治疗。并且, 磷脂胶束的 PEG 外壳可有效避免载体被体内免疫系统吞噬, 大大增强了纳米药物体内稳定性, 延长了体内寻靶时间, 增大了和肿瘤部位结合的机会, 这为构建多功能载药体系提供了有力的参考。时东陆等<sup>[128]</sup>构建了球形聚苯乙烯-发射波长在 800 nm 的近红外 QDs-超顺磁性 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 纳米粒子载药体系, 并采用 PLGA (poly(lactic-co-glycolic acid)) 将抗癌药物紫杉醇装载于载体表面(如图 9 所示)。研究表明, 此复合物共价结合抗前列腺特异膜抗原后对前列腺癌细胞 LNCaP 具有靶向作用。同时, 活体实验研究表明, 键合有抗原和未键合抗原纳米给药体系在尾静脉注射裸鼠后, 它们在肿瘤部位的荧光信号具有明显的差别。这说明了在构建多功能 QDs 载药体系时, 选择合适的抗原是十分重要的。

碳纳米管(CNT)具有较好的生物相容性、表面积大、可携带大量药物且表面容易被修饰等特点, 近几年成为药物载体研究的新方向<sup>[129, 130]</sup>。Jia

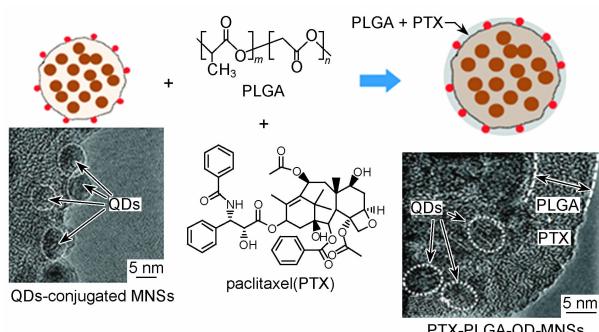


图 9 磁性纳米粒子表面功能化示意图:紫杉醇装载于 PLGA 包裹的 QD-MNSs<sup>[128]</sup>

**Fig. 9** Schematic diagrams illustrating surface functionalization of MNSs; PTX loading using a thin PLGA coat on the surface of QD-MNSs<sup>[128]</sup>

等<sup>[131]</sup>首先用 CdTe-QD 共价标记基因治疗药物反义寡核苷酸(ASODNs),并借助聚乙烯亚胺(PEI)阳离子聚电解质修饰羧基化的多壁碳纳米管(MWNT),然后将 ASODNs-QD 和功能化的 MWNT 以静电作用方式结合,形成荧光标记的碳纳米管载药系统。共聚焦荧光成像比较 PEI 修饰前后 MWNT 对 HeLa 细胞毒性和 ASODNs 输送效率,发现羧基化 MWNT 在经过聚合物修饰后毒性降低,而细胞核靶向传送药物的效率明显提高。Shi 等<sup>[132]</sup>选择发射波长为近红外的 CdSeTe@ZnS QDs 与表面羧酸化的 MWCNT

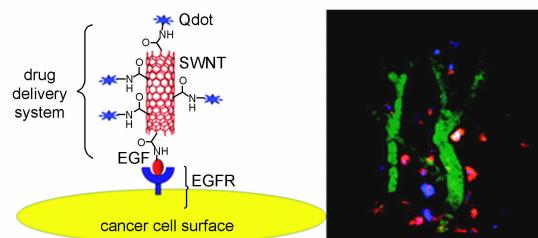


图 10 SWNT 偶联 QDs, 顺铂药物和 EGF 靶向肿瘤细胞表面受体 EGFR 示意图;右图:三色双光子定时成像特征图片。异植 HN12 的小鼠麻醉并用 SQ 或 SQE 处理(红色),细胞核用 Hoechst 染色(蓝色),血管用荧光素-右旋糖酐染色(绿色)<sup>[133]</sup>

**Fig. 10** left: Schematic showing SWNT bundles bioconjugated with EGF and cisplatin targeting the cell surface receptor EGFR on a single HNSCC cell. right: Representative frames from time-lapse videos acquired by 3-color, intravital two-photon microscopy. Mice bearing the HN12 xenografts were anesthetized and treated with SQ or SQE (red) bioconjugates. Cell nuclei were stained with Hoechst (blue) and blood vessels with 500 kDa FITC-dextran (green)<sup>[133]</sup>

偶联,并在 MWCNT 空腔内装载抗肿瘤药物紫杉醇。将该复合体通过尾静脉注射至裸鼠体内,经过 6 天的循环代谢,近红外活体成像发现肝、肾、胃和小肠部位显示明亮荧光,表明 CNT 纳米药物载体主要在这些脏器分布蓄积。荧光信号强度结果与通过 ICP-MS 测定组织内镉元素含量的结果相吻合。Bhirde 等<sup>[133]</sup>将 QDs 标记的单壁碳纳米管(SWNT)与抗癌药物顺铂,靶向配体 EGF 相偶联,得到 SWNT-QDs-EGF 给药载体(如图 10 所示),并采用双光子共聚焦录像观察 SWNT-QDs-EGF 进入小鼠后,在体内被 HNSCC 肿瘤细胞摄取过程。如上这些工作作为 QDs 给药载体在活体疾病诊断分析及药物分子在体内代谢研究技术提供了有力的参考,这无疑是推动 QDs 技术在生物医学领域应用的一个重要突破口。

#### 4 结语与展望

QDs 由于其独特的光学性质、较小的尺寸和易于修饰的表面结构,在应用于药物载体和药物标记方面逐步显示出独特的优势,但同时也存在需要进一步探索的问题。

(1) QDs 的毒性研究。随着医药安全性问题日益提高,研制高稳定性和生物安全性的新型 QDs 是 QDs 能够作为药物载体和标记的前提和基础。首先,从 QDs 组分来看,由于目前得到的大多 QDs 含重金属组分如镉、铅和汞等,它们在进入生物体后会以离子形式释放,产生细胞毒性。此外,QDs 通过血液的运输,会在肝脏、肾脏和脾脏内聚集,造成肝、肾、脾损伤。因此,尽量避免有毒的重金属组分。其次,从 QDs 合成工艺出发,减少反应过程中有机毒物的引入。研究低毒性的 QDs 新材料和选择绿色合成路线来可控合成发光性能好的 QDs 是未来 QDs 研究的发展趋势之一。

(2) QDs 主动靶向组织有效性研究。QDs 由于其较小的尺寸,可以通过肿瘤细胞的 EPR 效应被动靶向肿瘤组织,但另一方面,QDs 在进入生物体后,会被人体网状内皮系统(RES)和单核吞噬细胞系统(MPS)非特异性识别和摄取,并迅速从血液循环中被清除。因此,要想使 QDs 携带药物准确定位至肿瘤组织,需要设计和合成不被血液清除的特异性 QDs,并可以主动靶向肿瘤组织,是目前 QDs 作为肿瘤药物载体应用的一个重要方面。

(3) QDs 成像检测手段研究。现有荧光成像系统的图像分析功能仅能通过荧光信号对荧光标记物

进行简单、半定量水平的研究。因此,发展新型荧光成像系统以提高量子点载药体系研究的灵敏性和准确性是迫切需要的。另一方面,结合多种特性(如磁性)的 QDs 体系,可通过多种检测手段(如核磁共振等)和活体成像相结合,也是提高量子点载药体系在体内原位活体定量分析的策略之一。

(4) QDs 标记作为药物载体和标记研究。其一,以 QDs 为载体键合药物,利用量子点极强的荧光特性,实现药物分子在细胞或动物体内的荧光示踪,从而用于寻找药物作用的靶点。其二,以量子点为平台,建立具有成像、靶向和治疗一体化的多功能给药体系是目前纳米给药载体的又一研究热点。通过 QDs 的生物功能化、靶向修饰、纳米传感和“分子开关”(即药物与 QDs 通过对光、热及 pH 敏感键相连)的设计,来实现药物可控释放。其三,QDs 作为 siRNA 的载体具有独特的优势,如肿瘤细胞的 EPR 效应,有利于 QDs 在肿瘤组织的聚集;siRNA 依附于 QDs,复合体可穿越细胞壁,从核内体逃离并积聚在细胞液中,从而使 siRNA 复合体从事干扰蛋白质制造的工作。同时,由于 QDs 的荧光可以使研究人员实时、可视化地追踪 siRNA 的运输过程。虽然目前这些方面的研究工作仍处于初期阶段,诸多问题有待于深入研究,但 QDs 作为药物载体和载体标记物已经显露出其明显优势。我们相信这将是未来量子点生物技术的热点问题。

总之,QDs 独特的光学和表面性质为生命体系的靶向示踪,高灵敏、原位、实时、动态荧光成像,DNA 及蛋白质检测,靶向药物,临床医学,生物芯片和传感器等研究提供了新的发展契机。在化学、生物、药学及医学工程等多学科专业人员的共同努力下,QDs 合成、修饰技术不断得到完善,越来越多的 QDs 被应用于药物的筛选和标记,并取得了可喜的进展。我们相信,QDs 在疾病诊断和治疗中有着巨大潜力和应用前景。

#### 参 考 文 献

- [1] Liu F C, Cheng T L, Shen C C, Tseng W L, Chiang M Y. *Langmuir*, 2008, 24(5): 2162—2167
- [2] He Y, Lu H, Su Y, Sai L, Hu M, Fan C, Wang L. *Biomaterials*, 2011, 32(8): 2133—2140
- [3] Rogach A L, Eychmüller A, Kornowski A, Weller H. *Macromol. Symp.*, 1998, 136(1): 87—89
- [4] Panda S K, Hickey S G, Demir H V, Eychmüller A. *Angewandte Chemie*, 2011, 123(19): 4524—4528
- [5] Chakrabortty S, Yang J A, Tan Y M, Mishra N, Chan Y T. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, 49(16): 2888—2892
- [6] Rogach A L, Eychmüller A, Hickey S G, Kershaw S V, Small, 2007, 3(4): 536—557
- [7] Zhang J, Tang Y, Lee K, Ouyang M. *Science*, 2010, 327(5973): 1634—1638
- [8] Dorfs D, Hickey S, Eychmüller A. *Type-I and Type-II Core-Shell Quantum Dots: Synthesis and Characterization*. Nanotechnologies for the Life Sciences, Wiley, 2007
- [9] Kim S W, Zimmer J P, Ohnishi S, Tracy J B, Frangioni J V, Bawendi M G. *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127(30): 10526—10532
- [10] Zhou W, Baneyx F. *ACS Nano*, 2011, 5(10): 8013—8018
- [11] Pradhan N, Sarma D D. *The Journal of Physical Chemistry Letters*, 2011, 2(21): 2818—2826
- [12] Gaponik N, Hickey S G, Dorfs D, Rogach A L, Eychmüller A. *Small*, 2010, 6(13): 1364—1378
- [13] Petroff P M. *Adv. Mater.*, 2011, 23(20): 2372—2376
- [14] Medintz I L, Mattoussi H, Clapp A R. *International Journal of Nanomedicine*, 2008, 3(2): 151—167
- [15] Zrazhevskiy P, Sena M, Gao X. *Chem. Soc. Rev.*, 2010, 39(11): 4326—4354
- [16] Wang Y, Chen L. *Nanomedicine: nanotechnology, biology, and medicine*, 2011, 7(4): 385—402
- [17] Hallock A J, Redmond P L, Brus L E. *J. Chem. Phys.*, 1983, 79: 1086—1088
- [18] Brus L E. *The Journal of Chemical Physics*, 1984, 80(9): 4403—4409
- [19] Rossetti R, Ellison J L, Gibson J M, Brus L E. *J. Chem. Phys.*, 1984, 80(9): 4664—4669
- [20] Rossetti R, Hull R, Gibson J M, Brus L E. *J. Chem. Phys.*, 1985, 82(1): 552—559
- [21] Steigerwald M L, Brus L E. *Annu. Rev. Mater. Sci.*, 1989, 19: 471—495
- [22] Steigerwald M L, Brus L E. *Acc. Chem. Res.*, 1990, 23(6): 183—188
- [23] Alivisatos A P. *Science*, 1996, 271(5251): 933—937
- [24] Nozik A J, Thacker B R, Turner J A, Olson J M. *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, 107(26): 7805—7810
- [25] Haase M, Weller H, Henglein A. *The Journal of Physical Chemistry*, 1988, 92(2): 482—487
- [26] Bawendi M G, Steigerwald M L, Brus L E. *Annu. Rev. Phys. Chem.*, 1990, 41: 477—496
- [27] Ochoa O R, Colajacomo C, Witkowski E J, Simmons J H, Potter B G Jr. *Solid State Commun.*, 1996, 98(8): 717—721
- [28] Algar W R, Susumu K, Delehanty J B, Medintz I L. *Anal. Chem.*, 2011, 83(23): 8826—8837
- [29] Cao Y, Banin U. *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, 122(40): 9692—9702
- [30] Resch-Genger U, Grabolle M, Cavaliere-Jaricot S, Nitschke R, Nann T. *Nature Methods*, 2008, 5(9): 763—775
- [31] Han M, Gao X, Su J Z, Nie S. *Nat. Biotech.*, 2001, 19(7): 631—635
- [32] Ludwig J A, Weinstein J N. *Nat. Rev. Cancer*, 2005, 5(11): 845—856
- [33] Fountaine T J, Wincoffit S M, Geho D H, Garfield S H, Pittaluga S. *Mod. Pathol.*, 2006, 19(9): 1181—1191
- [34] Xing Y, Chaudry Q, Shen C, Kong K Y, Zhou H E, Chung L

- [W, Petros J A, O'Regan R M, Yezhelyev M V, Simons J W, Wang M D, Nie S. *Nature Protocols*, 2007, 2(5): 1152—1165]
- [35] Michalet X. *Science*, 2005, 307(5709): 538—544
- [36] Wu X, Liu H, Liu J, Haley K N, Treadway J A, Larson J P, Ge N, Peale F, Bruchez M P. *Nat. Biotech.*, 2003, 21(1): 41—46
- [37] Bruchez M, Moronne M, Gin P, Weiss S, Alivisatos A P. *Science*, 1998, 281(5385): 2013—2016
- [38] Chan W C, Nie S. *Science*, 1998, 281(5385): 2016—2018
- [39] John V F. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2003, 7(5): 626—634
- [40] He X, Gao J, Gambhir S S, Cheng Z. *Trends Mol. Med.*, 2010, 16(12): 574—583
- [41] Tsay J M, Pflughoefft M, Bentolila L A, Weiss S. *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126(7): 1926—1927
- [42] Kim S, Lim Y T, Soltesz E G, De Grand A M, Lee J, Nakayama A, Parker J A, Mihaljevic T, Laurence R G, Dor D M, Cohn L H, Bawendi M G, Frangioni J V. *Nat. Biotech.*, 2004, 22(1): 93—97
- [43] Allen P M, Bawendi M G. *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130(29): 9240—9241
- [44] Du Y, Xu B, Fu T, Cai M, Li F, Zhang Y, Wang Q. *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, 132(5): 1470—1471
- [45] Shen S, Zhang Y, Peng L, Du Y, Wang Q. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, 50(31): 7115—7118
- [46] Zhang Y, Hong G, Zhang Y, Chen G, Li F, Dai H, Wang Q. *ACS Nano*, 2012, 6(5): 3695—3702
- [47] So M K, Xu C, Loening A M, Gambhir S S, Rao J. *Nat. Biotech.*, 2006, 24(3): 339—343
- [48] Colvin V L, Goldstein A N, Alivisatos A P. *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, 114(13): 5221—5230
- [49] Murray C B, Norris D J, Bawendi M G. *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, 115(19): 8706—8715
- [50] Wang X, Zhuang J, Peng Q, Li Y. *Nature*, 2005, 437(7055): 121—124
- [51] Kairdolf B A, Smith A M, Nie S. *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130(39): 12866—12867
- [52] Rogach A L. *Semiconductor Nanocrystal Quantum Dots*. Austria: Springer-Verlag, 2008. 1—34
- [53] Yu W W. *Expert. Opin. Biol. Ther.*, 2008, 8(10): 1571—1581
- [54] Murray C B, Kagan C R, Bawendi M G. *Annu. Rev. Mater. Sci.*, 2000, 30(1): 545—610
- [55] Yin Y, Alivisatos A P. *Nature*, 2005, 437(7059): 664—670
- [56] Park J, Joo J, Kwon S G, Jang Y, Hyeon T. *Angewandte Chemie International Edition*, 2007, 46(25): 4630—4660
- [57] Anpo M, Kubokawa Y. *The Journal of Physical Chemistry*, 1984, 88(23): 5556—5560
- [58] Peng Z A, Peng X. *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, 123(1): 183—184
- [59] Jain P K, Amirav L, Aloni S, Alivisatos A P. *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, 132(29): 9997—9999
- [60] Reiss P, Protière M, Li L. *Small*, 2009, 5(2): 154—168
- [61] Peng X, Schlamp M C, Kadavanich A V, Alivisatos A P. *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119(30): 7019—7029
- [62] Kim S, Bawendi M G. *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125(48): 14652—14653
- [63] Bhargava R N, Gallagher D, Nurmiikko X A. *Phys. Rev. Lett.*, 1994, 72: 416—419
- [64] Yang H, Sanira S, Holloway P H. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 2005, 5: 1364—1375
- [65] Norris D J, Yao N, Charnock F T, Kennedy T A. *Nano Lett.*, 2000, 1(1): 3—7
- [66] Pradhan N, Peng X. *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129(11): 3339—3347
- [67] Xie R, Peng X. *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, 131(30): 10645—10651
- [68] Pathak S, Choi S-K, Armheim N, Thompson M E. *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, 123(17): 4103—4104
- [69] Correa-Duarte M A, Giersig M, Liz-Marzán L M. *Chem. Phys. Lett.*, 1998, 286(5/6): 497—501
- [70] Kovalenko M V, Bodnarchuk M I, Zaumseil J, Lee J S, Talapin D V. *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, 132(29): 10085—10092
- [71] Nag A, Kovalenko M V, Lee J S, Liu W, Spokoyny B, Talapin D V. *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, 133(27): 10612—10620
- [72] Dubertret B. *Science*, 2002, 298(5599): 1759—1762
- [73] Rogach A L, Kornowski A, Gao M, Eychmüller A, Weller H. *The Journal of Physical Chemistry B*, 1999, 103(16): 3065—3069
- [74] Xiong H M, Liu D P, Zhang H, Chen J S. *J. Mater. Chem.*, 2004, 14(18): 2775—2780
- [75] Xiong H M, Xu Y, Ren Q G, Xia Y Y. *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130(24): 7522—7523
- [76] Zhou D, Lin M, Chen Z, Sun H, Zhang H, Sun H, Yang B. *Chem. Mater.*, 2011, 23(21): 4857—4862
- [77] Brust M, Walker M, Bethell D, Schiffri D J, Whyman R. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 1994, (7): 801—802
- [78] Wang Q, Pan D, Jiang S, Ji X, An L, Jiang B. *ChemInform*, 2006, 37(7): doi: 10.1002/chin.200607229
- [79] Pan D, Jiang S, An L, Jiang B. *Adv. Mater.*, 2004, 16(12): 982—985
- [80] Pan D, Wang Q, Jiang S, Ji X, An L. *Adv. Mater.*, 2005, 17(2): 176—179
- [81] Wang Q, Liu Y, Ke Y, Yan H. *Angewandte Chemie. International Edition*, 2008, 47(2): 316—319
- [82] He Y, Zhong Y, Peng F, Wei X, Su Y, Lu Y, Su S, Gu W, Liao L, Lee S T. *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, 133(36): 14192—14195
- [83] Jin T, Tiwari D K, Tanaka S I, Inouye Y, Yoshizawa K, Watanabe T M. *Molecular BioSystems*, 2010, 6(11): 2325—2331
- [84] Diagaradjane P, Orenstein-Cardona J M, Colon-Casasnovas N E, Deorukhkar A, Shentu S, Kuno N, Schwartz D L, Gelovani J G, Krishnan S. *Clin. Cancer Res.*, 2008, 14(3): 731—741
- [85] Kikkeri R, Lepenies B, Adibekian A, Laurino P, Seeberger P H. *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, 131(6): 2110—2112
- [86] Jaiswal J K, Mattoussi H, Mauro J M, Simon S M. *Nat. Biotech.*, 2003, 21(1): 47—51
- [87] Wu X, Liu H, Liu J, Haley K N, Treadway J A, Larson J P, Ge N, Peale F, Bruchez M P. *Nat. Biotechnol.*, 2002, 21(1): 41—46
- [88] Lidke D S, Nagy P, Heintzmann R, Arndt-Jovin D J, Post J N,

- Grecco H E, Jares-Erijman E A, Jovic T M. *Nat. Biotechnol.*, 2004, 22(2): 198—203
- [89] Mittal R, Bruchez M P. *Bioconjugate. Chem.*, 2011, 22(3): 362—368
- [90] Rozenzhak S M, Kadakia M P, Caserta T M, Westbrook T R, Stone M O, Naik R R. *Chem. Commun.*, 2005, (17): 2217—2219
- [91] Medintz I L, Clapp A R, Brunel F M, Tiefenbrunn T, Uyeda H T, Chang E L, Deschamps J R, Dawson P E, Mattoussi H. *Nature Materials*, 2006, 5(7): 581—589
- [92] Bhang S H, Won N, Lee T J, Jin H, Nam J, Park J, Chung H, Park H S, Sung Y E, Hahn S K, Kim B S, Kim S. *ACS Nano*, 2009, 3(6): 1389—1398
- [93] Juliano R L, Varner J A. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 1993, 5(5): 812—818
- [94] Cai W, Shin D W, Chen K, Gheysens O, Cao Q, Wang S X, Gambhir S S, Chen X. *Nano Letters*, 2006, 6(4): 669—676
- [95] Choi H S, Liu W, Liu F, Nasr K, Misra P, Bawendi M G, Frangioni J V. *Nat. Nano*, 2010, 5(1): 42—47
- [96] Schroeder J E, Shweky I, Shmeeda H, Banin U, Gabizon A. *J. Control Release.*, 2007, 124(1/2): 28—34
- [97] Liu J, Lee J H, Lu Y. *Anal. Chem.*, 2007, 79(11): 4120—4125
- [98] Chen X C, Deng Y L, Lin Y, Pang D W, Qing H, Qu F, Xie H Y. *Nanotechnology*, 2008, 19(23): art. no. 235105
- [99] Shi J, Votruba A R, Farokhzad O C, Langer R. *Nano Letters*, 2010, 10(9): 3223—3230
- [100] Rosenthal S J, Chang J C, Kovtun O, McBride J R, Tomlinson I D. *Chem. Biol.*, 2011, 18(1): 10—24
- [101] Swafford L A, Weigand L A, Bowers M J, McBride J R, Rapaport J L, Watt T L, Dixit S K, Feldman L C, Rosenthal S J. *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, 128(37): 12299—12306
- [102] Byrne S J, le Bon B, Corr S A, Stefanko M, O'Connor C, Gun'ko Y K, Rakovich Y P, Donegan J F, Williams Y, Volkov Y, Evans P. *ChemMedChem*, 2007, 2(2): 183—186
- [103] Chang J C, Tomlinson I D, Warnement M R, Iwamoto H, DeFelice L J, Blakely R D, Rosenthal S J. *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, 133(44): 17528—17531
- [104] Bagalkot V, Zhang L, Levy-Nissenbaum E, Jon S, Kantoff P W, Langer R, Farokhzad O C. *Nano Letters*, 2007, 7(10): 3065—3070
- [105] Fire A, Xu S, Montgomery M K, Kostas S A, Driver S E, Mello C C. *Nature*, 1998, 391(6669): 806—811
- [106] Qian J, Steigerwald K, Combs K A, Barton M C, Groden J. *Oncogene*, 2007, 26(33): 4872—4876
- [107] Mikiko C S. *Adv. Drug Deliver. Rev.*, 2009, 61(9): 668—671
- [108] Li J M, Zhao M X, Su H, Wang Y Y, Tan C P, Ji L N, Mao Z W. *Biomaterials*, 2011, 32(31): 7978—7987
- [109] Derfus A M, Chen A A, Min D H, Ruoslahti E, Bhatia S N. *Bioconjugate. Chem.*, 2007, 18(5): 1391—1396
- [110] Walther C, Meyer K, Rennert R, Neundorf I. *Bioconjugate Chem.*, 2008, 19(12): 2346—2356
- [111] Al-Jamal W T, Al-Jamal K T, Tian B, Lacerda L, Bomans P H, Frederik P M, Kostarelos K. *ACS Nano*, 2008, 2(3): 408—418
- [112] Al-Jamal W T, Al-Jamal K T, Bomans P H, Frederik P M, Kostarelos K. *Small*, 2008, 4(9): 1406—1415
- [113] Weng K C, Noble C O, Papahadjopoulos-Sternberg B, Chen F F, Drummond D C, Kirpotin D B, Wang D, Hom Y K, Hann B, Park J W. *Nano Lett.*, 2008, 8(9): 2851—2857
- [114] Koiwai K, Tokuhisa K, Karinaga R, Kudo Y, Kusuki S, Takeda Y, Sakurai K. *Bioconjugate Chem.*, 2005, 16(6): 1349—1351
- [115] Kim B Y S, Jiang W, Oreopoulos J, Yip C M, Rutka J T, Chan W C W. *Nano Letters*, 2008, 8(11): 3887—3892
- [116] Yezhelyev M V, Qi L, O'Regan R M, Nie S, Gao X. *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130(28): 9006—9012
- [117] Qi L, Gao X. *ACS Nano*, 2008, 2(7): 1403—1410
- [118] Zhang P, Liu W. *Biomaterials*, 2010, 31(11): 3087—3094
- [119] Liu T Y, Chen S Y, Lin Y L, Liu D M. *Langmuir*, 2006, 22(23): 9740—9745
- [120] Cui W, Lu X, Cui K, Wu J, Wei Y, Lu Q. *Langmuir*, 2011, 27(13): 8384—8390
- [121] Kim S Y, Lee H, Cho S, Park J W, Park J, Hwang J. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2011, 50: 13762—13770
- [122] Tan W B, Huang N, Zhang Y. *J. Colloid Interf. Sci.*, 2007, 310(2): 464—470
- [123] Tan W B, Jiang S, Zhang Y. *Biomaterials*, 2007, 28(8): 1565—1571
- [124] Yuan Q, Hein S, Misra R D K. *Acta Biomaterialia*, 2010, 6(7): 2732—2739
- [125] Li L, Chen D, Zhang Y, Deng Z, Ren X, Meng X, Tang F, Ren J, Zhang L. *Nanotechnology*, 2007, 18(40): art. no. 405102
- [126] Kim J, Lee J E, Lee S H, Yu J H, Lee J H, Park T G, Hyeon T. *Adv. Mater.*, 2008, 20(3): 478—483
- [127] Park J H, von Maltzahn G, Ruoslahti E, Bhatia S N, Sailor M J. *Angewandte Chemie International Edition*, 2008, 47(38): 7284—7288
- [128] Cho H S, Dong Z, Pauletti G M, Zhang J, Xu H, Gu H, Wang L, Ewing R C, Huth C, Wang F, Shi D. *ACS Nano*, 2010, 4(9): 5398—5404
- [129] Herrero M A, Toma F M, Al-Jamal K T, Kostarelos K, Bianco A, Da Ros T, Bano F, Casalini L, Scoles G, Prato M. *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, 131(28): 9843—9848
- [130] Bianco A, Kostarelos K, Prato M. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2005, 9(6): 674—679
- [131] Jia N, Lian Q, Shen H, Wang C, Li X, Yang Z. *Nano Lett.*, 2007, 7(10): 2976—2980
- [132] Guo Y, Shi D, Cho H, Dong Z, Kulkarni A, Pauletti G M, Wang W, Lian J, Liu W, Ren L, Zhang Q, Liu G, Huth C, Wang L, Ewing R C. *Adv. Funct. Mater.*, 2008, 18(17): 2489—2497
- [133] Bhirde A A, Patel V, Gavard J, Zhang G, Sousa A A, Masedunskas A, Leapman R D, Weigert R, Gutkind J S, Rusling J F. *ACS Nano*, 2009, 3(2): 307—316