

量子点生物传感器中的表面修饰技术及其医学应用

刘 星 罗 阳*

(第三军医大学第一附属医院输血科, 重庆 400038)

摘 要 量子点作为一种新型的纳米发光材料已被广泛应用于生物学、材料学以及物理光学领域。基于量子点的荧光标记技术可以用于构建生物传感器, 从而实现生物大分子或者是生物体内无机分子的快速、准确检测。量子点的表面修饰对于提高其荧光特性和降低生物毒性具有重要作用。现有的表面修饰技术主要分为多基配体表面修饰技术、双亲性分子表面修饰技术、树枝状分子表面修饰技术、巯基偶联表面修饰技术以及空穴-链式表面修饰技术等几大类。上述修饰技术各具优缺点, 可用于组建不同类型的生物传感器, 实现各种生物分子的离体检测与在体示踪但各具优缺点。本文就量子点生物传感器中的最新表面修饰技术及其医学应用进展作一综述。

关键词 量子点; 表面修饰; 巯基丙酸; 生物传感器; 综述

1 引 言

量子点(Quantum dots, QDs)作为新型纳米发光材料,是近年研究的热点。基于其独特的发光特性与光物理学的性质,可用于建立新型量子点生物传感器系统。量子点是由有限数目的半导体材料(通常由 IIB-VIB 或 IIIB-VB 元素组成)制成,量子点的典型尺寸在 10 ~ 50 nm 之间。由于量子点表面存在许多缺陷中心及表面相关的非辐射跃迁路径,从而导致表面原子具有较强活性,原子的不稳定性影响量子点的荧光量子产率。因此,制备高量子产率、高稳定性及功能化的量子点一直是研究者追求的目标。

研究表明,采用多种有机、无机或生物材料,通过一系列物理加工或化学反应将其连接到量子点的表面(又称表面修饰),可以降低甚至消除量子点的表面缺陷,增强量子点光敏性、水溶性和生物相容性。目前,合成量子点的方法有很多,主要分为金属有机合成和水相合成两类方法^[1,2]。水相合成的量子点发光强度高,但是生物相容性较差。水溶性量子点在生物相容性方面具有优势,然而其量子效率较低,荧光发射强度较弱。Trung 等^[3]认为,发光效率主要依赖于半导体表面或粒子内部陷阱的数量,当陷阱较多时,绝大多数电子以非辐射的形式去活化,发光效率明显降。因此,如何对量子点表面合理化修饰,提高量子点的荧光稳定性和溶液分散性以及生物相容性成为近期研究的热点。目前,量子点表面修饰技术包括多基配体、巯基偶联、双亲分子修饰、空穴-链式表面修饰、树枝状分子修饰等(图 1),其在生物传感器的应用中各有其优缺点。本文就不同的量子点表面修饰技术以及其在医学中的应用进行了综述。

2 表面修饰技术

2.1 多基配体表面修饰技术

配位体又称配体,是指配置在中心离子周围的各种配合物。配体中直接与中心离子键合的原子称配位原子,每个配体同时以两个或两个以上的配位原子与一个中心离子配合的配体称多基配体(Multi-dentate ligand)。多基配体修饰量子点的原理为配位络合,其机制是利用多基配体上的氨基或羧基与量子点的中心离子 CdSe/CdS 形成配合物,从而实现表面修饰^[4]。

2014-03-03 收稿; 2014-04-16 接受

本文系国家自然科学基金(No. 81371899)、重庆市自然科学基金重点项目(No. CSTC2013JJB10012)、第三军医大学资助项目(No. WSS-2012-06)资助

* E-mail: luoyang@tmmu.edu.cn

葫芦脲是最常见的多基配体之一,其修饰的量子点可以分析双吡啶盐的浓度。原理是基于葫芦脲能与量子点同时竞争双吡啶盐的结合位点。当量子点与双吡啶盐结合时,量子点不发光,说明双吡啶盐有荧光淬灭作用,当加入葫芦脲后,双吡啶盐就结合到葫芦脲的腔隙中,从量子点上解离下来,量子点发出荧光(图 2)^[5]。

多基配体修饰量子点的优点是:多基配体具有大量结合位点,当其对量子点进行修饰时,可显著改善量子点在复杂环境中的稳定性。同时,多基配体包裹修饰技术还可提高量子点的合成率。常规量子点合成率约为 30%,经多基配体修饰的量子点在水相中的合成率极

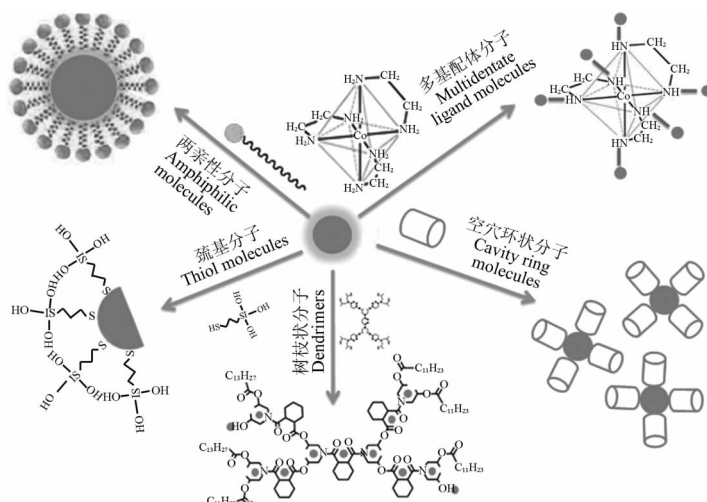


图 1 5 种量子点表面修饰技术示意图

Fig. 1 Schemes of different quantum dots (QDs) surface modifications technologies

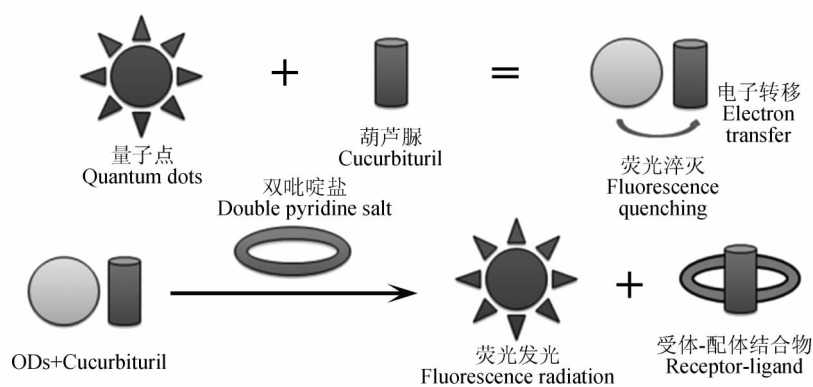


图 2 双吡啶盐淬灭剂与大环类分子受体结合导致荧光淬灭^[5]

Fig. 2 Fluorescence quench triggered by the combination between bipyridinium quencher and macrocyclic receptor^[5]

大提高,例如葡聚糖修饰的 CdSe/CdS 在水相中量子产率能达到 46%^[6];柠檬酸盐和聚半胱氨酸修饰的量子点^[7]的量子产率达到 52%;硬脂胺 (ODA) 聚合物或水溶树脂石修饰后的 CdSe/CdS 在水相中量子产率能达到 56%^[8]。聚合物修饰还适用于高质量合金量子点的制备^[9]。然而,其缺点也比较明显。多基配体修饰后的量子点表面被大量多基配体包裹,从而导致量子点的发光强度降低。同时,由于多基配体化学反应的活化能较低,且反应时容易受到外界环境的影响(浓度、温度以及 pH 值等),所以控制反应条件是决定量子点合成产率的关键因素。

2.2 巯基偶联表面修饰技术

巯基又称氢硫基,是由一个硫原子和一个氢原子相连组成的一价原子团。同时,巯基也是硫醇 (R-SH)、硫酚 (Ph-SH)、巯基羧酸分子中的官能团。巯基偶联量子点的原理是利用量子点表面金属离子,如 Zn、Cd 等与巯基之间较强的作用力,使巯基羧酸偶联在量子点外壳上,改善量子点的亲水性。同时,量子点表面的羧基官能团还可进一步与带有氨基的生物分子(蛋白、多肽等)进行偶联,使量子点的应用范围更广^[10,11]。其优势在于方法操作简便、快速、重现性好,但是所得产物稳定性欠佳。为了解决稳定性差的问题,人们尝试采用含多个巯基的分子对量子点表面进行修饰,使得巯基与量子点表面的偶联作用更强,最后制得的量子点稳定性确实得到了提高,但量子点的荧光效率减弱,证明巯基与量子点进行偶联时存在一个微妙的动态平衡,同时其反应比例也非常重要^[12,13]。

实际工作中,最常见的偶联剂是脂肪族有机酸,比如巯基乙酸^[14]、巯基丙酸(MPA)^[15]或巯基戊酸(MUA)。其中巯基丙酸修饰的量子点可以通过与特异性染料结合,以荧光的变化分析体系的 pH 值变化。通常,当去质子化的 pH 敏感调节染料与巯基丙酸修饰的量子点分别独立存在于一个体系中时,溶液呈碱性(染料呈碱性),体系发光以量子点发射荧光为主。通过一系列物理化学反应可使染料结合到量子点的巯基丙酸上,此时电子通过 FRET 从量子点转移到染料上,溶液即呈酸性,体系发光以染料发射荧光为主,量子点荧光发生淬灭。通过以上原理,人们可以通过体系中荧光的变化判断量子点与染料的结合情况,进一步定性分析 pH 值变化,如图 3 所示^[16]。但是,这种分析方法也存在两点不足:当量子点的荧光淬灭不完全时,其残留的微弱荧光会与染料发出的荧光混在一起,从而导致检测结果出现假阳性;其次,染料的浓度也是影响检测结果准确性的因素之一。若染料的量超过量子点淬灭能力,其过量的染料也会受到激发光的激发而发光,从而干扰检测的准确性。所以,人们在使用此方法时,尤其要注意量子点与染料的浓度比例问题。

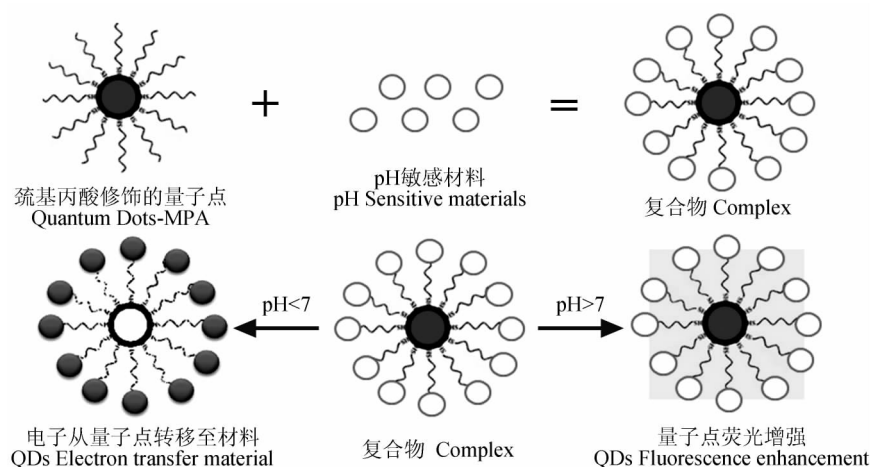


图 3 使用 pH 敏感恶嗪染料配基修饰的量子点检测 pH 值^[16]

Fig. 3 pH Sensing using pH-sensitive [1, 3] oxazine ligand modified QDs^[16]

2.3 双亲性分子表面修饰技术

双亲性分子是一类同时具有亲水性及亲脂性的化合物。其亲水头部一般由胆碱、胺盐等极性基团构成,而疏水尾部一般由长的脂肪链构成。油相体系中合成的量子点表面附有一层由氧化三正辛基膦(TOPO)组成的疏水性分子层。采用超声乳化法可直接将双亲性分子的疏水端与 TOPO 相连,避免了分子层置换所需的复杂制作工艺,简化了制作方法^[17, 18]。同时,亲水端可结合水分子,使得量子点的水溶性得以改善,提高了量子点在水相中的合成效率。包裹的双亲性分子在量子点表面形成一层帽子层结构,帽子层会对量子点进行钝化,改善量子点发光的不稳定性^[19]。常用的双亲性分子有聚丙烯酸-1, 2-二硬脂酰-sn-丙三醇-3-磷脂酰乙醇胺(PAA-DSPE)^[20]和聚乙二醇(PEG)^[21]。虽然双亲性分子改性疏水量子点的方法是完全在有机溶剂(通常选用氯仿)中通过旋转蒸发得到的,但这种方法很难获得能够直接用于生物检测的高纯度产品,并且有机溶剂的大量使用会对研究人员和环境造成危害。虽然采用植物来源的烃类溶剂(松节油、柠檬油)替代氯仿,可降低了生物危害,但是合成产物的纯度仍无法达到实际工业生产的标准,目前双亲性分子表面修饰技术仍处于实验室研究或小规模生产状态。

2.4 空穴-链式表面修饰技术

空穴-链式表面修饰技术是指一些低分子聚合物会在空间构象上形成腔隙结构,利用聚合物疏水空腔结构与量子点表面配体长链的疏水作用,以共价键直接键合在量子点的外层配体上,形成包裹层,使量子点外层吸附大量的聚合物,从而得到水溶性的量子点。其修饰原理为:整个分子呈现外缘亲水内腔疏水结构,可提供一个疏水的结合部位,作为主体包络各种适当的客体,如有机分子、无机离子、气体分子或量子点等。其内腔疏水而外部亲水的特性使其可依据范德华力、疏水作用力、主客体分子间的匹配作用等与量子点形成包合物。此技术的优势在于自身存在立体空间的三维空穴结构和平面环状结构,

故惰性效应比较显著,当其量子点结合后,相比于其它物质修饰的量子点,稳定性会更好^[22]。此技术在半导体纳米粒子领域应用已有报道^[23-24],但在量子点领域的研究尚处于起步阶段,是当前研究的热点之一。目前,常见的立体空穴环状聚合物有环糊精^[25],杯芳烃^[26]和冠醚^[27]等。以杯芳烃为例,其可结合到 TOPO 修饰的量子点上,从而与杯芳烃受体结合的分子结合,例如可与乙酰胆碱结合,通过 ET 作用,导致 QDs 的荧光淬灭,从而检测乙酰胆碱浓度^[28]。相反,当复合物与甲硫氨酸或苯丙氨酸结合时,由于增强了系统的刚性结构,抑制了非辐射途径,反而使量子点的荧光强度增强(图 4)^[29]。

但空穴环状有机化合物修饰量子点也存在

自身缺陷。由于空穴环状有机化合物的分子量比较大,空间结构较复杂,所以在合成时,量子点与空穴环状有机化合物的偶联比较困难,造成偶联效率远低于其它几种物质与量子点的偶联效率。同时,空穴环状有机化合物自身存在着各种官能团和以游离状态存在的自由基,导致合成时出现非特异性吸附,合成的假阳性较高。

2.5 树枝状分子表面修饰技术

树枝状分子是指具有枝状结构的一类高度有序的新型合成高分子。树枝状分子常为球状结构,直径小于 100 nm,有高度的几何对称性、精确的分子结构及分子链增长具有可控性等特点。树枝状分子表面修饰技术的原理是:树枝状分子作为纳米反应器,首先螯合 Cd^{2+} 、 Pb^{2+} 等离子,然后利用这些粒子与 S^{2-} 反应形成 CdS 或 PbS,即合成了 CdS 或 PbS 量子点^[30]。同时,树枝状分子末端基团通过合理修饰后,还可使合成的量子点具有多功能化。聚酰胺-胺(PAMAM)^[31-32]。PAMAM 修饰后的量子点具有良好的生物相容性、低的熔体粘度和溶液粘度、独特的流体力学性能和易修饰性等优点。同时,将 PAMAM 的末端基团进行适当修饰后,可合成分散性好、尺寸分布窄、发紫光的 CdS 或 PbS 量子点,还可使量子点易于与生物分子相结合,作为荧光探针以标记蛋白质^[33]、DNA^[34] 或病毒^[35]。此外,树枝状分子修饰的量子点可消除量子点存在的表面缺陷,使量子点钝化,提高发光效率,从而增强荧光特性。其不足之处在于:树枝状分子修饰的量子点由于分子间存在很多树枝状结构,导致量子点很容易形成大量紧密牢固的团聚结构且不容易分开,给实际应用带来不便;其次,体系中金属离子会对树枝状分子修饰的量子点的量子产率产生影响,不同的离子会增大或减小量子点的发光效率。所以,当用 PAMAM/CdS 量子点组成的纳米复合材料作为荧光探针时,应当充分考虑到体系中各种离子对量子点发光效率的影响。

3 不同表面修饰技术在量子点传感器中的医学应用

3.1 肿瘤标志物检测中的应用

肿瘤标志物检测对于肿瘤的早期诊断和个体化治疗具有重要意义。近年来,生物传感器在肿瘤细胞及其标志物的检测中发展迅速^[36-37]。相对于传统的分析检测方法,生物传感器具有灵敏度高、响应快、用量少、成本低等优点。Vo-Dinh 等将激光技术与巯基修饰的量子点生物传感器相结合,在单个人乳腺癌细胞(MCF-7 细胞)中成功实现了 Caspase-9 蛋白和细胞色素 C 蛋白活性检测^[38]。Jie 等采用多巯基共修饰技术处理量子点,并将巯基修饰的适体 DNA 利用巯基固定于金电极膜表面,使量子点传感器的检测稳定性得到了提高,并成功应用于肿瘤细胞 Ramos 检测^[39]。

基于量子点巯基表面修饰后的末端羧基功能化特点以及小粒径量子点(3.0 nm)具有高荧光强度的特点,陈良冬等^[40]用甲胎蛋白(AFP)抗体包被在巯基表面修饰的 CdTe 量子点末端的羧基上,并采用

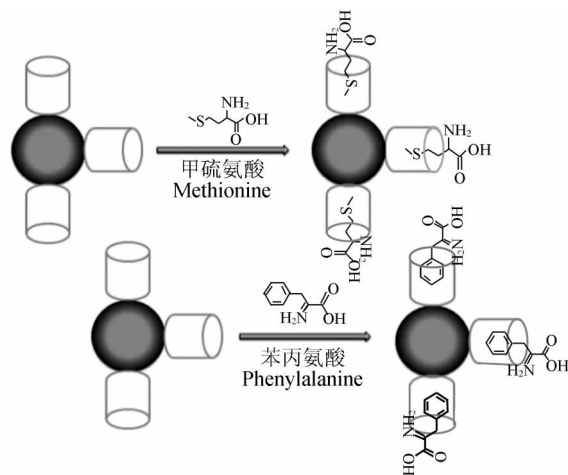


图 4 杯芳烃修饰的量子点检测甲硫氨酸或苯丙氨酸^[29]

Fig. 4 Sensing of methionine or phenylalanine by calixarene-modified QDs^[29]

夹心法,利用 CdTe 的电化学发光对 AFP 进行了检测。在抗原浓度在 10 ~ 200 $\mu\text{g/L}$ 范围内,检测电极的电化学发光与抗原浓度呈线性关系。其检出限达到临床检测要求,能够为肝癌诊断提供帮助。在临床中,由于量子点存在非特异性和毒性等问题,使得量子点用于肿瘤的检测与诊疗受到限制,双亲性分子或亲水性巯基包被的量子点生物相容性良好,采用双亲性分子或巯基对量子点表面进行修饰,可以达到降低甚至消除毒性的目的,增加了生物安全性,有望更好地应用于肿瘤诊治。其次,量子点可作为分子成像剂,对肿瘤进行示踪、识别。通过荧光成像可实时定位早期肿瘤和潜在的肿瘤转移、寻找未彻底切除的肿瘤细胞。由此可见,功能化量子点生物传感器在肿瘤诊治中的应用潜力巨大。

3.2 量子点生物传感器在重金属离子检测中的应用

金属离子是保证人体细胞正常工作、运转的重要条件。重金属离子在体内的浓度过低或过高都会导致机体的代谢紊乱,严重者会出现中毒死亡等后果。研究发现,许多重金属离子(Pb^{2+} , Cd^{2+} , Sn^{2+} 和 Hg^{2+}) 可与含羧酸化合物的羧基结合,基于这一原理,重金属离子与巯基丙酸表面修饰的量子点共同构建离子型-量子点生物传感器平台,通过电子转移反应对量子点荧光产生猝灭或增强作用,据此可对这些重金属离子进行定性或定量分析^[30,41]。Hosseini 等^[42] 研究发现, Hg^{2+} 可结合到巯基丙酸修饰的 CdS 的末端羧基上,通过电子转移反应使得量子点的发光强度减弱,利用离子型-量子点生物传感器平台定量分析荧光值的变化,实现对 Hg^{2+} 的检测,其检出限可达 0.07 $\mu\text{g/L}$ 。然而在实际检测中,该检出限远未达到人们对 Hg^{2+} 的痕量检测要求。因此,Chen 等^[43] 通过在石英晶体表面进行巯基丙酸修饰的 CdTe 层层自组装,可将检测信号级联放大。自组装则通过二甲基二烯丙基氯化铵(PDDA)的静电“胶水”功能实现。

基于巯基表面修饰原理,夏姣云等^[44] 将巯基乙酸包被在量子点表面,同时利用巯基乙酸在溶液中的稳定性,在体系中引入过量的巯基乙酸,共同构成巯基乙酸-量子点传感器,可定量分析 Cu^{2+} , Ag^{2+} , Pb^{2+} 等重金属离子。经条件优化后,利用荧光淬灭法检测 Cu^{2+} , Ag^{2+} , Pb^{2+} 的线性区间分别为 2.3 ~ 250 μg , 3.2 ~ 300 μg 和 4.3 ~ 150 μg , 检出限分别为 0.28, 0.53 和 0.35 $\mu\text{g/L}$ 。通常,单个量子点生物传感器检测金属离子的选择性较差,如果将多个生物传感器构建成传感器阵列,结合化学计量学方法,则可提高对金属离子的检测特异性。裴智明等^[45] 采用纳米金和染料组合构成传感器阵列,通过可见光谱检测实现了对金属离子混合体系的模式识别。这种传感器阵列已经成为未来重金属离子检测的发展趋势。

3.3 量子点生物传感器在病原微生物检测中的应用

微生物体系复杂,其生存环境和代谢产物含有大量生物分子,干扰临床检测。Carrillo-Carrión 等^[46] 建立了一项新的微生物检测技术,采用多基配体修饰的量子点,具有大量结合位点的配体包被在量子点表面,显著改善了量子点在复杂环境中的稳定性。同时,随着交流阻抗谱免疫传感器的发展,基于量子点的电化学阻抗传感器可快速、准确地检测致病微生物大肠杆菌 O157:H7。Luo 等^[47] 将巯基修饰量子点与双适配子偶联,构建出能够检测弓形虫抗体的双适配子探针,其特异性和灵敏度均优于传统抗原-抗体反应的免疫传感器。

刘晓红等^[48] 建立的荧光量子点标记-免疫分析技术可以用来检测炭疽芽孢杆菌。首先利用树枝状分子对量子点表面进行修饰,提高了量子点的发光效率,增强了量子点结合抗体的能力。树枝状分子良好的生物相容性可将炭疽芽孢杆菌抗体包被在树枝状分子的末端,再根据抗原抗体反应将 QDs 特异性标记在炭疽芽孢杆菌上,并利用荧光显微镜和荧光分光光度计进行了荧光检测。结果表明,炭疽芽孢杆菌浓度在 $10^2 \sim 10^6$ CFU/ml 范围内,相关系数 $R=0.9554$, 相对标准偏差为 2.2%。与传统方法相比,该方法操作简单,检测时间短(1 h),且能实现定量检测。

罗阳等^[49] 建立的巯基偶联表面修饰的量子点荧光双杂交核酸检测平台实现了铜绿假单胞菌(PAE)的快速、准确检测。他们利用巯基将 PAE 16S rDNA 探针固定于石英晶体微阵列上,通过 16S rDNA 巯基化修饰后暴露出的末端氨基与巯基修饰的量子点末端的羧基发生缩合反应来检测 PAE。结果表明,该量子点双杂交检测平台具有良好的信噪比,其荧光强度与扩增产物的稀释倍数呈线性负相关,当 PAE 扩增产物的稀释倍数在小于 10000 倍时,具有良好的线性曲线。特异性实验表明该

方法可将 PAE 与同源的多种细菌相区分,已能初步满足临床检测需要。

综上所述,通过量子点生物传感器的荧光分析可以快速、灵敏地检测微生物,但其特异性欠佳。尤其针对多重感染的病人,目前缺乏一种广谱的量子点生物传感器可对常见微生物进行临床检测,同时,量子点自身存在的 Bleak 特性对定量分析以及实时跟踪监测存在阻碍,有待进一步解决。

3.4 量子点生物传感器的其它医学应用

宋健等^[50]将纳米量子点表面修饰技术与夹心免疫传感技术相结合,利用双亲性分子的亲疏水性原理,改善了量子点的疏水性,再通过双亲性分子疏水末端与标记抗体偶联,结合表面等离子体共振 (SPR) 技术构建 SPR-QDs 生物传感器,从而对心肌肌钙蛋白 I (cTnI) 进行特异性定量检测。其检测范围达 0.4 ~ 15 $\mu\text{g/L}$,检出限为 0.4 $\mu\text{g/L}$,较传统检测方法分别提高了约 10 倍。Luo 等将巯基修饰量子点包被在 96 孔板上,通过优化包被抗体浓度,实现了超敏 C 反应蛋白的高敏、高通量检测,其检出限达到 0.06 $\mu\text{g/L}$,并且有较宽的工作区间 (0.001 ~ 100 mg/L),尤其适合于临床样本检测^[51]。由于 cTnI 和超敏 C 反应蛋白存在一定的时效性,故在检测时尤其要注意采血时间,以免造成假阴性的结果。

Cordes 等^[52]以 CdSe 量子点与硼酸分别作为供受体和供体所构建的生物传感器用来检测葡萄糖。Li 等^[53]构建了一种新型检测血糖浓度传感器,它使用多层结构的葡萄糖氧化酶 (GOD) 来检测没有经过预处理的血清中葡萄糖。当复合层遇到血糖时,酶催化的产物使得量子点层出现表面缺陷而被仪器探测到。大多数量子点表面缺陷会影响检测的准确性。通过树枝状分子表面修饰后的量子点能消除量子点自身的自身表面缺陷,降低了整个传感器的干扰背景,使检测结果更可靠。由于新型血糖浓度检测传感器在检测过程中需要血糖穿透多层结构的葡萄糖氧化酶,所以检测时间较长,而且血糖在体外容易在短时间内发生降解,故当大样本量血糖检测时,此传感器明显不能满足临床需求,所以缩短检测时间是该传感器未来发展的方向。

流行病学研究表明,Complex I 活性的功能障碍会导致帕金森症。应佚伦等^[54]合成了 3 个带有不同链长的巯基泛醌化合物 (Q_nNS ; $n=2, 5$ 和 10) 作为表面配体以修饰量子点 ($\text{Q}_n\text{NS-QDs}$)。基于泛醌/泛醇和 CdSe/ZnS QDs 之间的电子传递导致量子点的荧光随着表面配体的氧化还原态变化而导致荧光的淬灭或增强。在 NADH 存在的条件下,随着 Complex I 的加入, Q_nNS 荧光增强,证实了所构建的巯基表面修饰的量子点传感器可用于帕金森症的诊断。

4 展 望

量子点是一种新型纳米荧光材料。尽管量子点自身存在稳定性较差、合成效率较低等缺陷,但由于多基配体、双亲性分子、树枝状分子、巯基偶联以及空穴-链式表面修饰技术等表面修饰技术的飞速发展,上述问题已得到极大改善,使得量子点在生命科学领域有了更广泛、深入的应用。目前,使用表面修饰的方法将高分子修饰在量子点表面的应用还仅局限于一些特定聚合物。人们在实际应用中发现,聚合物修饰量子点的成功率和效率与聚合物链的长短和数量有关,尤其是树枝状分子修饰的量子点,其树枝状链的长短以及树枝的空间结构都会影响表面修饰的效果。在树枝状分子的合成中,引入启动剂,利用其在低温、低浓度下能高效引发聚合,产生高线型和高分子质量聚合物的原理,通过调节启动剂的浓度,控制树枝状分子合成时的聚合物链的长短和数量,可达到更好的量子点表面修饰的效果。

同时,多基配体修饰量子点中的配体如从量子点表面解离,使得量子点的功能丧失,且在溶液中发生大量不可逆的团聚,导致原材料浪费以及人力财力损失。未来研究的方向是通过物理化学处理,增加多基配体的稳定性。如经过钝化处理(体系中加入高密度官能团聚合物)后,配体难以从量子点表面解离下来,避免了量子点的功能丧失及团聚现象。同时,钝化后的多基配体修饰的量子点稳定性更好,能稳定存在于甲苯等疏水性溶剂中,而且还可以溶于乙醇等极性质子化溶剂,从而保证了量子点不仅可以应用于有机溶剂体系,还可以直接应用于水相,避免了因为相转移带来的麻烦。

立体空穴环状聚合物的空间结构较复杂,分子较大,导致偶联效率低。未来研究方向是对复杂的空间结构进行改性以提高偶联效率。如利用立体空穴环状聚合物能与细胞膜上的磷脂和胆固醇等物质相互作用,以及对蛋白质局部暴露的疏水性侧链具有包合作用。为此,采用氨基酸修饰量子点表面,使氨

基酸的侧链暴露出来,将立体空穴环状聚合物引入体系中进行二次修饰,提高偶联效率。

随着基于传感器平台的生物传感技术的进一步发展,将量子点技术整合到生物传感技术中,研发新型的细胞-量子点双标型生物传感器、信号分子-量子点载体型生物传感器以及皮下植入型神经细胞传感器等系列整合创新型量子点-生物传感器将是未来的重点发展方向,实现对靶分子的定性检测与定量分析,以期针对某种疾病指导临床治疗起到很好的辅助作用,在生物物理、生物化学领域具有更好的应用前景。

References

- 1 Conca E, Aresti M, Saba M, Casula M F, Quochi F, Mula G, Loche D, Kim M R, Manna L, Corrias A, Mura A. *Bongiovanni G. Nanoscale.* ,**2014** ,6(4): 2238-2243
- 2 Ambrosone A, Mattera L, Marchesano V, Quarta A, Susha A S, Tino A, Rogach A L, Tortiglione C. *Biomaterials.* ,**2012** ,33(7): 1991-2000
- 3 Trung N N, Luu Q P, Son B T, Sinh L H, Bae J Y. *J. Nanosci. Nanotechnol.* ,**2013** ,13(1): 434-442
- 4 Zhan N, Palui G, Safi M, Ji X, Mattoussi H. *J. Am. Chem. Soc.* ,**2013** ,135(37): 13786-13795
- 5 Yildiz I, Tomasulo M, Raymo F M. *P. Natl. Acad. Sci. USA* ,**2006** ,103(31): 11457-11460
- 6 Bavireddi H, Kikkeri R. *Analyst* ,**2012** ,137(21): 5123-5127
- 7 Hu M, Yu H, Wei F, Xu G, Yang J, Cai Z, Hu Q. *Spectrochim. Acta A Mol. , Biomol. Spectrosc.* ,**2012** ,91: 130-135
- 8 Kalwarczyk E, Ziebac N, Kalwarczyk T, Holyst R, Fialkowski M. *Nanoscale.* ,**2013** ,5(20): 9908-9916
- 9 Groeneveld E, Witteman L, Lefferts M, Ke X, Bals S, van Tendeloo G, Donega C M. *Acs. Nano.* ,**2013** ,7(9): 7913-7930
- 10 Liang Y, Thorne J E, Parkinson B. *Langmuir* ,**2012** ,28(30): 11072-11077
- 11 Zhu H, Hu M Z, Shao L, Yu K, Dabestani R, Zaman M B, Liao S. *J. Nanomater* ,**2014** , doi: 10.1155/2014/3249722014
- 12 Ruan J, Song H, Qian Q R, Li C, Wang K, Bao C C, Cui D X. *Biomaterials* ,**2012** ,33(29): 7093-7102
- 13 Zhang W, He X W, Chen Y, Li W Y, Zhang Y K. *Biosens. Bioelectron.* ,**2012** ,31(1): 84-89
- 14 Tang W, Fan J, He Y, Huang B, Liu H, Pang D, Xie Z. *Int. J. Nanomedicine* ,**2012** ,7: 2631-2640
- 15 Shen M, Jia W P, You Y J, Hu Y, Li F, Tian S D, Li J, Jin Y X, Han D M. *Nanoscale Res. Lett.* ,**2013** ,8(1): 253
- 16 Somers R C, Bawendi M G, Nocera D G. *Chem. Soc. Rev.* ,**2007** ,36(4): 579-591
- 17 Entezari M H, Ghows N. *Ultrason. Sonochem.* ,**2011** ,18(1): 127-134
- 18 Ghows N, Entezari M. *Phys. Chem. Res.* ,**2013** ,1(2): 166-174
- 19 ZHAN Hong-Ju, ZHOU Pei-Jiang, PAN Ke-Liang, DING Ling, HE Zhen-Yu. *Chinese J. Inorg. Chem.* ,**2013** , ,29(1): 1-8
詹红菊,周培疆,潘可亮,丁玲,何振宇. *无机化学学报* ,**2013** ,29(1): 1-8
- 20 Tao Z M, Hong G S, Shinji C, Chen C X, Diao S, Antaris A L, Zhang B, Zou Y P, Dai H J. *Angew. Chem. Int. Edit.* ,**2013** ,52(49): 13002-13006
- 21 Endres T, Zheng M, Kilic A, Turowska A, Beck-Broichsitter M, Renz H, Merkel O M, Kissel T. *Mol. Pharm.* ,**2014** ,11(4): 1273-1281
- 22 Park S S, Kim D H, Jeon Y P, Kim T W. *J. Nanosci Nanotechnol.* ,**2013** ,13(10): 7194-7197
- 23 XIA Juan, SONG Le-Xin, DANG Zheng, SHAO Zhi-Cheng. *Chinese J. Phys. Chem.* ,**2013** ,29(7): 1524-1533
夏娟,宋乐新,党政,邵志成. *物理化学学报* ,**2013** ,29(7): 1524-1533
- 24 SHEN Sheng-Min, MI Ran, JIANG Sheng-Ling, YUAN Rong-Ping, LÜ Ya-Fei. *Chinese J. Contemp. Chem. Ind.* ,**2013** ,29(10): 1441-1444
申圣敏,米然,江盛玲,员荣平,吕亚非. *当代化工* ,**2013** ,42(10): 1441-1444
- 25 Bavireddi H, Kikkeri R. *Analyst* ,**2012** ,137(21): 5123-5127
- 26 Joshi K V, Joshi B K, Pandya A, Sutariya P G, Menon S K. *Analyst* ,**2012** ,137(20): 4647-4650
- 27 Velu R, Won N, Kwag J, Jung S, Hur J, Kim S, Park N. *New J. Chem.* ,**2012** ,36(9): 1725-1728

- 28 Ohyanagi T , Nagahori N , Shimawaki K , Hinou H , Yamashita T , Sasaki A , Jin T , Iwanaga T , Kinjo M , Nishimura S. *J. Am. Chem. Soc.* , **2011** , 133(32) : 12507–12517
- 29 Freeman R , Willner I. *Chem. Soc. Rev.* , **2012** , 41(10) : 4067–4085
- 30 Algarra M , Campos B , Alonso B , Casado C M , Martinez M S , Esteves da Silva J C G. *Talanta* , **2012** , 88: 403–407
- 31 Yin H , Zhou Y , Ai S , Chen Q , Zhu X , Liu X , Zhu L. *J. Hazard Mater.* , **2010** , 174(1) : 236–243
- 32 Algarra M , Campos B B , Miranda MS , da Silva J C G E. *Talanta* , **2011** , 83(5) : 1335–1340
- 33 Wang J , Xia J. *Anal. Chem.* , **2011** , 83(16) : 6323–6329
- 34 Divsar F , Ju H. *Chem. Commun.* , **2011** , 47(35) : 9879–9881
- 35 Chakraborty M , Jain S , Rani V. *Appl. Biochem. Biotech.* , **2011** , 165(5–6) : 1178–1187
- 36 Li X , Pei Y , Zhang R , Shuai Q , Wang F , Astrup T , Pei Z. *Chem. Commun.* , **2013** , 49(85) : 9908–9910
- 37 Seven B , Bourourou M , Elouarzaki K , Constant JF , Gondran C , Holzinger M , Cosnier S , Timur S. *Electrochem. Commun.* , **2013** , 37: 36–39
- 38 Vo-Dinh T , Fales A M , Griffin G D , Khoury C G , Liu Y , Ngo H , Norton S J , Register J K , Wang H N , Yuan H. *Nanoscale.* , **2013** , 5(21) : 10127–10140
- 39 Jie G , Wang L , Ying J , Zhang S. *Anal. Chem.* , **2011** , 83(10) : 3873 ~3880
- 40 CHEN Liang-Dong , HE Man , PEI Xiao-Feng , CHEN Chuang , PANG Dai-Wen , TANG Zhao-You , LI Yan. *Chinese J. Pharm. Toxicol.* , **2011** , 24(2) : 44–49
陈良冬,何蔓,裴小锋,陈创,庞代文,汤钊猷,李雁. 中国药理学与毒理学杂志, **2011** , 24(2) : 44–49
- 41 Tang S , Tong P , Li H , Tang J , Zhang L. *Biosens. Bioelectron.* , **2013** , 42: 608–611
- 42 Hosseini M S , Pirouz A. *Luminescence.* **2014** , DOI: 10.1002/bio.2623
- 43 Chen H , Liu Y , Lu Y , Wu H , Qian H. *J. Mater. Sci.* , **2014** : 49(13) : 4506–4512
- 44 XIA Jiao-Yun , XU Wan-Bang. *Chinese J. Intraocular. Lens.* , **2012** , 41(1) : 193–199
夏皎云,徐万邦. 人工晶体学报, **2012** , 41(1) : 193–199
- 45 PEI Zhi-Ming , MO Zhi-Hong , LÜ Jia , WEN Zhi-Yu. *Chinese J. Anal. Chem.* , **2013** , 41(6) : 841–845
裴智明,莫志宏,吕佳,温志渝. 分析化学, **2013** , 41(6) : 841–845
- 46 Carrillo-Carrión C , Simonet BM , Valcárcel M. *Biosensors and Bioelectronics.* , **2011** , 26(11) : 4368–4374
- 47 Luo Y , Liu X , Jiang T , Liao P , Fu W. *Anal Chem.* , **2013** , 85(17) : 8354–8360
- 48 LIU Xiao-Hong , LUO Jin-Ping , TIAN Qing , LIU Chun-Xiu , CAI Xin-Xia. *Chinese J. Anal. Chem.* , **2011** , 39(2) : 163–167
刘晓红,罗金平,田青,刘春秀,蔡新霞. 分析化学, **2011** , 39(2) : 163–167
- 49 LUO Yang , ZHANG Bo , CHEN Ming , ZHOU Dai-Yang , JIANG Tian-Lun , HUANG Qing , HUANG Jun-Fu , FU Wei-Ling. *Chinese J. Hosp. Infec.* , **2012** , 22(20) : 4442–4444
罗阳,张波,陈鸣,周代洋,蒋天伦,黄庆,黄君富,府伟灵. 中华医院感染学杂志, **2012** , 22(20) : 4442–4444
- 50 SONG Jian , FAN Jia , SONG Da-Qian , BI Li-Rong , ZHOU Guang-Yu , ZHANG Hao , WEI Jing-Yan , YANG Bai. *Chem. J. Chinese Universities* , **2009** , 30(10) : 1940–1944
宋健,范佳,宋大千,毕丽荣,周广宇,张皓,魏景艳,杨柏. 高等学校化学学报, **2009** , 30(10) : 1940–1944
- 51 Luo Y , Zhang B , Chen M , Jiang T , Zhou D , Huang J , Fu W. *J. Transl. Med.* , **2012** , 10: 24
- 52 Cordes D B , Singaram B. *Pure Appl. Chem.* , **2012** , 84(11) : 2183–2202
- 53 Li Y , Li B , Zhang J. *Luminescence* , **2013** , 28(5) : 667–672
- 54 YING Yi-Lun , ZHANG Xing , LIU Yu , XUE Meng-Zhu , LI Hong-Lin , LONG Yi-Tao. *Chinese J. Acta Chimica* , **2012** , 71(1) : 44–50
应佚伦,张星,刘钰,薛梦竹,李洪林,龙亿涛. 化学学报, **2012** , 71(1) : 44–50

Surface Modification Technologies of Quantum Dots Based Biosensors and Their Medical Applications

LIU Xing , LUO Yang^{*}

(Department of Transfusion Medicine , Southwest Hospital , the Third Military Medical University , Chongqing 400038 , China)

Abstract Quantum dots (QDs) as a new type of nanostructured luminescent materials have been widely used in biology, materials science, and physical optics. QD-based biosensors can rapidly and accurately detect biological macromolecules or inorganic molecules both in vivo and in vitro. The surface of QDs, prior to their biological detection applications, needed to be modified to enhance their fluorescence properties and lower their biological toxicity. Currently, the surface modification technologies mainly include polymer modification, thiol compounds modification, mercapto propionic acid compounds modification and organic groups modification. Various biosensors can be developed by adopting different modification techniques, which have been adopted to locate and track a variety of biological molecules in vivo. Although a large number of literatures have reported the biological applications of QD-based biosensors, rare systematic reviews of surface modification technologies on QDs have been witnessed. In this paper, we reviewed the surface modification technologies of QDs in biosensors and their medical applications.

Keywords Quantum dots; Surface modification; Mercaptopropionic acid; Biosensor; Review

(Received 3 March 2014; accepted 16 April 2014)

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81371899 , 30900348) , Natural Science Foundation of Chongqing (CSTC2013JJB10012) , and Third Military Medical University (WSS-2012-06) .

中国化学会第八届海峡两岸分析化学学术会议征文通知(第一轮)

为了增强海峡两岸学术交流和友好往来,在海峡两岸分析化学同仁的倡导下,经中国科学技术协会批准,由中国化学会主办、发光与实时分析化学教育部重点实验室(西南大学)承办的“中国化学会第八届海峡两岸分析化学学术会议”将于2014年10月15日至19日在重庆召开。会议将邀请40余位来自两岸和部分海外著名华人分析化学家做分析化学学科前沿学术报告,就分析化学学科及相关分析技术的新成就、新进展进行学术交流和讨论。热忱欢迎两岸分析化学同行和海外华人分析化学家踊跃投稿、参加会议。

一、征文内容

会议主题: 分析化学的新原理、新方法与新技术。

凡与大会主题相关领域如生命分析化学、生物医学及药物分析、环境分析化学、化学与生物传感、成像分析、分析化学仪器和相关学科领域的最新研究成果均为本次会议的征文范围。

已公开发表、在全国或国际会议上报告过得论文不在应征之列。

二、征文要求及论文处理

应征论文须用不高于 Word 2003 版软件编辑, 格式参照论文摘要模板和撰写说明, 不超出 A4 纸 1.5 页(包括图表)。均在邮件主题上注明“两岸会议征文-xxx(通讯作者)”字样, 发送至 lrlta@swu.edu.cn。

截稿日期 2014 年 8 月 15 日。会议筹备组将对应征论文进行适当筛选后装订成论文集提交大会交流。

本会议欢迎国内外分析仪器公司、厂商到会介绍和展出产品,有关具体事宜请联系筹备组。

联系人: 安春华 电话: 023-68367257, E-mail: lhta@swu.edu.cn

黄承志 电话: 023-68254659, E-mail: chengzhi@swu.edu.cn

中国化学会第八届海峡两岸分析化学学术会议筹备组
发光与实时分析化学教育部重点实验室(西南大学)