



量子点的水相合成及其生物成像分析研究进展

梁建功, 韩鹤友*

华中农业大学理学院, 农业微生物学国家重点实验室, 武汉 430070

* 联系人, E-mail: hyhan@mail.hzau.edu.cn

2012-08-20 收稿, 2012-10-15 接受, 2012-11-27 网络版发表

国家自然科学基金(21175051, 20905028)、中央高校基本科研业务费专项资金(2011PY139, 2011PY009)和湖北省自然科学基金创新群体项目(2011CDA115)资助

摘要 半导体量子点具有宽的激发光谱、窄而对称的发射光谱、高的量子产率以及良好的光稳定性, 因而受到物理、化学、材料科学、生命科学等多个领域研究者的广泛关注. 与有机相合成法相比, 量子点的水相合成方法简单, 合成后不需要将量子点进行相转移, 是有机相合成的重要补充, 已经成为半导体量子点的重要合成方法之一. 本文介绍了量子点常用的一些水相合成方法, 如溶胶法、水热法、微波辅助法及微生物合成法. 在此基础上, 阐述了量子点在细胞成像分析及活体成像分析中的应用, 并对基于量子点的磁性荧光双功能纳米材料在成像分析中的应用及量子点生物毒理效应研究进行了简要的评述.

关键词

量子点
水相合成
生物成像
研究进展

1 量子点概述

半导体量子点具有宽的激发光谱、窄而对称的发射光谱、高的量子产率以及良好的光稳定性, 最近 20 年来受到物理、化学、材料科学、生命科学等领域研究者的广泛关注^[1-3]. 与传统的有机染料及荧光蛋白相比, 量子点具有如下优异的光学性质: (1) 量子点荧光发射波长不仅可通过控制尺寸调节, 还可以通过控制成分调节; (2) 量子点的激发光谱宽且连续分布, 可实现“一元激发, 多元发射”; (3) 尺寸均一的量子点发射光谱呈对称的高斯分布, 半峰宽较窄; (4) 量子点的荧光量子产率高, 光稳定性好, 可以经受反复多次激发而不易发生光漂白, 适合于对标记对象进行实时、长时、动态监测; (5) 量子点具有很好的空间兼容性, 一个量子点可以偶联两种或两种以上生物分子或配体, 从而使制备多功能的成像及检测探针成为可能; (6) 量子点可用于多光子荧光显微成像, 它是迄今为止截面积(吸收系数)最大的多光子成像探针^[4-6].

半导体量子点可分为单核型量子点、核壳型量子点、合金型量子点及掺杂型量子点四大类. 由于单核型量子点表面缺陷较多, 在成像过程中容易受到外界环境的干扰, 一般在生物成像中应用较少, 通常需要在量子点表面增加一个壳层结构, 提高量子点的荧光量子产率和稳定性. 核壳型量子点又可以分为 I 型量子点、II 型量子点及反 I 型量子点三大类^[7]. I 型量子点的核材料带宽比壳材料小, 电子和空穴被完全限制在核内, 量子点的荧光发射波长只与核的组成和尺寸有关, 与壳的厚度无关, 如 CdSe/ZnS 量子点. II 型量子点核材料的带宽与壳材料能级发生了交错, 导致电子和空穴被限制在壳中, 随着壳厚度的增加, 会导致量子点最大荧光发射波长的显著红移, 如 CdTe/CdSe 和 CdSe/ZnTe 等. 反 I 型量子点核的带宽比壳的带宽大, 随着核厚度的增加, 量子点的最大荧光发射波长也会发生红移, 如 CdS/CdSe 和 ZnSe/CdSe 量子点等. 合金型量子点是采用两种或两种以上不同带宽的半导体材料通过合金化而形成的一种“固体溶液”^[8], 它又可以分为三元合金型量子点

引用格式: 梁建功, 韩鹤友. 量子点的水相合成及其生物成像分析研究进展. 科学通报, 2013, 58: 524-540

Liang J G, Han H Y. Progress of quantum dots by aqueous phase synthesis and their applications in analysis of biological imaging (in Chinese). Chin Sci Bull (Chin Ver), 2013, 58: 524-540, doi: 10.1360/972012-1272

(如 $\text{Cd}_x\text{Zn}_{1-x}\text{Te}$, $\text{Cd}_x\text{Zn}_{1-x}\text{Se}$, CdSeTe)及四元合金型量子点(如 $\text{CuIn}_x\text{Ga}_{1-x}\text{Se}_2$, $\text{Zn}_x\text{Cd}_{1-x}\text{Se}_y\text{S}_{1-y}$)。合金型量子点的最大荧光发射波长不仅可以通过其尺寸调控,还可以通过其组成不同来调控。掺杂型主要是将一些过渡金属离子或稀土金属离子(如 Mn, Cu, Mg, Ni, Yu 等)引入量子点核中,在主体量子点中形成新的电子跃迁能级,从而改变主体量子点的发光性质。如 ZnS 量子点的最大发射波长在 400~500 nm,当掺入锰离子后,其最大发射波长可以红移到 550~600 nm。本文主要探讨最近 5 年来量子点的水相合成的研究进展以及水相合成量子点在生物成像分析中的应用。

2 水相合成量子点简介

量子点的合成方法可分为两大类,即有机相合成法和水相合成法。有机合成法所合成量子点荧光量子产率高、发射半峰宽窄,在量子点的合成中一直占有主导地位。与有机相合成法相比,水相合成方法简单,合成后不需要将量子点进行相转移,是有机相合成的重要补充^[9]。早在 1967 年, Berry^[10]就利用共沉淀法在水相中制备出了具有光学性能的 AgI 半导体纳米颗粒。到 1984 年, Rossetti 小组^[11]采用 CdSO_4 和 $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ 溶液为反应原料,通过调节溶液的 pH、反应温度等条件,制备出了粒径分布小且尺寸可调的 CdS 量子点。目前,单核型量子点、核壳型量子点、合金型量子点及掺杂型量子点均可采用水相法合成。尤其是最近几年来,已有多个课题组发展了一些卓有成效的水相量子点合成方法,成为该领域研究的亮点之一。例如,图 1 为我们课题组采用不同反应时

间制备的 CdTe/CdS 量子点的数码照片(a)、紫外-可见吸收光谱(b)及归一化的荧光发射光谱(c)^[12]。

2.1 溶胶法合成量子点

巯基类化合物是溶胶法合成量子点最常用的表面修饰试剂之一,早在 1996 年, Rogach 等人^[13]采用 NaHTe 和 $\text{Cd}(\text{ClO}_4)_2$ 为前体,以 2-巯基乙醇、1-巯基甘油为表面修饰试剂,合成了不同尺寸的 CdTe 量子点。目前,巯基乙酸、巯基丙酸、半胱氨酸、谷胱甘肽等均已成为合成量子点常用的巯基类表面修饰试剂,已有很多文献报道了采用巯基乙酸和巯基丙酸等修饰试剂来合成 CdSe 及 CdTe 量子点^[14,15]。Yang 等人^[16]以 GSH 为修饰试剂,合成了近红外发射的 $\beta\text{-HgS}$ 半导体纳米粒子,通过改变反应物比例及反应时间,所合成半导体纳米粒子的发射光谱可在 775~1041 nm 范围内进行调节。Deng 等人^[17]用传统的巯基-金属复合物和 NaHTe 或 NaHSe 前体反应,得到尺寸仅 0.8 nm 的 CdTe 纳米簇,在小核的 CdTe 簇上通过沉积至少 5 nm 的 Cd-巯基化合物的 CdS 壳,得到了小核厚壳的 CdSe/CdS 量子点。Samanta 等人^[18]以谷胱甘肽为修饰试剂,合成了 CdTe/CdS/ZnS 及 CdTe/CdSe/ZnS 核-壳-壳型量子点,通过改变核的直径和每层壳的厚度,所合成量子点的最大发射波长可在 500~730 nm 之间进行调节,最大荧光量子产率可达 45%。我们课题组以 $\text{ZnNO}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 和 Na_2S 为原料,一步法合成了变性牛血清白蛋白(dBSA)修饰的 Mn 掺杂 $\text{ZnO}_x\text{S}_{1-x}$ 量子点。所合成量子点直径大约为 3.2 ± 0.7 nm,具有 ZnS 的缺陷发射和 Mn 的特征发射,当 Mn^{2+} 的浓度为 1.0%和 20%时,量子点具有优异的荧光性质,拉曼信号在 1054 cm^{-1} 处有明显的增强,表明样品有潜在的表面增强拉曼的活性^[19]。

2.2 水热法合成量子点

水热法是指在特定的密闭反应器(如高压釜)中,以水溶液作为反应体系,通过对反应体系加热加压,产生一个相对高温、高压的反应环境,使常温常压条件下难溶的物质溶解并且重结晶而进行纳米材料合成的一种有效方法^[20]。我们课题组采用水热合成法制备出了高质量的 CdTe/CdSe 近红外量子点。通过改变 CdTe 量子点表面 CdSe 壳的厚度,近红外量子点的发射波长可以在 620~740 nm 范围内进行调控,所得量子点的量子产率可达 44.2%^[21]。Aldeek 等人^[22]

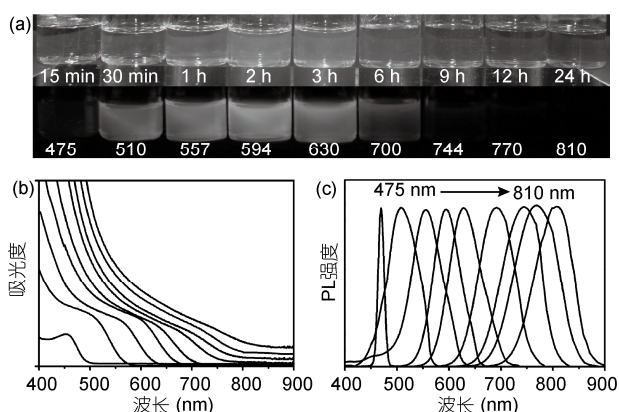


图 1 不同发射波长的 CdTe/CdS 量子点的数码照片(a)(上,日光灯;下,紫外灯)、紫外-可见吸收光谱(b)和归一化的荧光发射光谱(c)^[12]

以 3-巯基丙酸为修饰试剂,采用溶胶法和水热法相结合的方式合成了高质量的 CdTe/CdS/ZnO 核/壳/壳型量子点,其量子产率可达 50%~60%. Fang 等人^[23]以 Na_2TeO_3 为 Te 源,采用水热合成法比较了巯基乙酸、2-巯基丙酸、3-巯基丙酸、3-巯基丁酸、4-巯基丁酸、5-巯基戊酸等不同表面修饰试剂对合成量子点生长过程及荧光的影响,发现 3-巯基丁酸是一种理想的量子点表面修饰试剂,所合成量子点的荧光量子产率高达 71%.

2.3 微波辅助法合成量子点

微波辅助合成法具有快速升温、非接触均相加热、高的反应选择性和较好的反应重现性等特点,近年来被广泛地应用于水相分散量子点的合成^[24]. He 等人^[25]以 Si 纳米线和戊二酸为前体,采用微波辅助的方法合成了 Si 量子点,所合成的量子点荧光量子产率为 15%,并且具有很好的光稳定性和 pH 稳定性. 汪联辉课题组^[26]以 Te 粉、 CdCl_2 及巯基乙酸为原料,采用微波辅助的方法合成了高发光的 CdTe 量子点,荧光量子产率高达 82%,荧光半峰发射宽仅 27 nm. 我们课题组采用微波辐射一步制备了谷胱甘肽修饰的水溶性硒化锌量子点. 该方法以亚硒酸钠代替常用的硒化钠或硒化氢作为硒的前体,以使反应能在空气氛围中进行. 采用微波辐射技术提高了所制备硒化锌量子点的量子产率,并且有效降低了其缺陷荧光发射. 所制得的量子点为闪锌矿结构,并具有强的带边发射(量子产率达 18%)及窄的半峰宽(26~30 nm)^[27]. Zhan 等人^[28]采用 CdCl_2 和 Na_2SeSO_3 为前体,以 3-巯基丙酸为修饰试剂,采用微波辅助的方法合成了 CdSeS 及 CdSeS/ZnS 量子点,反应时间在 1 h 以内. I-III-VI(AgMX_2 , CuMX_2 ; M = Al, Ga, In; X = S, Se)三元化合物量子点可通过调节不同化合物的成分而改变其光谱性质. Luo 等人^[29]采用 GSH 为修饰试剂,合成了 AgInS_2 量子点及表面修饰 ZnS 的 AgInS_2 量子点,结果表明,在对 AgInS_2 量子点及表面修饰 ZnS 后,其荧光量子产率可提高 5 倍.

2.4 量子点的微生物合成技术

微生物具有廉价、易培养、繁殖快等优点,目前,细菌、放线菌、酵母菌以及真菌等微生物合成技术成为合成纳米材料的重要方法^[30]. 早在 1989 年, Dameron 等人^[31]首先报道了光滑念珠菌细胞内合成

CdS 纳米材料的生物合成新方法. 庞代文课题组^[32]通过时空耦合活细胞内互不相关的生化反应,成功地在活的酵母细胞内合成了尺寸及荧光发射波长可控的 CdSe 量子点. Bao 等人^[33]采用酵母细胞合成了尺寸在 2~3.6 nm 荧光发射波长可调的 CdTe 量子点,量子点表面被蛋白包覆,具有良好的生物相容性. Mi 等人^[34]以基因工程化的大肠杆菌为载体,合成了表面修饰 CDS7(N-GDVHHHGRHGAEHADI-C)多肽的 CdS 量子点,通过改变前体浓度,量子点荧光发射波长可在 445~513 nm 之间调节. 另外, PbS 和 ZnS 量子点等也可采用微生物来进行合成^[35,36].

3 水相合成量子点在生物成像分析中的应用

3.1 量子点在细胞成像分析中的应用

随着合成方法的不断改进,所合成量子点的质量不断提高,使得直接采用水相合成的量子点进行细胞成像分析成为可能. 2007 年, Ying 课题组^[37]将一步法水相合成的谷胱甘肽修饰的 CdTe 量子点用于固定的 HepG2 细胞、固定的 NIH/3T3 细胞、活动的 MDA-MB-435 细胞及活动的 RAW264.7 细胞进行成像分析,结果表明此量子点稳定、粒径小,绿色到红色波长的量子点都可用于成像,荧光量子产率高达 45%,无论是绿色还是红色的量子点均可作为理想的生物成像和生物标记材料. Xue 等人^[38]以 EDC/NHS 为催化剂,将叶酸修饰到 CdTe 量子点表面,与 HepG2 细胞、HL-7702 细胞及 HO-8910PM 细胞分别共培养,结果表明,偶联叶酸的 CdTe 量子点可以结合到 HepG2 及 HO-8910PM 细胞表面,而正常的 HL-7720 细胞表面没有量子点信号. Zhan 等人^[28]采用 CdSeS/ZnS 量子点与 Hela 细胞进行共培养,发现量子点不仅在细胞膜和细胞质中存在,而且可以进入细胞核中. 在细胞成像分析中,有些细胞(如烟草 BY-2 细胞)具有很强的自发荧光信号,采用单光子荧光成像很难避免自发荧光的干扰. Wang 等人^[39]研究发现,由于 CdTe 量子点具有很强的双光子吸收截面,通过双光子荧光成像可以很好地避免细胞自发荧光的干扰. α -甲基酰基辅酶 A 消旋酶在人前列腺癌细胞中具有过表达特征, Gao 等人^[40]将 α -甲基酰基辅酶 A 消旋酶抗体与 Mn 掺杂的 ZnSe 量子点偶联,对人前列腺癌细胞进行了成像分析,表明 Mn 掺杂

ZnSe 量子点可用于长时、高特异性细胞成像分析。

3.2 量子点在活体成像分析中的应用

活体成像技术可实现生物体的原位、实时、动态及无损伤观测,是了解动物体内细胞及分子事件的重要手段。尹芳蕊等人^[41]给雌性小鼠鼻腔滴注 CdTe 量子点溶液后,采用动物活体荧光成像系统和荧光显微技术观察小鼠鼻腔、嗅球及大脑等组织中量子点分布随时间的变化情况,探讨了量子点沿嗅觉通道进入嗅球和中枢神经系统的可能性,为研究量子点通过嗅觉通道直接进入中枢神经系统提供了直接证据。Ruan 等人^[42]将人类表皮生长因子受体 2(Her-2)单克隆抗体与表面修饰核糖核酸酶 A(RNase-A)的 CdTe 量子点偶联,评价了该探针在小鼠胃癌靶向成像和选择性治疗方面的可行性。与传统的荧光试剂(有机染料、荧光蛋白)相比,近红外量子点不仅具有生物体强大穿透和抗干扰能力,还具有荧光量子产率高、激发光谱范围宽、发射光谱范围窄、抗光漂白性强等优良特性。Jiang 等人^[43]将表面修饰巯基乙酸的 Ag₂S 量子点探针注射到小鼠皮下组织或腹腔中,比较了注射区域和小鼠其他部位的荧光发射光谱及荧光成像信号,探讨了 Ag₂S 量子点作为活体成像探针的可行性。我们课题组在成功研制高质量 CdTe/CdS 近红外量子点的基础上,将 QD700(荧光发射波长为 700 nm 的量子点)偶联叶酸(FA)制得 QD700-FA 探针,从而使 QD700 能够特异结合到高度表达 FA 受体的肿瘤细胞表面,借助小动物活体成像系统高效靶向标记小鼠肿瘤部位(图 2)。相关研究结果将为成像系

统在癌症诊断、药物治疗等方面研究提供新的工具^[44]。Han 等人^[45]采用 3 种不同表面修饰的 Au 掺杂 CdHgTe 量子点为探针(QD800-RGD, QD820-anti-CEACAM1, QD840-anti-EGFR),并将 3 种探针同时注射到小鼠体内,对小鼠体内肿瘤进行了共定位分析,探讨了 3 种肿瘤标志物用于活体成像的可行性。

3.3 基于量子点的磁性荧光双功能纳米材料在成像分析中的应用

磁性荧光多功能纳米探针可同时实现磁性分离、靶向识别、荧光成像及磁共振成像等多种功能,在材料学、生物学、医学等领域发挥了重要的作用,具有很好的应用前景^[46]。基于水溶性量子点的磁性荧光双功能材料也受到了研究者的关注。Chu 等人^[47]将 CdTe 量子点包覆到磁性聚苯乙烯微球表面,再将微球与表皮生长因子偶联,制备出了可特异性识别表皮生长因子受体的多功能探针,实现了对 MDA-MB-435S 癌细胞的分离及荧光检测。徐淑坤课题组^[48]将表面修饰 SiO₂ 的 Fe₃O₄ 纳米粒子与 CdTe 量子点偶联,制备出磁性荧光双功能纳米材料,并将该纳米材料与抗癌胚抗原(CEA)抗体连接,成功地用于 HeLa 细胞成像分析。刘峰君等人^[49]结合 MRI 和荧光成像技术,以钆离子、CdTe 量子点和 RGD 多肽等为原料,采用纳米载体组装技术构建了双模态纳米探针,实现了对胰腺癌细胞的荧光、磁共振非侵入性双模态成像。

4 水相合成量子点的生物毒理效应研究

量子点的生物毒理效应目前仍然是一个有争议的话题。研究表明,其毒理效应与量子点的组成、尺寸、表面修饰试剂、光照波长等多种因素有关^[50,51]。严明^[52]对 CdTe 量子点的血管内皮细胞毒性及相关机制进行了深入研究,发现 CdTe 量子点通过 clathrin 依赖的和 caveolae/rafts 依赖的胞吞途径进入内皮细胞,随后在溶酶体、内质网和线粒体处均有分布并造成上述细胞器的损伤,导致内皮细胞发生显著凋亡;并激活线粒体凋亡通路和内质网信号通路。Chen 等人^[53]通过进一步比较 CdTe, CdTe/CdS 和 CdTe/CdS/ZnS 三种量子点对 K562 及 HEK293T 细胞的毒性,发现 CdTe 量子点由于释放 Cd²⁺而导致很高的细胞毒性,当量子点表面包覆 CdS 后,由于释放 Cd²⁺的量减少而导致毒性减小,当包覆 CdS 和 ZnS 两层壳后,其细

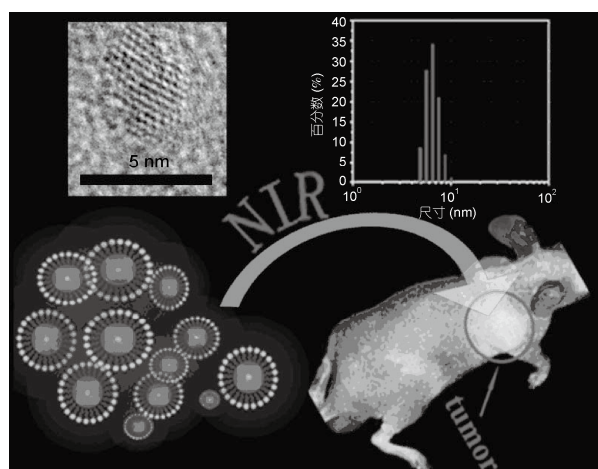


图 2 近红外量子点用于小鼠活体成像分析^[44]

胞毒性会大大减小. 这些含 Cd 量子点的细胞毒性主要与代谢活性的抑制有关, 而与量子点直接诱导细胞死亡无关, 从基因表达情况来看, 当向细胞中加入量子点后, 出现了 31 个显著上调转录本和 3 个显著下调转录本. Li 等人^[54]从 miRNAs 表达的角度研究了 CdTe 量子点对 NIH/3T3 细胞的影响, 发现有 86 个 miRNAs 下调, 121 个 miRNAs 上调. 由于量子点生物毒性的因素非常多, 这方面的研究工作还有待深入开展.

5 前景与展望

水相合成量子点探针已在生物成像领域显示出较大的优越性, 成为研究者关注的热点之一, 但该领域未来仍然有很多问题需要解决. (1) 量子点对细胞及活体的生物毒性问题, 如何减小并消除其毒性. 这

一问题可通过改变量子点的组成、表面修饰试剂等多种方式解决. 例如, 采用 Mn 掺杂型量子点或核/壳型量子点, 或采用生物相容性好的材料修饰在量子点表面. (2) 量子点在成像过程中的非特异性吸附问题. 这一问题需要详细研究量子点的表面动力学特征, 通过改变其尺寸及表面修饰等方法降低非特异性吸附. (3) 量子点标记过程中的稳定性问题, 包括组成稳定性和光化学稳定性, 如何避免量子点在成像过程中发生分解、团聚、猝灭或光漂白等. (4) 量子点活体成像过程中代谢动力学等, 如量子点在生物体内的代谢规律. 因此, 就生物医学领域对量子点的性能要求来看, 开发低毒性、小尺寸、近红外及多功能的新型量子点探针将是未来量子点领域研究的热点, 这方面的突破也将进一步拓展水相合成量子点的应用范围.

参考文献

- 1 Alivisatos A P. Semiconductor clusters, nanocrystals, and quantum dots. *Science*, 1996, 271: 933–937
- 2 Michalet X, Pinaud F F, Bentolila L A, et al. Quantum dots for live cells, *in vivo* imaging, and diagnostics. *Science*, 2005, 307: 538–544
- 3 Wang C, Gao X, Su X. *In vitro* and *in vivo* imaging with quantum dots. *Anal Bioanal Chem*, 2010, 397: 1397–1415
- 4 Gao X, Cui Y, Levenson R M, et al. *In vivo* cancer targeting and imaging with semiconductor quantum dots. *Nat Biotech*, 2004, 22: 969–976
- 5 Nazzari A Y, Qu L H, Peng X G, et al. Photoactivated CdSe nanocrystals as nanosensors for gases. *Nano Lett*, 2003, 3: 819–822
- 6 Gao X, Yang L, Petros J A, et al. *In vivo* molecular and cellular imaging with quantum dots. *Curr Opin Biotech*, 2005, 16: 63–72
- 7 Peter R, Myriam P, Li L. Core/shell semiconductor nanocrystals. *Small*, 2009, 5: 154–168
- 8 雷达, 沈永涛, 冯奕钰, 等. 量子点能带调控研究新进展. *中国科学: 技术科学*, 2012, 42: 525–536
- 9 Yong K T, Law W C, Roy I, et al. Aqueous phase synthesis of CdTe quantum dots for biophotonics. *J Biophoton*, 2011, 4: 9–20
- 10 Berry C R. Structure and optical absorption of AgI microcrystals. *Phys Rev*, 1967, 161: 848–851
- 11 Rossetti R, Ellison J L, Gibson J M, et al. Size effects in the excited electronic states of small colloidal CdS crystallites. *J Chem Phys*, 1984, 80: 4464–4469
- 12 陈丽娜. 水溶性 CdTe/CdS 近红外量子点的制备及其生物成像应用. 硕士学位论文. 武汉: 华中农业大学, 2012. 22–32
- 13 Rogach A L, Katsikas L, Kornowski A, et al. Synthesis and characterization of thiol-stabilized CdTe nanocrystals. *Ber Bunsen-Ges Phys Chem*, 1996, 100: 1772–1778
- 14 李众, 祝欣, 董朝青, 等. 荧光量子点的水相合成及其在化学和生物分析中的应用. *高等学校化学学报*, 2010, 31: 1905–1915
- 15 Zheng Y, Yang Z, Ying J Y. Aqueous synthesis of glutathione-capped ZnSe and Zn_{1-x}Cd_xSe alloyed quantum dots. *Adv Mater*, 2007, 19: 1475–1479
- 16 Yang J, Zhang W H, Hu Y P, et al. Aqueous synthesis and characterization of glutathione-stabilized β -HgS nanocrystals with near-infrared photoluminescence. *J Colloid Interface Sci*, 2012, 379: 8–13
- 17 Deng Z, Schulz O, Lin S, et al. Aqueous synthesis of zinc blende CdTe/CdS magic-core/thick-shell tetrahedral-shaped nanocrystals with emission tunable to near-infrared. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 5592–5593
- 18 Samanta A, Deng Z, Liu Y. Aqueous synthesis of glutathione-capped CdTe/CdS/ZnS and CdTe/CdSe/ZnS core/shell/shell nanocrystal heterostructures. *Langmuir*, 2012, 28: 8205–8215
- 19 Xue F, Liang J, Han H. Synthesis and spectroscopic characterization of water-soluble Mn-doped ZnO_xS_{1-x} quantum dots. *Spectrochim Acta A*, 2011, 83: 348–352
- 20 席国喜, 姚路, 路迈西. 水热法在无机粉体材料制备中的研究进展. *材料导报*, 2007, 21: 134–136
- 21 Wang J, Han H. Hydrothermal synthesis of high-quality type-II CdTe/CdSe quantum dots with near-infrared fluorescence. *J Colloid Interface Sci*, 2010, 351: 83–87

- 22 Aldeek F, Balan L, Medjahdi G, et al. Enhanced optical properties of core/shell/shell CdTe/CdS/ZnO quantum dots prepared in aqueous solution. *J Phys Chem C*, 2009, 1139: 19458–19467
- 23 Fang T, Ma K G, Ma L L, et al. 3-mercaptopbutyric acid as an effective capping agent for highly luminescent CdTe quantum dots: New insight into the selection of mercapto acids. *J Phys Chem C*, 2012, 116: 12346–12352
- 24 Bilecka I, Niederberger M. Microwave chemistry for inorganic nanomaterials synthesis. *Nanoscale*, 2010, 2: 1358–1374
- 25 He Y, Zhong Y, Peng F, et al. One-pot microwave synthesis of water-dispersible, ultraphoto and pH stable, and highly fluorescent silicon quantum dots. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 14192–14195
- 26 He Y, Sai L M, Lu H T, et al. Microwave-assisted synthesis of water-dispersed CdTe nanocrystals with high luminescent efficiency and narrow size distribution. *Chem Mater*, 2007, 19: 359–365
- 27 Huang L, Han H. One-step synthesis of water-soluble ZnSe quantum dots via microwave irradiation. *Mater Lett*, 2010, 64: 1099–1101
- 28 Zhan H J, Zhou P J, He Z Y. Microwave-assisted aqueous synthesis of small-sized, highly luminescent CdSeS/ZnS core/shell quantum dots for live cell imaging. *Eur J Inorg Chem*, 2012, 2012: 2487–2493
- 29 Luo Z, Zhang H, Huang J, et al. One-step synthesis of water-soluble AgInS₂ and ZnS-AgInS₂ composite nanocrystals and their photocatalytic activities. *J Colloid Interface Sci*, 2012, 377: 27–33
- 30 张晓蓉. 微生物应用于纳米生物合成技术研究进展. *微生物学报*, 2011, 51: 297–304
- 31 Dameron C T, Reeser R N, Mehra R K, et al. Biosynthesis of cadmium sulfide quantum semiconductor nanocrystallites. *Nature*, 1989, 338: 596–597
- 32 Cui R, Liu H H, Xie H Y, et al. Living yeast cells as a controllable biosynthesizer for fluorescent quantum dots. *Adv Funct Mater*, 2009, 19: 2359–2364
- 33 Bao H, Hao N, Yang Y, et al. Biosynthesis of biocompatible cadmium telluride quantum dots using yeast cells. *Nano Res*, 2010, 3: 481–489
- 34 Mi C, Wang Y, Zhang J, et al. Biosynthesis and characterization of CdS quantum dots in genetically engineered *Escherichia Coli*. *J Biotech*, 2011, 153: 125–132
- 35 Kowshik M, Vogel W, Urban J, et al. Microbial synthesis of semiconductor PbS nanocrystallites. *Adv Mater*, 2002, 14: 815–818
- 36 Bai H J, Zhang Z M, Gong J. Biological synthesis of semiconductor zinc sulfide nanoparticles by immobilized *Rhodobacter sphaeroides*. *Biotech Lett*, 2006, 28: 1135–1139
- 37 Zheng Y, Gao S, Ying J Y. Synthesis and cell-imaging applications of glutathione-capped CdTe quantum dots. *Adv Mater*, 2007, 19: 376–380
- 38 Xue M, Wang X, Wang H, et al. The preparation of glutathione-capped CdTe quantum dots and their use in imaging of cells. *Talanta*, 2011, 83: 1680–1686
- 39 Wang T, Chen J Y, Zhen S, et al. Thiol-capped CdTe quantum dots with two-photon excitation for imaging high autofluorescence background living cells. *J Fluoresc*, 2009, 19: 615–621
- 40 Gao X, Zhang H, Li Y, et al. Mn-doped ZnSe d-dots-based α -methylacyl-CoA racemase probe for human prostate cancer cell imaging. *Anal Bioanal Chem*, 2012, 402: 1871–1877
- 41 尹芳蕊, 陈春英, 董元兴, 等. 量子点经嗅觉通道进入中枢神经系统的可视化过程. *科学通报*, 2010, 55: 547–552
- 42 Ruan J, Song H, Qian Q, et al. HER2 monoclonal antibody conjugated RNase-A-associated CdTe quantum dots for targeted imaging and therapy of gastric cancer. *Biomaterials*, 2012, 33: 7093–7102
- 43 Jiang P, Zhu C N, Zhang Z L, et al. Water-soluble Ag₂S quantum dots for near-infrared fluorescence imaging *in vivo*. *Biomaterials*, 2012, 33: 5130–5135
- 44 Chen L N, Wang J, Li W T, et al. Aqueous one-pot synthesis of bright and ultrasmall CdTe/CdS near-infrared-emitting quantum dots and their application for tumor targeting *in vivo*. *Chem Commun*, 2012, 48: 4971–4973
- 45 Han S, Mu Y, Zhu Q, et al. Au:CdHgTe quantum dots for *in vivo* tumor-targeted multispectral fluorescence imaging. *Anal Bioanal Chem*, 2012, 403: 1343–1352
- 46 刘欣, 郑成志, 梁建功, 等. 磁性荧光多功能纳米探针的研制及分析应用. *分析科学学报*, 2010, 26: 235–239
- 47 Chu M, Song X, Cheng D, et al. Preparation of quantum dot-coated magnetic polystyrene nanospheres for cancer cell labelling and separation. *Nanotechnology*, 2006, 17: 3268–3273
- 48 Sun P, Zhang H, Liu C, et al. Preparation and characterization of Fe₃O₄/CdTe magnetic/fluorescent nanocomposites and their applications in immuno-labeling and fluorescent imaging of cancer cells. *Langmuir*, 2010, 26: 1278–1284
- 49 刘峰君, 张兵波, 宋歌, 等. Gd³⁺与 RGD 共修饰量子点用于胰腺癌细胞的荧光及 MR 双模态成像. *高等学校化学学报*, 2012, 33: 378–382
- 50 宋尔群, 魏宏, 宋杨. 量子点细胞毒性效应研究进展. *环境化学*, 2011, 30: 585–590

- 51 Chang S, Kang B, Liu X, et al. The combined influence of surface modification, size distribution, and interaction time on the cytotoxicity of CdTe quantum dots in PANC-1 cells. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2012, 44: 241–248
- 52 严明. 碲化镉量子点对血管内皮细胞的毒性及相关机制研究. 博士学位论文. 杭州: 浙江大学, 2011. 122–125
- 53 Chen N, He Y, Su Y, et al. The cytotoxicity of cadmium-based quantum dots. *Biomaterials*, 2012, 33: 1238–1244
- 54 Li S, Wang Y, Wang H, et al. MicroRNAs as participants in cytotoxicity of CdTe quantum dots in NIH/3T3 cells. *Biomaterials*, 2011, 32: 3807–3814
-

Progress of quantum dots by aqueous phase synthesis and their applications in analysis of biological imaging

LIANG JianGong & HAN HeYou

State Key Laboratory of Agricultural Microbiology, College of Science, Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070, China

Semiconductor quantum dots have received extensive attention by various fields, such as physics, chemistry, materials science and life sciences, because of their wide excitation spectra, narrow and symmetric emission spectra, high quantum yield and good photostability. Compared with the organic phase synthesis, the aqueous phase synthesis method of quantum dots is very simple, and does not need phase transfer, which may serve as an important complement to the organic phase synthesis. Up to now, the aqueous phase synthesis method has become one of the important synthetic methods for semiconductor quantum dots. This article describes some water-phase synthesis methods of quantum dots, such as sol-gel method, hydrothermal method, microwave-assisted method and microbial synthesis method. The applications of quantum dots in cellular and *in vivo* imaging analyses are also described. In addition, magnetic fluorescent bifunctional nanomaterials based on quantum dots, and bio-toxicological effects of quantum dots are briefly discussed.

quantum dots, water-phase synthesis, biological imaging, research progress

doi: 10.1360/972012-1272