



近红外量子点分析性能调控

赵伟[†], 刘安安[†], 刘振亚, 庞代文^{*}

南开大学药物化学生物化学国家重点实验室, 化学学院分析科学研究中心, 天津市生物传感及分子识别重点实验室, 物质绿色创造与制造海河实验室, 天津 300071

[†]同等贡献

^{*}通讯作者, E-mail: dwpang@whu.edu.cn

收稿日期: 2022-04-11; 接受日期: 2022-05-11; 网络版发表日期: 2022-07-04

国家重点研发计划项目(编号: 2019YFA0210100)、中央高校基本科研业务费专项资金项目(编号: 63201024)、天津市自然科学基金(编号: 19JCQNJC02400)和物质绿色创造与制造海河实验室资助项目

摘要 近红外量子点因其吸收光谱更宽、荧光发射波长更长等特性, 具有广阔的应用前景. 优异的分析性能是实现其应用的基础, 而分析性能, 包括荧光发射波长、荧光强度及表面性质等, 与其结构息息相关. 基于对其结构的深入研究, 近红外量子点分析性能的精细调控得以实现. 基于本课题组的工作, 本文从无机晶核与表面配体层两方面出发, 评述了近年来近红外量子点分析性能的调控策略, 指出了目前存在的不足与挑战, 以期推动近红外量子点的应用与发展.

关键词 近红外, 量子点, 分析性能

1 引言

量子点是一类因电子态限域效应而表现出尺寸依赖性质的晶态纳米颗粒. 相比于有机荧光染料和荧光蛋白, 量子点具有荧光发射波长可调、荧光强度高、吸收宽、发射窄、光稳定性好等独特光学性质, 在生物医学检测、背光显示及光电器件等领域具有广泛应用^[1]. 其中, 发射波长在近红外波段(700~1700 nm)的量子点, 由于带隙更窄、吸收范围更宽、荧光发射波长更长, 可以实现高信背比和高时空分辨率的非侵入活体成像, 以及制备高能量转化效率的光伏电池及高催化效率的光催化剂等, 是近年来广泛研究的荧光纳米材料^[2].

作为分析化学标记物, 量子点优异的分析性能是其应用的基础和前提. 量子点通常由无机晶核和表面配体外层组成, 无机晶核主要决定了其电子结构与光学性质. 同时, 由于量子点粒径极小(通常小于10 nm), 导致比表面积大, 表面原子占比极高, 表面化学性质丰富, 因此表面配体层也会对量子点的光学性质及胶体稳定性产生重要影响. 经过四十余年的研究, 多种用于调控可见光量子点的荧光发射波长、荧光强度、光稳定性和生物相容性等性质的策略得以发展, 实现了荧光发射波长在可见光区(400~700 nm)连续精细可调、量子产率接近100%的可见光量子点的制备^[3~5]. 然而, 这些策略大多不适用于近红外量子点的性能调控, 导致近红外量子点荧光强度较弱且波长难以连续

引用格式: Zhao W, Liu AA, Liu ZY, Pang DW. Tuning the analytical performance of near-infrared fluorescent quantum dots. *Sci Sin Chim*, 2022, 52: 1492–1501, doi: 10.1360/SSC-2022-0067

精准调控. 此外, 目前发展较为成熟的近红外量子点大多含有Cd、Pb等有毒重金属元素, 具有潜在的生物毒性, 且环境不友好. 本文从近红外量子点的应用需求出发, 在本课题组长期研究的基础上, 评述了近年来发展的调控近红外量子点分析性能的策略和目前存在的不足及该领域面临的挑战, 以期推动近红外量子点的应用和发展.

2 荧光发射波长

非侵入式活体成像是近红外量子点的重要应用之一. 活体内环境复杂, 血液和组织等对入射光和发射光有吸收和散射影响. 根据生物组织在不同波长处吸收、散射及其背景荧光的强度, 可知在近红外区有两个适宜的成像窗口, 分别为近红外一区(NIR-I, 700~900 nm)和近红外二区(NIR-II, 1000~1700 nm)^[2]. 因此, 将近红外量子点的吸收和荧光发射波长调控至该成像窗口, 可以获得更高的信背比与时空分辨率. 此外, 为了实现多色活体成像, 发射波长应具备连续可调性.

由于量子限域效应, 半导体量子点的带隙大小由其块体材料的带隙与粒径共同决定. 同种量子点, 随着粒径减小, 半导体能带结构由准连续能级逐渐转变为分立能级, 带隙也随之变大, 荧光发射波长蓝移. 因此, 近红外量子点荧光发射波长的调控主要依赖于对其组分与粒径的调控.

2.1 组分调控

量子点的组分决定着其块体材料的带隙, 从而决定着量子点荧光发射波长的理论调控范围. 目前研究相对较多的II-VI族CdS、CdSe量子点与新型III-V族InP量子点, 其块体带隙较宽, 导致其荧光发射波长难以调控至近红外光区. 因此, 制备近红外量子点, 需选择带隙较窄的材料. 基于 $E = hc/\lambda$, 只有块体材料的带隙宽度小于1.77 eV, 理论上, 量子点的发射波长才能调控到近红外区域, 如II-VI族的CdTe^[6]与IV-VI族的PbS^[7]、PbSe^[8]、PbTe^[9]等. 虽然IV-VI族量子点的发射波长可以调控至适于活体成像的NIR-II区, 且荧光强度较高, 但是重金属元素的潜在生物毒性限制了其在活体成像中的应用, 亟需发展不含有毒重金属元素的近红外量子点. 因此, I-III-VI族CuInS₂($E_g=1.53$ eV)^[10]、

CuInSe₂($E_g=1.05$ eV)^[11]、AgInS₂^[12]、AgInSe₂^[13]三元量子点和I-VI族Ag₂S($E_g=0.9\sim1.1$ eV)^[14]、Ag₂Se($E_g=0.15$ eV)^[15]、Ag₂Te($E_g=0.67$ eV)^[16]量子点应运而生. 相较而言, 块体材料带隙更窄的I-VI族量子点, 其荧光发射波长理论上可以覆盖整个近红外波段, 具有更加广阔的应用前景.

向量子点的晶格中掺杂其他离子, 可以在不改变粒径的前提下, 调控量子点的带隙. 掺杂离子可以占据纳米晶的阳离子空位, 在能级结构中形成掺杂态, 当掺杂态的位置恰好处于带隙中时, 可以减小带隙宽度, 荧光发射波长红移. 此外, 掺杂离子的半径大小也十分重要, 需要接近晶格中阳离子的半径, 从而减小掺杂离子对晶格稳定性的影响. 本课题组和Zhang课题组制备了掺杂Pb²⁺的Ag₂S量子点(975~1242 nm)^[17](图1a)与掺杂Zn²⁺的PbS量子点^[18](1210~1630 nm), 通过调控混合阳离子前体的比例, 在粒径基本不变的前提下, 实现了对荧光发射波长的有效调控. 然而, 晶胞内空位有限, 随着掺杂离子比例增高, 离子半径差距对晶格稳定性的影响会越来越大. 因此, 受掺杂浓度与晶格稳定性的限制, 波长的调控范围十分有限.

2.2 粒径调控

由于量子限域效应, 量子点的带隙在其块体带隙钳制的范围内还取决于其粒径, 因此, 粒径调控也是带隙/发射波长调控的最有效手段之一. 基于LaMer等^[19]提出的胶体成核生长模型, 胶体颗粒的制备分为成核、生长与熟化三个阶段. 当前体反应生成单体, 单体浓度迅速增大并达到临界成核浓度, 成核过程发生. 随着单体被大量消耗用于成核, 浓度降低, 成核速率减慢, 体系进入生长阶段. 当单体浓度降至溶解度时, 体系进入熟化阶段. 由此可见, 纳米晶的粒径取决于制备过程中单体用于成核与生长阶段的比例. 单体更多地用于成核, 则粒径小, 颗粒数多, 反之则反. 自20世纪80年代Brus课题组^[20]提出高温有机相合成法以来, 该方法便成为制备高质量胶体量子点的通用合成方法. 为平衡单体用于成核或生长, 又发展出高温注射法^[21]、连续注射法^[22]、更换非配位溶剂^[23]等合成方法, 以更好地调控量子点的结构及其性质.

对于不含有毒重金属的新型I-VI族近红外量子点而言, 银硫族化合物的溶度积常数较小(Ag₂S: 6.3×10^{-50} ; Ag₂Se: 2.0×10^{-64}), 在不同溶剂中均具有较低

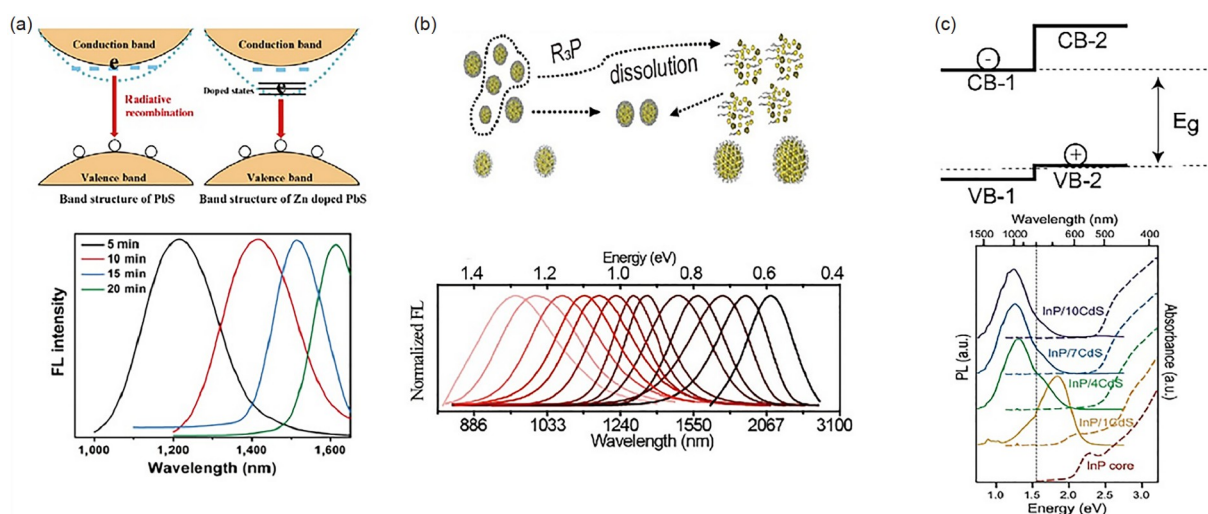


图 1 近红外量子点荧光发射波长调控策略。(a) 组分调控策略(随反应时间延长, 发射波长随着掺杂成分的增多而红移); (b) 粒径调控策略(通过对熟化过程的调控, 发射波长随着粒径的增大而红移); (c) Type-II核壳结构策略(随壳层厚度增大, 带隙减小, 发射波长红移)^[16,17,28](网络版彩图)

Figure 1 Regulation strategies for emission wavelength of NIR QDs. (a) Composition regulation strategy (As reaction time increases, the proportion of dopant elevates, and emission wavelength becomes longer). (b) Particle size regulation strategy (Emission wavelength becomes longer with particle size increasing via regulation of ripening process). (c) Type-II core/shell structure regulation strategy (A thicker shell leads to narrower bandgap and longer emission wavelength)^[16,17,28] (color online).

的溶解度, 一方面可以降低生物环境中释放的 Ag^+ 浓度, 另一方面也会导致合成体系中单体的溶解度较低。经典的高温注射法中, 成核速率取决于注射时形成单体的过饱和度。由于银硫族量子点单体溶解度低, 过饱和度大, 成核速率快, 更多的单体被用于成核, 导致粒径调控存在瓶颈, 极大地限制了银硫族量子点的发射波长调控及其后续应用。

粒径调控存在瓶颈的本质原因是由于新生单体的不稳定性, 大量单体更趋于成核得以稳定, 而晶体生长的驱动力相对较小, 受到抑制。因此, 在反应过程中, 滴加前体, 从而提高游离单体浓度, 可以实现粒径调控。然而, 滴加前体的浓度过高或活性过强时, 前体产生的单体会迅速成核, 而不会用于生长, 因此需要选择合适的前体种类与浓度。基于此, 两步法制备不同粒径 Ag_2S 量子点的策略得以实现^[24]。第一步, 先以六甲基二硅硫烷((TMS)₂S)作为S前体, 制备小粒径 Ag_2S 量子点(~1.5 nm); 第二步, 向小粒径量子点中滴加Ag前体与活性更低的S前体(分散于甲苯中的S粉), 通过调控反应时间, 可以实现不同粒径 Ag_2S 量子点(1.5~4.6 nm)的制备, 从而实现 Ag_2S 量子点的荧光发射波长在690~1227 nm范围内连续可调。此外, 单体用于成核与生长阶段的比例还受到配体的影响, 配体与Ag结合越弱,

单体活性越高, 更多的单体被用于成核, 反之则反。通过对配体进行筛选, 辛硫醇作为银硫族量子点的配体, 可以平衡单体在成核与生长阶段消耗的比例, 通过调控反应时间, 实现 Ag_2Se 量子点荧光发射波长在1080~1330 nm范围内连续可调(粒径3.1~3.9 nm)^[15]。

然而, 由于单体溶解度的限制, 大量单体被用于成核, 无论是通过补加前体, 还是通过配体调控单体活性, 粒径调控范围仍然十分有限。Ostwald熟化理论提出, 当单体浓度较低时, 受表面能的驱动, 小颗粒溶解, 释放单体用于大颗粒的生长, 导致平均粒径变大。本课题组^[16]发展了区别于Ostwald熟化的可控熟化生长模型: 采用三烷基膦配体增大量子点表面能, 以提升溶解/生长平衡过程驱动力, 可以将量子点尺寸整体增大或减小, 实现银硫族量子点尺寸的任意可控(1.6~5.9 nm)。这一粒径调控策略实现了 Ag_2Te 量子点荧光发射波长在950~2100 nm范围内连续可调, 不仅覆盖了整个近红外二区, 而且还扩展到了中红外区(图1b)。

2.3 基于Type-II型核壳结构的带隙调控

除了调控量子点组分与粒径外, 构建核壳结构也是带隙调控的常用策略。当半导体纳米晶表面生长其

他半导体纳米材料时, 其电子与空穴的产生与复合会发生改变. 如果晶核材料与壳层材料的能带发生交错(即壳层材料的价带顶与导带底均低于或高于晶核材料), 这种结构被称为Type-II型核壳结构, 量子点的有效带隙变窄, 荧光发射波长红移, 且辐射复合速率变慢, 荧光寿命延长. 可见, 壳层材料的结构性质在带隙调控中至关重要. 壳层材料需要具有合适的带边位置, 以实现能带交错; 同时, 壳层材料与晶核材料应具有接近的晶格常数, 晶格常数差距越大, 壳层材料对内部的晶格结构产生压迫越严重, 导致晶格缺陷的产生. 选择合适的壳层材料, 通过调控壳层材料的厚度, 可以将II-VI族与III-V族可见光量子点的发射波长调控至近红外区, 如CdTe/CdS^[25]、CdSe/HgS^[26]、InP/ZnTe^[27]、InP/CdS(图1c)^[28]等(表1). 然而, Type-II型核壳量子点的性质取决于晶核与壳层材料的匹配度, 需要优化的合成方案, 制备难度较大. 此外, 核壳结构量子点相较于裸核量子点粒径更大, 会限制其在某些方面的应用.

目前, 通过上述发展的多种策略, 已经实现了荧光发射波长在近红外区的连续可调(图2), 为近红外量子点的应用奠定了基础.

3 荧光强度

量子点的荧光强度取决于光吸收截面与量子产率. 由于独特的结构, 量子点具有较大的光吸收截面, 因此, 其荧光强度高度依赖于量子产率, 相比于可见光量子点接近100%的量子产率, 近红外量子点的量子产

表 1 Type-II型核壳结构量子点荧光发射波长

Table 1 Emission wavelengths of Type-II core/shell quantum dots

核壳结构量子点	包壳前荧光发射波长 (nm)	包壳后荧光发射波长 (nm)
CdTe/CdS	620	750
CdSe/HgS	650	770~1350
InP/ZnTe	540~650	700~850
InP/CdS	600	700~1000

率处于较低水平. 量子产率取决于激子(电子-空穴对)辐射复合与非辐射复合的比例, 而缺陷会捕获电子或空穴, 导致非辐射复合比例升高, 降低量子产率(图3). 量子点的缺陷分为晶格缺陷与表面缺陷两种. 因此提高近红外量子点的量子产率, 需要减少缺陷, 提升辐射复合效率.

3.1 消除晶格缺陷

量子点合成过程中, 产生晶格缺陷难以避免. 提升反应温度通常可以提供晶格内部结构修复所需能量, 减少晶格缺陷, 提高结晶度^[29]. 然而, 一味升高温度可能导致前体结构发生变化、加快成核与生长速率, 过快的结晶过程容易导致新的缺陷产生. 因此, 仅仅提升反应温度并非增加晶核结晶度的最佳策略.

量子点的可控生长有助于提升结晶度, 减少晶格缺陷. 经典的Ag₂Te量子点合成方案中, 为提高碲前体转化效率, 保持碲前体稳定, 通常需要加入过量的三烷基膦. 然而, 过量的三烷基膦会对硫醇银前体的结构与

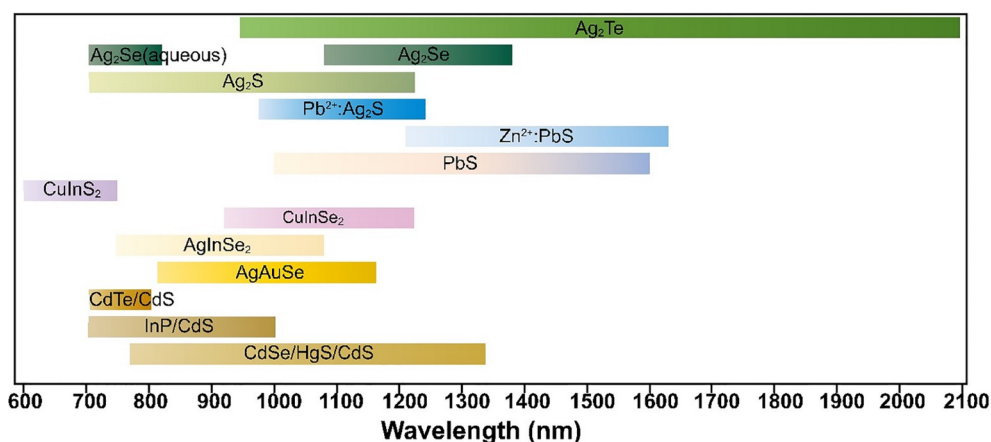


图 2 不同调控策略实现的荧光发射波长调控范围(网络版彩图)

Figure 2 Tunable emission wavelength by different regulation strategies (color online)

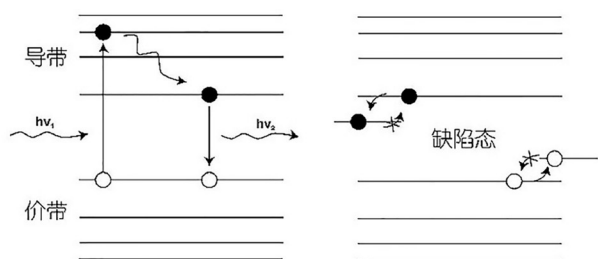


图3 光致发光过程(左)与缺陷态捕获电子或空穴(右)示意图
Figure 3 Schematic diagram of photoluminescence (left) and defect trapping electrons or holes (right).

活性产生影响。随着三烷基膦用量的增加, 银前体结构中三烷基膦成分增多。相比于复杂的硫醇银前体结构, 三烷基膦成分占比越高, 银前体空间位阻变小, 更容易与碲前体结合, 增大了单体生成速率, 使成核生长过程不可控, 影响晶核的结晶度。本课题组^[30]通过对三烷基膦用量与种类的调控, 降低单体生成速率, 平衡成核生长过程, 有效改善晶核结晶度, 消除晶格缺陷, 实现了高亮度 Ag_2Te 量子点的制备, 绝对量子产率达到14.7%。然而, 相比于可见光量子点, 银硫族量子点的量子产率仍处于较低水平, 说明晶格缺陷并不是非辐射复合的主要来源。

此外, 对银硫族量子点而言, 银离子流动性高, 导致晶核内部更容易产生空位缺陷, 影响辐射复合效率,

因而量子产率较低。掺杂阳离子策略可以占据阳离子空位, 有效抑制银离子流动, 减少晶格缺陷, 提高量子产率。本课题组^[17]通过混合阳离子前体方法制备得到 Pb^{2+} 掺杂的 Ag_2S 量子点(Pb^{2+} : 0.119 nm, Ag^+ : 0.115 nm), 不仅实现了荧光发射波长的调控, 同样可以大幅提高量子产率与荧光强度。通过调控 Pb^{2+} 的投料量, 改变了 Pb^{2+} 的掺杂浓度。随着 Pb^{2+} 掺杂浓度的提高, $\text{Pb}^{2+}:\text{Ag}_2\text{S}$ 的量子产率提升至30.2% (图4a)。此外, Wang课题组^[31]提出, 加入Au前体, 可以实现 Ag_2S 量子点向 AgAuSe 量子点的转化。这一策略, 可以大幅提高Au(I)在晶格结构中的占比, 降低晶格缺陷浓度, 将绝对量子产率提升至65.3%。然而, 由于量子点的组分发生变化, 块体材料带隙改变(增大), 导致 AgAuSe 量子点的荧光发射波长大幅蓝移。因此, 尽管阳离子掺杂策略可以有效提高量子产率, 但目前只实现了短发射波长(1000~1200 nm)近红外量子点量子产率提高, 长发射波长量子点(>1400 nm)的量子产率仍处于较低水平。

3.2 钝化表面缺陷

表面缺陷来源于表面原子的悬挂键, 且由于量子点的粒径极小, 表面原子占比极高, 因此表面缺陷是量子点非辐射复合的主要来源。表面缺陷可以通过表面配体层修饰与无机晶体壳来进行钝化。

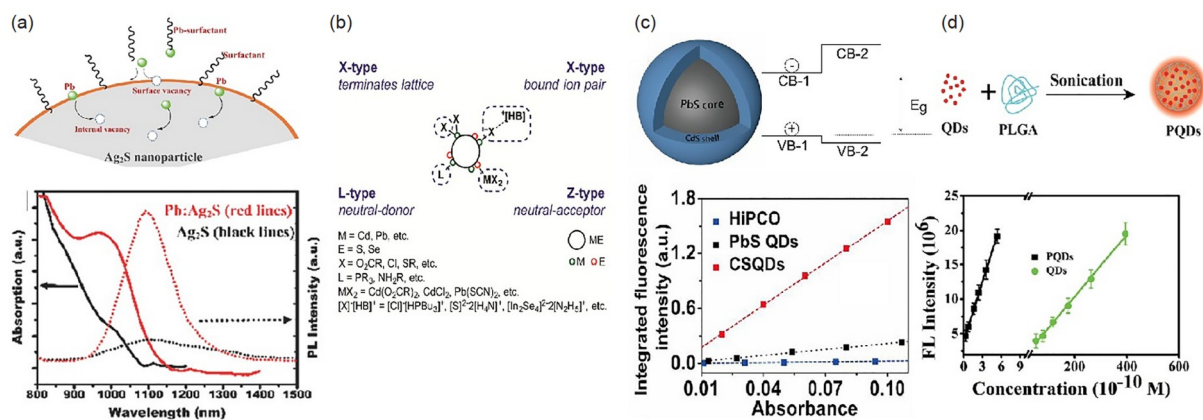


图4 近红外量子点荧光强度的调控策略。(a) 阳离子掺杂策略; (b) 不同种类的量子点表面配体; (c) Type-I型核壳结构策略 (HiPCO: 高压一氧化碳转化得到的单壁碳纳米管, CSQDs: PbS/CdS核壳结构量子点); (d) 构建微纳米球策略(PQDs: Ag_2Te 量子点与聚乳酸-乙醇酸共聚物形成的纳米颗粒, QDs: Ag_2Te 量子点)^[17,32,34,35] (网络版彩图)

Figure 4 Regulation strategies for fluorescence intensity of NIR QDs. (a) Cation-doping strategy; (b) different types of surface ligands; (c) type-I core/shell structure strategy (HiPCO: high-pressure carbon monoxide conversion single-walled nanotubes, CSQDs: core/shell PbS/CdS quantum dots); (d) micro/nano-sphere-constructing strategy (PQDs: NIR-II assembly of Ag_2Te quantum dots and poly(lactic-co-glycolic acid), QDs: Ag_2Te quantum dots)^[17,32,34,35] (color online).

配体层不仅可以降低表面能, 防止团聚, 增强分散性, 还能有效钝化表面缺陷. Owen课题组^[32]提出根据配位原子所带电荷与成键方式的不同, 量子点表面配体可以被分为三类: X型配体、L型配体与Z型配体(图4b). X型配体与L型配体可以与表面阳离子配位, 钝化电子缺陷, 其中X型配体与表面阳离子的结合能力更强; Z型配体可以与表面阴离子配位, 钝化空穴缺陷. 因此, 高量子产率量子点的表面需要存在多种配体, 同时钝化空穴与电子缺陷. 目前, 银硫族量子点以硫醇作为主要配体, 硫醇配体主要作为X型配体, 尽管硫醇配体可以达到极高的配体密度, 量子产率依然处于较低的水平, 说明单独的硫醇配体难以实现表面缺陷的完全钝化^[16].

此外, 本课题组对于量子点表面的研究发现, 银硫族量子点的量子产率与表面组成有关, 同时量子点的表面组成与配体密度不是一成不变的. 随着量子点粒径的增大, 表面富Ag程度降低, 量子产率也会随之下降. 同时, 表面组成还会受到光照的影响, 量子产率随着光照时间的延长而下降. 粒径越小, 表面富Ag程度越大, 量子产率受光照时间影响越严重, 说明光照过程与表面富Ag程度有关. 这一研究揭示了银硫族量子点量子产率与表面组成的关系, 对银硫族量子点的表面配体结构的研究对于量子产率的提升具有指导意义^[33]. 目前, 对银硫族量子点表面配体结构的研究不够深入, 阻碍了银硫族量子点量子产率的进一步提升, 需要对配体与表面原子的作用方式进行深入的研究.

另外一种钝化表面缺陷的策略就是Type-I型核壳结构. 与Type-II型核壳结构不同, Type-I型核壳结构中, 壳层材料的带隙要宽于晶核材料, 且不具有产生带隙交错的现象. 此时, 电子与空穴被限域在晶核材料中, 其荧光发射波长不因包壳而发生改变. 但是, 由于原来的表面原子被外延生长的半导体晶体所覆盖, 表面缺陷得到钝化, 量子产率提高. Zhang课题组^[34]利用阳离子交换反应, 将裸核PbS量子点外层PbS晶体转化为CdS晶体, 得到PbS/CdS核壳结构(图4c). 基于PbS/CdS量子点构建的荧光探针在近红外二区具有极高的荧光强度, 实现了高质量的深层组织成像. 然而, 这种通过阳离子交换制备Type-I型核壳结构的策略, 会导致核材料有效粒径减小, 荧光发射峰蓝移, 限制了应用的发展. 此外, 与Type-II型核壳结构相同的是, 选择合适的壳层材料十分困难, 不合适的壳层材料会导致晶格

错配程度增大, 对内部晶体结构的压迫增大, 导致产生新的缺陷. 同时, 核壳结构较大的粒径, 限制了其进一步的应用.

3.3 构建近红外量子点微/纳米球

基于近红外量子点构建荧光功能材料, 是近红外量子点面向应用的重要步骤. 目前, 近红外量子点量子产率较低, 荧光发射强度难以满足应用需求. 同时, 受量子点表面配位结构的限制, 量子点在面向应用时还存在稳定性不足、靶向生物组织内富集能力差的难题, 这严重影响了近红外量子点的应用. 因此, 本课题组提出了一种以聚合物微/纳米球作为载体, 基于近红外量子点构建荧光功能材料, 大幅提高荧光发射强度, 同时改善稳定性的策略(图4d)^[35]. 基于此策略, 本课题组将多颗近红外量子点Ag₂Te负载至乳酸与乙醇酸的共聚物中, 聚合物可以使多颗量子点稳定地负载于纳米球中, 荧光发射强度提高60倍, 纳米球的水合粒径为132±4 nm, 可以增强纳米颗粒的渗透与滞留能力(EPR效应). 此外, 在纳米球表面包覆一层癌细胞膜, 利用癌细胞的自我识别与聚集能力, 成功实现了纳米球在肿瘤部位的靶向富集. 这一策略, 为近红外量子点荧光发射强度的提高、分析性能的深入挖掘开辟了新的途径. 以高亮度的近红外微/纳米球为基础, 负载新的功能性纳米颗粒, 可以拓宽近红外微/纳米球的应用范围; 对微/纳米球表面进行修饰, 可以提高生物相容性或功能性, 同时不会影响内部近红外量子点的光学性质. 然而, 为提高荧光性能与稳定性, 近红外微/纳米球需要具有较大的粒径. 随着粒径的增大, 微/纳米球在活体成像领域的应用将面临潜在的安全隐患, 因此将更多地被应用于体外生物医学检测领域.

目前, 基于多种缺陷消除策略的发展, 银硫族量子点的晶格缺陷与表面缺陷得到了一定程度的消除, 量子产率与荧光强度得到了一定程度的提高. 同时, 近红外量子点微/纳米球的构建策略, 可以大幅提高荧光强度与光稳定性, 对于近红外量子点的应用具有十分重要的意义. 更高的荧光强度, 可以提高活体荧光成像的信背比, 改善成像质量. 同时, 缺陷的消除, 避免了空穴与电子被捕获, 使得激子可以被进一步利用, 有利于光电器件效率的提高. 然而, 目前的高量子产率量子点局限于短发射波长范围, 长发射波长银硫族量子点的量子产率尚未得到提高. 这是由于对表面结构与

内部晶格结构的认识不足, 需要更加精确、更高水平的研究投入。

4 表面性质

由于量子点极高的表面原子占比, 量子点具有十分丰富的表面化学性质, 可操控性极强, 具有十分重要的应用前景。高质量近红外量子点由于通常是在有机相中制备, 作为荧光标记物应用于生命分析与活体成像时, 需要对其进行表面修饰, 提高水分散性和生物相容性, 降低生理毒性, 实现功能化等。此外, 用于光电器件的近红外量子点, 需要对表面配体进行修饰, 使激子(电子-空穴对)更易于从内部晶格传递至外部环境。因此, 对于量子点表面性质的调控也是分析性能调控的一部分。目前, 对量子点表面性质的调控主要集中在提高水分散性、改善生物相容性、功能化等方面。

4.1 提高水分散性与改善生物相容性

水分散性修饰是构建基于有机相合成高质量近红外量子点荧光探针的第一步。量子点的分散性是由表面配体决定的, 高质量量子点通常在非极性有机溶剂中制备, 表面配体均具有较长的碳链, 在水溶液中分散性较差。近红外量子点水分散性修饰策略主要分为两种: 利用水溶性配体交换原有配体的策略与利用两

亲性分子通过疏水包覆有机相分散性量子点表面的策略。改善生物相容性, 是通过在量子点表面修饰特定的生物相容性分子(如不同链长的聚乙二醇分子等), 降低量子点的生理毒性, 防止纳米颗粒团聚与富集, 加快量子点在体内的循环速率。然而, 这两种修饰过程, 会对量子点表面配体层的完整性产生不可逆的破坏, 导致表面配体脱落, 荧光强度降低, 胶体稳定性变差, 容易团聚。尽管经典的表面修饰方法可以有效提高近红外量子点的水分散性, 但是对发光性质与胶体稳定性的影响限制了近红外量子点的进一步应用。因此, 更加优异的表面修饰策略需要在修饰的同时保持量子点表面结构的稳定。

本课题组提出了水相合成^[36]、活细胞合成^[37]与准生物合成^[38]的策略(图5)。水相合成使用的溶剂为水, 使用的配体为水溶性配体, 因此制备得到的近红外量子点具有良好的水分散性, 不需要后续修饰。然而, 由于溶剂的沸点偏低, 限制了水相合成的反应温度, 导致反应速率慢, 纳米晶的结晶度差、尺寸分布宽, 难以得到高质量的近红外量子点。此外, 本课题组^[39]通过人为设计, 巧妙地耦合活细胞内的硒代谢途径与重金属离子解毒途径, 发展出“时空耦合”活细胞合成策略, 在多种细胞中实现了量子点的原位合成。活细胞合成的量子点, 由于表面生物相容性优异, 生物应用前景广阔。本课题组随后还提出了准生物合成策略, 将活

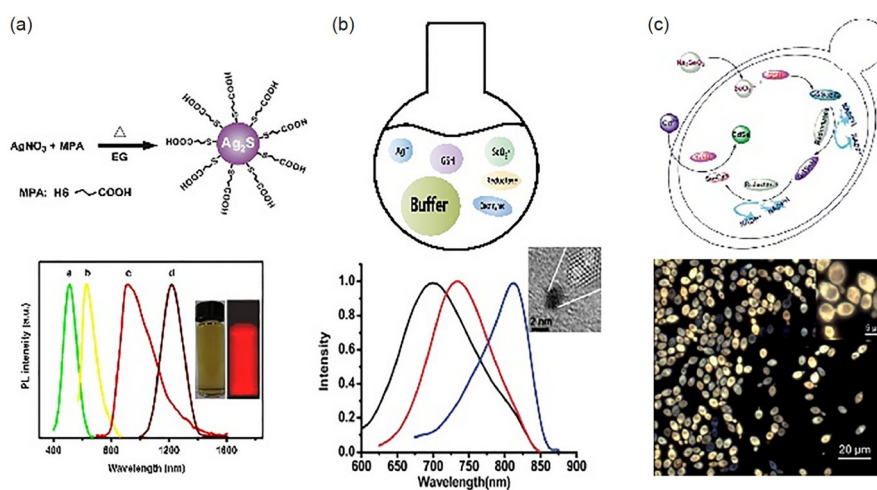


图5 (a) 水相合成(曲线a: AgNO_3 浓度60 mM, 反应时间90 s; 曲线b: AgNO_3 浓度5 mM、反应时间5 min; 曲线c: 反应时间15 min; 曲线d: 反应时间60 min); (b) 准生物合成; (c) 活细胞合成的示意图^[36-38](网络版彩图)

Figure 5 Schematic diagrams of (a) aqueous synthesis (curve a: 60 mM AgNO_3 and reacting for 90 s; curve b: 5 mM AgNO_3 and reacting for 5 min; curve c: reacting for 15 min; curve d: reacting for 60 min), (b) quasi-biological synthesis and (c) live-cell synthesis ^[36-38] (color online)

细胞合成的机理与反应途径加以简化和设计, 在化学反应器中实现了量子点的合成. 在生物相容性改善的同时, 通过对反应条件的改变, 实现了对近红外量子点分析性能的调控. 然而, 目前的调控策略仍显不足, 需要进一步发展.

4.2 表面功能化

量子点极大的表面原子占比和丰富的表面化学性质, 给予量子点表面一定的可操作性. 因此, 对量子点表面进行功能化修饰, 可以赋予量子点前所未有的新功能, 具有良好的发展前景.

基于对量子点表面组成的认识, 本课题组^[40]发展了一种通过调控表面组成对银硫族量子点进行功能化修饰的策略(图6). 超小粒径的 Ag_2Se 量子点表面富 Ag^+ 程度极高, 对其进行碱处理, 可以将部分表面 Ag^+ 转化为 O^{2-} , 使得游离 Mn^{2+} 可以与量子点表面结合, 赋予了银硫族量子点同时实现近红外荧光成像与磁共振成像的功能. 该策略为近红外量子点表面功能化修饰提供了一条新的途径, 具有十分重要的意义. 然而, 目前对近红外量子点表面精细结构的认识仍有所不足, 难以实现更为精准的功能化修饰, 限制了其进一步的应用.

不同的合成策略与表面研究, 推动了近红外量子点表面性质的调控研究, 提高了其水分散性, 改善了生物相容性, 实现了功能化, 使近红外量子点的进一步应用成为可能. 然而, 修饰过程对量子点表面的破坏难以避免. 同时, 对于近红外量子点表面精细结构的认识不足, 使得更多潜在应用所需的功能化修饰难以进行.

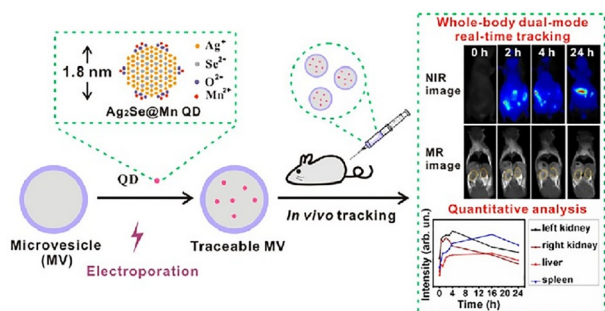


图6 表面功能化修饰策略^[40](网络版彩图)

Figure 6 Surface-functionalized modification strategy ^[40] (color online)

5 总结与展望

综上所述, 近红外量子点分析性能的调控既体现对近红外量子点结构的认知程度, 也是实现近红外量子点广泛应用的基础. 近年来, 正是由于从无机晶核与表面配体外层两方面同时开展研究, 才有效实现了近红外量子点分析性能的调控, 包括荧光发射波长已覆盖整个近红外区并扩展至中红外区, 荧光强度不断提高, 毒性降低, 光稳定性与胶体稳定性逐步提高, 以及分散性与生物相容性改善等, 使得近红外量子点的广泛应用成为可能. 然而, 目前对于近红外量子点分析性能的调控还面临着许多难题, 需要更加深入的研究.

低毒性、长发射波长、高荧光量子产率、超小尺寸的近红外量子点仍然缺乏. 目前, 近红外 PbS 量子点, 在长发射波长处通过配体调控、包壳等策略实现了量子产率的有效提升, 可以实现组织穿透深度更深、时空分辨率更高的活体荧光成像, 然而有毒重金属元素 Pb 又为其生物应用的安全性蒙上了阴影. 低毒性的银硫族量子点目前仅实现了短发射波长处量子产率的提升, 而长发射波长的银硫族量子点由于其存在内部晶格缺陷和其较大尺寸表面的低富 Ag 程度, 量子产率始终处于较低水平, 难以得到更为有效的应用. 因此, 通过对大粒径银硫族量子点内部晶格缺陷的消除与表面配体的优化, 有望实现低毒性、长发射波长、高量子产率的近红外量子点.

高水准的应用需求对近红外量子点的表面修饰提出了无损高效的要求. 尽管准生物合成方法可以在保证近红外量子点性质的同时提高水分散性与生物相容性, 然而准生物合成的近红外量子点的质量仍难以与有机相高温合成的量子点相比拟. 因此, 高水准的应用应以有机相合成的近红外量子点为基础, 但亟需发展无损高效的表面修饰策略, 在不改变有机相配体配位结构的基础上, 设计配体的烷基链骨架以匹配后续修饰, 达到无损高效的表面修饰目的.

对量子点内部晶核的晶格结构及表面配位结构的认识需更加深入. 近红外量子点分析性能调控涉及其内部与表面结构的调控, 然而, 改变结构可能会对其性能产生意外的影响, 导致难以全面兼顾其分析性能. 因此, 深入认识其精细结构, 有助于正确理解近红外量子点的构效关系, 进而实现对其分析性能的精准调控.

近红外量子点的粒径一般不超过10 nm, 常规的透射电子显微镜与晶体衍射等表征手段难以实现结构的精细表征. 此外, 近红外量子点光学性质的表征依赖于近红外波段光电器件的研发水平. 目前, 常用的近红外波段光电器件存在一定的不足, 难以满足精细光学表征需求. 因此, 如何提高结晶度、降低晶核内部晶格缺陷

浓度, 表面原子如何排布, 表面原子如何被配体钝化, 怎样将结构研究与模拟计算结合, 以及如何选择合适的表征手段提高表征精度等问题需要重点关注. 我们相信, 通过近红外量子点分析性能调控的进一步研究, 可望创造出高性能、多功能的近红外量子点, 满足生物检测和生物成像的迫切需求.

参考文献

- 1 García de Arquer FP, Talapin DV, Klimov VI, Arakawa Y, Bayer M, Sargent EH. *Science*, 2021, 373: 640
- 2 Hong G, Antaris AL, Dai H. *Nat Biomed Eng*, 2017, 1: 10
- 3 Kim JY, Voznyy O, Zhitomirsky D, Sargent EH. *Adv Mater*, 2013, 25: 4986–5010
- 4 Owen J, Brus L. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 10939–10943
- 5 Efros AL, Brus LE. *ACS Nano*, 2021, 15: 6192–6210
- 6 Talapin DV, Haubold S, Rogach AL, Kornowski A, Haase M, Weller H. *J Phys Chem B*, 2001, 105: 2260–2263
- 7 Bakueva L, Gorelikov I, Musikhin S, Zhao XS, Sargent EH, Kumacheva E. *Adv Mater*, 2004, 16: 926–929
- 8 Pietryga JM, Schaller RD, Werder D, Stewart MH, Klimov VI, Hollingsworth JA. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 11752–11753
- 9 Hewavitharana IK, Brock SL. *ACS Nano*, 2017, 11: 11217–11224
- 10 Zhong H, Zhou Y, Ye M, He Y, Ye J, He C, Yang C, Li Y. *Chem Mater*, 2008, 20: 6434–6443
- 11 Cassette E, Pons T, Bouet C, Helle M, Bezdetnaya L, Marchal F, Dubertret B. *Chem Mater*, 2010, 22: 6117–6124
- 12 Cai C, Zhai L, Ma Y, Zou C, Zhang L, Yang Y, Huang S. *J Power Sources*, 2017, 341: 11–18
- 13 Langevin MA, Ritcey AM, Allen CN. *ACS Nano*, 2014, 8: 3476–3482
- 14 Du Y, Xu B, Fu T, Cai M, Li F, Zhang Y, Wang Q. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 1470–1471
- 15 Zhu CN, Jiang P, Zhang ZL, Zhu DL, Tian ZQ, Pang DW. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2013, 5: 1186–1189
- 16 Liu ZY, Liu AA, Fu H, Cheng QY, Zhang MY, Pan MM, Liu LP, Luo MY, Tang B, Zhao W, Kong J, Shao X, Pang DW. *J Am Chem Soc*, 2021, 143: 12867–12877
- 17 He H, Lin Y, Tian ZQ, Zhu DL, Zhang ZL, Pang DW. *Small*, 2018, 14: 1703296
- 18 Shi X, Chen S, Luo MY, Huang B, Zhang G, Cui R, Zhang M. *Nano Res*, 2020, 13: 2239–2245
- 19 LaMer VK, Dinegar RH. *J Am Chem Soc*, 1950, 72: 4847–4854
- 20 Brus LE. *J Phys Chem*, 1986, 90: 2555–2560
- 21 Peng X, Wickham J, Alivisatos AP. *J Am Chem Soc*, 1998, 120: 5343–5344
- 22 Achorn OB, Franke D, Bawendi MG. *Chem Mater*, 2020, 32: 6532–6539
- 23 Battaglia D, Peng X. *Nano Lett*, 2002, 2: 1027–1030
- 24 Jiang P, Tian ZQ, Zhu CN, Zhang ZL, Pang DW. *Chem Mater*, 2012, 24: 3–5
- 25 Law WC, Hu R, Chen CK, Xu G, Wang X, Roy I, Yong KT. *RSC Adv*, 2013, 3: 11511–11514
- 26 Sayevich V, Robinson ZL, Kim Y, Kozlov OV, Jung H, Nakotte T, Park YS, Klimov VI. *Nat Nanotechnol*, 2021, 16: 673–679
- 27 Son M, Kim S, Lee Y, Bang J. *J Alloys Compd*, 2021, 886: 161233
- 28 Dennis AM, Mangum BD, Piryatinski A, Park YS, Hannah DC, Casson JL, Williams DJ, Schaller RD, Htoon H, Hollingsworth JA. *Nano Lett*, 2012, 12: 5545–5551
- 29 Murray CB, Kagan CR, Bawendi MG. *Annu Rev Mater Sci*, 2000, 30: 545–610
- 30 Zhang MY, Liu AA, Fu H, Zhang W, Zhang SH, Liu ZY, Jiang LH, Shao X, Pang DW. *Chem Mater*, 2021, 33: 9524–9533
- 31 Yang H, Li R, Zhang Y, Yu M, Wang Z, Liu X, You W, Tu D, Sun Z, Zhang R, Chen X, Wang Q. *J Am Chem Soc*, 2021, 143: 2601–2607
- 32 Anderson NC, Hendricks MP, Choi JJ, Owen JS. *J Am Chem Soc*, 2013, 135: 18536–18548
- 33 Zhao JY, Wang ZG, Hu H, Zhang ZL, Tang B, Luo MY, Yang LL, Wang B, Pang DW. *Sci Bull*, 2022, 67: 619–625
- 34 Zhang M, Yue J, Cui R, Ma Z, Wan H, Wang F, Zhu S, Zhou Y, Kuang Y, Zhong Y, Pang DW, Dai H. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115: 6590–

6595

- 35 Zhang JJ, Lin Y, Zhou H, He H, Ma JJ, Luo MY, Zhang ZL, Pang DW. *Adv Healthc Mater*, 2019, 8: 1900341
- 36 Jiang P, Zhu CN, Zhang ZL, Tian ZQ, Pang DW. *Biomaterials*, 2012, 33: 5130–5135
- 37 Cui R, Liu HH, Xie HY, Zhang ZL, Yang YR, Pang DW, Xie ZX, Chen BB, Hu B, Shen P. *Adv Funct Mater*, 2009, 19: 2359–2364
- 38 Gu YP, Cui R, Zhang ZL, Xie ZX, Pang DW. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 79–82
- 39 Liu AA, Sun EZ, Wang ZG, Liu SL, Pang DW. *Natl Sci Rev*, 2021, doi: 10.1093/nsr/nwab162
- 40 Zhao JY, Chen G, Gu YP, Cui R, Zhang ZL, Yu ZL, Tang B, Zhao YF, Pang DW. *J Am Chem Soc*, 2016, 138: 1893–1903

Tuning the analytical performance of near-infrared fluorescent quantum dots

Wei Zhao[†], An-An Liu[†], Zhen-Ya Liu, Dai-Wen Pang^{*}

State Key Laboratory of Medicinal Chemical Biology, College of Chemistry, Research Center for Analytical Sciences, Tianjin Key Laboratory of Biosensing and Molecular Recognition, Haihe Laboratory of Sustainable Chemical Transformations, Nankai University, Tianjin 300071, China

[†]These authors contributed equally to this work.

^{*}Corresponding author (email: dwpang@whu.edu.cn)

Abstract: Near-infrared quantum dots (NIR QDs) have wide application prospect because of their excellent analytical performance, such as wider absorption spectra and longer emission wavelength. As is well known, the analytical performance including emission peak position, fluorescence intensity and surface chemistry is highly dependent on the structures of NIR QDs. Therefore, due to the intensive studies on structures, analytical performance of NIR QDs can be regulated precisely. Based on our group's work on inorganic nanocrystal and surface organic ligand, we summarize recent regulation strategies for optimizing the analytical performance of NIR QDs in this review. We also present the remaining problems and challenges, offering a further step forward the application of NIR QDs.

Keywords: near-infrared, quantum dot, analytical performance

doi: [10.1360/SSC-2022-0067](https://doi.org/10.1360/SSC-2022-0067)