

镉系量子点细胞毒性的研究进展

李晓明^①, 陈楠^①, 苏媛媛^②, 何耀^②, 樊春海^{①*}, 黄庆^{①*}

① 中国科学院上海应用物理研究所物理生物实验室, 上海 201800;

② 苏州大学功能纳米与软物质研究院(FUNSON), 苏州 215123

* 联系人, E-mail: huangqing@sinap.ac.cn; fchh@sinap.ac.cn

2012-08-03 收稿, 2012-11-27 接受

国家自然科学基金(10975179, 11179004)、国家重点基础研究发展计划(2012CB825805)资助

摘要 量子点是一种具有优良荧光性能的新型纳米材料, 在生物医学领域具有广泛的应用前景. 随着量子点在生物学中逐渐被应用, 生物相容性问题已成为制约其临床应用的瓶颈, 因而受到了广泛的关注. 目前的研究结果显示, 量子点的细胞毒性不仅与其本身的制备方法及其表面性质、粒径大小等理化性质相关, 而且受到测试细胞的类型、处理环境和给药方式等多种因素的影响. 本文针对光学性能优异的镉系量子点, 对其制备方式和应用前景进行了简述, 并根据本实验室近年来在水相合成量子点的细胞毒性研究方面取得的一系列结果, 分析了镉系量子点细胞毒性的复杂机制, 提出镉系量子点的细胞毒性很大程度上来源于解离或存在于表面的镉离子, 而量子点的纳米效应及其在细胞内的分布也极大地影响了其细胞毒性.

关键词

镉系量子点
表面性质
细胞毒性
镉离子

近年来, 纳米材料在生物学和医学领域的应用受到了广泛关注, 并成为迅速发展的研究领域之一^[1]. 从广义上讲, 纳米材料是指在三维空间中至少有一维处于纳米尺度范围内(100 nm)或由它们作为基本单元构成的材料^[2]. 根据三维空间中未被纳米尺度约束的自由度分类, 纳米材料大致可分为零维的纳米粉末(颗粒和原子团簇)、一维的纳米纤维(管)、二维的纳米膜和三维的纳米块体等. 半导体量子点是一种零维纳米粉末, 其粒径范围一般在 2~20 nm, 在受到光激发或加电压后会产生强荧光, II A~VI A 族半导体(如 CdTe, CdS 和 ZnS 等)和 III A~V A 族(如 InP 和 InAs 等)的纳米晶都是常见的荧光量子点.

目前, 用于荧光标记的材料主要有 3 种: 有机荧光材料、半导体荧光量子点和稀土上转换发光材料. 稀土上转换发光材料毒性小、可用近红外光作为激发光源, 在活体成像中具有很大的应用前景^[3~5]; 而半导体荧光量子点具有独特光学特性, 大量体内外研究证实其作为生物标记分子的应用潜力, 并已商

业化. 这两种材料都是近期生物标记领域研究的热点. 量子点主要光学特性有: (1) 其激发光谱宽且连续分布, 使用一种光源可同时激发多种不同的量子点产生荧光^[6,7]; (2) 发射光谱窄、单色性好、空间位阻小, 适于若干量子点同时标记或检测多个生物分子, 而无颜色干扰重叠^[8]; (3) 荧光强度高、光化学性质稳定、抗猝灭, 这为实现长时间跟踪观察重要生命过程提供了有力的标记工具^[9,10]; (4) 可以通过调整粒子尺寸得到不同颜色的荧光, 而粒子的组成和表面性质无需改变, 因此可以使用一套通用的制备方法实现多色标记^[10,11].

1 量子点的合成和应用

1.1 量子点的制备方法

由于量子点具有广阔的应用前景, 如何简单、经济地制备量子点成为很多研究者关注的课题. 目前, 量子点的制备主要分为“自上而下”的表面刻蚀法和

引用格式: 李晓明, 陈楠, 苏媛媛, 等. 镉系量子点细胞毒性的研究进展. 科学通报, 2013, 58: 1393–1402

Li X M, Chen N, Su Y Y, et al. Cytotoxicity of cadmium-based quantum dots (in Chinese). Chin Sci Bull (Chin Ver), 2013, 58: 1393–1402, doi: 10.1360/972012-1306

“自下而上”的化学合成法. 对于“自下而上”的制备方法, 主要分为有机相合成法和水相合成法两类. 有机相合成法中比较常见的是有机体系合成法和微乳液法. 有机体系合成法是反应前驱物在有机溶剂环境中生长形成纳米颗粒, 通过有机相合成的量子点粒径可控性好、具有优良的光学性质^[12,13], 制备的CdSe量子点的量子产率可高达85%^[14]. 除此之外, 研究者又发展了微乳液法来合成量子点, 微乳液法利用热力学相对稳定的“油包水”(W/O)型微乳液, 具有条件温和、操作简单, 合成的量子点粒径更小、大小均一的优点^[3,15]. 但是, 通过有机相合成的量子点具有疏水性, 很难直接应用于生物体系, 必须对其进行修饰改造来增强其水溶性^[16,17]. 例如, 可以用亲水链交换和用聚合物或硅包被的方法进行后处理, 但有些处理步骤除了操作繁琐、成本昂贵外, 还有可能损害量子点的光学、物理学和化学性质^[18,19], 进而影响其可分散性^[17]和稳定性^[16]. 例如, 如果直接去除三辛基氧化磷(tri-*n*-octylphosphine oxide, TOPO)等疏水表面层, 会导致量子点不稳定, 很容易发生团聚^[19]; 但用亲水性物质对TOPO进行取代时, 又会导致量子点粒径明显增大从而使量子产率大大降低^[20]. 基于以上问题, 研究者将注意力转向了水相合成法.

与有机相合成法相比, 水相合成的方法更简单易行、经济, 且合成的量子点具有良好的水相分散性和生物相容性. 但是, 用传统的水相合成方法得到的量子点发光效率相对较低(量子产率<10%), 尺寸分布范围也相对较宽^[21]. 因此, 研究者采用了多种策略来提高水相量子点的光谱性质. 例如, Zhang等人^[22]发展了高温水热制备方法, 明显减少了量子点的表面缺陷, 并获得了荧光量子效率在50%以上的水相量子点^[23]. 目前, 高温水热法仍是直接合成水溶性量子点的主要水相合成方法. 之后, Li等人^[24]采用微波方法在水相中制备量子点, 快速合成得到了量子点效率为40%~60%的水溶性量子点. 但是, 无论用高温水热法还是微波法, 制备得到的水相量子点的光谱性能仍然低于有机相量子点. He等人^[25,26]结合了微波辐射和程序升温的优势, 发展了一种程序控制微波辐射(program process of microwave irradiation, PPMI)方法, 合成了一系列性能优良、大小均一的水相量子点, 在进一步采用光辐射方法后, 荧光量子效率可达到98%. 除此之外, 油水界面法也是制

备水溶性量子点的一种重要方法, 借助于双亲化合物包裹实现量子点由油相向水相转移^[27~29]. 基于制备方法的改进, 具有高荧光量子产率的水相量子点被大量合成, 极大地推动了其在生物医学领域的应用^[25,26,30~35].

1.2 量子点在生物医学领域的应用

由于其光学性质独特, 量子点在光学领域^[36~40]和生物医学领域^[9,41~47]具有巨大的应用潜力. 1998年, Alivisatos^[48]和Nie^[49]两个研究组分别独立提出了荧光量子点可以用作生物标记的设想, 其研究工作拉开了荧光量子点在生命科学中应用的序幕. 研究者通过对量子点进行一定的修饰后连接上二抗作为成像探针, 分别对固定的细胞和活细胞体系进行了细胞膜、细胞核及亚细胞器等不同细胞结构的荧光成像. 在进一步的实验中, Gonda等人^[50]将PAR1抗体连接到量子点来标记癌细胞膜表面的转移蛋白受体, 并用激光共聚焦显微镜动态地观察转移蛋白的运动, 从而实现了对癌细胞分子的跟踪和分析. 近年来, 量子点在活体动物成像中的应用也引起了人们的广泛关注. 例如, Han等人^[6]在对量子点的表面进行功能化修饰后, 将标记有抗体的量子点分别注入到正常小鼠和肿瘤小鼠体内, 寻找特定的肿瘤靶位点. 结果表明, 在正常小鼠体内观察不到量子点的荧光, 而在肿瘤小鼠体内则观察到了较强的量子点荧光. Akerman等人^[51]在量子点表面连接上一段可特异性识别肺血管表皮细胞的多肽并通过尾静脉注射将其注射到小鼠体内, 结果发现, 量子点在小鼠肺部大量聚集. 除此之外, 大量研究结果显示, 量子点在分子检测方面亦有很好的应用. Sun等人^[52]分别将兔抗人IgG抗体固定于薄片上并偶联量子点, 采用免疫夹心法, 特异性地检测混合体系中的IgG. Yan等人^[53]和Hu等人^[54]将量子点应用到蛋白质芯片和微流控技术中, 成功地实现了对癌胚抗原等癌症标志分子的高灵敏度检测. 目前, 已经有越来越多的研究将量子点应用于活体动物标记^[55~57]、细胞成像^[9,58,59]和生物传感器^[52,60~63]等领域, 也已经出现了商业化的产品.

1.3 量子点的生物安全性

由于优越的光学性能和纳米材料本身的诸多优势, 半导体荧光量子点在生物医学领域, 特别是生物标记和活体成像方面得到了广泛应用. 但是尺寸极

小的量子点很可能会侵入生物体内影响细胞功能从而给个体健康、生态环境和社会安全带来负面影响,因此量子点的安全性研究也得到了极大的重视.随着量子点的商业化及其广泛应用,如何解决量子点,特别是发光效率最高的镉系量子点的生物相容性问题,已成为制约其临床应用的重要问题之一.为了将量子点更好地应用于实际,有必要系统地了解其可能产生的负面效应.事实上,这正反映了目前纳米科学界对于纳米生物安全性研究的广泛关注这一大背景^[64~71].

在之前的报道中发现,量子点可引发不同程度的细胞毒性,如改变细胞形态^[72,73]、降低细胞活力^[74]、诱导细胞产生活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)^[15,75]或自噬现象^[76~78]以及改变基因表达^[6,79,80]等.然而,量子点的种类繁多、制备方法迥异、结构多样,同时对于其毒理学研究手段不统一、不系统,使得评价和比较量子点生物安全性的工作变得异常复杂和困难.本文拟结合本研究组最新的工作进展,从量子点的表面性质、镉离子的释放及量子点的胞内分布等方面,系统地介绍镉系量子点的细胞毒性并分析其可能的机理^[72,73,80,81].

2 量子点的细胞毒性与表面性质的关系

研究者通过对有机相量子点的细胞毒性研究发现,量子点的表面性质对其细胞毒性有着至关重要的影响,可以通过制备核-壳结构的量子点或者对量子点进行表面修饰来降低其毒性. Mahto 等人^[82]发现相同浓度和处理条件下,相较于阿拉伯树胶/三辛基氧化膦(gum arabic/tri-*n*-octylphosphine oxide, GA-TOPO)包被的 CdSe/ZnSe 量子点,巯基丙酸(mercaptopropionic acid, MDA)包被的量子点噻唑蓝(3-(4,5)-dimethylthiazolyl-2,5-diphenyltetrazolium bromide, MTT)实验检测几乎没有明显的毒性;而不同包被的量子点进入细胞的情况也不同,MDA 包被的量子点能够被细胞摄取,但是 GA-TOPO 包被的量子点几乎不进入细胞.这两种量子点产生不同细胞毒性的原因可能在于表面修饰的差异. Li 等人^[78]报道了不同手性物质修饰的量子点在细胞内会引发不同程度的自噬,从而表现出不同的细胞毒性. Derfus 等人^[74]在 2004 年报道,在 CdSe 量子点表面包被一层 ZnS,能够有效地降低表面氧化作用,防止镉离子释放从而缓解 CdSe 量子点引起的细胞凋亡和线粒

体膜损伤. 另一方面, Derfus 等人^[74]和 Kirchner 等人^[75]分别研究发现量子点的壳结构会在氧化、光照条件下缓慢降解,在细胞内酸性区域中也会缓慢降解,使量子点的核结构暴露出来,从而增强其细胞毒性.

总的来说,虽然已有大量针对有机相量子点进行的细胞毒性实验^[23,74,83],但是对水相量子点毒性研究却鲜有报道. 水相合成与有机相合成的量子点表现出明显不同的表面特征,水相量子点表面有大量的亲水分子(如巯基丙酸, MDA),而有机相量子点表面覆盖着类似三正辛基膦(trioctylphosphine, TOP)/TOPO 之类的疏水基团. 因此,有机相合成的量子点必须用亲水基团加以修饰才能溶于水,而水相合成的量子点不需要任何后处理便在水中具有良好的分散性. 可以想象,具有不同表面性质的水相量子点和有机相量子点也可能具有完全不同的细胞毒性和体内代谢途径.

为了了解水相量子点的细胞毒性和代谢机理,本研究组对水相合成的 3 种不同核-壳结构量子点 CdTe, CdTe/CdS 和 CdTe/CdS/ZnS 的细胞毒性进行了系统研究,分析了影响量子点细胞毒性的几种因素和可能的作用机制^[33,72,73,80,81]. 结果显示,水相合成的量子点细胞毒性也与其表面性质密不可分. 经过对 3 种不同核-壳结构的量子点引发的细胞形态和细胞活性研究^[72]发现,在相同的处理条件下,表面性质相似的 CdTe 核型量子点和 CdTe/CdS 核-壳结构量子点均显著地降低了 K562 和 HEK293T 这两种细胞的线粒体代谢活力,破坏了细胞形态,对细胞有较强的毒性,而表面修饰了 ZnS 层的 CdTe/CdS/ZnS 核-壳-壳型量子点几乎没有显示出对细胞的明显毒性. 这说明,无论是有机相量子点还是水相量子点,它们的细胞毒性都与其表面性质密切相关.

3 量子点的细胞毒性与镉离子释放的关系

目前,虽然量子点的作用机制尚不明确,但是普遍认为,镉离子的释放是这类量子点产生细胞毒性的重要原因. 镉离子是一种具有生物毒性的重金属元素,它可能干扰 DNA 复制、取代蛋白质锌指结构中的 Zn 原子或产生活性氧自由基 ROS 等^[84,85]. Derfus 等人^[74]首先发现有机相制得的 CdSe 量子点可以释放出镉离子,并指出镉离子的释放有可能是这种量子点产生细胞毒性的重要原因. Parak 等人^[44]和 Kichner 等人的^[75]实验证实了这种猜想,他们制备了

CdSe 和 CdSe/ZnS 量子点,发现 CdSe/ZnS 量子点的 ZnS 外壳可以有效地降低镉离子的释放并减弱其细胞毒性.另外, Kirchner 等人^[75]指出,除了量子点表面释放的镉离子外,沉淀在细胞表面的量子点也可损伤细胞.他们的实验结果进一步说明,相较于存在于细胞外培养基中的量子点,被摄取进入细胞的量子点显示了更大的毒性.此外,有研究发现,具有核-壳结构的有机相量子点在经过紫外照射或暴露在空气中一段时间后将对细胞产生毒性,研究证实这是由于表面的氧化作用造成镉离子还原和自由镉离子的释放,从而引起细胞死亡^[74]. Dua 等人^[86]发现镉系量子点可诱导细胞发生与镉离子毒性相似的氧化应激反应、凋亡和炎症相关基因表达变化,从而影响细胞活力.

在针对水相合成的镉系量子点所作的相关研究中,也发现其细胞毒性与镉离子的释放直接相关.对比了不同浓度 CdTe 量子点和 CdTe/CdS/ZnS 量子点细胞毒性的差异,发现 CdTe 量子点对 HEK293 细胞具有很强的细胞毒性,而 CdTe/CdS/ZnS 核-壳结构的量子点几乎没有表现出细胞毒性^[72,73].进而,本研究组采用电感耦合等离子体质谱(inductively coupled plasma mass spectrometry, ICP-MS)的方法分别分析了细胞培养液和胞内的镉离子浓度.结果显示,在相同的处理条件下, CdTe 核型量子点在 HEK293 细胞内释放的镉离子浓度远远高于 CdTe/CdS/ZnS 核-壳型量子点^[73].由于 ZnS 外壳可以阻挡 CdTe 量子点核结构中的镉离子释放,因此猜测 CdTe 核型量子点与 CdTe/CdS/ZnS 核-壳型量子点细胞毒性的差异可能跟其释放镉离子水平不同相关.随后,通过基因芯片的方法系统比较了 CdTe 量子点和 CdCl₂ 引发的基因表达变化,发现二者具有明显的相似性:与蛋白结合、离子结合和细胞内氧化还原作用等保护机制相关的 MT 金属硫蛋白家族的 7 个基因在 CdTe 量子点和 CdCl₂ 处理的实验组中均上调^[80].以上结果提示,镉离子释放同样是水相合成的镉系量子点产生细胞毒性的主要原因.

另一方面,通过对 CdTe 量子点和 CdCl₂ 引发毒性的比较发现, CdTe 量子点的毒性与胞内的镉离子浓度没有线性关系^[73].当细胞内游离镉离子的浓度相同时,比较了 CdTe 量子点和 CdCl₂ 溶液的细胞毒性,发现量子点对细胞存活率的影响要远远大于 CdCl₂,表明量子点的细胞毒性不是单一由镉离子引

起的^[73].这种猜想被多位研究者的实验结果证实. Cho 等人^[45]也发现 CdTe 量子点引起细胞活力变化同释放出的镉离子浓度之间没有剂量依赖性关系.而 Kirchner 等人^[75]发现,与量子点表面性质相似的金纳米颗粒也可以诱导细胞产生类似量子点的细胞毒性.这说明量子点的细胞毒性机理不应仅归结于镉离子的释放,还应考虑更多因素.

4 量子点的细胞毒性与其他因素的关系

除了量子点的表面性质和镉离子的释放外,大量的实验显示,量子点的细胞毒性也和量子点的物理性质、细胞类型及处理方式等其他因素密切相关.

Lovrić 等人^[87]发现量子点的细胞毒性和量子点尺寸的大小密切相关,直径小(~2 nm)的量子点比直径大(~5 nm)的具有更加显著的细胞毒性作用,可引起细胞内染色质的变化和细胞膜变性从而导致细胞死亡.除了粒径大小外,纳米材料的形状、表面粗糙程度、表面电荷和聚集状态也在很大程度上影响其内吞作用和细胞毒性^[88-90]. Nagy 等人^[89]发现,表面带有正电和负电的量子点的细胞毒性是有差别的,带正电的更容易造成细胞坏死.另外, Park 等人^[91]报道表面带有正电和负电的量子点进入细胞的量不同,依赖的途径也有很大的区别.

Derfus 等人^[74]发现,光照对量子点的细胞毒性有很大的影响,经过紫外照射的包被巯基丙酸(mercaptopropionic acid, MPA)的 MPA-CdTe 量子点在与细胞孵育后显示出更强的细胞毒性.此外,研究者在对量子点进行毒理动力学研究时发现,不同给药途径也会产生不同的毒性效果. Zhang 等人^[92]通过尾静脉注射将 CdTe 量子点注入小鼠体内 24 h 后,血检和尿检显示小鼠并未发生明显病变,即没有明显的短期毒性. Jacobsen 等人^[93]研究发现,量子点通过气管滴注的方法可被小鼠吸收进入肺部,引发小鼠产生轻度的炎症反应.这说明量子点的不同给药方式会造成机体不同程度的损伤,同时这种损伤与环境因素密切相关,光照、氧化等环境因素都可能加剧量子点的毒性效应.

在对水相合成的镉系量子点进行的细胞毒性研究中发现,不同细胞对于 CdTe 量子点的耐受性有差异,相对于 K562 细胞而言,量子点对 HEK293 细胞会造成更大的影响^[72].通常认为,即使像 TiO₂, SiO₂ 等十分稳定的纳米材料在体内长期存在也会产生严

重的影响,因此,有多个研究者对量子点进行长期的药物代谢动力学研究^[94]。最近,本研究组对 CdTe 量子点进行了短期和长期的毒理动力学研究,观察了 CdTe 量子点在小鼠体内的分布情况、药物代谢动力学和细胞毒性。结果发现,在尾静脉注射 0.5~4 h 后(短期),量子点主要集中在肝内,15~80 d 以后则通过血液循环逐渐被肾吸收。另外,通过组织生物学分析和小鼠体重变化检测,即使在长时间处理的小鼠中也没有发现明显的毒性^[81]。Fitzpatrick 等人^[95]对量子点在小鼠体内长达两年的代谢作了进一步研究,结果发现,量子点在肝、脾脏和淋巴中被降解,荧光光谱也发生了变化,但是组织中未见明显的损伤和炎症^[95,96]。

综上所述,除了表面性质和镉离子的释放外,量子点的细胞毒性也与量子点的大小、制备条件、细胞类型、外部环境以及给药途径等因素相关。这说明在材料合成和具体应用时需考虑多方面因素,只有选取合适的材料(控制尺寸大小、表面性质及光稳定性等),掌握适当的浓度,才能使量子点发挥最佳的效果。

5 量子点细胞毒性的机制探讨

目前,关于量子点产生生物毒性的具体机制尚无定论。有研究者认为,有机相合成的量子点的细胞毒性是因为量子点中重金属离子释放引发了 ROS 的上升、溶酶体通透性的增加、DNA 的损伤和基因表达的变化。例如, Hsieh 等人^[97]发现, CdSe/ZnS 量子点可使 BALB/3T3 细胞产生氧化损伤, ROS 上升,溶酶体被破坏。Chan 等人^[15]发现,当这些氧化损伤无法修复时,镉量子点会诱导 IMR-32 神经母细胞瘤细胞系发生凋亡。Clarke 等人^[98]的实验结果显示,在光照下,量子点可引起细胞膜穿孔和 DNA 的氧化损伤。Choi 等人^[99]则发现, *N*-乙酰半胱氨酸(*N*-acetylcysteine, NAC)修饰的 CdTe 量子点可以促使 SH-SY5Y 细胞内 Fas 蛋白的表达量上调,并引起细胞膜脂质的过氧化,从而导致细胞凋亡。

在研究中,本研究组发现,水相合成的量子点也会导致细胞基因表达水平的变化和 ROS 的上升,但是并不引发细胞凋亡^[72,80]。通过比对 CdTe 量子点处理过的 HEK293 细胞的全基因表达谱发现,相较于对照样品,有 31 个基因的表达水平上调,3 个基因的转录水平下调。在上调的基因中,有 17 个是与蛋白结

合、离子结合和细胞内氧化还原作用等细胞保护机制相关的。其中特别显著的是, MT 金属硫蛋白家族的 7 个基因在 CdTe 量子点处理的实验组中均表达上调。金属硫蛋白是一种富含半胱氨酸的金属结合小蛋白,其在大量的保护应激反应中起着重要作用。在高等动物中, MT 蛋白的主要功能涉及调节细胞和机体内锌的水平和分布等。这些蛋白也能保护细胞免受有毒金属和氧化应激诱导药物的损伤。这一损伤结果在一定程度上表明,氧化损伤产生的 ROS 或许在 CdTe 量子点引发的细胞毒性中起着重要作用,而 ROS 上升通常与细胞代谢活性降低正相关。此外,本研究组还研究了不同浓度的量子点对细胞生长曲线的影响。目前,很多实验采用 MTT 法对量子点细胞毒性进行研究,其原理是通过检测细胞代谢活力来反映量子点的细胞毒性。但是,细胞代谢活力的改变并不一定会影响细胞生长、增殖及凋亡等生命指标。所以,本研究组在研究细胞毒性机制时,通过直接对活细胞进行计数来检测量子点对 HEK293 细胞增殖情况的影响。结果表明, CdTe 量子点对细胞代谢活性的损伤较为明显,而对细胞增殖的抑制作用没有那么显著。这些实验结果再次表明,水相合成的 CdTe 量子点的细胞毒性主要表现在对细胞代谢活性的抑制,而不是直接导致其凋亡或死亡^[80]。

此外,本研究组还研究了 CdTe 量子点在亚细胞水平的分布,这是因为量子点的尺寸效应和表面效应可能造成纳米毒性,也会影响镉离子在细胞内的分布。分别利用透射电子显微镜(TEM)、激光共聚焦显微(confocal laser scanning microscope, CLSM)和软 X-射线细胞显微成像技术(synchrotron-based soft transmission X-ray microscopy, STXM)研究了 CdTe 量子点的胞内分布情况。结果发现, CdTe 量子点在亚细胞水平的分布是不均一的,明显富集在细胞核的周围。因此猜测,这种纳米粒子在细胞内的不均一分布可能产生显著的纳米效应,使得细胞核周围产生远高于胞内其他地方的镉离子浓度,而 CdTe 量子点表面尚未游离的镉离子也可能通过与核的直接接触而产生显著的细胞毒性^[73,80]。

6 总结和展望

目前,量子点已经在体外标记中实现了广泛的应用,也在生物医学领域具有广泛的应用前景。然而,量子点在体内的应用还需要一个漫长的过程。如何

解决量子点,特别是发光效率最高的镉系量子点的生物相容性,成为制约这种纳米材料临床应用的瓶颈,其研究受到广泛关注.但是,由于量子点、细胞系和分析方法种类繁多,从目前报道的研究中很难得出一致的结论.主要原因在于:(1)量子点的合成方法和表面修饰在很大程度上会影响其理化性质,并影响其与细胞膜的相互作用和进入细胞的程度;(2)不同种类的细胞对于量子点的敏感性不同,所以引发细胞毒性的阈值不同;(3)目前,细胞毒性是通过检测细胞数目、生长曲线、凋亡程度、细胞形态或代谢活性等不同指标来进行的,这也为比较不同的研究结果造成了很大的困难,使量子点毒性研究变得复杂.

根据研究者针对有机相合成的量子点毒性研究取得的一系列成果,本课题组针对水相合成的镉系量子点的细胞毒性问题进行了系统研究.通过比较表面性质不同的3种镉系量子点的细胞毒性发现,CdTe量子点具有很强的细胞毒性,而使用核-壳结构包裹的量子点的细胞毒性则显著降低,特别是具有硫化锌外壳保护的CdTe/CdS/ZnS双层外壳量子点几乎没有明显毒性,这提示镉系量子点的细胞毒性与其在胞内解离的镉离子浓度直接相关.然而,进一步的研究表明,CdTe量子点引发的细胞毒性远高于同等浓度的游离镉离子,因此仅从镉离子的重金属毒性效应来考虑CdTe量子点的细胞毒性是不够的.此

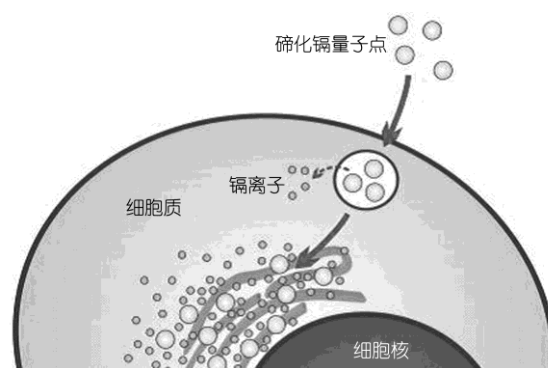


图1 镉系量子点引发细胞毒性的示意图

CdTe量子点穿过细胞膜进入细胞后,镉离子被释放到细胞质中:一方面,游离的镉离子引发MT蛋白家族上调等一系列自我保护反应;另一方面,CdTe量子点富集在细胞核周围,使得镉离子在核周围的局部浓度较高,从而产生量子点细胞毒性的纳米效应

外还发现,CdTe量子点明显富集在细胞核周围.这种纳米粒子在细胞内的不均一分布模式产生了显著的纳米效应,使得细胞核周围产生远高于胞内其他地方的镉离子浓度;而CdTe量子点表面尚未游离的镉离子也可能通过与核的直接接触而产生显著的细胞毒性(图1).综合已有结果,本课题组推测,镉系量子点的细胞毒性很大程度上来源于其解离或存在于其表面的镉离子,而量子点的纳米效应和量子点在细胞内的分布也极大影响了其细胞毒性.

参考文献

- 1 Jones R. Feynman's unfinished business. *Nat Nanotechnol*, 2009, 4: 785
- 2 Chen G. Particularities of heat conduction in nanostructures. *J Nanopart Res*, 2000, 2: 199–204
- 3 Qian H S, Guo H C, Ho P C L, et al. Mesoporous-Silica-coated up-conversion fluorescent nanoparticles for photodynamic therapy. *Small*, 2009, 5: 2285–2290
- 4 Yi G S, Lu H C, Zhao S Y, et al. Synthesis, characterization, and biological application of size-controlled nanocrystalline NaYF₄: Yb, Er infrared-to-visible up-conversion phosphors. *Nano Lett*, 2004, 4: 2191–2196
- 5 Hou Z Y, Li C X, Ma P A, et al. Up-conversion luminescent and porous NaYF₄: Yb³⁺, Er³⁺@SiO₂ nanocomposite fibers for anti-cancer drug delivery and cell imaging. *Adv Funct Mater*, 2012, 22: 2713–2722
- 6 Han M, Gao X, Su J Z, et al. Quantum-dot-tagged microbeads for multiplexed optical coding of biomolecules. *Nat Biotechnol*, 2001, 19: 631–635
- 7 Gao X H, Nie S M. Quantum dot-encoded mesoporous beads with high brightness and uniformity: Rapid readout using flow cytometry. *Anal Chem*, 2004, 76: 2406–2410
- 8 Chan W C W, Maxwell D J, Gao X H, et al. Luminescent quantum dots for multiplexed biological detection and imaging. *Curr Opin Biotech*, 2002, 13: 40–46
- 9 Jaiswal J K, Mattoussi H, Mauro J M, et al. Long-term multiple color imaging of live cells using quantum dot bioconjugates. *Nat Biotechnol*, 2003, 21: 47–51
- 10 Xu C, Bakker E. Multicolor quantum dot encoding for polymeric particle-based optical ion sensors. *Anal Chem*, 2007, 79: 3716–3723

- 11 Erdem T, Nizamoglu S, Demir H V. Computational study of power conversion and luminous efficiency performance for semiconductor quantum dot nanophosphors on light-emitting diodes. *Opt Express*, 2012, 20: 3275–3295
- 12 Murray C B, Norris D J, Bawendi M G. Synthesis and characterization of nearly monodisperse CdE (E = S, Se, Te) semiconductor nanocrystallites. *J Am Chem Soc*, 1993, 115: 8706–8715
- 13 Peng X G, Manna L, Yang W D, et al. Shape control of CdSe nanocrystals. *Nature*, 2000, 404: 59–61
- 14 Qu L H, Peng X G. Control of photoluminescence properties of CdSe nanocrystals in growth. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 2049–2055
- 15 Chan W H, Shiao N H, Lu P Z. CdSe quantum dots induce apoptosis in human neuroblastoma cells via mitochondrial-dependent pathways and inhibition of survival signals. *Toxicol Lett*, 2006, 167: 191–200
- 16 Gerion D, Pinaud F, Williams S C, et al. Synthesis and properties of biocompatible water-soluble silica-coated CdSe/ZnS semiconductor quantum dots. *J Phys Chem B*, 2001, 105: 8861–8871
- 17 Pellegrino T, Manna L, Kudera S, et al. Hydrophobic nanocrystals coated with an amphiphilic polymer shell: A general route to water soluble nanocrystals. *Nano Lett*, 2004, 4: 703–707
- 18 Wuister S F, Swart I, Van Driel F, et al. Highly luminescent water-soluble CdTe quantum dots. *Nano Lett*, 2003, 3: 503–507
- 19 Bao H B, Gong Y J, Li Z, et al. Enhancement effect of illumination on the photoluminescence of water-soluble CdTe nanocrystals: Toward highly fluorescent CdTe/CdS core-shell structure. *Chem Mater*, 2004, 16: 3853–3859
- 20 Choi H S, Liu W H, Misra P, et al. Renal clearance of quantum dots. *Nat Biotechnol*, 2007, 25: 1165–1170
- 21 Gaponik N, Talapin D V, Rogach A L, et al. Thiol-capping of CdTe nanocrystals: An alternative to organometallic synthetic routes. *J Phys Chem B*, 2002, 106: 7177–7185
- 22 Zhang H, Wang L P, Xiong H M, et al. Hydrothermal synthesis for high-quality CdTe nanocrystals. *Adv Mater*, 2003, 15: 1712–1715
- 23 Green M, Howman E. Semiconductor quantum dots and free radical induced DNA nicking. *Chem Commun*, 2005: 121–123
- 24 Li L, Qian H F, Ren J C. Rapid synthesis of highly luminescent CdTe nanocrystals in the aqueous phase by microwave irradiation with controllable temperature. *Chem Commun*, 2005: 528–530
- 25 He Y, Lu H T, Sai L M, et al. Microwave-assisted growth and characterization of water-dispersed CdTe/CdS core-shell nanocrystals with high photoluminescence. *J Phys Chem B*, 2006, 110: 13370–13374
- 26 He Y, Lu H T, Sai L M, et al. Synthesis of CdTe nanocrystals through program process of microwave irradiation. *J Phys Chem B*, 2006, 110: 13352–13356
- 27 Qiu P H, Jensen C, Charity N, et al. Oil phase evaporation induced self-assembly of hydrophobic nanoparticles into spherical clusters with controlled surface chemistry in an oil-in-water dispersion and comparison of behaviors of individual and clustered iron oxide nanoparticles. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 17724–17732
- 28 Lou S Y, Zhou C H, Xu W W, et al. Facile synthesis of water-soluble $\text{Zn}_x\text{Cd}_{1-x}\text{Se}$ nanocrystals via a two-phase cation exchange method. *Chem Eng J*, 211–212: 104–111
- 29 Entezari M H, Ghows N. Micro-emulsion under ultrasound facilitates the fast synthesis of quantum dots of CdS at low temperature. *Ultrason Sonochem*, 2011, 18: 127–134
- 30 He Y, Lu H T, Sai L M, et al. Microwave synthesis of water-dispersed CdTe/CdS/ZnS core-shell-shell quantum dots with excellent photostability and biocompatibility. *Adv Mater*, 2008, 20: 3416–3421
- 31 He Y, Kang Z H, Li Q S, et al. Ultrastable, highly fluorescent, and water-dispersed silicon-based nanospheres as cellular probes. *Angew Chem Int Ed*, 2009, 121: 134–138
- 32 He Y, Fan C H, Lee S T. Silicon nanostructures for bioapplications. *Nano Today*, 2010, 5: 282–295
- 33 He Y, Lu H T, Su Y Y, et al. Ultra-photostable, non-cytotoxic, and highly fluorescent quantum nanospheres for long-term, high-specificity cell imaging. *Biomaterials*, 2011, 32: 2133–2140
- 34 He Y, Zhong Y L, Su Y Y, et al. Water-dispersed near-infrared-emitting quantum dots of ultrasmall sizes for *in vitro* and *in vivo* imaging. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50: 5695–5698
- 35 He Y, Li J J, Zhu K D. A tunable optical response of a hybrid semiconductor quantum dot-metal nanoparticle complex in the presence of optical excitations. *J Opt Soc Am B*, 2012, 29: 997–1002
- 36 Dimitriadou E, Zoiros K E. Proposal for all-optical NOR gate using single quantum-dot semiconductor optical amplifier-based Mach-Zehnder interferometer. *Opt Commun*, 2012, 285: 1710–1716
- 37 Gorji N E. A theoretical approach on the strain-induced dislocation effects in the quantum dot solar cells. *Sol Energy*, 2012, 86: 935–940
- 38 Hsieh C Y, Shim Y P, Hawrylak P. Theory of electronic properties and quantum spin blockade in a gated linear triple quantum dot with one electron spin each. *Phys Rev B*, 2012, 85: 085309
- 39 Korenev V V, Savelyev A V, Zhukov A E, et al. Influence of inhomogeneous broadening and deliberately introduced disorder on the width of the lasing spectrum of a quantum dot laser. *Semiconductors*, 2012, 46: 684–689

- 40 Laurand N, Guilhabert B, McKendry J, et al. Colloidal quantum dot nanocomposites for visible wavelength conversion of modulated optical signals. *Opt Mater Express*, 2012, 2: 250–260
- 41 Alivisatos P. The use of nanocrystals in biological detection. *Nat Biotechnol*, 2004, 22: 47–52
- 42 Gao X H, Yang L L, Petros J A, et al. *In vivo* molecular and cellular imaging with quantum dots. *Curr Opin Biotech*, 2005, 16: 63–72
- 43 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
- 44 Parak W J, Pellegrino T, Plank C. Labelling of cells with quantum dots. *Nanotechnology*, 2005, 16: R9–R25
- 45 Cho S J, Maysinger D, Jain M, et al. Long-term exposure to CdTe quantum dots causes functional impairments in live cells. *Langmuir*, 2007, 23: 1974–1980
- 46 Dennis A M, Rhee W J, Sotto D, et al. Quantum dot-fluorescent protein FRET probes for sensing intracellular pH. *ACS Nano*, 2012, 6: 2917–2924
- 47 Roohi H, Moghadam B. The quantum chemical calculation of NMR two-bond spin-spin coupling constants in the N–H–OH–> N–H –OH– switching. *Struct Chem*, 2012, 23: 825–830
- 48 Bruchez M, Moronne M, Gin P, et al. Semiconductor nanocrystals as fluorescent biological labels. *Science*, 1998, 281: 2013–2016
- 49 Chan W C W, Nie S M. Quantum dot bioconjugates for ultrasensitive nonisotopic detection. *Science*, 1998, 281: 2016–2018
- 50 Gonda K, Watanabe T M, Ohuchi N, et al. *In vivo* nano-imaging of membrane dynamics in metastatic tumor cells using quantum dots. *J Biol Chem*, 2010, 285: 2750–2757
- 51 Akerman M E, Chan W C W, Laakkonen P, et al. Nanocrystal targeting *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 12617–12621
- 52 Sun B Q, Xie W Z, Yi G S, et al. Microminiaturized immunoassays using quantum dots as fluorescent label by laser confocal scanning fluorescence detection. *J Immunol Methods*, 2001, 249: 85–89
- 53 Yan J, Hu M, Li D, et al. A nano- and micro-integrated protein chip based on quantum dot probes and a microfluidic network. *Nano Res*, 2008, 1: 490–496
- 54 Hu M, Yan J, He Y, et al. Ultrasensitive, multiplexed detection of cancer biomarkers directly in serum by using a quantum dot-based microfluidic protein chip. *ACS Nano*, 2009, 4: 488–494
- 55 Dubertret B, Skourides P, Norris D J, et al. *In vivo* imaging of quantum dots encapsulated in phospholipid micelles. *Science*, 2002, 298: 1759–1762
- 56 Qian X M, Peng X H, Ansari D O, et al. *In vivo* tumor targeting and spectroscopic detection with surface-enhanced Raman nanoparticle tags. *Nat Biotechnol*, 2008, 26: 83–90
- 57 Yang K, Zhao C, Cao Y A, et al. *In vivo* and *in situ* imaging of head and neck squamous cell carcinoma using near-infrared fluorescent quantum dot probes conjugated with epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in mice. *Oncol Rep*, 2012, 27: 1925–1931
- 58 Kamitakahara H, Murata-Hirai K, Tanaka Y. Synthesis of blockwise alkylated tetrasaccharide-organic quantum dot complexes and their utilization for live cell labeling with low cytotoxicity. *Cellulose*, 2012, 19: 171–187
- 59 Nakamura M, Miyamoto K, Hayashi K, et al. Time-lapse fluorescence imaging and quantitative single cell and endosomal analysis of peritoneal macrophages using fluorescent organosilica nanoparticles. *Nanomedicine*, 2013, 9: 274–283
- 60 Hu M, Yan J, He Y, et al. Ultrasensitive, multiplexed detection of cancer biomarkers directly in serum by using a quantum dot-based microfluidic protein chip. *ACS Nano*, 2010, 4: 488–494
- 61 Xiao L R, Chen X X, Ying S Y. Design of dual-edge triggered flip-flops based on quantum-dot cellular automata. *J Zhejiang Univ-Sci C*, 2012, 13: 385–392
- 62 Song S P, Qin Y, He Y, et al. Functional nanoprobe for ultrasensitive detection of biomolecules. *Chem Soc Rev*, 2010, 39: 4234–4243
- 63 Hu M, He Y, Song S P, et al. DNA-bridged bioconjugation of fluorescent quantum dots for highly sensitive microfluidic protein chips. *Chem Commun*, 2010, 46: 6126–6128
- 64 Hu W B, Peng C, Luo W J, et al. Graphene-based antibacterial paper. *ACS Nano*, 2010, 4: 4317–4323
- 65 Lv M, Su S, He Y, et al. Long-term antimicrobial effect of silicon nanowires decorated with silver nanoparticles. *Adv Mater*, 2010, 22: 5463–5467
- 66 Hu W B, Peng C, Lv M, et al. Protein corona-mediated mitigation of cytotoxicity of graphene oxide. *ACS Nano*, 2011, 5: 3693–3700
- 67 Li J, Pei H, Zhu B, et al. Self-assembled multivalent DNA nanostructures for noninvasive intracellular delivery of immunostimulatory CpG oligonucleotides. *ACS Nano*, 2011, 5: 8783–8789
- 68 Wang B, Chen N, Wei Y L, et al. Akt signaling-associated metabolic effects of dietary gold nanoparticles in *Drosophila*. *Sci Rep*, 2012, 2: 563
- 69 Wei M, Chen N, Li J, et al. Polyvalent immunostimulatory nanoagents with self-assembled CpG oligonucleotide-conjugated gold nanoparticles. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 1202–1206
- 70 Gilbert N. Nanoparticle safety in doubt. *Nature*, 2009, 460: 937

- 71 Donaldson K, Stone V, Tran C L, et al. Nanotoxicology. *Occup Environ Med*, 2004, 61: 727–728
- 72 Su Y Y, He Y, Lu H T, et al. The cytotoxicity of cadmium based, aqueous phase-synthesized, quantum dots and its modulation by surface coating. *Biomaterials*, 2009, 30: 19–25
- 73 Su Y Y, Hu M, Fan C H, et al. The cytotoxicity of CdTe quantum dots and the relative contributions from released cadmium ions and nanoparticle properties. *Biomaterials*, 2010, 31: 4829–4834
- 74 Derfus A M, Chan W C W, Bhatia S N. Probing the cytotoxicity of semiconductor quantum dots. *Nano Lett*, 2004, 4: 11–18
- 75 Kirchner C, Liedl T, Kudera S, et al. Cytotoxicity of colloidal CdSe and CdSe/ZnS nanoparticles. *Nano Lett*, 2005, 5: 331–338
- 76 Seleverstov O, Zbirnyk O, Zscharnack M, et al. Quantum dots for human mesenchymal stem cells labeling. A size-dependent autophagy activation. *Nano Lett*, 2006, 6: 2826–2832
- 77 Stern S T, Zolnik B S, McLeland C B, et al. Induction of autophagy in porcine kidney cells by quantum dots: A common cellular response to nanomaterials? *Toxicol Sci*, 2008, 106: 140–152
- 78 Li Y Y, Zhou Y L, Wang H Y, et al. Chirality of glutathione surface coating affects the cytotoxicity of quantum dots. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50: 5860–5864
- 79 Zhang T T, Stilwell J L, Gerion D, et al. Cellular effect of high doses of silica-coated quantum dot profiled with high throughput gene expression analysis and high content cellomics measurements. *Nano Lett*, 2006, 6: 800–808
- 80 Chen N, He Y, Su Y Y, et al. The cytotoxicity of cadmium-based quantum dots. *Biomaterials*, 2011, 33: 1238–1244
- 81 Su Y Y, Peng F, Jiang Z Y, et al. *In vivo* distribution, pharmacokinetics, and toxicity of aqueous synthesized cadmium-containing quantum dots. *Biomaterials*, 2011, 32: 5855–5862
- 82 Mahto S K, Park C, Yoon T H, et al. Assessment of cytocompatibility of surface-modified CdSe/ZnSe quantum dots for BALB/3T3 fibroblast cells. *Toxicol in Vitro*, 2010, 24: 1070–1077
- 83 Hoshino A, Fujioka K, Oku T, et al. Physicochemical properties and cellular toxicity of nanocrystal quantum dots depend on their surface modification. *Nano Lett*, 2004, 4: 2163–2169
- 84 Cuypers A, Plusquin M, Remans T, et al. Cadmium stress: An oxidative challenge. *Biometals*, 2010, 23: 927–940
- 85 Gobe G, Crane D. Mitochondria, reactive oxygen species and cadmium toxicity in the kidney. *Toxicol Lett*, 2010, 198: 49–55
- 86 Dua P, Jeong S, Lee S E, et al. Evaluation of toxicity and gene expression changes triggered by quantum dots. *B Kor Chem Soc*, 2010, 31: 1555–1560
- 87 Lovrić J, Bazzi H S, Cuie Y, et al. Differences in subcellular distribution and toxicity of green and red emitting CdTe quantum dots. *J Mol Med*, 2005, 83: 377–385
- 88 Chithrani B D, Ghazani A A, Chan W C W. Determining the size and shape dependence of gold nanoparticle uptake into mammalian cells. *Nano Lett*, 2006, 6: 662–668
- 89 Nagy A, Steinbrück A, Gao J, et al. Comprehensive analysis of the effects of CdSe quantum dot size, surface charge, and functionalization on primary human lung cells. *ACS Nano*, 2012, 6: 4748–4762
- 90 Sharifi S, Behzadi S, Laurent S, et al. Toxicity of nanomaterials. *Chem Soc Rev*, 2012, 41: 2323–2343
- 91 Park J, Nam J, Won N, et al. Compact and stable quantum dots with positive, negative, or zwitterionic surface: Specific cell interactions and non-specific adsorptions by the surface charges. *Adv Funct Mater*, 2011, 21: 1558–1566
- 92 Zhang Y B, Chen W, Zhang J, et al. *In vitro* and *in vivo* toxicity of CdTe nanoparticles. *J Nanosci Nanotechnol*, 2007, 7: 497–503
- 93 Jacobsen A, Simonet P, Ensslin K, et al. Transport in a three-terminal graphene quantum dot in the multi-level regime. *New J Phys*, 2012, 14: 023052
- 94 Tsoi K M, Dai Q, Alman B A, et al. Are quantum dots toxic? Exploring the discrepancy between cell culture and animal studies. *Accounts Chem Res*, 2013, 46: 662–671
- 95 Fitzpatrick J A J, Andreko S K, Ernst L A, et al. Long-term persistence and spectral blue shifting of quantum dots *in vivo*. *Nano Lett*, 2009, 9: 2736–2741
- 96 Hauck T S, Anderson R E, Fischer H C, et al. *In vivo* quantum-dot toxicity assessment. *Small*, 2009, 6: 138–144
- 97 Hsieh M S, Shiao N H, Chan W H. Cytotoxic effects of CdSe quantum dots on maturation of mouse oocytes, fertilization, and fetal development. *Inter J Mol Sci*, 2009, 10: 2122–2135
- 98 Clarke S J, Hollmann C A, Zhang Z J, et al. Photophysics of dopamine-modified quantum dots and effects on biological systems. *Nat Mater*, 2006, 5: 409–417
- 99 Choi A O, Cho S J, Desbarats J, et al. Quantum dot-induced cell death involves fas upregulation and lipid peroxidation in human neuroblastoma cells. *J Nanobiotechnol*, 2007, 5: 1–13

Cytotoxicity of cadmium-based quantum dots

LI XiaoMing¹, CHEN Nan¹, SU YuanYuan², HE Yao², FAN ChunHai¹ & HUANG Qing¹

¹ Laboratory of Physical Biology, Shanghai Institute of Applied Physics, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201800, China;

² Institute of Functional Nano and Soft Materials (FUNSOM) and Jiangsu Key Laboratory for Carbon-based Functional Materials and Devices, Soochow University, Suzhou 215123, China

Semiconductor quantum dots (QDs) possess superior optical properties and show great potential for use in biological and biomedical applications. However, there are increasing concerns regarding the assessment of their cytotoxicity, and their biocompatibility currently limits their use in further clinical applications. Recent results indicate that QD cytotoxicity is closely associated with the QDs' physical and chemical properties such as particle size and surface properties. On the other hand, results have also shown that toxicity varies in different cell lines and is affected by other factors. In this review, we summarize the recent results obtained in our laboratory on the cytotoxicity of aqueous synthetic cadmium-based QDs. We propose that the released cadmium ions contribute to a large extent to the cytotoxicity of cadmium-based QDs, and that the nano-effects and intracellular distributions of QDs also greatly affect their cytotoxicity.

cadmium-based quantum dots, surface property, cytotoxicity, cadmium ions

doi: 10.1360/972012-1306

· 动 态 ·

科学面对 H7N9 型流感

由中国科协科普部、调宣部主办的第 24 期“科学家与媒体面对面”活动于 4 月 9 日下午在北京召开, 针对目前国内发生的 H7N9 型禽流感疫情, 邀请相关领域专家同媒体进行了交流。

出席活动的 3 位特邀专家分别是: 中国健康教育中心(卫生部新闻宣传中心)主任医师田向阳; 中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所教授谭文杰以及北京医院呼吸科主任医师柯会星, 他们分别就流感病毒的基本知识及其演变、流感的临床诊断及治疗以及流感的防治等话题同包括《科学通报》在内的近 40 家媒体代表进行了沟通。

谭文杰教授首先指出, 病毒的存在由来已久, 从宏观角度来说, 促使了人类的进化。H7N9 型病毒早已被发现, 最近中国长三角一带疫情的出现加深了对于它的认识。流感病毒中血细胞凝集素和神经氨酸酶蛋白的不同组配理论上可以形成 140 多种流感病毒, 可引起人类感染的是 H1, 2, 3, 5, 7, 9 这 6 种。目前我国在流感研究领域走在世界前列, H7N9 型禽流感可防可控可治。

柯会星医师介绍, 流感和普通感冒的区别主要体现在症状和传播方面。H7N9 型流感的病人通常有禽类的接触史, 发病后伴随高热、免疫力低下等症状。防治的关键在于早发现、早诊断、早隔离。养成良好的个人卫生和饮食

习惯以及适度锻炼至关重要。

田向阳医师建议面对流感要注意 3 个方面: 一是树立正确的认知; 二是科学预防; 三是心理健康。这三点对预防任何传染病来说都十分重要。

对媒体提出的流感在人际间传播的生物学基础、H7N9 型病毒和 SARS 病毒的区别、中国禽流感发病原因、对病毒未来的传播预期、疫苗研发费用等方面的问题, 专家们也做了深入解答。流感 H7N9 的基因片段从禽类进化而来, 又在人体内发生了适应性突变, 使之更容易感染人; H7N9 型病毒和 SARS 病毒在分类、来源以及传播途径、传播能力等方面均有显著不同; 目前 H7N9 流感还处于散发阶段, 病例有限, 疫苗研究机构开始做技术储备, 对该病毒的演变及流行规律进一步监测, 必要的时候可以快速地研制和生产出来; 建议体弱和高龄的人在流感流行的高峰之前, 接种季节性流感疫苗, 增强免疫力和抵抗力; 现代的生活方式和信息传播方式等改变了传染病的传播和防控形势, 我国在应对 SARS 等疾病的过程中积累了很多经验, 能够更科学有效地面对新出现的疫情。

(本刊讯)