

综 述

功能化量子点在肿瘤诊治中的应用

韩爽¹, 夏天¹, 李庆宁¹, 郭俊明¹, 陆佩蓓²

1 宁波大学医学院, 浙江 宁波 315211

2 宁波卫生职业技术学院, 浙江 宁波 315010

韩爽, 夏天, 李庆宁, 等. 功能化量子点在肿瘤诊治中的应用. 生物工程学报, 2013, 29(1): 10-20.

Han S, Xia T, Li QN, et al. Application of functional quantum dots in cancer diagnosis and therapy: a review. Chin J Biotech, 2013, 29(1): 10-20.

摘 要: 量子点是一种半导体纳米晶体, 它可发出激发荧光, 具有亮度高、稳定时间长和发射光谱可调节等特性, 是同时检测多信号的良好材料。这些独特性质使得它们在肿瘤诊治领域中的应用日益受到人们的重视。对量子点进行功能化修饰, 如偶联抗体等活性物质后, 可以对肿瘤细胞进行特异性识别及示踪, 以实现肿瘤的诊断和治疗。文中分别从分子靶向识别、淋巴结定位和药物传递等方面探讨了功能化量子点在肿瘤诊断和治疗中的最新进展。此外, 还讨论了量子点的毒性以及用于肿瘤检测和治疗的多功能量子点的设计方法, 并提出了其实际应用的潜在方向。

关键词: 纳米技术, 量子点, 肿瘤早期诊断, 肿瘤治疗, 毒性

Application of functional quantum dots in cancer diagnosis and therapy: a review

Shuang Han¹, Tian Xia¹, Qingning Li¹, Junming Guo¹, and Peibei Lu²

1 Medical School, Ningbo University, Ningbo 315211, Zhejiang, China

2 Ningbo College of Health Science, Ningbo 315010, Zhejiang, China

Abstract: Quantum dots (QDs) are nanometer-sized luminescent semiconductor nanocrystals. Their unique optical

Received: July 15, 2012; **Accepted:** August 20, 2012

Supported by: National Natural Science Foundation of China (No. 81201185), Zhejiang Provincial Education Department (No. Y201018152), Natural Science Foundation of Ningbo (No. 2011A610027), Foundation of Talent Project and Discipline Project of Ningbo University (Nos. B00121104700, xkl126, XYL10003, szxl1076), Scientific Innovation Team Project of Ningbo (No. 2011B82014).

Corresponding author: Qingning Li. +86-574-87600754. E-mail: liqingning@nbu.edu.cn

国家自然科学基金 (No. 81201185), 浙江省教育厅基金 (No. Y201018152), 宁波市自然科学基金 (No. 2011A610027), 宁波大学学科项目 (Nos. B00121104700, xkl126, XYL10003, szxl1076), 宁波市科技创新团队项目 (No. 2011B82014) 资助。

properties, such as high brightness, long-term stability, simultaneous detection of multiple signals and tunable emission spectra, make them appealing as potential diagnostic and therapeutic systems in oncology. Preparing the functional QDs by modifying bio-molecules such as antibody will have potential value for cancer diagnosis and treatment. This paper summarized the recent progress of promising application of QDs in cancer diagnosis and therapy, from identifying molecular targets, to drug delivery and therapy; from limitations of toxicity issues related to QDs in living organisms to multifunctional design and development. Finally, the promising applications of QDs are also discussed.

Keywords: nanotechnology, quantum dots (QDs), early diagnosis of tumor, tumor therapy, toxicity

恶性肿瘤是造成人类死亡的主要原因之一,早期诊断是更好地治疗肿瘤和降低其死亡率的最有效办法。传统的肿瘤诊断方法(如CT、MRI和PET等)不能检测到体积小于2 cm的肿瘤;传统的治疗方法(如放疗、化疗和介入治疗等)价格昂贵,不良反应较多,治疗效果不理想。因此,需要建立新的诊断和筛查技术以及有效的治疗方法,以降低肿瘤的死亡率。

纳米材料因其独特性质在光学、磁学、化妆品、催化、制药和医学等领域中的应用日益增多。纳米技术(Nanotechnology)是21世纪的新兴技术。随着纳米技术的快速发展,纳米材料为包括肿瘤在内的多种疾病的诊治提供了崭新的解决途径和借鉴价值^[1]。量子点(Quantum dots, QDs)是一种直径在10 nm以内的半导体纳米材料,比普通细胞的体积小数千倍,且具有吸收波长范围宽和发射波长范围窄的特性。量子点的材料有很多种,如硒化镉(CdSe)、硫化锌(ZnS)、砷化铟(InAs)和碲化镉(CdTe)等。不同材料及不同大小的量子点会发出不同的荧光^[2],例如:不同的CdTe量子点能分别在535 nm(绿色光, G-QDs)、598 nm(黄色光, Y-QDs)和654 nm(红色光, R-QDs)处具有最大光发射量^[3]。本实验室在不同酸碱条件下制备得到的CdTe量子点,可在紫外光激发下发射出不同波长的荧光(图1)。

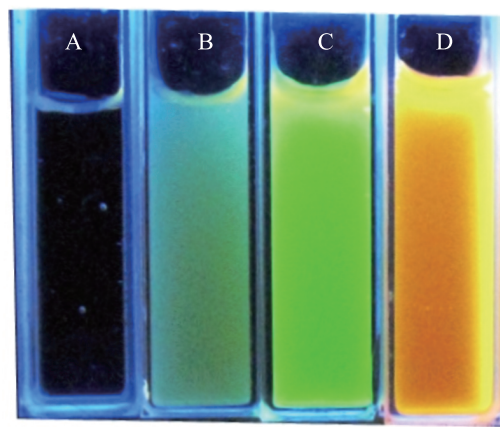


图1 不同pH值下制备的量子点在365 nm的紫外光激发下发射出不同荧光

Fig. 1 Different fluorescence of QDs under 365 nm UV irradiation, which prepared under different pH conditions. (A) ddH₂O. (B) pH 9.5. (C) pH 10.2. (D) pH 11.4.

量子点是纳米范围的微型发光粒子,与有机染料和荧光蛋白相比,它们具有独特的光学和电学特性、大小可调的光发射性能、卓越的信号强度,也有抗淬灭、广泛的吸收光谱、同时激发多种荧光颜色等性质。因此,量子点可弥补有机荧光染料的不足,具有代替荧光染料的潜能,可成为一种新型的生物学和医学荧光标记。作为一种荧光标签,半导体量子点可被广泛应用于免疫复合物及RNA杂交过程分析、细胞分类与示踪、靶向、治疗载体、药物传递、纳米医学、体内成像与体外生物标记等生物医学领域^[4-12]。此外,

对量子点修饰, 能为肿瘤成像和治疗提供一个可设计的多功能纳米支架^[13]。总之, 在医学基础研究及临床影像应用中功能化的量子点极具潜在价值, 将为肿瘤诊治提供新途径。

1 功能化量子点用于肿瘤早期诊断和治疗

目前, 用于肿瘤早期诊断的生化方法多基于酶联免疫法(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA), 这类方法操作繁杂、费用不菲, 而且重复性不佳, 往往需要检测多种生物标志物才能达到较为理想的诊断效率。为实现早期诊断肿瘤的目的, 定期和动态观察标志物水平变化是一种有效的办法, 但这种检查周期过长, 不易坚持, 对偏僻地区患者有一定操作难度; 并且当肿瘤标志物浓度仅发生轻微改变时, 现有的大部分筛选方法在诊断决定值(在临床类别中的最佳分界点, 区别精确评估患者肿瘤疾病早期阶段的分界点)附近检测受限^[14]。近年来, 纳米颗粒, 尤其是具有水溶性和易结合功能团等优势量子点在作为诊断和药物传送工具上的应用引起了广泛关注, 并为肿瘤诊治提供了很多潜在途径。

目前, 量子点应用于肿瘤诊断和治疗的思路存在交叉和共通之处, 主要可通过2种方式来进行: 一是利用其特殊的光学性质, 进行成像检测、通过荧光共振能量转移(Fluorescence resonance energy transfer, FRET)和光动力对肿瘤进行治疗; 二是将量子点功能化, 在其表面添加一些生物活性物质用于检测肿瘤标志物, 或在其内部嵌入基因片段、肽链和一些化疗药物, 进行肿瘤靶向治疗。量子点在生物系统内的潜在毒性与清除也非常值得关注^[4]。很多研究表明, 经明胶、聚乙二醇等材料包被后的功能化量子点可大幅改

善其生物相容性^[15]。本文着重从分子靶向识别、淋巴结定位方面来探讨量子点用于肿瘤早期诊断的新进展; 从药物传递方面探讨量子点应用于肿瘤的治疗; 并讨论了量子点的毒性和局限性以及用于肿瘤检测和治疗的多功能量子点的设计。

1.1 用于分子靶向识别

现阶段, 无论是肿瘤诊断还是治疗, 对肿瘤靶向识别是关键。肿瘤组织表面很多特异性蛋白质以及肿瘤组织特异性表达的基因都可作为靶标用于肿瘤的检测。这些肿瘤标志物在肿瘤早期诊断和治疗中表现出巨大潜力, 可以用于肿瘤筛选、分期、转移评价、确定药物干预反应^[14, 16-18]。利用量子点结合肿瘤标志物检测癌症已有较多报道(表1)。

研究人员利用量子点合成了电化学量子点(Electrochemical QDs, EC QDs), 作为一种电化学编码的量子点条码, 成功检测了肿瘤标志物癌胚抗原(Carcinoembryonic antigen, CEA), 在肿瘤标志物的检测中具有潜在意义^[37]。Diagaradjane等^[24]对量子点与表皮生长因子(Epidermal growth factor, EGF)进行生物结合, 成功得到纳米探针, 根据EGF受体的表达量成像, 在小鼠体内检测结肠癌。另外有研究表明, 叶酸包被的量子点也成功在体外检测到人结肠腺癌细胞Caco-2^[15]。对于严重威胁女性生命的卵巢癌、宫颈癌和乳腺癌, 很多科研人员也做了体外实验。Jokerst等^[14]利用量子点制作纳米芯片检测乳腺癌、睾丸癌、结肠癌和卵巢癌患者血清和唾液中的肿瘤标志物, 发现能检测到低至0.01 pmol/L的肿瘤标志物, 比ELISA的检测范围扩大2倍, 用时却更短。多名实验者用Her-2结合的量子点

进行 NIR 分子成像,在体外成功检测到人乳腺癌细胞,并发现合成的量子点探针的毒性很小,意味着将来在体内成像中存在巨大潜力^[19-20]。在一项卵巢癌的研究中,研究者用巯基乙酸(Mercaptoacetic acid, MAA)包被的量子点在体外成功检测到人卵巢癌细胞^[38]。Sun 等^[30]利用 CEACAM8 抗体结合的量子点对宫颈癌 HeLa 细胞进行免疫荧光成像,取得良好效果。实验证明,通过用分子标记-QDs 定量单个活细胞产生的总荧光信号,测量乳腺癌 MCF-7 细胞中内源性原癌基因 *c-myc* 的表达,可精确地检测到 RNA 的含量,从而进行诊断^[16]。在胃癌、肺癌、肝癌、前列腺癌、黑色素瘤和神经胶质瘤中也有相关研究(表 1)。还有很多研究员致力于对肿瘤血管成

像的研究,他们在量子点表面结合 RGD 肽链和 integrin $\alpha_v\beta_3$,成功制备了双功能量子点探针,这种探针对肿瘤血管进行 PET/NIRF 成像,极大地减少了深部组织定量靶向成像中的潜在毒性,并克服了光学成像中的组织穿透力限制,与单独使用 NIRF 相比,可以检测到更低浓度的肿瘤造影剂^[28]。量子点可同时用于癌症成像和病理检测,将两者结合后对乳腺癌进行诊断,通过双色成像可实现对乳腺癌侵袭的早期检测^[22]。量子点特殊的荧光性质使得成像效果更好。

此外,肿瘤的异质性是恶性肿瘤的特征之一,是指肿瘤在生长过程中,经过多次分裂增殖,其子细胞呈现出分子生物学或基因方面的改变,从而使肿瘤的生长速度、侵袭能力、对药物的敏

表 1 与量子点结合的主要肿瘤标志物

Table1 Tumor markers binding to QDs

Cancer type	Biomarkers	References
Breast cancer	Her-1/2, Neu (C-erbB-2),(V)EGFR, CEA, CA125	[11,14, 19-23]
Testicular cancer	AFP	[14]
Colon cancer	CEA, (V)EGFR, Folate receptors (FRs), Her-1/2, CEA, CA19-9	[14, 15, 24, 25]
Ovarian cancer	CA125, C-erbB-2 oncogene	[14]
Hepatoma	VEGFR	[25]
Gastric cancer	VEGFR	[25]
Lung cancer	GFE, F3, EGFR, Her-1/2, SCCA	[21, 25]
Prostate cancer	VEGFR, PS(M)A, FA	[26, 27]
Glioblastoma	Integrin $\alpha_v\beta_3$, RGD peptides, EGFR	[28, 29]
Cervical cancer	CEACAM8, CA125, CA19-9	[30]
Nasopharyngeal carcinoma	Folate receptors (FRs)	[31]
Bladder cancer	VEGFR-2	[25]
Head and neck cancer	Her-2, EGFR	[25, 32]
Melanoma	CD44, CD133	[33, 34]
Pancreatic cancer	Transferring, CEACAM6	[35, 36]

感性、预后等各方面产生差异。肿瘤异质性在肿瘤研究和治疗中都是关键问题。研究人员利用 E-Cadherin、高分子量角蛋白、p63、 α -methylaiyl CoA 消旋酶结合的量子点显示了结构迥异的前列腺体,并在分子、细胞和结构水平揭示了人前列腺体由 2 层基底和管腔细胞变为单层恶性细胞的结构改变过程^[39]。参与癌症增殖、存活和转移的跨膜酪氨酸激酶-I 型胰岛素样生长因子受体也可以用于诊断肿瘤,实验表明利用结合 AVE-1642 的量子点可检测出这种受体,用于肿瘤诊断^[40]。以上研究都表明,量子点在肿瘤诊断中极具潜力,将量子点靶向与 PET、NIR 等现有成像方法相结合,能方便快捷地对肿瘤进行早期诊断。对于临床诊断应用,量子点所提供的相关分子和形态信息是传统的组织染色和分子分析方法所不能达到的。

1.2 用于淋巴结的定位

在一些对前哨淋巴结定位的研究中,量子点也表现出极大潜力。前哨淋巴结 (Sentinel lymph node, SLN) 是原发性肿瘤引流区域淋巴结中的特殊淋巴结,是原发性肿瘤发生淋巴结转移所必经的第一批淋巴结。SLN 可作为确定肿瘤部位、决断手术切除范围和分析肿瘤细胞存在的位点,也是阻止肿瘤细胞从淋巴道扩散的屏障,其临床意义已受到人们的重视。

目前仅有 3 种方法用于探测 SLN: 1) 蓝色染色法。使用美兰等染料,其效果不好; 2) 核素探测法。因涉及到放射性元素,对人体有一定的辐射作用,同时会对环境造成污染,使用较麻烦,设备也很昂贵,没有在临床中推广; 3) 荧光探测法。此为最新的一种快速、安全的检测方

法,使用光动力眼 (Photodynamic eye, PDE) 观看 ICG 示踪剂,也可快速找到 SLN,并且成像在显示器上。因此,设计出可在淋巴管道内穿梭并在第一个遇到的淋巴结处停止的量子点,根据量子点的光学特性,可用 NIR 荧光成像检测到 SLN^[41-43]。除了定位前哨淋巴结外,Robe 等^[44]还用量子点成功定位了腋下淋巴结 (Axillary lymph node, ALN),为实时检测提供了依据。对淋巴结的准确定位为肿瘤切除提供了指导。

1.3 用于药物传递系统

量子点大的表面可结合细胞靶向分子,对药物进行传递和跟踪。利用量子点的特性制成的细胞-靶向荧光纳米生物标签是非常有用的工具,可用来识别靶向细胞,传递追踪的药物和其他药物^[31]。具有 Proton-Sponge 效应的量子点可将 siRNA 转运入 MDA-MB-231 乳腺癌细胞^[17]。有研究人员用量子点对肿瘤细胞中的 siRNA 表达进行体内成像,并将其运输至肿瘤细胞内,抑制肿瘤生长^[18]。传统的药物治疗使很多患者具有了多药耐药性,研究者用量子点碲化镉进行药物传递并作用于肝癌细胞 HepG2 和 ADM,证实量子点载体减少了细胞的多药耐药性^[45]。由于量子点通常是不能渗透细胞的,所以需要转运蛋白的协助才能穿越细胞膜。Zhang 等^[46]提出了一个简单而灵活的方法,即利用基质金属蛋白酶 2 (Matrix metalloproteases-2, MMP-2) 和 MMP-7 调节细胞对量子点的摄取,这种酶调节细胞摄取量子点的方法在肿瘤细胞成像和选择性药物传递中有潜在的应用价值。这些研究表明,结合靶向分子的量子点载体可将药物或者功能蛋白、基因等定向定点带到肿瘤部位,使非肿瘤组织免受药物的毒

害。还有研究人员通过合成 CdSe/ZnS 量子点来识别抑癌基因 *p53*，这可能会为肿瘤的治疗和诊断提供一些潜在方法^[47]。另有研究者用包裹 TPGS 的量子点脂质体共传递治疗剂和成像剂，可实现对乳腺癌的同时成像和治疗^[48]。对异种移植乳腺癌小鼠的体内研究表明，抗 GRP78 scFv-量子点可以抑制肿瘤的生长^[49]。这些研究都为肿瘤治疗提供了新途径。

此外，量子点对于肿瘤分期的判定也具有一定借鉴意义，这样可对不同分期的肿瘤实施不同的诊治办法^[11]。利用量子点的光学特性，使用荧光共振能量转移和生物发光共振能量转移 (Bioluminescence resonance energy transfer, BRET) 也可实现对肿瘤的成像和治疗^[50]。

1.4 量子点的生物安全性

为了使量子点在疾病诊断和治疗中发挥最大优势，其生物安全性是关键所在。量子点的毒性是最大的生物安全隐患，它对生物体表现出不同程度的毒性。如有研究发现：CdHgTe QDs 和 CdTe QDs 对体外培养的乳腺癌细胞 MCF7、MBA-MD-231 和前列腺癌细胞 PC3 都有细胞毒性；给小鼠体内注射时，CdHgTe QDs 在注射位点很快被清除，而 CdTe QDs 在注射后 18 d 依然可检出，直到第 30 天才被清除^[4]。Choi 等^[51]研究证实量子点通过引起脂肪上调和脂质过氧化造成神经胶质细胞的死亡。Ambrosone 等^[52]也发现用量子点碲化镉治疗肿瘤影响繁殖、再生、细胞增殖、并产生遗传毒性作用，如染色体碎片，基因表达谱的改变。尽管专家们对纳米粒子的细胞毒性研究兴趣显著飙升，但目前对其毒性机制的认识还不明确，对其遗传毒性研究更缺乏明显的基因形态学损害的证据。现有数据表

明，纳米材料通过刺激细胞发生氧化应激反应，产生自由基并干扰机体抗氧化防御机制，使得脂质过氧化导致细胞膜损害。

为减小量子点的毒性，增加其生物安全性，研究者在其性能改良上做了不少工作。有综合研究数据表明，在乳腺癌成像中，抗-Her-2 抗体包被的量子点具有很好的生物相容性，提示抗体表层可能可以控制量子点的不利影响^[20]。最近有课题组对镉系量子点的细胞毒性和作用机制作了系统的讨论，并为系统理解量子点的生物安全性问题提供了新的机制，有望在量子点的医学应用中起到指导作用。他们的研究结果显示量子点在细胞内的不均一分布模式产生了显著的纳米效应，使细胞核周围的镉离子浓度远高于其他位置，而量子点表面与尚未游离的镉离子可能通过与细胞核的直接接触产生细胞毒性^[53]。如果确定重金属成分在量子点毒性中的作用微乎其微，那么量子点将比其他纳米材料作为临床造影剂更有优势^[13]。细胞摄取量子点的研究结果对了解量子点和纳米材料的细胞毒性也很重要^[54]，这样就可通过对量子点进行多功能设计来提高其生物安全性。目前主要通过 3 种基本方法来设计生物相容性的量子点：连接抗体、结合多肽和偶联其他小分子^[55]。此外，还可对量子点进行各种方式的包被 (表 2)，增加其生物相容性^[35,56]。

1.5 量子点的多功能设计

在生物医学应用中，为了避免量子点聚合，增强其水溶性及生物相容性，发挥特定的化学表面靶向细胞和药物传递功能，目前已研究发展了多种结构的量子点，如：核-层结构、有机分子修饰的几何构象及功能化包被结构等^[4]。然而，

若将量子点由科学研究转入生物医学应用,其生物毒性和毒性清除不容忽视。这2个问题目前还未有深入研究,但又必须认真评估。为此,有研究者用硅、PEG等材料对量子点包被,形成了生物相容性良好的功能量子点(表2)。PEG修饰的量子点可以有效地将非特异性量子点阻止在细胞外,表面包被羧基的量子点可以快速大量地进入癌细胞和正常细胞^[54]。所以可根据不同需要对量子点进行不同材料的包被,增加其生物相容性,提高其在疾病诊断和治疗中的安全性。

细胞摄取量子点主要涉及3个阶段:内吞作用、早期内涵体封存、内涵体或溶酶体转运(图2)。细胞对量子点的内吞作用可能是由带负电荷的受体协助的,这样可减少非特异性定位,从而提高量子点在癌症诊断和治疗应用中的具体目标^[54]。据此,现已设计出多种功能化量子点亲和性探针(表2),这类探针可以更好地实现细

胞靶向。

此外,表2中也总结了以量子点传感器为应用方向的设计示例,这样的功能化修饰对量子点用于生物检测领域有发展潜力。

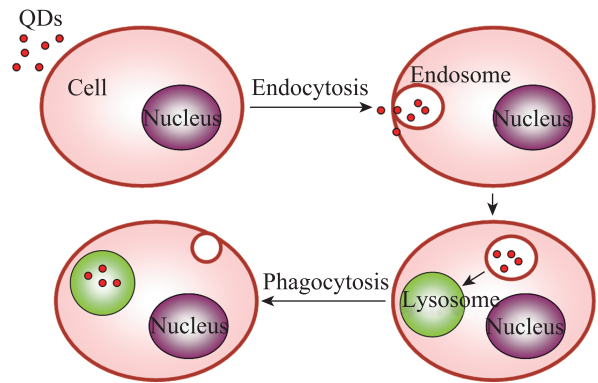


图2 量子点的吞噬过程。细胞摄取量子点包括3个主要过程:内吞、进入内涵体、转入溶酶体(基于文献[13]绘制)

Fig. 2 The phagocytic process of QDs. Cellular uptake of QDs involves three major stages: endocytosis, sequestration in endosomes, and translocation to lysosomes (Based on Ref. [13]).

表2 多功能量子点设计

Table 2 Design of Multifunctional QDs

Biocompatibility QDs	QDs bioaffinity probes	QDs sensors
Silica coating ^[13,30,35,56]	Streptavidin conjugate ^[13]	Activatable QDs ^[13]
ZnS coating ^[13-14,20]	Antibody conjugate ^[13]	QDs FRET donor ^[13]
Gelatine coating ^[15]	Ligand conjugate ^[13]	QDs BRET acceptor ^[13]
PbS coating ^[19]	Cationic peptide conjugate ^[13]	
PEG coating ^[21,25,31]	DNA/RNA conjugate ^[16-18]	
Proton-Sponge coating ^[17]		
mercaptopropionic acid (MPA) coating ^[38,57]		

2 挑战与展望

在临床应用中,增强量子点稳定性和敏感

性,使特异性最大化、毒性最小化等是急需解决的问题。研究者发现明胶及硅包被的量子点可减少细胞毒性^[15,35]。另有实验人员对辛酸-聚丙烯

酸修饰的量子点 (Octylamine-poly(acrylic acid)-QDs, OPA-QDs) 进行的细胞毒性实验表明, 量子点的细胞毒性因细胞而异, 低浓度的 OPA-QDs 对人黑色素瘤细胞 A375 和 A375.S2 表现出极大毒性, 而很高浓度的 OPA-QDs 对角质形成细胞 HaCaT 几乎没有什么毒性。同时发现, 经抗氧化剂 (如天然产物水飞蓟素 (Silibinin), 提取自乳草属植物荆草 (Milkweed thistle), 具有抗氧化性) 预处理, 可以减小量子点的细胞毒性^[58]。双亲性聚合物及亲水性巯基包被的量子点生物相容性良好, 我们可以考虑采取表面修饰的方法降低甚至消除量子点的毒性, 增加其生物安全性, 以期能更好地应用于肿瘤诊治中。

在肿瘤诊断、治疗和预后中, 生物结合的量子点可以用来识别分子标志物, 这使得外科医生正确定位淋巴结、彻底切除肿瘤组织成为可能。Kantelhardt 等^[29]利用 EGFR 结合的靶向量子点探针在低分化神经胶质瘤组织活检样本中清晰地区分出肿瘤细胞, 而增强的-MRI 成像系统也不曾区分出来, 这彰显出量子点探针的强大应用前景: 在以后的手术中, 这种特异的靶向荧光探针可以为彻底切除肿瘤细胞提供术前指导, 以提高患者生存率。量子点有望成为可同步进行肿瘤诊断、靶向和治疗的一种有效材料。可见, 量子点结合肿瘤标志物进行蛋白靶向是肿瘤早期诊断和治疗的发展方向^[25,59]。

手术治疗是目前治疗肿瘤的主要手段, 量子点在肿瘤治疗中除了作为分子成像剂外, 还可以用于检测肿瘤转移、示踪循环肿瘤细胞及循环肿瘤干细胞、携带不同药物至病变组织、作为示踪物控制药物传递效率、非侵入性实时研究药剂的药代动力学、识别和定量一系列的肿瘤分子标

志、通过荧光成像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、定位 SLN; 利用量子点深成像能力, 通过磁共振成像发现极小的肿瘤, 完全切除病变组织和细胞。此外, 个性化医疗也是量子点发展的一个新方向^[60], 因肿瘤的异质性每个肿瘤患者的情况都不相同, 据此开展个性化医疗也是一种必然。由此可见, 功能化量子点在肿瘤诊治中的潜力巨大, 非常具进一步探索开发的研究价值。

REFERENCES

- [1] Shao L, Gao Y, Yan F. Semiconductor quantum dots for biomedical applications. *Sensors*, 2011, 11(12): 11736–11751.
- [2] Li J, Li M, Tang J, et al. Resonance light-scattering spectrometric study of interaction between enzyme and MPA-modified CdTe nanoparticles. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2008, 70(3): 514–518.
- [3] Xiao JB, Chen TT, Chen LS, et al. CdTe quantum dots (QDs) improve the affinities of baicalein and genistein for human serum albumin *in vitro*. *J Inorg Biochem*, 2010, 104(11): 1148–1155.
- [4] Liu L, Zhang J, Su X, et al. *In vitro* and *In vivo* assessment of CdTe and CdHgTe toxicity and clearance. *J Biomed Nanotechnol*, 2008, 4(4): 524–528.
- [5] Choi SJ, Oh JM, Choy JH. Toxicological effects of inorganic nanoparticles on human lung cancer A549 cells. *J Inorg Biochem*, 2009, 103(3): 463–471.
- [6] Su HP, Xu HY, Gao S, et al. Microwave synthesis of nearly monodisperse core/multishell quantum dots with cell imaging applications. *Nanoscale Res Lett*, 2010, 5(3): 625–630.
- [7] Sun DP, Yang K, Zheng G, et al. Study on effect of peptide-conjugated near-infrared fluorescent quantum dots on the clone formation, proliferation, apoptosis, and tumorigenicity ability of human

- buccal squamous cell carcinoma cell line BcaCD885. *Int J Nanomedicine*, 2010, 5: 401–405.
- [8] Shi DL, Bedford NM, Cho HS. Engineered multifunctional nanocarriers for cancer diagnosis and therapeutics. *Small*, 2011, 7(18): 2549–2567.
- [9] Giljohann DA, Mirkin CA. Drivers of biodiagnostic development. *Nature*, 2009, 462(7272): 461–464.
- [10] Zeng QH, Zhang YL, Liu XM, et al. Multiple homogeneous immunoassays based on a quantum dots-gold nanorods FRET nanoplatfrom. *Chem Commun (Camb)*, 2012, 48(12): 1781–1783.
- [11] Chen C, Sun SR, Gong YP, et al. Quantum dots-based molecular classification of breast cancer by quantitative spectroanalysis of hormone receptors and HER2. *Biomaterials*, 2011, 32(30): 7592–7599.
- [12] Jang EJ, Kim SY, Koh WG. Microfluidic bioassay system based on microarrays of hydrogel sensing elements entrapping quantum dot-enzyme conjugates. *Biosens Bioelectron*, 2012, 31(1): 529–536.
- [13] Smith AM, Duan H, Mohs AM, et al. Bioconjugated quantum dots for *in vivo* molecular and cellular imaging. *Adv Drug Deliv Rev*, 2008, 60(11): 1226–1240.
- [14] Jokerst JV, Raamanathan A, Christodoulides N, et al. Nano-bio-chips for high performance multiplexed protein detection: determinations of cancer biomarkers in serum and saliva using quantum dot bioconjugate labels. *Biosens Bioelectron*, 2009, 24(12): 3622–3629.
- [15] Gérard VA, Maguire CM, Bazou D, et al. Folic acid modified gelatine coated quantum dots as potential reagents for *in vitro* cancer diagnostics. *J Nanobiotechnol*, 2011, 9: 50–56.
- [16] Chen AK, Behlke MA, Tsourkas A. Avoiding false-positive signals with nuclease-vulnerable molecular beacons in single living cells. *Nucleic Acids Research*, 2007, 35(16): 1–12.
- [17] Yezhelyev MV, Qi LF, O'Regan RM, et al. Proton-sponge coated quantum dots for siRNA delivery and intracellular imaging. *J Am Chem Soc*, 2008, 130(28): 9006–9012.
- [18] Subramaniam P, Lee SJ, Shah S, et al. Generation of a library of non-toxic quantum dots for cellular imaging and siRNA delivery. *Adv Mater*, 2012, 24(29): 4014–4019.
- [19] Sun J, Zhu MQ, Fu K, et al. Lead sulfide near-infrared quantum dot bioconjugates for targeted molecular imaging. *Int J Nanomedicine*, 2007, 2(2): 235–240.
- [20] Tiwari DK, Jin T, Behari J. Bio-distribution and toxicity assessment of intravenously injected anti-HER2 antibody conjugated CdSe/ZnS quantum dots in Wistar rats. *Int J Nanomedicine*, 2011, 6: 463–475.
- [21] Ghasemi Y, Peymani P, Afifi S. Quantum dot: magic nanoparticle for imaging, detection and targeting. *Acta Biomed*, 2009, 80(2): 156–165.
- [22] Liu XL, Peng CW, Chen C, et al. Quantum dots-based double-color imaging of HER2 positive breast cancer invasion. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 409(3): 577–582.
- [23] Cheruvathoor PA, Veeranarayanan S, Mohamed MS, et al. PEG coated biocompatible cadmium chalcogenide quantum dots for targeted imaging of cancer cells. *J Fluoresc*, 2012, 22(3): 931–944.
- [24] Diagaradjane P, Orenstein-Cardona JM, Colon-Casasnovas NE, et al. Imaging epidermal growth factor receptor expression *in vivo*: pharmacokinetic and biodistribution characterization of a bioconjugated quantum dot nanoprobe. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(3): 731–741.
- [25] Leung K. *Molecular Imaging and Contrast Agent Database*. Bethesda : National Center for Biotechnology Information Press, 2007: 2004–2011.
- [26] Kim TH, El-Said WA, Choi JW. Highly sensitive electrochemical detection of potential cytotoxicity of CdSe/ZnS quantum dots using neural cell chip. *Biosens Bioelectron*, 2012, 32(1): 266–272.
- [27] Shi CM, Zhu Y, Xie ZH, et al. Visualizing human prostate cancer cells in mouse skeleton using bioconjugated near-infrared fluorescent quantum dots. *Urology*, 2009, 74(2): 446–451.

- [28] Cai W, Chen K, Li ZB, et al. Dual-function probe for PET and near-infrared fluorescence imaging of tumor vasculature. *J Nucl Med*, 2007, 48(11): 1862–1870.
- [29] Kantelhardt SR, Caarls W, de Vries AH, et al. Specific visualization of glioma cells in living low-grade tumor tissue. *PLoS ONE*, 2010, 5(6): e11323.
- [30] Sun P, Zhang HY, Liu C, et al. Preparation and characterization of $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CdTe}$ magnetic/fluorescent nanocomposites and their applications in immuno-labeling and fluorescent imaging of cancer cells. *Langmuir*, 2010, 26(2): 1278–1284.
- [31] Song EQ, Zhang ZL, Luo QY, et al. Tumor cell targeting using folate-conjugated fluorescent quantum dots and receptor-mediated endocytosis. *Clin Chem*, 2009, 55(5): 955–963.
- [32] Yang K, Zhao C, Cao YA, 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(6): 1925–1931.
- [33] Steponkiene S, Kavaliauskiene S, Purvinienė R, et al. Quantum dots affect expression of CD133 surface antigen in melanoma cells. *Int J Nanomedicine*, 2011, 6: 2437–2444.
- [34] Kim MJ, Lee JY, Nehrbass U, et al. Detection of melanoma using antibody-conjugated quantum dots in a coculture model for high-throughput screening system. *Analyst*, 2012, 137(6): 1440–1445.
- [35] Erogbogbo F, Yong KT, Roy I, et al. Biocompatible luminescent silicon quantum dots for imaging of cancer cells. *ACS Nano*, 2008, 2(5): 873–878.
- [36] Zaman MB, Baral TN, Jakubek ZJ, et al. Single-domain antibody bioconjugated near-IR quantum dots for targeted cellular imaging of pancreatic cancer. *J Nanosci Nanotechnol*, 2011, 11(5): 3757–3763.
- [37] Xiang Y, Zhang YY, Chang YQ, et al. Reverse-micelle synthesis of electrochemically encoded quantum dot barcodes: application to electronic coding of a cancer marker. *Anal Chem*, 2010, 82(3): 1138–1141.
- [38] Liu YS, Sun Y, Vernier PT, et al. pH-sensitive photoluminescence of CdSe/ZnSe/ZnS quantum dots in human ovarian cancer cells. *J Phys Chem C Nanomater Interfaces*, 2007, 111(7): 2872–2878.
- [39] Liu J, Lau SK, Varma VA, et al. Molecular mapping of tumor heterogeneity on clinical tissue specimens with multiplexed quantum dots. *ACS Nano*, 2010, 4(5): 2755–2765.
- [40] Zhang H, Zeng X, Li Q, et al. Fluorescent tumour imaging of type I IGF receptor *in vivo*: comparison of antibody-conjugated quantum dots and small-molecule fluorophore. *Br J Cancer*, 2009, 101(1): 71–79.
- [41] Parungo CP, Colson YL, Kim SW, et al. Sentinel lymph node mapping of the pleural space. *Chest*, 2005, 127(5): 1799–1804.
- [42] Frangioni JV, Kim SW, Ohnishi S, et al. Sentinel lymph node mapping with type-II quantum dots. *Methods Mol Biol*, 2007, 374: 147–159.
- [43] Soltesz EG, Kim S, Laurence RG, et al. Intraoperative sentinel lymph node mapping of the lung using near-infrared fluorescent quantum dots. *Ann Thorac Surg*, 2005, 79(1): 269–277.
- [44] Robe A, Pic E, Lassalle HP, et al. Quantum dots in axillary lymph node mapping: biodistribution study in healthy mice. *BMC Cancer*, 2008, 8:111–120.
- [45] Zhang G, Shi LX, Selke M, et al. CdTe quantum dots with daunorubicin induce apoptosis of multidrug-resistant human hepatoma HepG2/ADM cells: *in vitro* and *in vivo* evaluation. *Nanoscale Res Lett*, 2011, 6(1): 418–425.
- [46] Zhang Y, So MK, Rao JH. Protease-modulated cellular uptake of quantum dots. *Nano Lett*, 2006, 6(9): 1988–1992.
- [47] Yoo JH, Kim JS. Identification of p53 gene by using CdSe/ZnS conjugation and hybridization. *J Nanosci Nanotechnol*, 2011, 11(5): 4343–4346.
- [48] Muthu MS, Kulkarni SA, Raju A, et al. Theranostic liposomes of TPGS coating for targeted co-delivery

- of docetaxel and quantum dots. *Biomaterials*, 2012, 33(12): 3494–3501.
- [49] Xu WM, Liu LZ, Brown NJ, et al. Quantum dot-conjugated anti-GRP78 scFv inhibits cancer growth in mice. *Molecules*, 2012, 17(1): 796–808.
- [50] Luo GP, Long J, Zhang B, et al. Quantum dots in cancer therapy. *Expert Opin Drug Deliv*, 2012, 9(1): 47–58.
- [51] Choi AO, Cho SJ, Desbarats J, et al. Quantum dot-induced cell death involves Fas upregulation and lipid peroxidation in human neuroblastoma cells. *J Nanobiotechnol*, 2007, 5(1): 1–13.
- [52] Ambrosone A, Mattera L, Marchesano V, et al. Mechanisms underlying toxicity induced by CdTe quantum dots determined in an invertebrate model organism. *Biomaterials*, 2012, 33(7): 1991–2000.
- [53] Chen N, He Y, Su YY, et al. The cytotoxicity of cadmium-based quantum dots. *Biomaterials*, 2012, 33(5): 1238–1244.
- [54] Xiao Y, Forry SP, Gao X, et al. Dynamics and mechanisms of quantum dot nanoparticle cellular uptake. *J Nanobiotechnol*, 2010, 8: 13–21.
- [55] Rosenthal SJ, Chang JC, Kovtun O, et al. Biocompatible quantum dots for biological applications. *Chem Biol*, 2011, 18(1): 10–24.
- [56] Gorelikov I, Martin AL, Seo M, et al. Silica-coated quantum dots for optical evaluation of perfluorocarbon droplet interactions with cells. *Langmuir*, 2011, 27(24): 15024–15033.
- [57] Gao J, Chen K, Xie R, et al. Ultrasmall near-infrared non-cadmium quantum dots for *in vivo* tumor imaging. *Small*, 2010, 6(2): 256–261.
- [58] Zheng H, Chen GC, Song FM, et al. The cytotoxicity of OPA-modified CdSe/ZnS core/shell quantum dots and its modulation by silibinin in human skin cells. *J Biomed Nanotechnol*, 2011, 7(5): 648–658.
- [59] Zhang W, He XW, Chen Y, et al. Molecularly imprinted polymer anchored on the surface of denatured bovine serum albumin modified CdTe quantum dots as fluorescent artificial receptor for recognition of target protein. *Biosens Bioelectron*, 2012, 31(1): 84–89.
- [60] Zrazhevskiy P, Gao XH. Multifunctional quantum dots for personalized medicine. *Nano Today*, 2009, 4(5): 414–428.

(本文责编 陈宏宇)