



量子点在疾病诊疗中的应用*

沈吉圣^{1,2)} 齐莉莉^{2)**} 王进波^{2)**} 柯智健²⁾ 王齐超²⁾

(¹⁾ 浙江理工大学化学与化工学院, 杭州 310018; (²⁾ 浙大宁波理工学院生物与化学工程学院, 宁波 315100)

摘要 量子点 (quantum dots, QDs) 是一种纳米级半导体晶体, 因其独特的光学和电化学特性, 在疾病诊疗领域极具潜力。在疾病诊断方面, QDs 的高亮度和光稳定性使其在生物成像技术中能够实现细胞、组织乃至单个生物分子的高分辨率成像, QDs 作为荧光标记物, 可用于细胞追踪、生物传感以及癌症、感染性疾病免疫和相关疾病的检测, 为早期准确诊断开辟新途径。在疾病治疗方面, QDs 可作为多功能纳米载体, 用于靶向药物递送, 帮助药物实现靶向输送, 显示药物传递和释放的踪迹, QDs 还可以作为光敏剂或光敏剂的载体, 选择性破坏恶性细胞、血管病变和微生物感染, 减少对正常组织的损伤。尽管前景广阔, 但 QDs 从研究到临床应用仍面临诸多挑战, 如毒性、稳定性和规模化工业化生产等问题。通过表面修饰、封装技术及合成工艺的改进, 研究人员正逐步解决这些问题。本文总结了 QDs 的类型, 重点介绍了其在生物成像、生物传感器、病原体检测、药物输送和光动力治疗领域的最新研究进展, 讨论了阻碍其临床应用的多重障碍, 并探索了克服这些挑战的潜在解决方案。

关键词 量子点, 疾病诊断, 疾病治疗

中图分类号 Q616

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0494

CSTR: 12369.14.pibb.20240494

生物分析和医学诊断领域对活体和原位分析、多色检测、实时和动态可视化、选择性分析与诊断技术的需求日益迫切, 现有技术已难以完全满足这些需求, 且可能会对机体生物分子造成化学损伤, 如扫描循环伏安法是一种高时间分辨率的电化学分析技术, 用于检测活体组织中物质浓度变化^[1], 其电极口径小, 对组织损害低, 但电极电压快速变化可能影响生物分子^[2], 活细胞 RNA 荧光成像技术可实时观察活细胞中 RNA 动态变化, 但大分子质量荧光团 (如 Cbl-荧光团) 难以穿过细胞膜, 需借助微珠装载方法进入细胞, 可能造成不可逆的损伤^[3], 而使用荧光蛋白或衍生物 (如 Spinach 系统) 标记 RNA 的技术, 则存在亮度低、热不稳定和折叠效率差等问题^[3]。因此, 迫切需要开发新的分析和诊断技术。

量子点 (quantum dots, QDs) 最早由 Ekimov 和 Onushenko^[4] 于 1982 年在玻璃基质中首次描述, 1998 年首次报道了其在生物成像应用^[5]。QDs 作为一种无机纳米级半导体晶体, 其直径通常在 1~

10 nm 之间, 电子结构和光学性质与传统材料显著不同, 使其成为精确控制光发射的理想材料^[6], 并广泛应用于光电器件, 如量子发光二极管 (quantum light emitting diode, QLED) 和太阳能电池; QDs 表现出优异的电化学性能, 其高电荷迁移率和稳定性使得其能够有效利用电荷, 适合在传感器和电池中使用; QDs 的小尺寸使其容易穿透生物膜, 为细胞成像和靶向药物输送系统的应用提供了可能性; QDs 能够对细胞、组织甚至单个生物分子进行高分辨率成像, 在生物成像技术中展现出巨大潜力^[7]; QDs 还可以用作荧光标记, 用于细胞跟踪、疾病诊断和生物分子传感^[8], 并能够靶向特定细胞, 用于生物标记物检测^[9]。

* 国家重点研发计划 (2022YFD1300301), 宁波市重大科技计划 (2024Z180) 和宁波市公益性科技计划 (2023S053) 资助项目。

** 通讯联系人。

齐莉莉 Tel: 0574-88130130, E-mail: qll@nbt.edu.cn

王进波 Tel: 0574-88130130, E-mail: wjb@nbt.edu.cn

收稿日期: 2024-11-29, 接受日期: 2025-04-09

1 QDs类型

QDs可以根据元素或结构两个标准分类(表1)。每种类型都具有独特的成分,这些成分赋予了其特定的性质,使其能够在不同领域中发挥作用。

1.1 根据元素分类

根据组成元素在元素周期表中的位置,QDs分为12种类型(表1): I B-VI A、I B-VII A、II B-VI A、III A-V A、IV A-VI A、IV A、V A、I B-III A-VI A、聚合物点(polymer dots, Pdots)、过渡金属二卤族量子点(transition metal dichalcogenides quantum dots, TMDCs QDs)、MXene QDs(MXQDs)以及钙钛矿量子点(perovskite quantum dots, PQDs)。

1.2 根据结构分类

根据结构不同,QDs分为核壳型、合金型和掺杂型3种(表1)。

核壳型是一种具有特殊核壳结构的半导体纳米材料,核提供了所需的电子和光学性质,壳层增强了QDs的稳定性并提高其光学性质,如量子产率和光致发光(photoluminescence, PL)效率。根据

价带和导带在半导体中的位置以及它们之间的基本能隙,壳层半导体材料的带隙比核的大,称为I-型,反之则称为反I-型,或者核的导带或价带可能位于壳层的带隙内,则称为II-型。最早报道的I-型核壳是CdSe/ZnS QDs, ZnS壳层显著提高了荧光量子产率以及抗光漂白能力,提高了光学稳定性^[10]。Sun等^[11]通过阳离子置换法制备了ZnSe/CdSe核壳纳米带阵列(NRAs),与纯ZnSe NRAs相比,这种核壳结构展现出更大的可见光吸收范围,同时具有相对较低的光强和降低的载流子复合率,从而增强了降解染料的光催化活性,这一特性使其在光催化剂设计中具有潜在应用价值。

合金型由两种或两种以上的元素组成,形成固溶体结构,具有更宽的吸收和发射光谱。例如,CdS_{0.75}Se_{0.25}(CSSe)合金QDs的光催化效率比原始CdSe提高了7倍,比原始CdS提高了3倍^[12]。

掺杂型通过在晶格中引入微量杂质原子,改变其电子结构和光学性质,而不会改变主体结构。与普通QDs相比,具有新的光、电、磁特性。Jafarova等^[13]采用第一性原理计算方法,研究了Mn_xZn_{1-x}Se体系在不同Mn²⁺浓度下的电子和磁性

Table 1 Types of QDs, their examples, properties, and applications

表1 QDs的类型、实例、性质及应用

标准	类型	实例	性质	应用	参考文献	
元素组成	I B-VI A	Cu ₂ S QDs	高光致发光效率、良好的化学稳定性	生物成像	[14]	
	I B-VII A	AgBr QDs	可调节的发射波长、高载流子迁移率	光学器件、传感器	[15]	
	II B-VI A	ZnS QDs	高荧光强度、低毒性	太阳能电池、生物成像	[16-17]	
	III A-V A	AlSb QDs	高光稳定性	光电二极管	[18]	
	IV A-VI A	PbS QDs	优异的光电性质	太阳能电池	[19]	
	IV A	CQDs	良好的生物相容性、高光稳定性	光电二极管、传感器	[20]	
	V A	BPQDs	优异的光热与光动力性能	多功能纳米平台	[21]	
	I B-III A-VI A	CuInS ₂ QDs	荧光寿命长、低毒性	太阳能电池	[14]	
	Pdots	NIR800	高亮度、良好的生物相容性	细胞和体内成像	[22]	
	TMDCs	MoS ₂ QDs	高热稳定性及良好的组织渗透特性	治疗癌症、光电器件	[23-24]	
	MXene	Nb ₂ C QDs	优异的光学特性与导电性	传感器、组织工程	[25-26]	
	Perovskite	CsPbI ₃ QDs	优异的热稳定性与色纯度	光电二极管、探测器	[27-28]	
	结构	核壳型	I-型	CdSe/ZnS QDs	高光稳定性	光电探测器
II-型			CuInSe ₂ /CuInS ₂ QDs	高光电转换效率	光电化学电池	[30]
反I-型			ZnSe/CdSe QDs	优异的光电性质	染料降解	[31]
合金型		InGaAs QDs	可调光谱和带隙、低毒性	污染物降解	[32]	
掺杂型		Mn: ZnSe QDs	高量子产率、可调节的发射波长	发光材料	[33]	

Pdots: 聚合物点 (polymer dots), 由聚乙二醇和聚丙烯酰胺等有机聚合物组成; TMDCs: 过渡金属二硫化物 (transition metal dichalcogenides), 由过渡金属 (如钼或钨) 和硫属元素 (如硫或硒) 组成的单层或几层原子厚度的材料; MXene: 由过渡金属碳化物、氮化物或碳氮化物组成; Perovskite: 钙钛矿结构材料, 由金属卤化物组成, 化学式为ABX₃ (A位是有机阳离子或无机阳离子, B位是金属离子, X位是卤素离子)。CQDs: 碳量子点 (carbon quantum dots); BPQDs: 黑磷量子点 (black phosphorus quantum dots)。

能。结果表明, ZnSe 超晶体掺杂 Mn^{2+} 后的带隙能减小, $Mn : ZnSe$ 体系中 Zn 空位的存在影响磁化强度, 且 Mn^{2+} 掺杂的材料存在顺磁性, 表明其具有作为发光材料的潜力。

2 QDs在疾病诊疗中的应用

2.1 QDs与疾病诊断

2.1.1 生物成像

生物成像技术可以帮助研究人员更深入地探究生物体的结构和功能, 辅助手术和疾病诊断。传统的有机染料如罗丹明和邻苯二甲醌等易光漂, 无法提供持久且稳定的荧光信号, QDs 可以通过胞吞作用进入细胞, 实现靶向细胞成像及生物过程监测, 并且具有优异的耐光漂白性, 其光化学稳定性高, 更适用于长时间观察和生物医学成像, 如 CdSe/ZnS QDs 的稳定性是荧光材料罗丹明 6G 的 100 倍^[34]。此外, 传统有机染料的激发荧光光谱范围较有限, 不适用于同时对多种分子进行成像^[35], 而 QDs 具有可调节的发射光谱, 通过改变其尺寸和组成, 可以实现从紫外到红外波段的荧光发射^[36]。

QDs 在成像中的穿透深度对于提高成像分辨率、增强深部组织成像能力以及支持高灵敏度的生物医学成像具有重要意义^[37]。其穿透深度受其自身的吸收截面、发射波长和量子产率的影响。较大的吸收截面有利于深部成像; 发射波长在近红外波长可以减少散射, 增加成像深度, 发射波长在近红外二区 (near-infrared II, NIR II, 1 000~1 700 nm) 范围内的 QDs, 其散射效应更弱, 适合用于深层组织成像^[38]; 量子产率高提升成像深度。Wang 等^[39] 通过带隙工程策略合成的 CdSe/CdS/ZnS QDs, 提高了量子产率, 其三光子吸收截面显著增强, 在 1 600 nm 飞秒激光激发下, 实现 1 550 μm 的脑成像深度。

QDs 制备的荧光探针具备优异的荧光性能和稳定性, 适用于 NIR 高分辨率荧光成像。光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 在皮肤病学、心脏病学和眼科疾病诊断具有重要应用, 能够提供高分辨率的生物组织图像, 分辨率可达到微米量级, 成像深度为毫米量级。纳米颗粒 (nanoparticles, NPs) 可以增强光的散射, 从而增强 OCT 对比度。Coro 等^[40] 使用 Ag_2S NPs 作为 OCT 和生物成像的双功能探针对于小鼠眼球进行研究。在固定的眼球中, 通过不同超声时间处理的

Ag_2S NPs 集合体进行 OCT 成像测试, 未经超声处理 (0 min) 和超声处理 (30 min) 的样品提供了更高的对比度, NIR 成像测试表明, 这些 NPs 集合体在 1 150 nm 波长处提供了最强的信号, 能够清晰地识别眼神经、角膜和晶状体等结构。这种双功能成像探针可以提高 NIR 成像深度和 OCT 对比度, 从而实现高分辨率的 NIR 成像, 为眼部生物成像开辟了新途径。

大脑的血管网络是一个复杂的系统, 大脑内阻塞或出血难以准确判断, 若不及时治疗, 可能很快致命或造成神经损伤。Zhou 等^[41] 用 $Zn : Ag_2Te$ 掺杂 QDs 进行脑血管成像, 用于分析创伤性脑损伤。这些 QDs 可区分表观宽度为 23.2 μm 的毛细血管, 实现了小鼠血管的高分辨率成像。QDs 实现了小鼠脑血管的高分辨率无创成像, 能够区分毛细血管, 可用于创伤性脑损伤后小鼠脑状况的监测。

放射治疗 (radiation therapy, RT) 通过高能辐射损伤癌细胞的 DNA 来治疗癌症, 但传统的单一纳米平台难以满足个性化治疗需求, 且可能误伤正常组织。QDs 凭借其增强深部组织成像的能力, 逐渐在生物成像引导的放射治疗中得到应用。Lü 等^[42] 制备一种 pH 响应型杂化囊泡 (AuNNPs- Ag_2S vesica), 由 AuNNPs 和 Ag_2S QDs 组成, 用于肿瘤的双模态 NIR-II 光声成像和荧光成像引导的精准 RT。该囊泡在酸性环境中可特异性激活, 释放 Ag_2S QDs 以开启 NIR-II 荧光信号, 同时改变光声信号, 实现肿瘤的精准定位和治疗。体内外实验表明, 该平台具有优异的放射增敏效果和抗肿瘤性能, 同时减少对正常组织的损伤, 展现出良好的临床转化潜力。

2.1.2 生物传感器

生物传感器是一种能够对特定生物过程产生可测量信号的系统。由于 QDs 具有优异且独特的光学特性, 可以被整合到生物传感器系统中, 将选择性、效率、准确性和高检测灵敏度集成到一个系统中。这种基于 QDs 的生物传感器可广泛应用于诊断、毒理学以及后续医学应用等多个领域^[43]。

谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 通常被用作许多疾病诊断的生物标志物, 传统的 GSH 检测方法 (如高效液相色谱、光谱法等) 虽然检测限较低, 但耗时且需要复杂的样品预处理、专业操作和昂贵设备。因此, 利用 QDs 优异的光学性质开发快速、灵敏的 GSH 检测方法具有重要的应用价值。Zhao 等^[44] 利用火龙果皮制备的碳量子点 (dragon fruit

peel-carbon QDs, D-CQDs) 和 T-Hg(II)-T 错配, 开发了一种双模式 (荧光和比色) 生物传感器用于检测 GSH。在荧光模式下, GSH 与 Hg(II) 结合, 破坏 T-Hg(II)-T 错配, 释放出 D-CQDs 的荧光; 在比色模式下, 通过磁性分离, G-四链体/血红素复合物催化过氧化氢氧化 2,2'-联氮-双(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸) 二铵盐 (2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid), ABTS), 产生颜色变化, 实现比色检测。该生物传感器在荧光模式和比色模式下均具有良好的选择性和灵敏度, 对 GSH 的检出限分别为 0.089 $\mu\text{mol/L}$ 和 0.26 $\mu\text{mol/L}$, 在模拟体液样品中, 该生物传感器的回收率在 95.59%~102.92% 之间, 显示出良好的应用潜力。

现有的人类 T 淋巴细胞白血病病毒 I 型 (human T-cell leukemia virus type 1, HTLV-1) 检测方法 (如酶联免疫吸附分析 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)、蛋白质印迹法 (Western blotting) 和实时 PCR) 虽然有效, 但操作复杂、耗时长、成本高等。Zibadi 等^[45] 利用核壳型 CQDs@AuNPs 制备了一种创新的电学生物传感器, 以亚甲基蓝为电化学指示剂, 采用差分脉冲伏安法技术, 可在 20 min 内完成快速检测。通过 10 个临床样品测试, 以及标准逆转录 PCR 分析, 该生物传感器的特异性为 96.67%, 灵敏度为 100%, 可作为 HTLV-1 早期快速、精确检测的工具。

酪氨酸 (nitrotyrosine, NTS) 作为氧化应激的生物标志物, 在阿尔茨海默病的早期诊断中具有重要意义^[46]。为了建立一种检测 NTS 的方法, Benjamin 等^[47] 对过渡金属钴、铁和锰修饰的铂掺杂碳量子点 (Pt@CQDs) 纳米材料进行计算研究, 采用了密度泛函理论 (density functional theory, DFT) 深入了解 NTS 作为阿尔茨海默病生物标志物的吸附、选择性、反应性和捕获效果。结果表明, 锰修饰的 Pt@CQDs 体系具有最高吸附能 (-666.673 kcal/mol), 是检测 NTS 生物标志物的理想体系, 可作为检测和捕获诊断阿尔茨海默病的 NTS 生物标志物的潜在模型。

外泌体作为新型生物标志物, 在多种疾病的诊断中具有潜力, 尤其是唾液中的外泌体与哮喘的慢性炎症反应相关^[48]。Li 等^[49] 开发了基于 SnS₂ QDs@MXene 欧姆结的表面等离子体耦合电化学发光 (surface plasmon-coupled

electrochemiluminescence, SPC-ECL) 传感器, 利用 CD9 适配体与唾液外泌体的高亲和力和特异性结合, 通过催化发夹自组装策略, 实现了对唾液外泌体中 CD9 蛋白的检测, 其检测限低至 2.5×10^{-11} g/L, 具有高灵敏度和特异性。在临床样本分析中, 该传感器在实际检测儿童唾液时, 不仅可以正常人和哮喘患者的样本区分开来, 并且能够将哮喘患者的急性发作期样本与症状缓解期样本区分开来, 具有良好可靠性和可行性。

2.1.3 病原体检测

传染病病原体检测对于遏制疫情扩散和指导临床治疗极为关键。传统的病原体检测手段包括病原体的分离培养、生化检测和血清学分析等, 存在操作过程繁琐、检测时间冗长以及敏感性和特异性不足等问题。

利用 QDs 的高荧光强度和稳定性, 在免疫层析法 (immuno chromatographic assay, ICA) 系统中使用 QDs 作为荧光标记物, 可实现高灵敏度的定量测量^[50]。Zhang 等^[51] 基于 CRISPR/Cas 技术和免疫层析技术, 将 QDs 标记二抗, 开发了一种新型的试纸条, 用于严重急性综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 的快速现场检测。该方法具有出色的灵敏度, 其检测限低至 1 copy/ml, 能够检测到极低浓度的 SARS-CoV-2 核酸。同时, 该方法具有良好特异性, 通过测试多种常见病毒, 证明该方法具有高特异性和抗干扰能力, 能够准确区分 SARS-CoV-2 与其他病原体, 且可在短时间内完成, 无需复杂的操作和昂贵的设备。Wang 等^[52] 开发了一种双通道荧光 ICA, 通过在 SiO₂ 表面吸附多层致密 QDs, 制备了新型的具有 3 层 QDs 壳层的二氧化硅-QDs 纳米复合材料 (SiTQD), 作为 ICA 系统的高发光标记, 保证了检测的高灵敏度和稳定性。该方法在 SiTQD 表面修饰 SARS-CoV-2 和甲流病毒核蛋白的单克隆抗体, 形成免疫标签, 该 SiTQD/病毒免疫复合物可被相应的检测线 (T 线) 上的捕获抗体抓取, 由此产生可被探测到的荧光信号。该方法能够同时检测 SARS-CoV-2 和甲流病毒, 对 SARS-CoV-2 和甲型流感病毒的检测下限分别为 5 ng/L 和 50 000 pfu/L, 相较于传统的基于 AuNPs 的 ICA 方法灵敏度提高了约 100 倍, 比 ELISA 试剂盒提高了 20 倍以上。此外, 整个检测过程可在 15 min 内完成, 可以作为一种快速、精确、高灵敏度的现场快速检测工具, 用于新型冠状病毒感染和

甲型流感的检测。Yang等^[53]利用QDs荧光微球开发了免疫层析试纸,可一次性短时间内检测SARS-CoV-2和乙型流感病毒,减少了因症状相似导致的诊断延迟。该团队还设计了一种经济实惠、稳定性较好、体积小巧、使用方便,并能与智能手机配合使用的检测设备,可替代免疫荧光分析仪。

荧光共振能量转移 (fluorescence resonance energy transfer, FRET) 是一种强大且敏感的纳米传感方法, QDs是FRET纳米传感器中的关键材料。Bardajee等^[54]通过配体交换方法,将巯基化的DNA(捕获DNA)连接到CdTe/ZnS QDs表面,形成水溶性的QDs-DNA。当靶DNA存在时, QDs-DNA与猝灭剂DNA形成夹心杂交体。由于猝灭剂DNA(作为受体)和QDs(作为供体)距离接近, FRET机制导致供体QDs荧光猝灭,表明待测核酸存在。结果表明,探针的荧光强度随着靶DNA浓度的增加而降低。该方法在新型冠状病毒感染临床样本检测中表现良好,检出限为0.000 823 mmol/L,证实了其在新型冠状病毒感染诊断中的潜力。

2.2 QDs与疾病治疗

2.2.1 药物输送

QDs可以作为药物的纳米载体,帮助药物实现靶向输送,显示药物的传递和释放的踪迹。药物与QDs的结合可保护药物不受代谢或化学修饰影响,提高药物的生物利用度^[55],这在癌症治疗上受到广泛关注。

阿霉素(doxorubicin, DOX)是一种常用的化疗药物,但由于生物利用度低、溶解性差和靶向特异性不足等问题,其在癌症治疗中的应用受到限制^[56]。将DOX与QDs结合形成的纳米材料可以有效克服这些局限性,从而提升其在癌症治疗中的效果。Rahmani等^[57]制备了负载DOX的pH响应型壳聚糖(chitosan, CS)-蒙脱土(montmorillonite, MMT)-氮掺杂碳量子点(N-CQDs)纳米复合材料,可以提高药物加载效率(49%)和包封效率(91%),增强缓释,诱导细胞凋亡,有望成为一种有前景的靶向治疗平台。Liu等^[58]制备了负载DOX的二硫化钼量子点(MoS₂ QDs)的聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)化纳米载体(MoS₂-PEG),用于可追踪和pH响应的化疗药物递送。该载体通过共价结合PEG改善了MoS₂ QDs的生物相容性和稳定性,并负载了DOX。该研究表明, MoS₂-PEG-DOX在酸性环境中能加速释放DOX,

有效降低对健康细胞的副作用,同时其固有的荧光特性可用于实时监测细胞摄取和药物释放过程。

叶酸作为靶向配体,可与癌细胞表面过表达的叶酸受体结合,增强药物的靶向性,叶酸功能化纳米载体可进一步提高靶向性。Pilch等^[59]研究了共价偶合的四元Zn-Ag-In-S(ZAIS) QDs与新一代化疗药物非对称双吡啶类化合物(UAs)的结合使用效果。体外实验显示:a.该复合物在中性pH范围内稳定,在低pH值下分解,因此可通过调节pH值控制UAs的释放;b.该复合物在癌细胞系中表现出选择性毒性,在肺癌细胞系(H460)中更容易内化毒性也更强,而在前列腺癌细胞(HCT 116)中则相对较弱,且在正常细胞系(NRC-5和CCD 841)中具有轻微的保护作用。但是,体内实验显示,经过17 d的治疗,该复合物未有效抑制裸鼠HCT 116结肠癌细胞的生长。在进一步研究中,在复合物中引入叶酸配体,其药物输送示意图1所示^[60]。结果显示,该复合物对所有测试的癌细胞系毒性均得到增强(包括裸鼠HCT 116结肠癌细胞),药物输送效率也得到提升,同时对非癌细胞系的敏感性降低。可见,通过修饰表面配体,ZAIS QDs-UAs复合物的应用范围得到了扩展,同时对正常细胞的毒性作用也被降低。

脂质体(liposomes)是一类重要的抗肿瘤纳米材料,也是临床应用最成功的纳米药物^[61],准确揭示脂质体在不同pH值下的递送模式和药物释放率,对于评估其在体内的生物分布和药物递送路径至关重要,碳量子点(carbon quantum dots, CQDs)在监测药物在细胞组织中的释放、摄取和分布方面具有很大的潜力^[62]。Zhu等^[63]建立了一种将双掺杂CQDs与脂质体(lipo/Bi-doped CQDs)相结合以产生荧光可视化并提高治疗效果方案,lipo/Bi-doped CQDs具有良好的水溶性和理化性质,可用于结肠癌细胞CT26的体外标记和体内肿瘤成像定位跟踪监测。lipo/Bi-doped CQDs在不同pH值下的荧光强度变化表明,脂质体在弱酸环境(pH 5)中的药物释放率最高。体内实验显示,经过15 d的治疗,lipo/Bi-doped CQDs显著抑制了肿瘤生长,肿瘤体积和质量均大幅减少(与PBS组相比)。同时,由于双掺杂CQDs优异的pH敏感性和离子掺杂特性,能够用于揭示脂质体在不同pH值下的药物释放率,在体内抗肿瘤治疗中显示出良好潜力。

雄黄作为一种传统中药,具有抑制肿瘤生长的

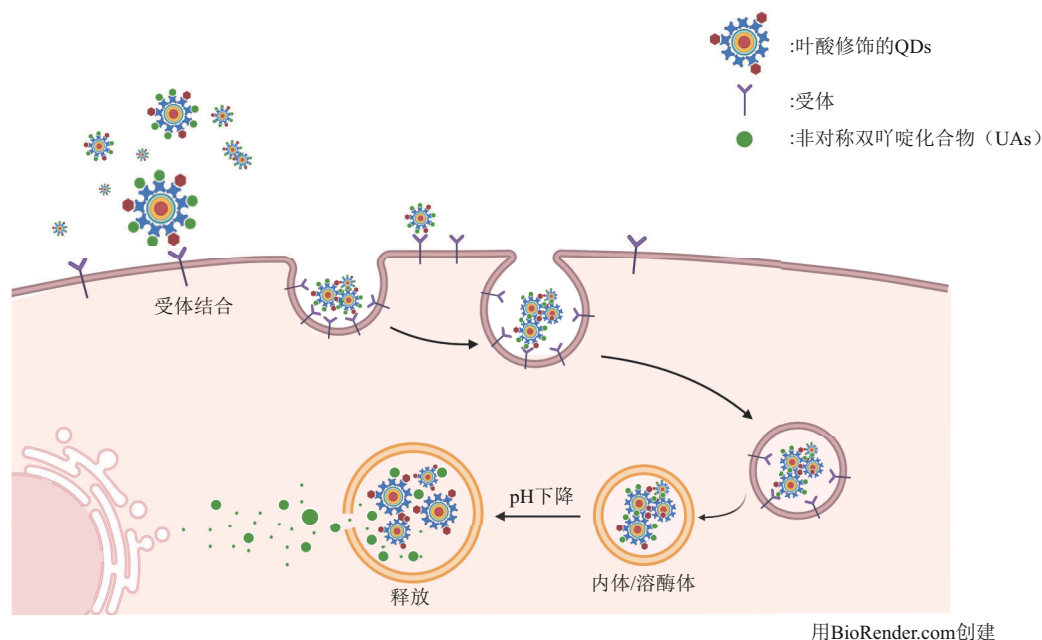


Fig. 1 Schematic diagram of the drug delivery mechanism of folic acid-functionalized QDs

图1 叶酸功能化QDs的药物输送机制示意图

叶酸功能化后的QDs-UAs复合物具有靶向功能，通过叶酸-叶酸受体特异性结合，该复合物被内吞并递送至内体/溶酶体中，pH下降，促进药物从QDs分离并释放到细胞质中。

潜力，但其溶解性和生物利用度较低。Wang等^[64]开发了一种基于纳米雄黄量子点（nano-realgar quantum dots, NRA QDs）的多功能纳米水凝胶，该水凝胶不仅能有效抑制肿瘤细胞的增殖和迁移，还能通过增加肿瘤细胞内活性氧类（reactive

oxygen species, ROS）水平，提高放疗效果。在小鼠模型中，该水凝胶与放疗结合显著抑制了肿瘤生长，延长了小鼠的生存期，且未观察到明显的毒副作用。

QDs在药物输送应用中的其他例子见表2。

Table 2 QDs in drug delivery applications

表2 QDs在药物输送中的应用

药物	实例	治疗类型	效果	参考文献
PTX	ZnSe:Mn/ZnS QDs	癌症	PTX的溶解度提高630倍，增强了载药效率	[65]
DOX	ZnO QDs	癌症	构建了镧掺杂氧化锌量子点（La-ZnO）QDs的药物递送平台，荧光和抗肿瘤效果的双重增强	[66]
DTX	GQDs	癌症	采用红细胞膜包覆的纳米海绵，负载GQDs和DTX，通过近红外光照射实现药物释放和肿瘤深层穿透	[67]
DDP	GQDs	癌症	GQDs可通过增加细胞膜的通透性来促进DDP的细胞摄取	[68]
GEM	CQDs	乳腺癌	与奎宁酸（quinic acid）形成的载体N-CQDs-quinic acid载药后与GEM单体相比肿瘤抑制能力更强	[69]
GEM	CdSe/ZnS QDs	胰腺癌	当溶酶体中的组织蛋白酶B水平升高时，GEM会被释放，提高了药物的活性代谢产物在肿瘤组织中的浓度	[70]
5-FU	CQDs	脑癌	制备了基于壳聚糖/琼脂糖生物聚合物和掺杂了CQDs的TiO ₂ 纳米复合材料药物，封装效率和负载效率提高，有效靶向递送5-FU	[71]
MTX	GQDs	癌症	GQDs与MTX的联合治疗显著降低了癌细胞的存活率	[72]

PTX: 紫杉醇 (paclitaxel); DOX: 阿霉素 (doxorubicin); DTX: 多西紫杉醇 (docetaxel); DDP: 顺铂 (cisplatin); GEM: 吉西他滨 (gemcitabine); 5-FU: 5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil); MTX: 甲氨蝶呤 (methotrexate); GQDs: 石墨烯量子点 (graphene quantum dots); CQDs: 碳量子点 (carbon quantum dots)。

2.2.2 光动力疗法 (PDT)

光动力疗法 (photodynamic therapy, PDT) 是一种利用光敏剂、特定波长的光和氧分子相互作用, 产生 ROS, 选择性地治疗恶性肿瘤、血管性病变和微生物感染等疾病的新疗法^[73]。然而, 传统光敏剂在体内易被降解或清除, 治疗效果不佳, QDs 可以提高光敏剂的稳定性和靶向性或作为光敏剂/光敏剂载体, 增强光的吸收效率, 从而提高 PDT 的效果。

由于乳房区域容易接触光线, PDT 被视作一种侵入性较小的治疗乳腺癌的方法^[74]。碳点 (carbon dots, CDs) 因其优异的荧光特性、生物相容性以及易制备等优点而受到关注^[75]。Xu 等^[76]基于喹啉衍生物制备 CDs, 以 630 nm 波长的光照射人乳腺癌细胞 MCF-7, 能够有效产生 ROS。CDs 具有良好的生物相容性, 能充分渗透到待测细胞中。Yao 等^[77]将纳米平台 DOX/Met/BSA-HA-CDs 作为肿瘤治疗方案, 本方案将 CDs 与二甲双胍 (metformin) 偶联以减少氧气消耗, 并与透明质酸 (hyaluronic acid, HA) 偶联以靶向 MCF-7, BSA 用于促进药物传递, CDs 在红色光谱区域发出荧光。该材料在 532 nm 波长下能够生成 ROS, 表明其具有 PDT 潜力。此平台可显著降低肿瘤部位的氧消耗, 显著提高了肿瘤治疗效率, 增强了 PDT 和化疗的协同治疗效果。

半导体 $\text{Bi}_4\text{O}_5\text{Br}_2$ 是一种重要的铋氧卤化物, 因其独特的层状结构和优异的光学性质, 在光催化领域受到广泛关注^[78]。He 等^[79]研究了由 CQDs 和 $\text{Bi}_4\text{O}_5\text{Br}_2$ 组成的光催化剂的光动力学作用, 在紫外光控制照射时间和光敏剂浓度的条件下, 对 A549 细胞株进行 PDT 实验, 这两个参数的增加显著提高了 PDT 效率。与半导体 $\text{Bi}_4\text{O}_5\text{Br}_2$ 相比, 复合材料具有降低癌细胞活力、降低细胞毒性、增强细胞内 ROS 生成以及更容易透过细胞膜的特性。

I B-III A-VI A 型 QDs 在 PDT 中的应用研究也有较大进展。Sheng 等^[80]通过热注射法合成不同 Ag/In 比例的 ZAIS QDs, 并使用两亲性刷状共聚物聚 (马来酸酐-alt-1-十八烯) (poly (maleic anhydride-alt-1-octadecene), PMAO) 进行表面修饰, 使其从油相转移到水相。研究评估了 ZAIS QDs 对人黑色素瘤细胞 A2058 的 PDT 效果。细胞染色图像表明, ZAIS QDs 与光照射共同处理可有效杀死 A2058 癌细胞, 并且 ZAIS QDs 在水和生物介质中表现出优异的稳定性, 作为新型多功能

PDT 光敏剂在癌症和细菌感染治疗中具有很好的潜力。

3 QDs在临床应用的障碍

3.1 QDs毒性

QDs 在生物医学领域具有良好的开发应用前景, 但也存在潜在毒性。QDs 可以跨越生物屏障或通过吸入、摄入或静脉给药等多种途径进入人体, 并在可能引发毒性作用的器官中积累^[81]。现在仅体外试验对 QDs 的潜在毒性有初步了解, 要全面评估 QDs 的吸附、分布、代谢、排泄和毒性, 还需开展大量体内研究^[82]。在体内代谢过程中, QDs 可能因降解或表面涂层不稳定而释放镉、锌等重金属离子, 增加其毒性潜力^[31]。动物研究表明, QDs 的毒性具有剂量和时间依赖性。例如, 高剂量 (25 mg/kg) $\text{CuInS}_2/\text{ZnS}$ QDs 会导致肺、肝、脾、肾和甲状腺不可逆的损伤, 即使在低剂量 (2.5 mg/kg) 长期暴露也会引起延迟的器官损伤^[83]。此外, 较大尺寸的 QDs 由于更难排泄, 容易在体内长期积累, 因此其毒性也更大^[81]。

3.1.1 QDs毒性机制

QDs 潜在毒性主要与其化学组成相关, 尤其是那些含有如镉、汞等重金属离子的 QDs (图2)。

QDs 与重金属结合可能对肝脏造成伤害。QDs 可以诱导 ROS 的形成, 释放 Cd^{2+} , 进而破坏细胞内蛋白质和 DNA 结构^[84]。QDs 还可以增加细胞内 Ca^{2+} 水平, 损害线粒体膜通透性, 诱导细胞凋亡, 诱导谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 和天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST) 水平升高, 引起肝损伤。研究发现, 在每只小鼠注射 5~10 nmol 的剂量水平下, 大小为 4 nm 的 CdSe QDs 即可观察到对肝脏有毒性^[85]。

QDs 可以通过肺吸入在肺部积聚并引起严重的并发症。如 CdSe/ZnS QDs 会增加肺部的氧化应激、乳酸脱氢酶和白蛋白水平, 从而损害肺组织。给小鼠注射 10 nmol/kg QDs 会引起 100% 的死亡率, QDs 可以释放 Cd^{2+} , 通过破坏 K^+ 通道影响细胞膜。还有一些类型 QDs, 如 PL 羧化 GQDs 和硅基 QDs, 可能引起呼吸系统癌变^[81]。

QDs 可被肾脏代谢, 释放出镉、铜等重金属离子, 这些重金属离子可积聚引起肾小管上皮细胞坏死、空泡变性、肾小球、核和小管变形。CdSe QDs 和 InGaP QDs 分别在 10 和 100 nmo/L 浓度下可诱发金属诱导的肾细胞氧化应激、自噬和 GSH 含

量降低^[86]。

QDs可以穿过血脑屏障,到达神经元,造成很大的健康风险。QDs可以增加大脑组织ROS水平,从而对大脑的脂质产生氧化应激。QDs可分解并释放金属离子,这些金属离子可能具有致癌性,并可导致炎症和氧化应激。QDs-PEG-OMe在0.1 μmol/L的浓度下即可诱导金属硫蛋白的高表达和溶酶体功能障碍,1 μmol/L即可导致细胞死亡^[81, 87]。

QDs还可能影响生殖系统功能。在雄性BALB/c

小鼠中研究发现, CdSe/ZnS QDs影响精子发生,减少精原细胞和精子的数量,减轻睾丸总重量,降低睾酮水平,增加黄体生成素(luteinizing hormone, LH)水平。在雌性BALB/c小鼠中, CdSe/ZnS QDs导致促卵泡激素(follicle-stimulating hormone, FSH)和LH下调,卵母细胞数量减少^[88-89]。因此,在生物学中的应用,必须充分考虑QDs潜在的毒性效应,深入研究开发更安全的QDs,方能充分发挥其潜力。

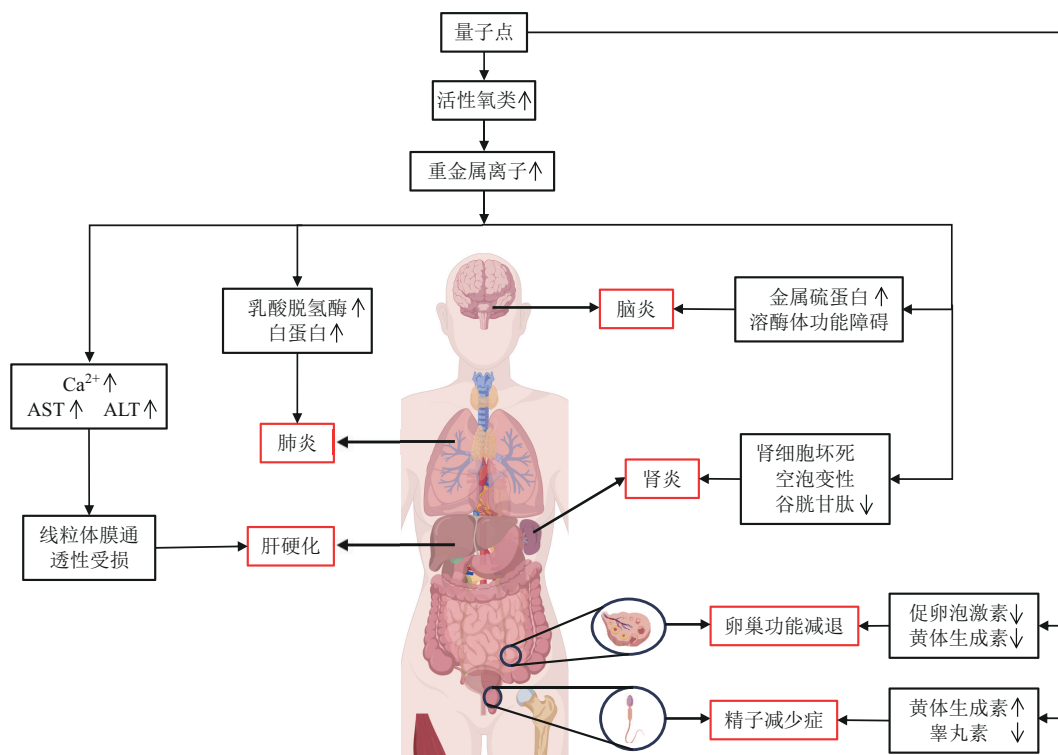


Fig. 2 Toxicity of QDs in different organs and the pathogenesis of associated diseases

图2 QDs在不同器官中的毒性和相关疾病发病机制

AST: 天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase); ALT: 谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase)。

3.1.2 降低QDs毒性的措施

若QDs要实现其在医疗领域的潜力,那么增强其生物相容性,降低其对宿主的毒性至关重要。

选择低毒或无毒的QDs材料,开发基于生物可降解材料的QDs。如Pdots,由PEG和聚乙烯亚胺(polyethylenimine, PEI)等有机化合物组成,这些QDs在体内可被自然代谢,从而降低长期毒性风险,具有广阔的应用潜力。此外,CQDs不含重金属,有效减轻了对有害离子释放及其随后在生物系统中积聚的担忧,具有良好的生物相容性和低

毒性,是一种潜在的低毒QDs材料。

对QDs表面进行涂层修饰或添加官能团,通常在QDs表面重新包裹一层半导体壳层,以增强其荧光性能。这种封装方式可以提升QDs的荧光性能,同时防止Cd²⁺从环境介质中逸出,减少Cd²⁺的泄漏和自由离子的形成,从而降低毒性。栅列藻(*Scenedesmus obliquus*)的胞外聚合物会形成一种“生态冕”,并且能够黏附在CdSe/ZnS QDs上,进而改变QDs的物理化学特性,减少与宿主细胞结合的有效表面积,从而使QDs更具生物相容性^[90]。

Zheng 等^[91]利用斑马鱼胚胎比较了修饰有羧基和氨基的 CdSe/ZnS QDs 的体内毒性。研究发现, 两种 QDs 均降低了斑马鱼的存活率、孵化率和胚胎运动, 导致心包水肿和心脏功能障碍, 这表明 QDs 的性质和 Cd²⁺ 的释放对毒性有影响。其中羧基 QDs 毒性更大, 可能因其对胚胎和幼虫的亲合力以及释放量更大。

将 QDs 封装在 PEG 基质中是一种降低 QDs 毒性的方法, 这种封装降低了 ROS 的产生并阻止细胞摄取^[92]。与 TiO₂ 偶联的 NPs 表现出细胞毒性、致癌性和增加 ROS 的特性, 通过将 N-GQDs 吸附在 TiO₂ NPs 表面, 形成 N-GQDs/TiO₂ 纳米复合颗粒, 可以有效缓解这些问题^[93]。此外, CdSe QDs 的溶解会释放 Cd²⁺, 进而产生毒性, 通过添加 ZnS 壳层可降低其细胞毒性^[94]。

3.2 稳定性问题

QDs 是具有巨大表面积和金属性质的超细胶体颗粒, 容易受到聚集、降解、吸湿或化学氧化等因素的影响, 导致其光学和电学性能下降。QDs 在物理化学性质上的微小变化都可能对其光学特性产生显著影响^[95]。为了提高 QDs 的物理、化学稳定性, 研究者们已经投入了大量的研究工作。克服 QDs 对外部恶劣环境不稳定性最有效方法是用化学性质稳定的无机外壳对 QDs 进行钝化^[96-97]。具有高结合能的配体可以有效地钝化表面原子, 限制氧进入 QDs 表面, 从而提高 QDs 的抗氧化能力。Zhang 等^[98]通过使用三辛基磷氧化物对表面硫原子进行原位表面反应, 以实现 PbS QDs 的化学稳定性改进。Ko 等^[99]利用巯基端聚(甲基丙烯酸甲酯-*b*-甲基丙烯酸缩水甘油酯)(P(MMA-*b*GMA)-SH)嵌段共聚物配体的聚合物双壳结构来增强 QDs 的光化学稳定性, 构建了由高度透明的聚甲基丙烯酸甲酯 (poly(methyl methacrylate), PMMA) 外壳和抗氧化交联内壳组成的坚固双层封装的 QDs, 此方法为 QDs 与聚合物材料的杂化提供了一个新的方向。Liu 等^[100]制备液体封装量子点 (liquid-encapsulated quantum dots, LEQD) 彩色转换薄膜的新方法, 该技术利用液相 QDs 中配体的自愈能力, 提高 QDs 彩色转换膜的紫外和热稳定性, 结果表明, LEQD 薄膜比固体封装量子点 (solid-encapsulated quantum dots, SEQD) 彩色转换膜具有更好的抗紫外辐射和耐高温性能。

3.3 工业生产问题

当 QDs 从实验室规模扩展到大规模生产时,

面临着一些工业上的挑战。

第一, 合成工艺的复杂性。a. QDs 的合成需要精确控制反应条件 (如温度、时间、浓度等), 目前的实验室条件尚难以直接放大到工业生产中。为此, 或可以采用连续流合成技术, 利用连续流反应器代替传统的批量反应器, 以更好地控制反应条件, 提高生产效率和产品质量的一致性, 如 CdS QDs 通过这种连续合成方法实现了 5.154 g/min 的高纳米粒子生产率^[101]。此外, 引入自动化设备和智能控制系统, 实时监控和调整反应参数, 确保大规模生产中产品质量的稳定性, 如 “Artificial Chemist” 系统, 结合机器学习和高效流动化学, 快速生产定制化的钙钛矿 QDs^[102]。b. 表面修饰对 QDs 的性能至关重要, 但传统的多步骤修饰工艺增加了生产的复杂性和成本^[103]。因此, 开发一步法修饰技术显得尤为重要, 这种技术通过简单的化学或物理方法在 QDs 表面进行修饰。例如, 通过溶剂热反应, 可以在合成 QDs 的同时完成表面修饰。Gao 等^[104]利用柠檬酸作为碳源, 以甲酰胺和水为混合溶剂, 一步法合成 N-CQDs。该方法不仅实现了 QDs 的高效修饰合成, 还在其表面引入了氮掺杂, 赋予了 QDs 良好的水溶性和特异性 pH 响应的性能。

第二, 成本问题。QDs 合成需要使用昂贵的原材料 (如有机金属前驱体), 增加了生产成本。因此, 需开发低成本的合成路线, 如绿色合成技术。常见的绿色合成方法包括水热合成、干热法、微波合成, 以及使用可回收成分的合成方法。其中, 水热合成是一种创新的绿色策略, 通常使用水作为溶剂, 避免了传统合成方法中有机溶剂的使用, 从而减少了环境污染, 通过调节反应温度、压力、反应时间等条件, 可以精确控制产物的晶体结构、形貌和粒径^[105]。例如, Chahal 等^[106]采用水热合成法生产 CDs, 在 120~240°C 的条件下使用高压反应釜进行反应, 典型合成时间为 3~12 h, 且整个过程不使用有机溶剂。这种水热合成方法不仅环保, 还具有较高的成本效益, 并且能够生产出性能优异的 CDs。

第三, 对于小尺寸 QDs 而言, 在实验室规模下, 材料或溶剂中的微量杂质可能影响不大, 然而, 在大规模生产中, 微量杂质却可能对 QDs 的质量和性能造成显著的负面影响^[107]。Peng 等^[108]在研究中发现, 作为配位溶剂的氧化三辛基磷 (trioctylphosphine oxide, TOPO) 中的烷基膦酸和

磷酸杂质在放大生产后,会对CdSe QDs的性能产生显著影响,导致其光学性能变差。为了解决这一问题,Steckel等^[109]采用一种创新的电化学技术,在工业规模上生产PbS QDs。通过专门的光刻追踪系统来防止金属交叉污染,并利用氮气净化来防止氧化风险,整个生产过程在低温环境下进行,以保持设备的稳定性,通过这种方法,PbS QDs的量子特性提高了50%。

第四,则是环境问题,大规模生产QDs存在镉、铅等有毒重金属或有毒有机溶剂等环境危害。因此,研发无镉QDs以解决毒性问题至关重要^[110]。固相合成方法的进步使多种无镉QDs(InP、CuInS₂、AgInS₂、Si、C等)成功制备,在光学性质、稳定性和表面化学方面优于传统含镉QDs。无镉QDs不含重金属,从根本上避免了重金属污染,符合可持续发展理念^[111]。其光学性能与含镉QDs相当且毒性更低,适用于电子显示、照明和生物成像等领域。已有研究将其用于生物学应用,并在体外和体内模型中评估其潜力^[112]。

4 总结与展望

相较于传统的诊断技术,QDs能够对组织样本进行更为精确、清晰且客观的定位与分析,有望取代传统的荧光染料,成为生物医学领域中极具潜力的新材料,在生物成像、传感检测、药物输送和PDT方面发挥重要作用。然而,QDs仍存在毒副作用大、生物相容性低等诸多局限。因此,需要更多的研究来了解QDs在体内的非特异性分布,通过开发靶向修饰技术(如抗体、肽、适配体修饰),提高QDs对特定细胞或组织的靶向性。QDs在体内的动态行为难以实时监测也是疾病诊疗需要解决的问题,通过开发实时成像技术,追踪其在体内的分布和代谢,从而实现对疾病标志物(如肿瘤微环境、炎症因子)的动态监测。并且,今后需综合生命科学、信息学、数学、化学、材料学等多学科力量,开展跨学科、跨行业协同攻关,如材料科学与化学可改进QDs工艺,物理学与工程学可开发QDs检测设备,临床医学与信息技术可开发QDs数据处理算法和软件,以提高诊断的准确性和效率,为QDs诊疗新技术和新产品的开发提供强力支撑。

参 考 文 献

- [1] Todorov J, Calhoun S E, McCarty G S, *et al.* Electrochemical quantification of enkephalin peptides using fast-scan cyclic voltammetry. *Anal Chem*, 2024, **96**: 13916-13927
- [2] Driscoll N, Antonini M J, Cannon T M, *et al.* Fiber-based probes for electrophysiology, photometry, optical and electrical stimulation, drug delivery, and fast-scan cyclic voltammetry *in vivo*. *bioRxiv*, 2024. DOI: 10.1101/2024.06.07.598004
- [3] 陈显军,左方婷,谢鑫,等. 细胞RNA影像解析技术的研究进展. *生命科学*. 2021, **33**(3): 312-325
Chen X, Zuo F, Xie X, *et al.* Chinese Bulletin of Life Sciences, 2021, **33**(3): 312-325
- [4] Ekimov A I, Onushchenko A A. Quantum size effect in the optical spectra of semiconductor microcrystals. *Sov Phys Semicond*, 1982, **16**(7): 775-778
- [5] Majood M, Garg P, Chaurasia R, *et al.* Carbon quantum dots for stem cell imaging and deciding the fate of stem cell differentiation. *ACS Omega*, 2022, **7**(33): 28685-28693
- [6] Badilli U, Mollarasouli F, Bakirhan N K, *et al.* Role of quantum dots in pharmaceutical and biomedical analysis, and its application in drug delivery. *Trac Trends Anal Chem*, 2020, **131**: 116013
- [7] Huang S, Huang G. The utilization of quantum dot labeling as a burgeoning technique in the field of biological imaging. *RSC Adv*, 2024, **14**(29): 20884-20897
- [8] Singh A, Mallika T N, Gorain B, *et al.* Quantum dot: heralding a brighter future in neurodegenerative disorders. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2021, **65**: 102700
- [9] Jana P, Dev A. Carbon quantum dots: a promising nanocarrier for bioimaging and drug delivery in cancer. *Mater Today Commun*, 2022, **32**: 104068
- [10] Chen X, Zhao H B, Luo Z Q, *et al.* Optoelectronic properties of InP/ZnSe/ZnS quantum dots with different ZnSe shell layer thicknesses. *Chin J Lumin*, 2022, **43**(4): 501-508
- [11] Sun C, Li T, Wen W, *et al.* ZnSe/CdSe core-shell nanoribbon arrays for photocatalytic applications. *CrystEngComm*, 2020, **22**(5): 895-904
- [12] Sahu J, Prusty D, Mansingh S, *et al.* A review on alloyed quantum dots and their applications as photocatalysts. *Int J Hydrog Energy*, 2023, **48**(75): 29097-29118
- [13] Jafarova V N. Study the electronic and magnetic properties of Mn-doped wurtzite ZnSe using first-principle calculations. *Indian J Phys*, 2023, **97**(9): 2639-2647
- [14] Kargozar S, Hoseini S J, Milan P B, *et al.* Quantum dots: a review from concept to clinic. *Biotechnol J*, 2020, **15**(12): e2000117
- [15] Wang L, Xu D, Gao J, *et al.* Semiconducting quantum dots: modification and applications in biomedical science. *Sci China Mater*, 2020, **63**(9): 1631-1650
- [16] Peng X, Wu Z, Ding Y. Research on CdSe/ZnS quantum dots-doped polymer fibers and their gain characteristics. *Nanomaterials (Basel)*, 2024, **14**(17): 1463
- [17] Kwon H G, Lee T, Kim K, *et al.* Enhanced stability and highly bright electroluminescence of AgInZnS/CdS/ZnS quantum dots through complete isolation of core and shell *via* a CdS interlayer. *Small*, 2024, **20**(2): 2304592
- [1] Todorov J, Calhoun S E, McCarty G S, *et al.* Electrochemical

- [18] Lu Z, Jia S, Li G, *et al.* Calculation of tunable optical and electronic properties of two-dimensional AlSb/BAs heterojunction based on first principles. *Mater Sci Semicond Process*, 2024, **173**: 108163
- [19] Wang J, Huang J, Zhang Y, *et al.* Photovoltaic performance enhancement on carbon counter electrode based PbS colloidal quantum dots solar cells with surface trap passivation *via* post-treatment process. *Mater Sci Semicond Process*, 2023, **166**: 107740
- [20] Das S, Mondal S, Ghosh D. Carbon quantum dots in bioimaging and biomedicines. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, **11**: 1333752
- [21] Cao Y, Tang L, Fu C, *et al.* Black phosphorus quantum dot loaded bioinspired nanoplatform synergized with aPD-L1 for multimode cancer immunotherapy. *Nano Lett*, 2024, **24**(22): 6767-6777
- [22] Chen D, Wu I C, Liu Z, *et al.* Semiconducting polymer dots with bright narrow-band emission at 800 nm for biological applications. *Chem Sci*, 2017, **8**(5): 3390-3398
- [23] Meng S, Zhang Y, Wang H, *et al.* Recent advances on TMDCs for medical diagnosis. *Biomaterials*, 2021, **269**: 120471
- [24] Tyagi N, Arya R K K, Bisht D, *et al.* Mechanism and potentialities of photothermal and photodynamic therapy of transition metal dichalcogenides (TMDCs) against cancer. *Luminescence*, 2024, **39**(5): e4770
- [25] Xu Q, Ma J, Khan W, *et al.* Highly green fluorescent Nb₂C MXene quantum dots. *Chem Commun*, 2020, **56**(49): 6648-6651
- [26] Irvani S, Varma R S. Smart MXene quantum dot-based nanosystems for biomedical applications. *Nanomaterials (Basel)*, 2022, **12**(7): 1200
- [27] Xiao C, Zhao Q, Jiang C S, *et al.* Perovskite quantum dot solar cells: mapping interfacial energetics for improving charge separation. *Nano Energy*, 2020, **78**: 105319
- [28] Hao J M, Song Y H, Ru X C, *et al.* Quantum-dots matrix encapsulated CsPbI₃ polycrystal composite films for efficient and bright deep-red light-emitting diodes. *Adv Opt Mater*, 2024, **12**(19): 2400269
- [29] Tran T T, Nguyen H T, Sharma A, *et al.* Expanding the spectral responsivity of photodetectors *via* the integration of CdSe/ZnS quantum dots and MEH-PPV polymer composite. *Polymers (Basel)*, 2024, **16**(16): 2371
- [30] Huang Z, Meng J, Huang F, *et al.* Constructing type-II CuInSe₂/CuInS₂ core/shell quantum dots for high-performance photoelectrochemical cells. *Sci China Mater*, 2024, **67**(1): 134-142
- [31] Lin X, Chen T. A review of *in vivo* toxicity of quantum dots in animal models. *Int J Nanomedicine*, 2023, **18**: 8143-8168
- [32] Alghamdi H, Alhassni A, Alhassan S, *et al.* Effect of bismuth surfactant on the structural, morphological and optical properties of self-assembled InGaAs quantum dots grown by Molecular Beam Epitaxy on GaAs (001) substrates. *J Alloys Compd*, 2022, **905**: 164015
- [33] Zhang Z, Zhang T, Wang J, *et al.* Photoluminescence from Cu/Mn: ZnSe quantum dots and their phase transformation in silicate glass. *J Lumin*, 2023, **258**: 119766
- [34] Resch-Genger U, Grabolle M, Cavaliere-Jaricot S, *et al.* Quantum dots versus organic dyes as fluorescent labels. *Nat Methods*, 2008, **5**(9): 763-775
- [35] Wegner K D, Hildebrandt N. Quantum dots: bright and versatile *in vitro* and *in vivo* fluorescence imaging biosensors. *Chem Soc Rev*, 2015, **44**(14): 4792-4834
- [36] Jing H H, Bardakci F, Akgöl S, *et al.* Green carbon dots: synthesis, characterization, properties and biomedical applications. *J Funct Biomater*, 2023, **14**(1): 27
- [37] 薛东芝, 王樱蕙, 张洪杰. 近红外二区发光材料在脑成像中的研究进展. *发光学报*, 2023, **44**(7): 1131-1148
- Xue D Z, Wang Y H, Zhang H J. *Chin J Lumin*, 2023, **44**(7): 1131-1148
- [38] Connor T, Weerasinghe H, Lathia J, *et al.* Advances in deep brain imaging with quantum dots: structural, functional, and disease-specific roles. *Photonics*, 2025, **12**(1): 3
- [39] Wang F, He M, Huang B, *et al.* Band gap engineering improves three-photon luminescence of quantum dots for deep brain imaging. *Anal Chem*, 2023, **95**(29): 10947-10956
- [40] Coro A, Ruiz A H, Pazo-González M, *et al.* Ag₂S biocompatible ensembles as dual OCT contrast agents and NIR ocular imaging probes. *Small*, 2023, **19**(49): 2305026
- [41] Zhou Y, Huang B, Chen S H, *et al.* Ultra-bright near-infrared-IIb emitting Zn-doped Ag₂Te quantum dots for noninvasive monitoring of traumatic brain injury. *Nano Res*, 2023, **16**(2): 2719-2727
- [42] Lü N, Zhang X, Wang S, *et al.* Stimuli-responsive hybrid vesicle for tumor dual-modal NIR-II photoacoustic and fluorescence imaging and precise radiotherapy. *Adv Opt Mater*, 2022, **10**(17): 2200694
- [43] Ravi P, Ganesan M. Quantum dots as biosensors in the determination of biochemical parameters in xenobiotic exposure and toxins. *Anal Sci*, 2021, **37**(5): 661-671
- [44] Zhao W, Zhai R, Chen Q, *et al.* Detection of GSH with a dual-mode biosensor based on carbon quantum dots prepared from dragon fruit peel and the T-Hg(II) -T mismatch. *Anal Methods*, 2024, **16**(29): 4951-4959
- [45] Zibadi F, Rezayi M, Kazemi Oskuee R, *et al.* Designing and evaluation of a novel electrochemical biosensor based on carbon quantum dots and gold core-shell to detect and measure human T-lymphotropic virus-1 (HTLV-1) in clinical samples. *Microchem J*, 2024, **201**: 110563
- [46] Ahmad A, Ahsan H. Biomarkers of inflammation and oxidative stress in ophthalmic disorders. *J Immunoassay Immunochem*, 2020, **41**(3): 257-271
- [47] Benjamin I, Ekpong B O, Abdullah H Y, *et al.* Surface modification of transition metals (TM: Mn, Fe, Co) decorated Pt-doped carbon quantum dots (Pt@CQDs) nanostructure as nonenzymatic sensors for nitrotyrosine (a biomarker for Alzheimer): perspective from density functional theory. *Mater Sci Semicond Process*, 2024, **174**: 108245
- [48] Tian Y, Cheng C, Wei Y, *et al.* The role of exosomes in inflammatory diseases and tumor-related inflammation. *Cells*,

- 2022, **11**(6): 1005
- [49] Li Z, Liang Z, Wang P, *et al.* SnS₂ QDs@MXene ohmic junction-based surface plasmon coupling ECL sensor to detect saliva exosome for the diagnosis of childhood asthma. *Nano Lett*, 2024, **24**(49): 15878-15885
- [50] Abdellatif A A H, Younis M A, Alsharidah M, *et al.* Biomedical applications of quantum dots: overview, challenges, and clinical potential. *Int J Nanomedicine*, 2022, **17**: 1951-1970
- [51] Zhang Q, Li J, Li Y, *et al.* SARS-CoV-2 detection using quantum dot fluorescence immunochromatography combined with isothermal amplification and CRISPR/Cas13a. *Biosens Bioelectron*, 2022, **202**: 113978
- [52] Wang C, Yang X, Zheng S, *et al.* Development of an ultrasensitive fluorescent immunochromatographic assay based on multilayer quantum dot nanobead for simultaneous detection of SARS-CoV-2 antigen and influenza A virus. *Sens Actuat B Chem*, 2021, **345**: 130372
- [53] Yang Z, Xue Z, Zheng K, *et al.* A novel strategy for rapid fluorescence detection of FluB and SARS-CoV-2. *Molecules*, 2023, **28**(5): 2104
- [54] Bardajee G R, Zamani M, Mahmoodian H, *et al.* Capability of novel fluorescence DNA-conjugated CdTe/ZnS quantum dots nanoprobe for COVID-19 sensing. *Spectrochim Acta Part A Mol Biomol Spectrosc*, 2022, **269**: 120702
- [55] Khizar S, Alrushaid N, Khan F A, *et al.* Nanocarriers based novel and effective drug delivery system. *Int J Pharm*, 2023, **632**: 122570
- [56] Ahmad N, Ahmad R, Alam M A, *et al.* Enhancement of oral bioavailability of doxorubicin through surface modified biodegradable polymeric nanoparticles. *Chem Cent J*, 2018, **12**(1): 65
- [57] Rahmani E, Pourmadadi M, Ali Ghorbanian S, *et al.* Preparation of a pH-responsive chitosan-montmorillonite-nitrogen-doped carbon quantum dots nanocarrier for attenuating doxorubicin limitations in cancer therapy. *Eng Life Sci*, 2022, **22**(10): 634-649
- [58] Liu L, Jiang H, Dong J, *et al.* PEGylated MoS₂ quantum dots for traceable and pH-responsive chemotherapeutic drug delivery. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2020, **185**: 110590
- [59] Pilch J, Matysiak-Brynda E, Kowalczyk A, *et al.* New unsymmetrical bisacridine derivatives noncovalently attached to quaternary quantum dots improve cancer therapy by enhancing cytotoxicity toward cancer cells and protecting normal cells. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, **12**(15): 17276-17289
- [60] Pilch J, Kowalik P, Kowalczyk A, *et al.* Folate-targeting quantum dots- β -cyclodextrin nanocarrier for efficient delivery of unsymmetrical bisacridines to lung and prostate cancer cells. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(3): 1261
- [61] Filipeczak N, Pan J, Yalamarty S S K, *et al.* Recent advancements in liposome technology. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, **156**: 4-22
- [62] Gong P, Sun L, Wang F, *et al.* Highly fluorescent N-doped carbon dots with two-photon emission for ultrasensitive detection of tumor marker and visual monitor anticancer drug loading and delivery. *Chem Eng J*, 2019, **356**: 994-1002
- [63] Zhu P, Liu Y, Tang Y, *et al.* Bi-doped carbon quantum dots functionalized liposomes with fluorescence visualization imaging for tumor diagnosis and treatment. *Chin Chem Lett*, 2024, **35**(4): 108689
- [64] Wang Y, Wei Y, Wu Y, *et al.* Multifunctional nano-realgar hydrogel for enhanced glioblastoma synergistic chemotherapy and radiotherapy: a new paradigm of an old drug. *Int J Nanomed*, 2023, **18**: 743-763
- [65] Zhao T, Liu X, Li Y, *et al.* Fluorescence and drug loading properties of ZnSe:Mn/ZnS-paclitaxel/SiO₂ nanocapsules templated by F127 micelles. *J Colloid Interface Sci*, 2017, **490**: 436-443
- [66] Hao R, Luo S, Wang F, *et al.* Enhancement of fluorescence and anti-tumor effect of ZnO QDs by La doping. *Front Chem*, 2022, **10**: 1042038
- [67] Sung S Y, Su Y L, Cheng W, *et al.* Graphene quantum dots-mediated theranostic penetrative delivery of drug and photolytics in deep tumors by targeted biomimetic nanosponges. *Nano Lett*, 2019, **19**(1): 69-81
- [68] Sui X, Luo C, Wang C, *et al.* Graphene quantum dots enhance anticancer activity of cisplatin *via* increasing its cellular and nuclear uptake. *Nanomed Nanotechnol Biol Med*, 2016, **12**(7): 1997-2006
- [69] Samimi S, Ardestani M S, Dorkoosh F A. Preparation of carbon quantum dots-quinic acid for drug delivery of gemcitabine to breast cancer cells. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2021, **61**: 102287
- [70] Han H, Valdepérez D, Jin Q, *et al.* Dual enzymatic reaction-assisted gemcitabine delivery systems for programmed pancreatic cancer therapy. *ACS Nano*, 2017, **11**(2): 1281-1291
- [71] Masnavi M, Pourmadadi M, Abdouss M, *et al.* Synthesis of nanocarrier based on chitosan/agarose biopolymers containing carbon quantum dot doped titanium dioxide for targeted delivery of 5-fluorouracil for brain cancer treatment. *BioNanoScience*, 2024, **14**(3): 2264-2274
- [72] Das N, Srivastava R, Roy S, *et al.* Physico-chemical properties and biological evaluation of graphene quantum dots for anticancer drug susceptibility. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2025, **245**: 114322
- [73] 李步洪, 陈天龙, 林立, 等. 光动力疗法基础研究与临床应用的新进展. *中国激光*, 2022, **49**(5): 0507101
Li B H, Chen T L, Lin L, *et al.* *Chin J Lasers*, 2022, **49**(5): 0507101
- [74] Ostańska E, Aebischer D, Bartusik-Aebischer D. The potential of photodynamic therapy in current breast cancer treatment methodologies. *Biomed Pharmacother*, 2021, **137**: 111302
- [75] Zhang Z, Yi G, Li P, *et al.* A minireview on doped carbon dots for photocatalytic and electrocatalytic applications. *Nanoscale*, 2020, **12**(26): 13899-13906
- [76] Xu N, Du J, Yao Q, *et al.* Carbon dots inspired by structure-inherent targeting for nucleic acid imaging and localized photodynamic therapy. *Sens Actuat B Chem*, 2021, **344**: 130322
- [77] Yao H, Zhang S, Guo X, *et al.* A traceable nanoplatfrom for enhanced chemo-photodynamic therapy by reducing oxygen consumption. *Nanomed Nanotechnol Biol Med*, 2019, **20**: 101978

- [78] Bai Y, Yang P, Wang L, *et al.* Ultrathin Bi₄O₅Br₂ nanosheets for selective photocatalytic CO₂ conversion into CO. *Chem Eng J*, 2019, **360**: 473-482
- [79] He B, Jin H Y, Wang Y W, *et al.* Carbon quantum dots/Bi₄O₅Br₂ photocatalyst with enhanced photodynamic therapy: killing of lung cancer (A549) cells *in vitro*. *Rare Met*, 2022, **41**(1): 132-143
- [80] Sheng Y, Qing D, Li N, *et al.* Singlet oxygen production of Zn-Ag-In-S quantum dots for photodynamic treatment of cancer cells and bacteria. *J Biomater Appl*, 2024, **39**(2): 129-138
- [81] Liang Y, Zhang T, Tang M. Toxicity of quantum dots on target organs and immune system. *J Appl Toxicol*, 2022, **42**(1): 17-40
- [82] Reshma V G, Mohanan P V. Quantum dots: applications and safety consequences. *J Lumin*, 2019, **205**: 287-298
- [83] Zou W, Li L, Chen Y, *et al.* *In vivo* toxicity evaluation of PEGylated CuInS₂/ZnS quantum dots in BALB/c mice. *Front Pharmacol*, 2019, **10**: 437
- [84] Sedighi M, Mahmoudi Z, Abbaszadeh S, *et al.* Nanomedicines for hepatocellular carcinoma therapy: challenges and clinical applications. *Mater Today Commun*, 2023, **34**: 105242
- [85] Lu J, Tang M, Zhang T. Review of toxicological effect of quantum dots on the liver. *J Appl Toxicol*, 2019, **39**(1): 72-86
- [86] Yang L, Kuang H, Zhang W, *et al.* Quantum dots cause acute systemic toxicity in lactating rats and growth restriction of offspring. *Nanoscale*, 2018, **10**(24): 11564-11577
- [87] Zhang M, Bishop B P, Thompson N L, *et al.* Quantum dot cellular uptake and toxicity in the developing brain: implications for use as imaging probes. *Nanoscale Adv*, 2019, **1**(9): 3424-3442
- [88] Amiri G, Valipoor A, Parivar K, *et al.* Comparison of toxicity of CdSe: ZnS quantum dots on male reproductive system in different stages of development in mice. *Int J Fertil Steril*, 2016, **9**(4): 512-520
- [89] Xu G, Lin G, Lin S, *et al.* The reproductive toxicity of CdSe/ZnS quantum dots on the *in vivo* ovarian function and *in vitro* fertilization. *Sci Rep*, 2016, **6**: 37677
- [90] Chakraborty D, Ethiraj K R, Chandrasekaran N, *et al.* Mitigating the toxic effects of CdSe quantum dots towards freshwater alga *Scenedesmus obliquus*: role of eco-corona. *Environ Pollut*, 2021, **270**: 116049
- [91] Zheng N, Yan J, Qian W, *et al.* Comparison of developmental toxicity of different surface modified CdSe/ZnS QDs in zebrafish embryos. *J Environ Sci (China)*, 2021, **100**: 240-249
- [92] Gidwani B, Sahu V, Shukla S S, *et al.* Quantum dots: prospectives, toxicity, advances and applications. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2021, **61**: 102308
- [93] Ramachandran P, Lee C Y, Doong R A, *et al.* A titanium dioxide/nitrogen-doped graphene quantum dot nanocomposite to mitigate cytotoxicity: synthesis, characterisation, and cell viability evaluation. *RSC Adv*, 2020, **10**(37): 21795-21805
- [94] Khan M S, Sheikh A, Abourehab M A S, *et al.* Understanding the theranostic potential of quantum dots in cancer management. *Mater Today Commun*, 2023, **36**: 106424
- [95] Moon H, Lee C, Lee W, *et al.* Stability of quantum dots, quantum dot films, and quantum dot light-emitting diodes for display applications. *Adv Mater*, 2019, **31**(34): 1804294
- [96] Wang N, Koh S, Jeong B G, *et al.* Highly luminescent silica-coated CdS/CdSe/CdS nanoparticles with strong chemical robustness and excellent thermal stability. *Nanotechnology*, 2017, **28**(18): 185603
- [97] Fu Y, Kim D, Jiang W, *et al.* Excellent stability of thicker shell CdSe@ZnS/ZnS quantum dots. *RSC Adv*, 2017, **7**(65): 40866-40872
- [98] Zhang X, Chen Y, Lian L, *et al.* Stability enhancement of PbS quantum dots by site-selective surface passivation for near-infrared LED application. *Nano Res*, 2021, **14**(3): 628-634
- [99] Ko J, Jeong B G, Chang J H, *et al.* Chemically resistant and thermally stable quantum dots prepared by shell encapsulation with cross-linkable block copolymer ligands. *NPG Asia Mater*, 2020, **12**: 19
- [100] Liu R, Fang F, Liu P, *et al.* Liquid-encapsulated quantum dot for enhanced UV and thermal stability of quantum dot color conversion films. *Nano Res*, 2024, **17**(11): 10127-10133
- [101] Kim S, Kim S, Oh H, *et al.* Large-scale continuous synthesis of CdS quantum dots using an impinging jet mixer. *Colloids Surf A Physicochem Eng Aspects*, 2024, **703**: 135202
- [102] Kushagra A, Himanshu R, Sandip M. Quantum dots: an overview of synthesis, properties, and applications. *Mater Res Express*, 2023, **10**(6): 062001
- [103] Wang L, Wang Y, Xu T, *et al.* Gram-scale synthesis of single-crystalline graphene quantum dots with superior optical properties. *Nat Commun*, 2014, **5**: 5357
- [104] Gao D, Zhang Y L, Sun J, *et al.* One-step synthesis of specific pH-responsive carbon quantum dots and their luminescence mechanism. *J Inorg Mater*, 2019, **34**(12): 1309
- [105] Modupe O U, Olatunde S O, Waseem M, *et al.* Green hydrothermal synthesis of nickel and zinc-doped nickel ferrite nanoparticles using *Dalbergiella welwitschii* extracts and their biological studies. *Heliyon*, 2025, **11**(1): e40759
- [106] Chahal S, Macairan J R, Yousefi N, *et al.* Green synthesis of carbon dots and their applications. *RSC Adv*, 2021, **11**(41): 25354-25363
- [107] Yuan Y, Riehle F S, Gu H, *et al.* Critical parameters for the scale-up synthesis of quantum dots. *J Nanosci Nanotechnol*, 2010, **10**(9): 6041-6045
- [108] Peng X, Manna L, Yang W, *et al.* Shape control of CdSe nanocrystals. *Nature*, 2000, **404**(6773): 59-61
- [109] Zeissler K. Quantum dot image sensors scale up. *Nat Electron*, 2021, **4**(12): 861
- [110] Huang Q, Sun S, Liu M, *et al.* Colloidal quantum dot electroluminescent diodes for display applications: progress and challenges. *Chin J Lumin*, 2023, **44**(5): 739-758
- [111] Xu R, Lai S, Zhang Y, *et al.* Research progress of heavy-metal-free quantum dot light-emitting diodes. *Nanomaterials (Basel)*, 2024, **14**(10): 832
- [112] Xu G, Zeng S, Zhang B, *et al.* New generation cadmium-free quantum dots for biophotonics and nanomedicine. *Chem Rev*, 2016, **116**(19): 12234-12327

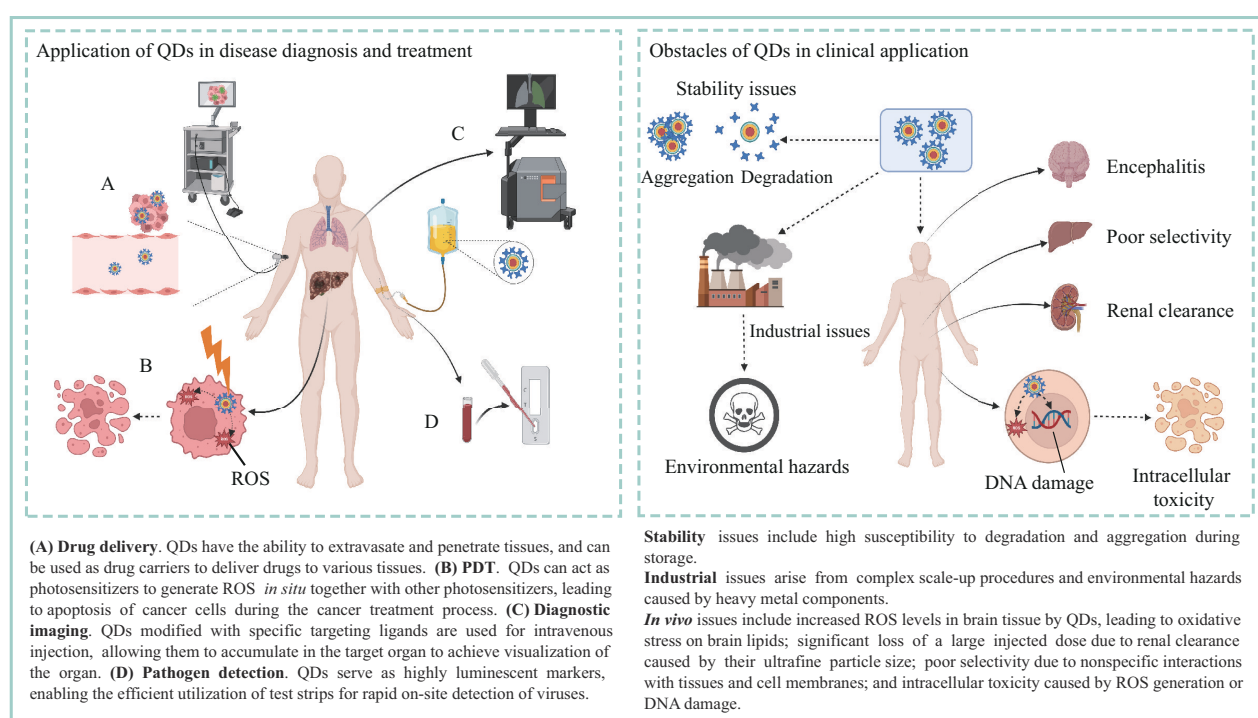
The Application of Quantum Dots in Disease Diagnosis and Treatment*

SHEN Ji-Sheng^{1,2}, QI Li-Li²**, WANG Jin-Bo²**, KE Zhi-Jian², WANG Qi-Chao²

¹School of Chemistry and Chemical Engineering, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China;

²School of Biological and Chemical Engineering, NingboTech University, Ningbo 315100, China)

Graphical abstract



Created with BioRender.com

Abstract Quantum dots (QDs), nanoscale semiconductor crystals, have emerged as a revolutionary class of nanomaterials with unique optical and electrochemical properties, making them highly promising for applications in disease diagnosis and treatment. Their tunable emission spectra, long-term photostability, high quantum yield, and excellent charge carrier mobility enable precise control over light emission and efficient charge utilization, which are critical for biomedical applications. This article provides a comprehensive review of recent advancements in the use of quantum dots for disease diagnosis and therapy, highlighting their potential and the challenges involved in clinical translation. Quantum dots can be classified based on their elemental composition

* This work was supported by grants from The National Key Research and Development Program of China (2022YFD1300301), Ningbo Major Science and Technology Research Project (2024Z180), and Ningbo Public Welfare Science and Technology Program (2023S053).

** Corresponding author.

QI Li-Li. Tel: 86-574-88130130, E-mail: qll@nbt.edu.cn

WANG Jin-Bo. Tel: 86-574-88130130, E-mail: wjb@nbt.edu.cn

Received: November 29, 2024 Accepted: April 9, 2025

and structural configuration. For instance, IB-III A-VIA group quantum dots and core-shell structured quantum dots are among the most widely studied types. These classifications are essential for understanding their diverse functionalities and applications. In disease diagnosis, quantum dots have demonstrated remarkable potential due to their high brightness, photostability, and ability to provide precise biomarker detection. They are extensively used in bioimaging technologies, enabling high-resolution imaging of cells, tissues, and even individual biomolecules. As fluorescent markers, quantum dots facilitate cell tracking, biosensing, and the detection of diseases such as cancer, bacterial and viral infections, and immune-related disorders. Their ability to provide real-time, *in vivo* tracking of cellular processes has opened new avenues for early and accurate disease detection. In the realm of disease treatment, quantum dots serve as versatile nanocarriers for targeted drug delivery. Their nanoscale size and surface modifiability allow them to transport therapeutic agents to specific sites, improving drug bioavailability and reducing off-target effects. Additionally, quantum dots have shown promise as photosensitizers in photodynamic therapy (PDT). When exposed to specific wavelengths of light, quantum dots interact with oxygen molecules to generate reactive oxygen species (ROS), which can selectively destroy malignant cells, vascular lesions, and microbial infections. This targeted approach minimizes damage to healthy tissues, making PDT a promising strategy for treating complex diseases. Despite these advancements, the translation of quantum dots from research to clinical application faces significant challenges. Issues such as toxicity, stability, and scalability in industrial production remain major obstacles. The potential toxicity of quantum dots, particularly to vital organs, has raised concerns about their long-term safety. Researchers are actively exploring strategies to mitigate these risks, including surface modification, coating, and encapsulation techniques, which can enhance biocompatibility and reduce toxicity. Furthermore, improving the stability of quantum dots under physiological conditions is crucial for their effective use in biomedical applications. Advances in surface engineering and the development of novel encapsulation methods have shown promise in addressing these stability concerns. Industrial production of quantum dots also presents challenges, particularly in achieving consistent quality and scalability. Recent innovations in synthesis techniques and manufacturing processes are paving the way for large-scale production, which is essential for their widespread adoption in clinical settings. This article provides an in-depth analysis of the latest research progress in quantum dot applications, including drug delivery, bioimaging, biosensing, photodynamic therapy, and pathogen detection. It also discusses the multiple barriers hindering their clinical use and explores potential solutions to overcome these challenges. The review concludes with a forward-looking perspective on the future directions of quantum dot research, emphasizing the need for further studies on toxicity mitigation, stability enhancement, and scalable production. By addressing these critical issues, quantum dots can realize their full potential as transformative tools in disease diagnosis and treatment, ultimately improving patient outcomes and advancing biomedical science.

Key words quantum dots, disease diagnosis, disease treatment

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0494

CSTR: 12369.14.pibb.20240494