

www.pibb.ac.cn



# 量子点在疾病诊疗中的应用\*

沈吉圣<sup>1,2)</sup> 齐莉莉<sup>2)\*\*</sup> 王进波<sup>2)\*\*</sup> 柯智健<sup>2)</sup> 王齐超<sup>2)</sup> (<sup>1)</sup> 浙江理工大学化学与化工学院,杭州 310018; <sup>2)</sup> 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<sup>[1]</sup>, 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<sup>[2]</sup>;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<sup>[3]</sup>,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<sup>[3]</sup>。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于 1981年在玻璃基质中首次描述<sup>[4]</sup>, 1998年首次报道了其在生物成像应用<sup>[5]</sup>。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<sup>[6]</sup>, 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<sup>[7]</sup>;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<sup>[8]</sup>,并能够靶向特 定细胞,用于生物标记物检测<sup>[9]</sup>。

<sup>\*</sup>国家重点研发计划(2022YFD1300301),宁波市重大科技计划项目(2024Z180)和宁波市公益性科技计划项目(2023S053)资助。 \*\*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:IB-VIA、IB-VIIA、IIB-VIA、III A-VA、IVA-VIA、IVA、VA、IB-IIIA-VIA、 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, PODs)。

## 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<sup>[10]</sup>。Sun等<sup>[11]</sup>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<sub>0.75</sub>Se<sub>0.25</sub> (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<sup>[12]</sup>。

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<sup>[13]</sup>采用第一性原理计算方法,研究了 Mn<sub>x</sub>Zn<sub>1-x</sub>Se体系在不同Mn浓度下的电子和磁性能。 结果表明,ZnSe超晶体掺杂Mn后的带隙能减小,

		Table1	Types of QDs, the	ir examples, properties, and appl	ications	
标准	类型	实例		性质	应用	参考文献
元素组成	I B-VI A		Cu <sub>2</sub> 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		Carbon QDs	良好的生物相容性、高光稳定性	光电二极管、传感器	[20]
	VA	Bla	ck Phosphorus QDs	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 <sub>2</sub> 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	MoS2 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 <sub>2</sub> C QDs		优异的光学特性与导电性	传感器、组织工程	[25-26]
	Perovskite		CsPbI <sub>3</sub> 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	[29]
		II-型	CuInSe <sub>2</sub> /CuInS <sub>2</sub> 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]

表1 QDs的类型、实例、性质及应用

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ABX<sub>3</sub>(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) Mn: ZnSe体系中Zn空位的存在影响磁化强度,且 Mn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醛等易光漂,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<sup>[34]</sup>。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<sup>[35]</sup>, 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<sup>[36]</sup>。

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<sup>[37]</sup>。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, 1000~1700 nm)范围内的 QDs,其散射效应更弱,适合用于 深层组织成像<sup>[38]</sup>;量子产率高提升成像深度。 Wang 等<sup>[39]</sup>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1600 nm飞秒激光激发下,实现1550 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<sup>[40]</sup>使用Ag<sub>2</sub>S NPs作为OCT和生物成像的双功能探针对小鼠眼球进行研究。在固定的眼球中,通过不同超声时间处理的Ag<sub>2</sub>S 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1150 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<sup>[41]</sup>用Zn: Ag<sub>2</sub>Te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<sup>[42]</sup> 制备一种 pH 响应型杂化囊泡(AuNNPs-Ag<sub>2</sub>S vesica), 由 AuNNPs 和 Ag<sub>2</sub>S 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 准放射治疗。该囊泡在酸性环境中可特异性激活, 释放 Ag<sub>2</sub>S 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<sup>[43]</sup>。

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<sup>[44]</sup>基于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 µmol/L和0.26 µmol/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<sup>[45]</sup>利用核 壳型CQDs@AuNPs制备了一种创新的电化学生物 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。

硝酪氨酸(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<sup>[46]</sup>。为了建立一种检测NTS的方法, Benjamin等<sup>[47]</sup>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<sup>[48]</sup>。Li等<sup>[49]</sup>开发了基于SnS<sub>2</sub>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<sup>-11</sup> 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,不仅可以将正常 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<sup>[50]</sup>。Zhang等<sup>[51]</sup>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 极低浓度的新冠病毒核酸。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<sup>[52]</sup>开发了一种 双通道荧光ICA,通过在SiO2表面吸附多层致密 QDs, 制备了新型的具有三层 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<sup>[53]</sup>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<sup>[54]</sup>通过配体交换方法,将巯基化 的DNA(捕获DNA)连接到CdTe/ZnSQDs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。该方法在新冠临床样本 检测中表现良好,检出限为0.000 823 mmol/L,证 实了其在新冠诊断中的潜力。

#### 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<sup>[55]</sup>,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,但由于其生物利用度低、溶解性差和靶 向特异性不足等问题,限制了其在癌症治疗中的应 用<sup>[56]</sup>。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<sup>[57]</sup>制备了负载 DOX 的 pH 响应型 売 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 调亡,有望成为一种有前景的靶向治疗平台。Liu 等<sup>[58]</sup> 制备了负载 DOX 的二硫化钼量子点(MoS<sub>2</sub> QDs)的聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)化 纳米载体 (MoS<sub>2</sub>-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 MoS<sub>2</sub> 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<sup>[59]</sup>研究了共 价偶合的四元 Zn-Ag-In-S (ZAIS) QDs 与新一代 化疗药物非对称双吖啶类化合物(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17d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,其药物输送示意如图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, CODs)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<sup>[62]</sup>。Zhu等<sup>[63]</sup>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的方案, 其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。研究发现, 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 潜力,但其溶解性和生物利用度较低。Wang等<sup>[64]</sup>



 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。

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。

Table2 QDs in drug denvery applications								
药物	रजेन (म)	治疗类		参考				
	头例	型	风东	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 <sub>2</sub> 纳米复合材料药物,包封效率和负载 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]				

#### 表2 QDs在药物输送中的应用 ble2 ODs in drug delivery application

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型疗法<sup>[73]</sup>。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<sup>[75]</sup>。Xu等<sup>[76]</sup> 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<sup>[77]</sup>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Bi<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Br<sub>2</sub>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<sup>[78]</sup>。He等<sup>[79]</sup>研究了由CQDs和 Bi<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Br<sub>2</sub>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Bi<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Br<sub>2</sub>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。

IB-III A-VI A型 QDs 在 PDT 中的应用研究也 有较大进展。Sheng 等<sup>[80]</sup> 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<sup>[81]</sup>。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<sup>[82]</sup>。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<sup>[31]</sup>。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)CuInS<sub>2</sub>/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<sup>[83]</sup>。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<sup>[81]</sup>。

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<sup>2+</sup>离子,进而破坏 细胞内蛋白质和DNA结构<sup>[84]</sup>。QDs还可以增加细 胞内Ca<sup>2+</sup>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<sup>[85]</sup>。

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<sup>2+</sup>,通过破坏K<sup>+</sup>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<sup>[81]</sup>。

QDs可被肾脏代谢,释放出镉、铟等重金属离子,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 nmol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<sup>[86]</sup>。

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,1μmol/L即可导致细胞死亡<sup>[81,87]</sup>。

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 (folliclestimulating hormone, FSH)和LH下调,卵母细胞 数量减少<sup>[88-89]</sup>。因此,在生物医学中的应用,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Cd<sup>2+</sup>从环境介质中逸出,减少Cd<sup>2+</sup> 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",并且能够粘附在CdSe/ZnSQDs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<sup>[90]</sup>。 Zheng等<sup>[91]</sup>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Cd<sup>2+</sup>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和力以及释 放量更大。

将QDs封装在PEG基质中是一种降低QDs毒性的方法,这种包封降低了ROS的产生并阻止细胞摄取<sup>[92]</sup>。与TiO<sub>2</sub>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TiO<sub>2</sub>NPs表面,形成N-GQDs/TiO<sub>2</sub>纳米复合颗粒,可以有效缓解这些问题<sup>[93]</sup>。此外,CdSeQDs的溶解会释放Cd<sup>2+</sup>,进而产生毒性,通过添加ZnS壳层可降低其细胞毒性<sup>[94]</sup>。

#### 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<sup>[95]</sup>。为了提高ODs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的最有效方法是用化学坚 固的无机外壳对QDs进行钝化<sup>[96-97]</sup>。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,以实现对PbS QDs的化学稳定性改 进。Ko等<sup>[99]</sup>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-bGMA)-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 ODs,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<sup>[100]</sup>制备液体封装量子点(liquidencapsulated 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 (solidencapsulated 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<sup>[104]</sup>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

•9•

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<sup>[105]</sup>。例如,Chahal等<sup>[106]</sup>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<sup>[107]</sup>。Peng等<sup>[108]</sup>在研究中发现,作为配位溶剂的氧化三辛基膦(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<sup>[109]</sup>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<sup>[110]</sup>。固相合成方法的进步使多种无镉QDs (InP、CuInS<sub>2</sub>、AgInS<sub>2</sub>、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<sup>[111]</sup>。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<sup>[112]</sup>。

# 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、数据、化学、材料等多学科力量, 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: acs.analchem.4c02418
- [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 Prepr Serv Biol, 2024: 6(7): 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] Badıllı 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 Mndoped 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
- Peng X, Wu Z, Ding Y. Research on CdSe/ZnS quantum dotsdoped 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
- [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* posttreatment 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] Iravani 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 CuInSe<sub>2</sub>/ 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 diseasespecific 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. Ag<sub>2</sub>S 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 Ag<sub>2</sub>Te quantum dots for noninvasive monitoring of traumatic brain injury. Nano Res, 2023, 16(2): 2719-

•11•

2727

- [42] Lü N, Zhang X, Wang S, *et al.* Stimuli-responsive hybrid vesicle for tumor dual-model 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 Tlymphotropic 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. SnS<sub>2</sub> QDs@MXene ohmic junctionbased 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 MoS<sub>2</sub> 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.* Foliate-targeting quantum dots- $\beta$ -cyclodextrin nanocarrier for efficient delivery of unsymmetrical bisacridines to lung and prostate cancer cells. Int J Mol Sci, 2022, **23**(3): 1261
- [61] Filipczak 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/SiO<sub>2</sub> 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 antitumor 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 dotsmediated 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 reactionassisted 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, Aebisher D, Bartusik-Aebisher 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 nanoplatform 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 Bi<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Br<sub>2</sub> nanosheets for selective photocatalytic CO<sub>2</sub> conversion into CO. Chem Eng J, 2019, 360: 473-482
  - [79] He B, Jin H Y, Wang Y W, et al. Carbon quantum dots/Bi<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Br<sub>2</sub> 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 CuInS<sub>2</sub>/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

·12·

- [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 nearinfrared 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 singlecrystalline 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 pHresponsive 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<sup>\*</sup>

SHEN Ji-Sheng<sup>1,2)</sup>, QI Li-Li<sup>2)\*\*</sup>, WANG Jin-Bo<sup>2)\*\*</sup>, KE Zhi-Jian<sup>2)</sup>, WANG Qi-Chao<sup>2)</sup>

(<sup>1)</sup>School of Chemistry and Chemical Engineering, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China;
<sup>2)</sup>School of Biological and Chemical Engineering, NingboTech University, Ningbo 315100, China)

#### **Graphical abstract**



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 and structural configuration. For instance, IB-IIIA-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 realtime, 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 paying 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

<sup>\*</sup> 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).

<sup>\*\*</sup> 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