

功能化量子点在肿瘤活体成像中的应用*

朱小妹¹⁾ 王晓梅²⁾ 翟鹏²⁾ 冯刚²⁾ 林桂淼²⁾
陈强^{1, 2)} 梅树江³⁾ 牛憨笨¹⁾ 许改霞^{1)**}

¹⁾ 深圳大学光电工程学院, 教育部/广东省光电子器件与系统重点实验室, 深圳 518060;

²⁾ 深圳大学医学院, 深圳市生物医学工程重点实验室, 深圳 518060;

³⁾ 深圳市疾病预防控制中心, 传染病防治科, 深圳 518020)

摘要 量子点表面经生物分子或药物分子修饰而具有生物功能. 功能化量子点具有独特的光学性质和生物相容性, 在生物医学光学诊断和治疗领域具有广泛的应用. 本文简要介绍了功能化量子点制备及修饰方法, 综合评述了量子点在肿瘤活体诊断和治疗中的应用, 包括活体淋巴结成像、血管动态成像、肿瘤成像和抗肿瘤药物示踪等, 讨论了功能化量子点在肿瘤活体诊断和治疗中的应用前景以及面临的挑战.

关键词 功能化量子点, 淋巴结成像, 血管成像, 肿瘤成像, 抗肿瘤药物示踪

学科分类号 Q616, O561

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00318

量子点 (quantum dots) 主要是由 II ~ VI 族或 III ~ V 族元素组成的、直径在 1 ~ 100 nm 之间、能光致发光的半导体纳米晶体. 与传统染料相比, 量子点具有激发光谱宽而连续、发射光谱窄而对称、发射波长随粒径大小连续可调、发光强度高、光化学稳定性高和不易光漂白等光学特点^[1]. 量子点最初为解决全球能源危机而发展起来, 主要用于光电器件的研究^[2]. 1998 年, Nie 等^[3]用巯基乙酸修饰 CdSe/ZnS, 并将其与转铁蛋白偶联, 用于标记宫颈癌细胞 (HeLa), 研究表明, 该量子点可以进入 HeLa 细胞内部, 而未做偶联处理的量子点不能进入细胞内, 这是量子点首次被用于生物医学领域研究. 随着量子点修饰方法的发展及生物医学特异性靶点的发现, 量子点已被广泛应用于细胞标记^[4-5]、组织标本染色^[6-7]、多色成像^[8-9]、生物传感^[10-11]、单分子追踪^[12-13]、活体示踪^[14]以及疾病靶向诊断和可视化治疗等研究领域^[15].

近年来, 肿瘤医学研究对小动物成像提出了活体、原位、实时等新的要求, 而量子点表面修饰一些生物分子使其具有生物功能已成为活体小动物动态成像的研究热点. 结合近年来量子点在活体成像领域的研究进展和我们实验室的研究成果, 本文简

要介绍量子点的合成、修饰及功能化方法, 综合评述了近年来量子点在小动物活体诊疗中的应用, 包括量子点在小动物活体淋巴结成像、血管动态成像、肿瘤成像及抗肿瘤药物示踪, 最后讨论了量子点在小动物活体诊断与治疗成像中的应用前景及所面临的挑战.

1 量子点合成及功能化

1982 年, Ekimov 等^[16]提出利用外延生长法制备量子点, 之后研究人员改进并发展了多种量子点合成方法^[17]. 目前, 在生物医学领域应用最广泛的量子点通常采用胶体化学合成法, 该方法包括高温有机金属合成法和水溶液合成法两种. 1993 年, Murray 等^[18]首次报道了高温有机金属合成法, 将有机前驱体溶液注入到高温有机配体溶液, 成功合成

* 国家重点基础研究发展计划(973)(2012CB85802), 国家自然科学基金重点项目(61235012), 广东省自然科学基金(S2011010001223), 广东省科技创新项目(2012KJCX0094)和教育部留学回国人员科研启动基金资助项目.

** 通讯联系人.

Tel: 0755-26538556, E-mail: xugaixia@szu.edu.cn

收稿日期: 2013-07-08, 接受日期: 2013-09-17

了 CdTe、CdSe 和 CdS 量子点，这种方法的缺点是制备的量子点不溶于水，而将量子点转变成水溶性时其量子产率会明显下降。之后，Hines 等^[19]发现将量子点的表面包覆一层比核材料更高能带的壳层 ZnS，可以将量子产额提高至 50%。而水溶液合成法最早由 Spanhel 等^[20]于 1987 年提出，他们以 $(\text{NaPO}_3)_6$ 为稳定剂在低温水溶液中成功制备了 CdS 量子点，之后科研人员改进了稳定剂(如巯基乙酸^[21-22]、巯基乙醇^[23]、巯基丙酸^[24-25]和 L-半胱氨酸^[6, 26]等)，获得了性能更加稳定的水溶性量子点，该方法具有合成过程简单、成本较低等优点。图 1^[27]

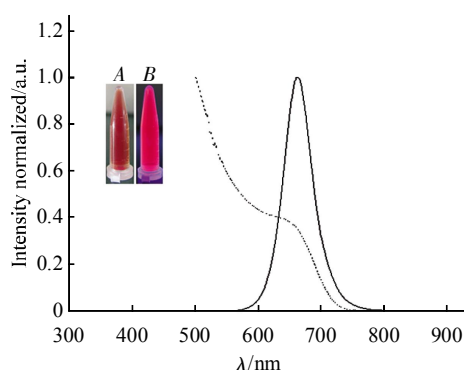


Fig. 1 Absorption and emission spectra of CdTe quantum dots^[27]

图 1 CdTe 量子点的吸收谱和发射谱^[27]

A: 量子点白光下的图片. B: 量子点荧光成像(312 nm 激发). — : 发射谱; -----: 吸收谱.

是我们实验室利用半胱氨酸作为稳定剂在水溶液中合成的水溶性 CdTe 量子点。

上述两种方法合成的量子点应用于生物医学研究中，都存在局限性：高温有机金属合成法获得的量子点不溶于水，而水溶液合成法得到的量子点极易被氧化而发生沉淀和聚集。因此，在将量子点应用于生物医学研究前，需对两种合成方法所获得的量子点进行表面修饰，目前主要的表面修饰方法可以分为三类：a. 核壳法，在能带较窄的核上包覆一层能带更大的壳(如 CdSe/ZnS^[19]、CdSe/ZnSe^[28]、CdTe/CdSe^[29]、CdTe/ZnTe^[30-31]等)，从而提高量子点的稳定性及抗氧化性；b. 取代法，通过巯基试剂与量子点发生络合作用，从而取代量子点表面的有机配体^[32]，使量子点具有水溶性和生物相容性；c. 封装法，使用两亲性嵌段共聚物(一端含有有机片段或链，另一端含有亲水性的片段或基团)包覆有机量子点使其具有水溶性^[33]。此外，为了使量子点具有靶向性，同时减少非特异性聚集，量子点表面通常还会通过静电吸附或共价偶联等方法连接目标蛋白、抗体、肽段和寡核苷酸等靶分子，实现其功能化，如图 2 所示^[34]。

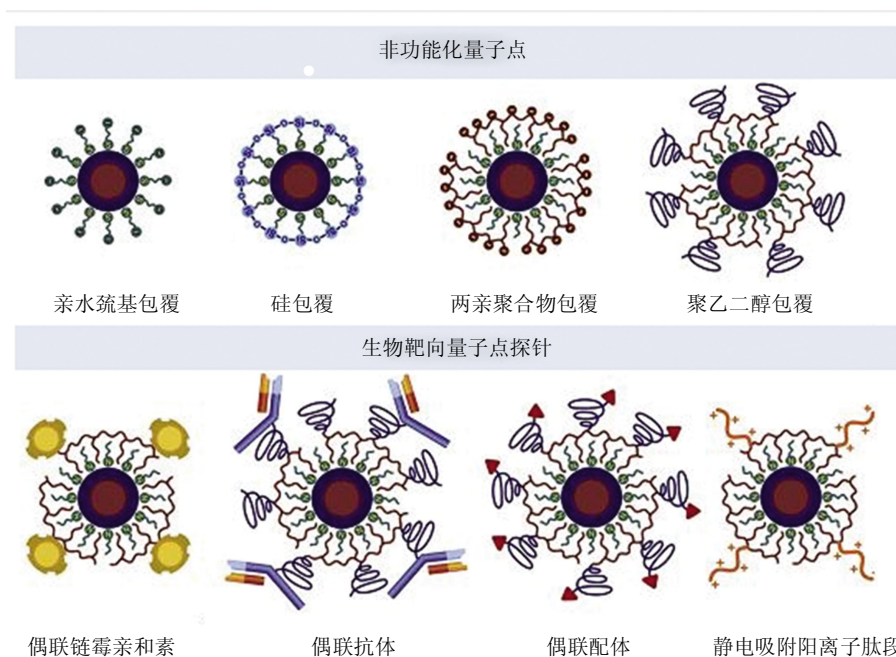


Fig. 2 Surface modification and functionalization of quantum dots^[34]

图 2 量子点表面修饰及功能化^[34]

2 量子点在肿瘤活体诊疗成像中的应用

经修饰和功能化的量子点具有生物相容性和靶向性, 可用于生物医学荧光标记的多种研究: 量子点宽的激发谱和窄的发射谱使其可以用于多种感兴趣分子的研究^[9], 偶联靶分子的量子点可以用于疾病靶向诊断以及生物靶向药物示踪^[35], 良好的光稳定性使其能用于体内长时间观察, 并进行病理切除指导^[36-37]. 而近年来, 光学活体成像技术的迅速发展, 也为活体成像提供了良好的操作平台, 如高灵敏制冷 CCD、简易气体麻醉系统和自动曝光系统等^[38], 这些成像技术与功能化量子点结合, 为生物医学活体成像研究提供了更高分辨率、更快成像速度以及更高灵敏度的动态成像结果. 通过将量子点与研究目标的靶点配体分子偶联, 我们有望揭开小动物活体内部感兴趣分子、药物转运情况以及病灶本身发生发展的“黑匣子”.

2.1 淋巴结活体成像

研究表明, 大部分恶性肿瘤会通过区域淋巴结进行转移, 因此在对这些肿瘤进行手术前, 先要检查肿瘤周围的淋巴结是否已发生肿瘤转移^[39-41]. 目前, 淋巴结活检通常采用放射性核素标记和注射染

料指示剂两种方法^[42]. 放射性核素标记会产生放射性污染, 且其检出率较低. 染料注射法具有价格低廉、操作简单及不产生放射性污染等优点, 但其发射光强度弱、穿透性低, 且抗光漂白性弱, 无法对淋巴结进行长时间观察, 也不能对深组织淋巴结精确定位和成像, 因此对淋巴结的识别度不高. 而量子点作为一种新型标记物, 既具有染料的荧光特点, 又克服了染料的不足, 近年已被成功用于淋巴结的活体成像和定位.

2004年, Kim等^[43]将近红外量子点通过皮下注射到猪和鼠的左爪, 实时观察到在皮下1 cm深度的前哨淋巴结, 整个过程约3~4 min, 说明该量子点可以对较深的淋巴结进行快速准确的定位. Hama等^[44]将发射波长为705 nm和800 nm的两种量子点分别注射到老鼠的上肢和胸部皮下, 通过光谱成像系统可以清晰地看到皮下淋巴管和淋巴结. 同年, 他们^[45]注射五种不同发射波长的量子点到小鼠5个不同的位置, 实现了同时对活体内的5种不同淋巴流和淋巴结的实时成像(图3). Bhang等^[46]发现, 通过静电吸附透明质酸, 可以延长量子点在淋巴管内的停留时间.

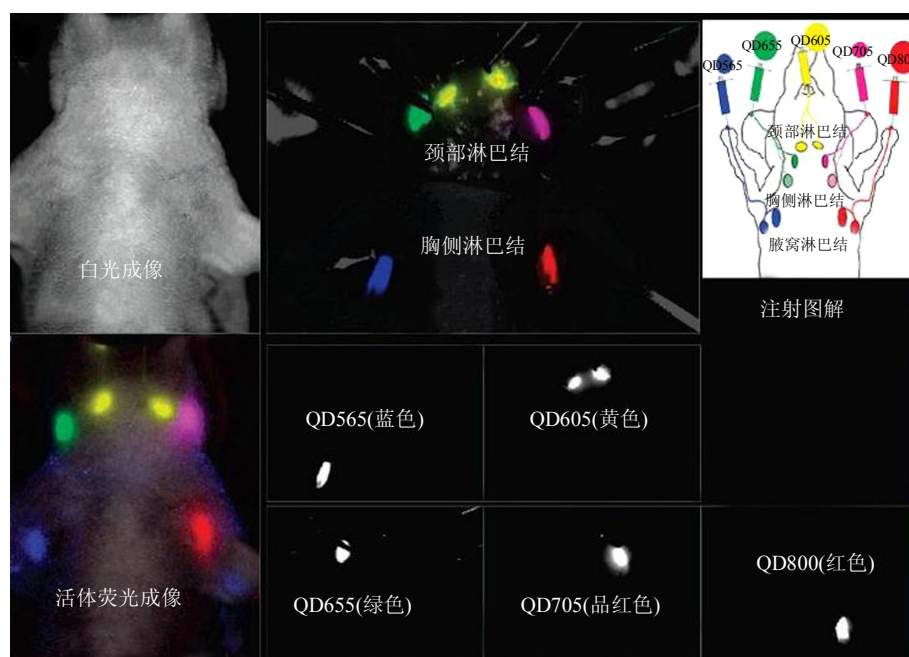


Fig. 3 *In vivo* five-color lymphatic drainage imaging was able to visualize five distinct lymphatic drainages^[45]

图3 活体内标记上5种不同颜色的淋巴流^[45]

量子点能快速、实时和精确地对活体内淋巴结定位和成像, 这为诊断肿瘤的状态提供了方便. 特别是对于肿瘤位置涉及多个淋巴结的情况, 通过活体成像能够找到已经发生转移的前哨淋巴结, 再经过对前哨淋巴结的病理检查, 可以避免淋巴结盲目切除, 这对于研究肿瘤转移路径及淋巴手术切除具有重要的指导意义.

2.2 血管动态成像

新生血管在肿瘤的发展过程中起重要作用, 当肿瘤长到 1~2 mm 时, 需要新生肿瘤血管为其进一步生长提供营养并带走代谢物^[47]. 因此, 研究肿瘤血管对于肿瘤早期诊断及治疗都具有重要意义.

2002 年, Akerman 等^[44]首次将功能化量子点用于活体内靶向肿瘤血管成像, 他们将量子点偶联 F3 肽段注射到移植了人乳腺癌高转移细胞株 (MDA-MB-435) 的小鼠中, 实现了对肿瘤血管靶向成像. Cai 等^[48]将聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 包覆的量子点与精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸 (arginine-glycine-aspartic, RGD) 肽段偶联用于活体小鼠的肿瘤血管成像, 量子点尾静脉注射约 20 min 后, 可以在肿瘤处观察到荧光信号, 接下来几小时肿瘤处的荧光信号逐渐增强, 在注射后 6 h, 发现肿瘤处量子点的荧光信号达到最强, 肿瘤血管清晰可见. 之后, Smith 等^[49]将偶联 RGD 的量子点尾静脉注射到耳部移植了人卵巢癌 (SKOV-3) 的小鼠中, 用活体显微技术观察到偶联 RGD 的量子点成团地与肿瘤血管上的整合素结合, 并且在不同肿瘤类型中, RGD 偶联量子点与肿瘤血管上的整合素结合形式相同, 但量子点从血管中的溢出情况不一样^[50]. Mulder 等^[51]通过尾静脉注射偶联 RGD 的顺磁性量子点到黑色素瘤肿瘤裸鼠模型中, 利用磁共振成像技术和分子成像技术对肿瘤血管进行了多模式复合成像. 2012 年, 我们实验室^[27]通过在小鼠背部构建皮脊翼光学视窗, 然后将偶联葡聚糖 70000 的 CdTe 量子点通过尾静脉注射裸鼠体内, 在荧光显微镜下成功对裸鼠血管内量子点运动情况进行成像 (图 4), 量子点从 1 位置运动到 2 位置大约是 20 s.

因此, 功能化量子点可以对肿瘤局部血管形态和功能进行动态成像, 这对于长时间观察血管内感兴趣分子之间或药物与分子之间的相互作用提供了可能.

2.3 活体肿瘤成像

体内肿瘤成像是肿瘤研究中的挑战和热点, 特别是早期肿瘤诊断对于提高肿瘤患者的疗效和生存

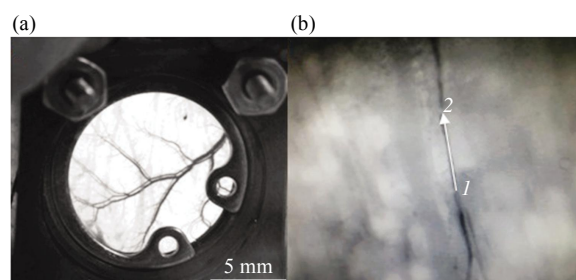


Fig. 4 Model of transparent dorsal skin fold window chamber and the motion of QDS in the vessel^[27]

图 4 透明背脊皮翼视窗模型及量子点在视窗血管中的运动^[27]

(a) 体视显微镜下透明皮脊翼视窗图. (b) 倒置荧光显微镜下量子点在血管中的运动 (标尺为 200 μm).

率有很重要的意义. 近年, 肿瘤成像技术有很大发展, 例如计算机断层扫描技术、磁共振成像技术、正电子发射断层扫描技术、单光子发射型 CT 成像技术及超声扫描成像^[52], 但是这些成像技术对于肿瘤的早期诊断敏感度及分辨率还无法达到早期诊断的要求, 而功能化量子点与活体光学成像技术的发展, 为肿瘤的早期诊断带来了希望.

2004 年, Gao 等^[33]将 PEG 包覆的量子点偶联前列腺特异膜蛋白抗体 (PSMA Ab), 尾静脉注射到移植了前列腺肿瘤的裸鼠中, 使用光谱成像技术和混合像元分解算法获得了肿瘤在体内的荧光图像, 说明该功能化量子点可以对肿瘤部位进行清晰划界. Tada 等^[53]用量子点与曲妥珠单抗 (trastuzumab, 人表皮生长因子 (HER-2) 单克隆抗体) 偶联, 将其从尾静脉注射到在皮脊翼视窗模型中移植了乳腺癌细胞 (KPL-4) 的雌性小鼠中, 应用活体光学显微技术, 对单个量子点从血管运输到肿瘤细胞核的动态过程进行了观察和记录, 这是首次观察到单个功能化量子点从血管到体内肿瘤细胞全过程的研究. Cao 等^[54]将近红外量子点与细胞膜穿透性多肽 (membrane-penetrating polypeptide) 偶联标记昆明小鼠上皮鳞状癌细胞, 当小鼠体内癌细胞数为 1×10^4 个时, 即可检出其荧光信号 (图 5), 说明量子点与光学成像技术结合检测肿瘤敏感度比传统的肿瘤检测技术高 100 倍左右, 这对于肿瘤早期检测具有重要的意义.

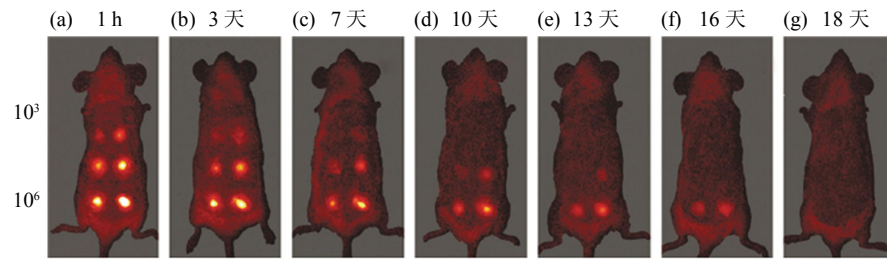


Fig. 5 Sensitivity test of the dorsum subcutaneous and muscle imaging of U14/QD800 cells^[54]

图 5 对背部皮下和肌肉注射转染了 QD800 的 U14 细胞成像的灵敏度测试^[54]

转染了 QD800 的 U14 细胞以 1×10^3 、 1×10^4 、 1×10^5 及 1×10^6 的细胞量分别注射到小鼠未去毛的左边皮下及去毛的右边肌肉, 注射后不同时间点对其成像。(a)第 1 个小时; (b)第 3 天; (c)第 7 天; (d)第 10 天; (e)第 13 天; (f)第 16 天; (g)第 18 天。

2.4 肿瘤治疗实时成像

量子点有大的表面积比, 这使得量子点表面可以连接治疗药物和靶向物质对疾病进行治疗和观察, 近年来, 这种模式的量子点已用于体外肿瘤治疗及药物示踪的研究。

2003 年, Samia 等^[55]对量子点偶联光敏剂酞菁治疗肿瘤的机理进行研究, 发现量子点与光敏剂之间通过共振能量转移, 再将能量传递给附近的氧分子, 使氧分子形成 1O_2 , 从而引起细胞毒性清除肿

瘤。Chu 等^[56]将近红外 CdTe/SiO₂ 量子点用于黑色素瘤的光热治疗, 在肿瘤处注射 CdTe/SiO₂, 并经激光辐射作用一个月后, 黑色素瘤生长相对对照组具有明显的抑制作用。Xu 等^[15]报道将量子点 - 单链抗体片段 - 葡聚糖调节蛋白 78 抗体(QD-scFV-GRP78Ab)注射到小鼠皮下乳腺肿瘤内, 通过对肿瘤处进行荧光成像, 可以对肿瘤治疗过程进行实时动态观察(图 6), 这是首次将量子点与肿瘤治疗物偶联用于检测体内肿瘤在治疗中的动态变化。

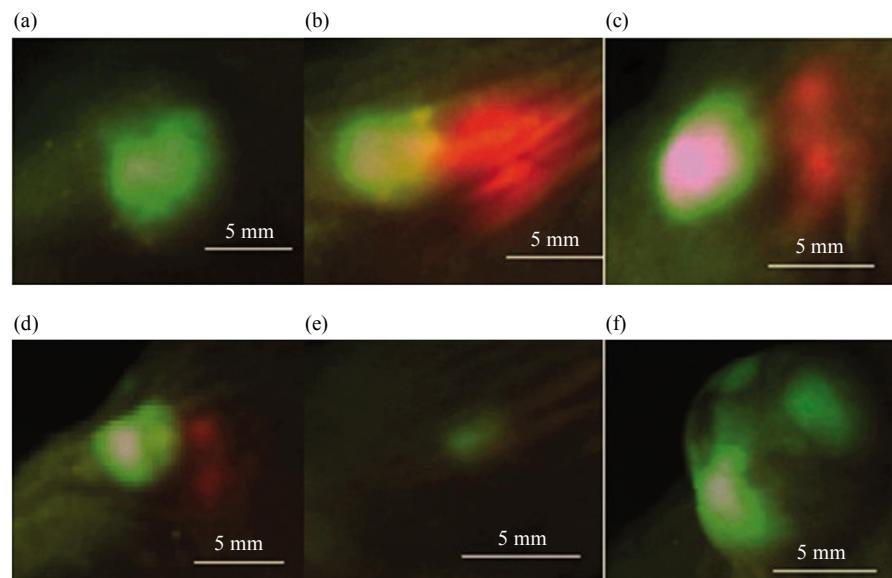


Fig. 6 Imaging for Qdot-GRP78 antibody-conjugates inhibits breast cancer growth^[15]

图 6 偶联抗体的 Qdot-GRP78 抑制乳腺癌生长成像^[15]

(a)连接 GRP78 scFV 抗体的量子点注射前的肿瘤荧光成像图片。(b)连接 GRP78 scFV 抗体的量子点注射 2 天后荧光成像(量子点荧光信号为红色, 肿瘤荧光信号为绿色)。(c)连接 GRP78 scFV 抗体的量子点注射 5 天后荧光成像。(d)连接 GRP78 scFV 抗体的量子点注射 2 周后荧光成像。(e)连接 GRP78 scFV 抗体的量子点注射 5 周后荧光成像。(f)注射未连接 GRP78 scFV 抗体的量子点 5 周后荧光成像。

对肿瘤治疗的实时监测,有利于我们从细胞甚至分子层面理解药物的作用效果和分子机制,从而加快抗肿瘤新药的开发,为发展肿瘤治疗药物提供新的思路.

3 结 论

由于具有独特的光学性能,功能化量子点已经在肿瘤活体诊断和治疗成像研究中发挥了一定的作用,并且随着量子点合成修饰技术和现代光学成像技术的完善,功能化量子点在未来生物医学基础研究中具有巨大的应用前景.

然而,我们也须意识到,功能化量子点在活体应用过程中也面临许多挑战:首先,是量子点的毒性,量子点的毒性主要来源于其成分中的重金属元素,当这些重金属离子从量子点的化合物中分离变成自由离子时,可能造成一系列的生物毒性^[57].量子点注射到体内还需考虑量子点在体内的蓄积时间,只有当量子点的尺寸小于 5.5 nm 时,量子点才可以迅速通过肾脏经尿液排出体外^[58],而大尺寸的量子点将会在体内保留很长一段时间,在这样复杂的生物体环境下,量子点很可能被氧化,从而引起毒性.因此,改善量子点的合成和修饰是量子点在体内应用的先决条件.其次,需寻找对研究对象的靶向特异性强的配体,尽量减少量子点注射到体内后的非特异性吸收,从而提高量子点能对体内目标的特异性.最后,提高成像设备的荧光收集效率,获得更加真实、清晰的活体内信息.

参 考 文 献

- [1] 李常艳,李倩,刘海涛,等.量子点荧光标记技术的研究热点及面临的挑战.生物化学与生物物理进展,2010,37(1):103-110
Li C Y, Li Q, Liu H T, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2010, 37(1): 103-110
- [2] Sharpless W M. Evaluation of a specially designed GaAs schottky-barrier photodiode using 6328-A radiation modulated at 4 GHz. Applied Optics, 1970, 9(2): 489-494
- [3] Chan W C, Nie S M. Quantum dot bioconjugates for ultrasensitive nonisotopic detection. Science, 1998, 281(5385): 2016-2018
- [4] Bruchez J M, Moronne M, Gin P, *et al.* Semiconductor nanocrystals as fluorescent biological labels. Science, 1998, 281(5385): 2013-2016
- [5] Wu X, Liu H, Liu J, *et al.* Immunofluorescent labeling of cancer marker Her2 and other cellular targets with semiconductor quantum dots. Nature Biotechnology, 2003, 21(1): 41-46
- [6] 陈启凡,王文星,葛颖新,等.水热法合成 CdTe 量子点及其与蛋白质连接作为生物荧光探针的研究.分析实验室,2007,3(26): 1-5
Chen Q F, Wang W X, Ge Y X, *et al.* Chin J Anal Lab, 2007, 3(26): 1-5
- [7] Lidke D S, Nagy P, Heintzmann R, *et al.* Quantum dot ligands provide new insights into erbB/HER receptor-mediated signal transduction. Nat Biotech, 2004, 22(2): 198-203
- [8] Fountaine T J, Wincovitch S M, Geho D H, *et al.* Multispectral imaging of clinically relevant cellular targets in tonsil and lymphoid tissue using semiconductor quantum dots. Modern Pathology, 2006, 19(9): 1181-1191
- [9] Jaiswal J K, Mattoussi H, Mauro J M, *et al.* Long-term multiple color imaging of live cells using quantum dot bioconjugates. Nat Biotech, 2003, 21(1): 47-51
- [10] Cai H, Wang Y Q, He P G, *et al.* Electrochemical detection of DNA hybridization base on silver-enhanced gold nanoparticle label. Analytica Chimica Acta, 2002, 469(2): 165-172
- [11] Ghazani A A, Lee J A, Klostranec J, *et al.* High throughput quantification of protein expression of cancer antigens in tissue microarray using quantum dot nanocrystals. Nano Lett, 2006, 6(12): 2881-2886
- [12] Dahan M, Levi S, Luccardini C, *et al.* Diffusion dynamics of glycine receptors revealed by single-quantum dot tracking. Science, 2003, 302(5644): 442-445
- [13] Lieleg O, López-García M, Semmrich C, *et al.* Specific integrin labeling in living cells using functionalized nanocrystals. Small, 2007, 3(9): 1560-1565
- [14] Akerman M E, Chan W C, Laakkonen P, *et al.* Nanocrystal targeting *in vivo*. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 20(99): 12617-12621
- [15] Xu W, Liu L, Brown N J, *et al.* Quantum dot-conjugated Anti-GRP78 scFv inhibits cancer growth in mice. Molecules, 2012, 17(1): 796-780
- [16] Ekimov A I, Efros A L, Onushchenko A A. Quantum size effect in the optical-spectra of semiconductor micro-crystals. Solid State Communications, 1982, 56(11): 775-778
- [17] 李世国,王新中,范金平,等.半导体量子点及其应用概述.科技视界,2011,353(29): 49-50
Li S G, Wang X Z, Fan J P *et al.* Science & Technology Visio, 2011, 353(29): 49-50
- [18] Murray C B, Norris D J, Bawendi M G. Synthesis and characterization of nearly monodisperse CdE (E = S, Se, Te) semiconductor nanocrystallites. American Chemical Society, 1993, 115(19): 8706-8751
- [19] Hines M A, Philippe G S. Synthesis and characterization of strongly luminescing ZnS-capped CdSe nanocrystals. Phys Chem, 1996, 100(2): 468-471
- [20] Spanhel L, Haase M, Weller H, *et al.* Photochemistry of colloidal semiconductors 20 surface modification and stability of strong luminescing Cd particles. American Chemical Society, 1987, 19(109): 5649-5655
- [21] Gao M, Kirstein S, Molwald H. Strongly photoluminescent CdTe nanocrystals by proper surface modification. J Phys Chem B, 1998, 43(102): 8360-8363

- [22] Stephen J B, Serena A C, Tatsiana Y R, *et al.* Optimisation of the synthesis and modification of CdTe quantum dots for enhanced live cell imaging. *J Mater Chem*, 2006, **16**(28): 2896–2902
- [23] 林章碧, 苏星光, 张皓, 等. 用水溶液中合成的量子点作为生物荧光标记物的研究. *高等学校化学学报*, 2003, **24**(2): 216–220
Lin Z B, Su X G, Zhang H, *et al.* *Chem J Chin Univ*, 2003, **24**(2): 216–220
- [24] Li Z H, Wang K M, Tan W H, *et al.* Immunofluorescent labeling of cancer cells with quantum dots synthesized in aqueous solution. *Anal Biochem*, 2006, **354**(2): 169–174
- [25] Wang Y L, Liu S Y, Li Y Z. An alternative aqueous synthetic route to preparing CdTe quantum dots with tunable photoluminescence. *Chin Chem Lett*, 2012, **23**(3): 359–362.
- [26] Chatterjee A, Priyam A, Das S K, *et al.* Size tunable synthesis of cysteine-capped CdS nanoparticles by gamma-irradiation. *J Colloid Interface Sci*, 2006, **294**(2): 334–342
- [27] 翟鹏, 许改霞, 朱小妹, 等. 靶向量子点的合成及其在活体成像研究中的应用. *中国激光*, 2013, **40**(1): 0104003(1)–(6)
Zhai P, Xu G X, Zhu X M, *et al.* *Chin J Las*, 2013, **40**(1): 0104003(1)–(6)
- [28] Danek M, Jensen K F, Murry C B, *et al.* Synthesis of luminescent thin-film CdSe/ZnSe quantum dot composites using CdSe quantum dots passivated with an overlayer of ZnSe. *Chem Mater*, 1996, **8**(1): 173–180
- [29] 张文豪, 于俊生. 水溶性的高荧光 CdTe/CdSe II 型核壳量子点的合成与表征. *无机化学学报*, 2010, **5**(26): 775–780
Zhang W H, Yu J S. *Chin J Inorg Chem*, 2010, **5**(26): 775–780
- [30] 刘夏, 陈丹妮, 屈军乐, 等. 生物相容性量子点的表征及其在细胞标记中的应用. *光谱学与光谱分析*, 2010, **5**(30): 1290–1294
Liu X, Chen D N, Qu J L, *et al.* *Spectroscopy and Spectral Analysis*, 2010, **5**(30): 1290–1294
- [31] 徐昕, 孔毅飞, 贺蓉, 等. 谷胱甘肽稳定水溶性 CdTe/ZnTe 量子点的制备与表征. *化学学报*, 2011, **8**(69): 931–936
Xu X, Kong Y F, He R, *et al.* *Acta Chemical Sinica*, 2011, **8**(69): 931–936
- [32] Aldana J, Wang Y A, Peng X. Photochemical instability of CdSe nanocrystals coated by hydrophilic thiols. *Am Chem Soc*, 2001, **36**(123): 8844–8850
- [33] Gao X H, Cui Y, Levenson R M, *et al.* *In vivo* cancer targeting and imaging with semiconductor quantum dots. *Nat Biotech*, 2004, **22**(8): 969–976
- [34] Smith A M, Duan H, Mohs A M, *et al.* Bioconjugated quantum dots for *in vivo* molecular and cellular imaging. *Adv Drug Deli*, 2008, **60**(11): 1226–1240
- [35] Manabe N, Hoshino A, Liang Y Q, *et al.* Quantum dot as a drug tracer *in vivo*. *IEEE T Nanobio Science*, 2006, **5**(4): 263–267
- [36] Yong K T, Roy I, Ding H, *et al.* Biocompatible near-infrared quantum dots as ultrasensitive probes for long-term *in vivo* imaging applications. *Nano Micro*, 2009, **5**(17): 1997–2004
- [37] Chen H, Cui S, Tu Z, *et al.* Characterization of CdHgTe/CdS QDs for near infrared fluorescence imaging of spinal column in a mouse model. *Photochemistry and Photobiology*, 2011, **87**(1): 72–81
- [38] 李珂, 赵光. 小动物活体成像技术的应用进展. *实用医疗杂志*, 2012, **29**(1): 81–82
Li K, Zhao G. *Prac J Med & Pharm*, 2012, **29**(1): 81–82
- [39] Dowlatshahi K, Fan M, Snider H C, *et al.* Lymph node micrometastases from breast carcinoma: reviewing the dilemma. *Cancer*, 1997, **80**(7): 1188–1197
- [40] Negishi H, Takeda M, Fujimoto T, *et al.* Lymphatic mapping and sentinel node identification as related to the primary sites of lymph node metastasis in early stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2004, **94**(1): 161–166
- [41] Haas C J, Wagner T, Wawroschek F, *et al.* Combined application of RT-PCR and immunohistochemistry on paraffin embedded sentinel lymph nodes of prostate cancer patients. *Pathol Res Pract*, 2005, **200**(11–12): 763–770
- [42] 黄剑飞, 朱惠君, 王志伟. 前哨淋巴结的检测方法和临床意义. *交通医学*, 2007, **21**(3): 249–251
Huang J F, Zhu J H, Wang Z W. *Med J Communications*, 2007, **21**(3): 249–251
- [43] Kim S, Lim Y T, Soltesz E G, *et al.* Near-infrared fluorescent type II quantum dots for sentinel lymph node mapping. *Nat Biotech*, 2004, **22**(1): 93–97
- [44] Hama Y, Koyama Y, Urano Y, *et al.* Simultaneous two-color spectral fluorescence lymphangiography with near infrared quantum dots to map two lymphatic flows from the breast and the upper extremity. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, **103**(1): 23–28
- [45] Kobayashi H, Hama Y, Koyama Y, *et al.* Simultaneous multicolor imaging of five different lymphatic basins using quantum dots. *Nano Lett*, 2007, **6**(7): 1711–1716
- [46] Bhang S H, Won N, Lee T J, *et al.* Hyaluronic acid-quantum dot conjugates for *in vivo* lymphatic vessel imaging. *Amer Chem Soc*, 2009, **6**(3): 1389–1398
- [47] Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *New Eng J Med*, 1971, **285**(251): 1182–1186
- [48] Cai W B, Shin D W, Chen K, *et al.* Peptide-labeled near-infrared quantum dots for imaging tumor vasculature in living subjects. *Nano Lett*, 2006, **6**(4): 669–676
- [49] Smith B R, Cheng Z, De A, *et al.* Real-time intravital imaging of RGD-quantum dot binding to luminal endothelium in mouse tumor neovasculature. *Amer Chem Soc*, 2008, **8**(9): 2600–2606
- [50] Smith B R, Cheng Z, De A, *et al.* Dynamic visualization of RGD-quantum dot binding to tumor neovasculature and extravasation in multiple living mouse models using intravital microscopy. *Small*, 2010, **6**(20): 2222–2229
- [51] Mulder W J, Castermans K, Beijnum J R, *et al.* Molecular imaging of tumor angiogenesis using $\alpha v \beta 3$ -integrin targeted multimodal quantum dots. *Angiogenesis*, 2009, **12**(1): 17–24
- [52] Santra S, Dutta D. Quantum dots for cancer imaging. *Fundamental Biomedical Technology*, 2008, **102**(5): 463–485
- [53] Tada H, Higuchi H, Wanatabe T M, *et al.* *In vivo* real-time tracking of single quantum dots conjugated with monoclonal anti-HER2 antibody in tumors of mice. *Cancer Res*, 2007, **67**(3): 1138–1144
- [54] Cao Y, Yang K, Li Z, *et al.* Near-infrared quantum-dot-based

- non-invasive *in vivo* imaging of squamous cell carcinoma U14. *Nanotechnology*, 2010, **21**(47): 475104–475111
- [55] Samia A C S, Chen X B, Burda C. Semiconductor quantum dots for photodynamic therapy. *Am Chem Soc*, 2003, **125** (51): 15736–15737
- [56] Chu M, Pan X, Zhang D, *et al.* The therapeutic efficacy of CdTe and CdSe quantum dots for photothermal cancer therapy. *Biomaterials*, 2012, **33**(29): 7071–7083
- [57] Derfus A M, Chan W C, Bhatia S N. Probing the cytotoxicity of semiconductor quantum dots. *Nano Letters*, 2004, **4**(1): 11–18
- [58] Choi H S, Liu W, Misra P, *et al.* Renal clearance of quantum dots. *Nat Biotech*, 2007, **10**(25): 1165–1170

Applications of Functionalized Quantum Dots in Tumor *in vivo* Imaging*

ZHU Xiao-Mei¹, WANG Xiao-Mei², ZHAI Peng², FENG Gang², LIN Gui-Miao²,
CHEN Qiang^{1,2}, MEI Shu-Jiang³, NIU Han-Ben¹, XU Gai-Xia¹**

¹Key Laboratory of Optoelectronic Devices and System of The Ministry of Education/Guangdong Province,
College of Optoelectronic Engineering Shenzhen University, Shenzhen 518060, China;

²Key Laboratory of Biomedical Engineering of Shenzhen, School of Medicine, Shenzhen University, Shenzhen 518060, China;

³Shenzhen Center for Disease Prevent and Control, Shenzhen 518020, China)

Abstract The quantum dots (QDs) will have biological function by surface modification with biomolecules or drug molecules. The functionalized QDs have been widely applied in biomedical optical diagnosis and therapy for their unique optical propriety and biocompatibility. This paper introduced the synthesis and modification methods of functionalized QDs, and summarized their applications for tumor *in vivo* diagnosis and therapy, including *in vivo* lymph node imaging, blood vessel dynamic imaging, tumor imaging and anti-tumor drug tracking, *et al.* Finally, we also discussed the perspective and the challenge of the functionalized QDs utilization for the tumor *in vivo* diagnosis and therapy.

Key words functionalized quantum dots, lymph node imaging, blood vessel imaging, cancer imaging, anti-tumor drug tracking

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00318

* This work was supported by grants from The National Basic Research Program of China (2012CB85802), The National Natural Science Foundation of China (61235012), The Natural Science Foundation of Guangdong Province (S2011010001223), The Technological and Scientific Innovation Project of Guangdong Educational Commission(2012KJCX0094) and The Scientific Research Starting Foundation for Returned Overseas Chinese Scholars.

**Corresponding author.

Tel: 86-755-26538556, E-mail: xugaixia@szu.edu.cn

Received: July 8, 2013 Accepted: September 17, 2013