叶酸偶联荧光量子点脂质体纳米探针的合成*

胡 珺[1,2]，杨 畅[1,2]，陈思颖[1,3]，赵 青[1]，王永林[1,3]**
（1. 贵州医科大学 药学院，贵州 贵阳 550004；2. 贵州医科大学 贵州省药物制剂重点实验室，贵州 贵阳 550004；3. 贵州医科大学 民族药与中药开发应用教育部工程研究中心，贵州 贵阳 550004）

[摘 要] **目的**：制备荧光量子点和叶酸偶联荧光量子点脂质体纳米探针，初步确证探针的性质，为相关肿瘤的早期荧光诊断奠定基础。**方法**：采用水相合成法合成 3-巯基丙酸修饰的水溶性 CdTe 量子点，将脂质材料与叶酸分子连接，通过薄膜水化法制备得到叶酸偶联的荧光量子点脂质体纳米探针，利用紫外可见吸收光谱（UV-vis）、红外光谱（IR）、分子荧光光谱法（MFS）、核磁共振（NMR）等方法确证荧光量子点、叶酸偶联脂质材料、叶酸偶联荧光量子点脂质体纳米探针性质；于 -4 ℃冰箱内贮存 6 个月，观察叶酸偶联荧光量子点脂质体纳米探针的稳定性。**结果**：荧光量子点的荧光性质可随着反应时间的变化而变化，红外光谱、紫外可见吸收光谱、核磁共振氢谱证实叶酸偶联脂质材料合成成功；合成得到的叶酸偶联荧光量子点脂质体纳米探针平均粒径为 462.9 nm，zeta 电位为 -0.072 2 mV，在 520 nm 处有最大荧光发射峰；放置 6 个月后，荧光性质未见明显变化。**结论**：叶酸偶联脂质体成功将 CdTe 量子点包裹，制备得到荧光强度高、性质稳定的纳米探针。

[关键词] 叶酸；偶联；荧光量子点；脂质体；纳米探针
[中图分类号] R944.9 [文献标识码] A [文章编号] 1000-2707(2017)01-0045-07
DOI：10.19367/j.cnki.1000-2707.2017.01.010

Synthesis of Folate-conjugated Quantum Dots Liposome Nanoprobes

HU Jun[1,2], YANG Chang[1,2], CHEN Siying[1,3], ZHAO Qing[1], WANG Yonglin[1,3]
(*1. School of Pharmacy, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; 2. Guizhou Provincial Key Laboratory of Pharmaceutics, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; 3. Engineering Research Center for the Development and Application of Ethnic Medicine and TCM (Ministry of Education), Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China*)

[**Abstract**] **Objective**: To prepare fluorescence quantum dots and folate-conjugated quantum dots liposome nanoprobes for the molecular fluorescence diagnosis of early tumors, and to characterize their properties preliminarily. **Methods**: Water-soluble CdTe quantum dots modified with 3-mercaptopropionic acid was synthesized in water. Lipid material was linked with folic acid, and folate-conjugated fluorescent quantum dots liposome nanoprobes were prepared by thin membrane hydration method. UV-vis spectra, IR spectra, MFS and NMR detection methods were used to characterize the quantum dots, folate-conjugated lipid materials, and folate-conjugated quantum dots liposomes nanoprobe. The stability of folate-conjugated quantum dots liposomes nanoprobe was observed after stored in -4 ℃ for 6 months. **Results**: The Fluorescence properties of QDs changed with the reaction time. The success of synthesis of folate-conjugated liposomes was proved by UV-vis spectra, IR spectra, MFS and NMR detection methods. The average diameter of folate-conjugated quantum dots liposome nanoprobes was 462.9 nm, and zeta potential was -0.072 2. The maximum fluorescence emission peak was located at

*[基金项目]贵州省科学技术基金项目[黔科合 J 字（2014）2019 号]；贵州医科大学博士启动基金（院基金合同字第 014 号）；贵州省卫生计生委科学技术基金项目（gzwjkj2015 - 1 - 027）；贵州省科技厅 - 贵州医科大学科学技术联合基金项目[黔科合 LH 字（2016）7364 号]；贵州省教育厅现代药物研究开发协同创新中心[黔教合协同创新字（2013）04 号]
**通信作者 E-mail：gywyl@gmc.edu.cn
网络出版时间：2017 - 01 - 17 网络出版地址：http://www.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20170117.2241.024.html

520 nm, and the fluorescence did not change after 6 month storage. **Conclusion**: Quantum dots were successfully entrapped in the folate-conjugated liposomes, and nanoprobes with strong and stable fluorescent have been successfully prepared.

[**Key words**] folic acid; conjugation; fluorescence quantum dots; liposomes; nanoprobes

近年来,荧光纳米探针在肿瘤诊断方面的应用越来越广泛。荧光量子点(quantum dots, QDs)是由 IIB-IVA 元素(如 CdSe,CdTe, ZnSe 等)或 IIIA-VA 元素(如 InAs, InP 等)组成的一类直径在 1 ~ 100 nm 之间的半导体纳米颗粒,是一种新型的生物荧光标记物,具有尺寸效应及优异的荧光性质,可用于跟踪生物细胞的结构和活动、追踪药物在体内的活动或是研究患者体内细胞和组织结构,可用于探测体内肿瘤部位、大小及生长情况[1-3]。但在研究中发现,QDs 在活体体内标记中易释放重金属粒子,造成组织损伤,采用无毒性的脂质体将 QDs 包裹可以降低 QDs 毒性[4-5]。作为一种新型的药物载体,脂质体具有制备工艺相对简单,可以同时包裹脂溶性药物和水溶性药物,具有一定的靶向性和生物相容性,更重要的是脂质体可以降低药物的毒性并提高药物的稳定性;同时在进入体内后,由于脂质体膜的保护,药物可以免受机体酶系统和免疫系统的降解。因此利用脂质体将 QDs 包裹合成 QDs 脂质体纳米探针,可对活细胞及肿瘤细胞进行荧光标记、示踪及诊断影像[6]。此外,在脂质体表面偶联叶酸分子,可利用叶酸与叶酸受体之间的特异性结合力实现对肿瘤细胞的定位诊断[7]。叶酸受体是一种糖基化磷脂酰肌醇连接的膜糖蛋白,在正常组织中的表达高度保守,只在肺、肾、脉络膜、胎盘中有低到中等水平表达,而在大部分恶性肿瘤中呈高表达,有时可比正常组织高出 100 ~ 300 倍[8]。因此将荧光性质优异的 QDs 溶液经叶酸分子表面修饰的脂质体包裹后,得到叶酸偶联的 QDs 脂质体纳米探针,可降低 QDs 纳米探针的毒性,提高其生物相容性和靶向性。本研究共分 3 个部分,分别是 QDs 溶液的制备及表征、叶酸偶联脂质材料的合成及确证、叶酸偶联 QDs 脂质体的制备及相关性能的初步表征,以期为其在肿瘤荧光诊断的进一步应用提供可靠的实验依据。

1　材料与方法

1.1　材料

叶酸(folic acid,批号 C1425043, 阿拉丁公司),N,N′-二环己基碳二亚胺(DCC, 阿拉丁公司),二硬脂酰磷脂酰乙醇胺 - 聚乙二醇 - 氨基(DSPE-PEG-NH_2,批号 145 - 12,Laysan Bio Inc 公司),二棕榈酰磷脂酰胆碱 (DPPC,批号 T0343, Laysan Bio Inc 公司);胆固醇(批号 F1416039,阿拉丁公司),甲氧基 - 聚乙二醇 - 磷脂酰乙醇胺(mPEG-DSPE,批号 136 - 79,Laysan Bio In 公司),氯化钠[批号 20150508,重庆江川化工(集团)有限公司],氯化镉($CdCl_2 \cdot 2.5H_2O$,批号 20150307, AR 级,国药集团化学试剂有限公司),碲粉(Te,批号 20151022,国药集团化学试剂有限公司),3-巯基丙酸(批号 160302250,天津市科密欧化学试剂开发中心),硼氢化钠($NaBH_4$,批号 20150411,国药集团化学试剂有限公司),QDs(自制),叶酸偶联脂质材料(自制),异丙醇(批号 1410101,天津市富宇精细化工有限公司),微孔滤膜(0.22 μm,贵阳东新化工公司);二甲基亚砜、吡啶、甲醇及氯仿均为色谱级均购于科密欧公司,透析夹及磁力搅拌子购于科密欧公司,实验用水为电阻率大于 18 MΩ · cm 的超纯水。

1.2　仪器

IKA C-MAG MS 4 型磁力搅拌器(德国 IKA),美国戴安 UltiMate3000 双三元高效液相色谱仪,UV-240l 紫外 - 可见分光光度仪(日本岛津公司),T27.1262 型傅里叶变换红外分光光度计(日本岛津),EL204 电子天平(梅特勒 - 托利多仪器上海有限公司),FDU-1100 型冷冻干燥机(日本东京理化公司),DZF6021 型真空减压干燥机(贵州海博伦仪器设备有限公司),N-1100D-WD 型旋转蒸发仪(日本东京理化 - 南京惠恒科学仪器有限公司),Cary Eclipse 荧光分光光度计(美国安捷伦科技公司), UV-240l 型紫外可见分光光度计(日本岛津公司),AAnalyst800 原子分光光度计(美国 P-E 科技公司),AE240 电子天平(梅特勒 - 托利多仪器上海有限公司),实验室专用超纯水机(SC082767,四川沃特尔水处理设备有限公司)。

1.3　CdTe 量子点的合成及表征

1.3.1　CdTe 量子点合成　合成步骤如下:

$$4NaBH_4 + 2Te + 7H_2O \xrightarrow{N_2} 2NaHTe + Na_2B_4O_7 + 14H_2$$

$$Cd^{2+} + HTe^- + OH^- \xrightarrow{N_2} CdTe + H_2O$$

首先是 NaHTe 溶液的制备[7]：称取 Te 粉 0.127 6 g (1 mmoL)，置于 0.151 2 g (4 mmoL) $NaBH_4$ 溶液中，再加入 5 mL 超纯水，通高纯 N_2 气，反应 2 h 后得到 NaHTe 溶液，通 N_2 气保存备用。然后是 CdTe 量子点的制备[8]：将 $CdCl_2 \cdot 2.5H_2O$ 0.456 8 g (0.04 mmoL)溶于30 mL超纯水中，加入巯基丙酸 350 μL，用 0.1 mol/L NaOH 溶液调节 pH 值至 12；用高纯 N_2 气将溶液在密闭体系中脱氧保护，在适当搅拌速度下，向溶液中加入新制备的无氧 NaHTe 溶液，并将反应液加热至 96 ℃，回流 0.5 h、1 h、1.5 h、2 h、2.5 h 后，得到荧光性质不同的 CdTe 纳米粒子溶液。

1.3.2　CdTe 量子点表征　取适量 CdTe 量子点溶液，稀释后置于石英比色皿中，在岛津 UV-240l 型紫外－可见分光光度计上测定其吸收光谱；并在 Cary Eclipse 荧光分光光度计上检测其荧光光谱。

1.4　叶酸偶联脂质材料(Folate-PEG-DSPE)的合成及表征

1.4.1　Folate-PEG-DSPE 的合成　根据合成路线图 1，称取叶酸 0.06 27 g 溶于 5 mL DMSO 中、DSPE-PEG-NH_2 251.1 mg 溶于吡啶 1 250 μL 中，将两溶液混合，加入 DCC8.14 mg，置于磁力搅拌器上、在室温下避光反应 4 h，得到淡黄色液体产物。将液体产物在 70 ℃下旋蒸 40 min，待吡啶蒸干后加入超纯水 31.5 mL，将所得产物通过微孔滤膜过滤、纯化过夜，最后将产物转移至茄型瓶中，冷冻干燥得到淡黄色粉末状产物 Folate-PEG-DSPE[9]。

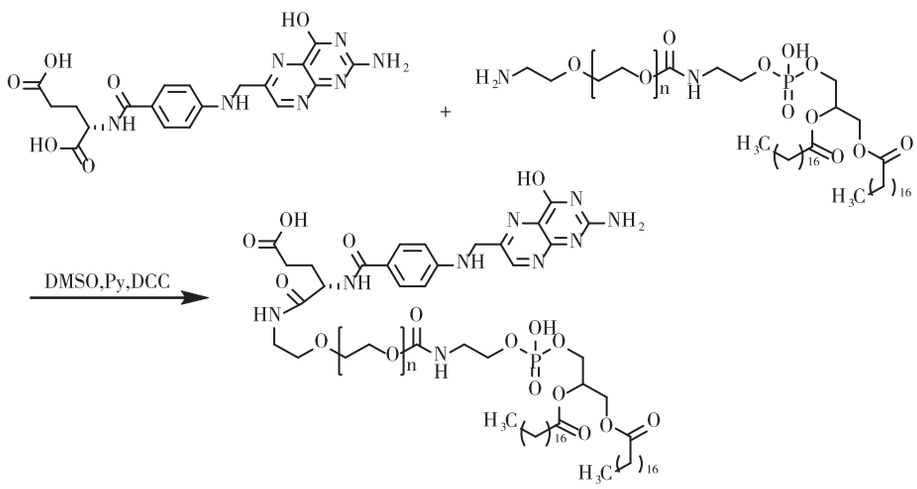


图 1　Folate-PEG-DSPE 合成路线

Fig. 1　Synthetic route of the Folate-PEG-DSPE

1.4.2　Folate-PEG-DSPE 表征　称取适量 PEG-DSPE-NH_2 和 Folate-PEG-DSPE 产物，采用溴化钾压片法，测定其红外光谱；称取叶酸、PEG-DSPE-NH_2、Folate-PEG-DSPE 各 10 mg 溶于超纯水 10 mL 后，置于石英比色皿中，在岛津 UV-240l 型紫外－可见分光光度计上测定其紫外可见吸收光谱；称取叶酸、PEG-DSPE-NH_2、Folate-PEG-DSPE 各 30 mg，分别溶于氘代二甲基亚砜(DMSO-d6)0.5 mL 中，用于核磁氢谱(^{1}H-NMR)测定。

1.5　叶酸偶联荧光脂质体纳米探针的合成及表征

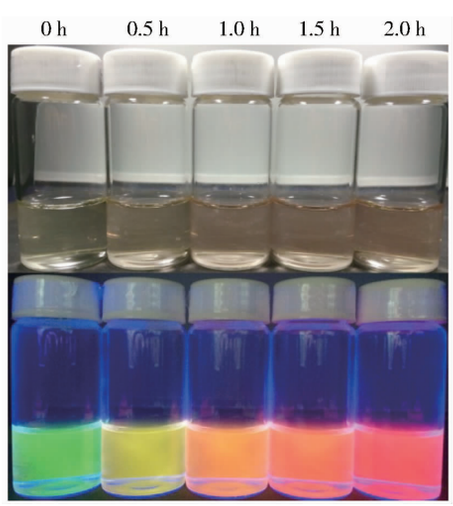
1.5.1　叶酸偶联荧光脂质体纳米探针的合成　称取 DPPC、胆固醇、mPEG-DPSE、Folate-PEG-DSPE (比例：80∶15∶4.5∶0.5)适量，置于 250 mL 茄型瓶中，加入甲醇－氯仿(1∶2)15 mL，摇匀使其溶解。通过 60 ℃旋蒸使甲醇－氯仿挥发得到环状薄膜，将茄型瓶放入真空减压干燥箱内 1 h(40 ℃)，除去剩余甲醇－氯仿；1 h 后在瓶中加入合成的量子点溶液 8 mL，60 ℃旋蒸 15 min 后，通过琼脂糖凝胶 CL-4B 过柱纯化，最后得到叶酸偶联荧光脂质体纳米探针。

1.5.2　叶酸偶联荧光脂质体纳米探针的表征　取适量叶酸偶联荧光脂质体溶液置于石英样品池中，在 Zeta PALS 多功能电位/粒度分析仪上测定其粒径及 Zeta 电位分布；取适量荧光量子点溶液和叶酸偶联荧光脂质体溶液置于石英样品池中，利用 Cary Eclipse 荧光分光光度计，测定其荧光强度。

2　结果

2.1　CdTe 量子点紫外及荧光结果分析

通过实验 1.3.1 的方法制备得到具有不同紫外可见吸收和荧光特性的 QDs 溶液(图 2 所示),且随着反应时间的延长,分别得到了具有绿色荧光、黄色荧光、橙黄色荧光、红色荧光的 QDs 溶液,对这些 QDs 溶液的紫外可见吸收光谱及荧光光谱进行测定,结果如图 3、图 4 所示。从图 3 中看出,QDs 的紫外可见吸收峰在 480 nm 左右起峰,且随着反应时间的延长,吸收峰逐渐红移。由于 QDs 的量子尺寸效应,与其电子和空穴的能级分裂的粒径密切相关,因此纳米晶体的带边吸收峰值与纳米晶体粒径具有直接的对应关系。随着反应时间的延长,颗粒生长,粒子半径逐渐增大,带边吸收峰逐渐红移。另外,带边吸收峰的高度与纳米晶体分散液的浓度有关,其峰形与纳米晶体的粒径分布有关,通过测量一定尺寸范围的 QDs 纳米晶体的吸收光谱,可以判定该尺寸范围内量子点的粒度及粒度分布,并可通过理论计算得到量子点的浓度及粒径[10],经计算得到制备的水溶性 QDs 其粒径分布在 1.5 ~ 3.5 nm。图 4 显示了不同反应时间点的荧光量子点的发射峰随反应时间的变化情况,从图 4 中可看出 QDs 发射峰峰形对称,半峰宽较窄,且随着反应时间的延长,荧光波长逐渐红移,荧光强度也随之变化;当反应为 1.5 h 时,荧光量子点的荧光强度达到最高点,而后随着反应时间的延长逐渐减弱。图 2 和图 4 均表明,可以通过控制 QDs 合成的反应时间以获得具有不同荧光性质的量子点溶液;由于合成时间的不同,QDs 粒径大小的变化导致量子点荧光颜色的改变,且荧光波长随着反应时间的增长及量子点的粒径增大而逐渐红移。因此,可以按照实验需要制备得到不同荧光性质的量子点溶液。



上图在白光下拍摄,下图在 365 nm 紫外光下拍摄

图 2　不同反应时间点合成得到的荧光量子点溶液

Fig. 2　Solutions of different fluorescent quantum dots at different reaction time points

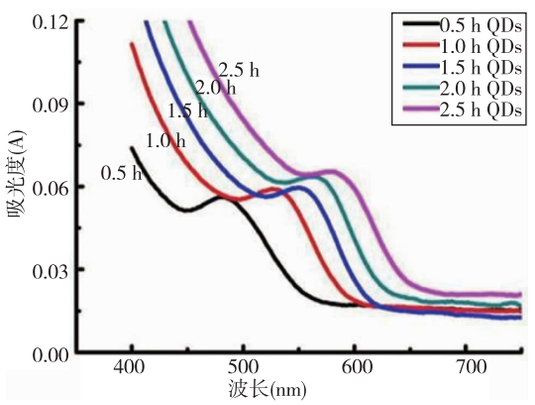


图 3　不同反应时间点 CdTe QDs 紫外 - 可见吸收光谱

Fig. 3　Curves showing UV-vis absorption spectra of CdTe QDs at different time points of reaction

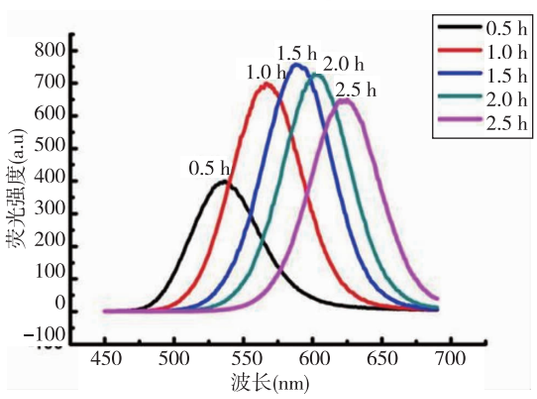


图 4　不同反应时间点 CdTe QDs 荧光光谱

Fig. 4　Curves showing fuorescence spectra of CdTe QDs at different time points of reaction

2.2　Folate-PEG-DSPE 的确证

从 Folate-PEG-DSPE 的红外光谱图(图 5)中可知,Folate-PEG-DSPE 与 PEG-DSPE-NH_2 具有相似的红外光谱,在 2 920 cm^{-1}、1 496 cm^{-1}、842 cm^{-1} 分别都表现出了 C-H 的伸缩振动、弯曲振动和摇摆振动;相较于 PEG-DSPE-NH_2 的红外光谱而言,Folate-PEG-DSPE 在 1 650 cm^{-1} 处表现出更强的吸收,说明叶酸与 PEG-DSPE-NH_2 发生反应,形成新

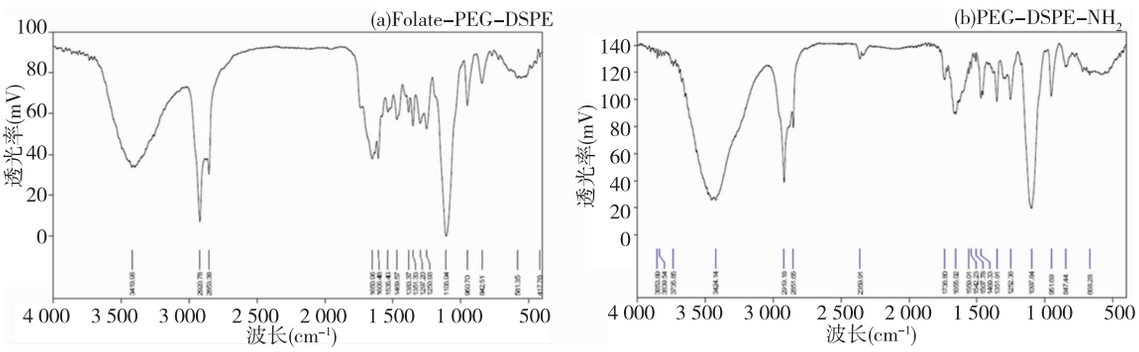


图 5　Folate-PEG-DSPE 和 PEG-DSPE-NH_2 红外光谱

Fig. 5　IR spectra of Folate-PEG-DSPE (a) and PEG-DSPE-NH_2(b)

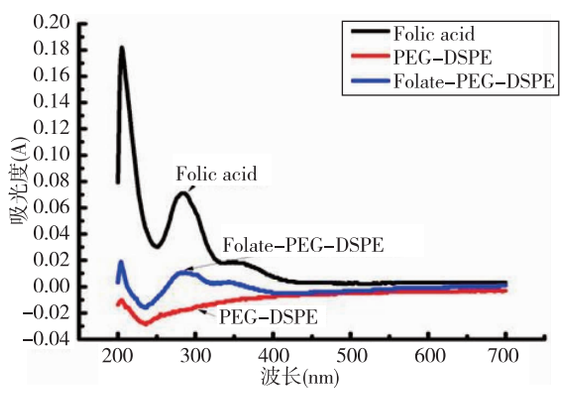


图 6　叶酸、PEG-DSPE-NH_2 和 Folate-PEG-DSPE 紫外可见吸收光谱

Fig. 6　UV-vis spectra of folic acid, PEG-DSPE-NH2nd Folate-PEG-DSPE

的酰胺键。此外,在 Folate-PEG-DSPE 红外光谱的 1 606.48 cm^{-1} 处还出现叶酸分子中苯环的吸收峰,而该峰在 PEG-DSPE-NH_2 中却未找到,说明 Folate-PEG-DSPE 中的确含有叶酸成分,且叶酸与 PEG-DSPE-NH_2 成功连接得到产物 Folate-PEG-DSPE。通过查阅文献比对,Folate-PEG-DSPE 产物的红外光谱与文献中报道一致[11-12],更进一步证明叶酸偶联脂质材料 Folate-PEG-DSPE 合成成功。图 6 为叶酸、PEG-DSPE-NH_2 和 Folate-PEG-DSPE 紫外可见吸收光谱图。如图 6 所示,Folate-PEG-DSPE 与 PEG-DSPE-NH_2 具有相似的紫外可见吸收性质,但 Folate-PEG-DSPE 在 280 nm 处具有叶酸的特征吸收,表明产物 Folate-PEG-DSPE 内含有叶酸分子,叶酸与 PEG-DSPE-NH_2 相连。Folate-PEG-DSPE 的核磁共振氢谱图表明,δ8.60 ppm、δ7.59 ppm 及 δ6.61 ppm 三处为叶酸(1,2,3 位)的苯环特征氢峰(图 7a),在 PEG-DSPE-NH_2 核磁氢谱(图 7b)中,δ1.18 ppm 为磷脂酰乙醇胺的亚甲基峰,δ3.46 ppm 为聚乙二醇的聚氧乙烯氢峰,两者均在图 8c 中出现,表明产物同时含有叶酸和 PEG-DSPE-NH_2 两个部分。此外,与文献中报道的 Folate-PEG-DSPE 的参考谱图[12-14]比较,结果一致,证明目标化合物 Folate-PEG-DSPE 制备成功。

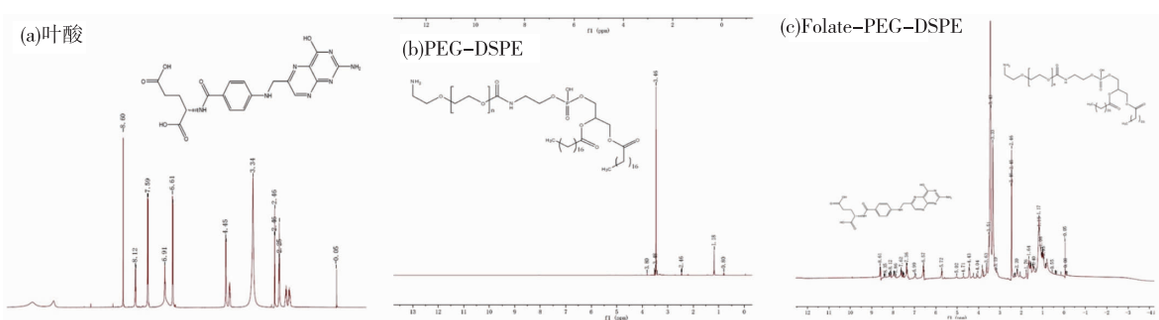


图 7　叶酸、PEG-DSPE-NH_2 及 Folate-PEG-DSPE 核磁共振氢谱

Fig. 7　The nuclear magnetic resonance hydrogen spectrum of folic acid (a), PEG-DSPE (b) and Folate-PEG-DSPE (c)

2.3 叶酸偶联荧光量子点纳米探针的性质表征

通过薄膜水化法，成功将 Folate-PEG-DSPE 和 QDs 嵌入到脂质体中，合成叶酸偶联荧光量子点纳米探针，并通过粒径、Zeta 电位及荧光光谱的测定对探针的性能进行表征。图 8、图 9 结果表明制备的叶酸偶联荧光脂质体纳米探针平均粒径为 462.9 nm，分布系数为 0.126，zeta 电位为 −0.072 2 mV。如图 10 所示，叶酸偶联荧光脂质体纳米探针与游离荧光量子点溶液具有相似的荧光性质，脂质体的包裹并未改变量子点的荧光性质，初步证实叶酸偶联荧光脂质体纳米探针合成成功。

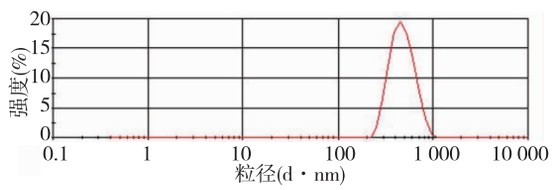


图 8　叶酸偶联荧光脂质体纳米探针粒径分布

Fig. 8　Particle size distribution of Folate-QDs-Liposome

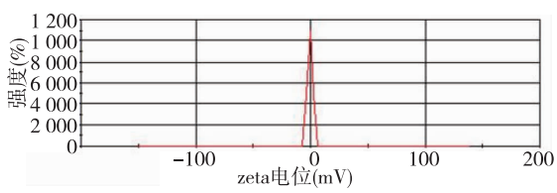


图 9　叶酸偶联荧光脂质体纳米探针 zeta 电位

Fig. 9　Zeta potential of Folate-QDs-Liposome

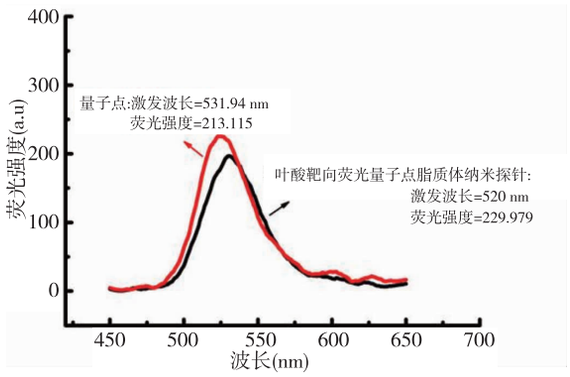


图 10　叶酸偶联荧光量子点脂质体纳米探针与量子点溶液荧光光谱

Fig. 10　Fluorescence spectra of free fluorescent QDs and Folate-QDs-Liposome nanoprobe

2.4 叶酸偶联荧光量子点纳米探针与 CdTe 的荧光稳定性考察

将合成的叶酸偶联荧光量子点脂质体纳米探针与量子点溶液置于 −4 ℃冰箱内贮存 6 个月后，对两者的荧光性质进行测定，结果如图 11(a、b)所示。从图 11 中可以看出，QDs 溶液和叶酸偶联荧光脂质体纳米探针在放置 6 个月后，量子点的荧光强度略有下降，但是叶酸偶联的荧光脂质体纳米探针的荧光性质未见明显变化，结果表明荧光量子点经叶酸偶联的脂质体包裹后的确可以提高 QDs 的荧光稳定性。

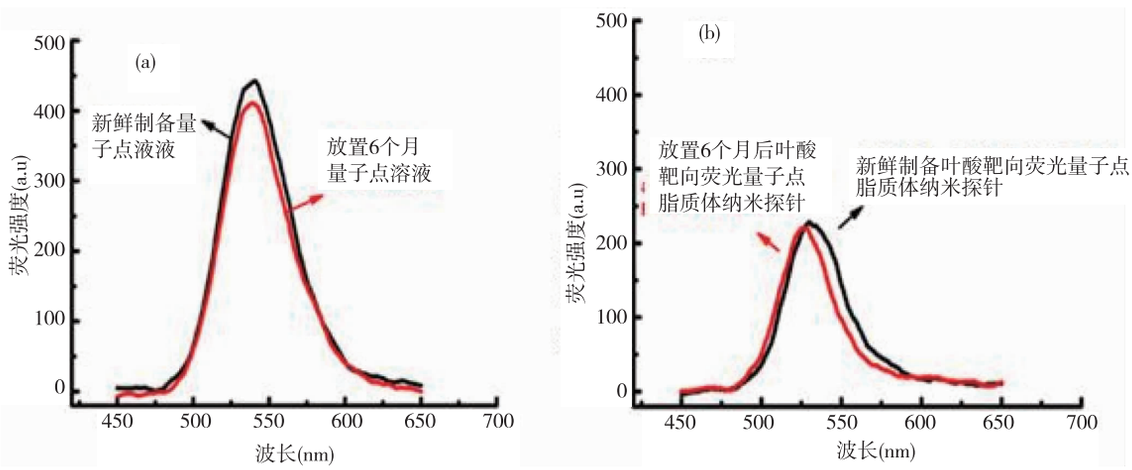


图 11　叶酸偶联荧光量子点脂质体纳米探针与量子点溶液放置 6 个月前后荧光光谱

Fig. 11　The fluorescent comparison of Folate-QDs-liposome and QDs after 6 month storage

3　讨论

现今 QDs 作为生物探针、生物芯片、光电子器件等在生物医学领域有着广泛应用。QDs 可分为油溶性及水溶性两大类,本实验选择合成水溶性较好的 QDs,与油溶性 QDs 相比,水溶性 QDs 克服了油溶性 QDs 合成方法复杂、生物环境污染严重、仅溶于非极性或弱极性有机溶剂等问题;水溶性 QDs 生物相容性好、且无需进一步修饰表面即可直接用于生物荧光探针的研究但由于其稳定性问题限制了其进一步的应用。

利用荧光性质良好的 QDs 纳米探针对肿瘤早期进行诊断,可大大提高肿瘤的诊断效率及准确率。本研究通过红外光谱、紫外可见吸收光谱研究证实 QDs 的确具有优异的荧光性质;由于 QDs 的量子尺寸效应与其电子和空穴的能级分裂的粒径密切相关,因此纳米晶体的带边吸收峰值与纳米晶体粒径具有直接的对应关系。通过对 QDs 纳米晶体吸收光谱的测定,利用 Peng 课题组[15]的理论计算公式可得到量子点的粒径,经计算制备的水溶性 QDs 粒径分布在 1.5 ~ 3.5 nm。且随着反应时间的延长,颗粒生长,粒子半径逐渐增大,带边吸收峰逐渐红移。另外,带边吸收峰的高度与纳米晶体分散液的浓度有关,其峰形与纳米晶体的粒径分布有关,通过测量一定尺寸范围的 QDs 纳米晶体的吸收光谱可以判定该尺寸范围内量子点的粒度及粒度分布,并可通过理论计算得到 QDs 浓度范围为 33.04 ~ 95.6 8 μmol/L。此外,通过酰胺反应得到叶酸偶联脂质材料 Folate-PEG-DSPE,并利用薄膜水化法将叶酸偶联的脂质体将 QDs 包裹,合成叶酸偶联荧光量子点脂质体纳米探针,其荧光性质得到保留,并具有较好的荧光稳定性。本实验对放置一段时间后的纳米探针与新合成的纳米探针进行对比研究发现,探针在 -4 ℃冰箱贮存 6 个月后未见其荧光性质发生变化。通过激光粒度分析仪检测发现,合成的叶酸偶联荧光量子点脂质体平均粒径为 462.9 nm,分布系数为 0.126,zeta 电位为 -0.072 2 mV,且粒径大小均一,在 520 nm 处具有最大荧光发射峰,结果表明制备的纳米探针具有良好的荧光性质,可用于肿瘤的长时程荧光诊断,也为后续即将开展的纳米探针靶向性实验奠定了可靠的基础。

4　参考文献

[1] Song EQ, Zhang ZL, Luo QY, et al. Tumor cell targeting using folate-conjugated fluorescent quantum dots and receptor-mediated endocytosis [J]. Clinical Chemistry, 2009(5):955 - 963.

[2] Chang Y, Wei C, Brian QB, et al. Recent progress on the liposomes loaded with quantum dots [J]. Nanoscience and Nanotechnology, 2012(1):257 - 270.

[3] 那佳, 侯明. CdTe 量子点的合成及作为离子荧光探针的应用[J]. 桂林理工大学学报, 2010 (1): 133 - 136.

[4] 王显祥, 杨中科, 单志, 等. 大单室 CdTe 量子点脂质体的制备及其体内代谢途径[J]. 中国科学, 2010 (10):1503 - 1508.

[5] 傅晓源, 陈富韬, 张浩伟, 等. 量子点在叶酸偶联白蛋白纳米粒偶联肿瘤细胞研究中的应用[J]. 中国现代医学杂志, 2008(23):3418 - 3420.

[6] 华晓峰. 量子点与生物分子的偶联及其应用[D]. 武汉:华中科技大学, 2006.

[7] WafaT. AJamal, Khuloud T. Al-Jamal, Bowen Tian, et al. Tumor targeting of functionalized quantum dot-liposome hybrids by intravenous administration [J]. Molecular Pharmaceutics, 2009 (2):520 - 530.

[8] 黄英男, 吴昊, 沈锡中. 叶酸受体在肿瘤偶联诊断和治疗中的应用[J]. 复旦学报:医学版, 2012 (1):74 - 79.

[9] 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[J]. 高等学校化学学报, 2003(2): 216 - 220.

[10] 汪梅花. 叶酸偶联紫杉醇纳米脂质体的制备及其生物学效应的研究[D]. 苏州:苏州大学, 2008.

[11] 安智娇. 叶酸受体介导 PH 敏感型抗肿瘤药物偶联给药系统研究[D]. 北京:北京协和医科大学, 2011.

[12] Wu J, Liu Q, Lee RJ. A folate receptor-targeted liposomal formulation for paclitaxel [J]. Int. J Pharm, 2006 (1 - 2):148 - 153.

[13] 纪桢. 叶酸修饰的异土木香内酯长循环脂质体研究[D]. 西安:西北大学, 2013.

[14] Lee RJ, Low PS. Folate-mediated tumor cell targeting of liposome-entrapped doxorubicin in vitro [J]. Biochim Biophys Acta, 1995 (2): 134 - 144.

[15] Yu WW, Qu LH, Peng XG, et al. Experimental determination of the extinction coefficient of CdTe , CdSe, and CdS nanocrystals[J]. Chem Mater, 2003 (14): 2854 - 2860.

(2016-11-05 收稿,2016-12-19 修回)

中文编辑: 周　凌; 英文编辑: 苏晓庆