

# 近红外 II 区荧光 $\text{Ag}_2\text{S}$ 量子点及其在活体影像中的应用

张叶俊 李春炎 陈光村 王强斌

(中国科学院苏州纳米技术与纳米仿生研究所 215123)

当今生物学的发展已由传统基于症状的治疗模式向以信息为依据的精准诊疗模式转变,医学影像技术是精准诊疗的重要工具,它的发展反映和引领着临床医学的进步。X射线的发现和计算机X射线断层技术(Computed Tomography, CT)的发明,分别获得1901年和1979年诺贝尔奖;1983年,核磁共振技术(MR)的发明也获得了诺贝尔奖。上述等影像技术可无创地实现体内病变组织的观察,为生物医学的研究及临床实践带来了全新性变革。尽管如此,目前的医学影像技术看到的大多是病变的结果,以肿瘤为例,目前临床可实现的肿瘤检出在1厘米大小左右,恶性程度高的肿瘤往往已发生转移。因此,人们最希望看到的是在早期发现病变,也就是分子细胞水平的病变,只有这样才能充分了解病情,制定最佳治疗方案,并实现治愈的目的。

荧光成像技术的检测灵敏度非常高,能够实现分子细胞水平成像,是疾病精准诊疗最具前景的方法之一。然而,传统荧光主要位于可见光(400~650纳米)和近红外 I 区(650~950 纳米),此波长范围存在严重的生物自发荧光干扰,并且活体组织(包括皮肤、血液、脂肪等)对该波段光子具有很强的吸收和散射作用,导致其极为有限的穿透深度和空间分辨率,无法满足深层组织下“可视化”的需求。生物活体组织对近红外 II 区荧光(1000~1700 纳米)的吸收和散射显著降低,并且几乎无生物体自发荧光干扰,因而近红外 II 区荧光具有更高的组织穿透深度和空间分辨率,被视为最具潜力的下一代活体荧光

影像技术。

荧光影像探针是荧光成像技术中非常重要的组成部分,量子点是一类具有纳米尺寸的半导体发光粒子,是一类非常新颖和理想的荧光探针。量子点的命名也来自于其量子限域效应,当半导体纳米材料尺寸逐渐减小达到纳米量级时,导带、价带将由连续能级变成分立能级;当尺寸接近其激子的玻尔半径时,其载流子(电子、空穴)的运动将受限,导致动能的增加,从而使得量子点的能隙增加,相应的吸收光谱和荧光光谱发生蓝移,并且尺寸越小,蓝移程度越大。量子点的尺寸通常为1~10 纳米,和传统的有机染料和荧光蛋白相比,具有很多独特的光学和电子性质,如发射波长连续可调、荧光强度高、抗光漂白性、不同荧光量子点同时激发等优点。在众多量子点材料中 $\alpha\text{-Ag}_2\text{S}$ 能带隙为0.92 eV,具有本征的近红外 II 区荧光属性;而其玻尔半径为2.2 纳米,也就是当 $\text{Ag}_2\text{S}$ 量子点尺寸小于4.4 纳米时,其具有量子尺寸效应,尺寸越小,荧光波长越短,尺寸越大,荧光波长越长,当尺寸大于4.4 纳米时,荧光波长不再发生变化。同时 $\text{Ag}_2\text{S}$ 具有非常高的化学稳定性(溶度积为 $6.3 \times 10^{-50}$ ),这使得其在生物体内非常稳定,不易分解产生Ag离子,并且不含传统的有毒重金属元素(如Cd、Pb、Hg等),所以其在生物体内几乎没有毒性,具有较高的生物相容性,因此 $\text{Ag}_2\text{S}$ 量子点是一种非常理想的近红外 II 区荧光探针材料。下面我们将介绍近红外 II 区荧光 $\text{Ag}_2\text{S}$ 量子点在小动物活体影像中的应用。

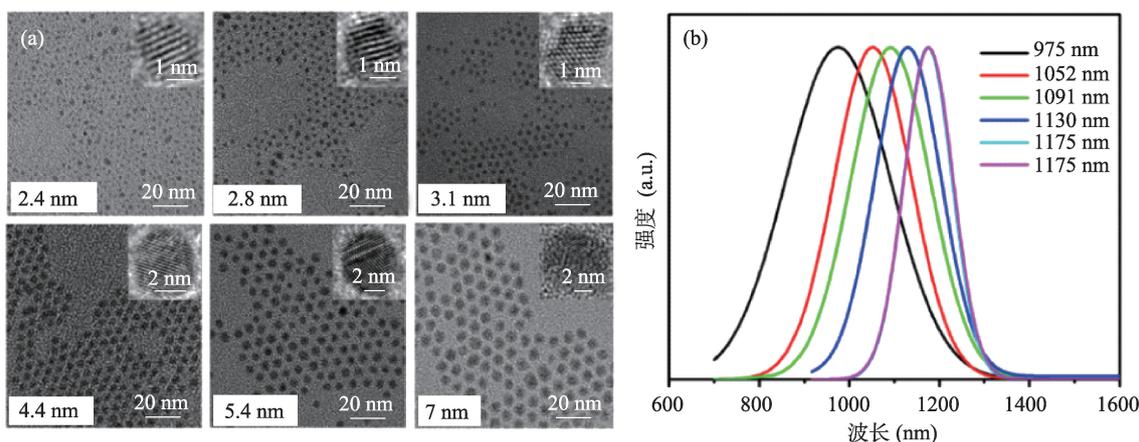


图1 (a)为不同粒径的Ag<sub>2</sub>S量子点透射电子显微镜照片;(b)为不同粒径的Ag<sub>2</sub>S量子点荧光光谱

## 1. 活体药物筛选

基于荧光成像具有成像速度快、可进行多通道成像、无辐射危害等优点,并结合近红外II区高的穿透深度和时空分辨率,在临床前药物研究中不需要处死动物取其器官组织进行分析,即可实时无创地获得药代及药效动力学信息。可以对同一组实验动物在不同时间点的相关参数进行记录与跟踪,节省时间与成本,更重要的是避免了不同实验动物之间的个体差异对实验结果造成的影响,极大提高可用于临床的药物开发速度。

## 2. 肿瘤高灵敏检测和影像指导的精准手术治疗

由于没有背景自发荧光干扰,近红外II区荧光可以获得高灵敏度、高信噪比活体影像。通过对Ag<sub>2</sub>S量子点进行靶向修饰,并利用其优异的近红外II区荧光实现对活体内早期肿瘤的高信噪比影像检测。也可以借助近红外II区荧光影像高时空分辨率特性,对肿瘤的发生、发展过程进行原位、实时跟踪,动态观察肿瘤新生血管的形成过程,为肿瘤的早期诊断、靶向治疗以及疗效评估提供了原位、实时的“可视化”技术手段。亦可以利用Ag<sub>2</sub>S量子点近红外II区荧光的高信噪比优点,清晰地定位肿瘤的边界,在亚毫米尺度实现对肿瘤的精准切除手术,有望为将来的临床外科手术提供手术实时导航。

## 3. “可视化”药物靶向递送与疗效评估

如何实现肿瘤药物的高效靶向递送并降低对正常组织和器官的毒副作用是肿瘤药物治疗的一个核心科学问题。针对实体瘤病理结构及其微环境特点,构建Ag<sub>2</sub>S量子点“可视化”药物靶向输送系统,通过主动靶向肿瘤新生血管,借以帮助肿瘤内部深层组织给药,实现靶向实体瘤新生血管药物递送,以获得更好的治疗效果。

针对更具挑战的转移瘤治疗,构建基于Ag<sub>2</sub>S量子点的靶向骨转移瘤药物递送系统,通过靶向分子设计,药物能够高效穿越血-髓屏障靶向骨组织,同时,调节骨髓微环境,抑制破骨细胞吸收,实现骨转移瘤更好的治疗效果,显著提高小鼠生存期。由于Ag<sub>2</sub>S量子点具有稳定的近红外II区荧光,因此,通过Ag<sub>2</sub>S量子点近红外II区荧光可以“可视化”整个药物靶向递送过程及其对肿瘤的治疗效果进行评估,为药物靶向递送载体、给药剂量和多药联合治疗方案的设计和 optimization 提供了高效的影像技术平台。

## 4. “可视化”移植干细胞在体参与组织再生修复过程

干细胞再生医学是当今生命科学领域研究的前沿和热点,具有重大的临床应用价值。明晰移植干细胞在体迁移、存活、功能分化等行为对于阐明干细胞治疗机理、定制个性化治疗方案具有重要意义。通过Ag<sub>2</sub>S量子点体外标记干细胞后,可以实时

示踪移植干细胞在体内的迁移和分布,“可视化”移植干细胞参与损伤修复的过程。以肝损伤小鼠为模型,实现了干细胞从尾静脉转移到小鼠肺部再向肝脏转移过程的动态高分辨成像,“可视化”了移植干细胞参与肝损伤修复过程;以皮肤损伤修复为模型,利用Ag<sub>2</sub>S量子点近红外II区荧光“可视化”了移植干细胞响应趋化因子SDF-1 $\alpha$ ,在体内向皮肤损伤部位高效迁移和富集,参与修复皮肤损伤过程。基于Ag<sub>2</sub>S量子点的近红外II区荧光成像技术可实现无损、高灵敏、高分辨率的活体影像,既能实时监测

又能长期示踪移植干细胞在体内的命运和功能,有望在影像指导的干细胞疗法研究中得到广泛应用。

近红外II区荧光成像技术具有更高的组织穿透深度、更高的时间和空间分辨率、更高的信噪比,在小动物活体水平可以进行实时、无创、动态、定性和定量的影像研究。而Ag<sub>2</sub>S量子点荧光探针以其优异的近红外II区荧光、无毒、生物相容性好等优点,在肿瘤早期检测、肿瘤发展、转移和治疗过程、药物筛选、靶向药物和靶向治疗以及基于干细胞的再生医学研究等领域具有巨大的应用前景。

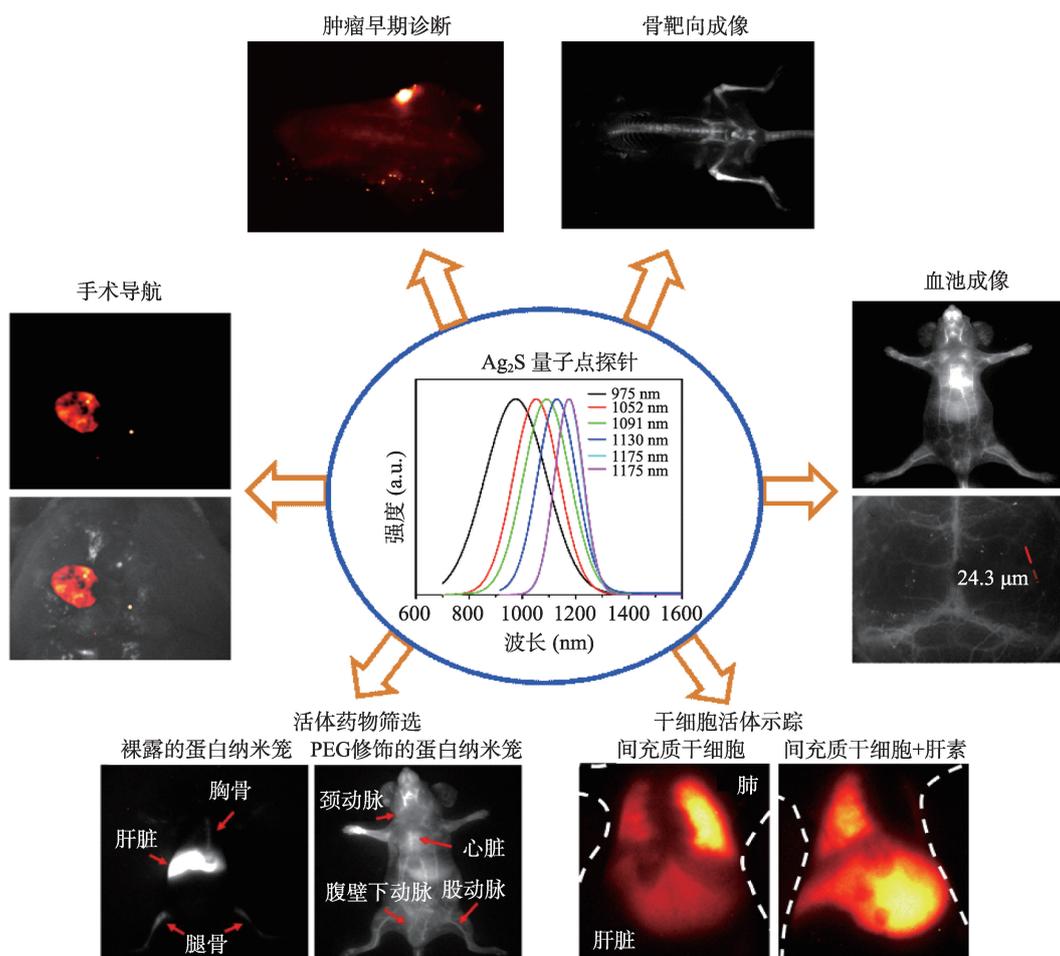


图2 Ag<sub>2</sub>S量子点荧光探针在肿瘤早期诊断、骨靶向成像、手术导航、血池成像、药物筛选、干细胞活体示踪等领域的应用