

纳米科学与技术



无机纳米光学探针的 制备与应用

徐淑坤 等 编著



科学出版社



国家出版基金项目
NATIONAL PUBLICATION FOUNDATION

纳米科学与技术

无机纳米光学探针的 制备与应用

徐淑坤 等 编著

科学出版社

北 京

内 容 简 介

全球纳米科技发展迅猛,正在给分析化学界带来革命性的变化。运用纳米科技研制纳米探针在分析化学特别是生物分析化学等方面具有重大意义。本书介绍了近十几年来无机纳米光学探针领域的研究成果和最新进展,包括纳米颗粒的合成、纳米光学离子探针或生物探针的制备、表征方法,无机离子、化合物和生物大分子的定性或定量检测,以及细胞、组织等生物样品的离体或活体标记和成像等新方法和新技术。

本书可供化学、材料科学、生物医学和药学等领域的科研工作者阅读,也可以作为高等院校高年级学生及研究生的教材或参考书。

图书在版编目(CIP)数据

无机纳米光学探针的制备与应用 / 徐淑坤等编著. —北京:科学出版社,2014.1

(纳米科学与技术 / 白春礼主编)

ISBN 978-7-03-039018-9

I. ①无… II. ①徐… III. ①纳米技术-探针-研究 IV. ①TH83

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 256804 号

丛书策划:杨震 / 责任编辑:张淑晓 杨新政 / 责任校对:李影

责任印制:钱玉芬 / 封面设计:陈敬

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

中国科学院印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2014年1月第一版 开本:720×1000 1/16

2014年1月第一次印刷 印张:23 1/2 插页:2

字数:450 000

定价:118.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)



《纳米科学与技术》丛书编委会

顾 问 韩启德 师昌绪 严东生 张存浩

主 编 白春礼

常务副主编 侯建国

副主编 朱道本 解思深 范守善 林 鹏

编 委 (按姓氏汉语拼音排序)

陈小明	封松林	傅小锋	顾 宁	汲培文	李述汤
李亚栋	梁 伟	梁文平	刘 明	卢秉恒	强伯勤
任咏华	万立骏	王 琛	王中林	薛其坤	薛增泉
姚建年	张先恩	张幼怡	赵宇亮	郑厚植	郑兰荪
周兆英	朱 星				

《纳米科学与技术》丛书序

在新兴前沿领域的快速发展过程中,及时整理、归纳、出版前沿科学的系统性专著,一直是发达国家在国家层面上推动科学与技术发展的重要手段,是一个国家保持科学技术的领先权和引领作用的重要策略之一。

科学技术的发展和应用,离不开知识的传播:我们从事科学研究,得到了“数据”(论文),这只是“信息”。将相关的大量信息进行整理、分析,使之形成体系并付诸实践,才变成“知识”。信息和知识如果不能交流,就没有用处,所以需要“传播”(出版),这样才能被更多的人“应用”,被更有效地应用,被更准确地应用,知识才能产生更大的社会效益,国家才能在越来越高的水平上发展。所以,数据→信息→知识→传播→应用→效益→发展,这是科学技术推动社会发展的基本流程。其中,知识的传播,无疑具有桥梁的作用。

整个 20 世纪,我国在及时地编辑、归纳、出版各个领域的科学技术前沿的系列专著方面,已经大大地落后于科技发达国家,其中的原因有许多,我认为更主要的是缘于科学文化的习惯不同:中国科学家不习惯去花时间整理和梳理自己所从事的研究领域的知识,将其变成具有系统性的知识结构。所以,很多学科领域的第一本原创性“教科书”,大都来自欧美国家。当然,真正优秀的著作不仅需要花费时间和精力,更重要的是要有自己的学术思想以及对这个学科领域充分把握和高度概括的学术能力。

纳米科技已经成为 21 世纪前沿科学技术的代表领域之一,其对经济和社会发展所产生的潜在影响,已经成为全球关注的焦点。国际纯粹与应用化学联合会(IUPAC)会刊在 2006 年 12 月评论:“现在的发达国家如果不发展纳米科技,今后必将沦为第三世界发展中国家。”因此,世界各国,尤其是科技强国,都将发展纳米科技作为国家战略。

兴起于 20 世纪后期的纳米科技,给我国提供了与科技发达国家同步发展的良好机遇。目前,各国政府都在加大力度出版纳米科技领域的教材、专著以及科普读物。在我国,纳米科技领域尚没有一套能够系统、科学地展现纳米科学技术各个方面前沿进展的系统性专著。因此,国家纳米科学中心与科学出版社共同发起并组织出版《纳米科学与技术》,力求体现本领域出版读物的科学性、准确性和系统性,全面科学地阐述纳米科学技术前沿、基础和应用。本套丛书的出版以高质量、科学性、准确性、系统性、实用性为目标,将涵盖纳米科学技术的所有领域,全面介绍国内外纳米科学技术发展的前沿知识;并长期组织专家撰写、编辑出版下去,为我国

纳米科技各个相关基础学科和技术领域的科技工作者和研究生、本科生等,提供一套重要的参考资料。

这是我们努力实践“科学发展观”思想的一次创新,也是一件利国利民、对国家科学技术发展具有重要意义的大事。感谢科学出版社给我们提供的这个平台,这不仅有助于我国在科研一线工作的高水平科学家逐渐增强归纳、整理和传播知识的主动性(这也是科学研究回馈和服务社会的重要内涵之一),而且有助于培养我国各个领域的人士对前沿科学技术发展的敏感性和兴趣爱好,从而为提高全民科学素养作出贡献。

我谨代表《纳米科学与技术》编委会,感谢为此付出辛勤劳动的作者、编委会委员和出版社的同仁们。

同时希望您,尊贵的读者,如获此书,开卷有益!



中国科学院院长

国家纳米科技指导协调委员会首席科学家

2011年3月于北京

前 言

21 世纪的主导科学之一是生命科学。生命科学的飞速发展对分析化学提出了大量新课题,使得生命分析化学成为分析化学中最活跃的研究领域。目前,生命分析化学主要集中在对生物大分子和生物药物、生物活性物质的分析,以及生理元素在蛋白质,生物组织,细胞中的分布、结合状态及相互作用的分析上。这些分析都需要依靠有效的分析试剂和分析仪器的配合来实现。在有机化学、配位化学、超分子化学、生物化学、免疫化学等化学学科以及医学、药学等学科的推动和促进下,生物化学分析试剂在近 30 年得到了较快的发展,推动和促进了生命科学和分析化学的发展。在生物学与生命医学领域里,探索和发展高灵敏度的非同位素检测方法一直是各国学者共同努力的方向。由于许多生物大分子自身可检测的特性较弱,要进行高灵敏度的分析,必须借助于外来标记物获得可测量的信号。因此,标记分析法成为检测生物大分子的主要方法之一,而其中应用最为普遍的是基于光信号的标记分析方法。传统的光学标记物即有机染料具有成本低廉、分子质量小、易于标记、水溶性好等优点,在生物标记中发挥了巨大的作用,但仍然存在一些难以克服的缺陷,如激发光谱窄、发射光谱宽且有拖尾,稳定性差,容易光漂白等。近年来开发的一些新型有机染料虽然各方面性能都有一定的提高,但仍然无法从根本上摆脱有机染料固有的缺陷,在实际应用中受到了很大的限制。因此,发展发光强度高、灵敏度好、选择性强的发光标记物用于生物大分子的检测,成为分析化学研究的热点内容之一。

十几年来,随着纳米科技和纳米材料的飞速发展,基于纳米材料的标记物,或者称为纳米探针,如金属纳米颗粒、量子点、稀土掺杂的纳米颗粒等,其独特的光学和电学性质使之在分析化学,特别是在生物分析化学、医学临床检验和药物分析、靶向药物中的应用已经逐渐成为一个蓬勃发展并具有广阔应用前景的前沿领域。利用纳米颗粒作为新型标记物,不仅能够有效地克服传统标记物的缺陷,还为生物标记技术拓宽了发展的方向。纳米科技与生物技术的结合,不仅为研究和改造生物分子结构提供了新颖的技术手段和思维方式,也为实现纳米科技的最终目标开辟了可行的途径。

2012 年 1 月,我们出版了《无机纳米探针的制备及其生物应用》一书,该书受到广大读者的欢迎。为适应该领域科学研究和实际应用的飞速发展,满足读者要求,在国家出版基金的资助下,我们完成了这部书稿。本书内容共分 7 章。第 1 章对于生物分析化学中的传统标记物及其应用,纳米分析化学的产生、发展及其主要

发展现状和应用前景进行了简单的介绍;第2章对金属纳米颗粒标记物,主要是对贵金属金、银等纳米颗粒的制备、表面修饰及其在生物分析中的应用进行阐述。这些纳米颗粒具有良好的吸收光谱和共振瑞利散射特性,因而作为标记物广泛用于核酸、蛋白质检测和免疫分析中,近年来还被用于细胞核组织的光学标记和成像。第3章介绍量子点的制备、表面修饰及其在无机离子和生物大分子检测、细胞标记、组织与活体成像等方面的研究现状和应用前景。基于独特而优越的光学性质,量子点可以取代绝大部分有机染料而发展成为更优越的荧光探针材料,甚至可以作为药物载体用于重大疾病的早期诊断和治疗。第4章介绍稀土下转换发光纳米颗粒的制备、表面修饰以及在分析检测中的应用。稀土离子掺杂的发光纳米材料具有发射光谱窄、发光寿命长、光化学稳定性高、Stokes位移大等特性。特别是稀土离子的长发光寿命使其可以通过时间分辨荧光分析技术克服背景自体荧光的干扰,通过对荧光共振能量转移原理的开发和利用,拓展分析领域并提高灵敏度,使其成为有效的化学分析或生物分析探针。作为新型的荧光探针,稀土发光纳米材料不仅是对有机荧光染料、量子点探针的补充,更重要的是开辟了荧光检测的新途径和新方法。第5章介绍稀土上转换发光纳米颗粒的制备、表面功能化修饰及其在生物大分子检测和标记、分子和离子的检测、活体细胞和组织的标记和成像以及药物靶向输送等领域中的应用。与传统荧光标记物相比,上转换发光纳米颗粒毒性低,对被测生物样品影响小,而且穿透能力强。另外,上转换发光纳米颗粒的激发光为红外光,可以避免生物样品自体荧光的干扰,从而降低检测背景、提高信噪比。因此,上转换发光纳米颗粒作为一种新兴的标记物在分析化学、生物学、医学、环境科学等领域的研究得到很快的发展,有着广阔的应用前景。第6章介绍磁性复合纳米材料,以及具有磁性/荧光/生物亲和性等多种功能的 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{QDs}$ 、 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{NaYF}_4$ 等复合纳米材料的制备、性质及其在分析化学中的应用。目前,越来越多的研究致力于合成兼具磁性、荧光和生物相容性的多功能复合纳米颗粒,集各组分的优越性能于一体,为癌细胞标记和活体成像、靶向药物输送和治疗提供高性能、多功能探针。第7章简单介绍了新兴的荧光碳点及其应用。最近,荧光碳纳米材料由于其独特的光学性质和生物相容性以及低毒性而引起广泛关注,成为荧光材料领域中一个新的研究热点并得到了飞速发展。与量子点相比,荧光碳纳米颗粒具有优越的生物相容性和低毒性、对细胞损伤小、无“光闪烁”现象,尤其适用于生物活体标记;与有机染料相比,荧光碳纳米材料具有化学稳定性好、抗光漂白能力强等优点。另外,碳点粒径较小,可以及时通过肾脏排出体外,背景荧光小,而且组成成分无毒,整个实验过程中受试动物都不会有任何毒性反应。近两年来,荧光碳点的制备技术得到了快速发展。通过掺杂金属或非金属元素,或通过还原反应、微波辅助加热、表面钝化和功能化等技术,碳点的发光量子产率和发光的稳定性有了显著提高,有的还具备上转换发光的性能。因此,荧光碳点是一种非常好的活体荧

光标记和成像试剂,在生物医学和光学成像领域中有广阔的应用前景。

本书第1章由徐淑坤撰写,第2章由王文星、王楠撰写,第3章由杨冬芝、董微、董再蒸撰写,第4章由于永丽、李锋撰写,第5章由王猛撰写,第6章由密丛丛、徐淑坤撰写,第7章由黄淮青、徐淑坤撰写。全书由徐淑坤负责统稿。本书涉及多学科交叉领域,由于作者知识有限,虽经多次修改,书中难免有不当和疏漏之处,恳请读者批评指正。

本书写作过程中得到东北大学理学院及化学系的大力支持,得到李静、武洪燕、田振煌、曾萍等同学的帮助,在此表示衷心感谢。感谢国家自然科学基金委员会、辽宁省科学技术厅、辽宁省教育厅和东北大学为课题组长期的研究工作所提供的资金等各方面的支持和帮助。

徐淑坤
2013年9月

目 录

《纳米科学与技术》丛书序

前言

第 1 章 绪论	1
1.1 探针与生物标记技术	1
1.2 纳米材料与生物标记	3
1.2.1 纳米科技与纳米材料	3
1.2.2 用于生物标记的几种纳米颗粒	4
1.3 无机纳米探针的主要类型及其应用进展	6
1.3.1 金纳米颗粒	6
1.3.2 发光量子点	8
1.3.3 稀土掺杂的发光纳米颗粒	11
1.3.4 磁性纳米颗粒	13
1.3.5 荧光碳纳米颗粒	14
1.4 无机纳米探针的应用前景	15
参考文献	17
第 2 章 金属纳米探针	22
2.1 引言	22
2.2 金属纳米颗粒的性质	22
2.2.1 基本效应	22
2.2.2 物理特性	24
2.2.3 化学特性	27
2.3 金属纳米颗粒的制备	28
2.3.1 物理法	29
2.3.2 化学法	30
2.3.3 生物学法	34
2.4 金属纳米颗粒的表征	44
2.4.1 尺度及微观结构测量	44
2.4.2 表面分析	45
2.4.3 化学成分分析	46
2.5 金属纳米颗粒的表面修饰	46

2.5.1	表面修饰方法	47
2.5.2	常用的表面修饰剂	48
2.6	金属纳米颗粒作为探针的应用	52
2.6.1	在核酸检测中的应用	52
2.6.2	在蛋白质检测中的应用	59
2.6.3	在免疫分析中的应用	60
2.6.4	在细胞成像中的应用	64
2.6.5	在其他领域中的应用	68
	参考文献	75
第3章	量子点光学探针	81
3.1	引言	81
3.2	量子点的合成	83
3.2.1	有机金属合成法	83
3.2.2	水相合成法	85
3.2.3	溶胶-凝胶法	88
3.2.4	微乳液法	89
3.2.5	仿生法	89
3.2.6	其他方法	91
3.3	量子点的表面修饰	92
3.3.1	无机壳层修饰法	92
3.3.2	有机配体修饰法	95
3.4	量子点探针的应用	98
3.4.1	量子点作为生物探针的应用	98
3.4.2	量子点作为离子探针的应用	115
3.4.3	量子点作为小分子探针的应用	123
3.4.4	基于荧光增强的量子点“开关”荧光探针	126
3.4.5	量子点光电化学探针在化学、生物物质检测中的应用	128
	参考文献	131
第4章	稀土下转换发光纳米探针	139
4.1	引言	139
4.2	稀土发光纳米材料简介	140
4.2.1	稀土材料的发光特性	140
4.2.2	研究进展	140
4.3	稀土下转换发光纳米材料分类	141
4.3.1	氧化物基质纳米颗粒	141

4.3.2	含氧酸盐基质纳米颗粒	142
4.3.3	氟化物基质纳米颗粒	148
4.3.4	羟基磷灰石基质的纳米发光材料	150
4.3.5	多元基质的纳米复合物	150
4.4	稀土下转换发光纳米颗粒的合成	151
4.4.1	固相合成法	151
4.4.2	液相合成法	152
4.5	稀土下转换发光纳米颗粒的表面修饰	158
4.5.1	有机分子修饰	159
4.5.2	硅烷化修饰	163
4.6	稀土下转换发光纳米颗粒的应用	166
4.6.1	对生物分子的标记及免疫分析应用	166
4.6.2	细胞标记成像	173
4.6.3	在发光共振能量转移中的应用	178
4.6.4	在药物传输及肿瘤治疗中的应用	180
4.6.5	在其他方面的应用	182
	参考文献	182
第5章	稀土上转换发光纳米探针	187
5.1	引言	187
5.2	上转换发光机理	187
5.2.1	激发态吸收	188
5.2.2	能量传递	189
5.2.3	光子雪崩	193
5.3	稀土上转换发光材料简介	194
5.3.1	上转换发光材料的组成	194
5.3.2	上转换发光材料的种类	195
5.3.3	上转换发光纳米颗粒在生物分析中的应用前景	197
5.4	稀土上转换发光纳米颗粒的合成	198
5.4.1	共沉淀法	198
5.4.2	热分解法	201
5.4.3	水热法	207
5.4.4	溶剂热法	210
5.4.5	其他方法	214
5.4.6	合成方法小结	217
5.5	稀土上转换发光纳米颗粒的表面修饰	218

5.5.1 无机壳层修饰法	219
5.5.2 有机配体修饰法	223
5.6 稀土上转换发光纳米颗粒的生物应用	227
5.6.1 芯片上免疫反应的检测	227
5.6.2 细胞成像	227
5.6.3 组织及活体成像	234
5.6.4 多模式成像	245
5.6.5 光动力理疗	250
5.6.6 基于发光共振能量转移的生物检测	252
5.6.7 基于磁性分离的生物检测	258
参考文献	259
第6章 磁性纳米探针	264
6.1 磁性简介	264
6.2 磁性纳米颗粒的合成	264
6.2.1 沉淀法	265
6.2.2 水/溶剂热法	265
6.2.3 溶胶-凝胶法	267
6.2.4 微波辅助加热法	267
6.2.5 其他方法	269
6.3 磁性纳米颗粒的表面修饰	269
6.3.1 硅烷化修饰	270
6.3.2 高分子聚合物修饰	270
6.3.3 有机小分子修饰	274
6.4 磁性纳米颗粒的应用	274
6.4.1 磁共振成像	274
6.4.2 药物输送	275
6.4.3 生物分离	276
6.4.4 靶向热疗	278
6.5 与其他纳米颗粒的复合	279
6.5.1 磁性纳米金	279
6.5.2 磁性量子点	288
6.5.3 磁性稀土发光纳米材料	298
参考文献	307
第7章 荧光碳纳米探针	310
7.1 荧光碳点	310

7.1.1 荧光碳点的制备	311
7.1.2 荧光碳点制备技术的新进展	320
7.1.3 荧光碳点的应用	324
7.2 纳米金刚石	344
7.2.1 纳米金刚石的制备	344
7.2.2 荧光纳米金刚石的应用	347
参考文献	350
索引	354
彩图	

第 1 章 绪 论

1.1 探针与生物标记技术

作为一门与人类健康密切相关的学科,生命科学一直是备受人们关注的学科之一。生命科学的飞速发展对分析化学提出了大量新课题,主要集中在多肽、蛋白质、核酸等生物大分子的分析,生物药物分析,超痕量、超微量生物活性物质分析,甚至微生物分析等方面。其中,生物大分子分析是生命科学研究的重点,识别和检测多肽、蛋白质、核酸等生物大分子,是研究其生理功能的基础,也是人类研究纷繁复杂的生命过程的基础。为了适应这种形势的需要,众多分析化学家正在不断努力开发新的方法和技术。如果将具有标志性信号的材料,如不同颜色的染料分子、能发射强荧光的分子、具有磁性或放射性的分子等,通过化学键或非共价键与待识别的生物组织连接起来,就可以直观地观察和分析该生物组织的存在和变化,这些都是生物标记技术所涉及的内容。

所谓探针(probe),在生物化学与分子生物学的方法与技术二级学科中是指分子生物化学和生物化学实验中用于指示特定物质(如核酸、蛋白质、细胞结构等)的性质或物理状态的一类标记分子,或者一些仪器的探测器,如 pH 探头、离子探头等。目前所说的生物探针通常是指生物分析中应用的各类标记物。

生物标记技术又称为生物示踪,是分子生物学中最常用、最重要的技术之一。它可以为人们提供待测生物分子在生物体内或体外的存在、表达、分布等各种信息,对于整个生物个体中物质代谢过程的研究具有重要意义^[1]。利用生物标记技术还可以揭示生物体内和细胞内生理过程的奥秘,理解生命活动的物质基础,如蛋白质的生物合成,核酸的结构、表达、分布和代谢,基因的活性表达等一些生物学中的根本问题。生物标记技术和显微成像技术的结合使人们对生物器官、组织、细胞的精细结构有了更深刻的认识,极大地促进了医学研究从宏观向微观的转化。生物标记技术与免疫学原理相结合则可以实现对生物大分子的定量检测。

生物大分子自身的结构因素限制了其检测的灵敏度,为获得可测量的信号常常需要引入标记物,标记物在生物标记中起着至关重要的作用。针对不同的标记物需要采用不同的检测方法来读取标记物的检测信号,按照标记物种类的不同,可将生物标记分为放射性同位素标记、酶标记、化学发光标记和荧光标记 4 种^[2]。表 1.1 列出了上述 4 种标记方法及其相应的特点。

表 1.1 生物标记的 4 种类型及各自特点

标记方法	优点	局限
放射性同位素标记	检测灵敏度很高($10^{-9} \sim 10^{-12} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$); 干扰少, 信号稳定; 对样品生物活性的影响比较小	存在放射性污染危险; 寿命短、难以获得长期稳定的检测标准; 试剂和仪器较贵、操作烦琐费时
酶标记	生物显色时间较长; 检测下限较低(fg 数量级); 操作安全简便	酶不稳定、需保温维持其活性; 对抑制和变性敏感; 非特异性吸附较重; 测量动态范围窄; 精密度不高
化学发光标记	灵敏度高、特异性好; 检测限低, 可达 $10^{-15} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$; 仪器简单、价格便宜、检测快速	发光瞬间完成、发光的峰值衰减很快; 发光不稳定、易受外界环境影响; 样品发光重现性差
荧光标记	检测灵敏度高、选择性好; 可测定参数多、测量动态范围宽; 操作简便、对样品无损伤	存在检测背景干扰; 对标记物的性能要求较高

其中, 荧光标记法具有灵敏度高、选择性好、可测定的参数多、操作简便、结果直观和对样品无损伤等诸多优点, 能够有效弥补其他 3 种生物标记方法的不足, 目前已成为最受关注的生物标记方法, 并被广泛地应用于生物分析领域中。利用荧光标记技术既可以对细胞和组织进行成像研究, 又可以对生物大分子或其他分子及离子等进行定量检测。

荧光标记研究的核心是寻找性能优良的荧光物质作为标记物, 荧光标记物的选择应遵循以下 7 个原则^[3]:

- (1) 标记物易与生物分子牢固结合, 因此要求标记物表面具有活泼的基团;
- (2) 标记物与生物体偶联后应不影响生物体本身的活性;
- (3) 荧光标记物应具有较好的化学稳定性和光化学稳定性;
- (4) 荧光标记物应具有良好的光吸收和较高的荧光量子产率;
- (5) 荧光标记物的荧光发射波长最好大于 500 nm, 以减少背景荧光的干扰;
- (6) 荧光标记物的最大吸收最好能在长波光谱区域内, 这样既可以避免使用紫外光源又可以减少背景荧光的干扰;
- (7) 荧光标记物的 Stokes 位移(最大激发光波长与发射光波长的距离)应至少大于 50 nm, 以减少样品散射光的干扰。

有机染料是最早应用于生物荧光标记的一类发光材料, 早期应用于生物荧光标记的有机染料主要是荧光素(fluorescein)和罗丹明(rhodamine)。但是, 由于它们的 Stokes 位移小, 荧光寿命短, 发光性质受 pH 影响较大, 且与生物组织的自体荧光具有相似的发射光谱, 导致检测灵敏度下降, 所以应用受到很大限制^[4]。近年来, 随着有机染料基础理论和制备技术的发展, 一批性能更好的新型有机染料被逐

步应用于生物标记,具有代表性的是菁染料^[5](cyanine dyes)和 Alexa 染料^[6]。菁染料主要包括酞菁类染料和花菁类染料,菁染料的光谱性质极大地依赖于其分子结构上烯烃链的长度。基于这一原理,目前已经合成了一系列具有不同发射波长的菁类染料,其发射波长已经拓展到了近红外区域。但是有研究表明,当菁类染料分子结构上烯烃链的长度达到一定值后,继续增加链长会导致其发光效率显著降低^[7],因此目前近红外光菁染料的发光性能普遍不佳。Alexa 染料是由罗丹明、氨基香豆素(aminocoumarin)和羰花青(carbocyanine)等传统染料经磺化后得到的一系列染料^[8]。在传统染料分子上引入磺酸基后会使其带上负电荷,从而使染料分子的亲水性增强,与生物分子的连接也变得更加容易。不过,表面带负电荷的 Alexa 染料在某些情况下会与带正电荷的细胞发生非特异性的静电吸附,从而限制了 Alexa 染料的应用范围。

有机染料因具有成本低廉、分子质量小、易于标记、水溶性好的优点,曾在生物标记中发挥巨大的作用,其中大部分仍是目前十分活跃的荧光标记材料。但是,这类材料存在很多严重的缺陷,如激发光谱窄、发射光谱宽且有拖尾,稳定性差,容易光漂白等^[9]。虽然新开发的一些新型有机染料其各方面性能都有一定程度的提高,但是它们仍然无法从根本上摆脱有机染料与生俱来的缺陷,在实际应用中受到了很大的限制。

随着纳米科技的迅速发展,纳米材料在生物标记中的应用引起了人们的广泛关注^[2,10]。利用纳米颗粒作为新型标记物用于生物标记,不仅能够有效克服传统标记物的缺陷,还为生物标记技术拓宽了发展的方向。纳米科技与生物技术的结合,不仅为研究和改造生物分子结构提供了新颖的技术手段和思维方式,也为实现纳米科技的最终目标开辟了可行的途径。

1.2 纳米材料与生物标记

1.2.1 纳米科技与纳米材料

早在 1959 年,美国物理学家、诺贝尔奖获得者 Richard Feynman 就在其著名演讲^[11]中提出:如果能够在微小的尺度上操控物质的结构,将会看到物质的物理化学性质发生异常的变化。这位科学家设想:如果有朝一日,人们能把百科全书存储在针尖大小的空间里,并能移动原子,那将会给科学带来什么?实质上, Richard Feynman 已经预见性地提出了一种崭新的技术,即纳米科技。

纳米科技研究尺寸为 1~100 nm 的物质组成体系的运动规律和相互作用,以及可能的实际应用中的技术问题^[12]。20 世纪 80 年代,随着扫描隧道显微镜和原子力显微镜的问世,纳米科技得到了迅猛发展。到了 20 世纪 90 年代,人工制备的