

· 综述 ·

量子点脂质体技术的应用进展

于杰^{1,2}, 叶超^{1,2}, 李臣贵^{1,2}, 陈蓉^{1,2}, 胡育筑^{1,2*}(中国药科大学¹分析化学教研室;²药物质量与安全预警教育部重点实验室, 南京 210009)

摘要 量子点作为一类新型无机纳米荧光探针,其在体内外荧光成像和检测中具有突出优势。基于量子点的光学特性及荧光成像技术,将量子点与脂质体结合,改善了量子点的生物相容性,降低其原有的生物毒性,使其在生物医药领域得到更加广泛的应用。本文结合量子点脂质体的特征与表征方法,综述了其在肿瘤细胞靶向标记、活体成像以及药物在体内外转运、释放监测等方面的应用。

关键词 量子点脂质体;肿瘤细胞靶向标记;活体成像;药物释放

中图分类号 R944 **文献标识码** A **文章编号** 1000-5048(2011)04-0380-05

Application progress of quantum dot-liposomes

YU Jie^{1,2}, YE Chao^{1,2}, LI Chen-gui^{1,2}, CHEN Rong^{1,2}, HU Yu-zhu^{1,2*}

¹Department of Analytical Chemistry; ²Key Laboratory of Drug Quality Control and Pharmacovigilance (China Pharmaceutical University), Ministry of Education, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract Quantum dots have proven themselves as powerful inorganic fluorescent probes, especially for imaging and detection *in vivo* and *in vitro*. Moreover, based on the advantages of quantum dots, some researchers encapsulated quantum dots with liposomes. Compared with the unencapsulated quantum dots, the quantum dot-liposomes have a better biocompatibility and lower toxicity. In this review, combining with the advantages of quantum dot-liposome and the characterization, the recent applications of quantum dot-liposome, such as tumor cell targeting, *in vivo* imaging and the transportation of drugs *in vivo* and *in vitro* were summarized.

Key words quantum dot-liposomes; tumor cells targeting; *in vivo* imaging; drug release

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 30873197)

量子点 (quantum dots, QDs) 作为一类新型无机纳米荧光探针,具有荧光效率高、光学性质稳定、激发光谱宽和发射光谱窄且对称等特点^[1]。鉴于 QDs 的这些特点,Bruchez 等^[2]和 Chan 等^[3]最早将其应用于生物样本的荧光标记。目前, QDs 技术在细胞标记、荧光成像、生命活动监测以及活体示踪监测等方面具有独特优势^[4],但由于 QDs 组成成分中有重金属离子,有一定的生物毒性,生物相容性较差,使其应用受到一定限制。为解决这一问题,研究者提出应用脂质体对 QDs 进行包裹制备量子点脂质体 (quantum dot-liposome, QD-LP) 的相关技术^[5-6]。

脂质体 (liposomes, LP) 于 1965 年由英国 Bangham 博士首次提出并命名,近年来已经成为药物开发、药学研究和基因治疗领域的研究热点。作为抗癌药物载体,脂质体具

有增加与癌细胞的亲和力、克服耐药性、增加癌细胞对药物的摄取量、减少用药剂量、提高疗效、减少不良反应的特点^[7]。Dubret 等^[8]首次将 CdSe/ZnS 量子点包裹于聚合磷脂酰乙醇胺 (PEG-PE) 和卵磷脂混合物形成的胶囊中,注入青蛙胚胎细胞内,通过其荧光信号观测胚胎发育全过程,研究发现 QDs 持续保留在注射细胞的传代细胞内;荧光稳定,无聚集现象,青蛙胚胎细胞发育正常。在此基础上, Feng 等^[9]通过脂质体包裹技术,制备了 QD-LP,实现了 CdSe 量子点从非极性有机溶剂到水相溶剂的转移。Kim 等^[10]首次将 CdSe 量子点包裹到脂质体的磷脂双分子层中。随着 QD-LP 技术的发展,其在细胞标记、活体成像等方面的应用日趋广泛。本文结合 QD-LP 的特征及表征方法,对其在肿瘤细胞靶向标记、活体成像以及对药物在体

内外转运、释放监测等方面的应用进展进行了综述。

1 量子点脂质体的特点

1.1 生物相容性好

Schooneveld 等^[11]和 Koole 等^[12]对包裹有 QDs 的硅胶微球进行脂质体包裹,成功制备了 QD-LP,实现了疏水性 QDs 硅胶微球到水相溶液的转化。由于脂质体属于胶体系统,其组成结构与细胞膜非常相似,具有生物相容性,明显改善 QDs 的生物相容性。Schroeder 等^[13]将三辛基氧化膦(TOPO)包覆的 CdSe 量子点包裹在脂质体磷脂分子层内,得到水溶性 QD-LP,并通过与特殊的配体相连实现对肿瘤细胞的选择性标记。Feng 等^[9]用脂质体对疏水性 CdSe 量子点进行包裹,将 CdSe 量子点从有机溶剂转移到具有良好生物相容性的水相溶剂中,明显改善 CdSe 量子点的生物相容性。

1.2 生物毒性降低

QDs 经脂质体包裹后,减少了 QDs 中重金属离子的释放,使得原有的生物毒性明显降低。Chu 等^[14]将 CdTe QDs 和 CdTe QD-LP 在中性水中透析 12 h,发现 CdTe QDs 中有 2% 的 Cd^{2+} 释放,CdTe QD-LP 中有 1.2% 的 Cd^{2+} 释放。连续透析 2 d,CdTe QDs 中 Cd^{2+} 的释放率一直高于 CdTe QD-LP 中 Cd^{2+} 的释放,QD-LP 中 Cd^{2+} 释放明显减少,对其在体内的应用有重要作用。Schooneveld 等^[11]将 QD-LP 和 QDs 分别注入小鼠体内,考察 QD-LP 和 QDs 引发的急性毒性。结果发现,体内注入 QDs 的小鼠出现死亡现象,而注射 QD-LP 的小鼠,注射后未出现呼吸困难以及肝坏死等不良反应。实验表明,QD-LP 的毒性明显低于 QDs。Yang 等^[15]以 HeLa 癌细胞株的存活率为指标,考察 QDs 和 QD-LP 二者的细胞毒性作用,发现在加入同样浓度的 QDs 和 QD-LP 情况下,后者 HeLa 癌细胞株具有较高的存活率,实验结果表明 QDs 被脂质体包裹后,降低了 QDs 的细胞毒性。

1.3 光学性能稳定

与其他一些在 QDs 表面连接极性部分或者特殊配体的方法相比,QD-LP 减少了 QDs 的聚集和非特异性吸附现象;同时,QD-LP 将 QDs 包裹于脂质体的水相囊腔或者磷脂双分子层中,减少了 QDs 与外界的直接接触,使其抗光漂白能力增强,在诸多生物环境中荧光稳定性增强。据 Chu 等^[14]报道,QD-LP 在 4 °C 的条件下储存长达一年半,无形态改变现象,无量子点渗漏现象。研究发现,用相同激发波长激发 QD-LP,其发射光谱的荧光强度稍有加强^[16]。Al-Jamal 等^[17]将空白脂质体和 QD-LP 在小鼠的血浆中孵化,使用分光光度计在 400 nm 处分别测定空白脂质体和 QD-LP 在磷酸缓冲液中的浊度,两者浊度无明显差异,说明 QD-LP 在血浆生理环境中有良好的稳定。

2 量子点脂质体的表征

QD-LP 的粒径以及结构不仅影响其在肿瘤细胞标记

以及体内外成像中的应用,而且影响其在相关细胞和组织中的摄取保留程度。Chu 等^[14]采用光子相关光谱和透射电子显微镜(TEM)结合粒度分析仪对 3 批 QD-LP 的粒径进行测定,其粒径分别约为 55.43、100.30 和 153.60 nm。实验发现,粒径越大的 QD-LP 越难以透过淋巴管壁,影响其在前哨淋巴结处的成像。季文学等^[18]将 CdTe 量子点包裹于脂质体内,通过 TEM 考察了 QDs 和 QD-LP 的结构与粒径,通过 TEM 图片可以看出 CdTe 量子点为粒径均一的球形,直径平均约为 2.5 nm;而 QD-LP 的 TEM 图片显示,粒径平均约为 20 nm,粒径增大。

良好的荧光稳定性是 QD-LP 在细胞标记、活体成像等方面应用的前提。王显祥等^[19]在考察大单室 CdTe 量子点脂质体在小白鼠体内的代谢途径过程中,采用高速离心法将 QD-LP 与 QDs 分离,并通过测定两者相对荧光峰面积比值,得到 QD-LP 中 CdTe 量子点的包封率。Chen 等^[20]通过逆向蒸发法将 QDs 包裹在脂质体的磷脂双分子层内,根据游离 QDs 和 QD-LP 粒径的不同(游离 QDs 粒径在 50 nm 左右,QD-LP 粒径在 300 nm 左右),采用琼脂凝胶 CL-2B 分子排阻色谱将游离的 QDs 与 QD-LP 分离,成功地测定了 QD-LP 的包封率,并用荧光相关光谱测定了每个脂质体内包裹的 QDs 的数目,为定量测定提供依据。冯力蕴等^[21]通过旋转成膜法制备了 QD-LP,并采用 TEM、荧光 Mapping 图形,以及光致发光(PL)光谱对其进行特征表征。TEM 照片清楚地显示了 CdSe 量子点被诱捕在脂质体内,粒径与裸露的 QDs 相比明显增大,由荧光 Mapping 图像可以看出大部分 QDs 被包裹于脂质体内,并保持了 QDs 原有的发光特性。与巯基乙酸包覆的 CdSe 量子点相比,脂质体包覆的 CdSe 量子点的发光效率明显增强。

3 量子点脂质体的应用

QD-LP 在细胞靶向标记、活体成像以及药物的体内检测等方面具有广泛应用。

3.1 细胞靶向标记

用有机荧光染料分子对细胞进行标记是一种经典的细胞生物学研究方法,QDs 与之相比具有抗光漂白能力强、荧光寿命长等优点。Al-Jamal 等^[16]通过旋转蒸发成膜法将 CdSe/ZnS 量子点包裹到脂质体的磷脂双分子层,制备了阳性 QD-LP 和两性 QD-LP,将其分别注射到宫颈癌肿瘤细胞内,与 QDs 相比,QD-LP 在保留了 QDs 的光学特性同时,改善了 QDs 的生物相容性。两种不同脂质体包裹的 QDs 在注射 5 min 后荧光现象即消失,而阳性脂质体包裹的 QDs 在注射到宫颈癌细胞 24 h 后仍能检测到明显的荧光现象。该研究不仅成功地用 QD-LP 对肿瘤细胞进行了标记,同时考察了不同性质的脂质体微粒被肿瘤细胞摄取和保留的差异性。

Bothun 等^[22]通过逆向蒸发法制备了阳性 CdSe/ZnS 量子点脂质体,将其成功地运用到人肝癌细胞的标记,并考察了阳性 QD-LP 和两性 QD-LP 在人肝癌细胞中的保留情况。

Chu 等^[14]采用旋转蒸发成膜法将 CdTe 量子点包裹在脂质体的磷脂双分子层内。将平均粒径为 55.43 nm 的 QDs 注射到小鼠的前爪皮内,前哨淋巴结处的荧光信号在几秒内即消失。注射 QD-LP 后,24 h 内在前哨淋巴结处均有荧光信号,可进行实时监测。与 QDs 相比,QD-LP 荧光稳定性好,荧光寿命长,可更好地实现在前哨淋巴结中的标记与检测。实验比较了 QDs 和不同粒径 QD-LP 在前哨淋巴结中的迁移、摄取和保留情况,发现较小粒径的 QD-LP 迁移较快。实验通过 QD-LP 的制备,在提高 QDs 的生物相容性和在前哨淋巴结的靶向标记方面做出了巨大贡献。

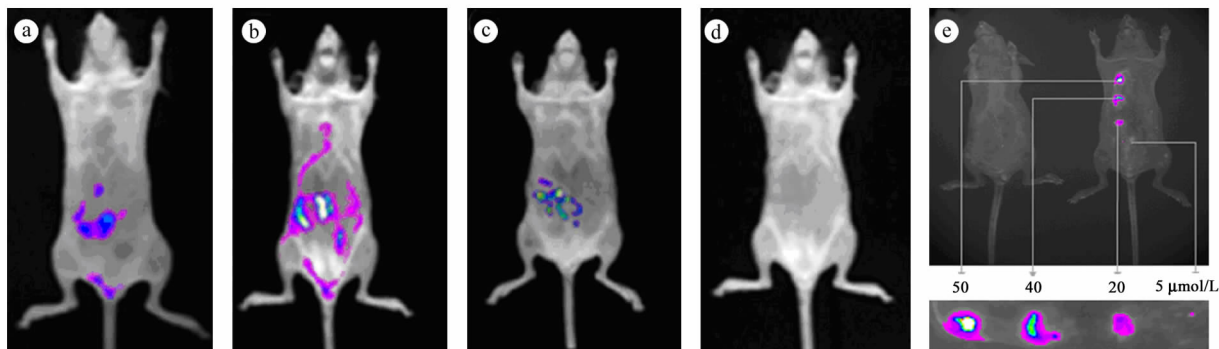


Figure 1 Body distribution and sensitivity of QDs-loaded PLGA nanospheres in mice. Whole animal imaging was observed after tail vein injection of 20 $\mu\text{mol/L}$ QDs-loaded PLGA nanospheres at: (a) 1 h, (b) 24 h, (c) 48 h, and (d) 72 h. (e) Fluorescent intensities of QDs in mice according to concentration of QDs loaded in PLGA nanospheres 24 h post-injection (injection volume: 0.25 mL) (Adapted from ref. [24])

目前,笔者所在课题组已掌握了最大发射波长在 650~900 nm 范围内的 CdHgTe 近红外量子点的制备技术,以及 CdHgTe 量子点脂质体制备技术,并系统研究了其在裸鼠体内进行红外荧光标记的可行性和应用特征(图 2)。

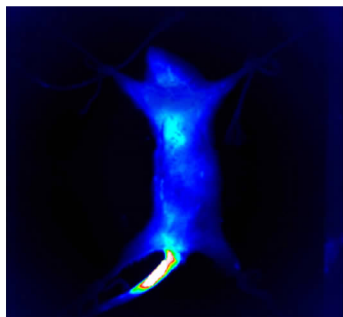


Figure 2 NIR imaging photo after SUVs encapsulating CdHgTe quantum dots injected

3.3 药物在体内外转运的监测

监测以脂质体为载体的药物在体内外的释放情况是评价药物传递效率的有效方法。传统考察药物在生物体

3.2 活体成像

近红外 QDs 具有较强的组织穿透能力,满足活体生物成像的要求,可用于体内生物组织的无损检测,实现体内长时间的连续监测^[23],近几年被应用于活体成像领域。

Dubertret 等^[8]首次将磷脂包裹的 CdSe/ZnS 量子点微粒注射到非洲爪蟾的胚胎内,通过荧光标记实现对胚胎形态的观察。CdSe/ZnS 量子点被包裹在磷脂微粒后,毒性和光漂白性降低,稳定性和细胞融合性得到提高。

Kim 等^[24]合成近红外 CdTe/CdSe 量子点,通过固体分散法用聚乳酸聚乙醇酸对 CdTe/CdSe 量子点进行包裹,制备了 QD-LP,平均粒径在 135.0~162.3 nm 范围内,毒性降低,抗氧化和抗光漂白能力提高。将 QD-LP 通过尾静脉注射到 SKH1 鼠体内,考察其在 SKH1 鼠体内的毒性和分布情况,测定了体内注入 QD-LP 不同时间点,其在 SKH1 鼠体内的分布情况(图 1)。

内释放的方法主要是将动物处死,通过 HPLC-MS 等手段分别测定不同组织部位的药物含量,但是该方法不能对药物在体内的转运以及在各处生物组织内的累积情况进行动态监测。基于 QDs 的荧光特性发展的示踪检测技术,是监测药物释放、摄取和吸收情况的新方法。目前,用 QDs 对以脂质体为载体的递药系统进行标记的方法有两种:一是将疏水性的 QDs 嵌入到脂质体的磷脂双分子层内或者是微胶束内部;二是将亲水性的 QDs 包裹到脂质体的水相囊腔内。通过以上两种操作,明显提高了荧光量子点脂质复合物在体内外细胞的摄取程度^[25-29]。

Sigot 等^[30]在受体介导的生物素脂质微粒的表面和内部分别装载了两种不同颜色的 QDs 探针(发射红光的 QDs₆₅₅和发射绿光的 QDs₅₂₅),其中一种量子点(QDs₆₅₅)作为包裹物,包裹在脂质微粒的内部,另一种量子点(QDs₅₂₅)作为受体靶向探针与表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)相连,靶向寻找表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)。经 QDs 标记的生物素脂质微粒与 EGFR 过度表达产生的癌细胞有很强的靶向选择性。

利用两种 QDs 进行标记,可在单一激发波长的条件下同时检测到两种 QDs 的发射光谱,同时延长了生物素脂质微粒在细胞内的成像时间,将药物包裹在 QDs 标记的生物素脂质微粒内,实现了细胞靶向标记和药物转运与释放的监测。

Tian 等^[31]将 CdSe/ZnS 量子点分别包裹到两种不同组成(双饱和卵磷脂和不饱和卵磷脂)的脂质体磷脂双分子层中,通过原子显微镜对 QD-LP 进行结构特征考察,发现 CdSe/ZnS 量子点在脂质体的磷脂双分子层中依次排列。同时考察了影响 QD-LP 的水相囊腔中包裹的亲水性小分子在缓冲液和血清中释放率的有关因素,发现用不饱和卵磷脂制备的 QD-LP,其囊腔内亲水性小分子物质的渗漏现象严重;双饱和卵磷脂制备的 QD-LP 在相同的条件下稳定性良好,只有极微量的渗漏现象。通过相关光谱对两种 QD-LP 进行考察,双饱和卵磷脂脂质体量子点在 4 °C 和 25 °C 的条件下储存 3 周,粒径大小稳定,无聚集现象。实验并通过渗透压梯度法将抗肿瘤药物包裹到 QD-LP 的水相囊腔内(图 3),其载药量达到 97% 左右。通过对阿霉素的荧光光谱和 QDs 发射的绿色荧光的同时检测,说明药物阿霉素和 QDs 共存于脂质体内。载药后的 QD-LP 实现了药物在体内外转运的监测以及与相关疾病诊断与治疗的结合。

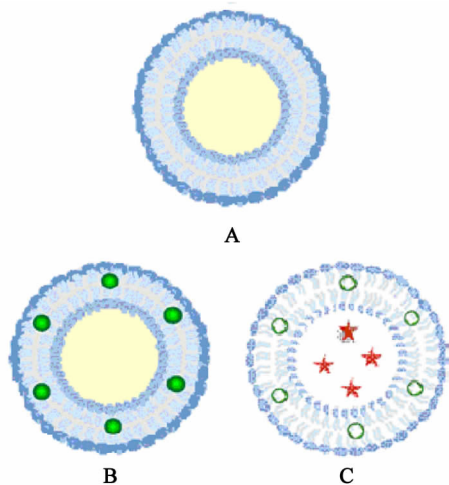


Figure 3 Liposomes encapsulating QDs and drugs in phospholipid bilayer and aqueous cavity (Adapted from ref. [28])

A: liposome; B: liposome-QDs; C: liposome-QDs-drug

4 结语与展望

QD-LP 技术将 QDs 优异的光学特性与脂质体的良好生物相容性相互结合,在细胞标记、体内外成像、药物检测等方面发挥着越来越重要的作用。目前,笔者所在实验室亦正在进行有关 QDs 和脂质体相结合的有关研究,以期建立一种以 QD-LP 为载体的药物检测体系,为载药脂质体在体内的吸收、分布、代谢以及排泄等研究提供直观、实时和原位的分析检测,促进新型载药系统的开发研究。

目前,有关 QD-LP 的生物安全性考察及其作为探针在

体内的长期滞留问题,仍是限制其体内应用的重要因素,在有关肿瘤细胞标记、活体成像等方面的应用还存在一些问题:①QD-LP 比有机荧光染料分子大,空间位阻效应明显,一定程度上限制了其应用;②QD-LP 与生物分子的结合数很难判断,为定量测定带来了一定难度;③迄今为止,尚无关于 QD-LP 在体内降解、清除及代谢的具体机制报道;④由于 QD-LP 的试验剂量远远低于其中毒剂量,未对动物造成明显的不良反应,但如何保证其用于人体的安全性研究尚需进一步研究;⑤QD-LPQ 的渗漏与稳定性,亦有待于进一步的研究。随着 QD-LP 技术研究的日益成熟,以及相关毒性研究的完善,QD-LP 有望应用于临床,为药物的研发以及人类疾病的诊断与治疗提供有力帮助。

参考文献

- [1] Michalet X, Pinaud FF, Bentolila LA, *et al.* Quantum dots for live cells, *in vivo* imaging, and diagnostics [J]. *Science*, 2005, **307** (5 709): 538 - 544.
- [2] Bruchez MJ, Moronne M, Gin P, *et al.* Semiconductor nanocrystals as fluorescent biological labels [J]. *Science*, 1998, **281** (5 358): 2 013 - 2 016.
- [3] Chan WCW, Nie S. Quantum dot bioconjugates for ultrasensitive nonisotopic detection [J]. *Science*, 1998, **281** (5 358): 2 016 - 2 018.
- [4] 王运庆 (Wang YQ), 叶超 (Ye C), 王晓梅 (Wang XM), 等. 荧光量子点在纳米药物研究中的应用进展 [J]. *中国药科大学学报 (J China Pharm Univ)*, 2009, **40** (1): 8 - 15.
- [5] Bangham AD, Standish MM, Watkins JC. Diffusion of univalent ions across the lamellae of swollen phospholipids [J]. *Mol Biol*, 1965, **13**: 238 - 252.
- [6] Alivisatos AP. Semiconductor clusters, nanocrystals, and quantum dots [J]. *Science*, 1996, **271** (5 251): 933 - 937.
- [7] Torchilin VP. Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2005, **4**: 145 - 160.
- [8] Dubertret B, Skourides P, Norris DJ, *et al.* *In vivo* imaging of quantum dots encapsulated in phospholipid micelles [J]. *Science*, 2002, **298** (5 599): 1 759 - 1 762.
- [9] Feng LY, Kong XG, Chao KF, *et al.* Efficient phase transfer of hydrophobic CdSe quantum dots: from nonpolar organic solvent to biocompatible water buffer [J]. *Mater Chem Phys*, 2005, **93** (2/3): 310 - 313.
- [10] Kim SJ, Wi HS, Kim K, *et al.* Encapsulation of CdSe nanoparticles inside liposome suspended in aqueous solution [J]. *J Kore Phy Soci*, 2006, **49**: S684 - S687.
- [11] Schooneveld MM, Vucic E, Koole R, *et al.* Improved biocompatibility and pharmacokinetics of silica nanoparticles by means of a lipid coating: a multimodality investigation [J]. *Nano Lett*, 2008, **8** (8): 2 517 - 2 525.
- [12] Koole R, Schooneveld MM, Hilhorst J, *et al.* Paramagnetic lipid-

- coated silica nanoparticles with a fluorescent quantum dot core; a new contrast agent platform for multimodality imaging [J]. *Bioconjugate Chem*, 2008, **19**(12): 2 471 - 2 479.
- [13] Schroeder JE, Shweky I, Shmeeda H, *et al.* Folate-mediated tumor cell uptake of quantum dots entrapped in lipid nanoparticles [J]. *J Control Release*, 2007, **124**(1/2): 28 - 34.
- [14] Chu MC, Zhuo S, Xu J, *et al.* Liposome-coated quantum dots targeting the sentinel lymph node [J]. *J Nanoparticle Res*, 2009, **12**(1): 187 - 197.
- [15] Yang C, Ding N, Xu YB, *et al.* Folate receptor-targeted quantum dot liposomes as fluorescence probes [J]. *J Drug Targeting*, 2009, **17**(7): 502 - 511.
- [16] Al-Jamal WT, Al-Jamal KT, Tian B, *et al.* Lipid-quantum dot bilayer vesicles enhance tumor cell uptake and retention *in vitro* and *in vivo* [J]. *Ame Chem Soci*, 2008, **2**(3): 408 - 418.
- [17] Al-Jamal WT, Al-Jamal KT, Tian B, *et al.* Tumor targeting of functionalized quantum dot-liposome hybrids by intravenous administration [J]. *Mol Pharm*, 2009, **6**(2): 520 - 530.
- [18] 季文学 (Ji WX), 张纪梅 (Zhang JM), 宋秀云 (Song XY), 等. 脂质体包裹的 CdTe 复合量子点的合成 [J]. 天津工业大学学报 (*J Tianjin Polytechnic*), 2007, **26**(3): 49 - 51.
- [19] 王显祥 (Wang XX), 杨中科 (Yang ZK), 单志 (Shan Z), 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 (*Sci Sin*), 2010, **40**(10): 1 503 - 1 508.
- [20] Chen CS, Yao J, Durst RA. Liposome encapsulation of fluorescent nanoparticles: quantum dots and silica nanoparticles [J]. *J Nanoparticle Res*, 2006, **8**(6): 1 033 - 1 038.
- [21] 冯力蕴 (Feng LY), 孔祥贵 (Kong XG). 复合荧光 CdSe 量子点-脂质体的制备与表征 [J]. 发光学报 (*Chin J Lumin*), 2007, **28**(3): 417 - 421.
- [22] Bothun GD, Rabideau AE, Stoner MA, *et al.* Hepatoma cell uptake of cationic multifluorescent quantum dot liposomes [J]. *J Phys Chem B*, 2009, **113**(22): 7 725 - 7 728.
- [23] Alivisatos AP, Gu WW, Larabell C. Quantum dots as cellular probes [J]. *Annu Rev Biomed Eng*, 2005, **7**: 55 - 76.
- [24] Kim JS, Cho KJ, Tran TH, *et al.* *In vivo* NIR imaging with CdTe/CdSe quantum dots entrapped in PLGA nanospheres [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2011, **353**(2): 363 - 371.
- [25] Spikes JD. Photodynamic action: from paramecium to phototherapy [J]. *Photochem Photobiol*, 1997, **65**(1): 142 - 147.
- [26] Rubinstein I, Soos I, Onyuksel H, *et al.* Intracellular delivery of VIP-grafted sterically stabilized phospholipid mixed nanomicelles in human breast cancer cells [J]. *Chem Biol Interact*, 2008, **171**(2): 190 - 194.
- [27] Al-Jamal WT, Al-Jamal KT, Cakebread A, *et al.* Blood circulation and tissue biodistribution of lipid-quantum dot (L-QD) hybrid vesicles intravenously administered in mice [J]. *Bioconjugate Chem*, 2009, **20**(9): 1 696 - 1 702.
- [28] Drbohlovava J, Adam V, Kizek R. Quantum dots-characterization, preparation and usage in biological systems [J]. *Int J Sci*, 2009, **10**(2): 656 - 673.
- [29] Delehanty JB, Mattoussi H, Medintz L. Delivering quantum dots into cells: strategies, progress and remaining issues [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2009, **393**(4): 1 091 - 1 105.
- [30] Sigot V, Arndt-Jovin DJ, Jovin TM, *et al.* Targeted cellular delivery of quantum dots loaded on and in biotinylated liposomes [J]. *Bioconjugate Chem*, 2010, **21**: 1 465 - 1 472.
- [31] Tian B, Al-Jamal WT, Al-Jamal KT, *et al.* Doxorubicin-loaded lipid-quantum dot hybrids: surface topography and release properties [J]. *Int J Pharm*, 2011 (in press).