

# 量子點

## ——奈米彩虹標籤

後基因時代的來臨，利用基因轉殖技術在生物體的研究與應用相當多。以「螢光基因魚」為例，除了可以改進經濟魚類的品種外，還可以建立一些具有特殊遺傳基因品系的基因轉殖魚。量子點及螢光基因已悄悄地進入了我們的生活。

奈米量子點是一種嶄新材料，因為具有螢光標定特性，目前廣泛地應用於各種臨床前生醫檢測、細胞行為的長期追蹤與觀察、以及腫瘤標定的研究上。

■ 楊智惠 黃耿祥 王英基 林裕城

### 何謂量子點

量子點 (quantum dots, QDs) 是奈米級半導體材料，它的電子排列相當緊密，由於量子限量化效應可以激發出不同顏色的螢光。量子點吸收能量較高的光波後產生能階躍升，當電子從高能階的狀態降到低能階的狀態時，會發射出波長較長 (偏紅光系) 的光。不同粒徑的量子點會發射出不同波長的螢光，例如硒化鎘 (CdSe) 粒徑在 2.1 nm 時發出藍色螢光，粒徑 5 nm 時發出綠色螢光，當粒徑接近 10 nm 時，它所激發的螢光就接近紅色。

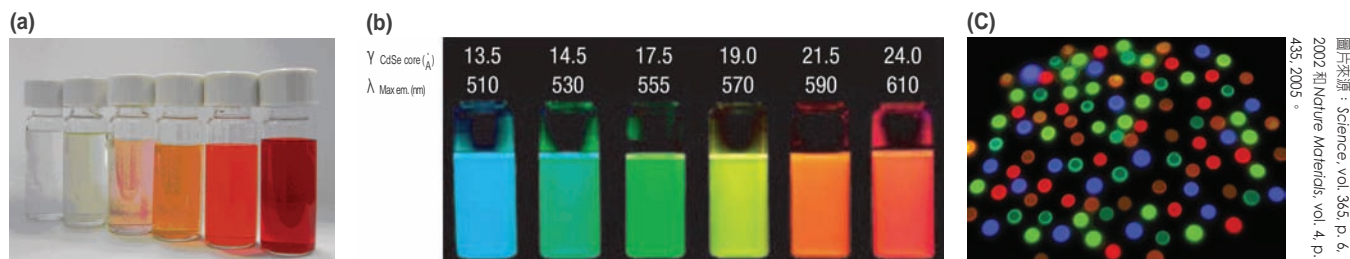
相較於傳統的有機染料分子，量子點具有螢光亮度強、光穩定性佳、以及用單一波長的雷射便可以激發出

多種不同波長的發射波的特性。發射波是一狹窄且對稱的波形，且可重複激發，因此螢光時效可以持久。這些特性吸引科學家的重視，奈米量子點的應用也越來越多樣性，深具取代傳統染劑的潛力。在生醫工程應用方面，更有令人期待的發展性。

目前量子點的用途相當廣泛，可用於藍光雷射、光感測元件、單電子電晶體、記憶儲存、觸媒、量子計算等。在生醫工程上可製成各種螢光標籤，應用於生物檢測的「基因條碼」或「蛋白質條碼」。

### 量子點的演進

合成法始祖 奈米量子點的製備早期是利用膠體化學法，以合成 II-VI 化合物的半導體奈米粒子為主。



一系列不同粒徑大小的奈米量子點－奈米彩虹標籤，不同粒徑的量子點具有不同的顏色。(a) 在樣本瓶中，量子點的顏色有如彩色染劑。(b) 在石英瓶中，量子點有螢光色彩特性。(c) 在細胞培養皿中，各式量子點被磷脂質包覆後的螢光表現。

圖片來源：Science, vol. 365, p. 6, 2002 和 Nature Materials, vol. 4, p. 435, 2005。

1993年，摩利 (Murray) 等人藉由高溫裂解有機金屬前趨物二甲基鎘，合成溶於有機相的量子點，並藉由控制反應時間及溫度調控粒子的大小及形狀。反應過程中加入高沸點界面活性劑，透過吸附及脫附過程達到對量子點的包覆及穩定作用。

他們使用的界面活性劑熔點低、沸點高，具有長碳鏈，在高溫下能夠穩定存在，因此能減緩晶核的快速成長。摩利等人製得的量子點粒徑分布範圍約為5%，螢光量子效率約為5~10%，被視為合成硒化鎘奈米量子點的基礎。但在製程中使用了相當危險的前趨物二甲基鎘，有劇毒且在室溫下不安定，又昂貴，因此發展性受到限制。

**殼核結構提升螢光量子效能**  
1994年莫司 (Mews) 等人提出「殼核結構」的量子點，利用膠體化學合成法在量子點表面上修飾單層（或複層）的有機（或無機）化合物（如硫化鋅、硒化鋅等）。這方法可限制能量激發的途徑，降低非輻射性的能量損失，因而提高光化學穩定性。另一方面，也可降低晶格不匹配的問題，並增加量子點發光效率。

1996年埃斯 (Hines) 等人利用硒化鎘量子點為核，在核的外層修飾

上一層硫化鋅形成殼核結構的奈米量子點。這種硒化鎘／硫化鋅奈米量子點的螢光效率，比原本的硒化鎘奈米量子點提高了6倍，他們並利用螢光光譜峰值波長紅移的實驗結果鑑定殼核結構的形成。

**合成法的突破** 2001年彭 (Peng) 等人選用穩定性較高且毒性較低的氧化鎘做為二價鎘離子的前趨物，成功取代高環境影響性的二甲基鎘。合成法的突破開啓了量子點製備的新里程碑。

**親水性量子點** 硒化鎘／硫化鋅奈米量子點的外層是直鏈烷基，使得它的表面呈疏水性，因此只能溶在有機溶媒中。為了讓量子點能應用於生醫領域，必須對量子點進行親水性修飾，主要可分為下列3種方法。

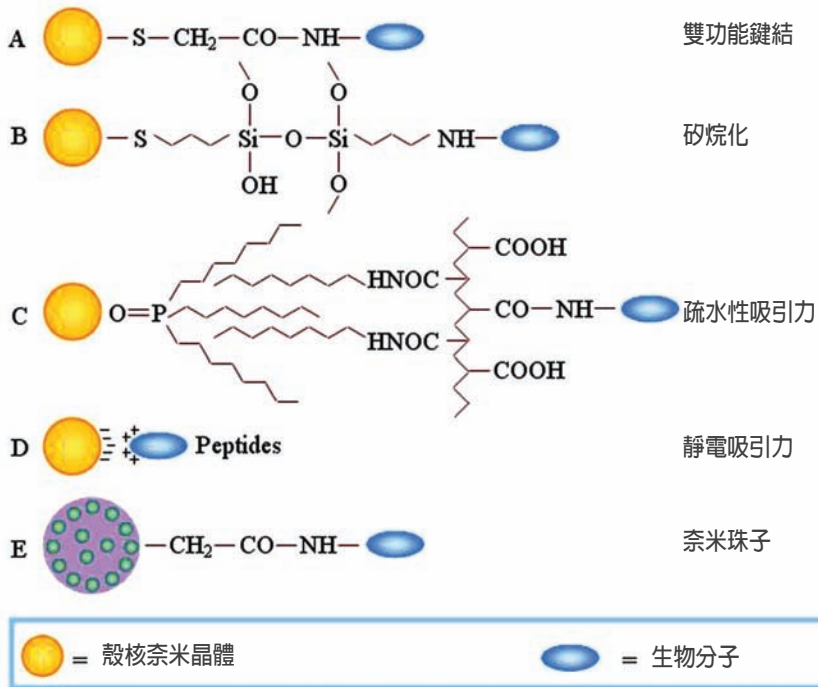
第1種是把原本奈米量子點表面的高沸點界面活性劑置換成雙官能基的化合物，使它的一端與疏水性的有機相奈米量子點接合（例如硫醇基），另一端則是親水基（例如氫氧



量子點就像是奈米級的彩色燈管，具有各式各樣的顏色。發展不同的發射波長與強度的量子點標籤，可應用在各種臨床前生醫檢測、細胞行為的長期追蹤與觀察，以及腫瘤標定研究上。

基、羧基），這種替換原本表面覆蓋物的方法稱為「帽子戲法」。第2種方法是利用聚合二氧化矽形成極性化的殼，隔絕有機相奈米量子點。第3種方法則是保存著原先奈米量子點外部的高沸點界面活性劑，並使用具有兩性端的高分子聚合物及磷脂質，緊緊

**量子點吸收能量較高的光波後產生能階躍升，當電子從高能階的狀態降到低能階的狀態時，會發射出波長較長（偏紅光系）的光，不同粒徑的量子點會發射出不同波長的螢光光波。**



量子點和生物分子的 5 種常見結合方式

地嵌入奈米量子點外層，並利用具有親水性的外端溶於水相中。

量子點與功能性分子結合 近年來，由於生物科技與基因藥物的蓬勃發展，許多研究團隊把親水性修飾後的量子點與特定的 DNA、抗體、胜肽或生物分子結合，發展出許多新式的疾病檢測技術，讓量子點在生物醫藥界嶄露頭角。常見的結合方式有雙功能鍵連接法、矽烷化連接法、疏水性吸引力連結法、靜電吸引力連接法、奈米珠子包覆法等。許多研究證明以量子點做為奈米標籤的方式，能提供有效的藥物或核苷酸傳遞的即時與長期監控，有利於發展疾病的檢測

**近年來，由於生物科技與基因藥物的蓬勃發展，許多研究團隊把親水性修飾後的量子點與特定的 DNA、抗體、胜肽或生物分子結合，發展出許多新式的疾病檢測技術，讓量子點在生物醫藥界嶄露頭角。**

方法，或針對特定胞器、腫瘤組織進行標定。

### 照「亮」癌細胞

量子點的光學特性已廣泛地應用在生物醫學及光電上，例如翰（Han）等人使用 6 種不同粒徑的量子點搭配 10 種不同的發射光強度，發展出光學標籤，預計可用來編譯各種核酸或蛋白質的序列。藉由持久的螢光特性，量子點可用來長期觀測細胞的行為。此外，量子點也能使用在追蹤特定蛋白質在細胞內的活動情

形，這些技術有助於探討細胞死亡的研究。

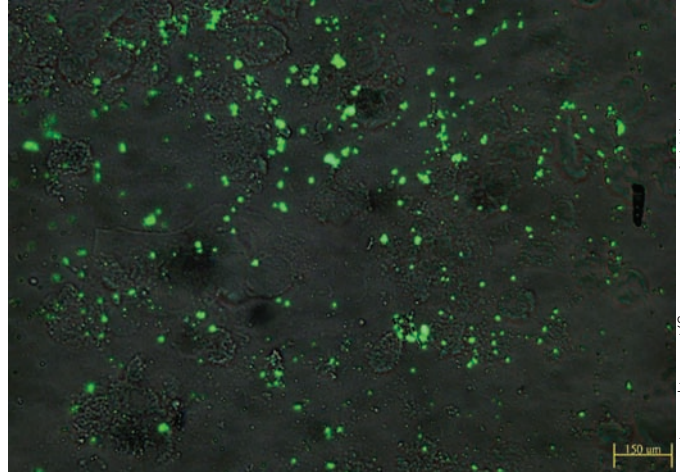
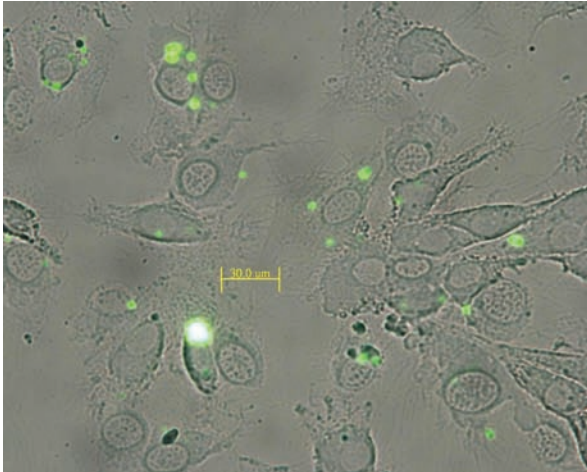
量子點也可做為體內分子在磁振造影及正電子放射斷層造影時的對比標誌，或用於癌症的診斷和藥物治療效果的評估上。例如把抗癌藥物與奈米量子點結合後送入細胞，可經由觀察細胞內有無量子點螢光得知抗癌藥物能否進入細胞，進而觀測抗癌藥物對細胞的毒殺狀況。

此外，有研究團隊提出一項光動力療法的概念，期望藉由量子點與基因感測分子及磷光材料的同時結合，以

基因感測分子辨識腫瘤組織，而讓量子點選擇性地吸附在腫瘤組織表面上，達到辨識的目的。然後再利用光照產生單重態氧分子破壞腫瘤組織，藉以取代外科切除手術或放射線治療方法。

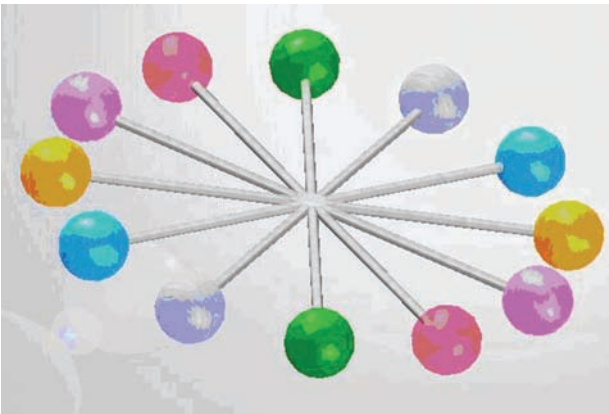


各式量子點與單股 DNA 及微奈米載體結合後的「多功能靶向性基因藥物」示意圖。DNA 是圖中的雙螺旋骨架，各式量子點是圖中的紅、橙、黃等彩色，微奈米載體如磷脂質小球（微脂粒）是圖中的灰色結構。利用單股 DNA 會專一配對另一互補單股 DNA 的特性，科學家得以製成「螢光基因條碼」或「螢光蛋白質條碼」，發展出的光學標籤預計可用來編譯各種核酸或蛋白質的序列。

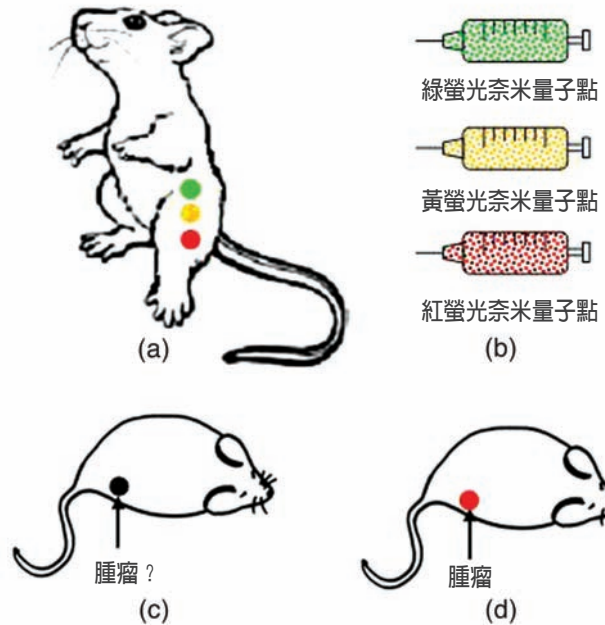


圖片來源：Nature Biotechnology, vol. 19, p. 1013, 2001

(左) 量子點送入纖維母細胞的 10X 顯微鏡影像，其中綠色螢光是量子點螢光表現，不規則灰色結構是細胞。這張圖是明視野與暗視野顯微鏡下的結合圖。(右) 量子點與 Her-2 蛋白質的結合物顯微鏡暗視野圖，其中綠色點狀物是量子點螢光表現。



想像量子點就是棒棒糖的球狀糖果，與多功能性基因感測分子如圖中小棍子結合後，得到五彩繽紛的「多功能靶向性基因藥物」- 螢光棒棒糖。小棍子（基因感測分子）具有打開與辨識各種腫瘤細胞的能力，等到腫瘤細胞把奈米級螢光棒棒糖吃掉後，腫瘤細胞將無所遁形。



圖片來源：Nature Biotechnology, vol. 22, p. 969, 2004

(a) 量子點在裸鼠體內發出彩色螢光的示意圖。(b) 3種不同波長的量子點用微脂粒包覆後的螢光圖示意圖，實驗中預計以注射針筒填裝「多功能靶向性基因藥物」，透過量子點篩檢出小鼠體內的癌症部位。(c) 給藥前，裸鼠體內的癌症部位是未知的，(d) 給藥後，裸鼠經過顯影後可定位出腫瘤位置，其中紅色螢光是量子點。

量子點也被應用在活體實驗上，例如近紅外光系量子點的發展使得量子點可以深入動物內部器官及組織，這些研究震撼了臨床醫學研究界。當分別從裸鼠尾巴注入不同顏色的量子點時，在紫外光下能夠看到裸鼠身上被激發出不同顏色的螢光，因此可以用來標定特定腫瘤。特別是紅色量子點，雖然螢光強度較綠色量子點弱，但裸鼠本身會有少許自體綠螢光現象，若使用綠色量子點會導致鑑別度不

佳，因此目前動物實驗以使用紅色量子點觀察為主。

奈米量子點是相當受到注目的新領域，研究方向以檢測疾病、腫瘤、基因為主。隨著後基因時代的來臨，利用量子點的發螢光特性和基因藥物對疾病的專一性，透過基因藥物與量子點結合產物「多功能靶向性基因藥物」的研發，將在新藥的開發或疾病

的治療上開創出全新的局面。 □

楊智惠 黃耿祥  
義守大學生物科技系

王英基  
高雄醫學大學醫藥暨應用化學系

林裕城  
成功大學工程科學系