



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102382640 A

(43) 申请公布日 2012.03.21

(21) 申请号 201110251857.7

G01N 33/53(2006.01)

(22) 申请日 2011.08.30

(71) 申请人 济南大学

地址 250022 山东省济南市市中区济微路
106 号济南大学

(72) 发明人 杨萍 于京华

(74) 专利代理机构 济南泉城专利商标事务所
37218

代理人 李桂存

(51) Int. Cl.

C09K 11/02(2006.01)

C09K 11/88(2006.01)

C09K 11/56(2006.01)

C09K 11/70(2006.01)

C12N 15/11(2006.01)

C12Q 1/68(2006.01)

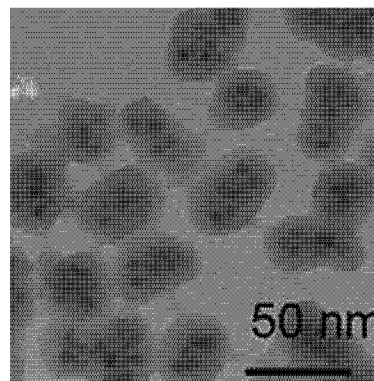
权利要求书 2 页 说明书 20 页 附图 2 页

(54) 发明名称

高荧光亮度的量子点复合颗粒和免疫学检测
探针及复合颗粒的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种高荧光亮度的量子点复合颗粒,其特征是在一个或多个量子点表面包覆上一层二氧化硅壳形成复合颗粒,直径为 5~100nm,其中 SiO₂与量子点的摩尔比为 60-99 : 0.2-40。本发明还公开了该复合颗粒的制备方法以及由该复合颗粒制成的免疫学检测探针。通过本发明的方法得到的复合颗粒具有很好的生物适应性与环境稳定性,能使复合颗粒与生物分子良好结合,所得的探针在医药、生物领域将会产生很高的应用价值。



1. 一种高荧光亮度的量子点复合颗粒,其特征是:在一个或多个量子点表面包覆上一层二氧化硅壳形成复合颗粒,所述复合颗粒直径为 5~100 nm,其中 SiO_2 与量子点的摩尔比为 60-99:0.2-40。

2. 根据权利要求 1 所述的量子点复合颗粒,其特征是:二氧化硅壳表面修饰有官能团,所述官能团为氨基、巯基、羧基或聚乙二醇基;二氧化硅壳内分布有 1~200 个量子点,量子点为 II-VI 族半导体材料、III-V 族半导体材料,或者为 II-VI 族半导体材料和 III-V 族半导体材料形成的复合材料,量子点的粒径为 1~15 nm。

3. 根据权利要求 2 所述的量子点复合颗粒,其特征是:量子点为 ZnSe、CdSe、CdS、CdTe、InP、ZnSe/ZnS、CdSe/ZnS、CdS/ZnS、CdTe/ZnS、InP/ZnS、CdSe/ZnSe、CdS/ZnSe、CdTe/ZnSe、CdSe/CdS、InP/CdS、CdTe/CdS、CdS/ $\text{Zn}_x\text{Cd}_{1-x}\text{S}$ 、ZnSe/ $\text{Zn}_x\text{Cd}_{1-x}\text{S}$ 、CdSe/ $\text{Zn}_x\text{Cd}_{1-x}\text{S}$ 、CdTe/ $\text{Zn}_x\text{Cd}_{1-x}\text{S}$ 、InP/ $\text{Zn}_x\text{Cd}_{1-x}\text{S}$ 、ZnSe/CdS/ZnS、CdSe/CdS/ZnS、CdTe/CdS/ZnS 和 InP/CdS/ZnS 中的至少一种,其中 $0 < x < 1$ 。

4. 一种高荧光亮度的量子点复合颗粒的制备方法,其特征是包括以下步骤:

(1) 量子点预处理:将水溶性量子点采用下列 a 或 b 的方法进行预处理得到预处理溶液

a. 将水溶性量子点分散到 0.2-2 mL 水中,量子点的浓度为 $1 \times 10^{-7} \sim 100 \times 10^{-7}$ mol/L,然后加入 0.2-5 μL 含官能团的烷氧基硅烷试剂并搅拌 3-15 小时,完成量子点的表面烷氧基硅烷修饰;

b. 将水溶性量子点分散到 0.2-2 mL 水中,量子点的浓度为 $1 \times 10^{-7} \sim 100 \times 10^{-7}$ mol/L,然后加入 0.2-5 μL 含官能团的烷氧基硅烷试剂并搅拌 3-15 小时,完成量子点的表面烷氧基硅烷修饰,得到量子点胶体溶液,然后在量子点胶体溶液中加入 0.2-40 mL $\text{C}_1\text{-C}_4$ 的醇,再加入 10 μL - 1 mL 氨水,搅拌 5-24 小时完成量子点的自组装;

(2) 向步骤(1)的预处理溶液中加入 1-20 μL 的不含官能团的烷氧基硅烷试剂和 10 μL - 2 mL 氨水,搅拌反应 2-6h,再加入 0.5-2 μL 的含有官能团的烷氧基硅烷试剂,继续搅拌反应 1-10h,反应完后离心分离得到表面含有官能团、内部分布有量子点的量子点复合颗粒。

5. 根据权利要求 4 所述的制备方法,其特征是:所述不含官能团的烷氧基硅烷试剂为正硅酸乙酯、正硅酸甲酯、正硅酸丙酯、正硅酸丁酯;含官能团的烷氧基硅烷试剂为氨丙基三甲氧基硅烷、氨乙基三甲氧基硅烷、氨甲基三甲氧基硅烷、氨丙基三乙氧基硅烷、氨乙基三乙氧基硅烷、氨甲基三乙氧基硅烷、氨甲基三丙氧基硅烷、氨乙基三丙氧基硅烷、氨丙基三丙氧基硅烷、巯丙基三甲氧基硅烷、巯乙基三甲氧基硅烷、巯甲基三甲氧基硅烷、巯丙基三乙氧基硅烷、巯乙基三乙氧基硅烷、巯甲基三乙氧基硅烷、巯甲基三丙氧基硅烷、巯乙基三丙氧基硅烷、巯丙基三丙氧基硅烷、羧乙基硅三醇钠盐、 $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{O}_2\text{SSi}$ 、2-[甲氧基(聚乙烯氧代)丙基]三甲氧基硅烷、2-甲基-3-羟丙基甲基(硅氧烷与聚硅氧烷)或 $\text{CH}_3\text{O}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_{6-9}\text{C}_3\text{H}_6\text{Cl}_3\text{Si}$ 。

6. 根据权利要求 4 所述的制备方法,其特征是:所用氨水质量浓度为 5 - 33%。

7. 一种高荧光亮度的量子点复合颗粒的制备方法,其特征是包括以下步骤:

(1) 量子点预处理:将油溶性量子点采用下列 a 或 b 的方法进行预处理得到预处理溶液

a. 将油溶性量子点分散到 0.1-2 mL 有机溶剂中, 浓度 $1 \times 10^{-7} \sim 100 \times 10^{-7}$ mol/L, 然后加入 0.2-5 μ L 不含官能团的烷氧基硅烷试剂并搅拌 1-15 小时, 完成量子点的表面烷氧基硅烷修饰;

b. 将油溶性量子点分散到 0.2-2 mL 有机溶剂中, 浓度 $1 \times 10^{-7} \sim 100 \times 10^{-7}$ mol/L, 然后加入 0.2-5 μ L 不含官能团的烷氧基硅烷试剂搅拌 1-15 小时, 完成量子点的表面烷氧基硅烷修饰, 得到量子点胶体溶液, 然后在量子点胶体溶液中加入 5-50 mL C_1-C_4 的醇、1 mL 水及 3 μ L 含官能团的烷氧基硅烷试剂, 再加入 10 μ L - 3 mL 氨水, 搅拌 5-24 小时, 完成量子点的自组装;

(2) 将步骤(1)得到的预处理溶液或将预处理溶液进行分离得到的量子点加入 0.3-1 mL 水中, 加入 1-10 μ L 不含官能团的烷氧基硅烷试剂、0.1-0.5 mL 氨水和 2-6 mL C_1-C_4 的醇, 搅拌反应 2-6h, 再加入 0.5-2 μ L 含有官能团的烷氧基硅烷试剂, 继续搅拌反应 1-10h, 反应完后离心分离得到表面含有官能团、内部分布有量子点的量子点复合颗粒。

8. 根据权利要求 7 所述的制备方法, 其特征是: 所述不含官能团的烷氧基硅烷试剂为正硅酸乙酯、正硅酸甲酯、正硅酸丙酯、正硅酸丁酯; 含官能团的烷氧基硅烷试剂为氨丙基三甲氧基硅烷、氨乙基三甲氧基硅烷、氨甲基三甲氧基硅烷、氨丙基三乙氧基硅烷、氨乙基三乙氧基硅烷、氨甲基三乙氧基硅烷、氨甲基三丙氧基硅烷、氨乙基三丙氧基硅烷、氨丙基三丙氧基硅烷、巯丙基三甲氧基硅烷、巯乙基三甲氧基硅烷、巯甲基三甲氧基硅烷、巯丙基三乙氧基硅烷、巯乙基三乙氧基硅烷、巯甲基三乙氧基硅烷、巯甲基三丙氧基硅烷、巯乙基三丙氧基硅烷、巯丙基三丙氧基硅烷、羧乙基硅三醇钠盐、 $C_7H_{16}O_2SSi$ 、2-[甲氧基(聚乙烯氧代)丙基]三甲氧基硅烷、2-甲基-3-羟丙基甲基(硅氧烷与聚硅氧烷)或 $CH_3O(C_2H_4O)_{6-9}C_3H_6Cl_3Si$ 。

9. 根据权利要求 7 所述的制备方法, 其特征是: 分散量子点用的有机溶剂为甲苯、正己烷或氯仿; 所用氨水质量浓度为 5 - 33%。

10. 一种高荧光亮度的免疫学检测探针, 其特征是: 将权利要求 2 所述的高荧光亮度的量子点复合颗粒与生物分子连接形成, 所述生物分子为维生素、蛋白质分子、DNA 或抗体分子, 所述抗体分子为完整的分子或者是重链、轻链、重链或轻链复合的抗体分子碎片。

高荧光亮度的量子点复合颗粒和免疫学检测探针及复合颗粒的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种高荧光亮度的量子点复合颗粒及由该复合颗粒制成的免疫学检测探针,还涉及该复合颗粒的制备方法。

背景技术

[0002] 自从 1998 年有关量子点用于荧光探针的研究被美国《科学》杂志报道后,各国科学家开始关注发光量子点用于生物检测系统,尤其是用于示踪的各种荧光探针的研究;具有前瞻意义的是发光量子点用于免疫学检测,比如有人将量子点探针用于乳腺癌的临床检测,其方便快捷的方式为免疫学检测创造了一个可以利用的很好的平台。量子点用于免疫学检测的关键技术是制备有效的检测探针,免疫学检测过程中要求探针具有高发光亮度、高稳定性、高抗光漂白性,其目的是增加检测探针的检测灵敏度与准确度;虽然传统的有机发光分子也可作为荧光探针,但是其存在信号强度低、易光漂白、窄的激发谱和宽的发射谱等缺点,严重地制约了其在实际生产、生活中的应用。与有机发光分子相比,半导体量子点则表现出诸多方面的优势,成为制备有效检测探针的首选;然而由于量子点本身的化学、物理不稳定性,进而使其荧光传感性能非常易于受到测试环境的影响,从而很大程度上影响了对于待测物质检测响应的精确性与可重复性。

发明内容

[0003] 本发明的一个目的是提供一种高荧光亮度的量子点复合颗粒,该复合颗粒在单个量子点或多个量子点表面包覆一层二氧化硅壳,使量子点稳定性增强。

[0004] 本发明的第二个目的是提供该复合颗粒的制备方法,通过该方法能够克服量子点的化学物理不稳定性、荧光传感性能易于受到检测环境影响的不足。

[0005] 本发明的第三个目的是提供一种由上述复合颗粒制成的高荧光亮度的免疫学检测探针,其具有很好的生物适应性及稳定性,使量子点在检测探针方面的应用更加具有优势。

[0006] 本发明具体技术方案如下:

一种高荧光亮度的量子点复合颗粒,其特征是:在一个或多个量子点表面包覆上一层二氧化硅壳形成复合颗粒,所述复合颗粒直径为 5~100 nm,其中 SiO_2 与量子点的摩尔比为 60-99:0.2-40。

[0007] 进一步的,上述量子点复合颗粒中,在二氧化硅壳表面修饰有官能团,所述官能团为氨基、巯基、羧基或聚乙二醇基(PEG)。

[0008] 上述量子点复合颗粒中,二氧化硅壳内分布有 1~200 个量子点,量子点的粒径为 1~15 nm,量子点可以选自 II-VI 族半导体材料、III-V 族半导体材料,也可以选自 II-VI 族半导体材料和 III-V 族半导体材料形成的复合材料,优选的量子点为 ZnSe、CdSe、CdS、CdTe、InP、ZnSe/ZnS、CdSe/ZnS、CdS/ZnS、CdTe/ZnS、InP/ZnS、CdSe/ZnSe、CdS/ZnSe、CdTe/

ZnSe、CdSe/CdS、InP/CdS、CdTe/CdS、CdS/Zn_xCd_{1-x}S、ZnSe/Zn_xCd_{1-x}S、CdSe/Zn_xCd_{1-x}S、CdTe/Zn_xCd_{1-x}S、InP/Zn_xCd_{1-x}S、ZnSe/CdS/ZnS、CdSe/CdS/ZnS、CdTe/CdS/ZnS、InP/CdS/ZnS, 可以选择它们中的一种或多种, 其中 $0 < x < 1$ 。

[0009] 本发明所用的量子点包括水溶性的和油溶性的量子点, 分别采用水相或有机相合成, 其制备方法在相关文献中已经报道(详见文献 J. Phys. Chem. C, 2010, 114, 6205-6215, J. Phys. Chem. C, 2008, 112, 6775-6780, J. Phys. Chem. B, 2001, 105, 8861-8871, J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 7480-7488 ; J. Am. Chem. Soc, 2009, 131, 2948 -2958 ; Ind. Eng. Chem. Res. 2007, 46, 2013-2019 ; J. Phys. Chem. C 2009, 113, 7670-7676 ; Langmuir, 2009, 25, 434-442 ; J. Phys. Chem. B, 2004, 108, 17119-17123 ; J. Am. Chem. Soc, 2007, 129, 11708-11719 等), 本领域技术人员可根据文献中记载的合成方法合成一系列发光的半导体量子点, 不再赘述。此外, 在制备量子点时, 水溶性或油溶性的量子点表面修饰有配体, 起到稳定量子点的作用, 水溶性半导体量子点的表面配体为巯基乙酸(TGA)、巯基丙酸(MPA)、L- 半胱氨酸(L-Cys)、3- 巯基 -1, 2- 丙二醇(TG)、巯基乙醇、谷胱甘肽(GSH)、柠檬酸盐等 ; 油溶性半导体量子点的表面配体为三辛基膦(TOP)、三辛基氧膦(TOPO)、三辛胺(TOA) 三丁基膦(TBP)、十六烷基胺(HAD)、十八烷基胺(ODA)、嘧啶(C₄H₄N₂)、硫代乙酰胺(CH₃CSNH₂)、油酸(OA)、月桂酸(LA)。

[0010] 上述复合颗粒中, 复合颗粒呈球形及浑圆状的珠子形, 由于量子点及二氧化硅表面都修饰有基团, 因此, 复合颗粒中还含有 H、S、C、N、O 等元素成分, 其摩尔比大体为 C:H:O:N:S=(0.1-10):(0.05-10):(0.4-10):(0.1-10):(0-5)。

[0011] 本发明的量子点复合颗粒中包含的量子点有水溶性的和油溶性的, 水溶性量子点和油溶性量子点在制备复合颗粒时的方法不同。

[0012] 由水溶性量子点制备量子点复合颗粒包括以下步骤:

(1) 量子点预处理: 将水溶性量子点采用下列 a 或 b 的方法进行预处理得到预处理溶液

a. 将水溶性量子点分散到 0.2-2 mL 水中, 量子点的浓度为 $1 \times 10^{-7} \sim 100 \times 10^{-7}$ mol/L, 然后加入 0.2-5 μ L 含官能团的烷氧基硅烷试剂并搅拌 3-15 小时, 完成量子点的表面烷氧基硅烷修饰;

b. 将水溶性量子点分散到 0.2-2 mL 水中, 量子点的浓度为 $1 \times 10^{-7} \sim 100 \times 10^{-7}$ mol/L, 然后加入 0.2-5 μ L 含官能团的烷氧基硅烷试剂并搅拌 3-15 小时, 完成量子点的表面烷氧基硅烷修饰, 得到量子点胶体溶液, 然后在量子点胶体溶液中加入 0.2-40 mL C₁-C₄ 的醇, 再加入 10 μ L - 1 mL 氨水, 搅拌 5-24 小时完成量子点的自组装;

(2) 向步骤(1)的预处理溶液中加入 1-20 μ L 的不含官能团的烷氧基硅烷试剂和 10 μ L - 2 mL 氨水, 搅拌反应 2-6h, 再加入 0.5-2 μ L 的含有官能团的烷氧基硅烷试剂, 继续搅拌反应 1-10h, 反应完后离心分离得到表面含有官能团、内部分布有量子点的量子点复合颗粒。

[0013] 由油溶性量子点制备量子点复合颗粒包括以下步骤:

(1) 量子点预处理: 将油溶性量子点采用下列 a 或 b 的方法进行预处理得到预处理溶液

a. 将油溶性量子点分散到 0.1-2 mL 有机溶剂中, 浓度 $1 \times 10^{-7} \sim 100 \times 10^{-7}$ mol/

L, 然后加入 0.2-5 μ L 不含官能团的烷氧基硅烷试剂并搅拌 1-15 小时, 完成量子点的表面烷氧基硅烷修饰;

b. 将油溶性量子点分散到 0.2-2 mL 有机溶剂中, 浓度 $1 \times 10^{-7} \sim 100 \times 10^{-7}$ mol/L, 然后加入 0.2-5 μ L 不含官能团的烷氧基硅烷试剂搅拌 1-15 小时, 完成量子点的表面烷氧基硅烷修饰, 得到量子点胶体溶液, 然后在量子点胶体溶液中加入 5-50 mL C_1-C_4 的醇、1 mL 水及 3 μ L 含官能团的烷氧基硅烷试剂, 再加入 10 μ L - 3 mL 氨水, 搅拌 5-24 小时, 完成量子点的自组装;

(2) 将步骤(1)得到的预处理溶液或将预处理溶液进行分离得到的量子点加入 0.3-1 mL 水中, 加入 1-10 μ L 不含官能团的烷氧基硅烷试剂、0.1-0.5 mL 氨水和 2-6 mL C_1-C_4 的醇, 搅拌反应 2-6h, 再加入 0.5-2 μ L 含有官能团的烷氧基硅烷试剂, 继续搅拌反应 1-10h, 反应完后离心分离得到表面含有官能团、内部分布有量子点的量子点复合颗粒。

[0014] 上述油溶性量子点制备复合颗粒的方法中, 分散量子点所用的有机溶剂为甲苯、正己烷或氯仿。

[0015] 上述水溶性和油溶性量子点制备复合颗粒的两种方法中, 所用的不含官能团的烷氧基硅烷试剂均为正硅酸乙酯、正硅酸甲酯、正硅酸丙酯、正硅酸丁酯, 所用的氨水均为 5 ~ 33wt%。

[0016] 上述水溶性和油溶性量子点制备复合颗粒的两种方法中, 所用的含官能团的烷氧基硅烷试剂均为氨丙基三甲氧基硅烷、氨乙基三甲氧基硅烷、氨甲基三甲氧基硅烷、氨丙基三乙氧基硅烷、氨乙基三乙氧基硅烷、氨甲基三乙氧基硅烷、氨甲基三丙氧基硅烷、氨乙基三丙氧基硅烷、氨丙基三丙氧基硅烷、硫丙基三甲氧基硅烷、硫乙基三甲氧基硅烷、硫甲基三甲氧基硅烷、硫丙基三乙氧基硅烷、硫乙基三乙氧基硅烷、硫甲基三乙氧基硅烷、硫甲基三丙氧基硅烷、硫乙基三丙氧基硅烷、硫丙基三丙氧基硅烷、羧乙基硅三醇钠盐(英文命名为 carboxyethylsilanetriol sodium)、 $C_7H_{16}O_2SSi$ (英文命名为 2-(carboxymethylthio)ethyltrimethylsilane)、2-[甲氧基(聚乙烯氧代)丙基]三甲氧基硅烷(英文命名为 2-[methoxy (polyethyleneoxy) propyl]-trimethoxy-silane)、2-甲基-3-羟丙基甲基(硅氧烷与聚硅氧烷)(英文命名为 2-[methoxy (polyethyleneoxy) propyl]heptamethyltrisiloxane) 或 $CH_3O(C_2H_4O)_{6-9}C_3H_6Cl_3Si$ (英文命名为 2-[methoxy (polyethyleneoxy) propyl]-trichlorosilane)。这些试剂可在市场上买到, 厂商可选美国的 Gelest Inc. 公司。

[0017] 本发明的量子点复合颗粒可用于免疫学检测领域, 制成探针, 其高荧光亮度的免疫学检测探针组成是将高荧光亮度的量子点复合颗粒与生物分子连接形成探针, 生物分子与二氧化硅壳表面修饰的官能团连接, 所述生物分子为维生素、蛋白质分子、DNA 或抗体分子, 所述抗体分子可为完整的分子或者是重链、轻链、重链或轻链复合的抗体分子碎片。

[0018] 量子点复合颗粒与生物分子通过各种共价和非共价的方法进行连接, 这些量子点与生物分子的连接技术已经相对成熟, 本领域技术人员可以根据现有公开的方法将复合颗粒与生物分子进行连接, 在此不再详述。

[0019] 本发明首先通过已经掌握的化学合成方法合成一系列发光量子点, 然后将这些量子点通过自组装、溶胶-凝胶技术等技术引入到 SiO_2 颗粒中, 形成一种新的发光的复合颗粒。由于 SiO_2 材料本身具有很强的化学物理稳定性且无毒, 若将半导体量子点包覆于 SiO_2

材料中,则 SiO₂ 壳层可为量子点提供很好的生物适应性与环境稳定性,由于 SiO₂ 表面官能团能使复合颗粒与生物分子良好结合,因此本发明检测探针具有高稳定性与高发光亮度,在医药、生物领域将会产生很高的应用价值,可用作普通荧光探针、免疫学检测剂及其它生物传感器。

附图说明

[0020] 图 1 为含有单个量子点的 SiO₂ 颗粒的电镜照片,(a) 为一个 SiO₂ 颗粒中含一个发绿色荧光 CdTe 量子点 (b) 为一个 SiO₂ 颗粒中含一个发红色荧光 CdTe 量子点。

[0021] 图 2 为含有多个量子点的 SiO₂ 颗粒的电镜照片,(a) 为一个 SiO₂ 颗粒中含 2-3 个发红色荧光的 CdTe 量子点 (b) 为一个 SiO₂ 颗粒中含 4-7 个发红色荧光的 CdTe 量子点。

[0022] 图 3 为含有多个 CdSe/ZnS 量子点的 SiO₂ 颗粒的电镜照片。

具体实施方式

[0023] 利用水溶性量子点制备免疫学检测探针

实施例 1

1.1 采用水相法合成 CdTe 量子点。首先合成制备 CdTe 量子点所需的 NaHTe:将 Te 粉与 NaBH₄ 按照摩尔比 1:5 混合,加入一定量的水,氮气保护下 60℃ 水浴加热并搅拌至溶液变为淡紫色。将 0.4 mmol 的 CdCl₂·2.5H₂O 溶于 25 mL 水中,加入 0.6 mmol 巯基乙酸(TGA),搅拌,然后加入浓度为 1M 的 NaOH 溶液直至溶液的 PH 值调节为 11.2。将该溶液氮气除氧 30 分钟,然后注入上述制备的 NaHTe 溶液,100℃ 下加热回流 0.5 h,即得水溶性的发绿色光的 CdTe 量子点(粒径为 2.6 nm)。利用乙醇与异丙醇将量子点从溶液中沉淀、离心分离,并将得到的量子点分散到水中。

[0024] 1.2 取量子点溶液 1 mL,量子点的浓度为 1×10^{-6} M,加入巯丙基三甲氧基硅烷 3 μ L,搅拌 15 小时,完成量子点的配体交换。

[0025] 1.3 将制备步骤 1.2 所述的烷氧基硅烷修饰后的量子点胶体溶液 2mL 与 2mL 乙醇混合,加入 15% 氨水 0.1mL,搅拌 5 小时,完成量子点的自组装。

[0026] 1.4 将制备步骤 1.3 所述的自组装后的量子点的溶液,加入正硅酸乙酯 16 μ L、30wt% 氨水 0.01mL,之后搅拌 3 小时,加入巯丙基三甲氧基硅烷 1 μ L 继续搅拌 10 小时,离心分离后得到中心均匀分布量子点且表面含有巯基的 SiO₂ 颗粒,电镜照片如图 1a 所示;将这些 SiO₂ 颗粒分散到 1 mL、浓度为 1X 的 PBS 缓冲液中备用。

[0027] 1.5 将 10 mg IgG 分子加入到 2 mL 1X 的 PBS 缓冲液中,搅拌、超声直至全部溶解。取上述 100 μ L IgG 溶液与 40 μ L 的 3-sulfo-N-hydroxysuccinimide (sulfo-SMCC) (4 mM) 偶联剂混合,室温下反应 2-3 h。将 100 μ L 上述巯基修饰的 SiO₂ 颗粒与上述偶联剂溶液混合,并放置在干浴中,4℃ 恒温保存 24 h,然后用 PBS 缓冲液浓缩抽滤 4 次(采用 5×10^5 -MWCO 的超滤离心浓缩管)。最终将表面修饰有 IgG 的 SiO₂ 颗粒分散到磷酸盐浓度为 10 mM 的 PBS 缓冲液中制得发绿色光的可用于免疫学检测的探针。

[0028] 实施例 2

2.1 采用水相法合成 CdTe 量子点。首先合成制备 CdTe 量子点所需的 NaHTe:将 Te 粉与 NaBH₄ 按照摩尔比 1:5 混合,加入一定量的水,氮气保护下 60℃ 水浴加热并搅拌至溶液变

为淡紫色。将 0.4 mmol 的 $\text{CdCl}_2 \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ 溶于 25 mL 水中,加入 0.6 mmol 巯基乙酸(TGA),搅拌,然后加入浓度为 1M 的 NaOH 溶液直至溶液的 PH 值调节为 11.2。将该溶液氮气除氧 30 分钟,然后注入上述制备的 NaHTe 溶液,100℃下加热回流 24 h,即制得水溶性的发红色光的 CdTe 量子点(粒径为 4 nm)。利用乙醇与异丙醇将量子点从溶液中沉淀、离心分离,并将得到的量子点分散到水中。

[0029] 2.2 取量子点 1mL,量子点的浓度为 1×10^{-6} M,加入巯丙基三甲氧基硅烷 5 μL ,搅拌 10 小时,完成量子点的配体交换。

[0030] 2.3 将制备步骤 2.2 所述的烷氧基硅烷修饰后的量子点胶体溶液 2mL 与 2mL 乙醇混合,加入 6wt% 氨水 0.2mL,搅拌 5 小时,完成量子点的自组装。

[0031] 2.4 将制备步骤 2.3 所述的量子点的溶液,加入正硅酸丁酯 20 μL 、10% 氨水 0.5mL,之后搅拌 3 小时,加入羧乙基硅三醇钠盐(carboxyethylsilanetriol sodium)2 μL 继续搅拌 10 小时,离心分离后得到中心均匀分布量子点且表面含有羧基的 SiO_2 颗粒,电镜照片如图 1b 所示;将这些 SiO_2 颗粒分散到 1mL、浓度为 1X 的 PBS 缓冲液中备用。

[0032] 2.5 将 10 mg 氨基改性的 IgG 分子加入到 2 mL 1X 的 PBS 缓冲液中,搅拌、超声直至全部溶解。取上述 100 μL IgG 溶液与 100 μL 上述羧基修饰的 SiO_2 颗粒混合,并放置在干浴中,4℃恒温保存 10 h,然后用 PBS 缓冲液浓缩抽滤 4 次(采用 5×10^5 -MWCO 的超滤离心浓缩管)。最终将表面修饰有 IgG 的 SiO_2 颗粒分散到磷酸盐浓度为 10 mM 的 PBS 缓冲液中制得可用于免疫学检测的探针。

[0033] 实施例 3

3.1 采用水相法合成 CdTe 量子点。制备方法如上实施例 2 中 2.1 所述。

[0034] 3.2 取量子点 1.5mL,量子点的浓度为 1.2×10^{-6} M,加入巯丙基三甲氧基硅烷 0.5 μL ,搅拌 5 小时。

[0035] 3.3 将制备步骤 3.2 所述的烷氧基硅烷化后的量子点胶体溶液 2mL 与 8mL 丙醇混合,加入 5wt% 氨水 0.8mL,搅拌 15 小时,完成量子点的自组装。

[0036] 3.4 将制备步骤 3.3 所述的自组装后的量子点的溶液,加入正硅酸丙酯 16 μL ,10wt% 氨水 0.2mL,之后搅拌 3 小时,加入巯丙基三甲氧基硅烷 1 μL 继续搅拌 10 小时,离心分离后得到中心均匀分布量子点且表面含有巯基的 SiO_2 颗粒,电镜照片如图 2a 所示;将这些 SiO_2 颗粒分散到 1mL、浓度为 1X 的 PBS 缓冲液中。

[0037] 3.5 将 10 mg IgG 分子加入到 2 mL 1X 的 PBS 缓冲液中,搅拌、超声直至全部溶解。取上述 100 μL IgG 溶液与 40 μL 的 3-sulfo-N-hydroxysuccinimide (sulfo-SMCC) (4 mM) 偶联剂混合,室温下反应 3 h。将 100 μL 上述巯基修饰的 SiO_2 颗粒与上述偶联剂溶液混合,并放置在干浴中,4℃恒温保存 24 h,然后用 PBS 缓冲液浓缩抽滤 4 次(采用 5×10^5 -MWCO 的超滤离心浓缩管)。最终将表面修饰有 IgG 的 SiO_2 颗粒分散到磷酸盐浓度为 10 mM 的 PBS 缓冲液中制得可用于免疫学检测的探针。

[0038] 实施例 4

4.1 采用水相法合成 CdTe 量子点。制备方法如上实施例 2 中 2.1 所述。

[0039] 4.2 取量子点 2mL,量子点的浓度为 1×10^{-6} M,加入巯丙基三甲氧基硅烷 0.2 μL ,搅拌 5 小时。

[0040] 4.3 将制备步骤 4.2 所述的烷氧基硅烷修饰后的量子点胶体溶液 1mL 与 10mL 丁

醇混合,加入 33wt% 氨水 0.1mL,搅拌 15 小时,完成量子点的自组装

4.4 将制备步骤 4.3 所述的自组装后的量子点的溶液,加入正硅酸乙酯 14 μ L, 25wt% 氨水 0.1mL,之后搅拌 3 小时,加入巯丙基三甲氧基硅烷 1 μ L 继续搅拌 10 小时,离心分离后得到中心均匀分布量子点且表面含有巯基的 SiO_2 颗粒,电镜照片如图 2b 所示;将这些 SiO_2 颗粒分散到 1mL、浓度为 1X 的 PBS 缓冲液中。

[0041] 4.5 将 10 mg IgG 轻链 (L) 加入到 2 mL 1X 的 PBS 缓冲液中,搅拌、超声直至全部溶解。取上述 50 μ L IgG 溶液与 40 μ L 的 3-sulfo-N-hydroxysuccinimide (sulfo-SMCC) (4 mM) 偶联剂混合,室温下反应 3 h。将 100 μ L 上述巯基修饰的 SiO_2 颗粒与上述偶联剂溶液混合,并放置在干浴中,4 $^{\circ}\text{C}$ 恒温保存 24 h,然后用 PBS 缓冲液浓缩抽滤 4 次(采用 5×10^5 -MWC0 的超滤离心浓缩管)。最终将表面修饰有 IgG 的 SiO_2 颗粒分散到磷酸盐浓度为 10 mM 的 PBS 缓冲液中制得可用于免疫学检测的探针。

[0042] 实施例 5

5.1 采用水相法合成 CdTe 量子点。制备方法如上实施例 2 中 2.1 所述。

[0043] 5.2 取量子点 0.2mL,量子点的浓度为 1×10^{-5} M,加入巯丙基三甲氧基硅烷 1 μ L,搅拌 5 小时。

[0044] 5.3 将制备步骤 5.2 所述的烷氧基硅烷修饰后的量子点胶体溶液 1mL 与 6mL 丙醇混合,加入 33wt% 氨水 0.01mL,搅拌 24 小时,完成量子点的自组装

5.4 将制备步骤 5.3 所述的自组装后的量子点的溶液,加入正硅酸乙酯 1 μ L, 33wt% 氨水 0.1mL,之后搅拌 6 小时,加入氨丙基三丙氧基硅烷 0.5 μ L,继续搅拌 1 小时,离心分离后得到中心均匀分布量子点且表面含有氨基的 SiO_2 颗粒;将这些氨基修饰的 SiO_2 颗粒分散到 1mL、浓度为 1X 的 PBS 缓冲液中。

[0045] 5.5 将 10 mg 带有羧基的 IgG 碎片 (H+L) 加入到 2 mL 1X 的 PBS 缓冲液中,搅拌、超声直至全部溶解。取上述 100 μ L IgG 溶液与 100 μ L 上述氨基修饰的 SiO_2 颗粒溶液混合,并放置在干浴中,4 $^{\circ}\text{C}$ 恒温保存 10 h,然后用 PBS 缓冲液浓缩抽滤 4 次(采用 5×10^5 -MWC0 的超滤离心浓缩管)。最终将表面修饰有 IgG 的 SiO_2 颗粒分散到磷酸盐浓度为 10 mM 的 PBS 缓冲液中制得可用于免疫学检测的探针。

[0046] 实施例 6

6.1 采用水相法合成 CdS 量子点(详见文献 Ind. Eng. Chem. Res. 2007, 46, 2013-2019):

将一定量的硝酸镉 $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$ 、巯基丙酸、 Na_2S 分别溶于水中,在室温且磁力搅拌情况下,将硝酸镉溶液加入到巯基丙酸水溶液中,向该混合液中加入氨水调节其 pH 值至 10,继续搅拌,然后再向该混合液中迅速加入 Na_2S 水溶液,最终得到微黄色的 CdS 量子点水溶液,量子点的平均直径为 1nm。利用乙醇与异丙醇将量子点从溶液中沉淀、离心分离,并将得到的量子点分散到水中。

[0047] 6.2 取量子点 2mL,量子点的浓度为 6×10^{-6} M,加入氨丙基三甲氧基硅烷 0.2 μ L,搅拌 3 小时。

[0048] 6.3 将制备步骤 6.2 所述的烷氧基硅烷修饰后的量子点胶体溶液 1mL 与 7mL 甲醇混合,加入 10wt% 氨水 0.2 mL,搅拌 15 小时,完成量子点的自组装。

[0049] 6.4 将制备步骤 6.3 所述的自组装后的量子点的溶液,加入正硅酸乙酯 8 μ L,

15wt% 氨水 1mL, 之后搅拌 5 小时, 加入 PEG 基硅烷 2-[methoxy (polyethyleneoxy) propyl]-trimethoxy-silane 1 μ L 以及巯丙基三甲氧基硅烷 1 μ L, 继续搅拌 5 小时, 离心分离后得到中心均匀分布量子点且表面含 PEG 基及巯基的 SiO_2 颗粒; 一个 SiO_2 颗粒中含有约 200 个量子点, 将这些 SiO_2 颗粒分散到 1mL、浓度为 1X 的 PBS 缓冲液中备用。

[0050] 6.5 将 10 mg IgG 的重链 (H) 加入到 2 mL 1X 的 PBS 缓冲液中, 搅拌、超声直至全部溶解。取上述 50 μ L IgG 溶液与 40 μ L 的 3-sulfo-N-hydroxysuccinimide (sulfo-SMCC) (4 mM) 偶联剂混合, 室温下反应 3 h。将 100 μ L 上述 PEG 基与巯基共同修饰的 SiO_2 颗粒与上述偶联剂溶液混合, 并放置在干浴中, 4 $^{\circ}\text{C}$ 恒温保存 24 h, 然后用 PBS 缓冲液浓缩抽滤 4 次 (采用 5×10^5 -MWC0 的超滤离心浓缩管)。最终将表面修饰有 IgG 的 SiO_2 颗粒分散到磷酸盐浓度为 10 mM 的 PBS 缓冲液中, 制得可用于免疫学检测的探针。

[0051] 实施例 7

7.1 采用水相法合成 CdSe 量子点 (详见文献 J. Phys. Chem. C 2009, 113, 7670 - 7676)。首先合成制备 CdSe 量子点所需的 NaHSe: 将一定量的 Se 粉与 NaBH_4 加入到 100mL 的圆底烧瓶中, 加入 10mL 乙醇, 磁力搅拌下氮气除氧 30 分钟, 40 $^{\circ}\text{C}$ 水浴加热 30 分钟。将 0.4 mmol 的 $\text{CdCl}_2 \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ 溶于 20 mL 水中, 加入 1.2 mmol 半胱氨酸 (L-cysteine), 搅拌, 然后加入浓度为 0.1M 的 NaOH 溶液直至溶液的 PH 值调节为 10.5。将该溶液氮气除氧 30 分钟, 然后注入上述制备的 NaHSe 溶液 (摩尔比 Se : Cd = 0.75), 90 $^{\circ}\text{C}$ 下加热回流 1 h, 即得水溶性的 CdSe 量子点。利用乙醇与异丙醇将量子点从溶液中沉淀、离心分离, 并将得到的量子点分散到水中。

[0052] 7.2 取量子点 2mL, 量子点的浓度为 1×10^{-7} M, 加入巯丙基三甲氧基硅烷 1 μ L, 搅拌 3 小时。

[0053] 7.3 将制备步骤 7.2 所述的烷氧基硅烷修饰后的量子点溶液, 加入正硅酸乙酯 20 μ L, 5wt% 氨水 2mL, 之后搅拌 2 小时, 加入 2-[methoxy (polyethyleneoxy) propyl] heptamethyltrisiloxane 1 μ L 以及巯丙基三甲氧基硅烷 1 μ L 继续搅拌 10 小时, 离心分离后得到中心含有量子点且表面含有含 PEG 基及巯基的 SiO_2 颗粒, 将这些 SiO_2 颗粒分散到 1mL、浓度为 1X 的 PBS 缓冲液中备用。

[0054] 7.4 将 10 mg IgG 的重链 (H) 加入到 2 mL 1X 的 PBS 缓冲液中, 搅拌、超声直至全部溶解。取上述 50 μ L IgG 溶液与 40 μ L 的 3-sulfo-N-hydroxysuccinimide (sulfo-SMCC) (4 mM) 偶联剂混合, 室温下反应 3 h。将 100 μ L 上述 PEG 基与巯基共同修饰的 SiO_2 颗粒与上述偶联剂溶液混合, 并放置在干浴中, 4 $^{\circ}\text{C}$ 恒温保存 24 h, 然后用 PBS 缓冲液浓缩抽滤 4 次 (采用 5×10^5 -MWC0 的超滤离心浓缩管)。最终将表面修饰有 IgG 的 SiO_2 颗粒分散到磷酸盐浓度为 10 mM 的 PBS 缓冲液中, 制得可用于免疫学检测的探针。

[0055] 实施例 8

8.1 采用水相法合成 ZnSe 量子点 (详见文献 Langmuir 2009, 25, 434-442)。首先合成制备 ZnSe 量子点所需的 NaHSe: 将一定量的 Se 粉与 NaBH_4 加入到去离子水中, 磁力搅拌直到溶液变为暗红色。将 1 mmol 的 $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ 、1.3 mmol 巯基丙酸、2 mL of N_2H_4 溶于 100 mL 水中, 搅拌, 然后加入浓度为 1M 的 NaOH 溶液直至溶液的 PH 值调节为 11。将该溶液氮气除氧 30 分钟, 然后注入 2 mL 上述制备的 NaHSe 溶液 (摩尔比 Se : Zn = 0.5), 100 $^{\circ}\text{C}$ 下加热回流 0.5h, 即得水溶性的 ZnSe 量子点。利用乙醇与异丙醇将量子点从溶液中沉淀、离心分

离,并将得到的量子点分散到水中。

[0056] 8.2 取量子点 1mL,量子点的浓度为 1×10^{-6} M,加入巯丙基三甲氧基硅烷 2 μ L,搅拌 5 小时,完成量子点的配体交换。

[0057] 8.3 将制备步骤 8.2 所述的烷氧基硅烷修饰后的量子点溶液,加入正硅酸乙酯 16 μ L,30wt% 氨水 0.01mL,之后搅拌 3 小时,加入 2-[methoxy (polyethyleneoxy) propyl]-trichlorosilane 1 μ L 以及巯丙基三甲氧基硅烷 1 μ L 继续搅拌 10 小时,离心分离后得到中心含有量子点且表面含有 PEG 基及巯基的 SiO_2 颗粒,将这些 SiO_2 颗粒分散到 1mL、浓度为 1X 的 PBS 缓冲液中备用。

[0058] 8.4 将 10 mg IgG 的重链 (H) 加入到 2 mL 1X 的 PBS 缓冲液中,搅拌、超声直至全部溶解。取上述 50 μ L IgG 溶液与 40 μ L 的 3-sulfo-N-hydroxysuccinimide (sulfo-SMCC) (4 mM) 偶联剂混合,室温下反应 3 h。将 100 μ L 上述 PEG 基与巯基共同修饰的 SiO_2 颗粒与上述偶联剂溶液混合,并放置在干浴中,4℃ 恒温保存 24 h,然后用 PBS 缓冲液浓缩抽滤 4 次(采用 5×10^5 -MWC0 的超滤离心浓缩管)。最终将表面修饰有 IgG 的 SiO_2 颗粒分散到磷酸盐浓度为 10 mM 的 PBS 缓冲液中,制得可用于免疫学检测的探针。

[0059] 利用油溶性量子点制备免疫学检测探针

实施例 9

9.1 采用有机法合成 CdSe 量子点(详见文献 J. Phys. Chem. C, 2010, 114, 6205-6215): 首先,将氧化镉 500 mg、二辛基胺 2 g、壬酸 2 g 在三颈瓶中混合,在 100℃ 保持真空 15 分钟,再在氮气保护下加热到 200℃ 使氧化镉溶解,之后降低到 120℃,把 10 g 硒的三辛基膦 (TOP) 溶液(硒的质量浓度为 10 %)快速注入,为控制发光颜色,生长的时间为 10 分钟,之后经过分离、洗涤,最后分散到甲苯溶液里。

[0060] 9.2 在 CdSe 量子点表面包覆 ZnS 壳(详见文献 J. Phys. Chem. C, 2010, 114, 6205-6215): 新制备的 CdSe 量子点甲苯溶液 4 mL (量子点浓度 0.01 mg/mL)、二辛基胺 2 g,与 0.05 g 二甲基锌(溶解到 2 mL 三辛基膦 (TOP) 中)混合,之后加热到 60℃,把 10 g 硫的三辛基膦 (TOP) 溶液(硫的质量浓度为 10 %)快速注入,为控制发光颜色,生长时间为 0.5 小时。生长完毕,先用甲醇洗除未反应的液体反应物,再用甲苯萃取,得到含有平均粒径为 5.1 nm 的 CdSe/ZnS 量子点的甲苯溶液。

[0061] 9.3 取 CdSe/ZnS 量子点 2 mL,量子点的浓度为 1×10^{-7} M,加入正硅酸乙酯 2 μ L,搅拌 5 小时。

[0062] 9.4 将步骤 9.3 所述的烷氧基硅烷修饰后的量子点溶液与 15mL 乙醇、1mL 水、3 μ L 巯丙基三甲氧基硅烷混合,加入 0.1mL 30wt% 氨水,搅拌 15 小时,完成量子点的自组装,离心分离后得到量子点自组装的颗粒。

[0063] 9.5 将制备步骤 9.4 所述的自组装后的量子点的颗粒分散到 1mL 水中,加入 10 μ L 正硅酸甲酯,0.5mL 浓度为 10wt% 氨水,6mL 乙醇,之后搅拌 4 小时,加入巯丙基三乙氧基硅烷 2 μ L,继续搅拌 10 小时,离心分离后得到中心均匀分布量子点且表面含有巯基的 SiO_2 颗粒(图 3),将其分散到 0.5mL、浓度为 1X 的 PBS 缓冲液中备用。

[0064] 9.6 将 10 mg IgG 分子加入到 2 mL 1X 的 PBS 缓冲液中,搅拌、超声直至全部溶解。取上述 100 μ L IgG 溶液与 40 μ L 的 3-sulfo-N-hydroxysuccinimide (sulfo-SMCC) (4 mM) 偶联剂混合,室温下反应 3 h。将 100 μ L 上述巯基修饰的 SiO_2 颗粒与上述偶联剂

溶液混合,并放置在干浴中,4℃ 恒温保存 24 h,然后用 PBS 缓冲液浓缩抽滤 3 次(采用 5×10^5 -MWCO 的超滤离心管浓缩)。最终将表面修饰有 IgG 的 SiO_2 颗粒分散到磷酸盐浓度为 10 mM 的 PBS 缓冲液中。

[0065] 实施例 10

10.1 有机相合成的 CdTe 量子点,采用已知的方法合成(详见文献 J. Phys. Chem. C, 2010, 114, 6205-6215):首先,将氧化镉 500 mg,二辛基胺 2 g,壬酸 2 g 在三颈瓶中混合,在 100℃ 保持真空 15 分钟,在氮气保护下加热到 200℃ 使氧化镉溶解,之后降低到 130℃,把 10 g 碲的 TOP 溶液(碲的质量浓度为 12 %)快速注入,为控制发光颜色,生长时间为 1 小时,经洗涤、离心分离之后分散到甲苯溶液里。

[0066] 10.2 在 CdTe 量子点表面包覆 ZnS 壳:新制备的 CdTe 量子点甲苯溶液 4 mL(量子点浓度 0.01 mg/mL)、二辛基胺 2 g,与 0.05 g 二甲基锌(溶解到 2 mL 三辛基膦(TOP)中)混合,之后加热到 60℃,把 10 g 硫的 TOP 溶液(硫的质量浓度为 10 %)快速注入,为控制发光颜色,生长时间为 0.5 小时。生长完毕,先用甲醇洗除未反应的液体反应物,再用甲苯萃取,得到含有平均直径为 6.0 nm 的 CdTe/ZnS 量子点的甲苯溶液。

[0067] 10.3 取量子点 1 mL,量子点的浓度为 1×10^{-5} M,加入正硅酸乙酯 0.2 μ L,搅拌 10 小时。

[0068] 10.4 将步骤 10.3 所述的烷氧基硅烷修饰后的量子点溶液与 5mL 甲醇、1mL 水、3 μ L 巯乙基三甲氧基硅烷混合,加入 0.01mL33wt% 氨水,搅拌 24 小时,完成量子点的自组装,离心分离后得到量子点自组装的颗粒。

[0069] 10.5 将制备步骤 10.4 所述的自组装后的量子点的颗粒分散到 0.3mL 水中,加入 1 μ L 正硅酸甲酯,0.1mL 33wt% 氨水,2mL 甲醇,之后搅拌 2 小时,加入氨乙基三丙氧基硅烷 0.5 μ L,继续搅拌 1 小时,离心分离后得到中心均匀分布量子点且表面含有氨基的 SiO_2 颗粒,将其分散到 2mL、浓度为 1X 的 PBS 缓冲液中备用。

[0070] 10.6 将 10 mg 带有羧基的 IgG 碎片(H+L)加入到 2 mL 1X 的 PBS 缓冲液中,搅拌、超声直至全部溶解。取上述 100 μ L IgG 溶液与 100 μ L 上述氨基修饰的 SiO_2 颗粒溶液混合,并放置在干浴中,4℃ 恒温保存 10 h,然后用 PBS 缓冲液浓缩抽滤 4 次(采用 5×10^5 -MWCO 的超滤离心浓缩管)。最终将表面修饰有 IgG 的 SiO_2 颗粒分散到磷酸盐浓度为 10 mM 的 PBS 缓冲液中制得可用于免疫学检测的探针。

[0071] 实施例 11

11.1 除 CdTe 量子点回流生长时间为 0.5 小时及 CdTe 量子点最终分散到 TOP 溶液里外,CdTe 量子点的合成步骤及参数同实施例 10.1。

[0072] 11.2 在 CdTe 量子点表面包覆 CdS 壳:首先,将 CdO 0.06 g、三辛基氧化膦(TOP0) 3 g、磷酸正十八酯(ODPA) 0.29 g、HPA (hexylphosphonic acid) 0.08 g 在三颈瓶中 150 度脱气 1 小时,再在 N_2 气氛下加热到 350℃,之后冷却到 300℃,直到微红色的 CdO 完全溶解,之后注入 1.5 g TOP,待温度再升高到 350 度后,快速注入由 S 的 TOP 溶液(0.120 g S 与 1.5 g TOP 混合)和新制备的 CdTe 的 TOP 溶液(206 μ L,量子点浓度 412 μ M),反应 6 分钟,得到 CdTe/CdS 核壳量子点。先用甲醇洗除未反应的液体反应物,再用甲苯萃取,得到含有 CdTe/CdS 量子点的甲苯溶液。

[0073] 11.3 取量子点 0.5 mL,量子点的浓度为 1×10^{-5} M,加入正硅酸乙酯 5 μ L,搅拌

15 小时。

[0074] 11.4 将步骤 11.3 所述的烷氧基硅烷修饰后的量子点溶液与 35mL 丙醇、1mL 水、3 μ L 巯甲基三丙氧基硅烷混合,加入 1mL 5wt% 氨水,搅拌 5 小时,完成量子点的自组装,离心分离后得到量子点自组装的颗粒。

[0075] 11.5 将制备步骤 11.4 所述的自组装后的量子点的颗粒分散到 0.6mL 水中,加入 5 μ L 正硅酸甲酯,0.3mL 20wt% 氨水,4mL 丙醇,之后搅拌 6 小时,加入巯甲基三乙氧基硅烷 1 μ L,继续搅拌 5 小时,离心分离后得到中心均匀分布量子点且表面含有巯基的 SiO_2 颗粒,将其分散到 3mL、浓度为 1X 的 PBS 缓冲液中备用。

[0076] 11.6 将 10 mg IgG 分子 加入到 2 mL 1X 的 PBS 缓冲液中,搅拌、超声直至全部溶解。取上述 100 μ L IgG 溶液与 40 μ L 的 3-sulfo-N-hydroxysuccinimide (sulfo-SMCC) (4 mM) 偶联剂混合,室温下反应 3 h。将 100 μ L 上述巯基修饰的 SiO_2 颗粒与上述偶联剂溶液混合,并放置在干浴中,4 $^{\circ}\text{C}$ 恒温保存 24 h,然后用 PBS 缓冲液浓缩抽滤 3 次(采用 5×10^5 -MWC0 的超滤离心管浓缩)。最终将表面修饰有 IgG 的 SiO_2 颗粒分散到磷酸盐浓度为 10 mM 的 PBS 缓冲液中。

[0077] 实施例 12

12.1 有机相合成的 CdSe 量子点,采用已知的方法合成(详见文献 J. Am. Chem. Soc, 2009, 131, 2948 -2958)。首先,将氧化镉(CdO) 0.06 g、TOPO 3 g、ODPA 0.28 g,在三颈瓶中 150 度脱气 1 小时,再在 N_2 气氛保护下加热到 370 $^{\circ}\text{C}$,之后冷却到 300 $^{\circ}\text{C}$ 直到溶液由微红色变为无色,快速注入 Se 的 TOP 溶液(58 mg Se 与 360 mg TOP 混合),反应 30 秒后,降至室温,加入甲醇,离心分离,然后再分散到 TOP 中,得到 CdSe 量子点 TOP 溶液。

[0078] 12.2 有机相合成的 CdSe/CdS 核壳量子点:除将实施例 11.2 中的 CdTe 的 TOP 溶液更换为 CdSe 的 TOP 溶液外,其余步骤及参数同实施例 11.2。

[0079] 12.3 取量子点 1 mL,量子点的浓度为 50×10^{-7} M,加入正硅酸乙酯 4 μ L,搅拌 1 小时。

[0080] 12.4 将步骤 12.3 所述的烷氧基硅烷修饰后的量子点溶液与 50mL 丁醇、1mL 水、3 μ L 巯甲基三甲氧基硅烷混合,加入 2mL 10wt% 氨水,搅拌 15 小时,完成量子点的自组装,离心分离后得到量子点自组装的颗粒。

[0081] 12.5 将制备步骤 12.4 所述的自组装后的量子点的颗粒分散到 1mL 水中,加入 10 μ L 正硅酸甲酯,0.5mL 10wt% 氨水,6mL 丁醇,之后搅拌 4 小时,加入氨乙基三甲氧基硅烷 2 μ L,继续搅拌 10 小时,离心分离后得到中心均匀分布量子点且表面含有氨基的 SiO_2 颗粒,将其分散到 0.1M 的硼酸钠缓冲液中备用。

[0082] 12.6 将 70 μ g 的氨基修饰的 DNA 分子加入到 25 μ L 0.1M 的硼酸钠缓冲液中,搅拌、超声直至全部溶解。将溶有 10mg 对苯二异硫氰酸酯(PDITC)的二甲基甲酰胺(DMF)溶液加入到上述溶有 DNA 的硼酸钠溶液中,室温搅拌反应 2 小时。向该混合液中加入 3mL 正丁醇和 3mL 水并搅拌,溶液分层后取下层液体,如此重复若干次后,将所得溶液利用冻干法制成固态样品,即 PDITC 活化的 DNA 分子。将 PDITC 活化的 DNA 分子溶入到 200 μ L 的上述氨基修饰的 SiO_2 颗粒溶液中,避光室温搅拌反应 10 小时即得表面修饰有 DNA 分子的 SiO_2 颗粒。

[0083] 实施例 13

13.1 有机相合成的 InP 量子点,采用已知的方法合成(详见文献 J. Phys. Chem. C, 2008,112, 6775-6780)。将 0.1 mmol 的醋酸铟、0.3 mmol 肉豆蔻酸(myristic acid)、5 g 十八烯(ODE,1-octadecene)在三颈瓶中混合,氩气条件下加热到 120℃直到溶液澄清,用真空脱气方法交换三次氩气,加热到 290℃时,将氩代 3-氨基-5-吗啉-4-甲基-恶唑-2-噻酮(tris(trimethylsilyl)phosphine,P(TMS)3)的 ODE 溶液(0.05 mmol 与 2 g ODE 混合)被迅速注入,之后温度降低到 260 度,生长并得到 InP 量子点。

[0084] 13.2 在 InP 量子点表面包覆 ZnS 壳:将 0.07 g 肉豆蔻酸、6 g 十八烯与上面实施例 13.1 制备的 InP 量子点溶液在三颈瓶中混合,真空脱气 1 小时,再加热到 100℃并保持 15 分钟,随后在 180℃下将醋酸锌的 TOP 溶液和硫的 ODE 溶液分别注入,之后升高到 220℃,保持 45 分钟,得到 InP/ZnS 量子点。加入甲醇,离心分离,然后再分散到 TOP 中,得到 InP/ZnS 量子点的 TOP 溶液。

[0085] 13.3 取量子点 1 mL,量子点的浓度为 80×10^{-7} M,加入正硅酸乙酯 2 μ L,搅拌 5 小时。

[0086] 13.4 将步骤 13.3 所述的烷氧基硅烷修饰后的量子点溶液与 15mL 乙醇、1mL 水、3 μ L 巯乙基三乙氧基硅烷混合,加入 3mL 20wt% 氨水,搅拌 15 小时,完成量子点的自组装,离心分离后得到量子点自组装的颗粒。

[0087] 13.5 将制备步骤 13.4 所述的自组装后的量子点的颗粒分散到 1mL 水中,加入 10 μ L 正硅酸甲酯,1mL5wt% 氨水,6mL 乙醇,之后搅拌 4 小时,加入氨甲基三甲氧基硅烷 2 μ L,继续搅拌 10 小时,离心分离后得到中心均匀分布量子点且表面含有氨基的 SiO₂ 颗粒,将其分散到 0.1M 的硼酸钠缓冲液中备用。

[0088] 13.6 将 70 μ g 的氨基修饰的 DNA 分子加入到 25 μ L 0.1M 的硼酸钠缓冲液中,搅拌、超声直至全部溶解。将溶有 10mg 对苯二异硫氰酸酯(PDITC)的二甲基甲酰胺(DMF)溶液加入到上述溶有 DNA 的硼酸钠溶液中,室温搅拌反应 2 小时。向该混合液中加入 3mL 正丁醇和 3mL 水并搅拌,溶液分层后取下层液体,如此重复若干次后,将所得溶液利用冻干法制成固态样品,即 PDITC 活化的 DNA 分子。将 PDITC 活化的 DNA 分子溶入到 200 μ L 的上述氨基修饰的 SiO₂ 颗粒溶液中,避光室温搅拌反应 10 小时即得表面修饰有 DNA 分子的 SiO₂ 颗粒。

[0089] 实施例 14

14.1 有机相合成的 ZnSe 量子点,采用已知的方法合成(详见文献 J. Phys. Chem. B, 2004,108,17119-17123):首先,将 5 mmol 的氧化锌(ZnO)在 300℃氩气保护下溶解在由 25 mmol 十二烷酸(lauric acid)和 8 mmol 十六胺组成的混合液中,将 Se 的 TOP 溶液(5 mmol Se 与 6.5 mmol TOP 混合)注入,并将体系温度控制在 280℃,为控制发光颜色,生长时间为 20 分钟,利用热的甲醇对量子点进行洗涤。

[0090] 14.2 在 ZnSe 量子点表面包覆 ZnS 壳:首先将 0.3 mmol 的 ZnO 在 300℃下溶解在由 1.5 mmol 十二烷酸(lauric acid)和 0.48 mmol 十六胺组成的混合液中,然后将体系温度降到 80℃。将此溶液连同硫的 TOP 溶液(0.3 mmol 硫与 2.2 mmol TOP 混合)在 180℃的条件下一同注入到新制备的 ZnSe 量子点的十二烷酸/十六胺溶液(7 mL,量子点浓度 1 mg/mL)中,控制注入速度为 0.1 mL/min,并最终得到 ZnSe/ZnS 核壳量子点。加入甲醇,离心分离,然后再分散到 TOP 中,得到 ZnSe/ZnS 量子点的 TOP 溶液。

[0091] 14.3 取量子点 0.2 mL, 量子点的浓度为 1×10^{-5} M, 加入正硅酸乙酯 2 μ L, 搅拌 5 小时。

[0092] 14.4 将步骤 14.3 所述的烷氧基硅烷修饰后的量子点溶液与 15mL 乙醇、1mL 水、3 μ L 巯丙基三丙氧基硅烷混合, 加入 0.1mL30wt%氨水, 搅拌 15 小时, 完成量子点的自组装, 离心分离后得到量子点自组装的颗粒。

[0093] 14.5 将制备步骤 14.4 所述的自组装后的量子点的颗粒分散到 1mL 水中, 加入 10 μ L 正硅酸甲酯, 0.5mL10wt%氨水, 6mL 乙醇, 之后搅拌 4 小时, 加入氨丙基三乙氧基硅烷 2 μ L, 继续搅拌 10 小时, 离心分离后得到中心均匀分布量子点且表面含有氨基的 SiO_2 颗粒, 将其分散到 0.1M 的硼酸钠缓冲液中备用。

[0094] 14.6 将 70 μ g 的氨基修饰的 DNA 分子加入到 25 μ L 0.1M 的硼酸钠缓冲液中, 搅拌、超声直至全部溶解。将溶有 10mg 对苯二异硫氰酸酯(PDITC)的二甲基甲酰胺(DMF)溶液加入到上述溶有 DNA 的硼酸钠溶液中, 室温搅拌反应 2 小时。向该混合液中加入 3mL 正丁醇和 3mL 水并搅拌, 溶液分层后取下层液体, 如此重复若干次后, 将所得溶液利用冻干法制成固态样品, 即 PDITC 活化的 DNA 分子。将 PDITC 活化的 DNA 分子溶入到 200 μ L 的上述氨基修饰的 SiO_2 颗粒溶液中, 避光室温搅拌反应 10 小时即得表面修饰有 DNA 分子的 SiO_2 颗粒。

[0095] 实施例 15

15.1 首先制备 CdSe 量子点: 将氧化镉(CdO) 0.06 g、TOPO 3 g、ODPA 0.28 g, 在三颈瓶中 150 度脱气 1 小时, 再在 N_2 气氛保护下加热到 370 $^\circ\text{C}$, 之后冷却到 300 $^\circ\text{C}$ 直到溶液由微红色变为无色, 快速注入 Se 的 TOP 溶液(58 mg Se 与 360 mg TOP 混合), 反应 30 秒后, 降至室温, 加入甲醇, 离心分离, 然后再分散到 TOP 中, 得到 CdSe 量子点 TOP 溶液。然后在 CdSe 量子点表面包覆 CdS 壳: 首先, 将 CdO 0.06 g、三辛基氧化膦(TOPO) 3 g、磷酸正十八酯(ODPA) 0.28 g、HPA (hexylphosphonic acid) 0.29 g 在三颈瓶中 150 度脱气 1 小时, 再在 N_2 气氛下加热到 350 $^\circ\text{C}$, 之后冷却到 300 $^\circ\text{C}$, 直到微红色的 CdO 完全溶解, 之后注入 1.5 g TOP, 待温度再升高到 350 度后, 快速注入由 S 的 TOP 溶液(0.120 g S 与 1.5 g TOP 混合)和新制备的 CdSe 的 TOP 溶液(206 μ L, 量子点浓度 412 μ M), 反应 6 分钟, 得到 CdSe/CdS 核壳量子点。最后制备 CdSe/CdS/ZnS 量子点: 将三辛基氧化膦(TOPO)在三颈瓶中 120 $^\circ\text{C}$ 下真空脱气 30 分钟, 然后冷却到 80 $^\circ\text{C}$, 加入 100 mg 的 CdSe/CdS 棒状核壳量子点(重新分散到 2 mL 的氯仿中), 真空处理 20 分钟, 再在氮气气氛下加热到 160 $^\circ\text{C}$, 之后加入二乙基锌、双(三甲基硫化硅)((TMS) $_2$ S)的三丁基膦(TBP)溶液, 每分钟注入 0.1 mL, 反应 2 小时, 得到棒状的 CdSe/CdS/ZnS 量子点。加入甲醇, 离心分离, 然后再分散到 TOP 中, 得到棒状的 CdSe/CdS/ZnS 量子点的 TOP 溶液。

[0096] 15.2 取量子点 1 mL, 量子点的浓度为 1×10^{-5} M, 加入正硅酸乙酯 2 μ L, 搅拌 5 小时。

[0097] 15.3 将步骤 15.2 所述的烷氧基硅烷修饰后的量子点溶液与 15mL 乙醇、1mL 水、3 μ L 巯乙基三丙氧基硅烷混合, 加入 0.1mL30wt%氨水, 搅拌 15 小时, 完成量子点的自组装, 离心分离后得到量子点自组装的颗粒。

[0098] 15.4 将制备步骤 15.3 所述的自组装后的量子点的颗粒分散到 1mL 水中, 加入 10 μ L 正硅酸甲酯, 0.5mL10wt%氨水, 6mL 乙醇, 之后搅拌 4 小时, 加入氨乙基三乙氧基硅烷

2 μ L, 继续搅拌 10 小时, 离心分离后得到中心均匀分布量子点且表面含有氨基的 SiO_2 颗粒, 将其分散到浓度为 50mM 的磷酸钠缓冲液中备用。

[0099] 15.5 将 1mg 的 4-(N-马来酰亚胺甲基)环己烷-1-羧酸磺酸基琥珀酰亚胺酯钠盐(sulfo-SMCC)溶解到 200 μ L 上述氨基修饰的 SiO_2 颗粒溶液中, 搅拌, 室温反应 60 分钟, 树脂过滤以去除未反应的过量的连接剂及反应副产物。将含有巯基官能团的蛋白质分子溶解到磷酸钠缓冲液中(浓度为 1-10mg/mL), 并将该蛋白质溶液与经上述树脂过滤后的 SiO_2 颗粒溶液混合, 搅拌, 室温反应 2 小时, 反应结束后, 加入浓度为 50 mM 的半胱氨酸溶液消耗过量的马来酰亚胺活性位, 再用超滤装置进行过滤除杂。最终将表面修饰有蛋白质分子的 SiO_2 颗粒分散到磷酸钠缓冲液中。

[0100] 实施例 16

16.1 有机相合成的 InP 量子点的制备方法同实施例 13.1。向得到的 InP 量子点溶液中加入加入甲醇, 离心分离, 然后再分散到 TOP 中, 得到 InP 量子点的 TOP 溶液。

[0101] 16.2 取量子点 1 mL, 量子点的浓度为 1×10^{-5} M, 加入正硅酸乙酯 2 μ L, 搅拌 5 小时。

[0102] 16.3 将步骤 16.2 所述的烷氧基硅烷修饰后的量子点溶液与 15mL 乙醇、1mL 水、3 μ L 巯丙基三甲氧基硅烷混合, 加入 0.1mL30wt%氨水, 搅拌 15 小时, 完成量子点的自组装, 离心分离后得到量子点自组装的颗粒。

[0103] 16.4 将制备步骤 16.3 所述的自组装后的量子点的颗粒分散到 1mL 水中, 加入 10 μ L 正硅酸甲酯, 0.5mL10wt%氨水, 6mL 乙醇, 之后搅拌 4 小时, 加入氨甲基三乙氧基硅烷 2 μ L, 继续搅拌 10 小时, 离心分离后得到中心均匀分布量子点且表面含有氨基的 SiO_2 颗粒, 将其分散到浓度为 50mM 的磷酸钠缓冲液中备用。

[0104] 16.5 将 1mg 的 4-(N-马来酰亚胺甲基)环己烷-1-羧酸磺酸基琥珀酰亚胺酯钠盐(sulfo-SMCC)溶解到 200 μ L 上述氨基修饰的 SiO_2 颗粒溶液中, 搅拌, 室温反应 60 分钟, 树脂过滤以去除未反应的过量的连接剂及反应副产物。将含有巯基官能团的蛋白质分子溶解到磷酸钠缓冲液中(浓度为 1-10mg/mL), 并将该蛋白质溶液与经上述树脂过滤后的 SiO_2 颗粒溶液混合, 搅拌, 室温反应 2 小时, 反应结束后, 加入浓度为 50 mM 的半胱氨酸溶液消耗过量的马来酰亚胺活性位, 再用超滤装置进行过滤除杂。最终将表面修饰有蛋白质分子的 SiO_2 颗粒分散到磷酸钠缓冲液中。

[0105] 实施例 17

17.1 CdS/ZnSe 量子点的制备采用已知的方法合成(详见文献 J. Am. Chem. Soc, 2007, 129, 11708-11719)。将 1 mmol $\text{Cd}(\text{AcO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、2 mmol 肉豆蔻酸、5.14 mL 浓度为 0.1 M 的硫粉的十八烯(ODE)溶液、1.3 mL 浓度为 0.05 M 的二硫化四乙基秋兰姆(tetraethylthiuram disulfide)的十八烯(ODE)溶液、192 mmol 二硫化二苯并噻唑(2,2'-dithiobisbenzothiazole)放入盛有 30 mL ODE 的 100 mL 烧瓶中, 120 $^\circ\text{C}$ 真空加热 1h, 然后冲入氮气并升温, 当溶液温度达到 240 $^\circ\text{C}$ 时, 停止加热并降温, 从而得到粒径为 1-1.5 nm 的 CdS 量子点。加入丙酮, 沉淀离心分离, 将 CdS 量子点再次分散到正己烷中。

[0106] 17.2 将 1.5 g 十八胺和 6 mL ODE 真空加热到 120 $^\circ\text{C}$ 后, 将含有 20 mg CdS 量子点的正己烷溶液, 抽真空 20-30 分钟以去除正己烷气体, 然后氮气保护下加热到 220-240 $^\circ\text{C}$ 。另外, 将 0.1M 的油酸锌的 TOP 溶液与定量的油酸混合, 取此溶液 4-5 mL 与相应化学计量比

的浓度为 1M 的 Se 的 TOP 溶液混合,并以 8-9 mL/h 的速度滴加到上述 CdS 量子点溶液中,然后将反应溶液温度降至 150-170℃并保温 24-48 h,得到 CdS/ZnSe 量子点。加入丙酮,沉淀离心分离,将 CdS/ZnSe 量子点再次分散到正己烷中。

[0107] 17.3 取量子点 1 mL,量子点的浓度为 1×10^{-5} M,加入正硅酸乙酯 2 μ L,搅拌 5 小时。

[0108] 17.4 将步骤 17.3 所述的烷氧基硅烷修饰后的量子点溶液与 15mL 乙醇、1mL 水、3 μ L 巯丙基三甲氧基硅烷混合,加入 0.1mL30wt%氨水,搅拌 15 小时,完成量子点的自组装,离心分离后得到量子点自组装的颗粒。

[0109] 17.5 将制备步骤 17.4 所述的自组装后的量子点的颗粒分散到 1mL 水中,加入 10 μ L 正硅酸甲酯,0.5mL10wt%氨水,6mL 乙醇,之后搅拌 4 小时,加入氨甲基三丙氧基硅烷 2 μ L,继续搅拌 10 小时,离心分离后得到中心均匀分布量子点且表面含有氨基的 SiO₂ 颗粒,将其分散到浓度为 50 mM 的磷酸钠缓冲液中备用。

[0110] 17.6 将 1mg 的 4-(N-马来酰亚胺甲基)环己烷-1-羧酸磺酸基琥珀酰亚胺酯钠盐(sulfo-SMCC)溶解到 200 μ L 上述氨基修饰的 SiO₂ 颗粒溶液中,搅拌,室温反应 60 分钟,树脂过滤以去除未反应的过量的连接剂及反应副产物。将含有巯基官能团的蛋白质分子溶解到磷酸钠缓冲液中(浓度为 1-10mg/mL),并将该蛋白质溶液与经上述树脂过滤后的 SiO₂ 颗粒溶液混合,搅拌,室温反应 2 小时,反应结束后,加入浓度为 50 mM 的半胱氨酸溶液消耗过量的马来酰亚胺活性位,再用超滤装置进行过滤除杂。最终将表面修饰有蛋白质分子的 SiO₂ 颗粒分散到磷酸钠缓冲液中。

[0111] 实施例 18

18.1 对于有机相合成的 CdS 量子点的制备方法,除去最后将 CdS 量子点经洗涤后分散到甲苯溶液里外,其它制备步骤同实施例 17.1。

[0112] 18.2 在 CdS 量子点表面包覆 ZnS 壳:新制备的 CdS 量子点甲苯溶液 4 mL(量子点浓度 0.01 mg/mL)、二辛基胺 2 g,与 0.05 g 二甲基锌(溶解到 2 mL 三辛基磷(TOP)中)混合,之后加热到 60℃,把 10 g 硫的 TOP 溶液(硫的质量浓度为 10 %)快速注入,为控制发光颜色,生长时间为 0.5 小时。生长完毕,先用甲醇洗除未反应的液体反应物,再用甲苯萃取,得到含有平均直径为 6.0 nm 的 CdS/ZnS 量子点的甲苯溶液。

[0113] 18.3 取量子点 1 mL,量子点的浓度为 1×10^{-5} M,加入正硅酸乙酯 2 μ L,搅拌 5 小时。

[0114] 18.4 将步骤 18.3 所述的烷氧基硅烷修饰后的量子点溶液与 15mL 乙醇、1mL 水、3 μ L 巯丙基三甲氧基硅烷混合,加入 0.1mL30wt%氨水,搅拌 15 小时,完成量子点的自组装,离心分离后得到量子点自组装的颗粒。

[0115] 18.5 将制备步骤 18.4 所述的自组装后的量子点的颗粒分散到 1mL 水中,加入 10 μ L 正硅酸甲酯,0.5mL10wt%氨水,6mL 乙醇,之后搅拌 4 小时,加入巯丙基三乙氧基硅烷 2 μ L,继续搅拌 10 小时,离心分离后得到中心均匀分布量子点且表面含有巯基的 SiO₂ 颗粒,将其分散到 1mL、浓度为 1X 的 PBS 缓冲液中备用。

[0116] 18.6 将 10 mg IgG 分子加入到 2 mL 1X 的 PBS 缓冲液中,搅拌、超声直至全部溶解。取上述 100 μ L IgG 溶液与 40 μ L 的 3-sulfo-N-hydroxysuccinimide (sulfo-SMCC) (4 mM) 偶联剂混合,室温下反应 3 h。将 100 μ L 上述巯基修饰的 SiO₂ 颗粒与上述偶联剂

溶液混合,并放置在干浴中,4 °C 恒温保存 24 h,然后用 PBS 缓冲液浓缩抽滤 3 次(采用 5×10^5 -MWC0 的超滤离心管浓缩)。最终将表面修饰有 IgG 的 SiO_2 颗粒分散到磷酸盐浓度为 10 mM 的 PBS 缓冲液中。

[0117] 实施例 19

19.1 将氧化镉(CdO) 0.06 g、TOP0 3 g、ODPA 0.28 g,在三颈瓶中 150 度脱气 1 小时,再在 N_2 气氛保护下加热到 370°C,之后冷却到 300°C 直到溶液由微红色变为无色,快速注入 Se 的 TOP 溶液(58 mg Se 与 360 mg TOP 混合),反应 30 秒后,降至室温,加入甲醇,离心分离,然后将得到 CdSe 量子点分散到正己烷溶液中。

[0118] 19.2 除将 CdS 量子点溶液替换为 CdSe 量子点外,其它同实施例 17.2,制得 CdSe/ZnSe 量子点的正己烷溶液。

[0119] 19.3 取量子点 1 mL,量子点的浓度为 1×10^{-5} M,加入正硅酸乙酯 2 μL ,搅拌 5 小时。

[0120] 19.4 将步骤 19.3 所述的烷氧基硅烷修饰后的量子点溶液与 15mL 乙醇、1mL 水、3 μL 巯丙基三甲氧基硅烷混合,加入 0.1mL30wt%氨水,搅拌 15 小时,完成量子点的自组装,离心分离后得到量子点自组装的颗粒。

[0121] 19.5 将制备步骤 19.4 所述的自组装后的量子点的颗粒分散到 1mL 水中,加入 10 μL 正硅酸甲酯,0.5mL10wt%氨水,6mL 乙醇,之后搅拌 4 小时,加入巯丙基三乙氧基硅烷 2 μL ,继续搅拌 10 小时,离心分离后得到中心均匀分布量子点且表面含有巯基的 SiO_2 颗粒,将其分散到 1mL、浓度为 1X 的 PBS 缓冲液中备用。

[0122] 19.6 将 10 mg IgG 分子 加入到 2 mL 1X 的 PBS 缓冲液中,搅拌、超声直至全部溶解。取上述 100 μL IgG 溶液与 40 μL 的 3-sulfo-N-hydroxysuccinimide (sulfo-SMCC) (4 mM) 偶联剂混合,室温下反应 3 h. 将 100 μL 上述巯基修饰的 SiO_2 颗粒与上述偶联剂溶液混合,并放置在干浴中,4 °C 恒温保存 24 h,然后用 PBS 缓冲液浓缩抽滤 3 次(采用 5×10^5 -MWC0 的超滤离心管浓缩)。最终将表面修饰有 IgG 的 SiO_2 颗粒分散到磷酸盐浓度为 10 mM 的 PBS 缓冲液中。

[0123] 实施例 20

20.1 除将得到的 CdTe 量子点经洗涤、离心分离之后分散到正己烷溶液里外,其它同实施例 10.1。

[0124] 20.2 除将 CdS 量子点溶液替换为 CdTe 量子点外,其它同实施例 17.2,制得 CdTe/ZnSe 量子点的正己烷溶液。

[0125] 20.3 取量子点 1 mL,量子点的浓度为 1×10^{-5} M,加入正硅酸乙酯 2 μL ,搅拌 5 小时。

[0126] 20.4 将步骤 20.3 所述的烷氧基硅烷修饰后的量子点溶液与 15mL 乙醇、1mL 水、3 μL 巯丙基三甲氧基硅烷混合,加入 0.1mL30wt%氨水,搅拌 15 小时,完成量子点的自组装,离心分离后得到量子点自组装的颗粒。

[0127] 20.5 将制备步骤 20.4 所述的自组装后的量子点的颗粒分散到 1mL 水中,加入 10 μL 正硅酸甲酯,0.5mL10wt%氨水,6mL 乙醇,之后搅拌 4 小时,加入巯丙基三乙氧基硅烷 2 μL ,继续搅拌 10 小时,离心分离后得到中心均匀分布量子点且表面含有巯基的 SiO_2 颗粒,将其分散到 1mL、浓度为 1X 的 PBS 缓冲液中备用。

[0128] 20.6 将 10 mg IgG 分子 加入到 2 mL 1X 的 PBS 缓冲液中,搅拌、超声直至全部溶解。取上述 100 μL IgG 溶液与 40 μL 的 3-sulfo-N-hydroxysuccinimide (sulfo-SMCC) (4 mM) 偶联剂混合,室温下反应 3 h。将 100 μL 上述巯基修饰的 SiO_2 颗粒与上述偶联剂溶液混合,并放置在干浴中,4 $^{\circ}\text{C}$ 恒温保存 24 h,然后用 PBS 缓冲液浓缩抽滤 3 次(采用 5×10^5 -MWC0 的超滤离心管浓缩)。最终将表面修饰有 IgG 的 SiO_2 颗粒分散到磷酸盐浓度为 10 mM 的 PBS 缓冲液中。

[0129] 实施例 21

21.1 有机相合成的 InP 量子点的制备方法同实施例 13.1。将得到的 InP 量子点采用甲醇沉淀、离心分离后,再分散到 TOP 溶液中。

[0130] 21.2 除将 CdTe 量子点溶液替换为 InP 量子点外,其它同实施例 11.2,制得 InP/CdS 量子点的甲苯溶液。

[0131] 21.3 取量子点 1 mL,量子点的浓度为 1×10^{-5} M,加入正硅酸乙酯 2 μL ,搅拌 5 小时。

[0132] 21.4 将步骤 21.3 所述的烷氧基硅烷修饰后的量子点溶液与 15mL 乙醇、1mL 水、3 μL 巯丙基三甲氧基硅烷混合,加入 0.1mL30wt%氨水,搅拌 15 小时,完成量子点的自组装,离心分离后得到量子点自组装的颗粒。

[0133] 21.5 将制备步骤 21.4 所述的自组装后的量子点的颗粒分散到 1mL 水中,加入 10 μL 正硅酸甲酯,0.5mL10wt%氨水,6mL 乙醇,之后搅拌 4 小时,加入巯丙基三乙氧基硅烷 2 μL ,继续搅拌 10 小时,离心分离后得到中心均匀分布量子点且表面含有巯基的 SiO_2 颗粒,将其分散到 1mL、浓度为 1X 的 PBS 缓冲液中备用。

[0134] 21.6 将 10 mg IgG 分子 加入到 2 mL 1X 的 PBS 缓冲液中,搅拌、超声直至全部溶解。取上述 100 μL IgG 溶液与 40 μL 的 3-sulfo-N-hydroxysuccinimide (sulfo-SMCC) (4 mM) 偶联剂混合,室温下反应 3 h。将 100 μL 上述巯基修饰的 SiO_2 颗粒与上述偶联剂溶液混合,并放置在干浴中,4 $^{\circ}\text{C}$ 恒温保存 24 h,然后用 PBS 缓冲液浓缩抽滤 3 次(采用 5×10^5 -MWC0 的超滤离心管浓缩)。最终将表面修饰有 IgG 的 SiO_2 颗粒分散到磷酸盐浓度为 10 mM 的 PBS 缓冲液中。

[0135] 实施例 22

22.1 除将得到的 CdTe 量子点采用甲醇沉淀、离心分离后,再分散到 TOP 溶液中外,有机相合成的 CdTe 量子点的制备方法同实施例 10.1。

[0136] 22.2 将 0.05 mmol CdO、0.10 mmol ZnO、0.5 mL 油酸、4.0 mL 十八烯在 80 $^{\circ}\text{C}$ 下真空脱气 20 分钟,氩气保护下 310 $^{\circ}\text{C}$ 加热直到 CdO、ZnO 全部溶解,然后体系降至 300 $^{\circ}\text{C}$ 后,将硫粉的十八烯溶液和 CdTe 量子点的 TOP 溶液加入到上述反应体系中,搅拌,300 $^{\circ}\text{C}$ 保温 3min, 即得 CdTe/ $\text{Zn}_x\text{Cd}_{1-x}\text{S}$ 核壳量子点。向量子点溶液中加入甲醇,离心分离后再分散到正己烷溶液中。

[0137] 22.3 取量子点 1 mL,量子点的浓度为 1×10^{-5} M,加入正硅酸乙酯 2 μL ,搅拌 5 小时。

[0138] 22.4 将步骤 22.3 所述的烷氧基硅烷修饰后的量子点溶液与 15mL 乙醇、1mL 水、3 μL 巯丙基三甲氧基硅烷混合,加入 0.1mL30wt%氨水,搅拌 15 小时,完成量子点的自组装,离心分离后得到量子点自组装的颗粒。

[0139] 22.5 将制备步骤 22.4 所述的自组装后的量子点的颗粒分散到 1mL 水中,加入 10 μ L 正硅酸甲酯,0.5mL10wt% 氨水,6mL 乙醇,之后搅拌 4 小时,加入巯丙基三乙氧基硅烷 2 μ L,继续搅拌 10 小时,离心分离后得到中心均匀分布量子点且表面含有巯基的 SiO₂ 颗粒,将其分散到 1mL、浓度为 1X 的 PBS 缓冲液中备用。

[0140] 22.6 将 10 mg IgG 分子 加入到 2 mL 1X 的 PBS 缓冲液中,搅拌、超声直至全部溶解。取上述 100 μ L IgG 溶液与 40 μ L 的 3-sulfo-N-hydroxysuccinimide (sulfo-SMCC) (4 mM) 偶联剂混合,室温下反应 3 h. 将 100 μ L 上述巯基修饰的 SiO₂ 颗粒与上述偶联剂溶液混合,并放置在干浴中,4 $^{\circ}$ C 恒温保存 24 h,然后用 PBS 缓冲液浓缩抽滤 3 次(采用 5×10^5 -MWC0 的超滤离心管浓缩)。最终将表面修饰有 IgG 的 SiO₂ 颗粒分散到磷酸盐浓度为 10 mM 的 PBS 缓冲液中。

[0141] 实施例 23

23.1 除将得到的 CdS 量子点采用甲醇沉淀、离心分离后,再分散到 TOP 溶液中外,有机相合成的 CdS 量子点的制备方法同实施例 17.1。

[0142] 23.2 除将 CdTe 量子点溶液替换为 CdS 量子点外,其它同实施例 22.2,制得 CdS/Zn_xCd_{1-x}S 量子点的正己烷溶液。

[0143] 23.3 取量子点 1 mL,量子点的浓度为 1×10^{-5} M,加入正硅酸乙酯 2 μ L,搅拌 5 小时。

[0144] 23.4 将步骤 23.3 所述的烷氧基硅烷修饰后的量子点溶液与 15mL 乙醇、1mL 水、3 μ L 巯丙基三甲氧基硅烷混合,加入 0.1mL30wt%氨水,搅拌 15 小时,完成量子点的自组装,离心分离后得到量子点自组装的颗粒。

[0145] 23.5 将制备步骤 23.4 所述的自组装后的量子点的颗粒分散到 1mL 水中,加入 10 μ L 正硅酸甲酯,0.5mL10wt% 氨水,6mL 乙醇,之后搅拌 4 小时,加入巯丙基三乙氧基硅烷 2 μ L,继续搅拌 10 小时,离心分离后得到中心均匀分布量子点且表面含有巯基的 SiO₂ 颗粒,将其分散到 1mL、浓度为 1X 的 PBS 缓冲液中备用。

[0146] 23.6 将 10 mg IgG 分子 加入到 2 mL 1X 的 PBS 缓冲液中,搅拌、超声直至全部溶解。取上述 100 μ L IgG 溶液与 40 μ L 的 3-sulfo-N-hydroxysuccinimide (sulfo-SMCC) (4 mM) 偶联剂混合,室温下反应 3 h. 将 100 μ L 上述巯基修饰的 SiO₂ 颗粒与上述偶联剂溶液混合,并放置在干浴中,4 $^{\circ}$ C 恒温保存 24 h,然后用 PBS 缓冲液浓缩抽滤 3 次(采用 5×10^5 -MWC0 的超滤离心管浓缩)。最终将表面修饰有 IgG 的 SiO₂ 颗粒分散到磷酸盐浓度为 10 mM 的 PBS 缓冲液中。

[0147] 实施例 24

24.1 有机相合成的 ZnSe 量子点的制备方法同实施例 14.1。将得到的 ZnSe 量子点采用甲醇沉淀、离心分离后,再分散到 TOP 溶液中。

[0148] 24.2 除将 CdTe 量子点溶液替换为 ZnSe 量子点外,其它同实施例 22.2,制得 ZnSe/Zn_xCd_{1-x}S 量子点的正己烷溶液。

[0149] 24.3 取量子点 1 mL,量子点的浓度为 1×10^{-5} M,加入正硅酸乙酯 2 μ L,搅拌 5 小时。

[0150] 24.4 将步骤 24.3 所述的烷氧基硅烷修饰后的量子点溶液与 15mL 乙醇、1mL 水、3 μ L 巯丙基三甲氧基硅烷混合,加入 0.1mL 30wt%氨水,搅拌 15 小时,完成量子点的自组

装,离心分离后得到量子点自组装的颗粒。

[0151] 24.5 将制备步骤 24.4 所述的自组装后的量子点的颗粒分散到 1mL 水中,加入 10 μ L 正硅酸甲酯,0.5mL10wt% 氨水,6mL 乙醇,之后搅拌 4 小时,加入巯丙基三乙氧基硅烷 2 μ L,继续搅拌 10 小时,离心分离后得到中心均匀分布量子点且表面含有巯基的 SiO₂ 颗粒,将其分散到 1mL、浓度为 1X 的 PBS 缓冲液中备用。

[0152] 24.6 将 10 mg IgG 分子 加入到 2 mL 1X 的 PBS 缓冲液中,搅拌、超声直至全部溶解。取上述 100 μ L IgG 溶液与 40 μ L 的 3-sulfo-N-hydroxysuccinimide (sulfo-SMCC) (4 mM) 偶联剂混合,室温下反应 3 h. 将 100 μ L 上述巯基修饰的 SiO₂ 颗粒与上述偶联剂溶液混合,并放置在干浴中,4 $^{\circ}$ C 恒温保存 24 h,然后用 PBS 缓冲液浓缩抽滤 3 次(采用 5×10^5 -MWC0 的超滤离心管浓缩)。最终将表面修饰有 IgG 的 SiO₂ 颗粒分散到磷酸盐浓度为 10 mM 的 PBS 缓冲液中。

[0153] 实施例 25

25.1 有机相合成的 CdSe 量子点的制备方法同实施例 9.1。将得到的 CdSe 量子点采用甲醇沉淀、离心分离后,再分散到 TOP 溶液中。

[0154] 25.2 除将 CdTe 量子点溶液替换为 CdSe 量子点外,其它同实施例 22.2,制得 CdSe/Zn_xCd_{1-x}S 量子点的正己烷溶液。

[0155] 25.3 取量子点 1 mL,量子点的浓度为 1×10^{-5} M,加入正硅酸乙酯 2 μ L,搅拌 5 小时。

[0156] 25.4 将步骤 25.3 所述的烷氧基硅烷修饰后的量子点溶液与 15mL 乙醇、1mL 水、3 μ L 巯丙基三甲氧基硅烷混合,加入 0.1mL30wt%氨水,搅拌 15 小时,完成量子点的自组装,离心分离后得到量子点自组装的颗粒。

[0157] 25.5 将制备步骤 25.4 所述的自组装后的量子点的颗粒分散到 1mL 水中,加入 10 μ L 正硅酸甲酯,0.5mL10wt% 氨水,6mL 乙醇,之后搅拌 4 小时,加入巯丙基三乙氧基硅烷 2 μ L,继续搅拌 10 小时,离心分离后得到中心均匀分布量子点且表面含有巯基的 SiO₂ 颗粒,将其分散到 1mL、浓度为 1X 的 PBS 缓冲液中备用。

[0158] 25.6 将 10 mg IgG 分子 加入到 2 mL 1X 的 PBS 缓冲液中,搅拌、超声直至全部溶解。取上述 100 μ L IgG 溶液与 40 μ L 的 3-sulfo-N-hydroxysuccinimide (sulfo-SMCC) (4 mM) 偶联剂混合,室温下反应 3 h. 将 100 μ L 上述巯基修饰的 SiO₂ 颗粒与上述偶联剂溶液混合,并放置在干浴中,4 $^{\circ}$ C 恒温保存 24 h,然后用 PBS 缓冲液浓缩抽滤 3 次(采用 5×10^5 -MWC0 的超滤离心管浓缩)。最终将表面修饰有 IgG 的 SiO₂ 颗粒分散到磷酸盐浓度为 10 mM 的 PBS 缓冲液中。

[0159] 实施例 26

26.1 有机相合成的 InP 量子点的制备方法同实施例 13.1。将得到的 InP 量子点采用甲醇沉淀、离心分离后,再分散到 TOP 溶液中。

[0160] 26.2 除将 CdTe 量子点溶液替换为 InP 量子点外,其它同实施例 22.2,制得 InP/Zn_xCd_{1-x}S 量子点的正己烷溶液。

[0161] 26.3 取量子点 0.1 mL,量子点的浓度为 1×10^{-5} M,加入正硅酸乙酯 2 μ L,搅拌 5 小时。

[0162] 26.4 将制备步骤 26.3 所述的烷氧基硅烷修饰后的量子点溶液与 1mL 水混合,加

入 10 μ L 正硅酸甲酯, 0.5 mL 10 wt% 氨水, 6 mL 乙醇, 之后搅拌 4 小时, 加入疏丙基三乙氧基硅烷 2 μ L, 继续搅拌 10 小时, 离心分离后得到中心含有量子点且表面修饰有巯基的 SiO_2 颗粒, 将其分散到 1 mL、浓度为 1X 的 PBS 缓冲液中备用。

[0163] 26.5 将 10 mg IgG 分子 加入到 2 mL 1X 的 PBS 缓冲液中, 搅拌、超声直至全部溶解。取上述 100 μ L IgG 溶液与 40 μ L 的 3-sulfo-N-hydroxysuccinimide (sulfo-SMCC) (4 mM) 偶联剂混合, 室温下反应 3 h。将 100 μ L 上述巯基修饰的 SiO_2 颗粒与上述偶联剂溶液混合, 并放置在干浴中, 4 $^{\circ}\text{C}$ 恒温保存 24 h, 然后用 PBS 缓冲液浓缩抽滤 3 次 (采用 5×10^5 -MWC0 的超滤离心管浓缩)。最终将表面修饰有 IgG 的 SiO_2 颗粒分散到磷酸盐浓度为 10 mM 的 PBS 缓冲液中。

[0164] 实施例 27

27.1 有机相合成的 ZnSe 量子点的制备方法同实施例 14.1。将得到的 ZnSe 量子点采用甲醇沉淀、离心分离后, 再分散到 TOP 溶液中。

[0165] 27.2 除将 CdTe 量子点溶液替换为 ZnSe 量子点外, 其它同实施例 11.2, 将制得的 ZnSe/CdS 洗涤分离, 并分散到 TOP 溶液中。

[0166] 27.3 除将 InP 量子点溶液替换为 ZnSe/CdS 量子点外, 其它同实施例 13.2, 制得 ZnSe/CdS/ZnS 核壳量子点。

[0167] 27.4 取 ZnSe/CdS/ZnS 核壳量子点 2 mL, 量子点的浓度为 100×10^{-7} M, 加入正硅酸乙酯 3 μ L, 搅拌 10 小时。

[0168] 27.5 将制备步骤 27.4 所述的烷氧基硅烷修饰后的量子点溶液与 1 mL 水混合, 加入 10 μ L 正硅酸甲酯, 0.5 mL 10 wt% 氨水, 6 mL 乙醇, 之后搅拌 4 小时, 加入疏丙基三乙氧基硅烷 2 μ L, 继续搅拌 10 小时, 离心分离后得到中心含有量子点且表面修饰有巯基的 SiO_2 颗粒, 将其分散到 1 mL、浓度为 1X 的 PBS 缓冲液中备用。

[0169] 27.6 将 10 mg IgG 分子 加入到 2 mL 1X 的 PBS 缓冲液中, 搅拌、超声直至全部溶解。取上述 100 μ L IgG 溶液与 40 μ L 的 3-sulfo-N-hydroxysuccinimide (sulfo-SMCC) (4 mM) 偶联剂混合, 室温下反应 3 h。将 100 μ L 上述巯基修饰的 SiO_2 颗粒与上述偶联剂溶液混合, 并放置在干浴中, 4 $^{\circ}\text{C}$ 恒温保存 24 h, 然后用 PBS 缓冲液浓缩抽滤 3 次 (采用 5×10^5 -MWC0 的超滤离心管浓缩)。最终将表面修饰有 IgG 的 SiO_2 颗粒分散到磷酸盐浓度为 10 mM 的 PBS 缓冲液中。

[0170] 实施例 28

28.1 有机相合成 CdTe/CdS 量子点的制备方法同实施例 11.1、11.2。将制得的 CdTe/CdS 洗涤分离, 并分散到 TOP 溶液中。

[0171] 28.2 除将 InP 量子点溶液替换为 CdTe/CdS 量子点外, 其它同实施例 13.2, 制得 CdTe/CdS/ZnS 核壳量子点。

[0172] 28.3 取 CdTe/CdS/ZnS 量子点 1 mL, 量子点的浓度为 100×10^{-7} M, 加入正硅酸乙酯 2 μ L, 搅拌 10 小时。

[0173] 28.4 将制备步骤 28.3 所述的烷氧基硅烷修饰后的量子点溶液与 1 mL 水混合, 加入 10 μ L 正硅酸甲酯, 0.5 mL 10 wt% 氨水, 6 mL 乙醇, 之后搅拌 4 小时, 加入疏丙基三乙氧基硅烷 2 μ L, 继续搅拌 10 小时, 离心分离后得到中心含有量子点且表面修饰有巯基的 SiO_2 颗粒, 将其分散到 1 mL、浓度为 1X 的 PBS 缓冲液中备用。

[0174] 28.5 将 10 mg IgG 分子 加入到 2 mL 1X 的 PBS 缓冲液中,搅拌、超声直至全部溶解。取上述 100 μ L IgG 溶液与 40 μ L 的 3-sulfo-N-hydroxysuccinimide (sulfo-SMCC) (4 mM) 偶联剂混合,室温下反应 3 h。将 100 μ L 上述巯基修饰的 SiO₂ 颗粒与上述偶联剂溶液混合,并放置在干浴中,4 $^{\circ}$ C 恒温保存 24 h,然后用 PBS 缓冲液浓缩抽滤 3 次(采用 5×10^5 -MWC0 的超滤离心管浓缩)。最终将表面修饰有 IgG 的 SiO₂ 颗粒分散到磷酸盐浓度为 10 mM 的 PBS 缓冲液中。

[0175] 实施例 29

29.1 有机相合成 InP/CdS 量子点的制备方法同实施例 21.1、21.2。将制得的 InP/CdS 洗涤分离,并分散到 TOP 溶液中。

[0176] 29.2 除将 InP 量子点溶液替换为 InP/CdS 量子点外,其它同实施例 13.2, 制得平均粒径为 15nm 的 InP/CdS/ZnS 核壳量子点。

[0177] 29.3 取 InP/CdS/ZnS 量子点 1.5 mL,量子点的浓度为 100×10^{-7} M,加入正硅酸乙酯 2 μ L,搅拌 10 小时。

[0178] 29.4 将制备步骤 29.3 所述的烷氧基硅烷修饰后的量子点溶液与 1mL 水混合,加入 10 μ L 正硅酸丁酯,0.5mL 10wt% 氨水,6mL 乙醇,之后搅拌 4 小时,加入 2-(carboxymethylthio) ethyltrimethylsilane 硅烷 2 μ L,继续搅拌 10 小时,离心分离后得到中心含有量子点且表面修饰有羧基的 SiO₂ 颗粒,将其分散到 1mL、浓度为 1X 的 PBS 缓冲液中备用。

[0179] 29.5 将 10 mg 氨基改性的 IgG 分子加入到 2 mL 1X 的 PBS 缓冲液中,搅拌、超声直至全部溶解。取上述 100 μ L IgG 溶液与 100 μ L 上述羧基修饰的 SiO₂ 颗粒混合,并放置在干浴中,4 $^{\circ}$ C 恒温保存 10 h,然后用 PBS 缓冲液浓缩抽滤 4 次(采用 5×10^5 -MWC0 的超滤离心浓缩管)。最终将表面修饰有 IgG 的 SiO₂ 颗粒分散到磷酸盐浓度为 10 mM 的 PBS 缓冲液中制得可用于免疫学检测的探针。

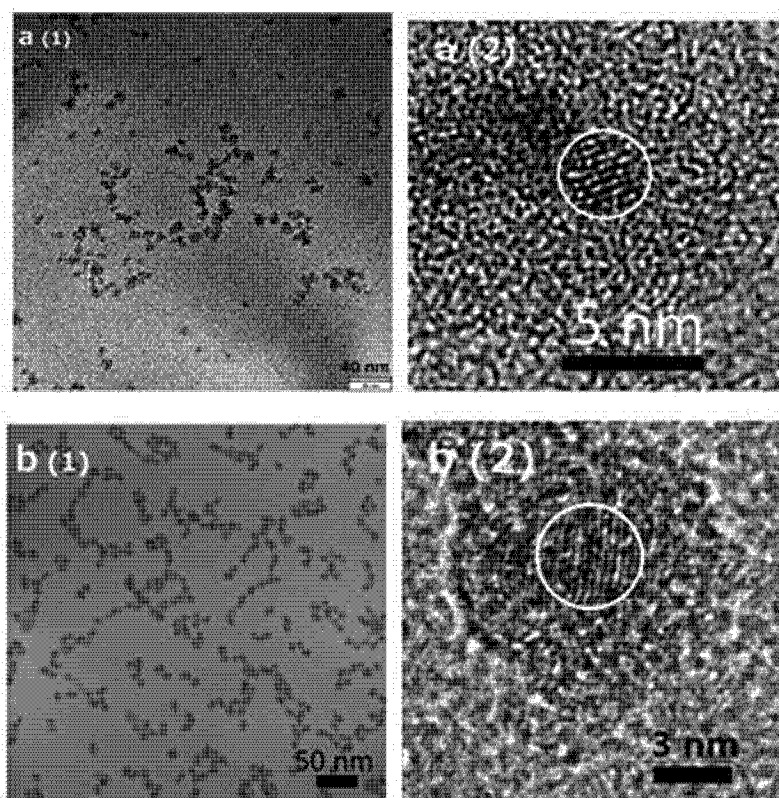


图 1

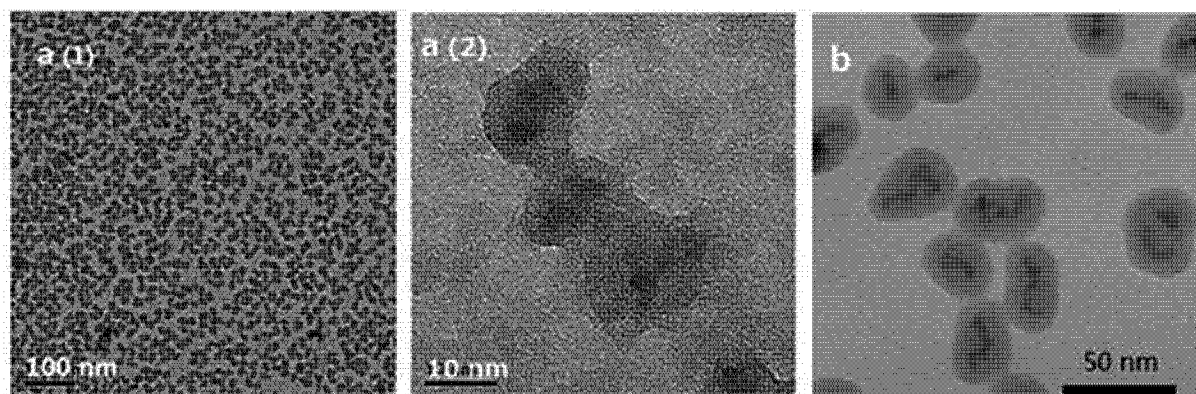


图 2

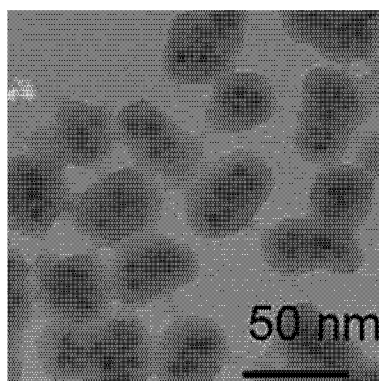


图 3

专利名称(译)	高荧光亮度的量子点复合颗粒和免疫学检测探针及复合颗粒的制备方法		
公开(公告)号	CN102382640A	公开(公告)日	2012-03-21
申请号	CN201110251857.7	申请日	2011-08-30
[标]申请(专利权)人(译)	济南大学		
申请(专利权)人(译)	济南大学		
当前申请(专利权)人(译)	济南大学		
[标]发明人	杨萍 于京华		
发明人	杨萍 于京华		
IPC分类号	C09K11/02 C09K11/88 C09K11/56 C09K11/70 C12N15/11 C12Q1/68 G01N33/53		
其他公开文献	CN102382640B		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明公开了一种高荧光亮度的量子点复合颗粒，其特征是在一个或多个量子点表面包覆上一层二氧化硅壳形成复合颗粒，直径为5~100nm，其中SiO₂与量子点的摩尔比为60-99:0.2-40。本发明还公开了该复合颗粒的制备方法以及由该复合颗粒制成的免疫学检测探针。通过本发明的方法得到的复合颗粒具有很好的生物适应性与环境稳定性，能使复合颗粒与生物分子良好结合，所得的探针在医药、生物领域将会产生很高的应用价值。

