

文章编号: 1000-7032(2015)10-1118-08

壳聚糖包裹 AgInS₂ 的物理表征及生物毒性研究

张晓凡, 刘丽炜*, 邹 鹏, 胡思怡, 王 玥, 张喜和

(长春理工大学 理学院, 吉林 长春 130022)

摘要: 选用天然多糖中唯一的碱性多糖——壳聚糖作为稳定剂和包裹剂, 成功合成了水溶性的 AgInS₂ 量子点/低分子量壳聚糖纳米复合材料 (AgInS₂/LCSMS)。利用透射电子显微镜 (TEM)、FT-IR 傅里叶红外光谱仪、紫外吸收光谱、荧光分光光度计等表征手段对纳米复合材料的形貌、化学组成及光学性质进行了研究。结果表明, AgInS₂/LCSMS 纳米复合材料的粒径约为 5 ~ 6 nm, 在水相中仍具有较稳定的发光。之后, 对 AgInS₂/LCSMS 纳米复合材料的生物相容性进行了研究, 对比 AgInS₂/LCSMS 纳米复合材料与 AgInS₂ 量子点的细胞活性测试结果发现, AgInS₂/LCSMS 纳米复合材料的细胞活性比 AgInS₂ 量子点有了明显的提高, 说明通过低分子量壳聚糖的包裹可以明显提高纳米材料的生物相容性。因此, 这类具有较好水溶性和生物相容性的荧光 AgInS₂/LCSMS 纳米复合材料可作为优良的生物荧光标记材料在生物医学检验、细胞以及活体成像研究中有广泛的应用前景。

关键词: 低分子量壳聚糖; AgInS₂ 量子点; 毒性

中图分类号: O482.31

文献标识码: A

DOI: 10.3788/fgxb20153610.1118

Physical Characterization and Biological Toxicity of Chitosan-capped AgInS₂ Quantum Dots

ZHANG Xiao-fan, LIU Li-wei*, ZOU Peng, HU Si-yi, WANG Yue, ZHANG Xi-he

(School of Science, Changchun University of Science and Technology, Changchun 130022, China)

* Corresponding Author, E-mail: liulw@cust.edu.cn

Abstract: The water-soluble AgInS₂ quantum dots/low molecular weight chitosan nanocomposites (AgInS₂/LCSMS) were successfully synthesized. Natural polysaccharide in alkaline polysaccharide——Chitosan was used as stabilizer and capped agent. The structure, chemical composition, and optical properties of AgInS₂/LCSMS nanocomposites were studied by transmission electron microscopy (TEM), Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR), fluorescence microscope, fluorescence spectrophotometer, and UV-Vis absorption spectroscopy, etc. The results show that the particle diameter of AgInS₂/LCSMS nanocomposites is about 5–6 nm, and they are still have a relatively stable luminescence in the water phase. In addition, we studied the biological compatibility of the AgInS₂/LCSMS nanocomposites. Compared with pure AgInS₂ quantum dots, the cell activity of AgInS₂/LCSMS nanocomposites has an obvious improvement. It shows that low molecular weight chitosan wrapping can obviously improve the biocompatibility of the nanometer materials. Therefore, this kind of AgInS₂/LCSMS fluorescent nanocomposites with good water solubility and biological compatibility show significant value for potential applications in biomedicine test, biolabel, cell and *in vivo* imaging studies.

Key words: low molecular weight chitosan; AgInS₂ quantum dots; toxicity

收稿日期: 2015-06-15; 修订日期: 2015-08-12

基金项目: 国家自然科学基金(11204020); 吉林省国际纳米光子学与生物光子学重点实验室支撑项目(20140622009JC); 国防预研研究基金(62201070711)资助项目

1 引 言

量子点(Quantum dots, QDs)是一种半径小于或接近于激子玻尔半径,能够接受激发光产生荧光的半导体纳米颗粒,其小尺寸使得准连续的能带演变为类似于分子的分立能级结构,表现出强的量子限域效应,使材料的光学、电学等性质可调节,从而具有一系列新异的光电性能。目前取得主要研究进展所用的量子点为二元 CdSe、PbS 等,但其含有毒性重金属 Cd、Pb 等元素,不符合当前对环保、环境友好型材料的战略要求,限制了其在众多领域的应用。而新型三元 I-III-VI 族半导体量子点 AgInS₂(AIS)、CuInS₂(CIS)不仅具备了量子点所具有的优异性能,而且以其低毒环保的优点,有望取代 Cd 系量子点在各领域的应用^[1]。本实验采用无毒的壳聚糖作为稳定剂和包裹剂,对 AgInS₂ 量子点进行包裹,还可以达到降低 AgInS₂ 量子点的毒性、提高生物相容性的目的。

壳聚糖是自然界存在的唯一碱性多糖,其学名为 β -(1.4)-2-氨基-2-脱氧-D 葡聚糖。可由蟹、虾壳中的甲壳素经脱乙酰化反应而制得。其资源丰富,安全无毒,具有独特的分子结构和易于化学修饰、生物可相容性和可再生性等功能。它的胺基极易形成四级胺正离子,有弱碱性阴离子交换作用。壳聚糖在酸性溶液中会溶解,稳定性差^[2-3]。将壳聚糖进行交联制成壳聚糖微球^[4,5],不但可提高其稳定性及机械强度,而且使其易与介质分离,有利于其在医学、食品、化工等领域的应用^[6]。壳聚糖是制备微球的良好材料,在生物医学^[7]、药学^[8-12]以及固定酶或细胞^[13-14]等领域倍受专家青睐。微球能保护包埋物免受外界环境影响,以及屏蔽味道、颜色或气味,降低挥发性和毒性,控制可持续释放等多种作用。近年来,微球已被广泛应用于生物、医药和食品等多个领域^[15]。

本文对低分子量壳聚糖微球包裹 AgInS₂ 量子点(AgInS₂/LCSMS)进行了研究。AgInS₂/LCSMS 纳米复合材料不仅具备壳聚糖良好的生物相容性、低毒性、生物可降解性,有抗菌、防腐、止血和促进伤愈合等优点,同时具备新型三元量子点独特的光学性能,如发光性质尺寸可调、斯托克斯位移大、发光效率高、发光稳定性好等^[16]。AgInS₂/LCSMS 纳米复合材料在改善量子点毒性

的同时,增强了其在水溶液中的稳定性,使量子点更加符合体内分析的要求。可以将其应用于载药系统、基因载体及生物探针等生命科学领域,并且具有广阔的前景。

2 实 验

2.1 仪器与试剂

仪器:F-4500 荧光分光光度计(美国安捷伦公司);UV-3010 紫外可见近红外分光光度计(美国安捷伦公司);UB-7 型 pH 计;HS4 型加热磁力搅拌器;荧光倒置显微镜(德国莱卡公司);FT-IR 傅里叶红外光谱仪(Thermo Scientific Nicolet iS50);高倍透视电镜(FEI Tecnai G2 S-Twin);酶标仪(Infinite M200 Pro,瑞士,TECAN 公司);稳态瞬态荧光光谱仪(FLS980)。

试剂:硝酸银(AgNO₃);油胺(Oleylamine);硬脂酸(Stearic Acid);油酸(Oleic Acid);硫粉(Sulfur powder);醋酸铟(Indiumacetate);正十二烷基硫醇(1-Dodecanethiol);十八烯(1-Octadecene);F127;壳聚糖;NaOH(AR);三聚磷酸钠(TPP);醋酸;1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二胺盐酸盐(EDC);PBS 缓冲液(Thermo)。其他药品均是分析纯,所有溶液均用 HPLC 水配制。

2.2 AgInS₂(AIS)量子点的制备

将硝酸银和醋酸铟按 1:1 的摩尔比混合一起放入 100 mL 三叉瓶中,加入 15 mL 十八烯、2 mL 油酸和 2 mL 正十二烷基硫醇,搅拌加热至 150 °C,反应 20 min 后作为前驱体。将 196 mg 的硫溶于 6 mL 油胺中,待硫元素全部溶解,取 3 mL 快速注入前驱体中,将反应温度设置为 170 °C 反应 20 min 获得油性 AgInS₂ 量子点。然后再用 F127 进行转水,得到水性 AgInS₂ 量子点。

2.3 低分子量壳聚糖(LCS)的制备

500 mg 壳聚糖溶解在 10 mL 2% 的醋酸溶液中,逐滴加入 5 mL 6% 的 H₂O₂ 溶液,在 40 °C 水浴降解。每隔数小时取一定量溶液,用 2 mol/L 的 NaOH 溶液调至 pH = 6.8,过滤杂质。用 3~5 倍的乙醇析出沉淀,得到低分子量壳聚糖。冷藏 24 h 后,干燥备用。

2.4 低分子量纳米荧光探针(AgInS₂/LCSMS)的制备

我们利用离子交联法来制备壳聚糖微球。离子交联法就是在离子交联剂的作用下,大分子链

间通过化学键联结起来,形成网状或体形结构高分子的方法。本实验采用的交联剂为三聚磷酸钠(TPP)。三聚磷酸钠与壳聚糖的交联原理如图 1 所示。取 10 mg 已制得的低分子量壳聚糖溶于 2% 的醋酸溶液中得到溶液 A。将已制得的水性

AgInS₂ 量子点加入到 pH = 6.8 的 PBS 缓冲液中,再加入 10 mg EDC,在剧烈搅拌和 TPP 作用下,将 PBS 溶液缓慢滴加到溶液 A 中,制得 AgInS₂/LCSMS 纳米复合材料。

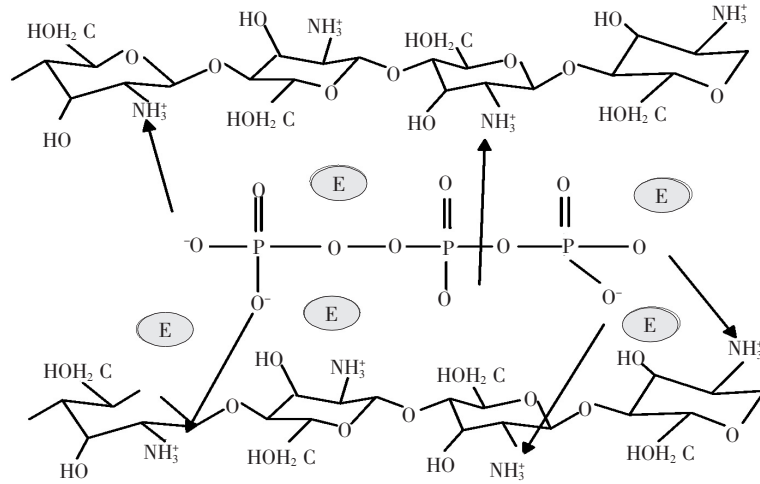


图 1 壳聚糖与三聚磷酸钠(TPP)的结合过程

Fig. 1 Combination of chitosan and the TPP process

3 结果与讨论

3.1 样品形貌

利用透射电子显微镜(TEM)观察 AgInS₂

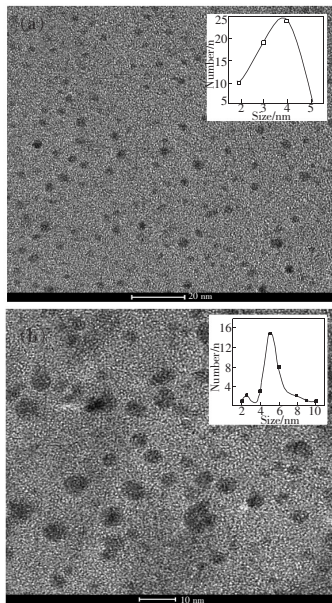


图 2 AgInS₂ 量子点 (a) 和 AgInS₂/LCSMS 纳米复合材料 (b) 的 TEM 图像,插图为它们的粒径分析测试结果。

Fig. 2 TEM images of AgInS₂ QDs (a) and AgInS₂/LCSMS nanocomposites (b). Insets are their size test results.

量子点、AgInS₂/LCSMS 纳米复合材料的形貌,结果如图 2 所示。可以看出 AgInS₂ 量子点、AgInS₂/LCSMS 纳米复合材料均具有良好的分散性,形貌规则,都为近似球形。图 2 (a) 显示,制得的 AgInS₂ 量子点具有均一的粒径分布,约为 3 ~ 4 nm。由图 2 (b) 得知,AgInS₂/LCSMS 纳米复合材料的粒径约为 5 ~ 6 nm。与未包裹的 AgInS₂ 量子点相比,AgInS₂/LCSMS 纳米复合材料的粒径变大,说明壳聚糖已包裹在量子点表面。

3.2 红外光谱

为了更好地证明 AgInS₂ 量子点已与壳聚糖复合,我们对壳聚糖(CS)、氧化降解后的低分子量壳聚糖(LCS)和包裹 AgInS₂ 量子点后的 AgInS₂/LCSMS 纳米复合材料以及 AgInS₂ 量子点进行了 KBr 压片红外光谱测试,测试结果如图 3 所示。观察发现,CS、LCS、AgInS₂/LCSMS 纳米复合材料中均存在壳聚糖的几个特征峰,如 3 440.5 cm⁻¹ 处为形成氢键缔合的 O—H 伸缩振动吸收峰与 N—H 振动吸收峰重叠的多重吸收峰,2 880.3 cm⁻¹ 处为 C—H 伸缩吸收峰,1 650.7 cm⁻¹ 处为酰胺特征吸收峰。从 CS 和 LCS 对比结果得出,3 440.5 cm⁻¹ 处的 N—H 伸缩振动等主要峰的位置在壳聚糖降解前后都无变化,只是随壳聚糖相对分子质量的降低各峰峰强有所变化,表明降解

过程中并没有破坏壳聚糖的结构。从 LCS 和 AgInS₂/LCSMS 纳米复合材料的对比结果得出,在 3 440.5 cm⁻¹ 处的宽峰是 N—H 和 O—H 伸缩吸收峰,峰位置从 3 440.5 cm⁻¹ 移到了 3 451.7 cm⁻¹ 处,而且强度减小。并且,在 1 650.7 cm⁻¹ 和 1 590.6 cm⁻¹ 处分别是壳聚糖的酰胺 I 和酰胺 II 谱带或氨基的弯曲振动,而 AgInS₂/LCSMS 纳米复合材料在此处减弱,是由于壳聚糖的氨基与 AgInS₂ 量子点反应掉一部分,氨基减少的缘故^[17]。此外,AgInS₂/LCSMS 纳米复合材料和 AgInS₂ 量子点相比,AgInS₂/LCSMS 纳米复合材料在 1 250.9 cm⁻¹ 等处都出现了 AgInS₂ 量子点的特征峰。通过对 LCS、AgInS₂/LCSMS 纳米复合材料和 AgInS₂ 量子点对比得知,AgInS₂ 量子点已与壳聚糖成功复合。

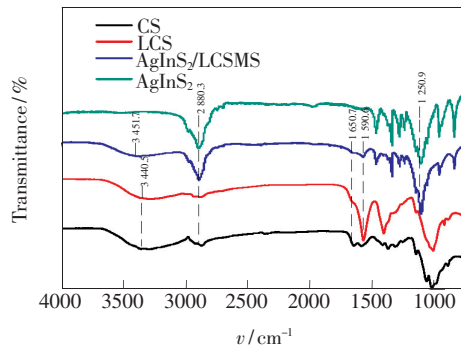


图 3 壳聚糖、低分子壳聚糖、AgInS₂/LCSMS 纳米复合材料、AgInS₂ 量子点的红外光谱。

Fig. 3 Infrared spectra of CS, LCS, AgInS₂/LCSMS, and AgInS₂ QDs, respectively.

3.3 紫外吸收及发射光谱

图 4 分别为 AgInS₂ 量子点和 AgInS₂/LCSMS 纳米复合材料的紫外吸收光谱和发射光谱。从图 4(a) 可以看出,AgInS₂ 量子点和 AgInS₂/LCSMS 纳米复合材料的紫外吸收光谱均为宽而且连续的谱带,而且 AgInS₂/LCSMS 纳米复合材料对 AgInS₂ 量子点的吸收影响并不显著。之后,利用荧光分光光度计对壳聚糖包裹 AgInS₂ 量子点荧光发射强度的影响进行测试研究。设定激发波长为 450 nm,激发和发射缝宽都为 5 nm。从图 4(b) 可以看出,壳聚糖包裹 AgInS₂ 量子点后的 AgInS₂/LCSMS 纳米复合材料的荧光强度有所降低,其原因有以下几点:(1)壳聚糖包裹 AgInS₂ 量子点后,会造成 AgInS₂ 量子点的团聚,而 AgInS₂ 量子点间的距离会影响到 AgInS₂ 量子点的荧光信号从而

导致发光减弱;(2)壳聚糖包裹 AgInS₂ 量子点前后 pH 值发生了变化,包裹修饰后的 pH 值降低,库伦作用力减小,导致振动剧烈,不稳定,进而发生猝灭,证明壳聚糖已与 AgInS₂ 量子点成功复合。

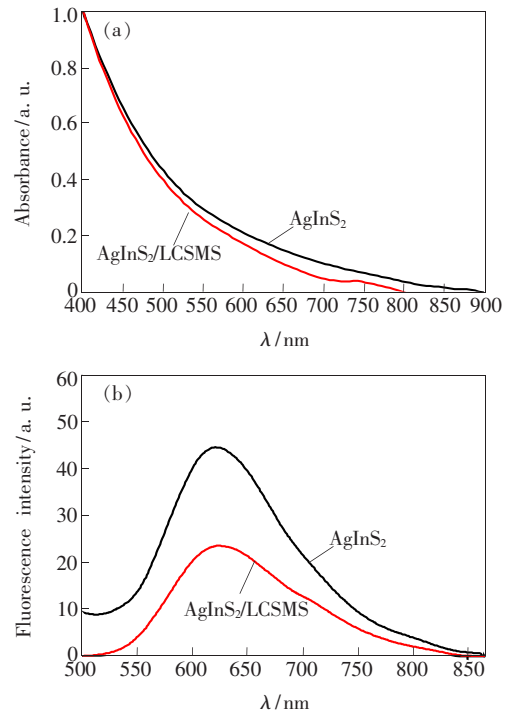


图 4 AgInS₂ 量子点、AgInS₂/LCSMS 纳米复合材料的紫外吸收光谱(a)和发射光谱(b)。

Fig. 4 Absorption (a) and fluorescence (b) spectra of AgInS₂ QDs and AgInS₂/LCSMS nanocomposites, respectively.

3.4 荧光寿命

荧光寿命是衡量量子点荧光特性的一个重要物理参量。依据半导体物理理论,不同的晶格电子跃迁会直接影响瞬态荧光发射,量子点是半导体材料,量子点表面态的不同具有不同的电子能级,会表现出不同的晶格缺陷及电子跃迁复合,从而影响荧光衰减过程,宏观体现的就是量子点的荧光寿命值不相同。纳米材料的荧光寿命在纳秒量级,有长寿命和短寿命之分。下面的指数衰减函数较好地拟合了光致发光衰减曲线:

$$R(t) = A_1 e^{(-t/\tau_1)} + A_2 e^{(-t/\tau_2)} + A_3 e^{(-t/\tau_3)}, \quad (1)$$

其中 $R(t)$ 是延迟时间 t 时的光致发光强度, A_1 、 A_2 和 A_3 是振幅, τ_1 、 τ_2 和 τ_3 是寿命^[18-20]。为了获得更多的物理信息,我们利用稳态瞬态荧光光谱仪(FLS980)对所制得的 AgInS₂ 量子点及 AgInS₂/LCSMS 纳米复合材料进行荧光寿命测试。结果

如图 5 所示。

图 5 为 AgInS_2 量子点、 $\text{AgInS}_2/\text{LCSMS}$ 纳米复合材料的荧光衰减曲线,其衰减趋势大致相同。该衰减曲线可以用给出的公式拟合,结果见表 1。从表中可以看出,与 AgInS_2 量子点相比, $\text{AgInS}_2/\text{LCSMS}$ 纳米复合材料的荧光寿命有所减小。原因之一是壳聚糖包覆后,复合物表面有了声子能

量较高的基团,使材料的无辐射跃迁几率明显增加,降低了复合物中量子点的能级寿命;原因之二是壳聚糖的包覆造成了少量量子点的荧光猝灭。同时,寿命变短也是指发光强度衰减到 $1/e$ 时所需的时间变短,这说明电子在激发态上的布居数有所减少,这个结果与图 4 $\text{AgInS}_2/\text{LCSMS}$ 纳米复合材料的荧光减弱是一致的。

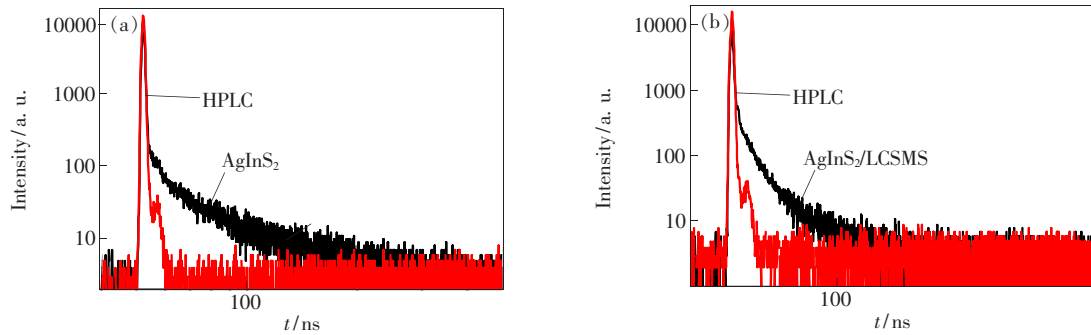


图 5 AgInS_2 量子点 (a) 和 $\text{AgInS}_2/\text{LCSMS}$ 纳米复合材料 (b) 的荧光衰减曲线

Fig. 5 Fluorescence decay curves of AgInS_2 QDs (a) and $\text{AgInS}_2/\text{LCSMS}$ nanocomposites (b)

表 1 AgInS_2 量子点和 $\text{AgInS}_2/\text{LCSMS}$ 纳米复合材料的荧光寿命指数拟合结果

Table 1 Exponential fitting results of the fluorescence lifetime of AgInS_2 and $\text{AgInS}_2/\text{LCSMS}$

Sample	τ_1 / ns	A_1	τ_2 / ns	A_2	τ_3 / ns	A_3
AgInS_2	0.389 1	70.36	7.963 8	11.98	54.043 6	17.66
$\text{AgInS}_2/\text{LCSMS}$	0.401 8	56.47	4.167 9	30.20	21.451 4	13.34

3.5 $\text{AgInS}_2/\text{LCSMS}$ 纳米复合材料的细胞成像

为了进一步检验 $\text{AgInS}_2/\text{LCSMS}$ 纳米复合材料的生物相容性,我们利用荧光倒置显微镜对注入 $\text{AgInS}_2/\text{LCSMS}$ 纳米复合材料的细胞进行细胞成像测试,观测 $\text{AgInS}_2/\text{LCSMS}$ 纳米复合材料所产生的荧光信号。将 $100 \mu\text{L}$ 浓度为 3 mg/mL 的 $\text{AgInS}_2/\text{LCSMS}$ 纳米复合材料注入培养好的细胞内,再放回培养箱,4 h 后取出,利用 pH 值为 7 的

PBS 水清洗细胞 2 次,每次注入 2 mL PBS 水,最后再加入 2 mL PBS 水,以便在测试时细胞能够正常存活。利用荧光倒置显微镜进行细胞成像测试,观测 $\text{AgInS}_2/\text{LCSMS}$ 纳米复合材料所产生的荧光信号。图 6 为 $\text{AgInS}_2/\text{LCSMS}$ 纳米复合材料进入细胞后的细胞成像。

从图 6 中可以看出,发出红色荧光信号的是 $\text{AgInS}_2/\text{LCSMS}$ 纳米复合材料,很多 $\text{AgInS}_2/\text{LCSMS}$

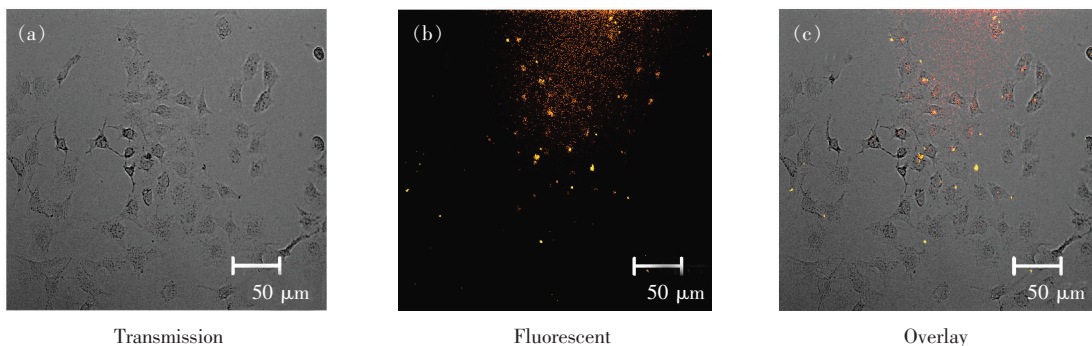


图 6 $\text{AgInS}_2/\text{LCSMS}$ 纳米复合材料荧光倒置显微镜成像

Fig. 6 Fluorescent inverted microscope images of $\text{AgInS}_2/\text{LCSMS}$ nanocomposites

纳米复合材料已经顺利进入细胞表层中。通过荧光倒置显微镜可以清楚检测到 AgInS₂/LCSMS 纳米复合材料的荧光信号,而且细胞形态完好仍处于生长状态,AgInS₂/LCSMS 纳米复合材料也可以正常发射荧光。这表明在 AgInS₂/LCSMS 纳米复合材料进入细胞表层的过程中没有对细胞造成严重损害,AgInS₂/LCSMS 纳米复合材料本身的特性也未受到影响。

3.6 毒性测试

为了检验该探针是否在生物医学领域具有实用性,我们不仅应该关注它的光学性质,也应该考察其细胞毒性。只有低毒性的探针才有更大的应用价值。我们通过细胞活性(MTT)方法来检测相关纳米材料毒性对细胞的活性影响,利用乳腺癌细胞测其毒性并讨论了 AgInS₂ 量子点和 AgInS₂/LCSMS 纳米复合材料在不同浓度与细胞共同培养后经过 24 h、48 h 对细胞毒性的影响。图 7 是在细胞中注入同等体积的 AgInS₂ 量子点以及包裹同等浓度 AgInS₂ 量子点的 AgInS₂/LCSMS 纳米复合材料在 24 h 和 48 h 之后的细胞活性测试。从实验结果可以看出,注入两种纳米

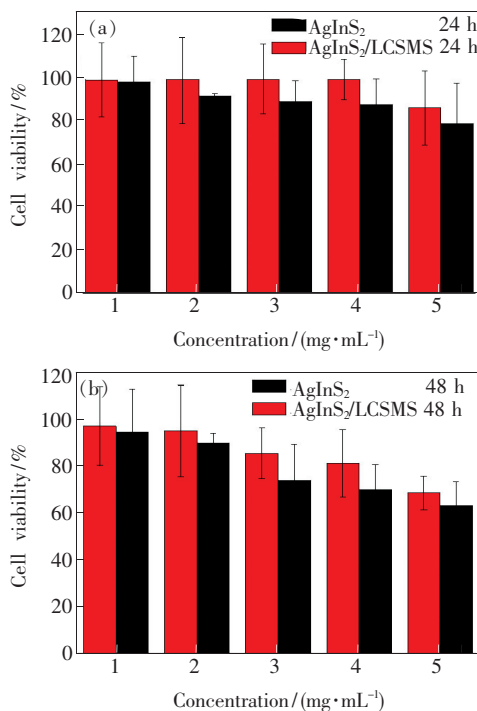


图 7 乳腺癌细胞在注入 AgInS₂ 量子点、AgInS₂/LCSMS 纳米复合材料 24 h(a)、48 h(b)后的细胞活性。

Fig. 7 Viability of the breast cancer cells after AgInS₂ QDs or AgInS₂/LCSMS nanocomposites injection 24 h (a) and 48 h (b)

材料 24 h 之后,细胞活性均保持在 80% 以上;注入两种纳米材料 48 h 之后,细胞活性仍可保持在 60% 以上。这说明 AgInS₂ 量子点和 AgInS₂/LCSMS 纳米复合材料对细胞的毒性很低,两种纳米材料均未对细胞造成损伤。而且从图中可以看出,相对于 AgInS₂ 量子点,AgInS₂/LCSMS 纳米复合材料对细胞活性的影响更小。

图 8(a)、(b)为 AgInS₂ 量子点、AgInS₂/LCSMS 纳米复合材料 24 h 后的细胞形貌,图 8(c)、(d)为两种纳米材料注入 48 h 之后的的细胞形貌。细胞培养的时间越长,量子点和纳米复合材料就会被吸收得越多,所以如果纳米材料有一定的毒性,细胞就会相继死亡。从图 8 可以看到,在整个观察过程中,细胞形态都正常,没有出现细胞变圆、皱缩、碎裂,说明探针的毒性很小。以上实验结果说明 AgInS₂/LCSMS 纳米复合材料具有很强的生物相容性,其产生的微弱毒性并未对细胞造成损害,可以应用于生物医学检测中。

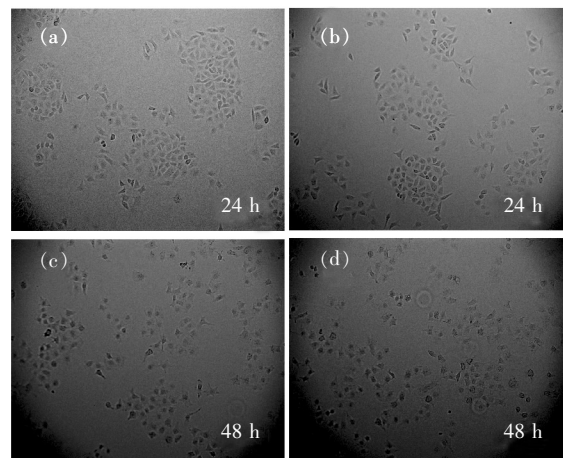


图 8 乳腺癌细胞在注入 AgInS₂ 量子点、AgInS₂/LCSMS 纳米复合材料后的细胞成像。(a) AgInS₂ 量子点, 24 h;(b) AgInS₂/LCSMS 纳米复合材料,24 h;(c) AgInS₂ 量子点,48 h;(d) AgInS₂/LCSMS 纳米复合材料,48 h。

Fig. 8 Images of the cells with AgInS₂ QDs or AgInS₂/LCSMS nanocomposites injection. (a) AgInS₂ QDs, 24 h. (b) AgInS₂/LCSMS nanocomposites, 24 h. (c) AgInS₂ QDs, 48 h. (d) AgInS₂/LCSMS nanocomposites, 48 h.

4 结 论

利用水溶性的 AgInS₂ 量子点与壳聚糖合成了 AgInS₂/LCSMS 纳米复合材料。所制得的

AgInS₂/LCSMS 纳米复合材料的粒径为 5 ~ 6 nm, 分布均匀。壳聚糖的降解并没有破坏壳聚糖的结构。AgInS₂/LCSMS 纳米复合材料的荧光寿命为 21.451 4 ns。所制得的 AgInS₂/LCSMS 纳米复合材料能够进入到细胞内部,对细胞进行荧光标记,并且没有对细胞造成严重的损害。AgInS₂/LCSMS 纳米复合材料的细胞活性比 AgInS₂ 量子

点有了明显的提高,说明通过低分子量壳聚糖的包裹可以明显提高纳米材料的生物相容性。研究结果表明,这类具有较好水溶性和生物相容性的荧光 AgInS₂/LCSMS 纳米复合材料可作为优良的生物荧光标记材料应用在生物医学检验、细胞以及活体成像方面。

参 考 文 献:

- [1] Zhong H, Bai Z, Zou B. Tuning the luminescence properties of colloidal I -III-VI semiconductor nanocrystals for optoelectronics and biotechnology applications [J]. *J. Phys. Chem. Lett.*, 2012, 21(3):3167-3175.
- [2] Wang S. The preparation of chitosan microspheres [J]. *Technol. Equip.* (工艺与设备), 2006(8):13-14 (in Chinese).
- [3] Ding X B, Sun Z H, Wan G X. Heat sensitive polymer package and synthesis of magnetic chitosan [J]. *J. Polym.* (高分子学报), 1998(5):628-631 (in Chinese).
- [4] Jiang W, Li F S, Yang Y, *et al.* The preparation of magnetic chitosan composite microspheres and performance research [J]. *J. Mater. Sci. Eng.* (材料科学与工程学报), 2004, 22(5):660-662 (in Chinese).
- [5] Park J H, Im K H, Lee S H, *et al.* Preparation and characterization of magnetic chitosan particles for hyperthermia application [J]. *J. Magn. Magnet. Mater.*, 2005, 293:328-333
- [6] Zhang H Z, Sun X M, Li B H. The preparation of magnetic chitosan microsphere and its adsorption on abscisic acid [J]. *J. Wuhan Univ.* (武汉大学学报), 2007, 53(6):669-673 (in Chinese).
- [7] Zhang C, Qu G, Sun Y, *et al.* Biological evaluation of N-octyl-O-sulfate chitosan as a new nano-carrier of intravenous drugs [J]. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2008, 33(4-5):415-423.
- [8] Grenha A, Remunán-López C, Carvalho E L S, *et al.* Microspheres containing lipid/chitosan nanoparticles complexes for pulmonary delivery of therapeutic proteins [J]. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2008, 69(1):83-93.
- [9] Sinha V R, Singla A K, Wadhawan S, *et al.* Chitosan microspheres as a potential carrier for drugs [J]. *Int. J. Pharm.*, 2004, 274(1-2):1-33.
- [10] Pedro A S, Cabral-Albuquerque E, Ferreira D, *et al.* Chitosan: An option for development of essential oil delivery systems for oral cavity care? [J]. *Carbohydr. Polym.*, 2009, 76(4):501-508.
- [11] Genta I, Costantini M, Asti A, *et al.* Influence of glutaraldehyde on drug release and mucoadhesive properties of chitosan microspheres [J]. *Carbohydr. Polym.*, 1998, 36(2):81-88.
- [12] Lorenzo-Lamosa M L, Remunán-López C, Vila-Jato J L, *et al.* Design of microencapsulated chitosan microspheres for colonic drug delivery [J]. *J. Control. Release*, 1998, 52(1-2):109-118.
- [13] Gu Y H, Wang L, Tan T W, *et al.* Preparation of uniform-sized chitosan microspheres and application as carriers for protein drugs [J]. *Chin. J. Biotechnol.* (生物工程学报), 2006, 22(1):150-155(in Chinese).
- [14] Taqieddin E, Amiji M. Enzyme immobilization in novel alginate-chitosan core-shell microcapsules [J]. *Biomaterials*, 2004, 25(10):1937-45.
- [15] El-Hameed M D A, Kellaway I W. Preparation and *in vitro* characterisation of mucoadhesive polymeric microspheres as intra-nasal delivery systems [J]. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 1997, 44(1):53-60.
- [16] Shirasaki Y, Supran G J, Bawendi M G, *et al.* Emergence of colloidal quantum-dot light-emitting technologies [J]. *Nat. Photon.*, 2013, 7(1):13-23.
- [17] Zhao J Y. The Preparation of Chitosan Nano Fluorescent Probes, Characterization and Application [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2006 (in Chinese).
- [18] Tuan V D. *Biomedical Photonics Handbook* [M]. Florida: CRC Press, 2003:921.
- [19] Qu J L. Theory and Experimental Research of Fluorescence Lifetime Imaging Microscopy [D]. Xi'an: Xi'an Institute of Optics and Precision Mechanics, Chinese Academy of Sciences, 1998 (in Chinese).

- [20] Periasamy A, Sharman K K, Ahuja R, *et al.* A single green fluorescent protein fluorescence lifetime imaging in living cells [J]. *SPIE*, 1999, 3604:6212-6218.



张晓凡(1990-),女,河北沧州人,硕士研究生,2013年于长春理工大学获得学士学位,主要从事生物光子学与纳米光子学方面的研究。
E-mail: xiaofan0931301@163.com



刘丽辉(1979-),女,吉林长春人,博士,博士生导师,2013年于长春理工大学获得博士学位,主要从事纳米光子学与生物光子学方面的研究。
E-mail: llw_cust@163.com

欢迎订阅 欢迎投稿 《光学 精密工程》(月刊)

《光学 精密工程》是中国仪器仪表学会一级学术期刊,中国科学院长春光学精密机械与物理研究所主办,科学出版社出版。由国内外著名科学家任顾问,陈星旦院士任编委会主任,青年科学家曹健林博士担任主编。

《光学 精密工程》坚持学术品位,集中报道国内外现代应用光学、光学工程技术、光电工程和精密机械、光学材料、微纳科学与技术、医用光学、先进加工制造技术、信息与控制、计算机应用以及有关交叉学科等方面的最新理论研究、科研成果和创新技术。本刊自2007年起只刊发国家重大科技项目和国家自然科学基金项目及各省、部委基金项目资助的论文。《光学 精密工程》竭诚欢迎广大作者踊跃投稿。

本刊获奖:

中国精品科技期刊
中国权威学术期刊(RCCSE)
中国科学技术协会择优支持期刊
中国百种杰出学术期刊
第一届北方优秀期刊
吉林省精品期刊

国际检索源:

《美国工程索引》(EI Compendex)
《美国化学文摘》(CA)
《英国 INSPEC》(SA)
《俄罗斯文摘杂志》(PK)
《美国剑桥科学文摘》(CSA)

国内检索源:

中国科技论文统计源期刊
中国学术期刊(光盘版)
万方数据系统数字化期刊
台湾华艺中文电子期刊网
中国科学引文数据库
中国物理文献数据库
中国期刊网

中文核心期刊要目总览(北大)
中国学术期刊综合评价数据库
中国科学期刊全文数据库
中国光学文献数据库
中国学术期刊文摘
中国物理文摘

地 址:长春市东南湖大路3888号

《光学 精密工程》编辑部

邮 编:130033

电 话:(0431)86176855

传 真:(0431)84613409

E-mail: gxjmgc@ciomp.ac.cn

gxjmgc@vip.sina.com

http://www.eope.net

国内邮发代号:12-166

国外发行代号:4803BM

定 价:50.00元/期

帐 户:中国科学院长春光学
精密机械与物理研究所

银 行:中行吉林省分行营业部

帐 号:220801471908091001