2019年国家自然科学奖项目提名公示内容

一、项目名称：面向癌症诊断的功能无机纳米颗粒的合成与性能调控

二、提名单位意见：

在国家杰出青年基金、“863”计划和中科院“百人计划”等项目资助下，该项目以癌症早期诊断为研究背景，深入系统地开展了磁性氧化铁纳米晶体和荧光量子点等功能无机纳米颗粒的合成及性能调控研究。在国际上首次选用2-吡咯烷酮这一高沸点强极性溶剂，建立了高质量水溶性和生物相容性磁性氧化铁纳米颗粒的非水相高温热分解“一锅”反应制备方法；发展了肿瘤特异性探针的构建及活体成像应用方法；发展了高荧光效率水溶性量子点的巯基羧酸合成路线，获得了多种肿瘤标志物体外检测用荧光材料。

该项目8篇代表性论文专著被他引1877次，其中SCI他引1650次。上述成果得到了国际相关领域权威的正面评价，推动了相关领域的发展。项目完成人应邀为Chem. Rev., Adv. Mater.等著名期刊撰写综述，参加国内外学术会议并做大会特邀及邀请报告，包括“中华放射学学术大会2016”大会报告（万人大会）。项目完成人获中科院“百人计划”和国家杰出青年基金资助，2014年获得北京市科学技术奖一等奖。

我单位认真审阅了该项目提名书及附件材料，确认全部材料真实有效，该项目资料完整、齐备，符合国家自然科学奖提名条件。

提名该项目为国家自然科学奖二等奖。

三、项目简介（限1页，不超过1200字）：

面向癌症诊断的功能无机纳米颗粒的合成与性能调控是当今化学研究的前沿领域，不仅涉及新兴的纳米化学及传统的胶体界面化学，还涉及与肿瘤诊断学的学科交叉。

磁性氧化铁纳米颗粒和荧光量子点是两类最典型的功能无机纳米材料，在肿瘤磁共振成像及肿瘤标志物体外检测方面有广阔的应用前景。2001年该项目立项之初，由于受当时合成方法的制约，上述材料的性质均不能很好地满足恶性肿瘤（即癌症）的体内外检测需求，亟需开辟新的合成路线，并深入揭示纳米材料的性能调控机制，以合理设计并构建性能优异的纳米探针。与此同时，上述两类功能纳米颗粒的生物应用还面临诸多共性问题，如：水溶性、生物相容性及肿瘤特异性等。因此，该项目围绕上述问题，开展了深入系统的研究工作，建立了性能优异的磁性Fe3O4纳米颗粒及荧光CdTe量子点的新合成路线，揭示了纳米颗粒物理性能的调控机制，发展了肿瘤特异性探针的构建及体内外肿瘤检测应用方法，为其癌症诊断应用开辟了新途径。具体科学发现点如下：

1）创新地提出了水溶性Fe3O4纳米颗粒的非水相高温热分解反应制备思路，首次选用2-吡咯烷酮作配位溶剂，通过高温“一锅”反应实现了高质量水溶性Fe3O4纳米晶体的非水相合成，清晰地揭示了Fe3O4在非水体系中的形成机理。

2）建立了生物相容性Fe3O4纳米颗粒的非水相高温热分解“一锅”反应制备方法；建立了Fe3O4纳米颗粒与生物分子高效耦联构建肿瘤特异性探针的专利技术；利用上述探针，实现了肿瘤活体靶向磁共振成像，为癌症早期诊断提供了新途径。

3）发展了廉价且环境友好的水溶性CdTe量子点的巯基羧酸合成路线，并使其成为量子点有机金属化合物合成路线的可替代方法。通过原位生长CdS方式，在水相体系中成功获得了室温荧光效率高达85%的水溶性CdTe@CdS核壳结构量子点；发展了荧光稳定性高、细胞毒性低的CdTe@SiO2纳米颗粒的制备方法及肿瘤探针的构建方法；发展了量子点荧光编码聚合物微球方法，为肿瘤标志物高灵敏及高通量体外检测提供了先进的荧光标记材料。

上述科学发现得到了相关领域的R. N. Muller，F. Schüth，T. Hyeon，J. Cheon，J. Y. Ying，L. M. Liz-Marzán 等国际著名权威专家的正面评价，同时得到了A. P. Alivisatos，M. G. Bawendi，L. E. Brus，H. Weller 等国际著名权威的正面引用。

以上研究成果产生的8篇代表性论文专著，被他引1877次，其中SCI他引1650次。研究成果被国内外同行在Chem. Rev., Acc. Chem. Res., Chem. Soc. Rev.等期刊中引用和高度评价。项目完成人曾应邀为Chem. Rev., Adv. Mater., Small等期刊撰写综述多篇，参加国内外学术会议并做大会特邀及邀请报告150多次，包括“中华放射学学术大会2016”大会报告（万人大会）。第一完成人于2001年入选中科院“百人计划”和德国CIM人才回归计划，2002年获得国家杰出青年基金，2014年获得北京市科学技术奖一等奖。

四、客观评价：

该项目8篇主要代表性论文专著累计他引1877次，累计SCI他引1650次，先后被Chem. Rev., Acc. Chem. Res., Chem. Soc. Rev.等综述期刊及J. Am. Chem. Soc., Angew. Chem. Int. Ed., Adv. Mater.等权威学术期刊引用。引用作者包括相关领域的国际权威A. P. Alivisatos，M. G. Bawendi，L. E. Brus，H. Weller等。同时得到了德国马普学会副会长F. Schüth，欧洲磁共振生物医学学会会长R. N. Muller，美国化学会志副主编、著名磁性纳米材料领域专家T. Hyeon，美国材料学会会士J. Y. Ying，英国皇家化学会会士L. M. Liz-Marzán等国际著名专家的正面评价，具体说明如下：

1、水溶性Fe3O4纳米颗粒的非水相高温热分解制备研究的引领作用

代表性论文专著1于2004年4月20日刊出后，迅速得到了大量科学家的追踪引用，如美国普渡大学的A. Ivanisevic旋即采用上述方法合成了水溶性氧化铁纳米颗粒，开展了纳米颗粒与DNA的相互作用研究，同年10月8日投稿，于2005年刊出了他们的结果（J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 3276）。该作者随后依据上述合成方法开展了系列研究工作，发表了10余篇相关论文（Langmuir, 2007, 23, 3886; ChemPhysChem, 2008, 9, 2203; ACS Appl. Mater. Inter., 2010, 2, 1407; J. Phys. Chem. C, 2010, 114, 22508; Nanotechnology, 2010, 21, 245103; ACS Appl. Mater. Inter., 2011, 3, 1282; Small, 2011, 7, 2021）。这充分说明了上述重要科学发现对磁性纳米颗粒及其生物应用研究的推动作用。

M. Niederberger（Nanoscale创刊编辑、英国皇家化学会会士、2011年位列世界前100名材料科学被引用作者）对Fe3O4在非水相体系中的形成机理研究评价道：“Li等人报道了新颖（novel）的Fe3O4纳米晶体的非水相合成，在2-吡咯烷酮中分解Fe(acac)3形成Fe3O4的过程被简单称作‘热分解’，并没有解释对于形成Fe3O4至关重要的Fe2+的来源。然而，他们在后续工作中对上述合成稍加改动，开展了机理研究”，“该研究凸显了有机物在合成体系中扮演的重要角色”（Chem-Eur. J., 2006, 12, 7282，详见其他证明附件6）。

J. Santamaria（西班牙微纳联盟副主席）在其论文中指出：“尽管高温热分解有机前驱体方法在氧化铁纳米颗粒尺寸控制及胶体稳定性方面取得了出色的结果，但颗粒表面的疏水性配体限制了其生物应用。为了克服上述问题[32]，Gao等人采用强极性有机溶剂作为还原剂和表面稳定剂合成了在水中稳定分散的颗粒”，“其他作者依照类似方法开展了后续研究”（Ind. Eng. Chem. Res., 2012, 51, 8348，详见其他证明附件7），所引文献32为代表性论文专著1。

N. A. J. M. Sommerdijk（荷兰埃因霍温科技大学多尺度电镜中心主任）继续评价道：“高温热分解方法的局限性在于只适用于表面活性剂稳定的疏水性纳米颗粒的制备，除非将合成在2-吡咯烷酮这一极性溶剂中进行[164-166]”（Chem. Soc. Rev., 2016, 45, 5085，详见其他证明附件8），所引文献为代表性论文专著1-3。

2、生物相容性Fe3O4颗粒的制备及其表面修饰研究应用价值巨大

德国马普学会副会长、马普煤炭所所长F. Schüth在其综述中首先就代表性论文专著2评价道：“生物应用更需要水溶性磁性纳米颗粒，最近出现了一个非常简单的水溶性Fe3O4纳米颗粒合成的报导”，随后，在对代表性论文专著4进行大篇幅介绍后，指出：“最近，该课题组报道了生物相容性磁性氧化铁纳米颗粒的一锅合成。这些纳米颗粒作为磁共振造影剂，在癌症诊断方面有潜在的应用价值”（Angew. Chem. Int. Ed., 2007, 46, 1222，详见他人代表性引文著作2）。

J. Z. Hilt在其论文中用大篇幅对代表性论文专著1-4做了详细的评价报导，并指出：“热分解方法尽管可用于制备单分散的纳米颗粒，但其直接产物为疏水性的，需要额外的表面修饰过程来使纳米颗粒具有亲水性，以满足生物医学领域的应用需求。为了克服这一局限性，选用高沸点强极性溶剂2-吡咯烷酮作为反应溶剂，热分解方法得到了改进。在该过程中2-吡咯烷酮既充当溶剂，又充当亲水性配体。通过在反应体系中引入可结合在颗粒表面的PEG如MPEG-COOH 和HOOC-PEG-COOH，在宽pH范围内得到了稳定的纳米颗粒。通过调整Fe(acac)3的浓度、Fe(acac)3与PEG的比例、PEG的分子量等合成参数得到了不同尺寸的纳米颗粒。HOOC-PEG-COOH修饰的氧化铁纳米颗粒被用于耦联肿瘤特异性抗体rch24，体外和体内动物实验证明了该耦联物作为MRI造影剂在癌症诊断方面的应用潜力”（Nanomedicine, 2010, 5, 1401，详见其他证明附件9）。

3、高荧光效率水溶性量子点及荧光标记材料研究推动了相关领域的发展

Y.-S. Park对水溶性CdTe量子点的巯基羧酸合成路线评价道：“（量子点）水相合成非常简单、重复性好、经济且环境友好。为此，巯基羧酸已经被广泛用作表面配体[9-14]”（ACS Nano, 2010, 4, 121，详见其他证明附件10），在所引6篇文献中有3篇为该项目第一完成人的署名论文。Q. Huang进一步评价道：“水溶性CdTe量子点可在水相中直接合成，该合成重复性更好且廉价低毒[13-15]，它们有潜力成为最重要的用于生物医学领域的半导体生物标记材料之一”（J. Phys. Chem. B, 2006, 110, 16860，详见其他证明附件11），所引3篇文献中有2篇为第一完成人通讯作者论文。J. Ren接下来对代表性论文专著6评价道：“最近，水相合成量子点的荧光效率得到了显著提高，Gao及其同事通过条件优化和后处理过程将量子点效率提高到85%”，“这种后处理同样适用于ZnSe(S)和CdSe/CdS”（Mater. Res. Bull., 2005, 40, 1726，详见其他证明附件12）。

最近，F. Xu对代表性论文专著7评价道：“到目前为止，已经有很多单核和多核的球形QDs@SiO2纳米颗粒的报道[18-22]。尤其是多核QDs@SiO2可以表现出更高的荧光亮度，这对生物应用是绝对必要的”（Nano Res., 2016, 9, 2531，详见其他证明附件13）。

针对量子点荧光编码微球研究（代表性论文专著8），M. A. Winnik（加拿大皇家学会会士）评述道：“该方法的优势在于过程简单，且对纳米颗粒的性质可进行单独调控”（J. Mater. Chem., 2008, 18, 763，详见其他证明附件14）。G. J. Vancso（匈牙利科学院外籍院士，英国皇家化学会会士）在Prog. Polym. Sci.综述中（他人代表性引文专著8），对量子点及荧光编码微球研究做了大篇幅引用评价，引用了代表性论文专著8及7篇项目第一完成人的其他论文和两幅图片数据。

五、代表性论文专著目录：（不超过8篇）

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **序号** | **论文专著****名称/刊名****/作者** | **年卷页码** | **发表时间** | **通讯作者** | **第一作者** | **国内作者** | **SCI****他引次数** | **他引总次数** | **论文署名单位是否包含国外单位** |
| 1 | One-Pot Reaction to Synthesize Water-Soluble Magnetite Nanocrystals/ *Chemistry of Materials*/ Zhen Li, Hui Chen, Haobo Bao, Mingyuan Gao\* | 2004/16/1391 | 2004/4/20 | Mingyuan Gao | Zhen Li | 李桢、陈辉、鲍浩波、高明远\* | 257 | 289 | 否 |
| 2 | Preparation of water-soluble magnetite nanocrystals from hydrated ferric salts in 2-pyrrolidone: Mechanism leading to Fe3O4/ *Angewandte Chemie International Edition*/Zhen Li, Qiao Sun, Mingyuan Gao\* | 2005/44/123 | 2004/12/15 | Mingyuan Gao | Zhen Li | 李桢、孙巧、高明远\* | 167 | 188 | 否 |
| 3 | One-pot Reaction to Synthesize Biocompatible Magnetite Nanoparticles/ *Advanced Materials*/Zhen Li, Li Wei, Mingyuan Gao\*, Hao Lei\* | 2005/17/1001 | 2005/4/7 | Mingyuan Gao, Hao Lei | Zhen Li | 李桢、魏黎、高明远\*、雷皓 | 280 | 326 | 否 |
| 4 | Preparations of Biocompatible Magnetite Nanocrystals for In Vivo Magnetic Resonance Detection of Cancer/ *Advanced Materials*/ Fengqin Hu, Li Wei, Zhuan Zhou, Yuliang Ran, Zhen Li, Mingyuan Gao\* | 2006/18/2553 | 2006/9/14 | Mingyuan Gao | Fengqin Hu | 呼凤琴、魏黎、周转、冉宇靓、李桢、高明远\* | 263 | 308 | 否 |
| 5 | Gelification: An Effective Measure for Achieving Differently Sized Biocompatible Fe3O4 Nanocrystals through a Single Preparation Recipe/*Journal of American Chemical Society*/ Qiaojuan Jia, Jianfeng Zeng, Ruirui Qiao, Lihong Jing, Liang Peng, Fenglong Gu\*, and Mingyuan Gao\* | 2011/133/ 19512 | 2011/10/27 | Mingyuan Gao, Fenglong GU | Qiaojuan Jia | 贾巧娟、曾剑峰、乔瑞瑞、荆莉红、彭亮、顾凤龙\*、高明远\* | 28 | 34 | 否 |
| 6 | Enhancement Effect of Illumination on the Photoluminescence of Water-Soluble CdTe Nanocrystals: Toward Highly Fluorescent CdTe/CdS Core-Shell Structure/*Chemistry of Materials*/ Haobo Bao, Yanjun Gong, Zhen Li, Mingyuan Gao\* | 2004/16/3853 | 2004/9/4 | Mingyuan Gao | Haobo Bao | 鲍浩波、巩雁军、李桢、高明远\* | 308 | 346 | 否 |
| 7 | Preparation of Fluorescent SiO2 Particles with Single CdTe Nanocrystal Cores by the Reverse Microemulsion Method/*Advanced Materials*/Yunhua Yang, Mingyuan Gao\* | 2005/17/2354 | 2005/8/16 | Mingyuan Gao | Yunhua Yang | 杨云华、高明远\* | 216 | 241 | 否 |
| 8 | Incorporating fluorescent CdTe nanocrystals into a hydrogel via hydrogen bonding: Toward fluorescent microspheres with temperature-responsive properties/*Chemistry of Materials*/ Yanjun Gong, Mingyuan Gao\*, Dayang Wang\*, Helmuth Möhwald | 2005/17/2648 | 2005/4/23 | Mingyuan Gao, Dayang Wang | Yanjun Gong | 巩雁军、高明远\* | 131 | 145 | 是 |

六、主要完成人情况（不超过5人）：

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **排序** | **姓名** | **主要贡献** | **工作单位** | **完成单位** | **职称** | **职务** |
| 1 | 高明远 | 2001年入选中科院“百人计划”，同年10月加入到中科院化学所，任博士生导师，课题组长。项目执行期间负责研究内容的整体设计、学术思想的提出、研究工作的指导及相关论文专利的撰写和修改等。提出了水溶性和生物相容性Fe3O4纳米颗粒的非水相高温热分解“一锅”反应制备路线；指导了肿瘤特异性探针的构建；发现了光照增强量子点荧光现象，提出了多种量子点编码聚合物微球的研究构想。对重要科学发现1-3均做出了创造性贡献，是8篇代表性论文专著的通讯作者 | 中国科学院化学研究所 | 中国科学院化学研究所 | 研究员 | 无 |
| 2 | 呼凤琴 | 2002-2007年跟随高明远研究员开展硕博连读工作，期间发展了生物相容性Fe3O4纳米颗粒的非水相高温热分解“一锅”反应制备方法，建立了Fe3O4纳米颗粒磁共振分子影像探针的构建方法及肿瘤活体成像应用方法；发展了CdTe量子点探针的合成及肿瘤细胞标记检测方法，对重要科学发现2和3均做出了创造性贡献，是代表性论文专著4的第一作者。 | 北京师范大学 | 中国科学院化学研究所 | 副教授 | 无 |
| 3 | 李桢 | 2002-2005年跟随高明远研究员开展博士学位工作，期间开展了水溶性和生物相容性Fe3O4纳米颗粒的非水相高温热分解“一锅”反应制备研究，揭示了Fe3O4在2-吡咯烷酮中的形成机理，对重要科学发现1和2做出了创造性贡献。是代表性论文专著1，2，3的第一作者。 | 苏州大学 | 中国科学院化学研究所 | 教授 | 无 |
| 4 | 曾剑峰 | 2008-2014年跟随高明远研究员开展硕博连读工作，期间针对非水相高温热分解“一锅”反应制备的生物相容性Fe3O4纳米颗粒，开展了尺寸调控研究及表面修饰研究，深入揭示了表面修饰对Fe3O4纳米颗粒磁共振对比度增强规律，对重要科学发现2做出了创造性贡献，是代表性论文专著5的第二作者。 | 苏州大学 | 中国科学院化学研究所 | 副教授 | 无 |
| 5 | 杨云华 | 2003-2006年跟随高明远研究员开展博士学位工作，期间研究了CdTe@SiO2复合颗粒中单核结构的形成机制，建立了CdTe@SiO2复合荧光颗粒的形貌调控方法；建立了荧光编码聚合物微球的普适性方法，对重要科学发现3做出了创造性贡献，是代表性论文专著7的第一作者。 | 航天材料及工艺研究所 | 中国科学院化学研究所 | 研究员 | 事业部副主任 |

七、完成人合作关系说明：

项目第一完成人是项目第二至第五完成人，即：呼凤琴、李桢、曾剑峰和杨云华等博士的博士论文导师，本项目内容全部系上述完成人在攻读博士期间完成的研究工作。

**完成人合作关系情况汇总表**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **序号** | **合作方式** | **合作者****（项目排名）** | **合作时间** | **合作成果** | **证明****材料** | **备注** |
| 1 | 论文合著/共同知识产权/共同获奖 | 呼凤琴（2） | 2002-2007 | Preparation of biocompatible magnetite nanocrystals for in vivo magnetic resonance detection of cancer/A biocompatible magnetic nanocrystal, powder of a biocompatible magnetic nanocrystal bearing a surface reactive group and preparations thereof (US patent) | 代表性论文附件4/其他证明附件2，5 |  |
| 2 | 论文合著/共同获奖 | 李桢（3） | 2002-2005 | One-pot reaction to synthesize water-soluble magnetite nanocrystals/Preparation of water-soluble magnetite nanocrystals from hydrated ferric salts in 2-pyrrolidone: Mechanism leading to Fe3O4/One-pot reaction to synthesize biocompatible magnetite nanoparticles  | 代表性论文附件1，2，3/其他证明附件5 |  |
| 3 | 论文合著/共同获奖 | 曾剑峰（4） | 2008-2011 | Gelification: An Effective Measure for Achieving Differently Sized Biocompatible Fe3O4 Nanocrystals through a Single Preparation Recipe | 代表性论文附件5 |  |
| 4 | 论文合著/共同获奖 | 杨云华（5） | 2003-2006 | Preparation of fluorescent SiO2 particles with single CdTe nanocrystal cores by the reverse microemulsion method | 代表性论文附件7/其他证明附件5 |  |