



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 120022387 A

(43) 申请公布日 2025. 05. 23

(21) 申请号 202510206802.6

(22) 申请日 2025.02.25

(71) 申请人 华南理工大学

地址 511442 广东省广州市番禺区兴业大道东777号

(72) 发明人 李想 于瀚森 符昕宇 杜步婕 蒋兴垭

(74) 专利代理机构 北京知艺互联知识产权代理有限公司 16137

专利代理师 吕娅丽

(51) Int. Cl.

A61K 49/04 (2006.01)

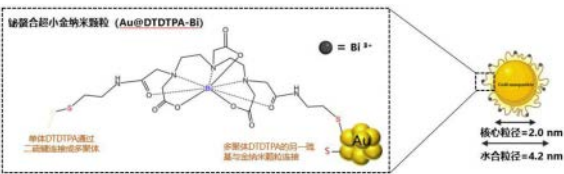
权利要求书2页 说明书7页 附图10页

(54) 发明名称

一种通过肾脏清除的铋离子螯合超小金纳米粒子的制备方法和应用

(57) 摘要

本发明公开了一种通过肾脏清除的铋离子螯合超小金纳米粒子的制备方法和应用,属于CT造影剂技术领域。制备方法包括如下步骤:S1、通过化学还原法制备巯基螯合配体保护的超小金纳米粒子Au@DTDTPA;S2、将铋元素通过金属螯合作用接在步骤S1制备的Au@DTDTPA表面制备铋离子螯合的超小金纳米粒子Au@DTDTPA-Bi。本发明一种通过肾脏清除的铋离子螯合超小金纳米粒子的制备方法和应用,制备的纳米颗粒不仅在尺寸效应上满足经肾小球滤膜代谢要求,且在电荷效应上通过正三价铋离子的成功螯合,由原来带负电荷的纳米颗粒转变为带正电荷的纳米颗粒,相对延长体内保留时间,延长肾脏CT成像时间窗口,提高成像效果。



1. 一种通过肾脏清除的铋离子螯合超小金纳米粒子的制备方法, 其特征在于, 包括如下步骤:

S1、通过化学还原法制备巯基螯合配体保护的超小金纳米粒子Au@DTDTPA;

S2、将铋元素通过金属螯合作用接在步骤S1制备的Au@DTDTPA表面制备铋离子螯合的超小金纳米粒子Au@DTDTPA-Bi。

2. 根据权利要求1所述的一种通过肾脏清除的铋离子螯合超小金纳米粒子的制备方法, 其特征在于, 步骤S1中, 巯基螯合配体的制备包括:

S21、将二亚乙基三胺五乙酸DTPA溶于DMF中, 70°C下搅拌, 得到DTPA溶液;

S22、将半胱胺盐酸盐溶于DMF中, 超声混匀, 滴加三乙胺, 混匀, 迅速加入步骤S21的DTPA溶液中, 70°C搅拌13小时;

S23、步骤S22搅拌结束后, 冰浴20min, 滤去沉淀, 滤液旋蒸浓缩一倍后滴入超过10倍体积的氯仿溶液中, 收集析出的白色沉淀, 白色沉淀干燥得到产物巯基螯合配体DTDTPA。

3. 根据权利要求2所述的一种通过肾脏清除的铋离子螯合超小金纳米粒子的制备方法, 其特征在于: 步骤S21中, 二亚乙基三胺五乙酸:DMF的质量体积比为50mg:1mL。

4. 根据权利要求2所述的一种通过肾脏清除的铋离子螯合超小金纳米粒子的制备方法, 其特征在于: 步骤S22中, 半胱胺盐酸盐:DMF:三乙胺的质量体积比为101.5mg:3.875mL:108.6 μ L。

5. 根据权利要求1所述的一种通过肾脏清除的铋离子螯合超小金纳米粒子的制备方法, 其特征在于, 步骤S1中, Au@DTDTPA的制备包括:

S31、将四氯金酸溶于甲醇溶液中, 配制1.67mg/mL的Au³⁺甲醇溶液;

S32、将巯基螯合配体溶于甲醇溶液中, 加入乙酸, 混匀后加入步骤S31中的Au³⁺甲醇溶液中, 室温下搅拌20min, 得到反应液I;

S33、将1.37mg/mL硼氢化钠水溶液加入反应液I中, 室温下搅拌1小时;

S34、步骤S33搅拌结束后, 离心收集沉淀, 依次用0.01M盐酸、水、乙醚洗涤沉淀, 将沉淀加入0.01M氢氧化钠中溶解得到Au@DTDTPA溶液。

6. 根据权利要求5所述的一种通过肾脏清除的铋离子螯合超小金纳米粒子的制备方法, 其特征在于: 步骤S32中, 巯基螯合配体:甲醇溶液:乙酸: Au³⁺甲醇溶液的质量体积比为48.2mg:4mL:200 μ L:12mL。

7. 根据权利要求5所述的一种通过肾脏清除的铋离子螯合超小金纳米粒子的制备方法, 其特征在于: 步骤S33中, 硼氢化钠水溶液:反应液I的体积比为1.4mL:16.2mL。

8. 根据权利要求1所述的一种通过肾脏清除的铋离子螯合超小金纳米粒子的制备方法, 其特征在于, 步骤S2中, Au@DTDTPA-Bi的制备包括:

S41、向Au@DTDTPA溶液中加入等体积的水, 95°C搅拌5min, 得到反应液II;

S42、将五水合硝酸铋用5%硝酸超声溶解, 加入800 μ L水得到Bi³⁺溶液;

S43、按照Bi³⁺溶液:反应液II体积比0.8mL:8mL将Bi³⁺溶液加入反应液II中, 95°C搅拌20min;

S44、步骤S43搅拌反应结束后, 用3000Da的超滤管进行水洗纯化, 得到Au@DTDTPA-Bi水溶液, 冻干得到Au@DTDTPA-Bi粉末。

9. 根据权利要求8所述的一种通过肾脏清除的铋离子螯合超小金纳米粒子的制备方

法,其特征在于,步骤S42中,五水合硝酸铋:5%硝酸溶液:水的质量体积比为15.4mg:200μL:800μL。

10.一种如权利要求1~9任一项所述的制备方法制备的铋离子螯合超小金纳米粒子在非治疗或诊断目的的CT成像中的应用。

一种通过肾脏清除的铋离子螯合超小金纳米粒子的制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明涉及CT造影剂领域,尤其是涉及一种通过肾脏清除的铋离子螯合超小金纳米粒子的制备方法和应用。

背景技术

[0002] 目前,超声成像(US)、计算机断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI)等多种成像技术广泛应用于临床,其中,CT凭借成像清晰、速度快、适用性广、禁忌症少等优势,在急诊诊断中占据重要地位,成为医生检测人体结构的常用手段。

[0003] CT造影剂是CT成像技术中的关键辅助物质,主要作用是增强CT扫描图像的对比度,帮助医生更清晰地观察身体内部结构和病变。在医学诊断中,人体不同组织和器官对X射线的吸收程度存在差异,但这种差异有时不足以让医生准确判断病变情况。CT造影剂的出现解决了这一难题,它能够改变目标组织或器官的X射线吸收特性,增大病变组织与正常组织之间的对比度,使医生得以更精准地观察到病变的位置、形态、大小及与周围组织的关系,有效提升疾病的早期发现和诊断准确性。为了改良CT造影剂,有研究者们提出了以高原子序数金属元素和特殊金属元素为基础的新型金属纳米CT造影剂,具备了靶向造影,肾脏造影、血管成像等优势。

[0004] 目前,临床广泛使用的含碘CT造影剂,如碘普罗胺、碘海醇等,虽在一定程度上增强了成像对比度,但存在诸多弊端,包括:

[0005] (1)潜在肾脏毒性;碘造影剂的潜在肾脏毒性一直是临床应用中的一大隐患,其在体内代谢过程中,可能会对肾脏的正常生理功能产生不良影响,尤其是对于本身肾脏功能就存在一定问题的患者,使用碘造影剂后发生肾功能损伤的风险显著增加。

[0006] (2)对比度提升有限;碘造影剂的对比度受限,在对一些微小病变或与周围组织对比度差异较小的病变进行诊断时,碘造影剂可能无法提供足够清晰的图像,导致医生难以准确判断病变的性质和范围。

[0007] (3)成像时间短暂;碘造影剂从血管中清除速度较快,使得成像时间较短,增加了诊断的难度和不确定性。

[0008] 除了上述问题,碘造影剂还可能引发甲状腺问题,影响甲状腺的正常功能。对于甲状腺功能异常的患者,使用碘造影剂可能会加重病情。此外,碘造影剂还存在过敏反应风险,过敏反应的严重程度不一,从轻微的皮疹、瘙痒到严重的过敏性休克都有可能发生,对患者的生命安全构成了威胁。

发明内容

[0009] 本发明的目的是提供一种通过肾脏清除的铋离子螯合超小金纳米粒子的制备方法和应用,以解决目前碘造影剂存在的肾脏毒性、对比度提升有限、成像时间短暂等问题。

[0010] 为实现上述目的,第一方面,本发明提供了一种通过肾脏清除的铋离子螯合超小

金纳米粒子的制备方法,包括如下步骤:

[0011] S1、通过化学还原法制备巯基螯合配体保护的超小金纳米粒子Au@DTDTPA;

[0012] S2、将铋元素通过金属螯合作用接在步骤S1制备的Au@DTDTPA表面制备铋离子螯合的超小金纳米粒子Au@DTDTPA-Bi。

[0013] 优选地,步骤S1中,巯基螯合配体的制备包括:

[0014] S21、将二亚乙基三胺五乙酸DTPA溶于DMF中,70℃下搅拌,得到DTPA溶液;

[0015] S22、将半胱胺盐酸盐溶于DMF中,超声混匀,滴加三乙胺,混匀,迅速加入步骤S21的DTPA溶液中,70℃搅拌13小时;

[0016] S23、步骤S22搅拌结束后,冰浴20min,滤去沉淀,滤液旋蒸浓缩一倍后滴入超过10倍体积的氯仿溶液中,收集析出的白色沉淀,白色沉淀干燥得到产物巯基螯合配体DTDTPA。

[0017] 优选地,步骤S21中,二亚乙基三胺五乙酸:DMF的质量体积比为50mg:1mL。

[0018] 优选地,步骤S22中,半胱胺盐酸盐:DMF:三乙胺的质量体积比为101.5mg:3.875mL:108.6μL。

[0019] 优选地,步骤S1中,Au@DTDTPA的制备包括:

[0020] S31、将四氯金酸溶于甲醇溶液中,配制1.67mg/mL的Au³⁺甲醇溶液;

[0021] S32、将巯基螯合配体溶于甲醇溶液中,加入乙酸,混匀后加入步骤S31中的Au³⁺甲醇溶液中,室温下搅拌20min,得到反应液I;

[0022] S33、将1.37mg/mL硼氢化钠水溶液加入反应液I中,室温下搅拌1小时;

[0023] S34、步骤S33搅拌结束后,离心收集沉淀,依次用0.01M盐酸、水、乙醚洗涤沉淀,将沉淀加入0.01M氢氧化钠中溶解得到Au@DTDTPA溶液。

[0024] 优选地,步骤S32中,巯基螯合配体:甲醇溶液:乙酸: Au³⁺甲醇溶液的质量体积比为48.2mg:4mL:200μL:12mL。

[0025] 优选地,步骤S33中,硼氢化钠水溶液:反应液I的体积比为1.4mL:16.2mL。

[0026] 优选地,步骤S2中,Au@DTDTPA-Bi的制备包括:

[0027] S41、向Au@DTDTPA溶液中加入等体积的水,95℃搅拌5min,得到反应液II;

[0028] S42、将五水合硝酸铋用5%硝酸超声溶解,加入800μL水得到Bi³⁺溶液;

[0029] S43、按照Bi³⁺溶液:反应液II体积比0.8mL:8mL将Bi³⁺溶液加入反应液II中,95℃搅拌20min;

[0030] S44、步骤S43搅拌反应结束后,用3000Da的超滤管进行水洗纯化,得到Au@DTDTPA-Bi水溶液,冻干得到Au@DTDTPA-Bi粉末。

[0031] 优选地,步骤S42中,五水合硝酸铋:5%硝酸溶液:水的质量体积比为15.4mg:200μL:800μL。

[0032] 第二方面,本发明提供了一种上述的制备方法制备的铋离子螯合超小金纳米粒子在非治疗或诊断目的的CT成像中的应用。

[0033] 因此,本发明一种通过肾脏清除的铋离子螯合超小金纳米粒子的制备方法和应用,具有以下有益效果:

[0034] (1)通过化学还原法制备了巯基金属螯合物保护的超小金纳米粒子(Au@DTDTPA),接着将高原子序数的铋元素通过金属螯合作用接在超小金纳米颗粒表面,制备了铋离子螯合的超小金纳米CT造影剂(Au@DTDTPA-Bi);该纳米颗粒不仅在尺寸效应上满足经肾小球滤

膜代谢要求(粒径<6nm),在电荷效应上通过正三价铋离子的成功螯合,由原来带负电荷的纳米颗粒转变为带正电荷的纳米颗粒,相对延长体内保留时间,延长肾脏CT成像时间窗口,提高成像效果;

[0035] (2) Au@DTDTPA纳米粒子在螯合铋离子后,虽然Au@DTDTPA-Bi整体呈正电性,但是仍然能有效抗血清蛋白吸附,逃逸肝脏的识别与捕获,保持良好的肾脏代谢清除能力;

[0036] (3) 通过尾静脉注射,发现金属螯合物Au@DTDTPA-Bi在注射后3小时即可通过尿液大量代谢,尾静脉注射24小时后的肾脏累积低;

[0037] (4) 金和铋两种金属均为高原子序数金属,对X射线的有强吸收能力,可以提供良好的CT成像对比度;但是单独使用时存在一定缺陷,两者的共同作用弥补了铋较差的稳定性和金昂贵的成本,实现了劣势互补以及优势最大化;通过体外X射线吸收能力检验,发现螯合铋离子后的金纳米颗粒的CT信号值较碘和单金有显著提高;

[0038] (5) 通过体内CT成像实验,发现铋离子螯合超小金纳米粒子拥有缓慢抵达肾脏以及在肾脏成像上具备更长的峰值保留时间等优势;缓慢到达的造影剂适合延迟扫描,便于观察肾实质和集合系统,而且不需精确掌握扫描时机,不用担心错过最佳成像时间;此外该纳米粒子在肾实质区域的成像效果优于临床使用的碘普罗胺;

[0039] (6) 本发明铋离子螯合超小金纳米粒子具有高稳定性、高肾脏清除效率和高X射线吸收能力,为解决和改善临床CT造影剂的清除时间快和潜在肾毒性等缺陷提供了一种新策略。

[0040] 下面通过附图和实施例,对本发明的技术方案做进一步的详细描述。

附图说明

[0041] 为了更清楚地说明本发明实施例的技术方案,下面将对本发明实施例的描述中所需要使用的附图作简单地介绍,显而易见地,下面描述中的附图仅仅是本发明的一些实施例,对于本领域普通技术人员来讲,在不付出创造性劳动性的前提下,还可以根据这些附图获得其他的附图。

[0042] 图1Au@DTDTPA-Bi纳米粒子的结构示意图;

[0043] 图2为DTDTPA、DTDTPA-Bi、Au-DTDTPA、Au-DTDTPA-Bi的紫外吸收光谱;

[0044] 图3为Au@DTDTPA和Au@DTDTPA-Bi的Zeta电势;

[0045] 图4为Au@DTDTPA和Au@DTDTPA-Bi的琼脂糖凝胶电泳对比图;

[0046] 图5为Au@DTDTPA和Au@DTDTPA-Bi的TEM图,其中,(a)为Au@DTDTPA;(b)为Au@DTDTPA-Bi;

[0047] 图6为Au@DTDTPA和Au@DTDTPA-Bi与血清蛋白的相互作用的琼脂糖凝胶电泳图,其中,(a)为Au@DTDTPA;(b)为Au@DTDTPA-Bi;

[0048] 图7为Au@DTDTPA-Bi在体内主要组织中的分布情况;

[0049] 图8为Au@DTDTPA-Bi的在尿液中的分布情况;

[0050] 图9为碘普罗胺、Au@DTDTPA和Au@DTDTPA-Bi对X射线的吸收能力对比,其中,(a)为X射线扫描图;(b)为CT信号值与离子浓度的线性曲线;

[0051] 图10为正常ICR小鼠尾静脉注射Au@DTDTPA-Bi后,CT下肾脏和膀胱成像效果,其中,(a)为肾脏;(b)为膀胱;

[0052] 图11为正常ICR小鼠尾静脉注射Au@DTDTPA-Bi和碘普罗胺实现肾脏成像时间对比,其中,(a)为碘普罗胺;(b)为Au@DTDTPA-Bi;

[0053] 图12为Au@DTDTPA-Bi和碘普罗胺峰值保留时间对比,其中,(a)为碘普罗胺;(b)为Au@DTDTPA-Bi;

[0054] 图13为正常ICR小鼠尾静脉注射Au@DTDTPA-Bi和碘普罗胺在肾实质的成像区域,其中,(a)为碘普罗胺;(b)为Au@DTDTPA-Bi;

[0055] 图14为Au@DTDTPA-Bi和碘普罗胺在肾实质区域的数据对比,其中,(a)为根据不同时间点的肾实质CT信号值得到单峰拟合曲线;(b)为根据不同时间点的肾实质CT信号值得到单峰拟合曲线下面积。

具体实施方式

[0056] 以下通过附图和实施例对本发明的技术方案作进一步说明。

[0057] 为了使得本申请的目的、技术方案及优点更加明确、透彻和完整,下面通过附图和实施例,对本发明的技术方案进行清楚、完整地描述。以下详细说明均是实施例的说明,旨在对本发明提供进一步详细说明。除非另有指明,本发明所采用的所有技术术语与本申请所属领域的一般技术人员通常理解的含义相同。

[0058] 实施例中所用的仪器设备、试剂材料均通过商业途径获得。

[0059] 实施例一

[0060] 二亚乙基三胺五乙酸 (DTPA) 螯合剂保护的超小金纳米颗粒的合成及铋离子螯合过程如下:

[0061] S1、巯基螯合配体DTDTPA的制备:

[0062] 125mg DTPA用2.5mL DMF溶解后置于70℃条件下搅拌5min,得到DTPA溶液。

[0063] 将101.5mg半胱胺盐酸盐用3.875mL DMF超声溶解混匀,向溶液中滴加108.6μL三乙胺,混匀后迅速加入DTPA溶液中,70℃继续搅拌13小时。

[0064] 反应结束后,冰浴20min,除去沉淀,剩余产物旋蒸浓缩一倍后滴入超过10倍体积的氯仿溶液中,收集析出的白色沉淀,干燥得到产物DTDTPA备用。

[0065] S2、Au@DTDTPA NPs的制备:

[0066] 将20mg四氯金酸用12mL甲醇溶解,得到含有三价金离子(Au^{3+})的甲醇溶液;

[0067] 将48.2mg DTDTPA用4mL甲醇溶解后再加入200μL乙酸,混匀后加至 Au^{3+} 的甲醇溶液中,室温下搅拌20分钟,可见溶液由金色透明快速变为橙色浑浊,再变为澄清透明,得到反应液I。将19.2mg硼氢化钠用1.4mL水溶解后加入反应液I中,继续搅拌1小时,可见溶液迅速变为棕黑色。

[0068] 反应结束后,离心收集沉淀,并依次用0.01M盐酸、水、乙醚洗涤沉淀,最后加入4mL 0.01M氢氧化钠溶解得到Au@DTDTPA溶液。

[0069] S3、Au@DTDTPA-Bi NPs的制备:

[0070] 向步骤S2合成的Au@DTDTPA溶液中加入等体积的水,置于95℃条件下搅拌5min,得到反应液II。

[0071] 将15.4mg五水合硝酸铋用200μL 5%硝酸超声溶解,再加入800μL水得到 Bi^{3+} 溶液,混匀后取800μL加入反应液II中,95℃继续搅拌20min。

[0072] 反应结束后,用3000Da的超滤管进行水洗纯化,得到Au@DTDTPA-Bi水溶液,冻干可得到粉末样品(铋螯合超小金纳米颗粒)。

[0073] Au@DTDTPA-Bi纳米粒子的结构示意图如图1所示。

[0074] 实施例二

[0075] DTDTPA-Bi的制备过程如下:

[0076] S1、巯基螯合配体DTDTPA的制备:

[0077] 125mg DTPA用2.5mL DMF溶解后置于70℃条件下搅拌,得到DTPA溶液。101.5mg半胱胺盐酸盐用3.875mL DMF超声溶解混匀,向溶液中滴加108.6μL三乙胺,混匀后迅速加入DTPA溶液中,70℃继续搅拌13小时。反应结束后,冰浴20min,除去沉淀,剩余产物旋蒸浓缩一倍后滴入超过10倍体积的氯仿溶液中,收集析出的白色沉淀,干燥得到产物DTDTPA备用。

[0078] S2、DTDTPA-Bi的制备:

[0079] 称取20mg步骤S1中合成的DTDTPA,用4mL水溶解,将15.4mg五水合硝酸铋用200μL 5%硝酸超声溶解,再加入800μL水得到Bi³⁺溶液,混匀后取800μL加入DTDTPA溶液中,室温搅拌20min,反应结束得到DTDTPA-Bi。

[0080] 测试例一

[0081] DTDTPA、DTDTPA-Bi、Au@DTDTPA和Au-DTDTPA-Bi的紫外吸收光谱如图2所示,DTDTPA螯合剂保护的超小金纳米颗粒(Au@DTDTPA)和铋离子螯合的超小金纳米颗粒(Au@DTDTPA-Bi)都未见波长在500~550nm的表面等离子体共振吸收峰,表明二者皆为超小金纳米颗粒。此外,Au@DTDTPA-Bi的紫外吸收出现了DTDTPA-Bi的特征吸收峰,表明铋离子成功螯合在Au@DTDTPA上。

[0082] Au@DTDTPA和Au@DTDTPA-Bi的Zeta电势如图3所示,结果表明铋离子螯合后的AuNPs的电势由负转正。这是由于正三价的铋离子通过螯合作用接在AuNPs表面,使得颗粒整体带上正电。

[0083] 通过琼脂糖凝胶电泳法进一步表征,带负电的Au@DTDTPA往正极方向移动,带负电的Au@DTDTPA-Bi往负极方向移动,如图4所示。结合以上结果,表明通过上述方法能够成功地将制备铋离子螯合的超小金纳米颗粒。

[0084] 通过透射电镜(TEM)观察,如图5所示,可以清楚地观察到合成的Au@DTDTPA和Au@DTDTPA-Bi均是具有超小核心尺寸的单分散性纳米颗粒,Au@DTDTPA-Bi的核心尺寸小于3nm,并且螯合铋离子后并未改变超小金纳米颗粒的尺寸和单分散性。

[0085] 测试例二

[0086] 通过琼脂糖凝胶电泳来探究Au@DTDTPA-Bi与血清蛋白的相互作用。准备两个实验组: Au@DTDTPA和Au@DTDTPA-Bi两种纳米颗粒与小鼠血清共孵育组;三个对照组: Au@DTDTPA和Au@DTDTPA-Bi两种纯纳米颗粒组以及纯小鼠血清组。所有组别实验前均在37℃条件下孵育30min。

[0087] 如图6中(a)所示,与血清共孵育后的纳米颗粒在琼脂糖凝胶电泳中的表现与未添加血清的纳米颗粒表现无明显差异,说明Au@DTDTPA-Bi具有抗蛋白吸附能力,且在血清中稳定存在。

[0088] 如图6中(b)所示,螯合铋离子后超小金纳米颗粒荧光增强,这是由于铋离子螯合在超小金纳米颗粒表面,使得离子共振频率增强。进一步佐证了实施例一中铋离子螯合的超小金纳

米粒子的成功制备。

[0089] 测试例三

[0090] 由测试例一至二可知,Au@DTDTPA-Bi具有抗血清蛋白结合能力,且其核心尺寸小于3nm,这允许纳米颗粒可以有效从血液中清除到肾脏,随后经尿液排出体外。

[0091] 如图7所示,选用正常ICR小鼠,准备200 μ L Au^{3+} 浓度为10mg/mL的Au@DTDTPA-Bi(溶剂为1M的HEPES缓冲液),尾静脉注射24小时后,肾脏中的金含量和铋含量分别为16.01% ID/g和6.99% ID/g,并且在脾、肝等组织均有很低的累积。

[0092] 如图8所示,尾静脉注射Au@DTDTPA-Bi 3小时后,金铋两种元素的尿液清除率分别高达40.83% ID和55.04% ID;在注射24小时后,有大于47% ID的Au@DTDTPA-Bi能够经尿液排出。

[0093] 上述结果表明Au@DTDTPA-Bi能够通过肾脏代谢,

[0094] 测试例四

[0095] CT体外实验证明铋离子螯合超小金纳米粒子Au@DTDTPA-Bi对X射线具有更强的吸收能力

[0096] 设置不同浓度梯度的碘普罗胺(I)、Au@DTDTPA和Au@DTDTPA-Bi(0、0.25、0.5、1、2、4mg/mL),经X射线扫描测试其对X射线的吸收能力,结果如图7所示。

[0097] 如图9中(a)所示,通过碘普罗胺(I)、Au@DTDTPA和Au@DTDTPA-Bi之间的亮度对比可以说明(亮度越高说明CT信号HU值越高,对X射线吸收能力越强),在同等扫描模式和同等浓度下,Au@DTDTPA-Bi对X射线的吸收能力最强,其次是Au@DTDTPA,最后是碘普罗胺。

[0098] 通过 Δ HU值制作CT信号值与离子浓度的线性曲线,如图9中(b)所示,从数值上更加直观地说明了Au@DTDTPA-Bi的在理论上具有更好的CT成像效果。

[0099] 综上结果显示,经铋离子螯合后的金纳米颗粒对X射线的吸收能力显著增强。

[0100] 测试例五

[0101] 正常ICR小鼠尾静脉注射Au@DTDTPA-Bi,实时进行CT扫描,CT扫描模式选择70kV,88mA,单次扫描时长2min。在扫描注射前,注射后5min、15min、30min、45min、1小时、1.5小时和2小时等时间点,观测肾脏和膀胱成像效果。

[0102] 如图10中(a)所示,经尾静脉注射后,Au@DTDTPA-Bi在15min时肉眼可见其经过肾脏,在45min时肾脏成像效果仍可见。

[0103] 如图10中(b)所示,小鼠膀胱在15min时开始明显成像。上述现象与测试三中的实验结果相符合,进一步验证Au@DTDTPA-Bi注射到体内后经肾脏代谢,通过尿液形式清除出体外。说明铋螯合超小金纳米颗粒能够作为CT造影剂实现肾脏成像。

[0104] 测试例六

[0105] 正常ICR小鼠通过尾静脉注射碘普罗胺(20 μ M),CT扫描模式选择70kV,88mA,单次扫描时长2min。扫描注射前,注射后前半小时、45min、1小时等时间点,观测肾脏成像效果。对比正常ICR小鼠通过尾静脉注射同剂量(20 μ M)的Au@DTDTPA-Bi,CT扫描模式和扫描时间点与上述相同,观测肾脏成像效果。

[0106] 如图11所示,碘普罗胺很快抵达肾脏,在注射后2min即可开始看到肾脏信号,即为峰值,随后信号马上发生衰减,注射后45min观察到信号消失。Au@DTDTPA-Bi在注射后12min才开始看见肾脏被点亮,在14min时达到峰值,且一直持续到20min时开始出现衰减,注射后

45min时仍可见肾脏信号,1小时后肾脏信号消失。

[0107] 如图12所示,为根据不同时间点的肾盂CT信号值得到单峰拟合曲线,数据表明碘普罗胺的峰值保留时间很短,Au@DTDTPA-Bi的峰值保留时间相对较长。说明了碘造影剂被肾脏非常快速地代谢清除,而Au@DTDTPA-Bi被肾脏较为缓慢地代谢。

[0108] 综上结果说明了Au@DTDTPA-Bi在肾脏成像上具备较缓慢到达肾脏和更长的峰值保留时间的优势。

[0109] 测试例七

[0110] 正常ICR小鼠通过尾静脉注射碘普罗胺(20 μ M),CT扫描模式选择70kV,88mA,单次扫描时长2min。扫描注射前,注射后前半小时、45min、1小时等时间点,观测肾脏成像效果。对比正常ICR小鼠通过尾静脉注射同剂量(20 μ M)的Au@DTDTPA-Bi,CT扫描模式和扫描时间点与上述相同,观测肾脏成像效果。

[0111] 如图13所示,对不同时间点的肾实质区域进行划分,比较其CT信号值。

[0112] 如图14所示,为根据不同时间点的肾实质CT信号值得到单峰拟合曲线和曲线下面积,Au@DTDTPA-Bi在肾实质区域的CT信号值明显高于碘普罗胺。

[0113] 以上结果说明了,在同等剂量情况下,Au@DTDTPA-Bi在肾实质成像方面比碘普罗胺更具优势。

[0114] 最后应说明的是:以上实施例仅用以说明本发明的技术方案而非对其进行限制,尽管参照较佳实施例对本发明进行了详细的说明,本领域的普通技术人员应当理解:其依然可以对本发明的技术方案进行修改或者等同替换,而这些修改或者等同替换亦不能使修改后的技术方案脱离本发明技术方案的精神和范围。

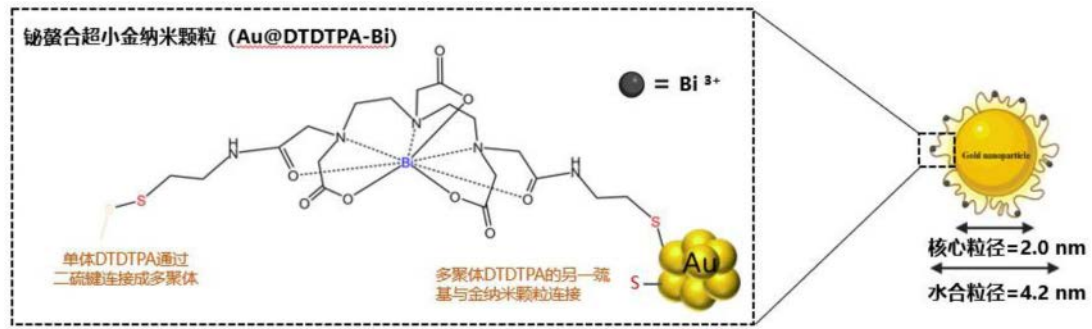


图1

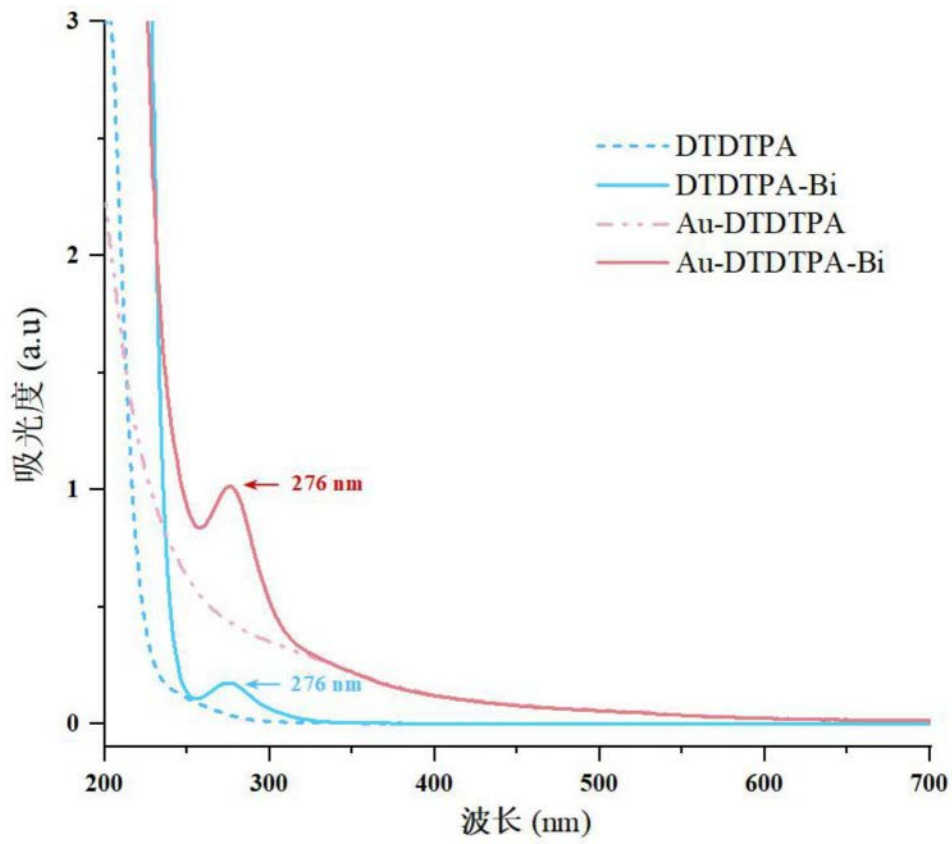


图2

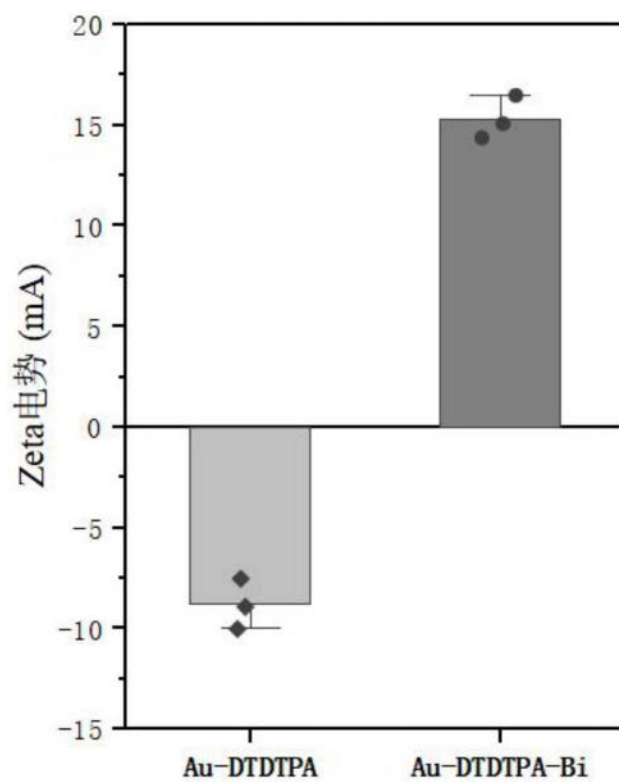


图3

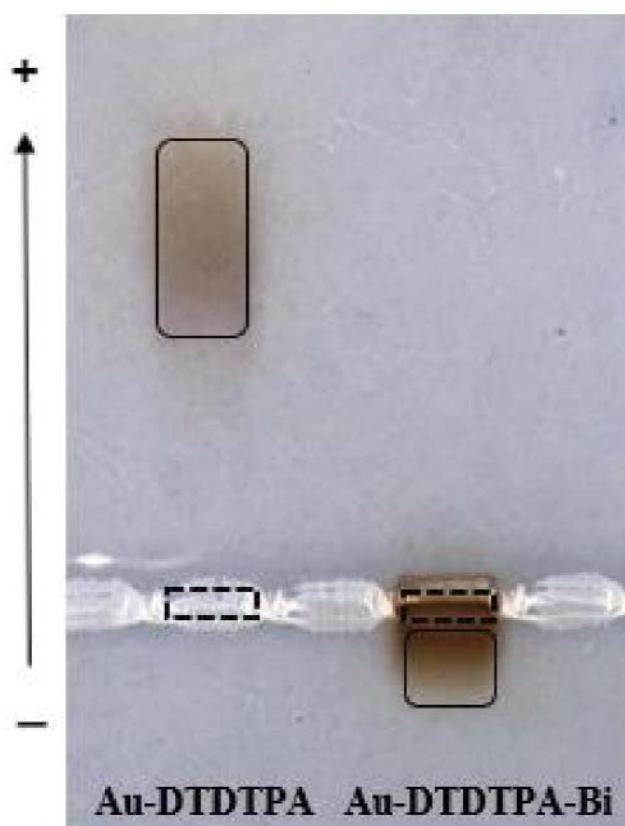


图4

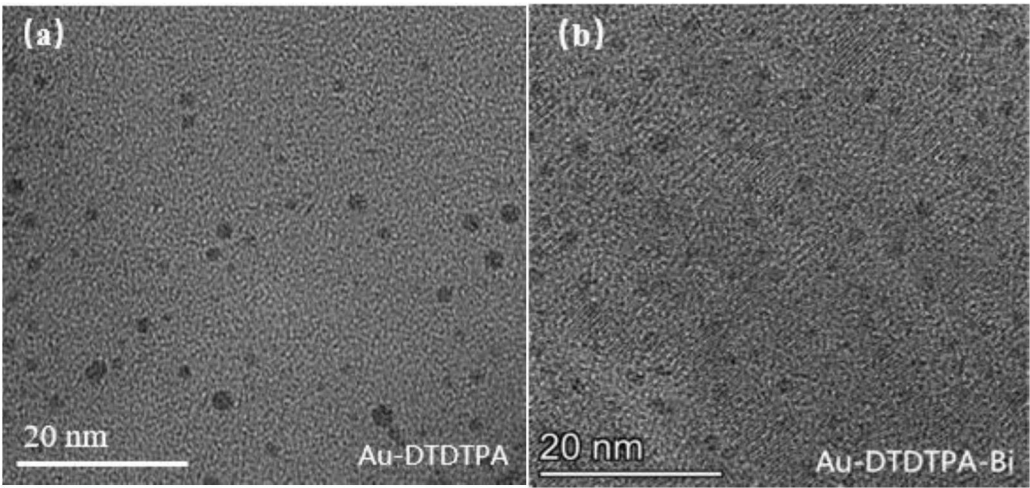


图5

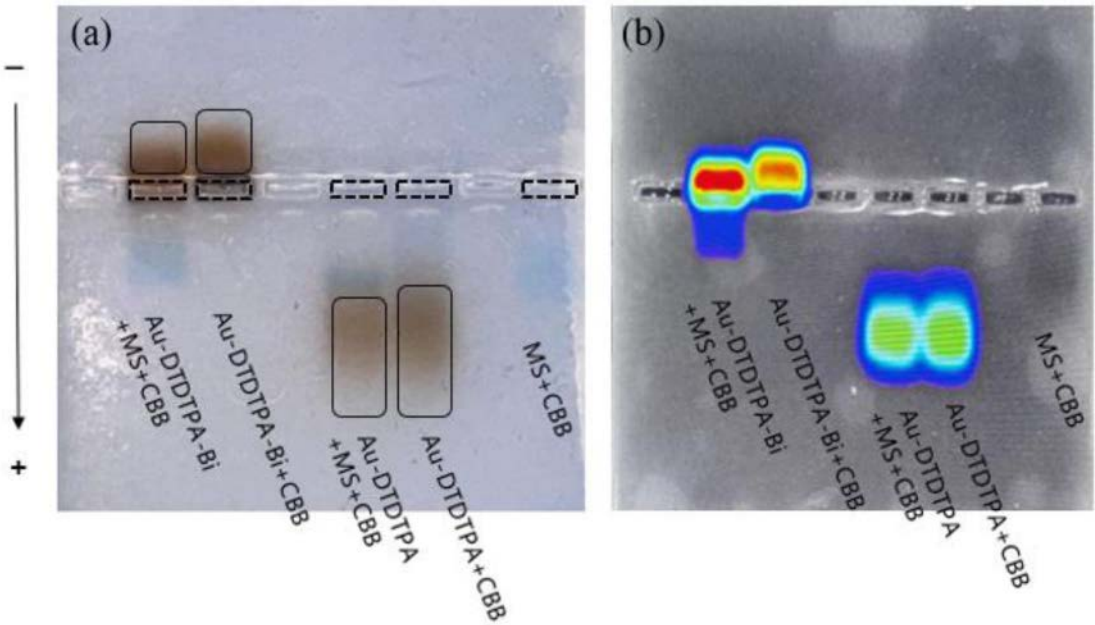


图6

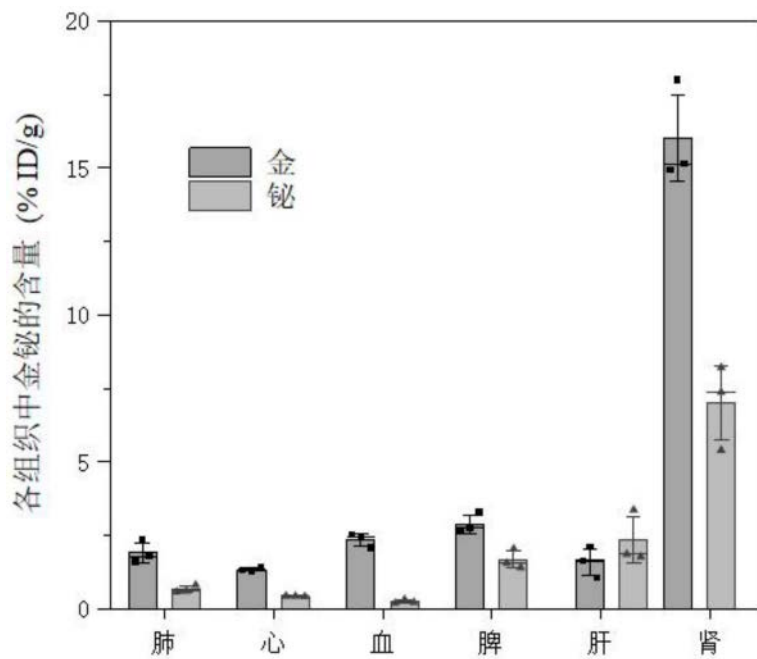


图7

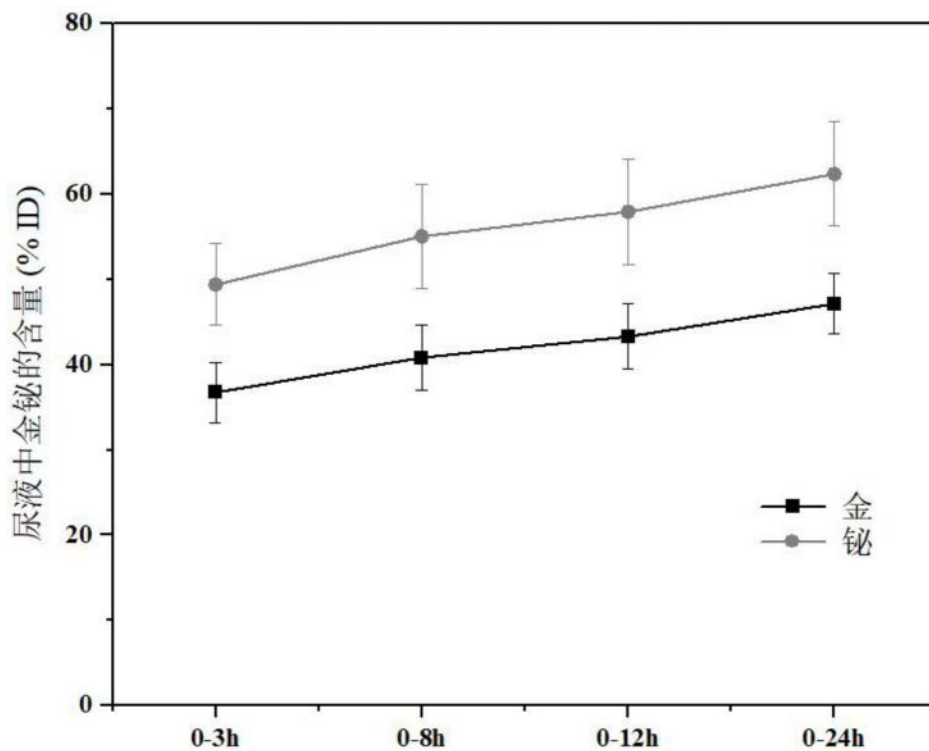


图8

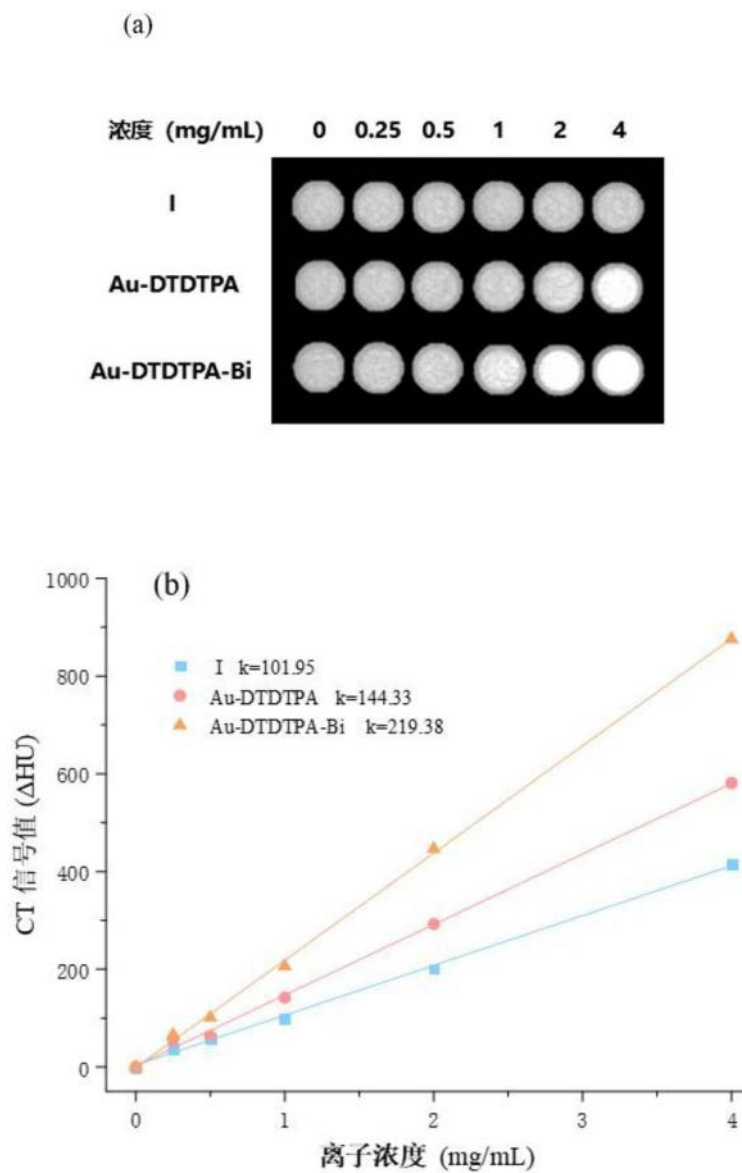


图9

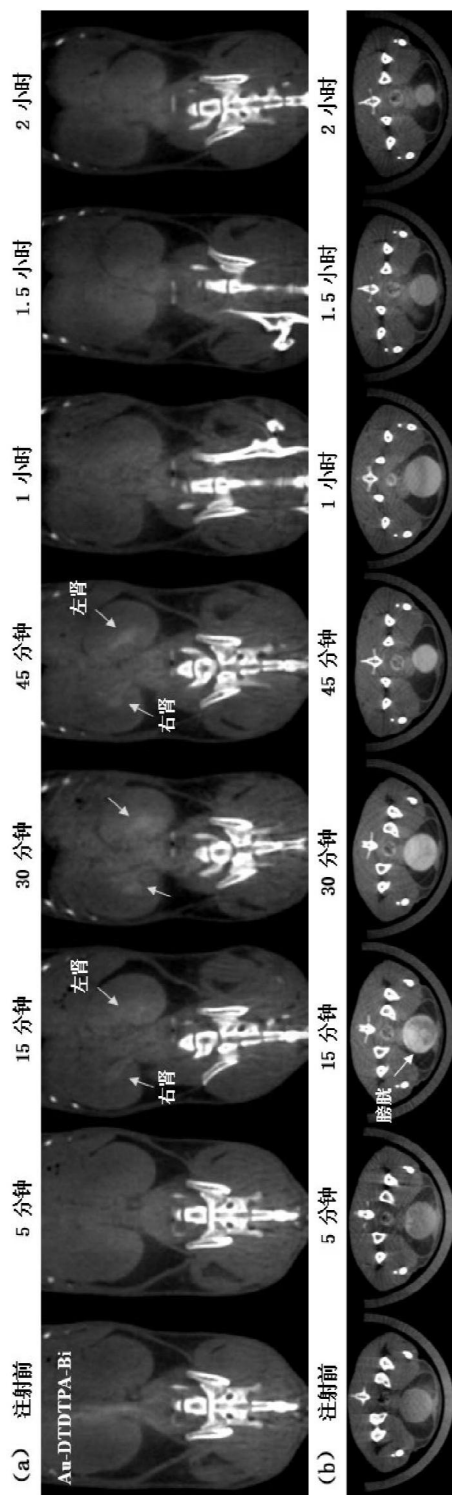


图10

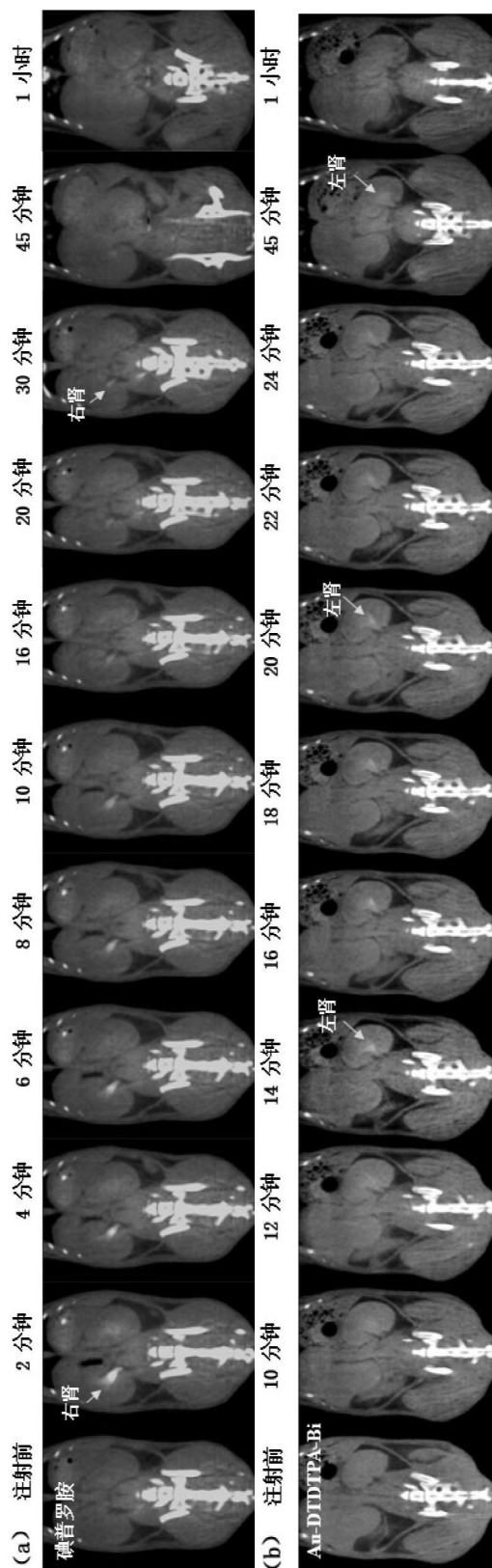


图11

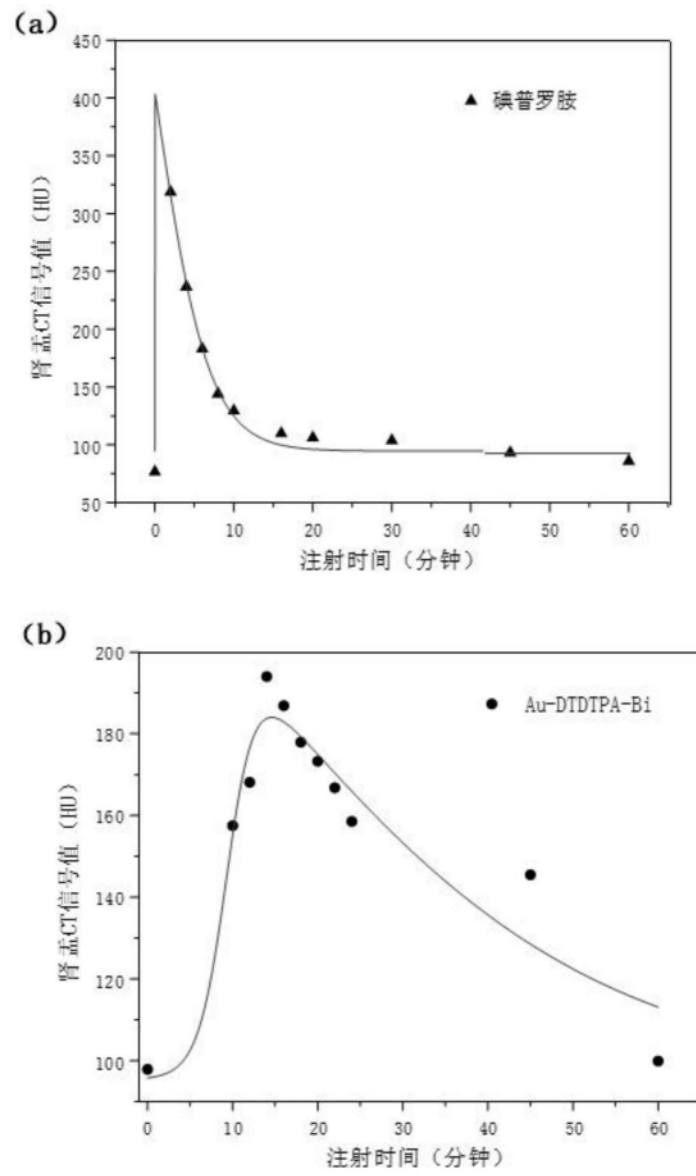


图12

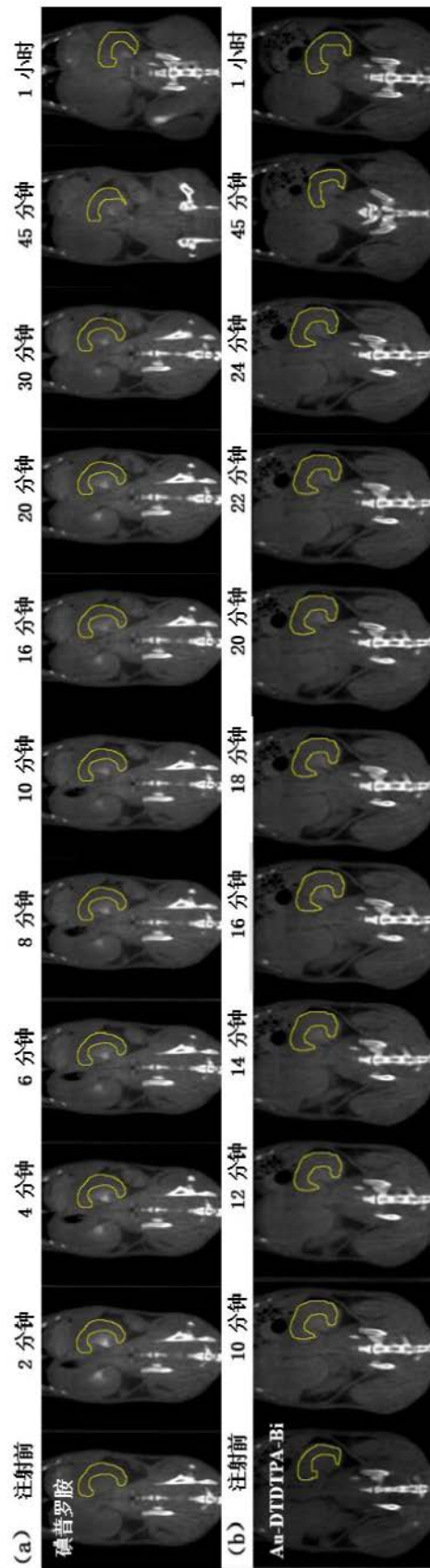


图13

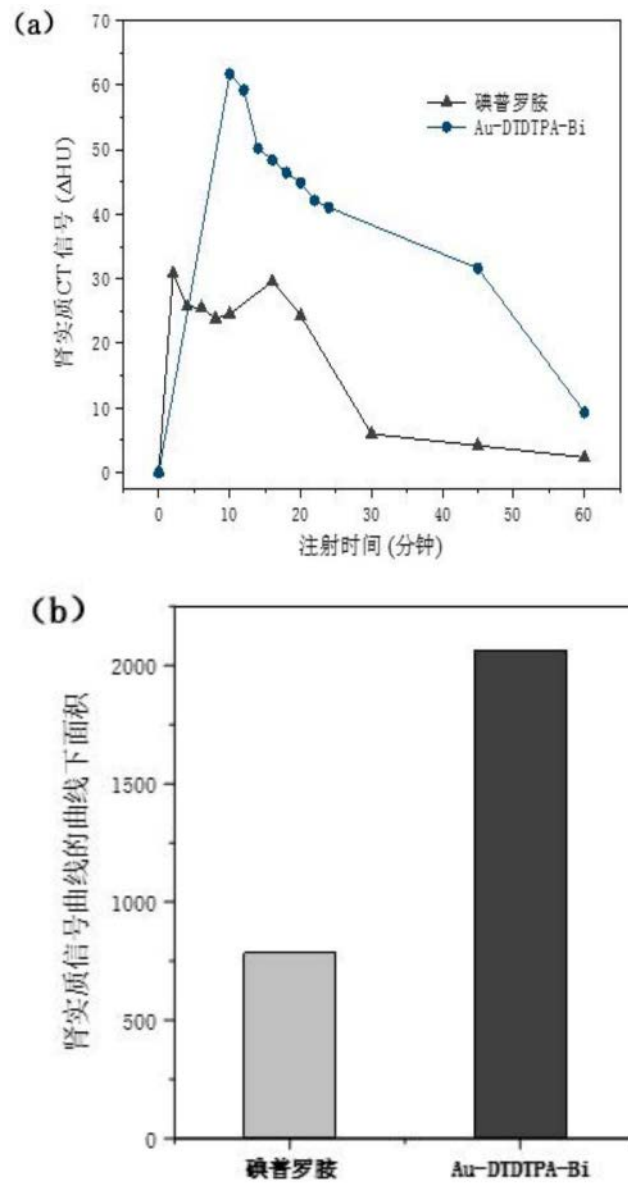


图14