



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109568579 A

(43)申请公布日 2019.04.05

(21)申请号 201811466864.7

(22)申请日 2018.12.03

(71)申请人 深圳大学

地址 518060 广东省深圳市南山区南海大道3688号

(72)发明人 徐晗 李中俊 张晗 林静 黄鹏

(74)专利代理机构 深圳市君胜知识产权代理事务所(普通合伙) 44268

代理人 王永文 刘文求

(51) Int. Cl.

A61K 41/00(2006.01)

A61K 49/22(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

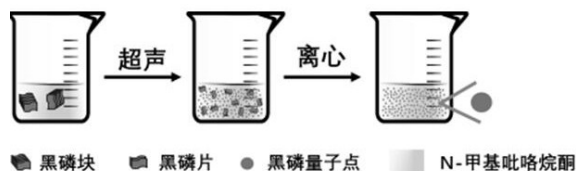
权利要求书1页 说明书6页 附图8页

(54)发明名称

一种复合纳米诊疗剂及其制备方法与应用

(57)摘要

本发明公开一种复合纳米诊疗剂及其制备方法与应用,其中,复合纳米诊疗剂包括黑磷量子点以及结合在所述黑磷量子点表面的保护剂,所述保护剂为聚多巴胺或黑色素。本发明利用聚多巴胺或黑色素作为黑磷量子点的保护剂制备所述复合纳米诊疗剂,不仅可以显著改善黑磷量子点的生物相容性和稳定性,而且还能增强黑磷量子点的光吸收性能和光热转换效率,从而提高其光治疗效果并可用于肿瘤光声成像。本发明复合纳米诊疗剂的制备工艺简单、操作方便,不需要复杂昂贵的设备,易于实现工业化生产。



1. 一种复合纳米诊疗剂,其特征在于,包括黑磷量子点以及结合在所述黑磷量子点表面的保护剂,所述保护剂为聚多巴胺或黑色素。

2. 根据权利要求1所述的复合纳米诊疗剂,其特征在于,所述复合纳米诊疗剂按重量百分比计包括5-15%的黑磷量子点以及85-95%的保护剂。

3. 根据权利要求1-2任一所述的复合纳米诊疗剂,其特征在于,所述复合纳米诊疗剂的形状为球形。

4. 根据权利要求3所述的复合纳米诊疗剂,其特征在于,所述球形复合纳米诊疗剂的粒径为20-200nm。

5. 一种复合纳米诊疗剂的制备方法,其特征在于,包括步骤:

将块体黑磷分散在N-甲基吡咯烷酮中,采用液相剥离法将所述块体黑磷制备成黑磷量子点;

将黑磷量子点与多巴胺盐酸盐或黑色素按预定重量比加入碱性水溶液中,混合后使生成的聚多巴胺或黑色素结合在所述黑磷量子点表面,得到复合纳米诊疗剂。

6. 根据权利要求5所述的复合纳米诊疗剂的制备方法,其特征在于,所述将块体黑磷分散在N-甲基吡咯烷酮中,采用液相剥离法将所述块体黑磷制备成黑磷量子点的步骤具体包括:

将块体黑磷分散在N-甲基吡咯烷酮中,控制温度低于15℃,在功率为300-600 W的碱性水溶液环境下超声处理5-10天;

将所述超声处理的产物以6000-12000 rpm离心60-120 min后取上清液,将所述上清液以15000-18000 rpm离心60-120 min后取沉淀;

将所述沉淀分散在水溶剂中,采用功率为300-600 W的超声波超声5-30 min,再用截留分子量为10-300 kDa的超滤管过滤两遍,获得黑磷量子点。

7. 根据权利要求5所述的复合纳米诊疗剂的制备方法,其特征在于,所述将黑磷量子点与多巴胺盐酸盐或黑色素按预定重量比加入碱性水溶液中,混合后使生成的聚多巴胺或黑色素结合在所述黑磷量子点表面,得到复合纳米诊疗剂的步骤具体包括:

将黑磷量子点与多巴胺盐酸盐或黑色素按照预定重量比加入到由乙醇、氨水和去离子水组成的碱性溶液中,室温下搅拌24h后,用截留分子量为10-300 kDa的超滤管过滤若干遍直至滤液pH为中性,利用孔径为220nm的无菌膜过滤后制得所述复合纳米诊疗剂,采用ICP测试所述复合纳米诊疗剂的BP含量。

8. 根据权利要求7所述的复合纳米诊疗剂的制备方法,其特征在于,所述黑磷量子点与多巴胺盐酸盐黑色素的预定重量比为1:1-1:10,或者所述黑磷量子点与黑色素的预定重量比为1:1-1:10。

9. 一种复合纳米诊疗剂的应用,其特征在于,将权利要求1-4任一所述的复合纳米诊疗剂用于肿瘤光声成像和/或肿瘤光热治疗。

一种复合纳米诊疗剂及其制备方法与应用

技术领域

[0001] 本发明涉及医用纳米材料领域,尤其涉及一种复合纳米诊疗剂及其制备方法与应用。

背景技术

[0002] 黑磷作为一种新兴的二维层状材料,具有良好的电学和光学性能,已被广泛应用于生物医学等领域的研究,包括光声成像、光热治疗、光动力治疗以及药物递送等。其中,尺寸介于1-10 nm的黑磷量子点,因具有强近红外吸收和高光热转换效率,表现出良好的光声成像和光热治疗效果,已成为近年来研究的热点。光热治疗(Photothermal therapy,PTT)是一种新兴癌症治疗技术,借助光热转换材料将光能高效转化为热能,使局部组织快速升温来杀死癌细胞。该治疗技术具有非侵入性、定点消融和操作简便的优点,有望代替手术切除来实现肿瘤消融。此外,成功的光热治疗还需要借助于合适的成像技术。光声成像(Photoacoustic Imaging,PAI)是目前生物医学领域新兴并且发展迅速的一种无创成像技术,利用物质吸收光能后产生声波的原理,结合光、声两种成像技术的优点,从而在提高成像深度的同时,实现高对比度以及高分辨率的图像。

[0003] 然而,由于黑磷量子点在空气和水中极其不稳定,非常容易氧化变性,大大地限制了其进一步的生物医学应用。因此,开发一种既能增强黑磷在空气和生理环境中的稳定性,又能保持其性能不变甚至增效的表面修饰方法尤为重要。

发明内容

[0004] 鉴于上述现有技术的不足,本发明的目的在于提供一种能够增强黑磷稳定性,同时提高黑磷光热、光声性能的复合纳米诊疗剂及其制备方法与应用。

[0005] 本发明的技术方案如下:

一种复合纳米诊疗剂,其中,包括黑磷量子点以及结合在所述黑磷量子点表面的保护剂,所述保护剂为聚多巴胺或黑色素。

[0006] 所述的复合纳米诊疗剂,其中,所述复合纳米诊疗剂按重量百分比计包括5-15%的黑磷量子点以及85-95%的保护剂。

[0007] 所述的复合纳米诊疗剂,其中,所述复合纳米诊疗剂的形状为球形。

[0008] 所述的复合纳米诊疗剂,其中,所述球形复合纳米诊疗剂的粒径为20-200nm。

[0009] 一种复合纳米诊疗剂的制备方法,其中,包括步骤:

将块体黑磷分散在N-甲基吡咯烷酮中,采用液相剥离法将所述块体黑磷制备成黑磷量子点;

将黑磷量子点与多巴胺盐酸盐或黑色素按预定重量比加入碱性水溶液中,混合后使生成的聚多巴胺或黑色素结合在所述黑磷量子点表面,得到复合纳米诊疗剂。

[0010] 复合纳米诊疗剂的制备方法,其中,所述将块体黑磷分散在N-甲基吡咯烷酮中,采用液相剥离法将所述块体黑磷制备成黑磷量子点的步骤具体包括:

将块体黑磷分散在N-甲基吡咯烷酮中,控制温度低于15℃,在功率为300-600 W的碱性水溶液环境下超声处理5-10天;

将所述超声处理的产物以6000-12000 rpm离心60-120 min后取上清液,将所述上清液以15000-18000 rpm离心60-120 min后取沉淀;

将所述沉淀分散在水溶剂中,采用功率为300-600 W的超声波超声5-30 min,再用截留分子量为10-300 kDa的超滤管过滤两遍,获得黑磷量子点。

[0011] 所述的复合纳米诊疗剂的制备方法,其中,所述将黑磷量子点与多巴胺盐酸盐或黑色素按预定重量比加入碱性水溶液中,混合后使生成的聚多巴胺或黑色素结合在所述黑磷量子点表面,得到复合纳米诊疗剂的步骤具体包括:

将黑磷量子点与多巴胺盐酸盐或黑色素按照预定重量比加入到由乙醇、氨水和去离子水组成的碱性溶液中,室温下搅拌24后,用截留分子量为10-300 kDa的超滤管过滤若干直至滤液pH为中性,利用孔径为220nm的无菌膜过滤后制得所述复合纳米诊疗剂,采用ICP测试所述复合纳米诊疗剂的BP含量。

[0012] 所述的复合纳米诊疗剂的制备方法,其中,所述黑磷量子点与多巴胺盐酸盐黑色素的预定重量比为1:1-1:10,或者所述黑磷量子点与黑色素的预定重量比为1:1-1:10。

[0013] 一种复合纳米诊疗剂的应用,其中,将所述的复合纳米诊疗剂用于肿瘤光声成像和/或肿瘤光热治疗。

[0014] 有益效果:本发明提供的复合纳米诊疗剂包括黑磷量子点以及结合在所述黑磷量子点表面的保护剂,所述保护剂为聚多巴胺或黑色素。本发明利用聚多巴胺或黑色素作为黑磷量子点的保护剂制备所述复合纳米诊疗剂,不仅可以显著改善黑磷量子点的生物相容性和稳定性,而且还能增强黑磷量子点的光吸收性能和光热转换效率,从而提高其光治疗效果并可用于肿瘤光声成像。本发明复合纳米诊疗剂的制备工艺简单、操作方便,不需要复杂昂贵的设备,易于实现工业化生产。

附图说明

[0015] 图1为本发明制备黑磷量子点的路线图。

[0016] 图2为本发明制备黑磷量子点@聚多巴胺复合纳米诊疗剂的路线图。

[0017] 图3为本发明黑磷量子点的透射电镜图。

[0018] 图4为本发明黑磷量子点@聚多巴胺的透射电镜图。

[0019] 图5为本发明聚多巴胺(PDA),黑磷量子点(BP)和黑磷量子点@聚多巴胺(BP@PDA)的X射线光电子能谱分析图。

[0020] 图6为本发明BP的拉曼光谱图。

[0021] 图7为本发明BP@PDA的拉曼光谱图。

[0022] 图8为本发明BP和BP@PDA的紫外吸收随时间变化的图谱。

[0023] 图9为本发明BP和BP@PDA溶液在808 nm激光照射下温度随时间变化情况图。

[0024] 图10为本发明不同浓度的BP和BP@PDA溶液的体外光声信号强度定量图。

[0025] 图11为本发明BP和BP@PDA对A375肿瘤细胞的毒性实验结果。

[0026] 图12为本发明BP和BP@PDA对A375肿瘤细胞的光热治疗效果图。

[0027] 图13为本发明BP和BP@PDA在A375荷瘤小鼠肿瘤区域不同时间点的光声成像图。

[0028] 图14为本发明BP和BP@PDA在A375荷瘤小鼠肿瘤区域的光声信号值随时间变化的图。

[0029] 图15为不同治疗组肿瘤体积(relative volume)随时间(Day)的变化情况图。

[0030] 图16为不同治疗组老鼠的生存周期(survival)随时间(Day)的变化情况图。

具体实施方式

[0031] 本发明提供了一种复合纳米诊疗剂及其制备方法与应用,为使本发明的目的、技术方案及效果更加清楚、明确,以下对本发明进一步详细说明。应当理解,此处所描述的具体实施例仅用以解释本发明,并不用于限定本发明。

[0032] 黑磷是一种直接带隙半导体,其带隙随层数可调,具有独特的电学、光学特性和良好的生物相容性。生物学领域的研究发现黑磷量子点分散液在近红外808 nm激光照射下呈现明显的温度升高,并对癌细胞具有显著的杀伤效果,因此在肿瘤光热治疗领域具有极大的应用潜力。但是,黑磷量子点稳定性差,在水溶液中分散性低,严重影响了其从基础研究到临床应用的转化。所以,研究如何提高黑磷量子点的稳定性是非常必要的,而该领域的研究尚未见报导。

[0033] 基于此,本发明提供一种复合纳米诊疗剂,其中,所述复合纳米诊疗剂包括黑磷量子点以及结合在所述黑磷量子点表面的保护剂,所述保护剂为聚多巴胺或黑色素。本发明通过利用聚多巴胺或黑色素作为黑磷量子点的保护剂制备所述复合纳米诊疗剂,不仅可以显著改善黑磷量子点的生物相容性和稳定性,而且还能增强黑磷量子点的光吸收性能和光热转换效率,从而提高其光治疗效果并可用于肿瘤光声成像。

[0034] 具体来讲,黑色素作为一种广泛分布于植物、动物甚至原生生物中的生物大分子色素,本身具有良好的生物相容性。黑色素的主要成分为聚多巴胺,聚多巴胺具有丰富的酚羟基和氨基,可以通过络合、配位、氢键、 π - π 堆积等多种作用与其他物质结合,是一种良好的涂层材料。聚多巴胺具有较强的近红外光吸收,以及较高的光热转换性能,可用于肿瘤光声成像和光热治疗。与此同时,聚多巴胺还具有良好的抗氧化作用,能高效清除自由基,因此,采用黑色素或聚多巴胺作为抗氧化保护剂,制备一种基于聚多巴胺或黑色素包裹黑磷量子点的复合纳米诊疗剂,不仅可以显著提高黑磷量子点的稳定性和生物相容性,还能增强其光吸收能力、光热转换效率和光声信号对比度等,有望实现肿瘤增强光声成像指导的高效光热治疗。

[0035] 作为其中一实施方式,所述复合纳米诊疗剂按重量百分比计包括5-15%的黑磷量子点以及85-95%的黑色素或聚多巴胺。在该比例范围内,所述黑磷量子点表面与黑色素或聚多巴胺充分结合,可最大效益地增强黑磷量子点的生物相容性和稳定性,并提高复合纳米诊疗剂的光热转换效率。

[0036] 优选地,所述复合纳米诊疗剂的形状为球形,且所述球形复合纳米诊疗剂的粒径为20-200nm。当所述复合纳米诊疗剂的粒径大于200nm时,其在光热治疗癌症过程中容易被滞留在肝脏或肺中,副作用较大;当所述复合纳米诊疗剂的粒径小于20nm时,则其在光热治疗癌症过程中容易直接通过肾脏排出,起不到治疗癌症的作用。本发明通过实验证明,在该优选粒径范围内,所述复合纳米诊疗剂既能够最大发挥光热治疗癌症的效果,有能够有效排出体外,减少副作用。

[0037] 进一步地,本发明还提供一种复合纳米诊疗剂的制备方法,其中,包括步骤:

S10、将块体黑磷分散在N-甲基吡咯烷酮中,采用液相剥离法将所述块体黑磷制备成黑磷量子点;

S20、将黑磷量子点与聚多巴胺或黑色素按预定重量比加入碱性水溶液中,混合后使聚多巴胺或黑色素结合在所述黑磷量子点表面,得到复合纳米诊疗剂。

[0038] 作为其中一实施方式,所述步骤S10、将块体黑磷分散在N-甲基吡咯烷酮中,采用液相剥离法将所述块体黑磷制备成黑磷量子点具体包括:

将块体黑磷分散在N-甲基吡咯烷酮中,为防止温度过高加速黑磷的氧化,控制温度低于15℃;进一步地,在功率为300-600 W的碱性水溶液环境下超声处理5-10天,接着将所述超声处理的产物以6000-12000 rpm离心60-120 min后取上清液,将所述上清液以15000-18000 rpm 离心60-120 min后取沉淀;最后将所述沉淀分散在水溶剂中,采用功率为300-600 W的超声波超声5-30 min,再用截留分子量为10-300 kDa的超滤管过滤两遍,获得黑磷量子点。

[0039] 具体来讲,通过本实施方式制备的黑磷量子点的粒径为1-5nm,该粒径范围内的黑磷量子点很难通过离心收集,因此,本实施方式采用截留分子量为10-300 kDa的超滤管来过滤收集黑磷量子点,在该截留分子量范围内,可尽量保证黑磷量子点不会损失。

[0040] 作为其中另一实施方式,所述步骤S20、将黑磷量子点与聚多巴胺或黑色素按预定重量比加入碱性水溶液中,混合后使黑色素结合在所述黑磷量子点表面,得到复合纳米诊疗剂具体包括:

优选将黑磷量子点与多巴胺盐酸盐或黑色素按照1:1-1:10的重量比分散在碱性溶液中,在室温条件下搅拌24 小时后得到混合溶液。当黑磷量子点与多巴胺盐酸盐或黑色素的重量比小于1:10时,复合纳米诊疗剂中的黑磷量子点含量太低,光热和光动力效果不能充分发挥;而当黑磷量子点与多巴胺盐酸盐或黑色素的重量比大于1:1时,复合纳米诊疗剂中的聚多巴胺含量太低,不能充分包覆黑磷量子点,导致其光热转换效率较低。在本实施方案提供的比例范围内,最终得到的复合纳米诊疗剂具体非常高的光热转换效率且具有增强光声成像功能。

[0041] 进一步地,由于生成的复合纳米诊疗剂极易溶解在所述碱性溶液中,通过简单的离心并不能够对复合纳米诊疗剂进行有效收集,因此本实施方案用截留分子量为10-300 kDa的超滤管将得到的溶液过滤若干遍,直至溶液pH为中性,即制得所述复合纳米诊疗剂。

[0042] 具体来讲,本实施方案中的碱性溶液由氨水、乙醇和去离子水组成,其中多巴胺盐酸盐与氨水的物质的量比为1:16。

[0043] 作为其中一具体实施例,所述黑磷量子点的制备包括步骤:

称取0.1-0.5 g块体黑磷,加入50 mL的无水NMP,用300 W超声波清洗机水浴超声一周(温度控制在10 °C)左右,得到分散液;

将上述所得分散液以9000 rpm离心60 min,取上清液,将上清液以15000 rpm离心60 min,取沉淀,即为黑磷量子点;

向黑磷量子点中加入适量水,用截止分子量为10k-300k的超滤管超滤两遍(超滤管滤液无黑磷),测试ICP后加水,将浓度调至0.2-1 mg/mL;

所述复合纳米诊疗剂(黑磷量子点复合黑色素)的制备步骤包括:

按照 $m(\text{BP}):m(\text{黑色素})=1:1-1:10$ 加入一定质量的黑色素粉末,水浴超声10-30min,滴加浓氨水,至pH为9-11,用截止分子量为10k-300k的超滤管超滤若干遍,直至pH~7.5(超滤管滤液几乎无黑色素)。利用孔径为220 nm的无菌膜过滤后,利用ICP测试BP含量。

[0044] 基于上述复合纳米诊疗剂,本发明还提供一种复合纳米诊疗剂的应用,将所述的复合纳米诊疗剂用于肿瘤光声成像和/或肿瘤光热治疗。

[0045] 下面通过具体实施例对本发明制备的复合纳米诊疗剂进行性能测试:

实施例1

制备黑磷量子点@聚多巴胺复合纳米材料:

对本发明中的黑磷量子点和复合纳米诊疗剂进行形态和性质测试:

图1为制备黑磷量子点的路线图,图2为制备黑磷量子点@聚多巴胺复合纳米诊疗剂的路线图,图3为黑磷量子点的透射电镜图(TEM),图4为黑磷量子点@聚多巴胺的TEM图,从图中可以看出所述黑磷量子点材料的直径为1-5 nm,所述复合纳米诊疗剂的直径为20-200 nm。

[0046] 实施例2

对本发明复合纳米诊疗剂的稳定性进行对比测试:

检测磷元素(P)浓度和体积相同的黑磷量子点和黑磷量子点@聚多巴胺溶液在常温下保存7天内的稳定性。图5为聚多巴胺(PDA),黑磷量子点(BP)和黑磷量子点@聚多巴胺(BP@PDA)的X射线光电子能谱图,从图中可以看出直接分散在水中的黑磷量子点出现了 PO_x 氧化信号峰,而复合了聚多巴胺的黑磷量子点则没有出现 PO_x 氧化信号峰,证明了BP@PDA的高稳定性。图6和图7分别为BP和BP@PDA保存7天前后的拉曼光谱图, BP的拉曼信号有明显下降,而BP@PDA的拉曼信号则基本不变,进一步证明了BP@PDA的高稳定性。图8为BP和BP@PDA的紫外吸收随时间的变化图谱,同时证明了BP@PDA的高稳定性和相较BP更强的光吸收性能。

[0047] 实施例3

对本发明复合纳米诊疗剂的光热、光声性能进行对比测试:

检测P浓度和体积相同的BP和BP@PDA溶液在 $1 \text{ W}/\text{cm}^2$,808 nm激光照射下3 min内温度随时间变化情况,从图9中可以看出,相同P浓度条件下,BP的光热转化效率为22.6%,黑磷量子点@聚多巴胺的光热转化效率为64.2%,光热转化效率提高了2.84倍。图10为不同浓度的BP和BP@PDA溶液的体外光声信号强度,证明了BP@PDA相比BP具有更强的光声信号。

[0048] 实施例4

采用标准的CCK-8细胞增殖毒性检测法来评价本发明中复合纳米诊疗剂的光热效果对A375肿瘤细胞存活率的影响:

将A375细胞以5000个/孔的细胞密度接种到96孔板中,并置于 $37 \text{ }^\circ\text{C}$ 、5% CO_2 条件下培养24 h。接着,吸出96孔板中的旧培养基,分别加入含有20、10、5、2.5、1、0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ BP的BP@PDA的DMEM培养基溶液。其中,治疗组细胞培养4-6 h后,使用波长为808 nm,功率为 $1 \text{ W}/\text{cm}^2$ 的激光对每个孔中的细胞照射5 min,并继续培养20 h。暗毒性组细胞继续培养24 h后,吸出96孔板中的旧培养基,在每个孔中加入100 μL 含有10% CCK8的培养基溶液,继续培养4 h。

[0049] 在BioTek SYNERGY-H1型酶标仪上检测每个孔的OD值(检测波长为450 nm),用如下公式计算细胞存活率。细胞存活率(cell viability) (%)=(样品的OD450值/空白OD450

值) $\times 100\%$, 实验结果如图11和图12所示, 复合纳米诊疗剂与细胞共培养24h且未施加激光照射的情况下, 细胞存活率大于90%, 证明所述BP@PDA具有良好的生物相容性, 而在施加激光照射的光热治疗组中, BP@PDA对细胞的杀伤效果显著优于BP对细胞的杀伤效果。

[0050] 实施实例5

所有的实验操作均按照深圳大学临床中心动物保健和使用委员会通过的动物使用和保健制度。选用雌性无胸腺裸鼠(六周, 20-25 g), 通过在裸鼠后腿皮下注射 5×10^6 数量的A375肿瘤细胞的PBS溶液来建立肿瘤模型。当肿瘤体积达到 60 mm^3 时, 将 $150 \mu\text{L}$ 浓度为 10 mg/mL 的BP@PDA的PBS溶液通过尾静脉注射的方式注入老鼠体内, 利用小动物光声成像系统(VisualSonics Vevo LAZR system)中的“PA”模式, 对肿瘤区域光声信号变化进行检测。实验结果见图13, 14。

[0051] 如图13, 14所示, 在4 h至12 h时, 注射了BP@PDA的肿瘤的光声信号(PA Amplitude)比注射了BP的肿瘤的光声信号显著增强, 且在注射BP@PDA后12 h内肿瘤的光声信号显著升高, 同时在注射24 h后肿瘤区域的光声信号显著降低, 可能是BP@PDA在体内发生了降解代谢。

[0052] 实施实例6

雌性无胸腺裸鼠(六周, 20-25 g), 通过在裸鼠后腿皮下注射 5×10^6 数量的A375肿瘤细胞的PBS溶液来建立肿瘤模型。当肿瘤体积达到 60 mm^3 时, 进行光热治疗实验。A375荷瘤小鼠随机分为五组: (1) 空白组(Control); (2) 激光照射治疗组(PBS+Laser); (3) 注射BP@PDA组; (4) 注射BP@PDA 12 h后激光照射组(BP@PDA+Laser)。每隔一天用游标卡尺测量肿瘤体积, 并按照公式 $V = AB^2/2$ 计算肿瘤体积(relative volume), 其中A是肿瘤的长径(mm), B是肿瘤的短径(mm)。每次测量结果均利用治疗前的起始肿瘤体积进行归一化, 并且观察每组动物的生存周期(survival)。实验结果见图15和16。

[0053] 图15表示不同治疗组的动物肿瘤体积(relative volume)随时间(Day)的变化情况。如图15所示, 在注射BP@PDA 12 h后施加激光照射的实验组表现出显著的肿瘤生长抑制效果, 而其它对照组的肿瘤的生长基本无抑制效果; 图16表示不同治疗组中动物的生存周期(survival)随时间(Day)的变化情况, 如图16所示, 在注射BP@PDA 12 h后施加激光照射显著延长了老鼠的生存周期。

[0054] 综上所述, 本发明提供的复合纳米诊疗剂包括黑磷量子点以及结合在所述黑磷量子点表面的保护剂, 所述保护剂为聚多巴胺或黑色素。本发明利用聚多巴胺或黑色素作为黑磷量子点的保护剂制备所述复合纳米诊疗剂, 不仅可以显著改善黑磷量子点的生物相容性和稳定性, 而且还能增强黑磷量子点的光吸收性能和光热转换效率, 从而提高其光治疗效果并可用于肿瘤光声成像。本发明复合纳米诊疗剂的制备工艺简单、操作方便, 不需要复杂昂贵的设备, 易于实现工业化生产。

[0055] 应当理解的是, 本发明的应用不限于上述的举例, 对本领域普通技术人员来说, 可以根据上述说明加以改进或变换, 所有这些改进和变换都应属于本发明所附权利要求的保护范围。

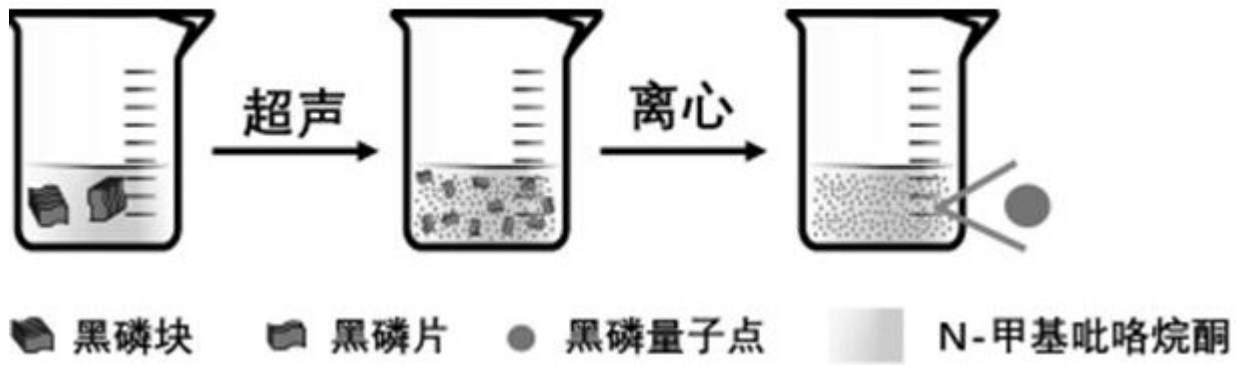


图1

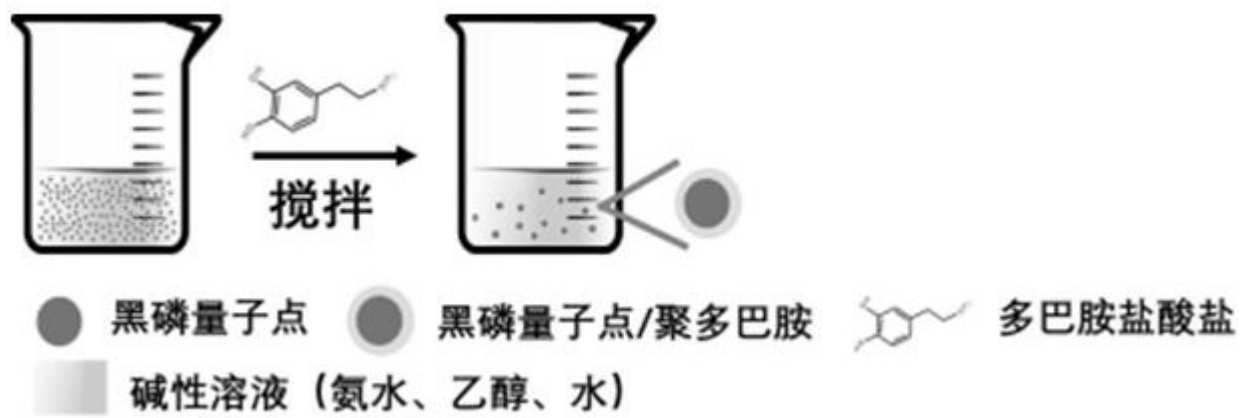


图2

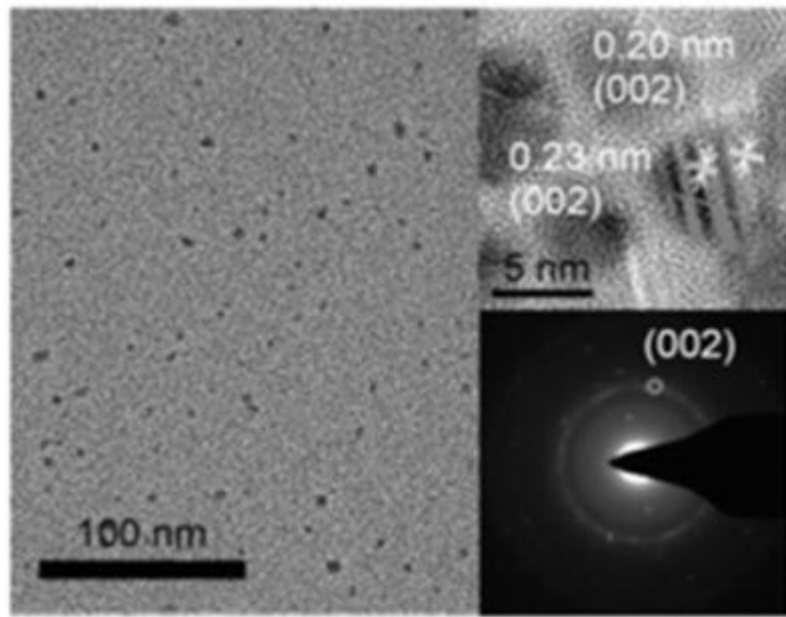


图3

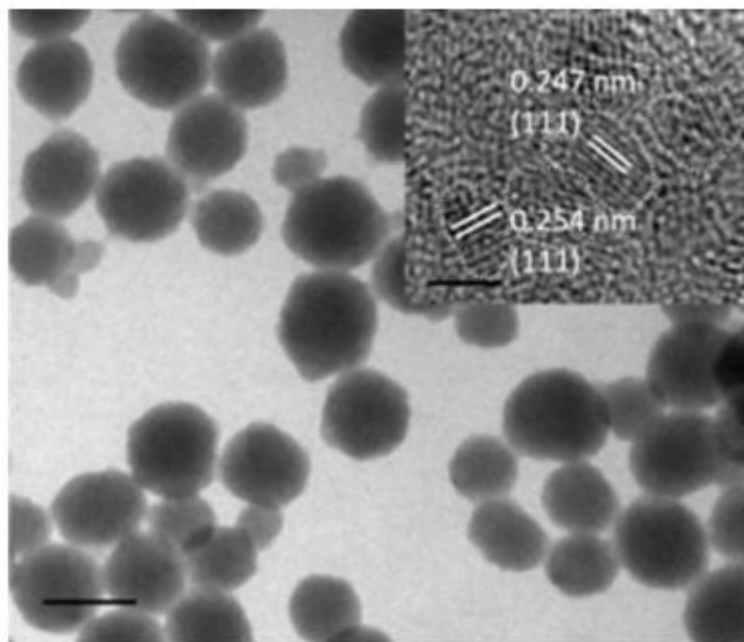


图4

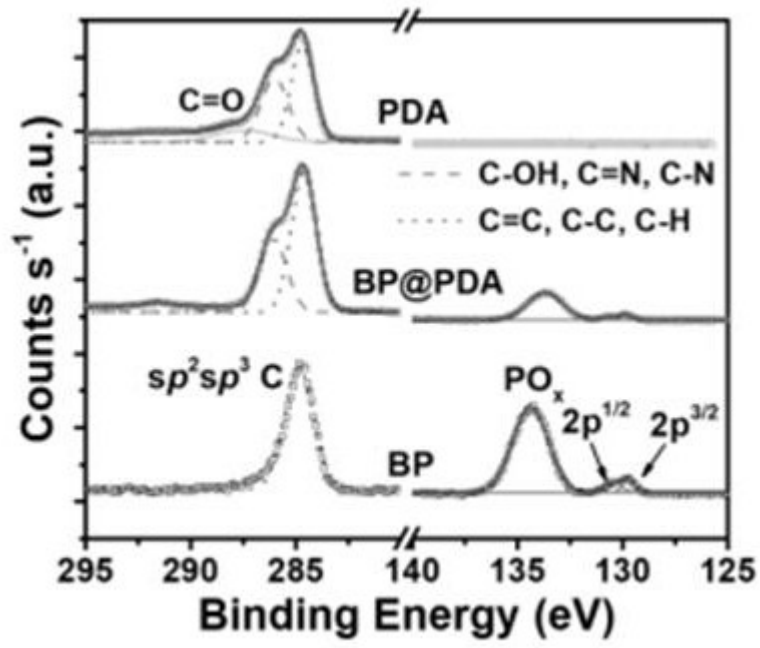


图5

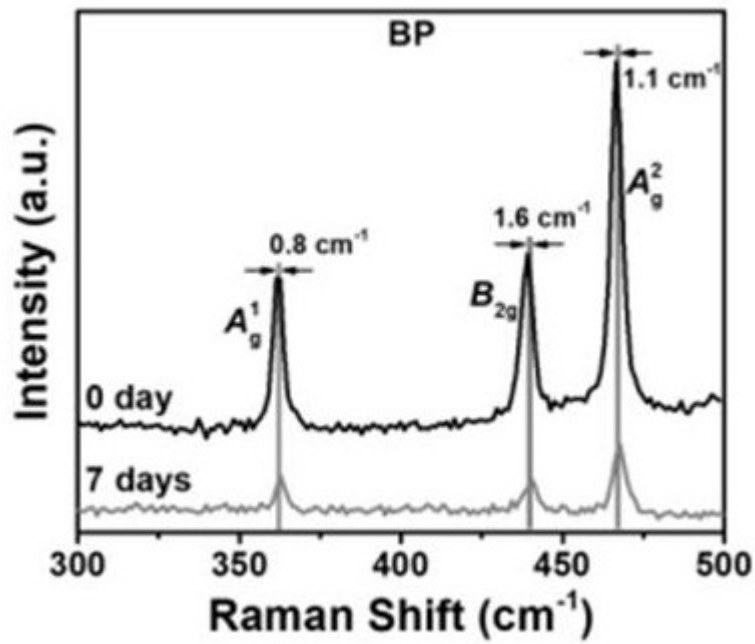


图6

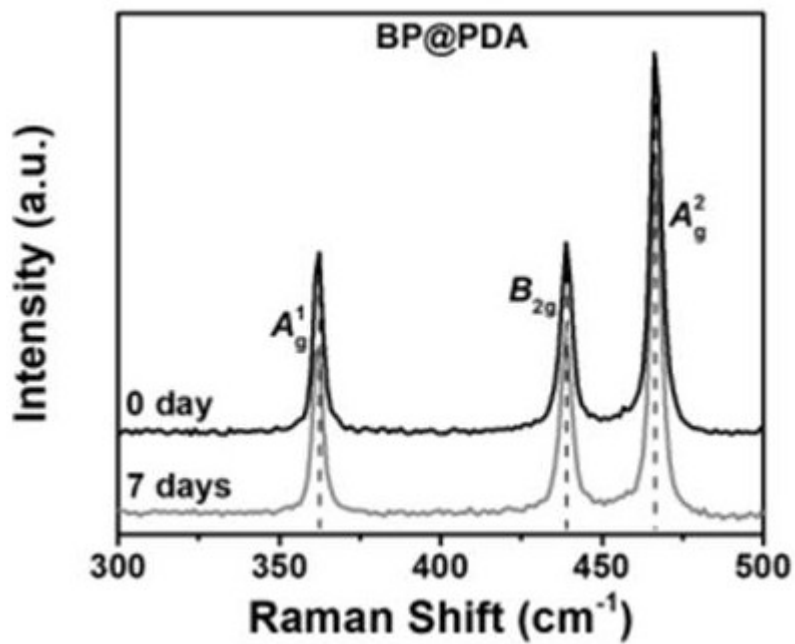


图7

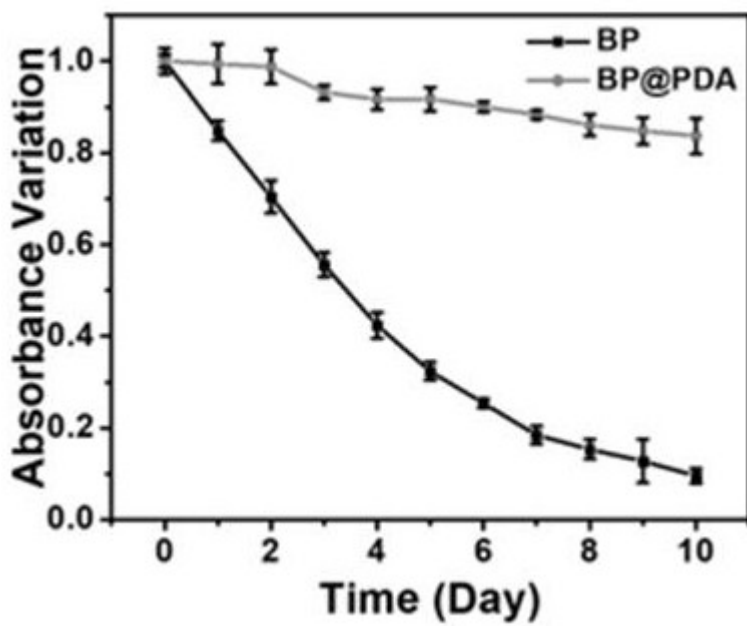


图8

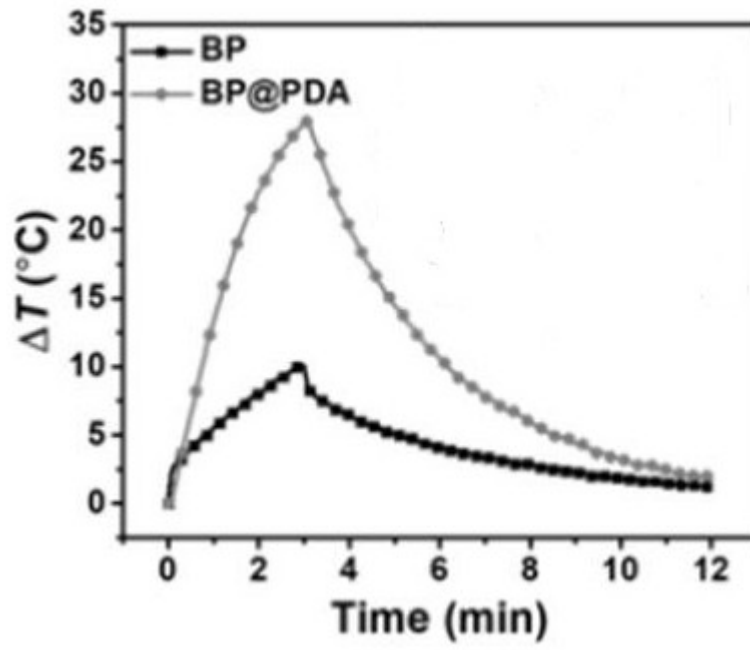


图9

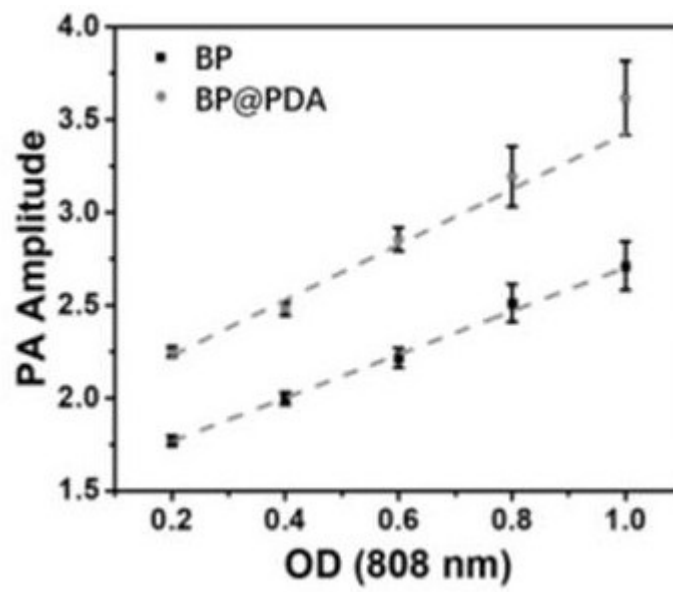


图10

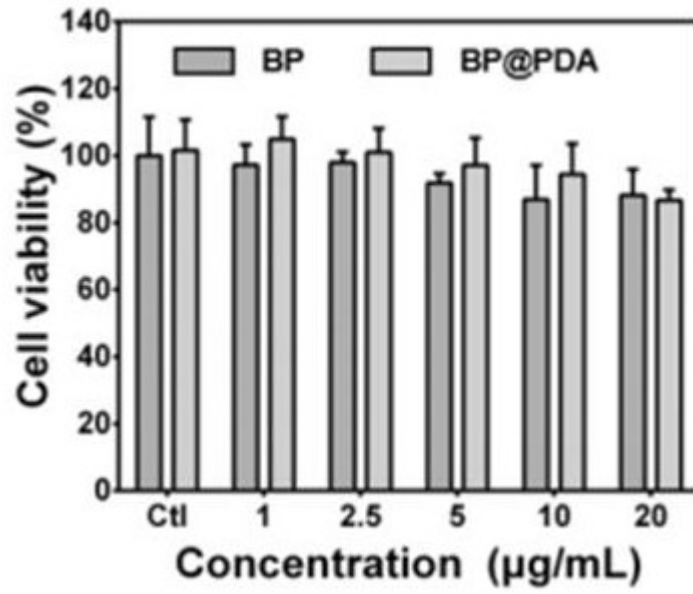


图11

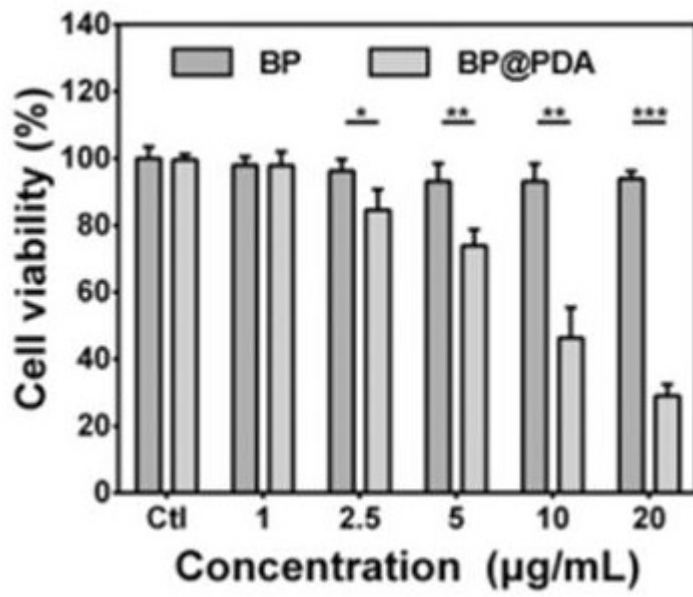


图12

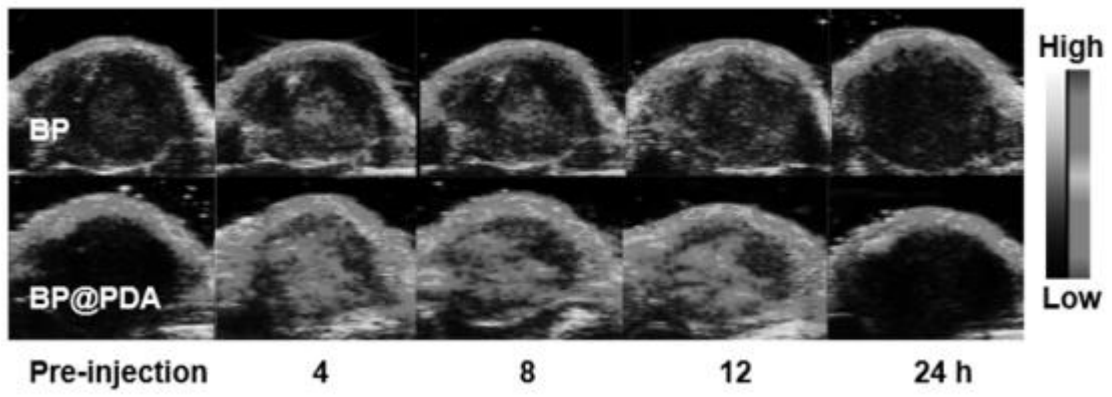


图13

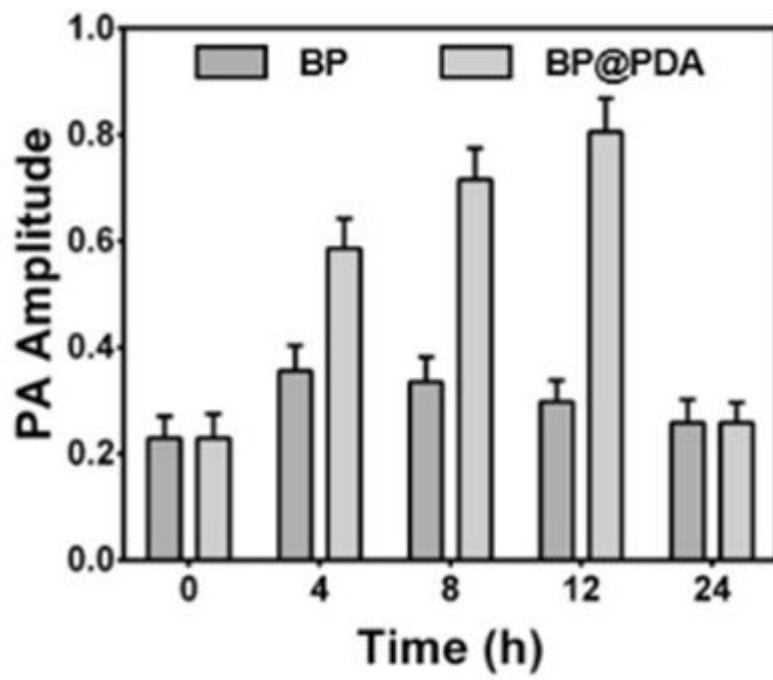


图14

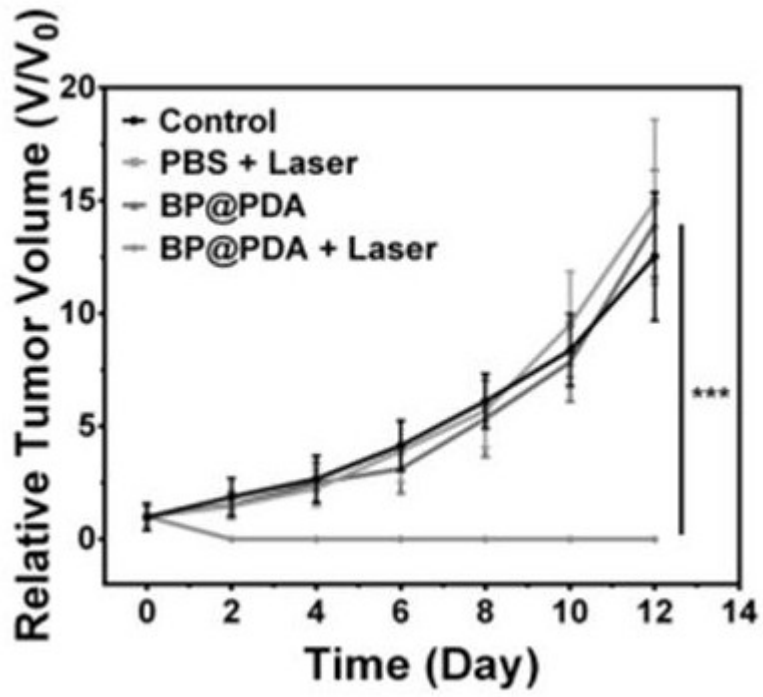


图15

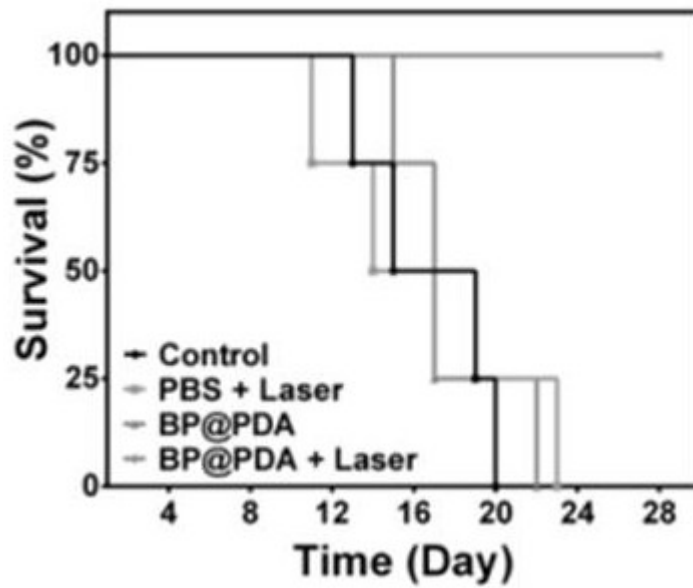


图16