

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810033785.7

[51] Int. Cl.

A61K 49/00 (2006.01)

A61K 49/18 (2006.01)

A61B 5/00 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 8 月 26 日

[11] 公开号 CN 101513534A

[22] 申请日 2008.2.22

[21] 申请号 200810033785.7

[71] 申请人 上海交通大学医学院附属新华医院
地址 200092 上海市杨浦区控江路 1665 号

共同申请人 中国科学院上海技术物理研究所

[72] 发明人 陆卫 段俊丽 郝长宁 陆晟侃
顾祎 刘蓓菁 陶蕊 韩丽

[74] 专利代理机构 上海天翔知识产权代理有限公司

代理人 王裕

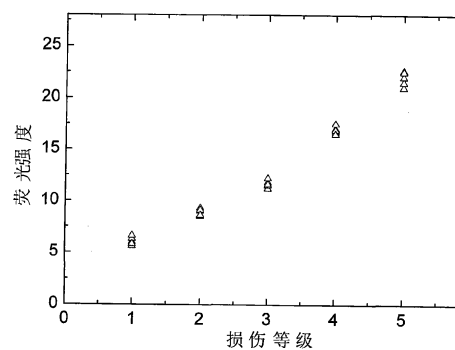
权利要求书 1 页 说明书 7 页 附图 1 页

[54] 发明名称

量子点在制备血管损伤检测试剂中的用途

[57] 摘要

本发明涉及医药诊断技术领域，具体涉及量子点在制备血管损伤检测试剂中的用途。本发明公开了量子点在制备血管损伤检测试剂中的用途。



- 1.量子点在制备血管损伤检测试剂中的用途。
- 2.根据权利要求1所述的用途,其特征在于所述量子点是指由II~VI族或III~V族元素组成,直径约为2~6 nm,是一种能接受激发光、产生荧光的半导体纳米颗粒。
- 3.根据权利要求1所述的用途,其特征在于所述量子点还可为II~VI族或III~V族元素组成的核-壳量子点或量子阱。
- 4.根据权利要求3所述的用途,其特征在于所述量子点选自CdS, ZnS, HgS, GdSe, ZnSe, HgSe, GdTe, ZnTe, ZnO, PbSe, HgTe, CaAs, InP, InAs, InCaAs, CdS/ZnS, CdS/Ag₂S, CdS/PbS, CdS/Cd(OH)₂, CdS/HgS, CdS/HgS/CdS, ZnS/CdS, ZnS/CdS/ZnS, ZnS/HgS/ZnS/CdS, CdSe/CdS, CdSe/ZnS, CdSe/ZnSe, CdSe/CuSe, CdSe/HgTe, CdSe/HgSe, CdSe/HgSe/CdSe, CdTe/HgS, InAs/InP, InAs/CdSe, InAs/ZnSe 中之一或多种。
- 5.根据权利要求1所述的用途,其特征在于所述量子点还包含MgS, MgSe, MgTe, CaS, CaSe, CaTe, SrS, SrSe, SeTe, BaS, BaSe, BaTe 中之一或多种。
- 6.根据权利要求1所述的用途,其特征在于所述量子点为掺杂量子点,该掺杂量子点选自CdS:Mn, ZnS:Mn, CdS:Cu, ZnS:Cu, CdS:Tb, ZnS:Tb 中之一或多种。
- 7.根据权利要求1所述的用途,其特征在于所述检测试剂还包含高分子组分,所述的高分子所述是指聚苯乙烯,聚乙烯,聚丙烯,聚氯乙烯,聚四氟乙烯,聚丙烯晴,聚胺酯,天然橡胶,芳香聚酯,聚硅氧烷,聚甲醛,聚乙醛,聚甲基丙烯酸甲酯,聚甲基丙烯酸乙酯,聚酰胺,聚碳酸酯,乙基纤维素,聚矾纤维,聚己丙酯,壳聚糖,白蛋白,胶原以及海藻酸钠中的一种。
- 8.根据权利要求1所述的用途,其特征在于所述血管损伤源于高血压、高血脂或糖尿病。

量子点在制备血管损伤检测试剂中的用途

技术领域

本发明涉及医药诊断技术领域，具体涉及量子点在制备血管损伤检测试剂中的用途。

背景技术

心脑血管疾病已成为威胁人类健康的重要疾病，特别是在中老年人群中更为突出，其根本原因是动脉硬化导致的血管损伤。目前认为血管损伤的早期是内皮功能的减退，逐渐发展为血栓、管腔狭窄、闭塞。进一步了解高血压、高血脂和糖尿病等危险因素是如何不断地损伤血管，对于预防、控制和治疗血管损伤都是十分重要的。

众所周知，血管损伤受着体内、体外多种因素的影响，加之血管部位的不同受血液动力学影响也不同，所以出现同一个体不同的血管以及同一条血管不同部位受损伤的程度是大不一样的，而血管的病理检查仅仅只是检测人体众多血管中微不足道的部分，所以即使采用血管病理检查，也不一定能真正反映人体血管受损伤的程度。要解决好这个问题首先必须：选择能真正反映全身血管状态的血管进行检查，其次，寻找更准确、可行的检测方法，如何解决好这些问题是非常必要和迫切的。

对于血管损伤的检测方法主要有：（1）血管分子生物学的方法，（2）血管病理学的方法，（3）其他，如：血管超声检查法、血管造影法、血管激光血流检查法等。但是这些方法均存在着一定的缺陷。目前对于血管损伤的检测方法中，血管分子生物学的方法尚不十分成熟，还不能用来完全反映临床上血管损伤的程度；对于血管超声检查法、血管造影法只是对那些血管损伤到一定程度出现了血管中膜增

厚、管腔狭窄后才能检出，无法在血管损伤的早中期进行使用；对于判断血管损伤程度与临床疾病的关联性仍习惯用血管的病理解分期。对于血管损伤程度仍沿用病理解分期，第一期（动脉硬化的早期病变）：在没有出现明显的动脉硬化之前，在有损伤的血管内皮局部，单核-巨噬细胞吞噬大量脂质，形成脂质条纹。第二期（脆性动脉样斑块的产生）：随着动脉硬化发展，脂质积蓄、细胞增殖和细胞外基质的合成增加而逐渐加重。第三期和第四期（破裂性斑块和血栓形成）：脆性或不稳定型斑块破裂，产生斑块几何形状的改变和血栓形成，可引起狭窄突然加重，伴或不伴有心绞痛等发作，此称为第三期；若进一步加重引起管腔完全闭塞，伴有急性心肌梗死、不稳定性心绞痛后心脏猝死，则为病程的第四期。第五期（纤维斑块的形成）大量脂质逐渐坏死、崩解，粥样物质可被吸收或为纤维组织所代替，最终使血管产生严重狭窄。

血管损伤是造成心脑血管疾病的根本原因，减少血管损伤是防治心脑血管疾病的关键。但是，迄今为止对判断血管损伤程度尚无准确、有效的方法，所以，寻找一种与临床症状密切相关的、判断血管损伤程度的检测方法或是非常迫切和必要的。

发明内容

本发明的目的在于针对现有血管损伤检测的缺陷或不足，公开了量子点在制备血管损伤检测试剂中的用途。

本发明所述量子点是指由II~VI族或III~V族元素组成，直径约为2~6 nm，是一种能接受激发光、产生荧光的半导体纳米颗粒。

在一些实施方式里，本发明所述量子点除了II~VI族或III~V族量子点外，还可为II~VI族或III~V族元素组成的核-壳量子点或量子阱，如：CdS, ZnS, HgS, GdSe, ZnSe, HgSe, GdTe, ZnTe, ZnO, PbSe, HgTe, CaAs, InP, InAs, InCaAs, CdS/ZnS, CdS/Ag₂S, CdS/PbS,

CdS/Cd(OH)₂, CdS/HgS, CdS/HgS/CdS, ZnS/CdS, ZnS/CdS/ZnS, ZnS/HgS/ZnS/CdS, CdSe/CdS, CdSe/ZnS, CdSe/ZnSe, CdSe/CuSe, CdSe/HgTe, CdSe/HgSe, CdSe/HgSe/CdSe, CdTe/HgS, InAs/InP, InAs/CdSe, InAs/ZnSe 中之一或多种。

在一些实施方式里,本发明所述量子点还包含 MgS, MgSe, MgTe, CaS, CaSe, CaTe, SrS, SrSe, SeTe, BaS, BaSe, BaTe 中之一或多种。

在一些实施方式里,本发明所述量子点为掺杂量子点,掺杂量子点选自 CdS:Mn, ZnS:Mn, CdS:Cu, ZnS:Cu, CdS:Tb, ZnS:Tb 中之一或多种。

在一些实施方式里,本发明所述检测试剂还包含高分子组分,所述的高分子所述是指聚苯乙烯,聚乙烯,聚丙烯,聚氯乙烯,聚四氟乙烯,聚丙烯睛,聚胺酯,天然橡胶,芳香聚酯,聚硅氧烷,聚甲醛,聚乙醛,聚甲基丙烯酸甲酯,聚甲基丙烯酸乙酯,聚酰胺,聚碳酸酯,乙基纤维素,聚矾纤维,聚己丙酯,壳聚糖,白蛋白,胶原以及海藻酸钠中的一种。

在一些实施方式里,本发明所述血管损伤源于高血压、高血脂或糖尿病。

本发明提出和采用纳米尺度的量子点荧光标记,可以在纳米到亚微米尺度上标记出生物体中的局域特性,同时也考虑到与血管损伤直接关联的血管内膜局域特性中的一个典型特点是内膜粗糙度的增强,从含有纳米级细微颗粒的流体在管道内流动基本动力学过程可知,定性上讲细微颗粒在管道的粗糙表面上比在光滑表面上更容易形成细微颗粒的沉积,因为在当流体是血液时,该流体将是一个粘稠系数较大的液体,其流速和液体中纳米尺度量子点颗粒被血管内膜俘获的几率都很容易受到血管内膜粗糙度的影响,也就是血管内膜粗糙度形成的对于血液阻尼作用会引发量子点颗粒沉积量发生正向关联性的变化。所以从本发明提出的途径上讲就可以通过量子点荧光标记颗粒的

物理阻尼性沉积实现对血管内膜粗糙度的表征,进而形成对于血管损伤程度的更精细检测。这样的基于量子点荧光标记颗粒在流动中物理性沉积过程是完全区别于当前普遍采用量子点荧光标记的针对靶点进行生物或化学修饰后应用的途径。

本发明的优越性:

1. 保持了对于血管损伤检测高灵敏度的医学上可实际应用的便捷特征;目前进行血管损伤的检测手段中问题是要么精度很高,但不能有医学上实际应用价值,因为太不便捷,所以只能应用在科研上,不能应用在临床上,要么便捷程度可以满足医学的临床应用,但其精度不够高,难以进行血管损伤的细微变化的检测。本发明方法是能够在精度上比现有的能够满足临床应用所需求便捷程度的所有方法相应精度更高,并可以接近最高精度的电子显微镜方法,而在便捷程度上依然保持能够满足临床应用;
2. 所采用的量子点无需进行靶点的生物或化学修饰,在目前所有的量子点生物学应用中都是首先寻需要找到相应合适大分子进行修饰,使得量子点定向地聚积到靶点位子上。然而本发明提出和采用的技术途径是物理沉积的途径,克服了目前在生物学中使用量子点必须针对靶点首先寻需要找到相应合适大分子的困难,在血管检测中很方便地利用了由于血管损伤形成的血管内膜粗糙强化了量子点沉积量的基本物理过程,使得量子点在血管损伤处形成了被加强的量子点沉积,所以等效于量子点自动寻找到了血管损伤的具体位置,所以采用本发明的量子点荧光标记方法对于血管损伤处的生物或化学状态不敏感,仅对其粗糙度敏感,这样就无需对于具有不同生化特点的血管损伤进行不同的生物或化学修饰(这样的特异性修饰往往是很困难的,因为修饰后必须血管中其他部位的所有生化环境都对该修饰有排斥作用,仅是血管损伤部位的生化环境会吸引该修饰),大大地提升了检测方法对不同病因适用性

3. 由于本专利采用的量子点荧光标记颗粒的尺度是纳米, 所以对于血管损伤的初级阶段或损伤进一步细小增强引发的微弱粗糙度加强都会有较强的反映, 因为这些微小的损伤变化都会引发粗糙度在十到百纳米量级的变化, 完全适应于纳米尺度量子点在其中穿行和沉积, 所以量子点荧光标记是对于血管损伤包含了表面以下内膜组织的立体性的粗糙度表达, 这是目前所有的临床应用中被认为最可信的其他直接观测方法所不能完成的一种新的直接观测方法, 因为无论是光学显微镜还是电子显微镜观测方法都只能看到血管内膜的表面特征;
4. 本专利是利用了量子点荧光强度来获取量子点沉积量大小, 进而来表征血管粗糙度, 给出血管损伤程度, 这样区别于直接观测法中利用粗糙度的形貌特征给出血管损伤程度, 本发明方法所需要的显微镜放大倍数无需很大, 这样可以较大面积地考察血管损伤程度及其空间分布, 这是临床应用中非常需要的, 但利用其他血管损伤所有方法都办不到的。

附图说明

图 1. 血管损伤病理组化检测结果和量子点微球检测结果比较。

具体实施方式

以下结合具体实施例, 进一步阐明本发明。应理解, 这些实施例仅用于说明本发明而不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法, 通常按照常规条件, 或按照制造厂商所建议的条件。比例和百分比基于重量, 除非特别说明。

实施例 1: 乙基纤维素量子点微球的制备

将乙基纤维素溶于乙醇溶液中, 并加入在 630nm 处有最大发光且半高宽为 40nm 的量子点 CdSe 纳米粒子, 振荡混合溶液, 直至量

量子点在乙基纤维素溶液达到均匀分散,然后在氮气保护下以进料速度为 $1\text{ mL} \cdot \text{S}^{-1}$ 、进风温度为 $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、雾化盘转速为 3000r/min 的条件将量子点与乙基纤维素的混合溶液进行喷雾干燥,获得粒度主要分布在小于 $5\text{ }\mu\text{m}$ 的球形粒子,量子点与乙基纤维素的比例决定了微球总的发光强度。

实施例 2: 具有多重荧光光谱的聚丙烯晴量子点微球的制备

聚丙烯晴的制备方法与实施例 1 相同。将所得的聚丙烯晴溶于 N, N- 二甲基甲酰胺溶液中, 并加入分别在 520nm , 570nm 和 630nm 处有最大发光且半高宽为 60nm 的量子点 CdSe 纳米粒子, 这 3 种量子点的浓度比例分别取 $1:1:1$, $1:0:1$, $1:1:3$, $2:3:5$, $2:5:10$, 振荡混合溶液, 直至量子点在聚丙烯晴溶液达到均匀分散, 然后在氮气保护下以进料速度为 $3\text{ mL} \cdot \text{S}^{-1}$ 、进风温度为 $180\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、雾化盘转速为 3000r/min 的条件将量子点与聚丙烯晴的混合溶液进行喷雾干燥。获得粒度小于 $10\text{ }\mu\text{m}$ 的球形粒子, 即量子点微球。当前驱体溶液中未加入 570nm 发光的量子点时, 获得的微球具有两个彼此无交叠的荧光发射光谱, 它们分别在 520nm 和 630nm 。当前驱体溶液加入了在 520nm , 570nm 和 630nm 处发光的量子点时, 获得的微球具有 3 个彼此交叠较少的荧光发射光谱。量子点与聚丙烯晴的比例决定了微球总的发光强度。

实施例 3. 血管损伤检测

利用 Wistar 大鼠作为动物模型, 制作出两肾一夹型肾源性高血压动物模型。尾静脉注射 $50\text{-}100\text{mg}$ 实施例 1 所制备的乙基纤维素量子点微球, $3\text{-}5$ 小时后脱颈处死, 解剖分离出主动脉, 采用常规的荧光检测仪器检测 630nm 处主动脉各部分的特异红色荧光强度。对荧光阳性的血管部位进行常规病理组化检测分析, 镜检, 评定各部位血

管损伤等级，并将结果与上述荧光强度比较。

结果如图1所示,血管损伤等级分为五级,分别表示为横坐标的1、2、3、4、5,纵坐标是所观察显微镜视场范围内,血管中沉积的全部量子点发光强度之和的值,由此可以看到随着损伤等级的提高,荧光强度不断提升,与血管损伤等级明显呈现正量关系,而在同一级中,荧光强度也有所差异,这表示采用常规的血管损伤等级分解方法较粗,而利用本发明的检测手段可以获得更细致精确的分层,证实了本发明技术手段的优越性。

本发明的范围不受所述具体实施方案的限制,所述实施方案只欲作为阐明本发明各个方面的单个例子,本发明范围内还包括功能等同的方法和组分。实际上,除了本文所述的内容外,本领域技术人员参照上文的描述和附图可以容易地掌握对本发明的多种改进。所述改进也落入所附权利要求书的范围之内。

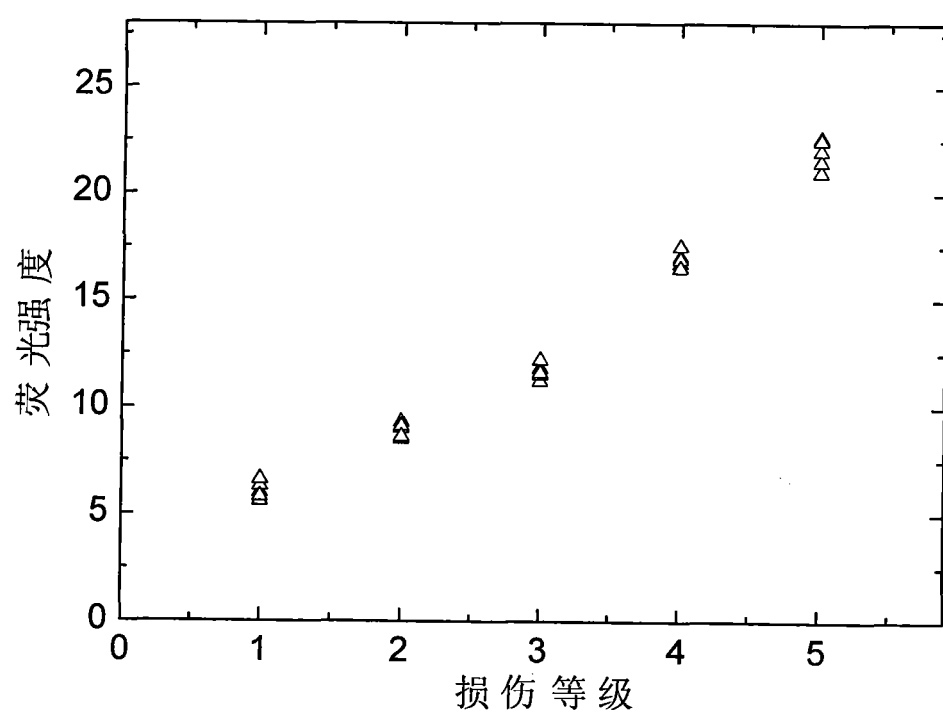


图 1

专利名称(译)	量子点在制备血管损伤检测试剂中的用途		
公开(公告)号	CN101513534A	公开(公告)日	2009-08-26
申请号	CN200810033785.7	申请日	2008-02-22
[标]申请(专利权)人(译)	上海交通大学医学院附属新华医院 中国科学院上海技术物理研究所		
申请(专利权)人(译)	上海交通大学医学院附属新华医院 中国科学院上海技术物理研究所		
当前申请(专利权)人(译)	上海交通大学医学院附属新华医院 中国科学院上海技术物理研究所		
[标]发明人	陆卫 段俊丽 郝长宁 陆晟侃 顾祎 刘蓓菁 陶蕊 韩丽		
发明人	陆卫 段俊丽 郝长宁 陆晟侃 顾祎 刘蓓菁 陶蕊 韩丽		
IPC分类号	A61K49/00 A61K49/18 A61B5/00		
代理人(译)	王裕		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及医药诊断技术领域，具体涉及量子点在制备血管损伤检测试剂中的用途。本发明公开了量子点在制备血管损伤检测试剂中的用途。

