



稀土上转换医用生物纳米材料

熊金平

北京化工大学

2022-08-11

CONTENT

目录

- 1 选题目的和意义**
Purpose and significance
- 2 课题成果**
Achievements
- 3 研究背景**
Background of research
- 4 研究方法思路**
Research methods and ideas
- 5 结果与结论**
Results and Conclusions
- 6 创新性**
Innovation



1

选题目的和意义

Purpose and significance



癌症一直是世界上难以攻克的一类课题，随着人口增长和不健康的生活习惯，癌症致死率逐年提高。



近年来以光动力治疗和光热治疗为主的协同疗法被广泛研究。虽然有着各种各样的治疗方法，但这些治疗方法所需药物非常稀缺，且存在很大问题。



基于此，本课题旨在研究一种具有光热和光动力性能的纳米材料，能够用于光热/光动力协同治疗癌症，同时能够进行多模成像联用达到肿瘤可视化目的，最终实现癌症诊疗一体化。



2

课题成果

Achievements

0 2 课题成果 / 已发表SCI文章)



(1) Zhang, W; Zang, Y; Lu, Y; Lin, W; Zhao, S; **Xiong, J** *. Thermal Decomposition of Brominated Butyl Rubber. *Materials*, 2021, 14(22).

(2) Zhang, W†; Lu, Y†; Zang, Y; Han, J; Xiong, Q; **Xiong, J** *. SiO₂ Coated Up-Conversion Nanomaterial Doped with Ag Nanoparticles for Micro-CT Imaging. *Nanomaterials*, 2021, 11(12).

(3) Zhang, W; Zang, Y; Lu, Y; Han, J; Xiong, Q; **Xiong, J** *. Synthesis of rare-earth nanomaterials Ag-doped NaYF₄:Yb³⁺/Er³⁺@NaYF₄:Nd³⁺@NaGdF₄ for in-vivo imaging. *Nanomaterials*, 2022, 12(5). |

(4) Zhang, W; Zang, Y; Lu, Y; Han, J; Xiong, Q; **Xiong, J** *. Photodynamic Therapy and Multi-Modality Imaging of Up-Conversion Nanomaterial Doped with AuNPs. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(3). |

(5) Zhang, W; Zang, Y; Lu, Y; Han, J; Xiong, Q; **Xiong, J** *. Photothermal Effect and Multi-Modality Imaging of Up-Conversion Nanomaterial Doped with Gold Nanoparticles. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(3). |

(6) Zhang, W*; Zang, Y; Lu, Y; Han, J; Xiong, Q; **Xiong, J** *.

Photodynamic Therapy of Up-Conversion Nanomaterial Doped with Gold Nanoparticles. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(8). |

(7) 韩亚琛, 冯流星, 李红梅, **熊金平** *. 纳米金标记液相色谱-电感耦合等离子体质谱法测定, *分析化学*, 2020, 48(2):206~214

(8) Liuxing Feng, Zhongzhong Huo, **Jinping Xiong** *, Hongmei Li, Certification of Amyloid-Beta (A β) Certified Reference Materials by Amino Acid-Based Isotope Dilution High-Performance Liquid Chromatography Mass Spectrometry, *Anal. Chem.* 2020, 92, 13229–13237

(9) Tianjiao Liu, Xiaoyuan Zhang, Kun Fu, Nan Zhou, **Jinping Xiong** *, Zhiqiang Su. Fabrication of Co₃O₄/NiCo₂O₄ Nanocomposite for Detection of H₂O₂ and Dopamine, *Biosensors* 2021, 11, 452

(10) Xue Gao, Huijie Pan, Yachen Han, Liuxing Feng, **Jinping Xiong** *, Shizhong Luo, Hongmei Li, Quantitative imaging of amyloid beta peptide (Ab) in Alzheimer's brain tissue by laser ablation ICP-MS using gold nanoparticles as labels, *Analytica Chimica Acta* 1148 (2021) 238197



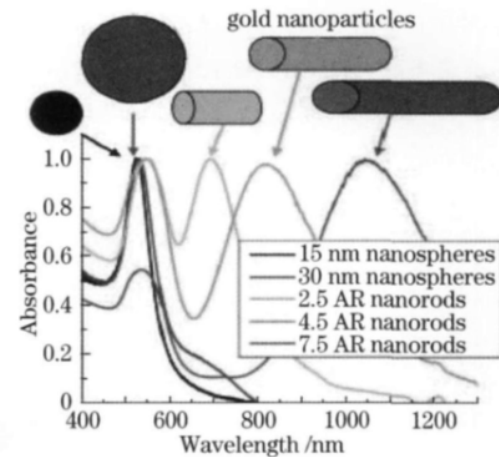
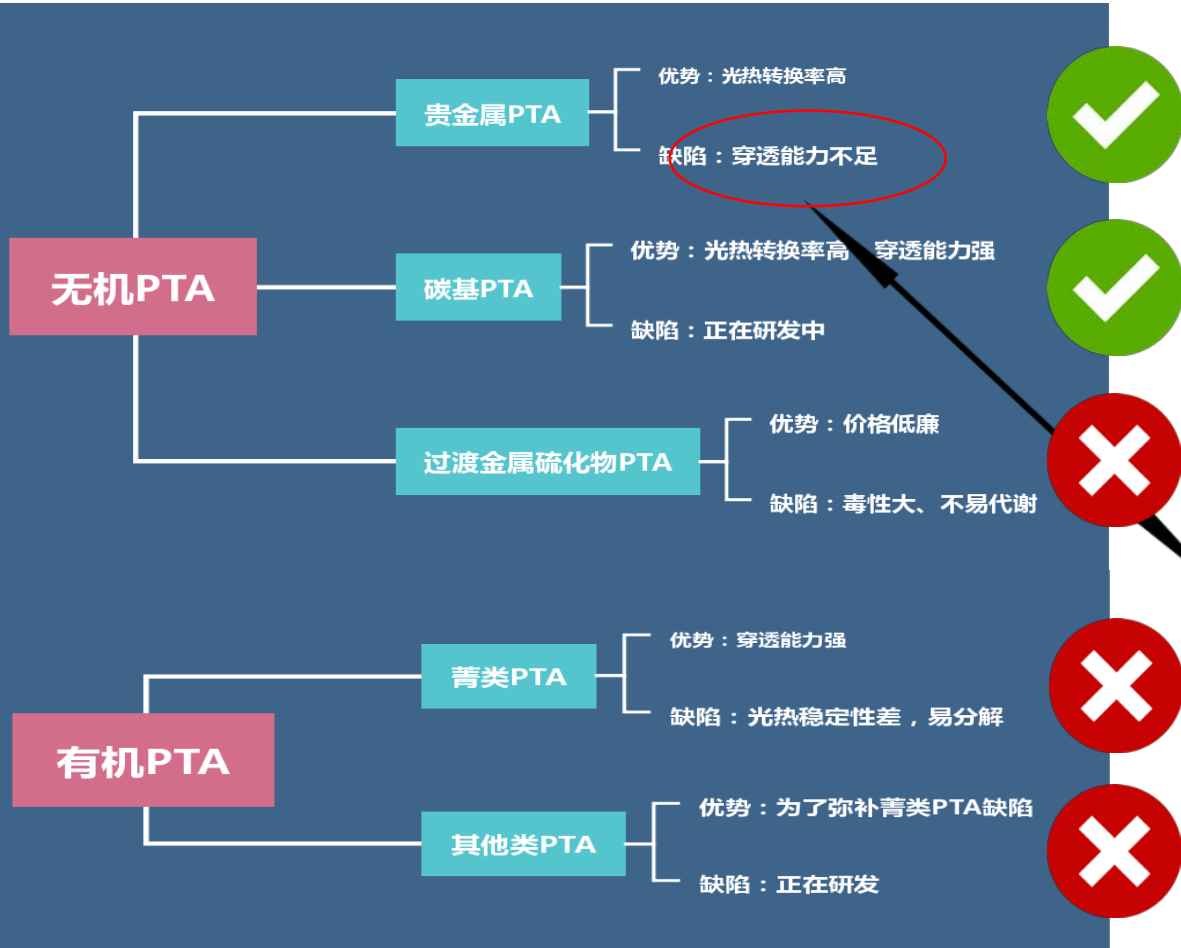
3

研究背景

Background of research

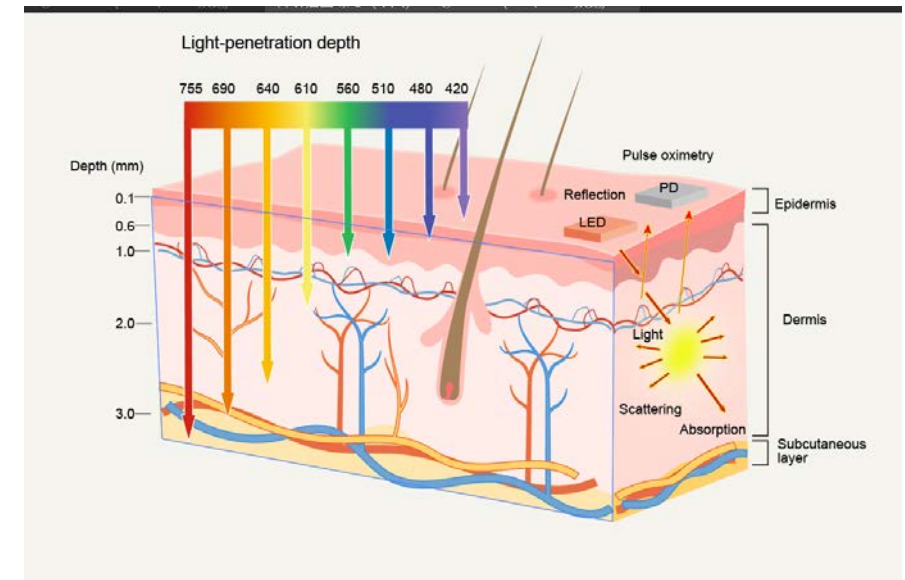
03 研究背景

Background of research



不同尺寸的金纳米球和不同比率金纳米棒的激发波长

因此，很多学者为了解决这个问题，设计了金纳米棒结构，并通过调控长径比和粒径增加激发波长。



不同波长激光穿透组织的深度

目前所有的光热治疗药剂种类及各自优缺点

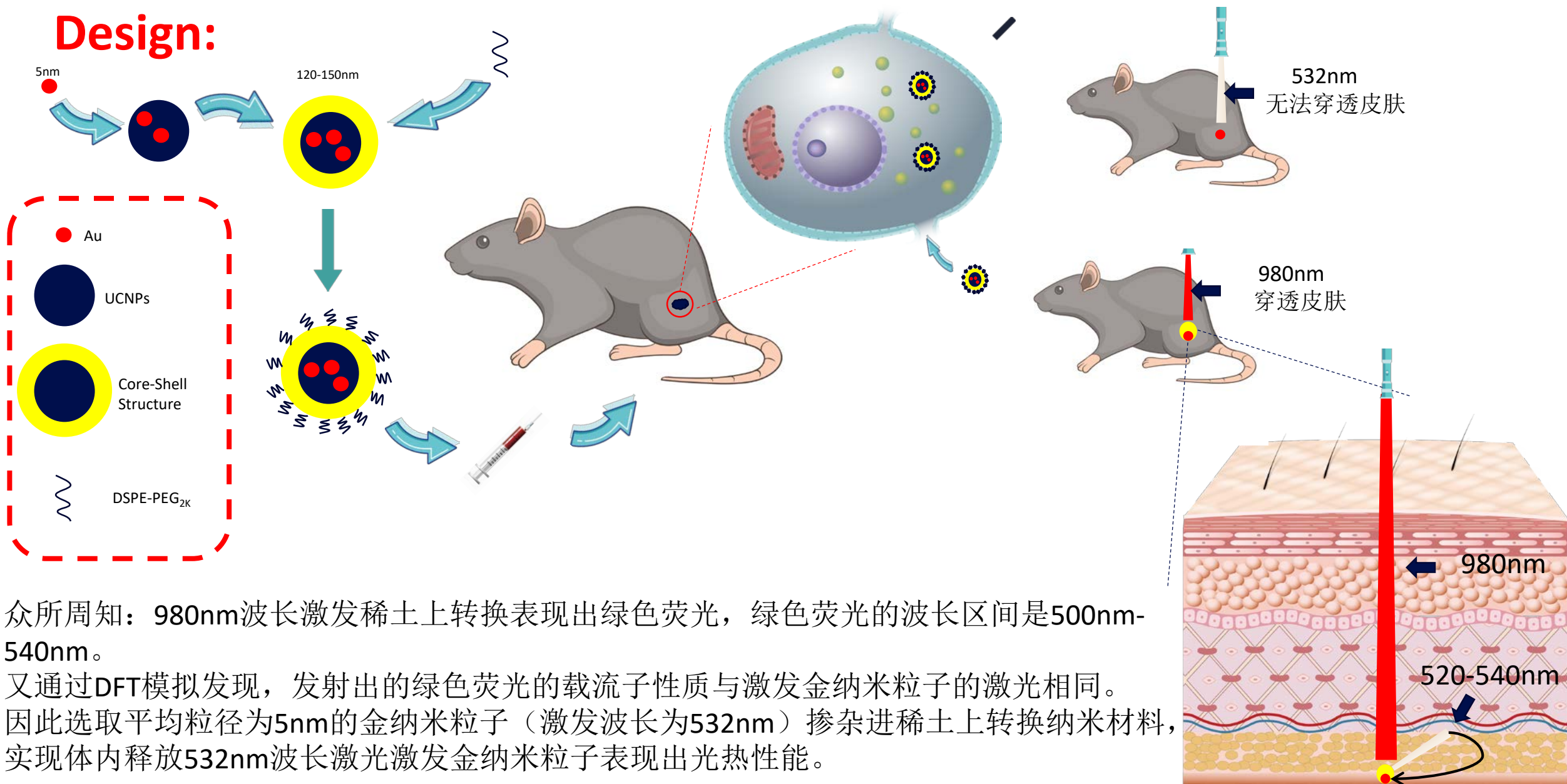
综上：目前为止，没有任何一款没有缺陷的光热治疗药剂！

03 研究背景

Background of research



Design:



众所周知：980nm波长激发稀土上转换表现出绿色荧光，绿色荧光的波长区间是500nm-540nm。

又通过DFT模拟发现，发射出的绿色荧光的载流子性质与激发金纳米粒子的激光相同。因此选取平均粒径为5nm的金纳米粒子（激发波长为532nm）掺杂进稀土上转换纳米材料，实现体内释放532nm波长激光激发金纳米粒子表现出光热性能。



常见的稀土上转换纳米材料制备方法

1. 热分解法

存在实验条件严格($\sim 300^\circ\text{C}$ 、无水、无氧、惰性气体保护)、后处理工艺复杂、成本高、一些前驱体剧毒。且通过热分解制备的纳米颗粒须表面活性剂稳定,并且只能分散在非极性溶液(例如己烷、甲苯)或弱极性溶剂(例如氯仿)中。

2. 水热/溶剂热法

经典的制备方法。反应条件易于控制,成本低,收率高,反应温度低(通常 $< 250^\circ\text{C}$),产物的尺寸、结构和形状易于控制。**也是目前最为广泛应用的方法。**

3. 离子液体基制备法

制备的纳米颗粒质量较差,如单分散性低、均匀性低、粒径分布广。

1.

稀土上转换纳米材料由于低背景和易功能化常被各行业根据实际需求赋予其相关性能。其本身具有的荧光性能、顺磁性能、X射线衰减性能常在肿瘤治疗被用于荧光成像(UCL)、核磁共振成像(MRI)和断层扫描成像(CT)来观察肿瘤,进行肿瘤的可视化,已被广泛研究。

2.

然而为了满足在生物上的应用,需要提高材料的生物相容性,便需要对其进行表面修饰。常见的合成稀土上转换纳米材料的方法并不能满足这个条件。因此须开发一种制备具有活性壳层结构的稀土纳米材料的新方法。



4

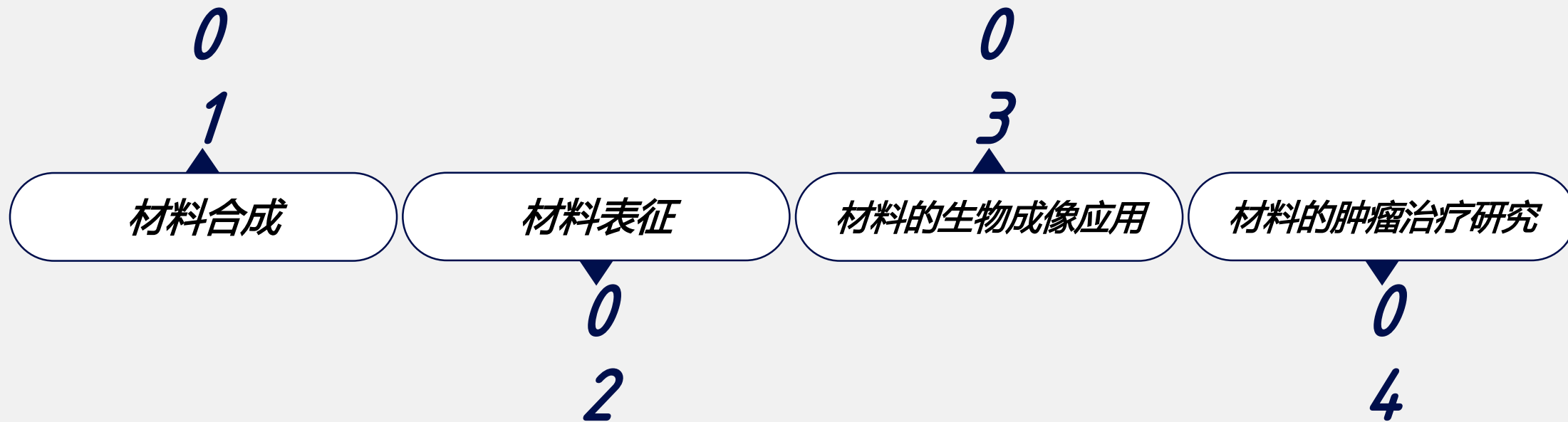
研究方法思路

Research methods and ide

04 研究方法思路

and ideas

/ Research methods





目标
诊疗一体化

设计

1

为了满足生物应用，设计易于表面修饰的活性壳层结构。

模拟

2

为了提高材料的发光强度，通过第一性原理模拟计算，并掺杂银纳米粒子。

制备

5

完善

4

进行材料的相关性能表征后，开展生物成像应用研究。

应用

3

设计开发CHSS法合成银纳米粒子掺杂的具有活性壳层结构的稀土上转换纳米材料。

优化

为了实现肿瘤的诊疗一体化，在已有基础上开始寻找治疗手段。

6

应用

利用金纳米粒子替换银纳米粒子，实现光热治疗能力。

7

同时通过对比发现金纳米粒子掺杂比银纳米粒子掺杂在多模成像能力上更强。

实现

实现目标
诊疗一体化

04 研究方法思路

and ideas

Research methods



材料合成

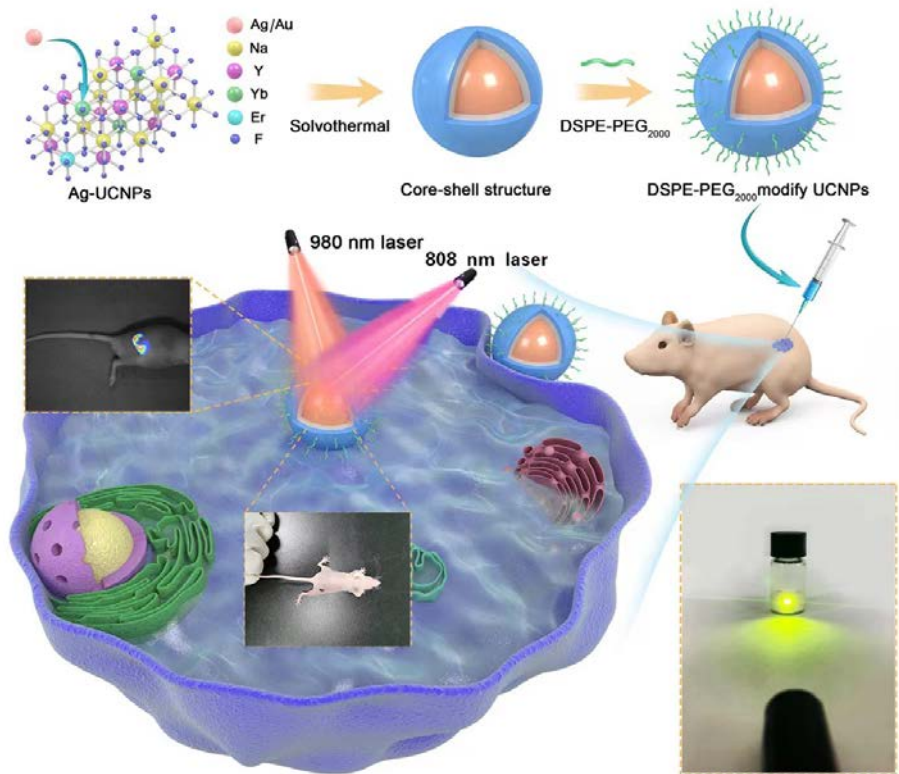
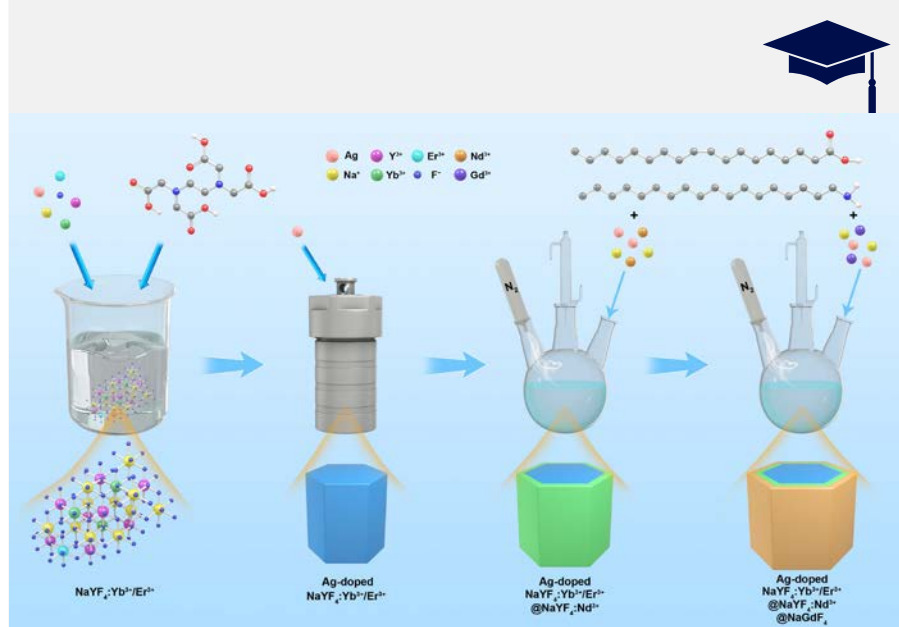
- 水热法还原硝酸银制备银纳米粒子
- 水热法还原氯金酸制备金纳米粒子
- 共沉淀-原为水热-溶剂热 (CHSS) 法制备金/银纳米粒子掺杂的具有活性壳层结构的稀土上转换纳米材料
- 配体交换法利用 DSPE-PEG_{2K} 进行材料壳层表面修饰

材料表征

- 透射电镜观察银/金纳米粒子, 稀土上转换纳米材料结构形貌
- mapping 来表征材料元素分布
- 发光强度和量子产率来证明银纳米粒子掺杂对稀土上转换纳米材料发光强度变化, 并通过 DFT 计算解释原理
- 红外光谱表征 DSPE-PEG_{2K} 成功修饰了材料的壳层表面
- 细胞毒性测试证明了材料的生物活性, 满足生物应用
- 纳米粒度及 Zeta 电位仪分析材料平均粒径
- 红外热成像仪观察绘制材料光热转换升温降温曲线, 测试材料光热转换效率
- SOSG 荧光探针及流式细胞仪观察材料释放 ROS 能力及材料释放 ROS 时对细胞的影响和细胞分布

生物应用

- 材料进行细胞荧光标记, 利用改装过的激光共聚焦显微镜观察材料进入细胞及代谢时间
- 利用 HeLa 细胞和基质胶构建动物肿瘤模型 (皮下瘤)
- 利用材料对小鼠进行荧光成像, 计算机断层扫描成像, 核磁共振成像, 光声成像
- 利用材料对小鼠肿瘤进行光热治疗、光动力治疗、光热/光动力协同治疗 (15天周期)

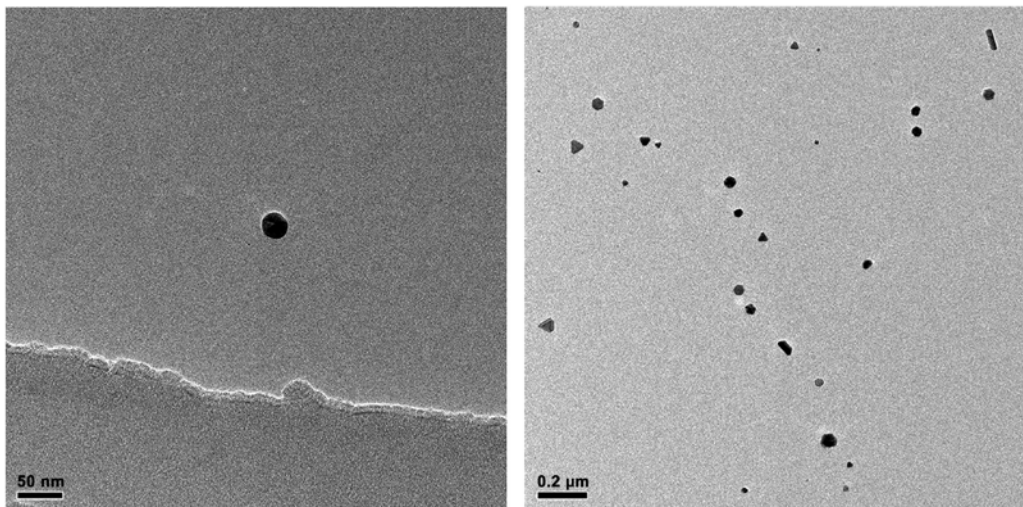




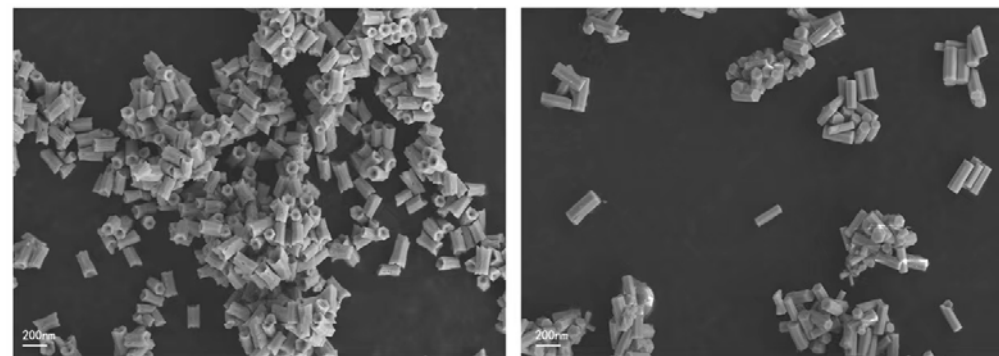
5

结果与结论

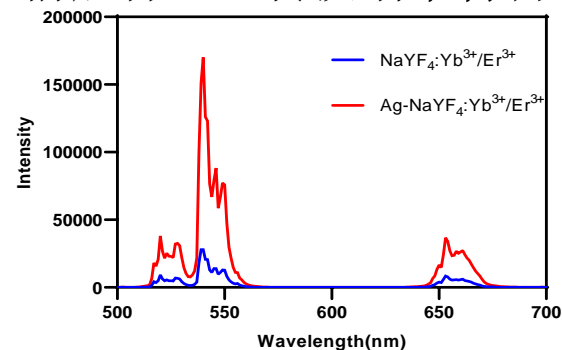
Results and Conclusions



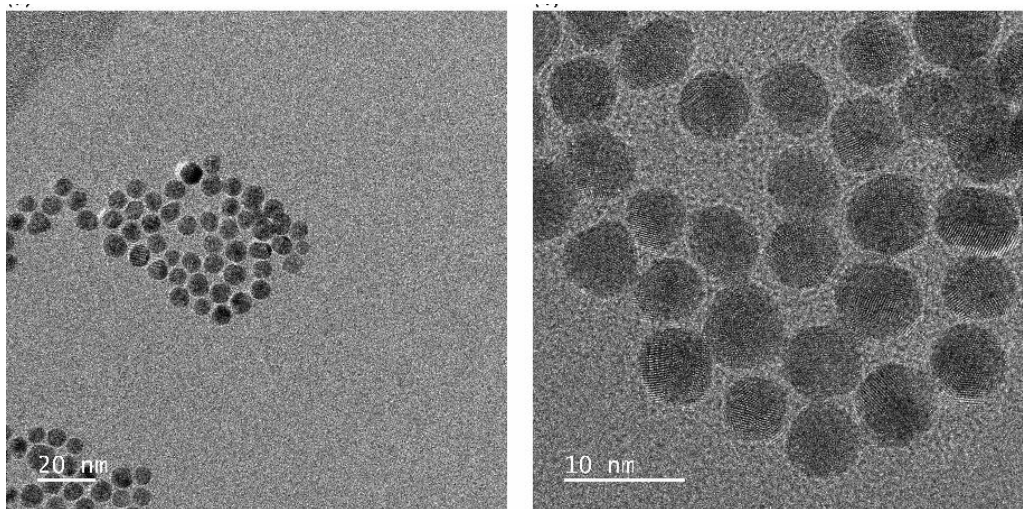
银纳米粒子TEM图



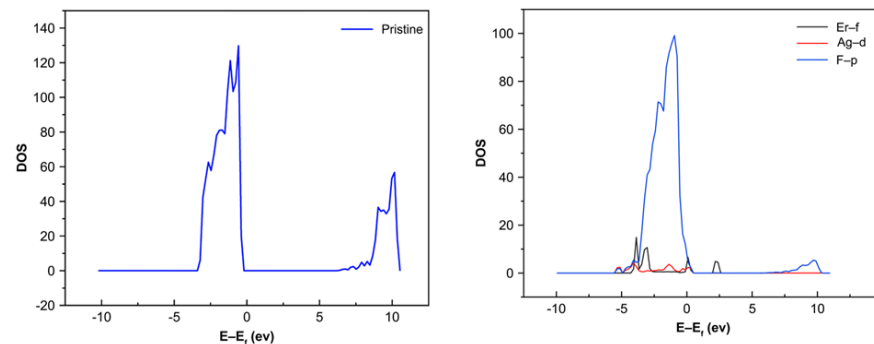
掺银前后稀土上转换纳米材料结构变化



掺银前后稀土上转换纳米材料发光强度变化



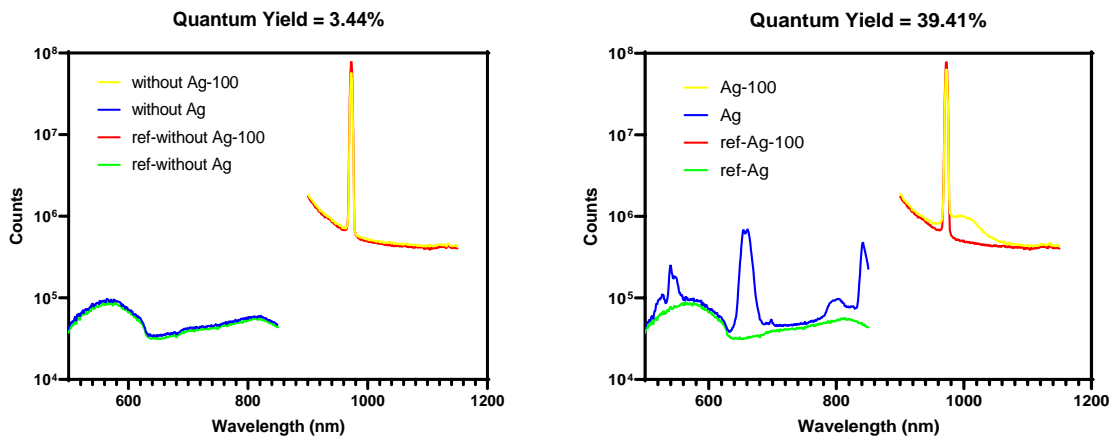
金纳米粒子TEM图



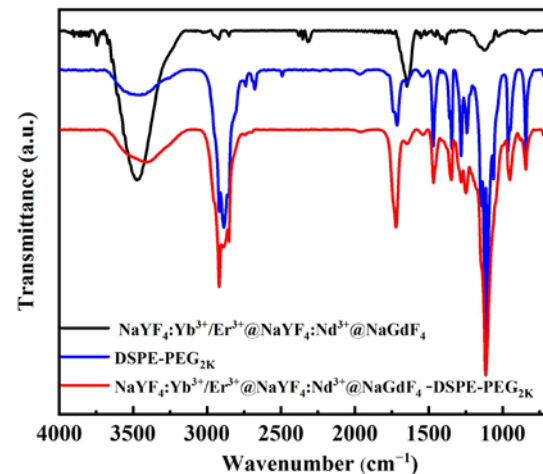
DFT计算分析掺杂银纳米粒子增强稀土上转换纳米材料发光强度机理

05 结果与结论

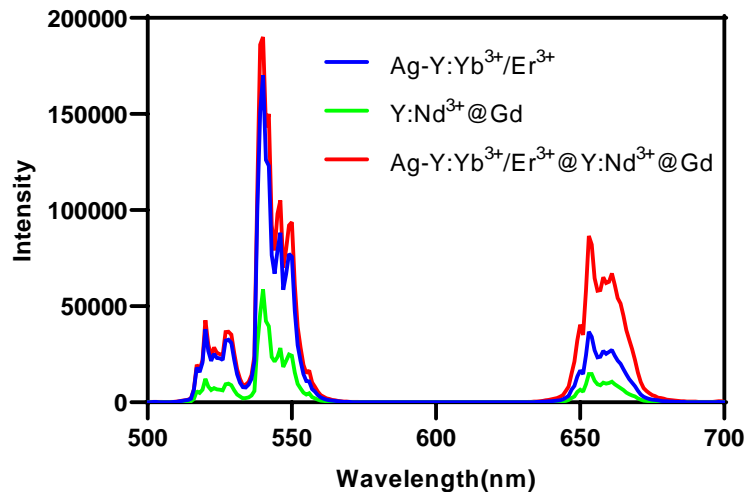
Results and Conclusions



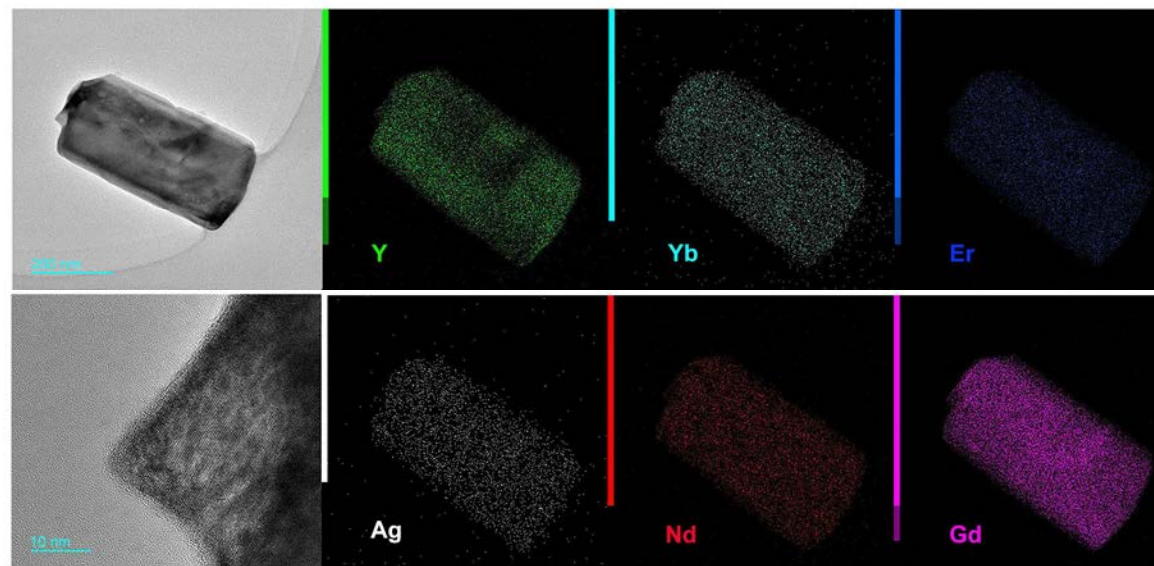
掺银前后稀土上转换纳米材料量子产率



红外光谱表征活性壳层的表面修饰



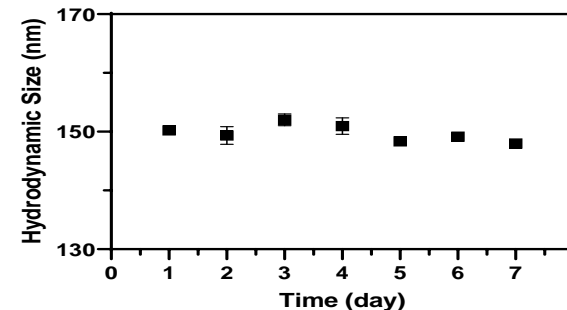
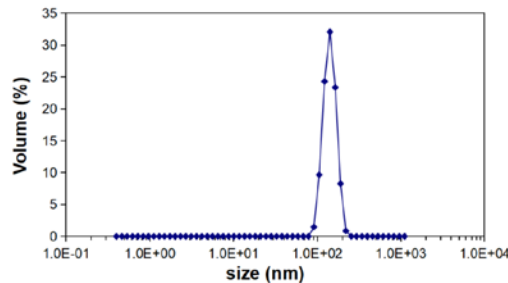
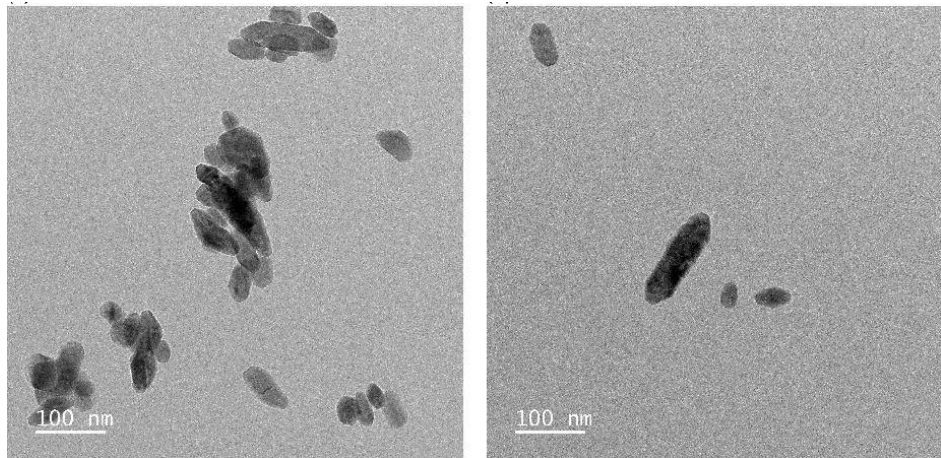
具有荧光性能的活性壳层结构的银纳米粒子掺杂的稀土上转换纳米材料的发光强度



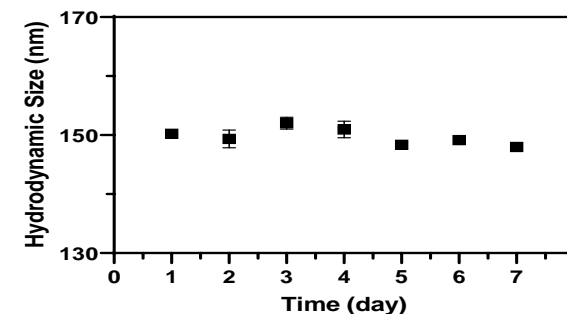
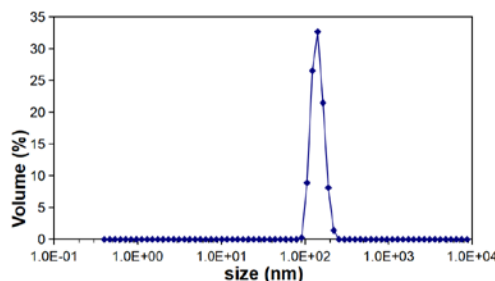
银纳米粒子掺杂的具有活性壳层结构的稀土上转换纳米材料透射电镜图和mapping图

05 结果与结论

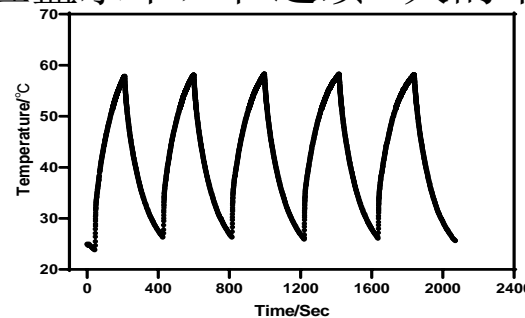
Results and Conclusions



Ag-NaYF₄:Yb³⁺/Er³⁺@NaYF₄:Nd³⁺@NaGdF₄-DSPE-PEG_{2K}的水合粒径（生理盐水中）和连续7天的不同水合粒径

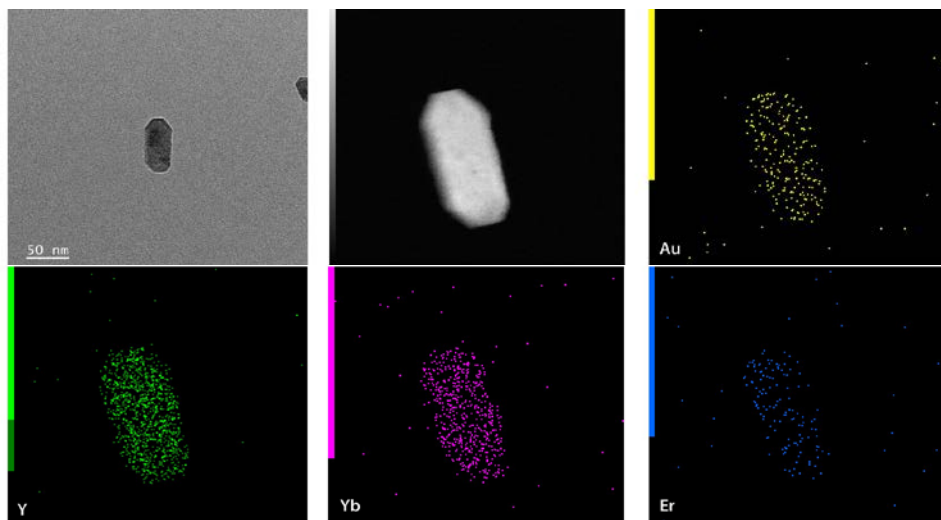


Au-NaYF₄:Yb³⁺/Er³⁺@NaYF₄:Nd³⁺@NaGdF₄-DSPE-PEG_{2K}的水合粒径（生理盐水中）和连续7天的不同水合粒径



Au-NaYF₄:Yb³⁺/Er³⁺@NaYF₄:Nd³⁺@NaGdF₄-DSPE-PEG_{2K}的升温降温曲线

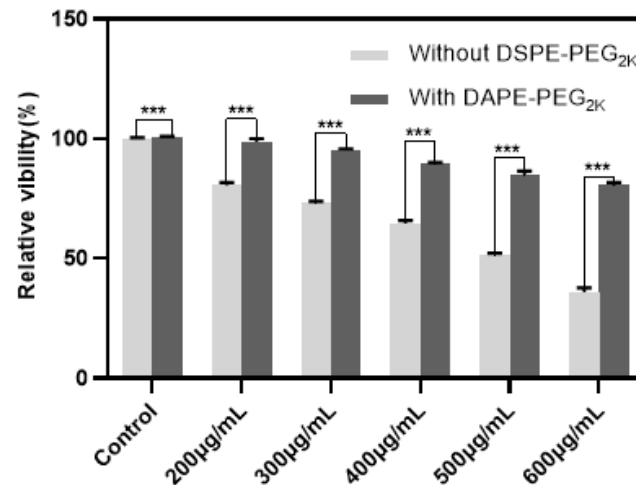
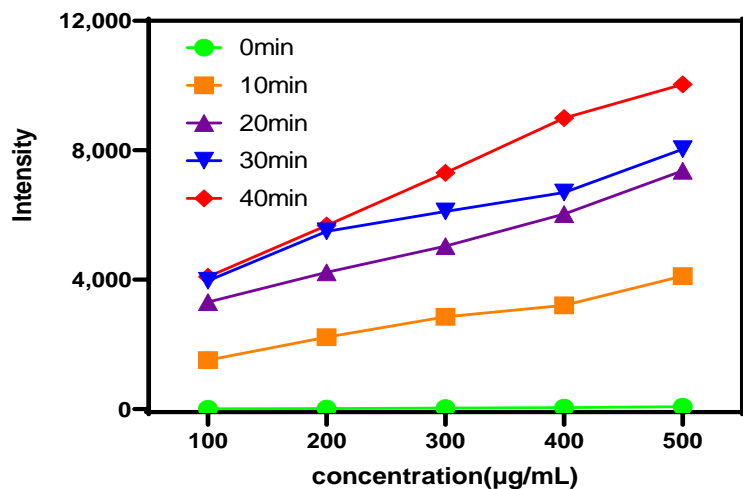
金纳米粒子掺杂的稀土上转换纳米材料透射电镜图



金纳米粒子掺杂的稀土上转换纳米材料透射电镜图、信噪比和mapping图

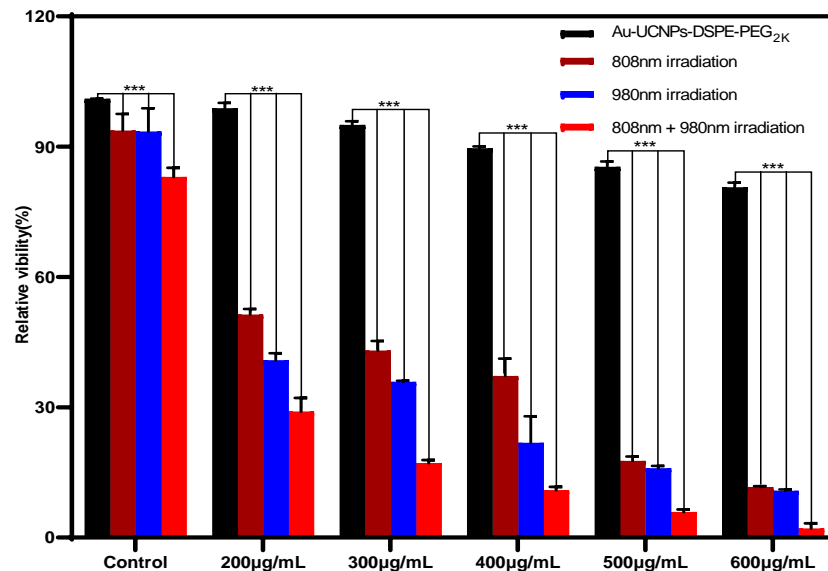
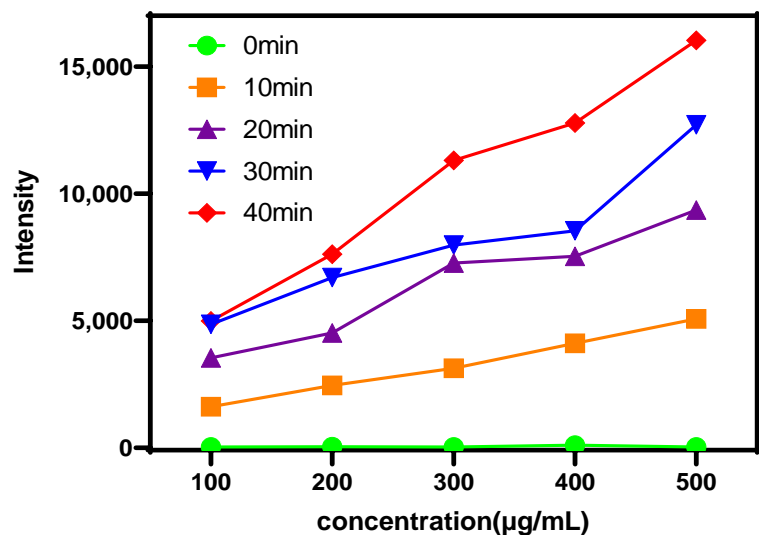
05 结果与结论

Results and Conclusions



表面修饰前后的细胞毒性比较

Ag-NaYF₄:Yb³⁺/Er³⁺@NaYF₄:Nd³⁺@NaGdF₄-DSPE-PEG_{2K} 释放 ROS 能力

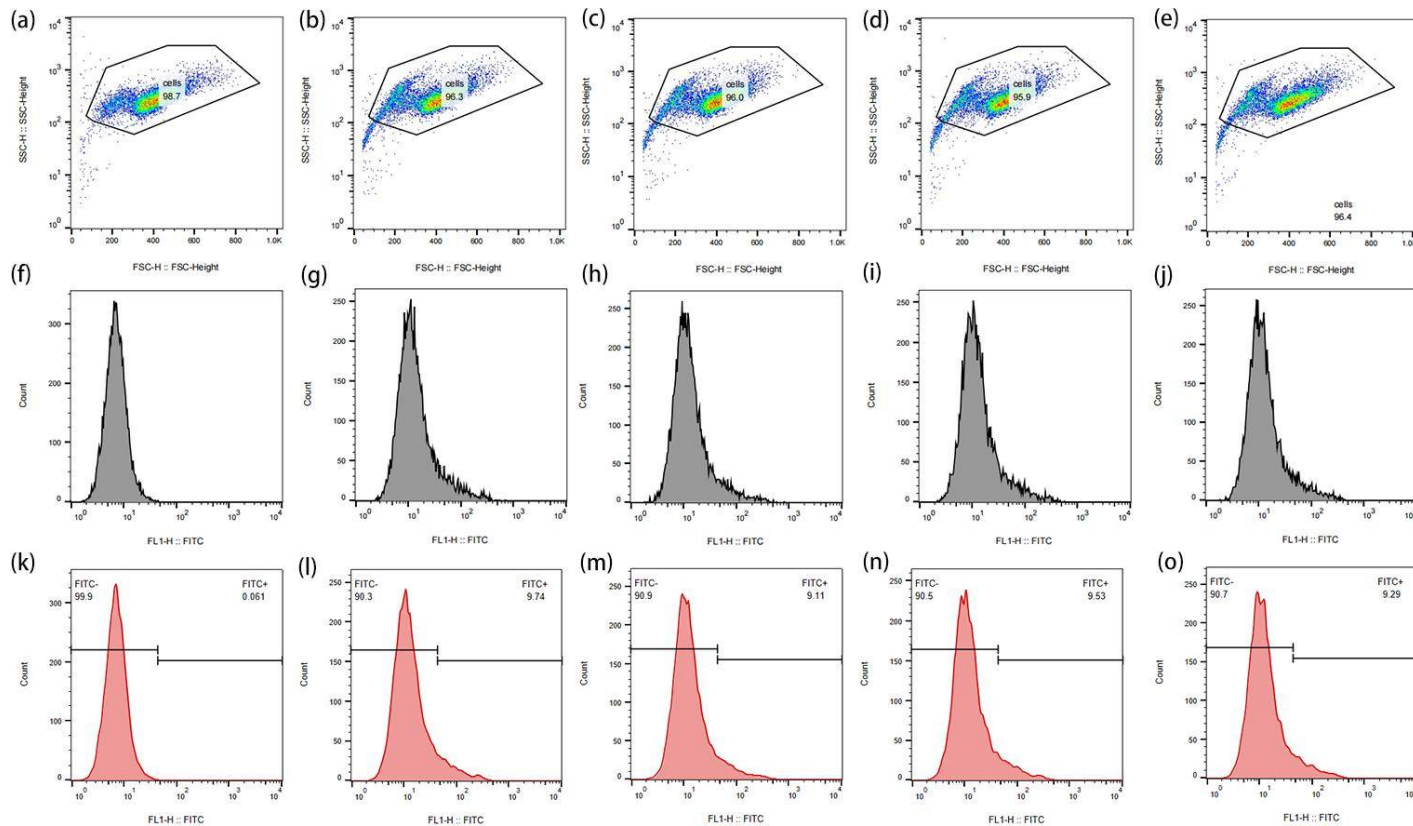


材料在不同情况下对细胞的影响

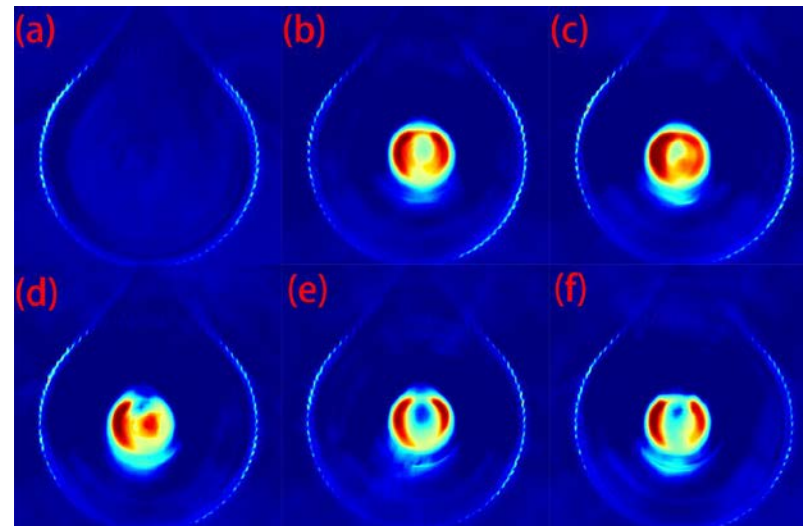
Au-NaYF₄:Yb³⁺/Er³⁺@NaYF₄:Nd³⁺@NaGdF₄-DSPE-PEG_{2K} 释放 ROS 能力

05 结果与结论

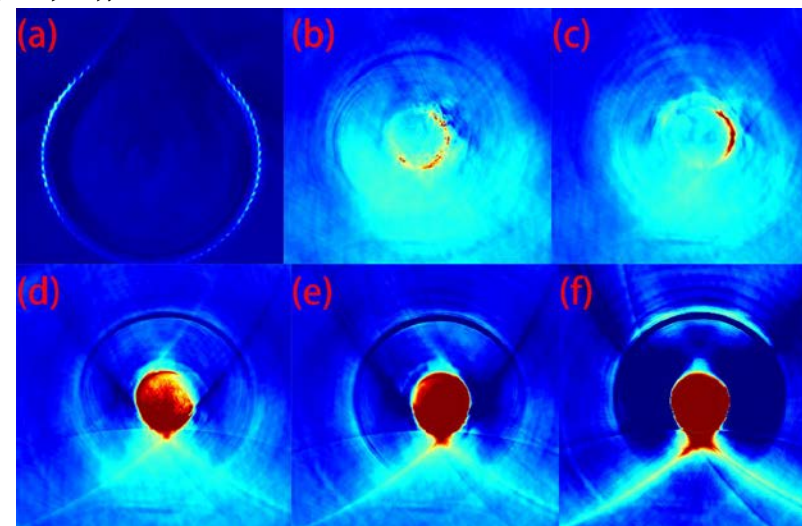
Results and Conclusions



流式细胞仪观察Au-NaYF₄:Yb³⁺/Er³⁺@NaYF₄:Nd³⁺@NaGdF₄-DSPE-PEG_{2K} 释放ROS对Hela细胞的影响及细胞分布



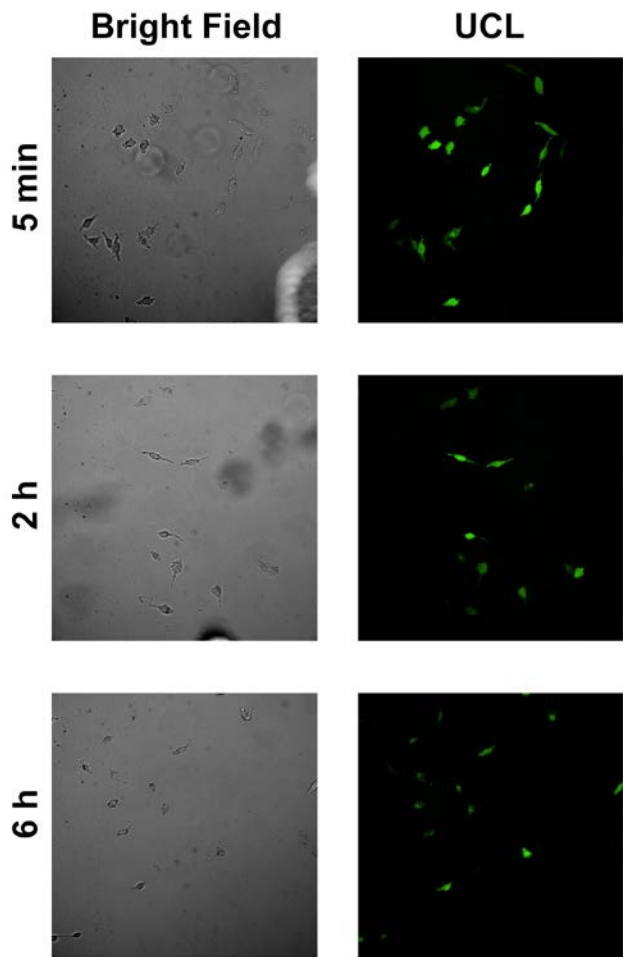
Ag-NaYF₄:Yb³⁺/Er³⁺@NaYF₄:Nd³⁺@NaGdF₄-DSPE-PEG_{2K} 的光声性能



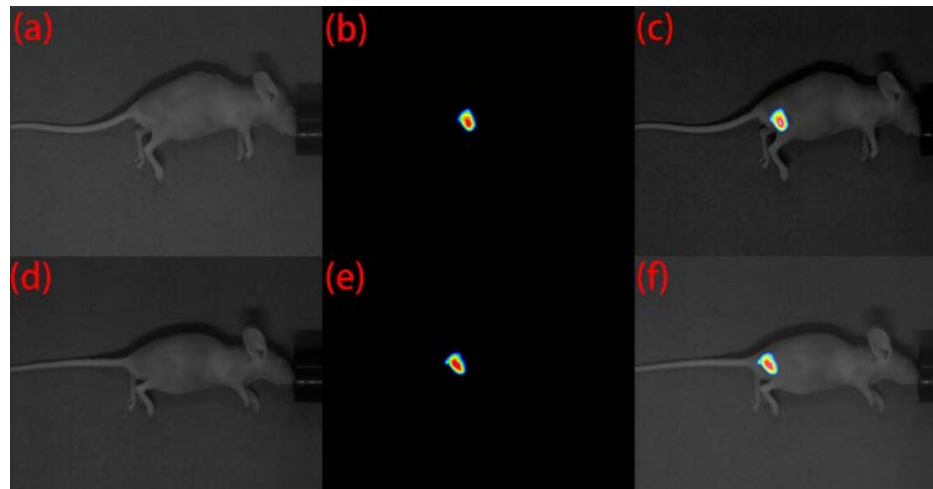
Au-NaYF₄:Yb³⁺/Er³⁺@NaYF₄:Nd³⁺@NaGdF₄-DSPE-PEG_{2K} 的光声性能

05 结果与结论

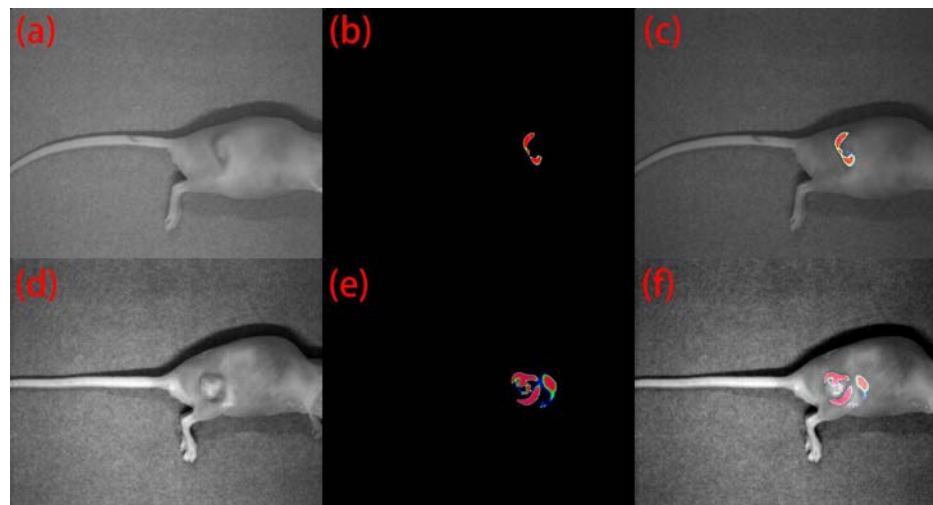
Results and Conclusions



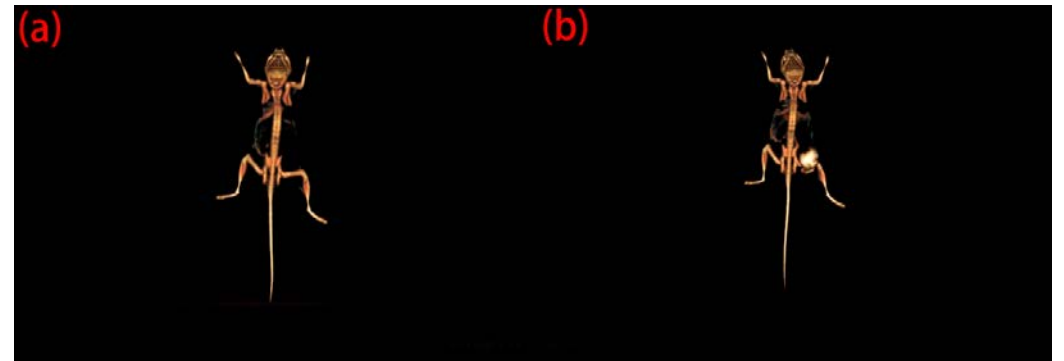
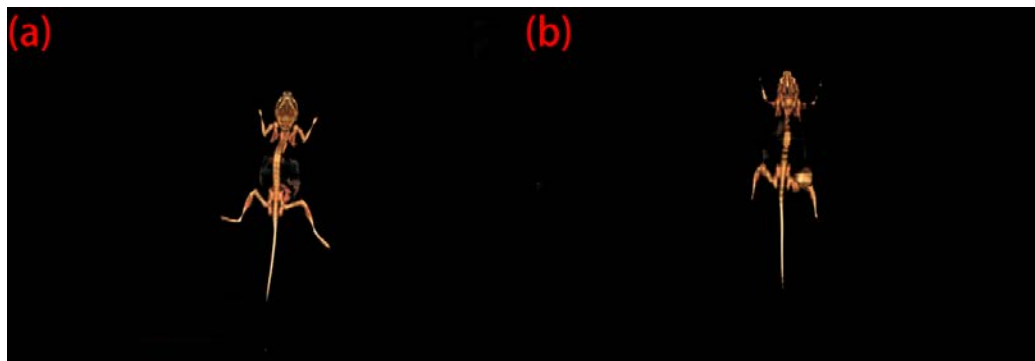
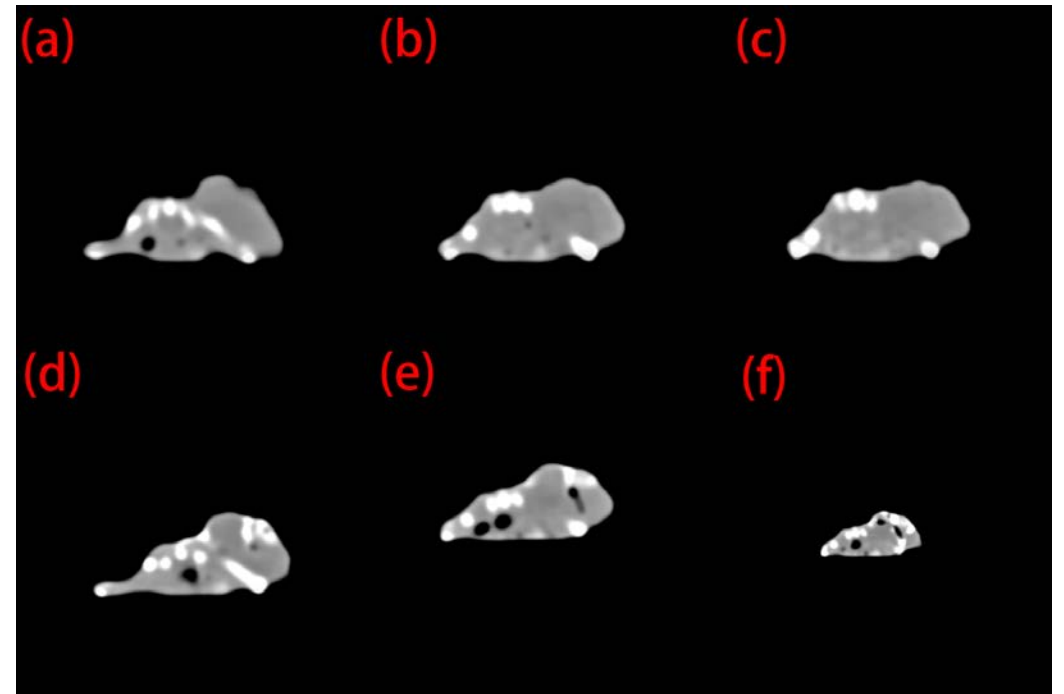
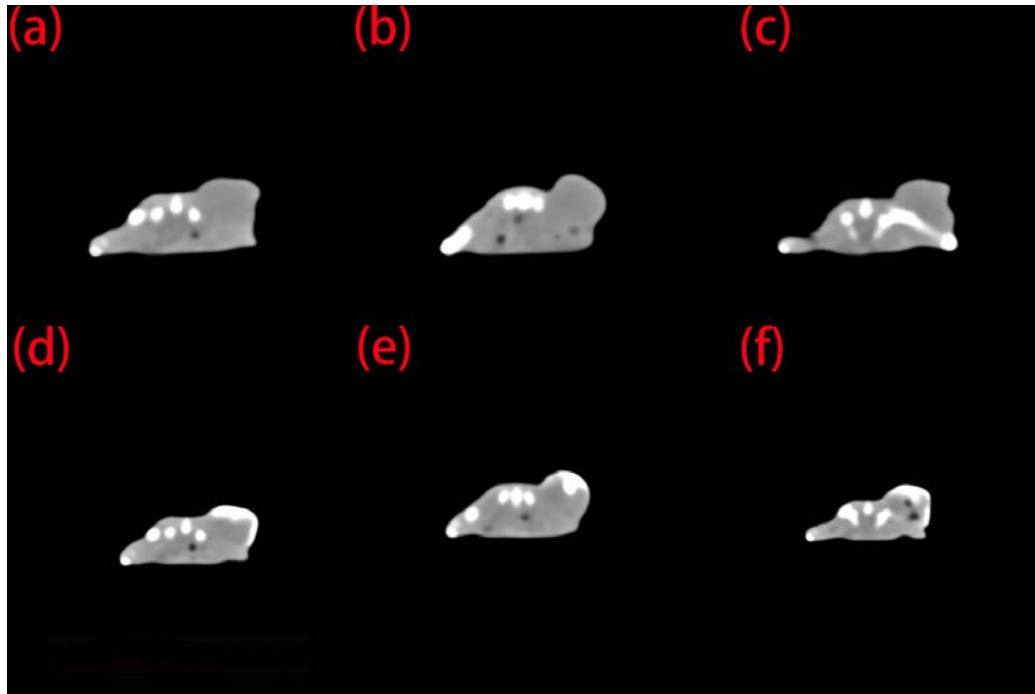
激光共聚焦下拍摄的材料进入细胞（5分钟以内）及材料开始被代谢（6小时）



Ag-NaYF₄:Yb³⁺/Er³⁺@NaYF₄:Nd³⁺@NaGdF₄-DSPE-PEG_{2K} 的荧光成像



Au-NaYF₄:Yb³⁺/Er³⁺@NaYF₄:Nd³⁺@NaGdF₄-DSPE-PEG_{2K} 的光荧光成像

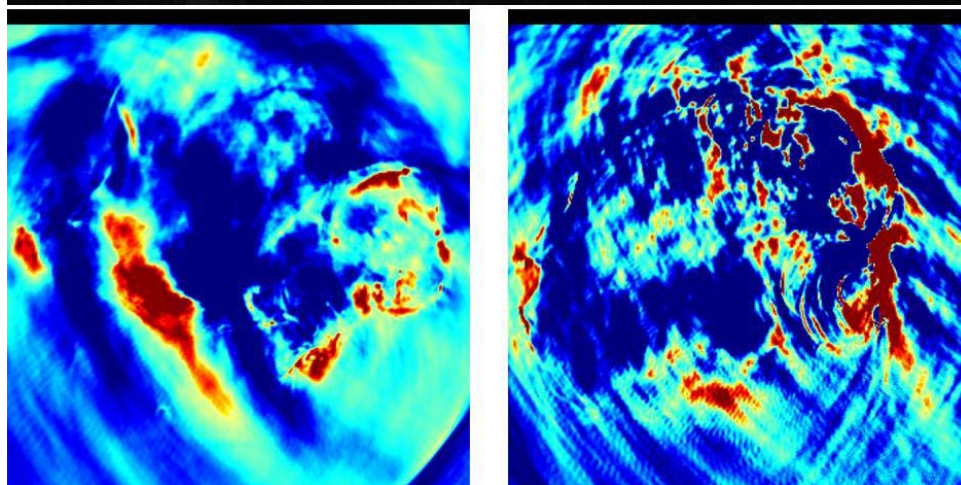
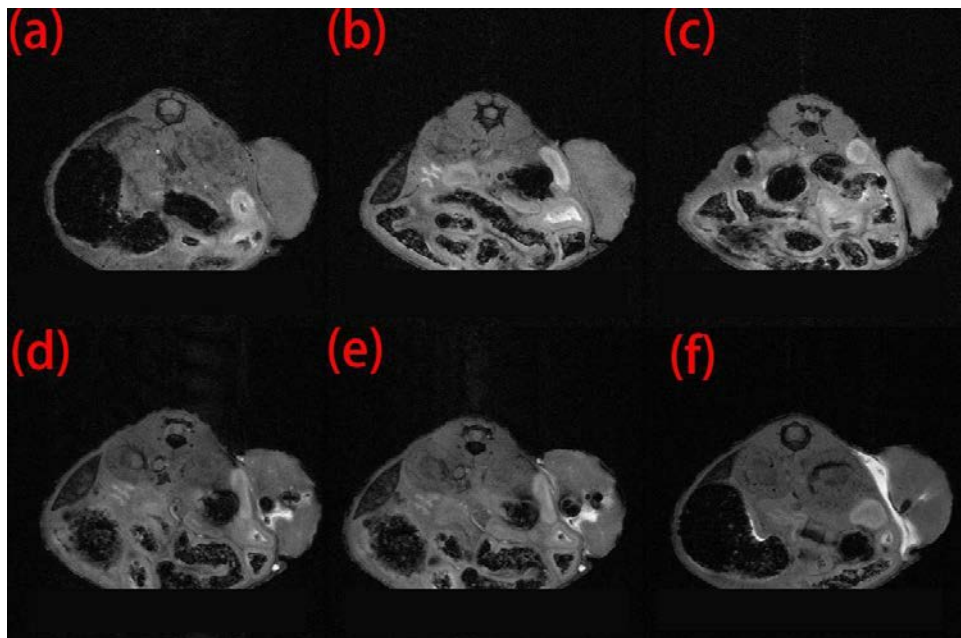


Ag-NaYF₄:Yb³⁺/Er³⁺@NaYF₄:Nd³⁺@NaGdF₄-DSPE-PEG_{2K} 的CT成像及3D模型

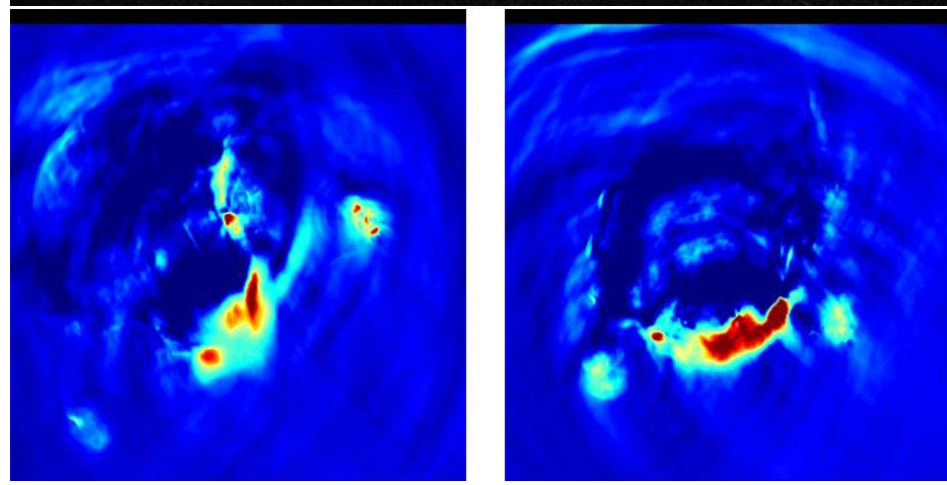
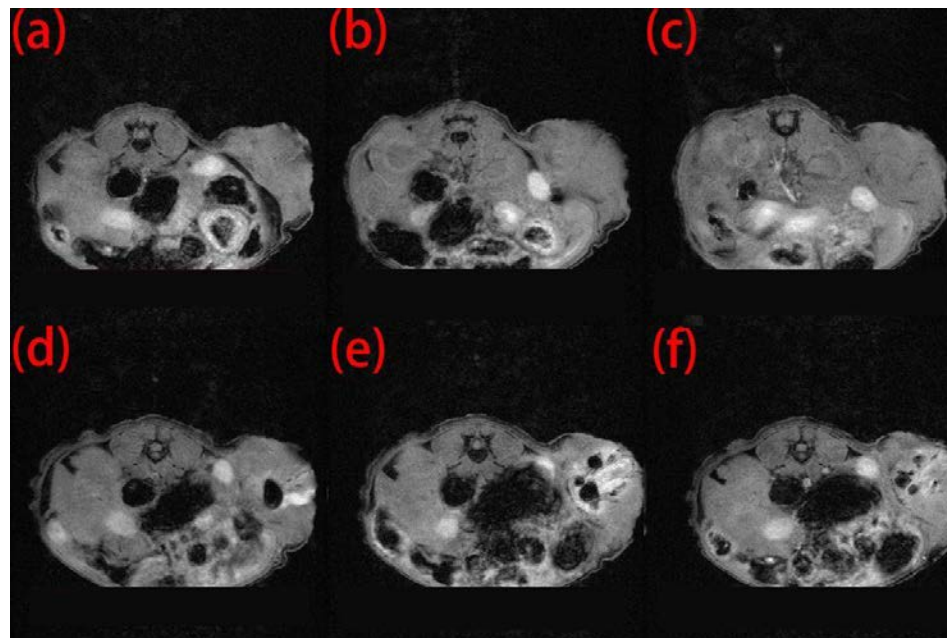
Au-NaYF₄:Yb³⁺/Er³⁺@NaYF₄:Nd³⁺@NaGdF₄-DSPE-PEG_{2K} 的CT成像及3D模型

0 5 结果与结论

Results and Conclusions



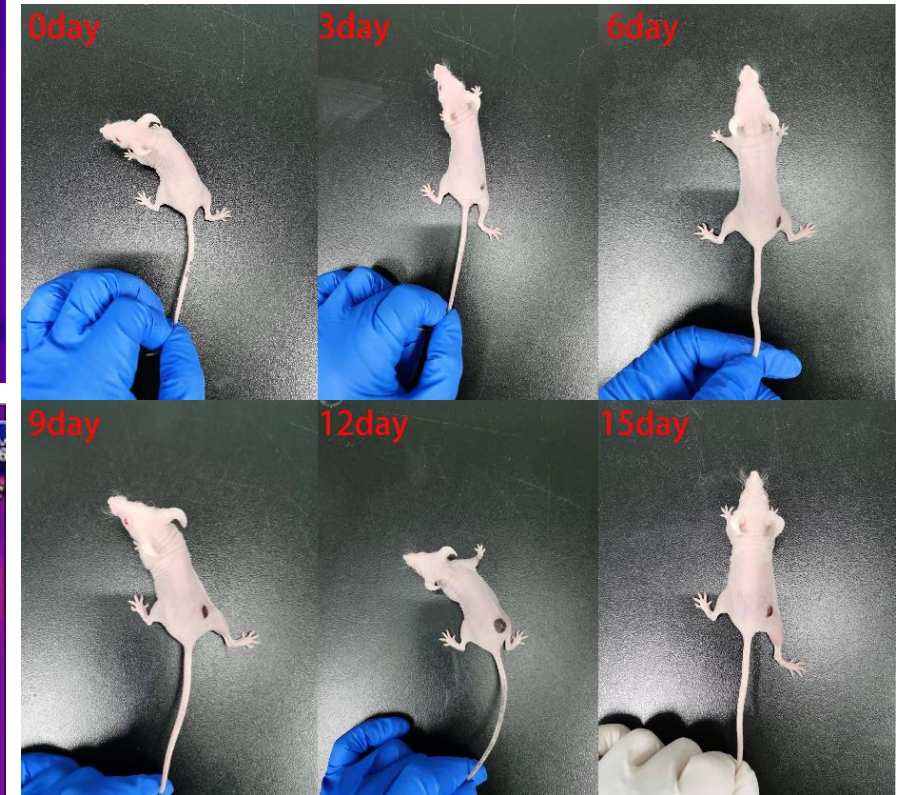
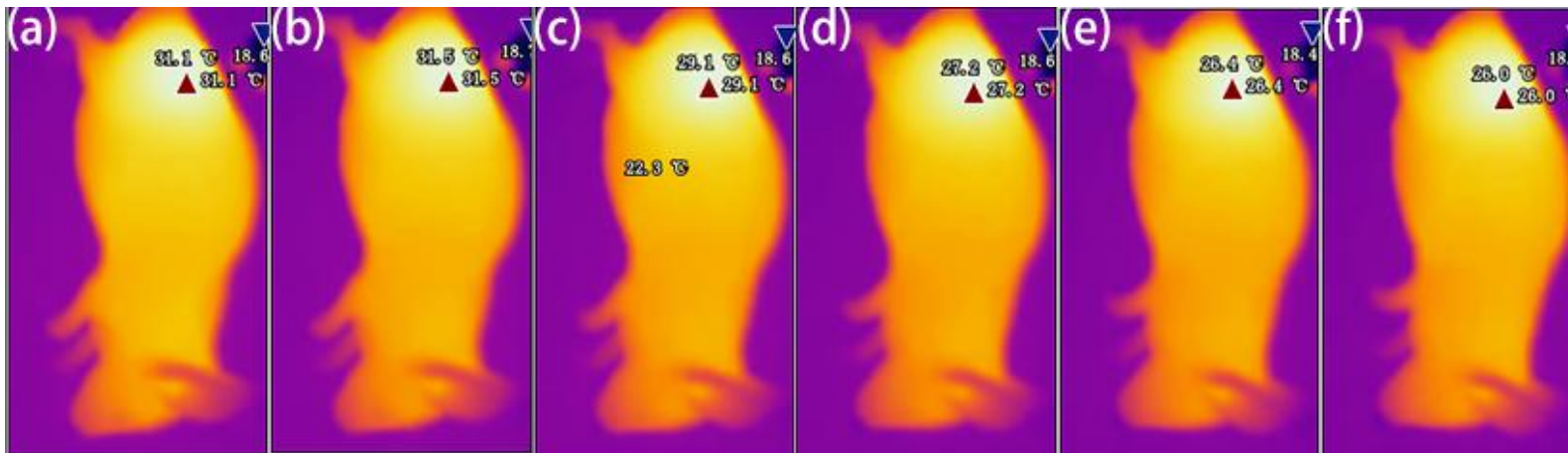
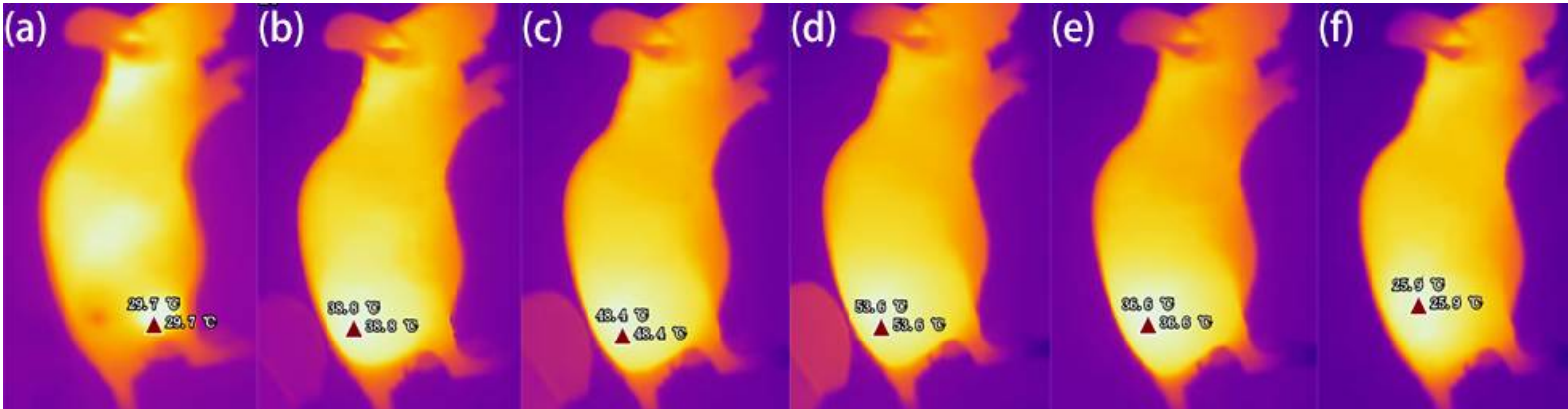
Ag-NaYF₄:Yb³⁺/Er³⁺@NaYF₄:Nd³⁺@NaGdF₄-DSPE-PEG_{2K} 的MRI成像和光声成像



Au-NaYF₄:Yb³⁺/Er³⁺@NaYF₄:Nd³⁺@NaGdF₄-DSPE-PEG_{2K} 的MRI成像和光声成像

05 结果与结论

Results and Conclusions

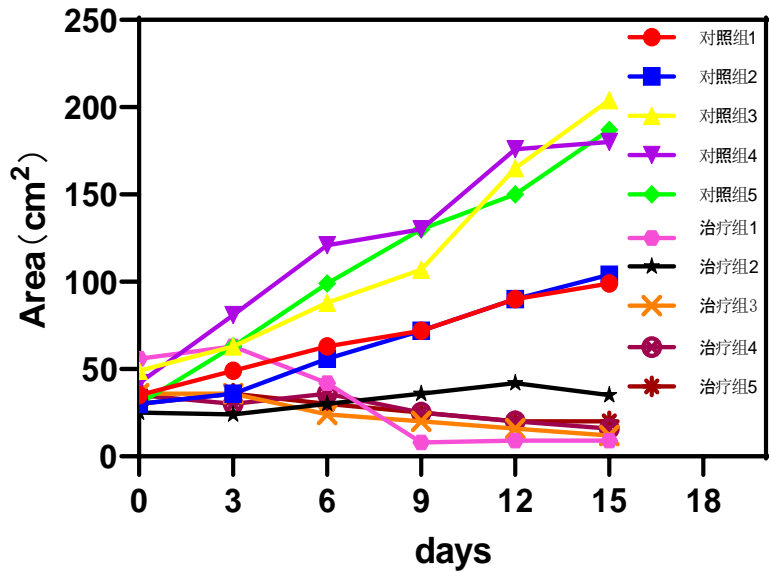


15天治疗效果（肿瘤处坏死情况）

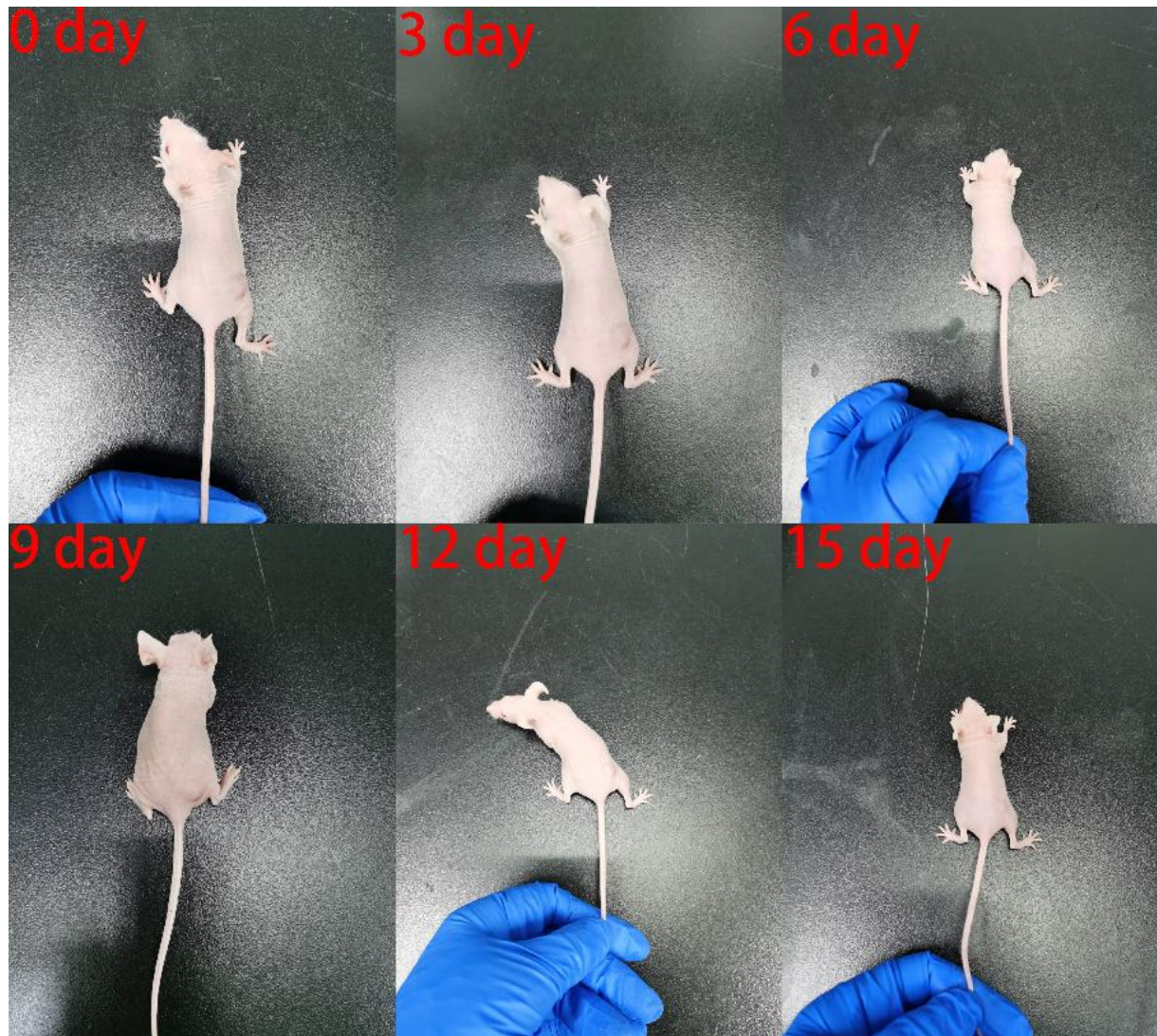
Au-NaYF₄:Yb³⁺/Er³⁺@NaYF₄:Nd³⁺@NaGdF₄-DSPE-PEG_{2K}
光热治疗肿瘤（上：治疗组；下：空白组）

0 5 结果与结论

Results and Conclusions



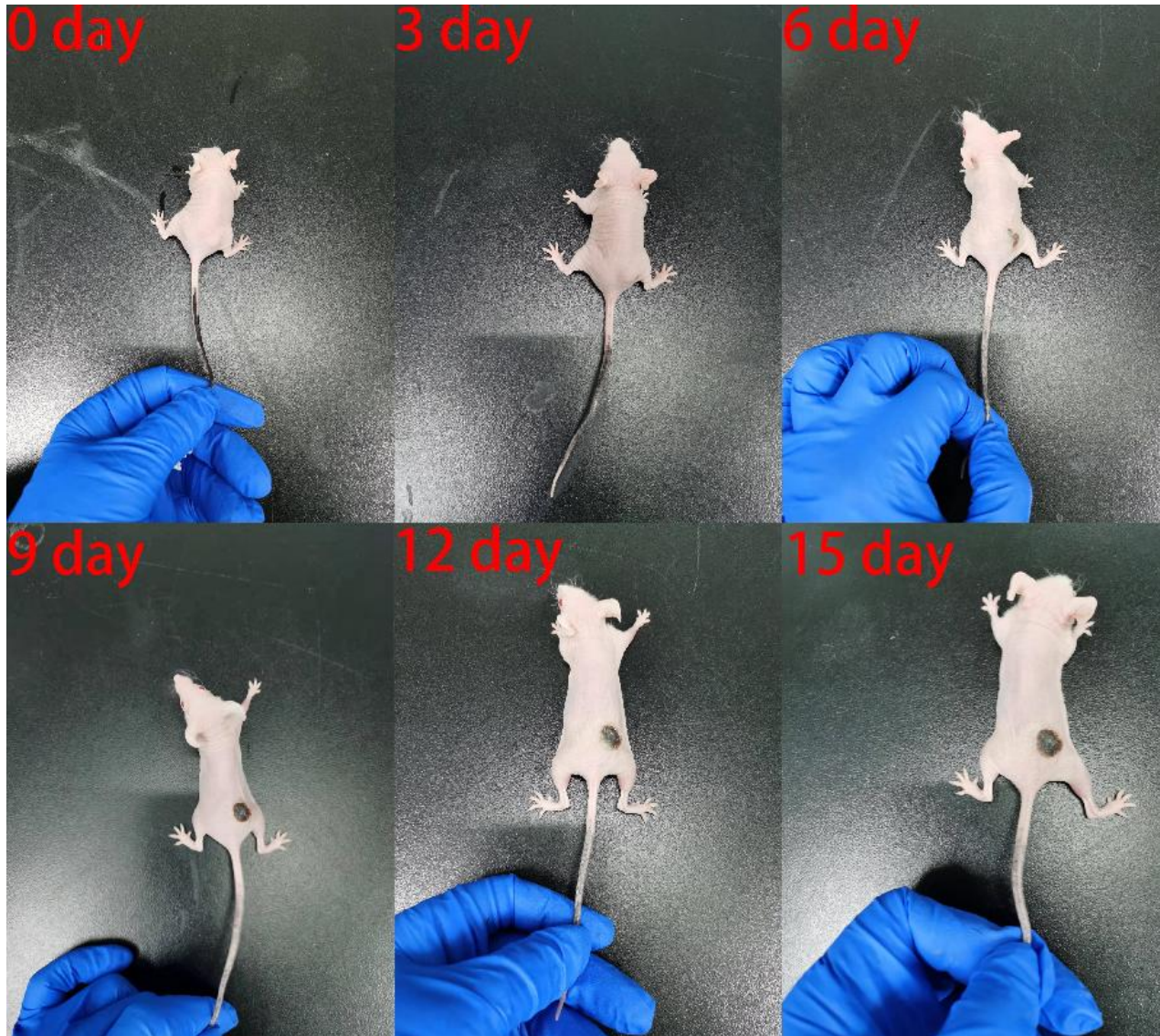
光动力治疗小鼠体重和肿瘤面积变化关系



15天治疗效果（无明显坏死）

05 结果与结论

Results and Conclusions



解剖小鼠取出肿瘤观察（第一行空白组、第二行第三行时两组治疗组重复）

光热/光动力协同治疗小鼠15天治疗效果



- (1) 贵金属掺杂的稀土上转换纳米材料因为金纳米粒子的掺杂，被赋予了良好的光热性能。
- (2) 银纳米粒子或金纳米粒子的掺杂能够提高上转换纳米材料的发光性能。
- (3) 多模态成像联用实现了肿瘤可视化，能够全面地观察肿瘤，而单一模式的成像不足以全面观察肿瘤。
- (4) $\text{Au-NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}@\text{NaYF}_4:\text{Nd}^{3+}@\text{NaGdF}_4\text{-DSPE-PEG}_{2\text{K}}$ 的光热稳定性能能够顺利进行PTT治疗肿瘤，980nm波长的近红外光激发弥补了目前组织穿透深度的缺陷。
- (5) $\text{Au-NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}@\text{NaYF}_4:\text{Nd}^{3+}@\text{NaGdF}_4\text{-DSPE-PEG}_{2\text{K}}$ 在808nm波长近红外光下释放大量ROS满足PDT治疗肿瘤的需要。
- (6) $\text{Au-NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}@\text{NaYF}_4:\text{Nd}^{3+}@\text{NaGdF}_4\text{-DSPE-PEG}_{2\text{K}}$ 进行PTT/PDT协同治疗效果优于任意单一模式的治疗效果。



6

创新性

Innovation



- (1) 开创了制备活性壳层纳米材料的新方法——CHSS法，发展了材料的制备理论
- (2) 完善了银纳米粒子掺杂稀土上转换纳米材料的发光理论
- (3) 利用银纳米粒子掺杂，实现了稀土纳米材料的发光强度提高13倍。
- (4) 首次提出“二次激发”理论，开创了长波长激发纳米材料释放短波长再次激发纳米材料表现出光热性能，解决了短波长激发纳米材料在组织穿透深度上的不足。
- (5) 合成一种具有光热性能的金纳米粒子掺杂的稀土上转换纳米材料，并且可以促进细胞内 H_2O_2 分解释放单线态活性氧ROS，提供光动力性能。
- (6) 金纳米粒子掺杂的稀土上转换纳米材料能够在不同波长的近红外光照射下表现出不同性能，实现人工决定药物释放。
- (7) 合成的金纳米粒子掺杂稀土上转换纳米材料能够实现多模成像与光热/光动力协同治疗肿瘤相结合。

恳请批评指正



北京化工大学