

功能化 Fe_3O_4 磁性纳米微粒在生物医学领域的应用

马捷, 王倩(解放军空军军医大学西京医院骨科, 陕西省西安市 710032)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.1598

ORCID: 0000-0002-7868-1745(马捷)

文章快速阅读:

<p>Fe_3O_4 磁性纳米微粒的功能化与应用</p> <p>Fe_3O_4 磁性纳米微粒的功能化:</p>				
<p>聚合物分子包覆: 聚乙二醇、聚乙烯 亚胺、壳聚糖、葡 聚糖、淀粉。</p>	<p>有机小分子改性: 有机小分子通过羧酸根、磷酸根 等与这些未饱和配位的铁原子结 合而嫁接于Fe_3O_4纳米微粒表面。</p>	<p>无机材料包覆: Fe_3O_4 磁性纳米微粒 与无机材料组成的壳- 核(shell-core)结构。</p>		
<p>功能化 Fe_3O_4 磁性纳米微粒生物医学领域的应用:</p>				
靶向药物治疗	核磁共振对比剂	肿瘤磁热疗	基因治疗	磁性生物分离

马捷, 女, 1981 年生, 陕西省西安市人, 汉族, 主管护师, 主要从事护理管理研究。

通讯作者: 王倩, 副主任护师, 解放军空军军医大学西京医院骨科, 陕西省西安市 710032

文献标识码:A

稿件接受: 2018-11-26



文题释义:

纳米微粒的超顺磁性: 是指粒子粒径小于 30 nm 时通常表现出来的特性, 即当有外部磁场时, 纳米微粒能够迅速发生磁化而具有磁性特性, 在撤去外部磁场后, 纳米微粒立即消磁且无磁性残留。

基因治疗: 基因治疗过程中基因载体的选择非常重要, Fe_3O_4 磁性纳米微粒作为基因载体能够通过电荷吸附的方式与基因质粒结合, 不仅基因的负荷容量大, 同时还能够保护基因免受核酸酶的破坏降解; 另外, 还能够很大程度上确保基因的的稳定表达。因此, Fe_3O_4 磁性纳米微粒是很好的基因载体。

摘要

背景: Fe_3O_4 磁性纳米微粒因其特有的超顺磁性、生物相容性、靶向性及低的生物毒性特性, 逐渐成为各领域的研究热点。

目的: 综述功能化 Fe_3O_4 磁性纳米微粒的技术创新及其在生物医学领域的应用拓展。

方法: 作者通过检索 2001 年 1 月至 2018 年 10 月中国期刊全文数据库和 PubMed 数据库发表的文献, 选择 Fe_3O_4 磁性纳米材料表面改性技术方法及其在生物医学领域应用进展方面的文献, 检索关键词为“ Fe_3O_4 磁性纳米微粒、表面改性、生物医学; magnetic Fe_3O_4 nanoparticles、surface modification、biomedicine”。

结果与结论: Fe_3O_4 磁性纳米微粒容易发生氧化反应而聚集, 表面缺乏偶联基团限制了微粒的功能化。因此, 要实现 Fe_3O_4 磁性纳米微粒的进一步应用, 需要通过物理、化学的方法对 Fe_3O_4 磁性纳米微粒表面进行修饰、处理和加工, 聚合物分子、有机小分子及无机材料均可作为 Fe_3O_4 磁性纳米微粒的表面改性材料。目前 Fe_3O_4 磁性纳米微粒在生物医学相继被应用于一些新的领域, 如磁共振成像、靶向药物及基因载体、免疫检测、生物分离及固化酶等。

关键词:

磁性纳米微粒; Fe_3O_4 ; 表面改性; 靶向治疗; 生物医药; 生物材料

主题词:

纳米粒; 分子靶向治疗; 组织工程

中图分类号: R459.9; R318.08

Applications of functional Fe_3O_4 magnetic nanoparticles in biomedical field

Ma Jie, Wang Qian (Department of Orthopedics, Xijing Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China)

Abstract

BACKGROUND: Fe_3O_4 magnetic nanoparticles gradually become a hot research point in related research fields due to their unique superparamagnetic property, biocompatibility, specific targeting and low cytotoxicity.

OBJECTIVE: To review the development of Fe_3O_4 magnetic nanoparticles in recent years as well as their applications in the biomedical field.

METHODS: The first author retrieved the PubMed and CNKI databases for relevant articles published from January 2001 to October 2018 using the keywords of “magnetic Fe_3O_4 nanoparticles”, “surface modification”, “biomedicine” in English and Chinese, respectively.

RESULTS AND CONCLUSION: Fe_3O_4 magnetic nanoparticles are prone to oxidation and aggregation, and the lack of coupling groups on the surface limits the functionalization of the nanoparticles. Therefore, surface modification and processing of Fe_3O_4 magnetic nanoparticles by physical and chemical methods are warranted to

Ma Jie, Nurse in charge, Department of Orthopedics, Xijing Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China

Corresponding author: Wang Qian, Associate chief nurse, Department of Orthopedics, Xijing Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China

achieve their further applications. Polymer molecules, organic small molecules and inorganic materials can be used for surface modification of Fe₃O₄ magnetic nanoparticles. At present, Fe₃O₄ magnetic nanoparticles have been applied in some new biomedical fields, such as magnetic resonance imaging, targeted drugs and gene carriers, immunoassays, biological separation and solidification enzymes.

Subject headings: Nanoparticles; Molecular Targeted Therapy; Tissue Engineering

0 引言 Introduction

材料科学及纳米技术的快速发展与不断成熟,推动了纳米材料的应用领域不断拓广。纳米材料在工业领域、生物医学、环境科学等领域均发挥着举足轻重的作用^[1-3]。纳米材料,特别是磁性纳米材料在生物医学领域的应用,极大地吸引了广大科学家的研究兴趣。纳米微粒的超顺磁性是指粒子粒径小于30 nm时通常表现出来的特性,即当有外部磁场时,纳米微粒能够迅速发生磁化而具有磁性特性,在撤去外部磁场后,纳米微粒立即消磁且无磁性残留^[4]。

磁性纳米微粒使用于生物医学领域需要满足一些特殊要求,包括:良好的生物相容性;较强的磁场响应性;常温时即表现出超顺磁性,以免粒子之间的聚集。利用这些优点,Fe₃O₄磁性纳米微粒在生物医学相继被应用于一些新的领域,如磁共振成像^[5]、靶向药物及基因载体^[6-7]、免疫检测^[8]、生物分离及固化酶等^[9-10]。

然而,由于磁性纳米微粒较大的比表面积而易发生团聚;另外,Fe₃O₄磁性纳米微粒表面化学活性强,容易发生氧化还原反应,降低了材料磁性。因此,需对Fe₃O₄磁性纳米微粒表面进行功能化处理,在提高微粒稳定性的同时提供偶联基团,进一步扩大其在生物医学的应用领域^[3, 11]。文章综述了近年来Fe₃O₄磁性纳米微粒的表面功能化策略及其在生物医学领域的应用,重点对其在生物医学领域的应用及进展进行分析,以便帮助相关研究者了解该研究领域的较新进展。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料检索 作者通过检索中国期刊全文数据库和PubMed数据库2001年1月至2018年10月发表的文章,选择Fe₃O₄磁性纳米材料表面改性的技术方法及在生物医学领域应用进展的相关文献;检索关键词为“Fe₃O₄磁性纳米微粒、表面改性、生物医学; magnetic Fe₃O₄ nanoparticles、surface modification、biomedicine”。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: 有关Fe₃O₄磁性纳米微粒结构特性及表面修饰的相关文献; Fe₃O₄磁性纳米微粒功能化技术方法的相关文献; 功能化Fe₃O₄磁性纳米微粒在生物医学领域应用的相关文献; 相同领域内论点可靠、论据充分的文献。

排除标准: 重复性研究且与研究目的无相关性的文献; 论点、论据不可靠的文献; 资料无法提取的部分文献。

1.3 文献质量评价 根据检索词,计算机共检索到188篇相关文献,阅读标题和摘要,按照纳入及排除标准筛

选后,最后共纳入62篇文献进行分析和整理,检索流程见图1。

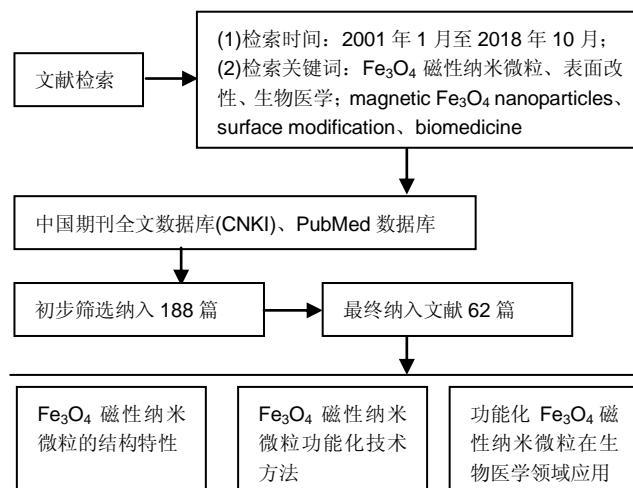


图1 文件检索流程

2 结果 Results

2.1 Fe₃O₄磁性纳米微粒的表面功能化 Fe₃O₄磁性纳米微粒的制备方法很多,主要包括沉淀法、溶胶-凝胶法、微乳液法、热分解法、水热法等。所制备的Fe₃O₄磁性纳米微粒容易发生氧化反应而聚集,表面缺乏偶联基团,限制了微粒的功能化,而且无法实现生物医学领域应用所要求的纳米材料高水溶性和高生物相容性。因此,要实现Fe₃O₄磁性纳米微粒的进一步应用,表面改性进行功能化处理非常重要。通过物理、化学的方法对Fe₃O₄磁性纳米微粒表面进行修饰、处理和加工,使纳米微粒的粒子结构、形貌、表面电荷状态、疏水性和应力性能等物理化学性质发生改变,使其更加稳定,减少互相聚集成团,避免粒子发生氧化反应,同时表面增加了活性功能基团,可携带药物及靶向配体,增强其生物相容性,减少内皮网状系统的吞噬及去除,增强其内吞效率。通常通过纳米微粒表面与改性材料之间进行化学吸附或化学反应的方法改变纳米微粒表面结构及性能,包括偶联剂法、酯化反应法、表面接枝靶向配体反应法等,聚合物分子、有机小分子及无机材料均可作为Fe₃O₄磁性纳米微粒的表面改性材料。

2.1.1 聚合物包覆Fe₃O₄磁性纳米微粒 聚合物包覆Fe₃O₄磁性纳米微粒对Fe₃O₄纳米微粒磁性的影响很小,同时聚合物制备时简单、可控性强。因此,聚合物是磁性纳米微粒表面改性材料的最重要组成部分^[12-13]。聚合物可通过共价键、静电、配位等作用力结合到磁性纳米微粒表面,进而得到聚合物包覆的磁性纳米微粒;但此种方法也会随着反应的进行,显著增加空间位阻作用,

已结合的聚合物不断遮蔽活性位点, 致使接枝反应难以继续进行。聚合物的分子链越长反应结合率越低。另外, 还可通过在磁性纳米微粒表面引入双键, 在交联剂作用下与聚合物单体发生聚合反应, 得到聚合物包覆的纳米粒子, 因此避免了聚合物链遮蔽纳米粒子表面活性位点的不足。聚乙二醇、聚乙烯亚胺、壳聚糖、葡聚糖、淀粉等均是常用的磁性纳米微粒聚合物改性材料。在具体的实际应用中, 可根据需求设计选取含有特定功能基团的聚合物而包覆及功能化 Fe_3O_4 磁性纳米微粒。

2.1.2 有机小分子改性 Fe_3O_4 磁性纳米微粒 硅烷偶联剂可与 Fe_3O_4 纳米微粒表面的羟基在有水环境下进行脱水反应, 在无水环境下发生脱醇反应^[14]。在离子液中, 通过调节溶液的 pH 值使 Fe_3O_4 粒子与表面活性剂产生静电力, 吸引获取有机小分子改性材料, 表面活性剂结合到 Fe_3O_4 粒子表面后, 疏水端向外, 使粒子在溶液具有良好的分散性, 减少粒子之间的团聚^[15]。 Fe_3O_4 纳米粒子表面含有大量铁原子, 有机小分子可通过羧酸根、磷酸根等与这些未饱和配位的铁原子结合而嫁接于 Fe_3O_4 纳米微粒表面, Fe_3O_4 纳米微粒与弱碱性的有机小分子水溶液按照一定比例混匀加热, 即可完成 Fe_3O_4 纳米粒子的改性^[16]。

2.1.3 无机材料包覆 Fe_3O_4 磁性纳米微粒 Fe_3O_4 磁性纳米微粒与无机材料组成的壳-核结构, 使 Fe_3O_4 磁性核心在无机材料构成的外壳保护下能够避免氧化、酸解而消磁, 同时还能减少磁偶极子作用而降低团聚的发生, 无机材料的外壳还能够作为进一步功能化的载体^[17-19]。 SiO_2 具有良好的生物相容性、耐酸及低毒性, 被用来稳定 Fe_3O_4 磁性纳米微粒的性能。另外, SiO_2 表面拥有大量的羟基, 为其进一步功能化提供了基础^[20-21]。银等贵金属在生物检测、杀菌、细胞成像等领域发挥了重要作用, 构建 Fe_3O_4 /贵金属纳米复合材料是非常有前瞻性的研究领域。 Fe_3O_4 /Ag 纳米复合材料同时具有 Fe_3O_4 颗粒的超顺磁性、生物相容性及 Ag 颗粒的抗菌性能, 在烧伤等学科拥有巨大应用潜力^[22-24]。

2.2 超顺磁性 Fe_3O_4 纳米微粒在生物医学领域的进展 超顺磁性 Fe_3O_4 纳米微粒在生物医学领域特异性诊断及治疗方面均有应用, 特有的超顺磁性及功能基因改性, 使其在生物医学领域的应用潜力更为巨大。

2.2.1 靶向药物治疗 Wiidder 等^[25] 率先提出了利用磁性纳米微粒作为载体进行靶向药物治疗的概念。将药物、生物活性物质等通过各种方式连接于磁性纳米粒子表面, 以口服或者注射等途径到达体内, 在足够大的外部梯度磁场作用下, 结合有药物分子或其他活性分子的磁性纳米微粒复合物, 聚集于病变部位而在局部发挥治疗作用, 对正常机体无药物作用或仅有轻微作用, 最大限度地减少了药物不良反应^[26]。靶向给药在肿瘤治疗领域潜力巨大。超顺磁性 Fe_3O_4 纳米微粒作为载体搭载药

物、生物活性物质, 利用其超顺磁性特性还可控制病变部位的给药浓度, 使药物富集于靶组织、靶器官, 最大限度提高疗效, 降低毒副作用^[27]。赵明等^[28] 利用壳聚糖、胆固醇改性 Fe_3O_4 纳米微粒表面, 结合紫杉醇后制备超顺磁性紫杉醇 Fe_3O_4 纳米微粒, 该复合纳米微粒平均直径约 20 nm, 无明显团聚现象, 磁滞曲线与 Fe_3O_4 磁流体类似, 矫顽力与剩磁力几乎为零, 复合超顺磁性特性; 通过鼠尾静脉将超顺磁性紫杉醇 Fe_3O_4 纳米微粒注入体内, 将头端放置于强度为 0.5 特斯拉的外部磁场中, 磁靶向实验组大鼠脑组织紫杉醇浓度较单纯药物对照组提高 5-30 倍, 局部药物浓度可维持 >16 h, 而且磁靶向实验组大鼠脑组织紫杉醇浓度在各观察时间点均高于非磁靶向组和单纯药物对照组。在磁靶向引导下, 超顺磁性紫杉醇 Fe_3O_4 纳米微粒透过血脑屏障有效提高了脑组织中药物浓度, 得以在靶器官发挥疗效。而且, 超顺磁性 Fe_3O_4 纳米微粒不仅弥补了传统给药系统中药物无法到达特定病变位置、无法在病变局部选择性形成较高浓度而产生不良反应的缺陷, 还为药物缓释发展提供了支持。有研究利用水热法制备了 Fe_3O_4 磁性纳米微粒, 选用盐酸多西环素为模型药物, Fe_3O_4 磁性纳米微粒在盐酸多西环素质量浓度 0.1 g/L 时, 对药物的吸附率达到了 46.3%, 在不同 pH 值条件下均有不错的缓释性能; 在 pH=3 时药物的缓释性能最佳, 同时载药 Fe_3O_4 磁性纳米微粒具有良好的磁响应性及超顺磁性, 为下一步靶向用药提供了可能。

2.2.2 核磁共振对比剂 核磁共振成像对软组织具有很高的分辨率, 是临床上常用的诊断及病理研究手段, 在临床应用中, 通常需要借助对比剂增强或者减弱病变部位的信号, 以便增大正常组织与病变组织之间的像差对比度。 Fe_3O_4 磁性纳米微粒以其超顺磁性特性在核磁共振成像中展现出了独特的对比剂功能, 另外, 因为良好的生物相容性、安全性及表面修饰改性能力, Fe_3O_4 磁性纳米微粒已投入实际应用^[29-34]。目前, 已有多种氧化铁纳米微粒磁共振对比剂的商品化产品投入市场, 如美国 Advanced Magnetix 公司推出的基于氧化铁磁性纳米微粒的口服胃肠剂 Ferumoxsil, 1993 年即在欧洲上市, 1996 年美国食品药品监督管理局又批准该公司推出肝脏血管对比剂 Feridex ® (中文译名菲力磁®), 还有淋巴对比剂也被批准上市。上述药物发挥治疗作用均是通过组织的摄取完成, 是一种被动的靶向模式^[35-37]。随着 Fe_3O_4 磁性纳米微粒制备工艺及表面修饰技术的更加成熟、完善, 已获得具有主动功能、可用于恶性肿瘤鉴别诊断及早期诊断的全新 Fe_3O_4 磁性纳米微粒磁共振分子影像探针^[38-39]。

Fe_3O_4 磁性纳米微粒在临床早期的应用都是基于肝脏 Kuffers 细胞对氧化铁纳米颗粒的吞噬, 在此基础上实现肝部成像。 Combidex ® 与 Feridex ® 均由右旋糖苷修

饰磁性纳米颗粒而得，但Combix®粒径更小，在血液循环中停留时间更长。Weissleder等^[30]利用产品Combix®在临床上突破性实现了为直径<2 mm的肿瘤淋巴结转移成像，具有非常重要的临床意义。近年来，随着纳米材料制备工艺不断进步及磁性纳米颗粒表面修饰改性技术的成熟，逐渐兴起了针对肿瘤早期诊断及鉴别诊断的分子成像技术研究热潮；该技术将超顺磁性Fe₃O₄纳米微粒与能够特异性识别肿瘤分子的生物活性分子偶联，构建了可主动识别肿瘤细胞的磁共振分子影像探针，进而实现了对肿瘤的早期诊断，显著提高肿瘤治愈率，必将成为肿瘤磁共振影像学诊断的重要进展方向。

2.2.3 肿瘤磁热疗 超顺磁性Fe₃O₄纳米微粒在功率足够大、频率足够高的交变磁场中，由于磁滞效应以及奈尔弛豫效应，将交变场能量转化为热量，使周围组织温度升高。肿瘤组织细胞比正常组织细胞对温度更为敏感，温度升到43-45℃时即会有大量肿瘤细胞发生凋亡，而正常细胞在此温度下可正常存活；利用这一细胞存活温度差及超顺磁性Fe₃O₄纳米微粒在交变磁场的产热效应，逐渐发展了肿瘤磁热疗技术。Gordon等^[40]首先将这一治疗理念应用于抑制肿瘤，此后磁热疗技术抑制肿瘤逐渐引起了人们的关注。Jadhav等^[41]利用油酸修饰超顺磁性Fe₃O₄纳米微粒表面，同时发现与未处理的Fe₃O₄纳米微粒比较，油酸处理的Fe₃O₄纳米微粒铁含量明显升高，表明随着油酸的包覆，去掉了纳米微粒的水分，样本中铁的含量同样发生了变化，见表1。将改性的Fe₃O₄纳米微粒注射到小鼠纤维肉瘤细胞(WEHI-164)组织后，在交变磁场中进行磁热疗，在油酸改性超顺磁性Fe₃O₄纳米微粒后在其表面嫁接荧光探针，利用荧光发现超顺磁性Fe₃O₄纳米微粒主要在细胞膜发挥作用；利用锥虫蓝染色进一步发现，油酸改性处理的超顺磁性Fe₃O₄纳米微粒磁热疗肿瘤细胞后，细胞凋亡数量是未经油酸改性处理超顺磁性Fe₃O₄纳米微粒的5倍；因此，油酸改性处理的超顺磁性Fe₃O₄纳米微粒具有更强的肿瘤细胞高热杀伤能力，治疗效果明显。Jordan^[42]制备出新的用于肿瘤治疗的纳米材料-纳米磁流体，进行肿瘤磁热疗，取得了重大进展。而且研究发现，相同温度的磁热疗法及热水处理肿瘤组织，磁热疗法能够引起更为严重的肿瘤细胞凋亡，磁热疗跟普通热疗相比拥有更强大的治疗作用^[43]。

表1 采用电感耦合等离子体-质谱法测量干、湿磁性纳米微粒样本中的铁含量 (x±s, ppb)

样本	潮湿样本	干样本
磁性纳米微粒	165.50±0.64	559.40±2.12
0.25 mL 油酸包覆改性的磁性纳米微粒	179.80±54.16	377.00±7.59
0.5 mL 油酸包覆改性的磁性纳米微粒	282.30±14.43	281.00±8.27
1 mL 油酸包覆改性的磁性纳米微粒	197.07±38.01	213.50±18.04

磁热疗不仅直接抑制肿瘤细胞，还能够诱导产生热休克蛋白，引发肿瘤免疫反应，进而杀伤肿瘤细胞，发挥治疗作用。Yanase等^[44]在小鼠两侧均接种上胶质瘤细胞，只给右侧的肿瘤组织原位注射超顺磁性Fe₃O₄纳米微粒，然后暴露在交变磁场下，也即只有右侧肿瘤细胞接受了磁热疗，但结果显示两侧肿瘤细胞均被明显抑制。Ito等^[45]进一步发现其中的机制，对侧肿瘤细胞被抑制是由于热诱导免疫杀伤肿瘤细胞而发挥治疗作用，他们发现这种对侧抑制现象在裸鼠身上并不能实现，只能在拥有完整免疫系统的正常小鼠身上观察到，这些研究结果也为治疗转移性肿瘤提供了新思路。

2.2.4 基因治疗 基因治疗中，基因的输送方式是非常关键的技术，传统的病毒载体往往有安全上的顾虑，非病毒载体可完全避免这一顾虑，近年来其开发研究得到了快速发展。磁转染技术的基础是目标或报道基因与磁性纳米微粒的集合，形成磁转染复合物；在体外基因转染中，将基因纳米微粒复合物加入到细胞培养皿中，在培养皿底部放置磁体或将其放置于电磁场中，加速纳米微粒的沉降，进而提高了转染速度，不同细胞系转染效率各有差异，但与脂质体对照组相比提高了5-10倍。在体内实验中，根据目标靶区位置在体表设置外部磁场，提高了基因转染速度，同时类似于靶向给药方式引导基因，聚集到体内的特定部位或器官。超顺磁性Fe₃O₄纳米微粒作为载体介导基因转染的技术，即磁转染，该技术利用超顺磁性Fe₃O₄纳米微粒搭载治疗或者报道基因，在外部梯度磁场的作用下，引导基因纳米微粒聚集到靶部位。外部磁场必需具有一定的磁场梯度，才能对其中的磁性Fe₃O₄纳米微粒产生磁性作用力，均匀磁场不能产生任何作用力，因此一般采用高梯度稀土元素磁体，实验条件下常用钕铁硼(NdFeB)磁体，但磁体磁力偏弱，甚至不能吸附距离体表仅数厘米的纳米颗粒，应用于人体显然无法达到目的。Schillinger等^[46]成功利用磁转染技术输送SiRNA及反义寡聚核苷酸，并且发现该技术较其他非病毒载体极大地缩短了转染时间。Plank等^[47]已证实磁转染技术转染水平不低于脂质体转染，而且已成功转染了呼吸道、血管组织细胞、肺上皮细胞^[48]、角质形成细胞、软骨细胞、成骨细胞、血管内皮细胞^[49]。与超顺磁性Fe₃O₄纳米微粒靶向给药类似，基因通常与表面经修饰改性的磁性纳米微粒结合^[50-51]。磁转染技术加快了基因转染速度，并且大幅提高了转染率，同时作为基因载体超顺磁性Fe₃O₄纳米微粒的磁性特性，使基因的转送运输能够像靶向给药一样，在外部磁场引导下将其选择性运送至靶部位或靶器官，是非病毒载体基因转染技术中极具运用前景的技术之一。

2.2.5 磁性生物分离 超顺磁性Fe₃O₄纳米微粒的磁性载体技术与免疫学的结合，是其磁性生物分离的应用基础。将Fe₃O₄纳米微粒表面修饰改性使其功能化，偶

联嫁接具有特异性结合特点的配体或受体, 利用受体与配体的特异性结合, 在外磁场作用下, 可使标记的目标物质从组织、血液、体液中靶向快速分离。磁性生物分离技术同时兼备磁性与生物特性2大优势, 可广泛应用于细胞、蛋白质、酶、核酸等物质的分离、纯化与检测^[52]。Kuhara等^[53]利用anti-hPCLP1单克隆抗体修饰超顺磁性 Fe_3O_4 纳米微粒, 并利用其从人脐血中分离成血管细胞, 分离的细胞中PCLP1阳性细胞纯度达到了95%。Xu等^[54]将超顺磁性 Fe_3O_4 纳米微粒表面改性, 利用其表面的羧基偶联人表皮生长因子抗体(HER2), 成功地从血液中分离出了乳腺癌细胞, 为癌症的早期诊断提供了新策略。用于细胞分离的磁性纳米微粒已有商品化产品面世, Stem cell公司研制的右旋糖苷磁性纳米微粒和Miltenyi Biotech公司研制的多聚糖磁性纳米微粒, 均已被广泛应用于细胞的磁性生物分离。

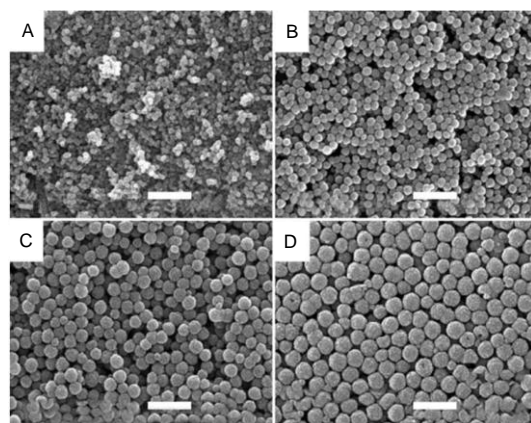
3 展望 Prospects

磁性纳米微粒具有良好的生物相容性、弥散度及化学和生物学稳定性, 正基于此磁性纳米微粒才获得了美国FDA的认证批准, 此外这些颗粒具有优异的磁性能, 例如当其尺寸减少到纳米尺度时, 材料结构的独特变化使其拥有相对高的磁饱和度。为了获得更好的效果, 材料的超顺磁性特性显得非常必要; 而大部分直径在20-30 nm的铁氧体材料都能表现出超顺磁性。因此, 微粒的尺寸非常重要。不同的合成技艺能够造就不同的材料特性, 特别是颗粒直径与分布形式。

超顺磁性 Fe_3O_4 纳米微粒制备出来后, 可通过表面修饰改性技术嫁接不同功能基团, 根据需要应用于生物医学的多个领域。磁性纳米微粒的表面改性, 能够赋予其不同的结构与功能, 以适应生物医学领域的不同需求。由于超顺磁性 Fe_3O_4 纳米微粒比表面积大及本身的磁性特性, 微粒易发生团聚倾向; 因此, 今后超顺磁性 Fe_3O_4 纳米微粒的表面改性, 重点研究制备生物相容性、磁响应性好的改性包被材料, 粒子尺寸均匀的超顺磁性 Fe_3O_4 纳米微粒, 以及研究开发多功能超顺磁性 Fe_3O_4 纳米微粒, 适应多学科交叉应用需求。超顺磁性 Fe_3O_4 纳米微粒在药物靶向治疗、磁共振对比剂、肿瘤磁热疗、基因载体、磁性生物分离等方面均有广泛的应用前景, 同时也面临着很多挑战和待进一步研究解决的问题: 优化超顺磁性 Fe_3O_4 纳米微粒制备工艺, 增强粒子的磁响应性, 以满足更多领域的需求; 更好地控制磁性纳米微粒尺寸, 使其更加均匀且具备超顺磁性; 提升粒子的稳定性, 避免团聚, 避免 Fe_3O_4 磁性纳米微粒在体内发生栓塞; 进一步提升 Fe_3O_4 磁性纳米微粒的生物相容性, 使其应用领域更加广泛。

生物医学领域应用的 Fe_3O_4 磁性纳米微粒, 必然要求可控尺寸的水分散型微粒、快速磁响应性及所需的表

面特性。在癌症治疗中, 微粒材料的直径受限于初级免疫系统; 微粒直径 >200 nm, 将被网状内皮系统清楚; 若微粒直径 <10 nm, 将迅速被肾脏排出; 因此, 微粒直径在10-100 nm之间将有效延长其体内循环时间^[55-57]。Liu等^[58]利用修改过的溶剂热合成法合成 Fe_3O_4 磁性纳米微粒通过调控一系列合成参数调节微粒的尺寸, 同时具有低细胞毒性、好的生物相容性及良好的富集微量肽的能力, 这一能力造就了其应用于多种生物医学相关领域的潜质, 如细胞成像及细胞分类, 见图2。磁性纳米材料的另一重要生物医学应用就是作为药物运输载体, 形成靶向药物运输体系, 在靶组织器官周围富集运药微粒及进行可控的药物释放^[59-61]。Kim等^[62]制造了无表面活性剂的多孔磁性纳米材料, 将这种多孔的磁性纳米材料分别置于6.7, 7.8和8.3 kA/m、120 kHz的磁场中30 min, 温度分别上升至30.1, 43.9和76.9 °C, 分别可应用于轻度热疗和热消融病例。因此, 磁性纳米材料在临床中的应用随着制造以及表面改性技术的不断创新而不断扩大, 而这需要将临床的需求与制造技艺有效的结合。



图注: 图中 A-D 分别为 0.05, 0.1, 0.2, 0.25 mol/L FeCl_3 合成的 Fe_3O_4 纳米颗粒^[58]。

图2 不同起始浓度 FeCl_3 合成的 Fe_3O_4 纳米颗粒(标尺为 1 μm)

作者贡献: 王倩进行综述设计, 实施为马捷, 评估为王倩, 资料收集为马捷, 马捷成文, 王倩审校。

经费支持: 该文章未接受任何经费支持。

利益冲突: 所有作者共同认可文章无相关利益冲突。

写作指南: 该研究遵守国际医学期刊编辑委员会《学术研究实验与报告和医学期刊编辑与发表的推荐规范》。

文章查重: 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审: 文章经小同行外审专家双盲外审, 同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] 谭丽莎,孙明洋,胡运俊,等.功能化纳米Fe₃O₄磁性材料的制备及其对水中重金属离子的去除[J].化学进展, 2013,25(12): 2147-2158.
- [2] Sadat ME,Patel R,Sookoor J,et al. Effect of spatial confinement on magnetic hyperthermia via dipolar interactions in Fe₃O₄ nanoparticles for biomedical applications. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*.2014;42:52-63.
- [3] Kiani M,Hendijani M,Mohammadipour M,et al. Design, Preparation and Characterization of MoO₃H-functionalized Fe₃O₄@SiO₂ Magnetic Nanocatalyst and Application for the One-pot Multicomponent Reactions.*Acta Chim Slov*. 2017; 64(3):707-713.
- [4] 李黎,马力.Fe₃O₄磁性微粒的制备及表征[J].中国组织工程研究与临床康复,2011,15(34): 6385-6387.
- [5] Yazdani F,Fattahi B,Azizi N.Synthesis of functionalized magnetite nanoparticles to use as liver targeting MRI contrast agent. *J Magn Magn Mater*.2016;406:207-211.
- [6] 李瑶,崔海信,刘琪,等.磁性纳米颗粒作为基因载体的研究发展概况[J].功能材料,2010,41(S1):14-19.
- [7] 刘坤,陈良勇,蒋恒,等. Fe₃O₄磁性纳米微粒的制备及药物缓释性能的研究[J].广州化工,2014,42(4):66-68.
- [8] Liu X,Li L,Liu YQ,et al. Ultrasensitive detection of deltamethrin by immune magnetic nanoparticles separation coupled with surface plasmon resonance sensor.*Biosens Bioelectron*. 2014;59:328-334.
- [9] 李静,秦晓民,丁焕平,等.磁性纳米微粒分离中药蛋白质的实验研究[J].生物磁学,2005,5(2):1-4.
- [10] Yuan B,Yang XQ,Xue LW,et al. A novel recycling system for nano-magnetic molecular imprinting immobilised cellulases: Synergistic recovery of anthocyanin from fruit and vegetable waste.*Bioresour Technol*.2016;222:14-23.
- [11] Rabban M,Rafiee F,Ghafuri H.Synthesis of Fe₃O₄ nanoparticles via a fast and facile mechanochemical method: modification of surface with porphyrin and photocatalytic study. *Mater Lett*.2016;166:247-250.
- [12] Rezayan AH, Mosavi M,Kheirjou S,et al.Monodisperse magnetite (Fe₃O₄) nanoparticles modified with water soluble polymers for the diagnosis of breast cancer by MRI method.*J Magn Magn Mater*.2016;420:210-217.
- [13] Yu L, Hao G,Gu J,et al. Fe₃O₄/PS magnetic nanoparticles: Synthesis, characterization and their application as sorbents of oil from waste water. *J Magn Magn Mater*. 2015;394(15): 14-21.
- [14] Shaterian HR,Aghakhanizadeh M. Minopropyl coated on magnetic Fe₃O₄ and SBA-15 nanoparticles catalyzed mild preparation of chromeno[2, 3-d]pyrimidines under ambient and solvent-free conditions.*Catalys Sci Technol*. 2013;3(2): 425-428.
- [15] Chen L,Wang T,Tong J.Application of derivatized magnetic materials to the separation and the preconcentration of pollutants in water samples. *TrAC Trend Anal Chem*. 2011; 30(7):1095-1108.
- [16] Gao Q,Feng Y.Magnetic micro-/nano-materials: functionalization and their applications in pretreatment for food samples.*Se Pu*.2014;32(10):1043-1051.
- [17] Farmany A,Mortazavi SS,Mahdavi H,et al.Ultrasond-assisted synthesis of Fe₃O₄/SiO₂ core/shell with enhanced adsorption capacity for diazinon removal.*J Magn Magn Mater*. 2016; 416:75-80.
- [18] Fang W,Zheng J,Chen C,et al.One-pot synthesis of porous Fe₃O₄ shell/silver core nanocomposites used as recyclable magnetic antibacterial agents *J Magn Magn Mater*. 2014; 357:1-6.
- [19] Qiao M,Lei X,Ma Y,et al.Facile synthesis and enhanced electromagnetic microwave absorption performance for porous core-shell Fe₃O₄@MnO₂ composite microspheres with lightweight feature. *J Alloys Compd*.2017;693:432-439.
- [20] Bagwe RP,Hilliard LR,Tan W.Surface modification of silica nanoparticles to reduce aggregation and nonspecific binding. *Langmuir*.2006;22(9):4357-4362.
- [21] Peng X,Liu WS,Shi HC.Functionalized magnetic core-shell Fe₃O₄@SiO₂ nanoparticles as selectivity-enhanced chemosensor for Hg(II).*Dyes Pigments*.2011;91(1):26-32.
- [22] 李亚斋,王虹. Fe₃O₄-Ag 磁性复合纳米颗粒的制备及其生物医学应用研究进展[J].化工新型材料, 2015,43(4):229-231.
- [23] Du JJ,Jing CY.Preparation of Thiol Modified Fe₃O₄@Ag Magnetic SERS Probe for PAHs Detection and Identification.*J Phys Chem C*.2011;115(36):17829-17835.
- [24] Chudasama B,Vala AK,Andhariya N,et al.Enhanced antibacterial activity of bifunctional Fe₃O₄-Ag core-shell nanostructures. *Nano Res*.2009;2(12):955-965.
- [25] Widder KJ,Senyel AE,Scarpelli GD.Magnetic microspheres: a model system of site specific drug delivery in vivo.*Proc Soc Exp Biol Med*. 1978;158(2):141-146.
- [26] Lubbe AS,Alexiou C,Bergemann C.Clinical applications of magnetic drug targeting.*J Surg Res*.2001;95(2):200-206.
- [27] Kubo T,Sugita T,Shimose S,et al.Targeted delivery of anticancer drugs with intravenously administered magnetic liposomes in osteosarcoma-bearing hamsters.*Int J Oncol*. 2000;17(2):309-315.
- [28] 赵明,梁超,李安民,等.超顺磁性紫杉醇纳米微粒对中枢神经系统肿瘤磁靶向药物化疗的实验研究[J].中国现代神经疾病杂志, 2009,9(6):589-592.
- [29] Degen CL,Poggio M,Mamin HJ,et al. Nanoscale magnetic resonance imaging.*Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(5): 1313-1317.
- [30] Weissleder R,Pittet MJ.Imaging in the era of molecular oncology. *Nature*.2008;452(7187): 580-589.
- [31] Sun C,Lee JS,Zhang M. Magnetic nanoparticles in MR imaging and drug delivery.*Adv Drug Deliv Rev*. 2008;60(11): 1252-1265.
- [32] Jun YW,Lee JH,Cheon J.Chemical design of nanoparticle probes for high-performance magnetic resonance imaging. *Angew Chem Int Ed Engl*.2008;47(28):5122-5135.
- [33] Corot C,Robert P,Idée JM,et al.Recent advances in iron oxide nanocrystal technology for medical imaging. *Adv Drug Deliv Rev*.2006;58(14):1471-1504.
- [34] Qiao R,Yang C,Gao M.Superparamagnetic iron oxide nanoparticles: from preparations to in vivo MRI applications.*J Mater Chem*.2009;19(35):6274.
- [35] Hu FQ,Chen J,Qi Y,et al.Preparation of Biocompatible Magnetite Nanocrystals for In Vivo Magnetic Resonance Detection of Cancer.*Adv Mater*.2006;18(19):2553-2556.
- [36] Lee JH,Huh YM,Jun YW,et al.Artificially engineered magnetic nanoparticles for ultra-sensitive molecular imaging.*Nat Med*. 2007;13(1):95-99.
- [37] Harisinghani MG,Barentsz J,Hahn PF,et al.Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer.*N Engl J Med*.2003;348(25):2491-2199.

- [38] Huh YM, Jun YW, Song HT, et al. In vivo magnetic resonance detection of cancer by using multifunctional magnetic nanocrystals. *J Am Chem Soc.* 2005;127(35):12387-12391.
- [39] Veisheh O, Sun C, Fang C, et al. Specific targeting of brain tumors with an optical/magnetic resonance imaging nanoprobe across the blood-brain barrier. *Cancer Res.* 2009;69(15):6200-6207.
- [40] Gordon RT, Hines JR, Gordon D. Intracellular hyperthermia. A biophysical approach to cancer treatment via intracellular temperature and biophysical alterations. *Med Hypotheses.* 1979;5(1):83-102.
- [41] Jadhav NV, Prasad AI, Kumar A, et al. Synthesis of oleic acid functionalized Fe_3O_4 magnetic nanoparticles and studying their interaction with tumor cells for potential hyperthermia applications. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2013;108:158-168.
- [42] Jordan A. Hyperthermia classic commentary: 'Inductive heating of ferrimagnetic particles and magnetic fluids: Physical evaluation of their potential for hyperthermia' by Andreas Jordan et al., *International Journal of Hyperthermia*, 1993;9:51-68. *Int J Hyperthermia.* 2009;25(7):512-516.
- [43] Rodríguez-Luccioni HL, Latorre-Esteves M, Méndez-Vega J, et al. Enhanced reduction in cell viability by hyperthermia induced by magnetic nanoparticles. *Int J Nanomedicine.* 2011;6:373-380.
- [44] Yanase M, Shinkai M, Honda H, et al. Antitumor immunity induction by intracellular hyperthermia using magnetite cationic liposomes. *Jpn J Cancer Res.* 1998;89(7):775-782.
- [45] to A, Shinkai M, Honda H, et al. Augmentation of MHC class I antigen presentation via heat shock protein expression by hyperthermia. *Cancer Immunol Immunother.* 2001;50(10):515-522.
- [46] Schillinger U, Brilla T, Rudolph C, et al. Advances in magnetofection—magnetically guided nucleic acid delivery. *J Magn Magn Mater.* 2005;293(1):501-508.
- [47] Plank C, Schillinger U, Scherer F, et al. The magnetofection method: using magnetic force to enhance gene delivery. *Biol Chem.* 2003;384(5):737-747.
- [48] Gersting SW, Schillinger U, Lausier J, et al. Gene delivery to respiratory epithelial cells by magnetofection. *J Gene Med.* 2004;6(8):913-922.
- [49] Krötz F, Sohn HY, Gloe T, et al. Magnetofection potentiates gene delivery to cultured endothelial cells. *J Vasc Res.* 2003;40(5):425-434.
- [50] Neuberger T, Schöpfa B, Hofmann H, et al. Superparamagnetic nanoparticles for biomedical applications: Possibilities and limitations of a new drug delivery system. 2005;293(1):483-496.
- [51] Harris LA, Goff JD, Carmichael AY, et al. Magnetite Nanoparticle Dispersions Stabilized with Triblock Copolymers. *Chem Mater.* 2003;15(6):1367-1377.
- [52] Dong X, Zheng Y, Huang Y, et al. Synthesis and characterization of multifunctional poly(glycidyl methacrylate) microspheres and their use in cell separation. *Anal Biochem.* 2010;405(2):207-212.
- [53] Kuhara M, Yoshino T, Shiokawa M, et al. Magnetic separation of human podocalyxin-like protein 1 (hPCLP1)-positive cells from peripheral blood and umbilical cord blood using anti-hPCLP1 monoclonal antibody and protein A expressed on bacterial magnetic particles. *Cell Struct Funct.* 2009;34(1):23-30.
- [54] Xu H, Aguilar ZP, Yang L, et al. Antibody conjugated magnetic iron oxide nanoparticles for cancer cell separation in fresh whole blood. *Biomaterials.* 2011;32(36):9758-9765.
- [55] Bigham A, Hassanzadeh-Tabrizi SA, Rafienia M, et al. Ordered mesoporous magnesium silicate with uniform nanochannels as a drug delivery system: The effect of calcination temperature on drug delivery rate. *Ceram Int.* 2016;42:17185-17191.
- [56] Hassanzadeh-Tabrizi SA, Bigham A, Rafienia M. Surfactant-assisted sol-gel synthesis of forsterite nanoparticles as a novel drug delivery system. *Mat Sci Eng C Bio.* 2016;58:737-741.
- [57] Hadidi M, Bigham A, Saebnoori E, et al. Electrophoretic-deposited hydroxyapatite-copper nanocomposite as an antibacterial coating for biomedical applications. *Surf Coat Technol.* 2017;321:171-179.
- [58] Liu J, Sun Z, Deng Y, et al. Highly water-dispersible biocompatible magnetite particles with low cytotoxicity stabilized by citrate groups. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2009;48(32):5875-5879.
- [59] Bogart LK, Pourroy G, Murphy CJ, et al. Nanoparticles for imaging, sensing, and therapeutic intervention. *ACS Nano.* 2014;8(4):3107-3122.
- [60] Ghadiri S, Hassanzadeh-Tabrizi SA, Bigham A. The effect of synthesis medium on structure and drug delivery behavior of CTAB-assisted sol-gel derived nanoporous calcium-magnesium-silicate. *J Sol Gel Sci Technol.* 2017;83:229-236.
- [61] Khamsehashari N, Hassanzadeh-Tabrizi SA, Bigham A. Effects of strontium adding on the drug delivery behavior of silica nanoparticles synthesized by P123-assisted sol-gel method. *Mat Chem Phys.* 2018;205:283-291.
- [62] Kim S, Katsumata K, Okada K, et al. Porous magnetite secondary particles prepared by surfactant-free solvothermal method with non-contact heat-assisted drug releasing property. *Adv Powder Technol.* 2016;27:513-520.