

涡旋磁纳米颗粒 ——崭新的生物医用磁性纳米平台*

吴建鹏^{1, 2)} 刘晓丽²⁾ 张欢²⁾ 张艺凡²⁾ 骆艳娥²⁾ 樊海明^{2)**}

(¹⁾ 西北大学光子学与光子技术研究所, 西安 710069; ²⁾ 西北大学化工学院, 西安 710069)

摘要 相比于超顺磁性纳米颗粒, 具有涡旋磁畴的磁性纳米颗粒, 由于独特的磁化闭合分布、较大的粒径尺寸及外加磁场中的磁化翻转特性, 使得其兼具弱的颗粒间磁相互作用和更优异的磁学性能, 在生物医学领域展现出了更好的应用优势和潜力. 本综述结合近年来国内外对涡旋磁畴的研究及涡旋磁纳米颗粒在生物医学领域的报道, 提出了一类新型的生物医用涡旋磁溶胶体系, 并以涡旋磁氧化铁纳米盘和纳米环为例, 介绍了涡旋磁纳米颗粒的化学合成, 并着重论述了这类具有独特涡旋畴结构的纳米颗粒在磁共振成像、抗肿瘤治疗等生物医学应用上的最新研究进展.

关键词 涡旋磁纳米颗粒, 磁性纳米盘/环, MRI 造影剂, 抗肿瘤治疗

学科分类号 O737, Q819

DOI: 10.16476/j.pibb.2014.0352

磁性纳米颗粒^[1](magnetic nanoparticles, MNPs), 由于纳米尺寸效应, 展现出与宏观磁性材料截然不同的物理化学特性, 比如: 具有大的比表面积^[2]、超顺磁特性^[3-4]、能形成磁性液体^[5]及具有多样化的拓扑磁结构^[6]等, 再结合其表面易功能化^[2]等特点, 磁性纳米颗粒在靶向药物载体及磁控药物释放^[7-10]、细胞标记与分离^[11-13]、调控基因表达^[14]、免疫检测^[15]、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)^[16-20]、抗肿瘤磁热疗^[19-23]等生物医学领域被广泛应用(图 1). 然而, 随着应用的日趋深入, 传统超顺磁纳米颗粒^[24-26]固有的小尺寸及颗粒表面 spin-canting 效应^[27-28]所导致的颗粒饱和磁化强度(saturation magnetization, M_s)低^[28-30]、磁响应缓慢^[31]、物理化学稳定性差等缺陷也日益凸显, 影响了它的生物医学应用性能. 例如: 在磁共振成像和抗肿瘤磁热疗应用中, 超顺磁颗粒由于低的 M_s 值呈现出较低的磁共振横向弛豫信号(transverse relaxation, T_2)^[28, 32]及比吸收率(specific absorption rate, SAR)^[30, 33-34], 不能满足临床高分辨成像和低剂量高效热疗的需求; 在细胞分离方面, 超顺磁颗粒由于缓慢的磁响应, 难于实现对癌细胞的快速高效分离; 此外, 超

顺磁颗粒过小的尺寸, 不易在肿瘤组织定位和滞留^[30], 当作为被动靶向药物载体时, 不利于抗癌药物在病变部位有效富集, 限制了其在载药方面的应用. 因此, 迫切需要寻找一种新型低毒、高效的磁性纳米颗粒来弥补超顺磁颗粒的不足, 进而实现更佳生物医学应用性能.

近年来, 人们通过调制纳米颗粒的尺寸及几何结构, 发现了一种磁化闭合分布的独特磁结构——涡旋磁畴(vortex domain)^[35-41](图 2a, b). 具有磁涡旋结构的纳米颗粒, 由于磁矩闭合分布, 降低了杂散场, 能有效削弱颗粒间的磁相互作用, 从而避免颗粒团聚现象的发生, 具备形成稳定磁溶胶的磁学条件. 同时, 涡旋磁纳米颗粒由于较大的颗粒尺寸, 呈现出比超顺磁颗粒更高的磁化率和饱和磁化强度^[30-31]. Fan 等^[42]在系统研究了氧化铁纳米环涡旋畴结构^[40]的基础上, 成功制备合成出尺寸在 70 nm

* 国家自然科学基金(21376192, 21176200)和高等学校博士学科点专项科研基金(20126101110017)资助项目.

** 通讯联系人.

Tel: 029-88302747, E-mail: fanhm@nwnu.edu.cn

收稿日期: 2014-11-20, 接受日期: 2015-06-23

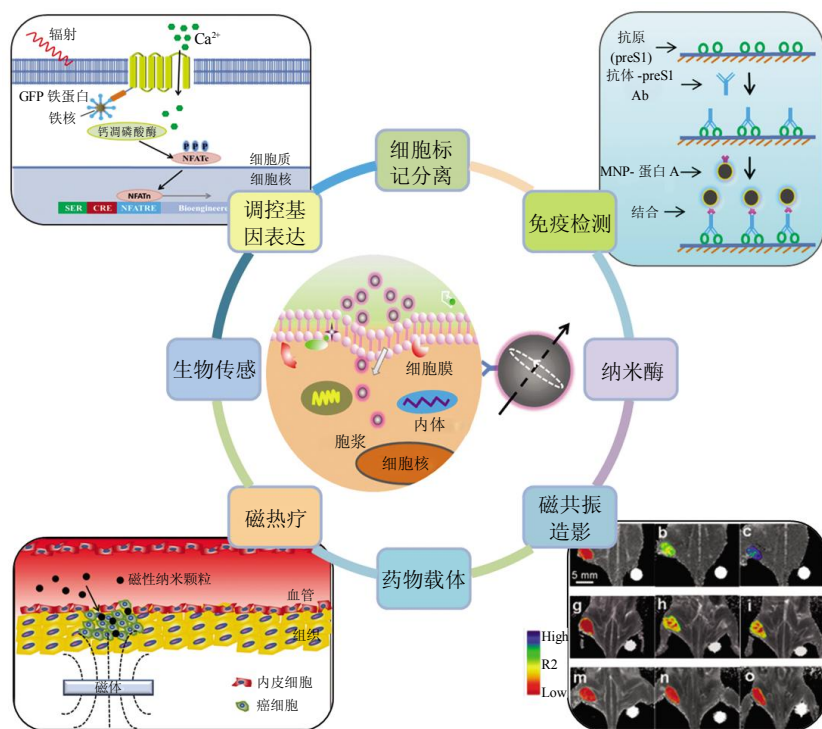


Fig. 1 The biomedical applications of magnetic nanoparticles^[8, 13-15, 18]

图 1 磁性纳米颗粒在生物医学领域的应用^[8, 13-15, 18]

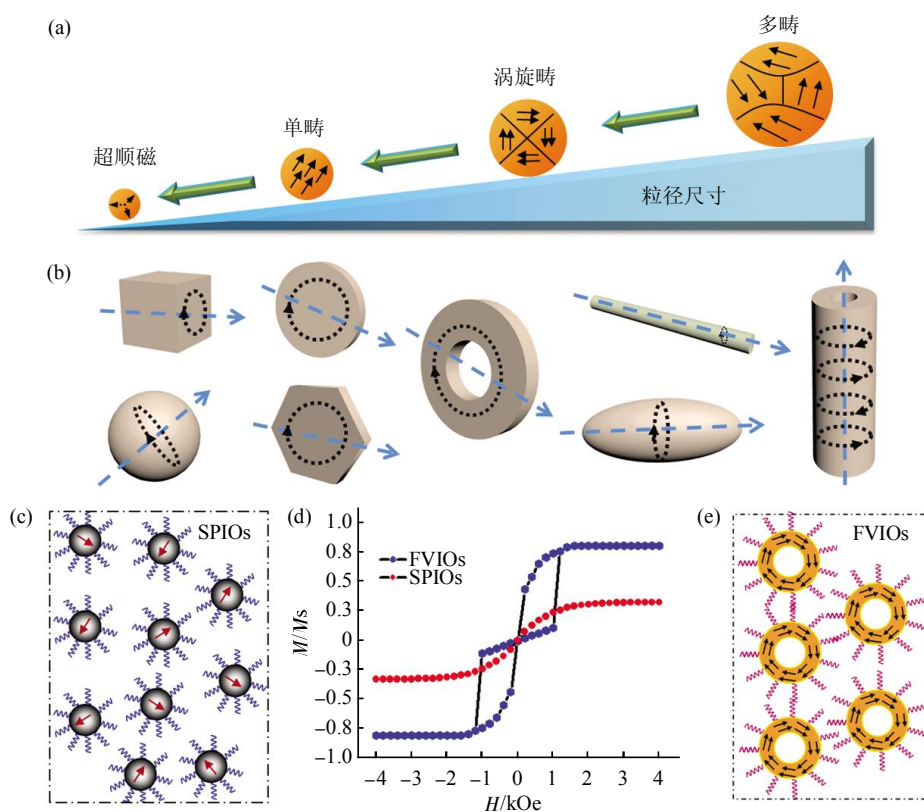


Fig. 2 Properties of magnetic vortex nanoparticles

图 2 涡旋磁纳米颗粒的性质

(a)磁性纳米颗粒的磁畴结构随颗粒尺寸依赖示意图。(b)不同形貌涡旋磁纳米颗粒的磁化分布示意图。(c)超顺磁氧化铁纳米颗粒(SPIOs)磁溶胶示意图。(d)超顺磁氧化铁纳米颗粒与涡旋磁氧化铁纳米环(FVIOs)磁学性质对比。(e)涡旋磁氧化铁纳米环磁溶胶示意图。

的涡旋磁氧化铁纳米环, 并对比了超顺磁氧化铁纳米颗粒(SPIOs)(图 2c)和涡旋磁氧化铁纳米环(FVIOs)(图 2e)这两种磁溶胶的磁滞回线(图 2d), 证实了 FVIOs 比 SPIOs 具有更高的 M_s 值^[30]. 此外, 涡旋磁纳米颗粒较大的粒径尺寸, 既可以使颗粒结合更多的生物分子(药物分子, 荧光剂等), 又可以实现颗粒在肿瘤部位具有选择高通透性和滞留性(enhanced permeability and retention effect, EPR)^[43], 有利于其在肿瘤组织中富集和肿瘤治疗效果的提升. 综上所述, 涡旋磁纳米颗粒在生物医学应用中可兼具超顺磁颗粒的优点, 并克服其固有缺点, 展现了显著的优势和应用价值.

鉴于此, 本文回顾了近年来国内外对涡旋磁畴的研究^[35-41]及涡旋磁纳米颗粒在生物医学领域^[30-31, 44-48]的报道, 从具有涡旋磁畴结构的纳米颗粒这一全新的视角切入, 提出了一类新型的生物医用涡旋磁溶胶体系, 并以涡旋磁纳米盘和纳米环为例, 综述了这类具有独特涡旋畴结构的纳米颗粒在磁共振成像^[44-46]、抗肿瘤磁热疗^[30, 47-48]等生物医学方面的应用优势和最新研究进展, 旨在打破超顺磁性纳米颗粒在生物医学应用中“一统天下”的局面, 为生物医用磁性纳米颗粒家族注入新鲜血液, 开辟新的途径.

1 涡旋磁纳米晶的发展

涡旋(vortex)是自然界中普遍可见的现象. 大到美丽的旋涡星系、强烈的热带气旋, 小到流水形

成的漩涡、蜗牛背身的螺旋形贝壳等都具有涡旋结构. 自然界这种普遍的涡旋现象同样也存在于磁性纳米材料中.

铁磁性材料的基本特征是其内部存在自发磁化及磁畴结构^[49]. 磁畴结构的形成, 是体系总自由能趋于最小化的磁化平衡态. 对于任意磁体, 体系内的总自由能 E_{tot} 包括: 交换相互作用能 E_{ex} 、磁晶各向异性能 E_{ani} 、外磁场能 E_{zeeman} 、退磁场能 E_{demag} 等, 即:

$$E_{\text{tot}} = E_{\text{ex}} + E_{\text{ani}} + E_{\text{zeeman}} + E_{\text{demag}} \quad (1)$$

体系内总自由能的极小值可通过求解 LLG 方程获得:

$$\frac{\partial M(r, t)}{\partial t} = \gamma_G (M(r, t) \times H_{\text{eff}}) - \frac{\alpha_G}{M_s} M(r, t) \times \frac{\partial M(r, t)}{\partial t} \quad (2)$$

$$H_{\text{eff}} = \frac{\partial E_{\text{tot}}}{\partial M_s} \quad (3)$$

其中, $M(r, t)$ 为磁化矢量, H_{eff} 表示有效场, M_s 为饱和磁化强度, γ_G 为旋磁比, α_G 为阻尼系数.

处于亚微米至纳米尺度的磁性材料, 在磁晶各向异性能可忽略不计的情况下, 静磁场能与交换能的相互作用, 会使磁性纳米颗粒形成一种独特的磁涡旋结构^[35-41]——磁矩沿面内呈顺时针或逆时针磁化闭合分布, 而在中央涡心处, 少数磁矩沿面外垂直分布形成涡核. 图 3 简要总结了涡旋磁纳米晶的研究历程. 2000 年, Shinjo 研究小组^[35]借助磁力显微镜(magnetic force microscopy, MFM), 首次在直径为 $0.3 \sim 1 \mu\text{m}$, 厚度为 50 nm 的 $\text{Ni}_{80}\text{Fe}_{20}$ 纳米盘

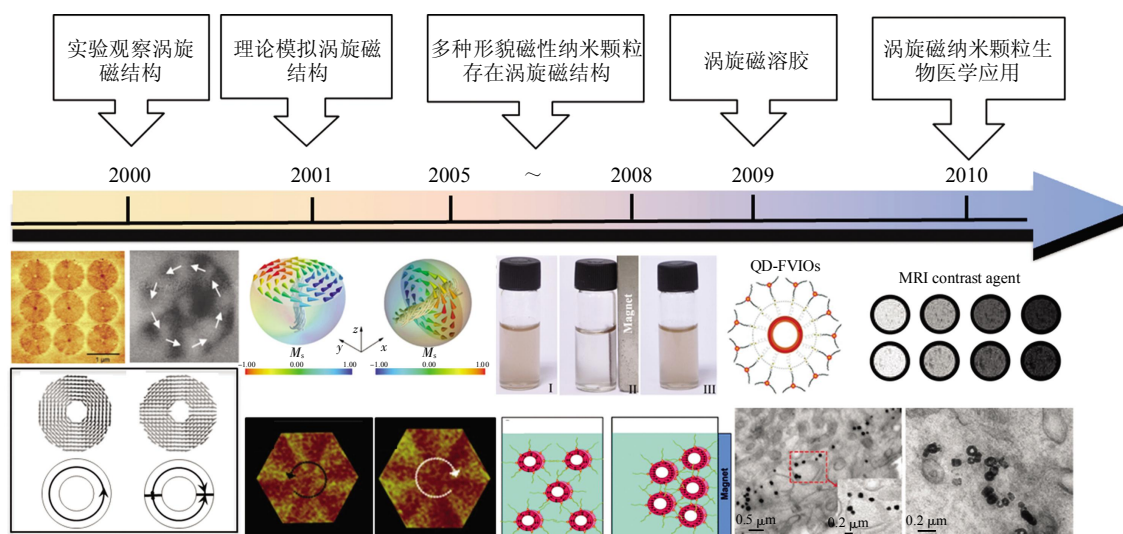


Fig. 3 The development of magnetic vortex nanoparticles^[35-36, 54, 57, 44]

图 3 涡旋磁纳米颗粒的发展历程^[35-36, 54, 57, 44]

中实验观测到涡旋磁结构的存在. 2001 年, Li 研究小组^[36]以 Co 纳米环(直径为 300~800 nm, 厚度为 10~50 nm)为研究对象, 在实验观测和理论模拟上均证实了涡旋磁结构的存在. 随后, 人们利用 MFM 或其他成像技术及微磁模拟软件, 在圆形^[50-51]、椭圆形^[52]、方形^[53]、六边形^[54]等多种形貌纳米薄膜单元及堆叠的纳米片^[41]、纳米管^[55]、纳米立方体^[56]、纳米球冠/球壳^[57-58]、纳米椭球体^[59]等三维纳米结构中均观察或计算到磁化涡旋结构的存在. 2009 年, Fan 等研究小组^[42]在总结前人研究工作的基础上提出: 利用涡旋磁畴自旋磁矩呈闭合分布降低颗粒间磁相互作用的特点, 构造一种适合生物医用的涡旋磁溶胶, 并进一步成功制备出粒径为 70 nm 的具有涡旋磁畴的氧化铁纳米环溶胶. 2010 年至今, Fan 等研究小组将具有涡旋磁畴的氧化铁纳米环溶胶应用于磁共振造影剂、肿瘤磁热疗等生物医学领域, 取得了显著的诊疗效果.

研究表明: 磁性纳米颗粒的涡旋畴结构具有显著的形貌尺寸依赖, 颗粒的几何形貌、粒径对磁化

涡旋结构的形成和稳定具有决定作用. 图 4a~c 为具有不同厚度和外径的 Fe_3O_4 纳米环^[40]在内外径比 $\beta = 0.4, 0.6, 0.8$ 下, 存在磁涡旋态的尺寸相图: 在相应的内外径比例下, 只有在虚线强调的区域, Fe_3O_4 纳米环才形成稳定磁涡旋结构. 此外, 磁性纳米颗粒在外场中被磁化时, 其磁涡旋态会发生向其他态的转变, 而且这一过程与颗粒的几何形貌密切相关^[36, 40, 50]. 对于圆盘(片)状的磁性单元, 随外磁场变化, 由于涡核处能量不稳定发生移动, 其磁化涡旋态会发生向“C 形”态及磁化饱和态的转变^[47, 50], 而对于圆环状纳米结构, 由于中空形貌, 不形成涡核, 在磁化过程中会经历从磁涡旋态向一种独特洋葱态(onion state)的转变^[36, 60]. 图 4d 展现了 Fe_3O_4 纳米环在磁化过程中的磁化翻转过程. 最后, 在正向磁化和反向磁化中, 涡旋态的手性方向正好相反, 这也为涡旋磁纳米颗粒在信息记录与存储领域的应用提供了可能, 有很多研究小组展开了此方面的研究工作^[41, 61].

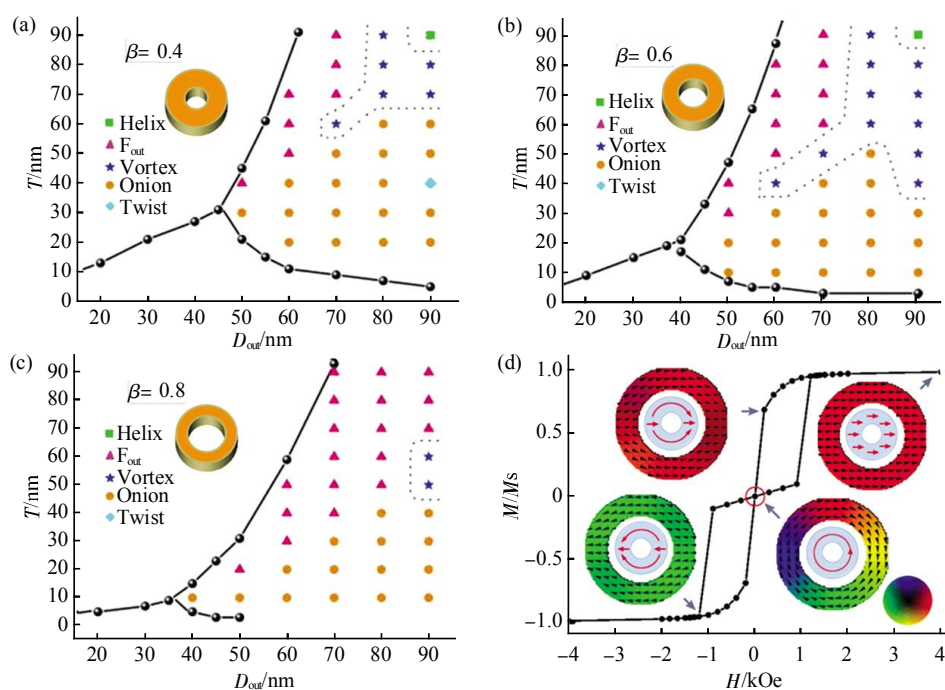


Fig. 4 The vortex region of Fe_3O_4 nanorings within the ground state phase diagram (a~c) and the magnetization reversal of Fe_3O_4 nanorings from vortex state to onion state (d)^[40]

图 4 Fe_3O_4 纳米环中存在涡旋磁畴的尺寸相图(a~c)及其磁化翻转过程(d)^[40]

$\beta = D_{in}/D_{out}$ 表示纳米环的内外径比, (a) $\beta = 0.4$, (b) $\beta = 0.6$, (c) $\beta = 0.8$, “■” “▲” “★” “●” “◆” 表示 Fe_3O_4 纳米环出现的 5 种磁化分布状态, 虚线突出的区域为磁化涡旋态. (d) Fe_3O_4 纳米环在外加磁场下, 从涡旋态向洋葱态的磁化翻转特性.

2 磁性纳米盘/片和磁性纳米环/管的化学合成

对于纳米材料而言, 针对性能和应用的特殊要求, 在制备合成过程中, 需要对材料的形貌进行严格控制. 近年来, 随着纳米合成技术的发展, 人们已经实践出一系列形貌可控的化学合成方法^[62-65](如共沉淀法、热分解法、水热/溶剂热法、微乳液法等), 实现了对各种形貌磁性纳米颗粒的控制合成^[66-67]. 化学途径合成磁性纳米颗粒, 一般采用“自下而上”的方法, 即: 从分子原子角度出发, 在液相中通过适当的化学反应, 使生成的单体过饱和和成核生长, 形成纳米颗粒, 通过调控反应时间、温度、前驱体及稳定剂(表面活性剂)浓度实现对颗粒尺寸、形貌的控制^[64, 67]. 不同浓度前驱体及稳定剂能对晶粒某些晶面的生长速率产生抑制或促进作用, 导致晶体在生长过程中, 在某些晶面优先生长, 而在其他方向生长被限制, 从而获得不同形貌的纳米颗粒. 下面简要介绍磁性纳米盘/片和磁性纳米环/管等的化学合成方法.

a. 圆盘/片状纳米颗粒的控制合成, 要求抑制颗粒的纵向(z 轴方向)生长速率, 而保持横向($x-y$ 平面)优先生长, 这可以通过调控反应物浓度、表面活性剂浓度、反应时间、温度等参量来实现. 对于圆盘/片状 Fe_3O_4 颗粒, 通常需要分两步合成, 首先合成圆盘/片状 $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 或 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 颗粒, 在不改变形貌、尺寸的条件下, 进一步加热还原, 实现到 Fe_3O_4 颗粒的转变. Lu 等^[68]用溶剂热法, 在无水乙醇和 $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ 混合液中添加表面活性剂聚乙烯吡咯烷酮(PVP)($M_w=58\ 000$), 放入反应釜 240°C 下加热 4 h, 获得圆片状 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 纳米颗粒. 经乙醇离心清洗干燥后, 将 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 粉末超声分散到正辛醇中, 辅助 PVP 和水合肼(hydrazine hydrate), 通入(5% H_2 - 95% Ar), 180°C 下加热 6 h, 还原出 Fe_3O_4 纳米盘. Chen 等^[69]利用适量 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 、无水乙醇及醋酸钠形成的混合溶液, 在 25 ml 反应釜 180°C 下加热 12 h 后, 冷却离心干燥, 制备合成出具有规则六边形形貌的 $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 纳米片. Yang 等^[47]在此基础上, 进一步还原合成出了六边形 Fe_3O_4 纳米片. Puntès 等^[70]报道了一种典型的热分解方法, 制备出了大量单分散的 Co 纳米圆盘. 利用氩气作为保护气, 在热的二氯联苯胺(DCB)前驱体有机溶剂中, 热注入金属有机配合物 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, 辅以油酸(OA)、十八烷基胺(ODA)、三辛基氧膦(TOPO)等

表面活性剂, 经过高温热分解过程, $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ 先分解为中间体 $\text{Co}(\text{OH})_2$, 在更高的温度下进一步分解形成单质 Co, 通过表面活性剂调控其横向生长, 形成粒径均一的圆盘状纳米薄片.

b. 磁性纳米环/管的控制合成, 除调控颗粒不同晶面的生长速率外, 还需控制中空形貌的形成. 对于 Fe_3O_4 纳米环/管, 合成分两步进行: 首先通过水热过程合成 $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 纳米环/管, 然后还原形成 Fe_3O_4 纳米环/管, 如图 5a 所示: 在水热过程中, 调节反应物浓度及引入磷酸盐、硫酸盐等表面活性剂的辅助, 能很好地调控纳米颗粒不同晶面的生长速率及中空结构的形成. Jia 等^[71]报道了用 PO_4^{3-} 和 SO_4^{2-} 双阴离子辅助水热过程合成 $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 纳米环/管的方法. 在密封的反应釜中, Fe^{3+} 作为反应试剂, 在高温高压条件下, 过饱和而析出晶体. 在这个过程中, PO_4^{3-} 和 SO_4^{2-} 分别选择性吸附在 $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 晶体的(110)、(001)晶面上, 在动力学平衡和热力学平衡的情况下, 诱导氧化铁晶体形成胶囊状多面体结构, 并使其沿 z 轴方向优先溶解出现中空结构, 进而形成纳米环/管. 进一步以 $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 纳米环为前驱体, 通过还原过程可获得 Fe_3O_4 纳米环/管. 图 5b~d 为 Fe_3O_4 纳米环的 SEM 图、TEM 图和 XRD 图. Hu 等^[72]还报道了在微波照射下, 用 $[\text{H}_2\text{PO}_4]^-$ 离子的辅助来制备合成赤铁矿 $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 纳米环的方法. 与上面类似, 利用 $[\text{H}_2\text{PO}_4]^-$ 离子对氧化铁晶粒的溶解腐蚀, 促使中空结构出现. 用微波照射, 是由于氧化铁对微波具有良好的吸波特性, 颗粒表面温度升高能加速 $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 晶体的成核生长及 $[\text{H}_2\text{PO}_4]^-$ 离子对 $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 纳米盘中央溶解速度. Fan 等^[42]通过控制前驱体的浓度实现了对 $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 纳米环/管的尺寸调解, 获得了不同尺寸的纳米环/管. 并进一步以 $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 纳米管/环为前驱体, 化学沉积 $\text{M}(\text{OH})_2$ ($\text{M}=\text{Co}$ 、 Mn 、 Ni 、 Cu)在其表面, 通过低温还原热处理过程形成 $\text{MFe}_2\text{O}_{4x}$ 中间体, 经过在空气中高温煅烧, 激活界面固体-固体反应, 合成了单晶铁氧体 MFe_2O_4 ($\text{M}=\text{Co}$ 、 Mn 、 Ni 、 Cu)纳米管/环^[31].

在有机相中合成的磁性纳米颗粒不能被分散在水溶液中, 阻碍了其在生物医学上的应用, 通常需要对颗粒表面进行功能化修饰^[12, 20, 64, 73]. 通过颗粒表面配体交换, 利用水溶性配体来置换纳米晶体表面的疏水性配体, 可将油溶性磁性纳米颗粒转换为水溶性颗粒^[2]. 表面修饰能有效降低颗粒的表面能, 增加纳米粒子在体内或者体外环境中的磁稳定性,

还能使纳米颗粒结合特异性分子或抗体实现在生物体内靶向富集,进而大大拓展纳米粒子在生物医学

领域的应用范围.

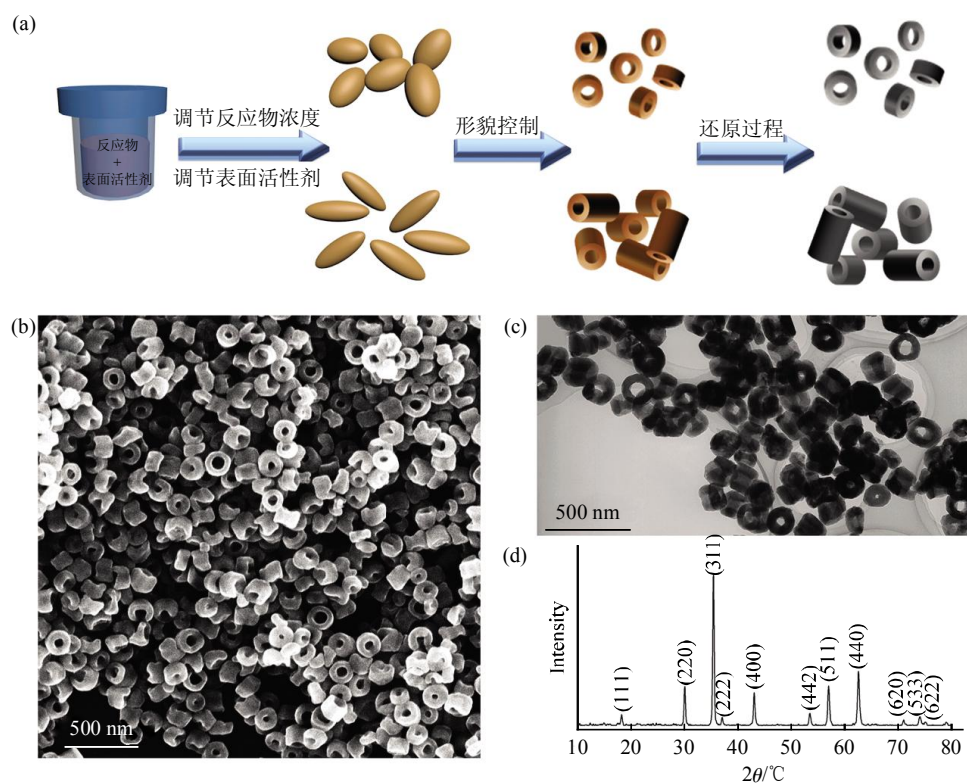


Fig. 5 Schematic illustration of the formation process for Fe_3O_4 nanorings/nanotubes (a) and SEM images (b), TEM images (c), XRD patterns (d) of the Fe_3O_4 nanorings^[71]

图5 两步法合成 Fe_3O_4 纳米环、纳米管的示意图(a)及 Fe_3O_4 纳米环的 SEM 图(b)、TEM 图(c)、XRD 图(d)^[71]

3 磁共振成像

磁共振成像(MRI)技术是一种非常有效的医学成像诊断技术,是基于人体组织中氢原子核(质子)弛豫时间的差异来进行成像^[74]。MRI 具有对人体无电离辐射、无损伤、无穿透性限制、较高空间分辨率、对软组织可进行成像等优点,目前已广泛用于临床。然而,由于一些生物组织之间的对比度变化很微弱,为了突显正常组织与病变组织间的差异,除对脉冲序列进行特殊设计外,一种有效的途径就是使用造影剂。MR 造影剂主要是通过影响其周围氢质子的弛豫来改善和提高 MR 成像的对比度,根据其其对纵向弛豫时间 T_1 和横向弛豫时间 T_2 的影响,分为 T_1 造影剂^[75-76]和 T_2 造影剂^[32, 77],可分别使成像变亮或变暗,其造影增强性能由纵向弛豫率 r_1 和横向弛豫率 r_2 决定。

氧化铁纳米颗粒,对横向弛豫时间 T_2 有显著

的影响,是 T_2 造影剂的典型代表^[78-81]。一方面,由于氧化铁固有的高磁矩,使其在外加磁场作用下能被诱导产生不均一的局域场来影响颗粒周围水分子中氢核的横向弛豫过程^[74, 81],从而有效地缩短横向弛豫时间 T_2 ,具有高的横向弛豫率 r_2 ; 另一方面,氧化铁纳米颗粒良好的生物学相容性及表面易修饰等特点,使其便于功能化,能实现多模式诊疗功效。此外,氧化铁纳米颗粒,易被广泛存在于肝脏、脾脏、淋巴结的网状内皮吞噬系统(reticulo-endothelial system, RES)的细胞所识别摄取^[74],实现高富集,且在体内血液循环周期长,便于长时间扫描,能更精细、高分辨成像。因此,在 MRI 成像中具有广泛的应用。

然而,磁性颗粒的横向弛豫率 r_2 对颗粒的磁学性能具有高度依赖^[81]。对于超顺磁颗粒,由于体积磁各向异性性能的降低及表面 spin-canting 效应^[27-28],导致其具有低的饱和磁化强度^[28-30],削减了 r_2 值;

同时, 小尺寸的超顺磁颗粒不易在体内病灶部位定位富集等, 这些由于尺寸效应引起的缺陷限制并降低了超顺磁颗粒在磁共振成像的应用性能. 而相比于超顺磁颗粒, Fan 等研究小组^[44-46]报道了荧光量子点(CdSe@ZnS quantum dot, QD)包覆的涡旋磁 Fe_3O_4 纳米环复合体(QD-FVIOs) 多模式造影剂(图 6a~b), 研究了其对 T_2^* 加权自旋回波磁共振信号的负增强对比, 基于 FVIOs 独特的磁化涡旋畴, 环形形貌及更大粒径尺寸, 使得其呈现出高的磁化率和 M_s 值(图 6c), 在小的外场中有更快速和

强烈的磁响应, 能显著地增强 T_2^* 加权像的对比度. 对比两种不同水化半径的涡旋磁 Fe_3O_4 纳米环 QD-FVIO₁ 和 QD-FVIO₂ 造影剂与商用 Ferucarbotran (SPIOs)造影剂对 T_2^* 加权自旋回波磁共振成像负增强效果, 结果表明: 随回波时间(echo time)的增加, 相比于 Ferucarbotran 造影剂, QD-FVIO₁ (310 nm)和 QD-FVIO₂ (155 nm)这两组成像更暗, 表明涡旋磁 Fe_3O_4 纳米环对 T_2^* 加权自旋回波磁共振信号具有更显著的负增强效果(图 6d).

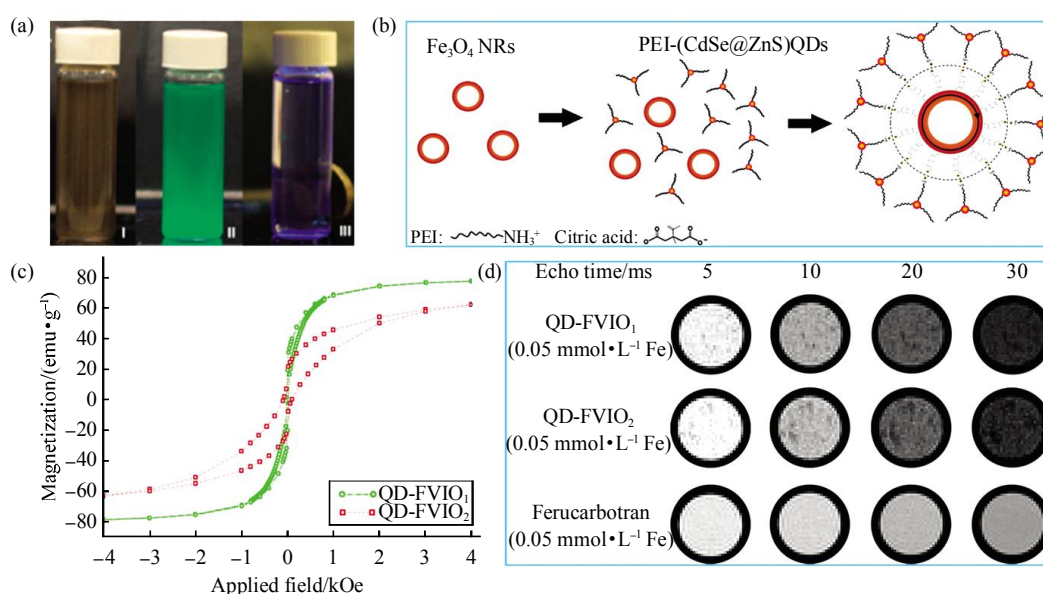


Fig. 6 Synthesis and properties of QD-FVIOs^[44]

图 6 荧光量子点包覆的涡旋磁 Fe_3O_4 纳米环的合成及性质^[44]

(a~b) 荧光量子点包覆的磁涡旋态 Fe_3O_4 纳米环及其合成示意图; (c) QD-FVIO₁ (310 nm) 和 QD-FVIO₂ (155 nm) 的磁滞回线. (d) QD-FVIOs 作为造影剂与商用 Ferucarbotran 造影剂对 T_2^* 加权自旋回波磁共振成像负增强效果的定性对比.

Table 1 MR relaxivities of QD-FVIOs and commercial ferucarbotran at 1.5 T

表 1 在 1.5 T 外磁场下, QD-FVIO₁、QD-FVIO₂ 和商用 Ferucarbotran 造影剂的磁共振弛豫率对比

样品	$r_1/(\text{s}^{-1} \cdot \text{mmol}^{-1} \cdot \text{L})$	$r_2/(\text{s}^{-1} \cdot \text{mmol}^{-1} \cdot \text{L})$	r_2^*/r_1	$r_2^*/(\text{s}^{-1} \cdot \text{mmol}^{-1} \cdot \text{L})$	r_2/r_1
QD-FVIO ₁	0.44	73.8	168	1 079	2 450
QD-FVIO ₂	0.59	55.1	93	976	1 654
Ferucarbotran	11.3	225	19.9	254	22.5

从上表可以看出: QD-FVIO₁ 和 QD-FVIO₂ 的 r_2^* 值几乎是商用 SPIOs 造影剂的 4 倍, 而 r_2^*/r_1 的比值更是比商用 SPIOs 高出 2 个数量级. 究其原因有两点: 一方面, 涡旋磁 Fe_3O_4 纳米环具有更大的尺寸, 从而具有更高的饱和磁化强度, 导致其 r_2^* 值更高; 另一方面, 在外加磁场作用下, 纳米环会

发生涡旋磁(vortex state)向洋葱态(onion state)的转变, 这个过程对纳米环周围局域场的不均一性会产生较大的影响, 从而也导致其 r_2^* 值变高. 进一步表明: 涡旋磁 Fe_3O_4 纳米环, 作为 T_2 造影剂, 将比超顺磁 Fe_3O_4 颗粒在医学影像方面具有更好的应用优势和潜力.

4 抗肿瘤治疗

肿瘤细胞较正常细胞对温度更加敏感,且热扩散慢,一般情况下在 $43^{\circ}\text{C} \sim 45^{\circ}\text{C}$ 会凋亡.基于这一特点,结合磁性纳米颗粒在外加交变磁场作用下的磁热特性,发展出了一种新的肿瘤热疗方法——肿瘤磁热疗^[22-23, 82-84].将磁性纳米颗粒作为热介质,在外加交变磁场感应下,由于受到磁滞效应、涡流效应、畴壁共振等因素的影响而吸收外磁场能量产生热量,使肿瘤组织局部快速形成高温区,致使肿瘤细胞被毁灭性破坏.若同时在纳米颗粒表面附载抗癌药物,可实现热疗和药物治疗的双重效果^[85].

磁性纳米颗粒的产热效果可用比吸收率,即其在交变磁场下的磁损耗功率密度与磁性材料密度的比值来评价,比吸收率越高,热效应越好.超顺磁颗粒,基于其布朗-奈尔弛豫(Néel relaxation)产热机制^[29, 86],其 SAR 值与饱和磁化强度 M_s 的平方成正比^[33],这使得超顺磁颗粒因较低 M_s 值,表现出较低的 SAR 值,大幅度降低了肿瘤磁热疗效果,若要提高其 SAR 值,需要更高场强和频率的外加

交变磁场^[87],而强振幅高频外场在带来更高 SAR 值的同时,对肿瘤周围正常组织也会产生创伤^[88].因此,上述因素限制了超顺磁颗粒的磁热疗应用.

Fan 等^[30]提出了一种新的肿瘤磁热疗介质——涡旋磁氧化铁纳米环溶胶(FVIOs),系统研究了其作为生物医用热介质的磁感应升温机理及对乳腺癌(MCF-7 细胞株)体外和体内的磁热疗效(图 7a).在相同交变磁场下($H=440\text{ Oe}$, 400 kHz),FVIOs 呈现出显著增强的 SAR 值(2213 W/g),比超顺磁氧化铁颗粒(280 W/g)高出几乎 8 倍(图 7b).将 FVIOs 和 SPIOs 分别分散于模拟体内环境的凝胶中, FVIOs 能继续保持高 SAR 值,而 SPIOs 的 SAR 值损失高达 50%.将 FVIOs 和 SPIOs 溶胶(Fe 浓度均为 100 mg/L)分别加入 MCF-7 乳腺癌细胞培养液中,对比分析有外场(400 kHz , 500 Oe)及无外场情况下, MCF-7 乳腺癌细胞的活细胞量,结果表明:在外场下, SPIOs 仅引发少量 MCF-7 乳腺癌细胞凋亡;而 FVIOs 可诱导 MCF-7 乳腺癌细胞大量凋亡(图 7c).进一步将 MCF-7 乳腺癌细胞植入裸鼠体内,对比了相同 Fe 剂量的 FVIOs 和 SPIOs 对裸

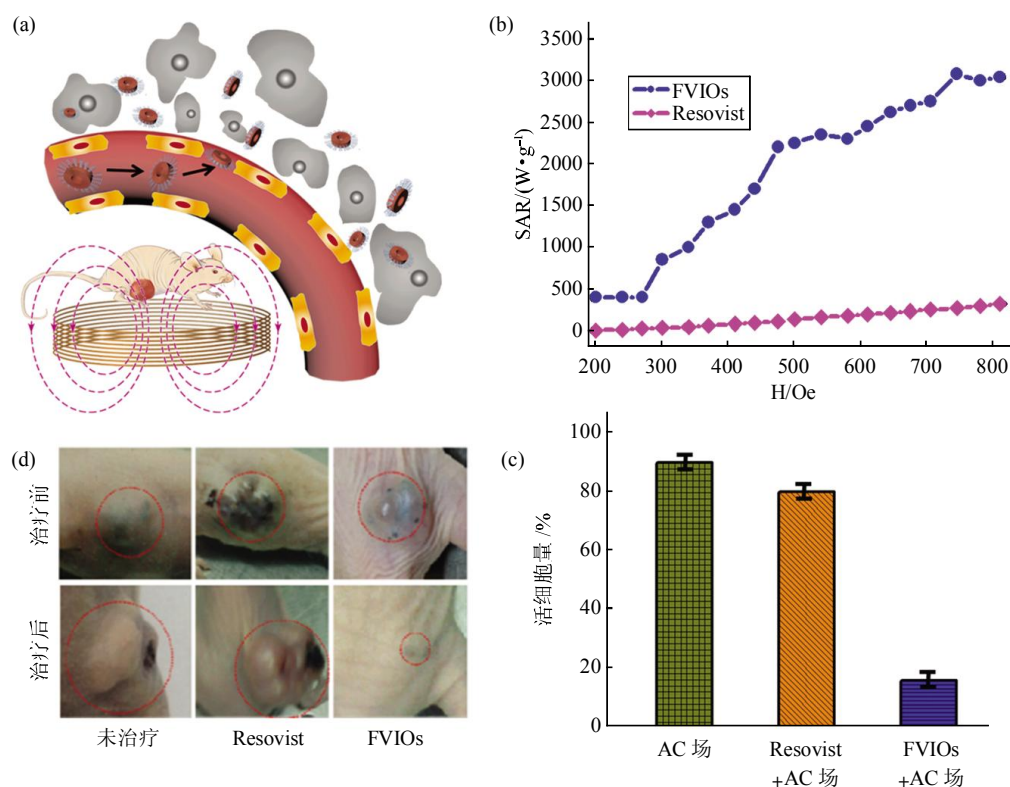


Fig. 7 Application of FVIOs in cancer therapy^[30]

图 7 涡旋磁氧化铁纳米环在肿瘤治疗中的应用^[30]

(a) 涡旋磁氧化铁纳米环用于小鼠肿瘤磁热疗模型:磁性纳米环被直接注射入小鼠肿瘤部位,外加 400 Oe 交变场 10 min . (b) FVIOs 和 Resovist (SPIOs) 磁热疗下 MCF-7 癌细胞的活细胞量. (c) 外场频率在 400 kHz 下,比较 FVIOs 和 Resovist 的 SAR 值随场强 H 的变化. (d) 移植于裸鼠体内的乳腺癌细胞,分别在未经处理及 Resovist 和 FVIOs 热疗前、后(治疗周期 40 天)的肿瘤控制情况.

鼠体内肿瘤部位的磁热疗效果. 在 400Oe 的交变磁场下, FVIOs 治疗的肿瘤部位在 200 s 内迅速升温到 44℃, 而同一时间内, SPIOs 治疗部位温度仅出现微量增加, 有力地证明了 FVIOs 优良的磁热性能. 相比于 SPIOs, 经 FVIOs 治疗的小鼠肿瘤部位, 在一个治疗周期内(40 天), 体积明显减小, 无复发病状, 并且也未引起周围正常组织的病理变化(图 7d), 展现出 FVIOs 在肿瘤磁热效方面的显著优势. 此外, 基于涡旋磁纳米盘的磁化涡旋特性, Yang 等^[47]研究了各向异性 Fe_3O_4 纳米盘的磁热性能, 发现 Fe_3O_4 纳米盘由于磁化涡旋态的存在, 也呈现出高的 SAR 值.

另外值得一提的是, Kim 等^[48]利用涡旋磁纳米盘的磁化涡旋特性, 报道了一种非热疗的、新颖的磁控肿瘤治疗策略. 将表面包金的坡莫合金($\text{Ni}_{80}\text{Fe}_{20}$)圆盘(microdiscs, MDs)与 anti-human-IL13 α 2R 抗体(mAb)结合形成 MD-mAb 颗粒, 并标记到 N10 多形性胶质母细胞瘤(N10 glioma cells)部位构成 MDs-mAb-cell 复合体. 在外加低频交变磁

场下, 纳米圆盘由于涡旋核不稳定发生往返移动, 引起圆盘产生振荡, 振荡的圆盘会向 N10 glioma 细胞传递出一种机械力, 这种机械力会反复挤压 N10 glioma 细胞的细胞膜导致其收缩及破裂, 最终诱导癌细胞发生程序性凋亡(图 8a). 为排除热效应的影响, 外加的交变磁场极其微弱(振幅低于 100 Oe, 频率低于 60 Hz), 远低于磁热疗过程中超顺磁纳米颗粒所需的交变磁场强度, 同时细胞溶液温度始终保持低于 22℃. 对 N10 glioma 细胞作用短短 10 min 后, 显著地引发了癌细胞凋亡, 而周围的正常组织, 由于所加的交变磁场很弱, 作用时间很短, 几乎没有任何创伤. 在相同培养条件下, 比较 MDs-mAb-cell 复合体在无外加交变磁场(图 8b~c)和用 90 Oe-20 Hz 外加交变磁场作用 10 min 后经过 1 h 培养(图 8d~e)的光学图, 经外加交变磁场作用后, N10 glioma 细胞结构发生明显的破坏与收缩. 这一研究为人们在肿瘤治疗方面提供了一条新的思路.

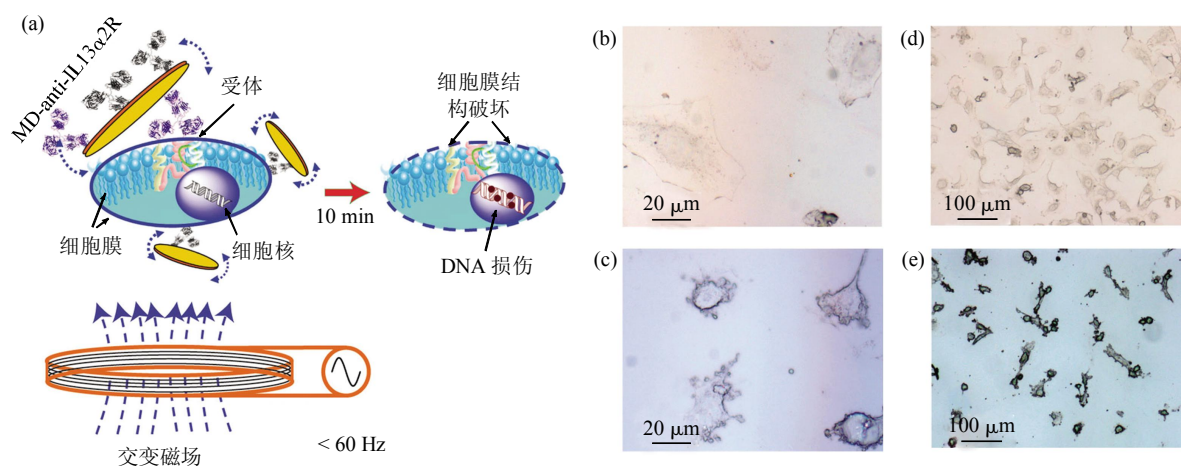


Fig. 8 A new strategy for cancer therapy based on disc-shaped magnetic particles possessing a spin-vortex ground state

图 8 基于涡旋磁纳米圆盘新的磁控肿瘤治疗策略

(a) 涡旋磁纳米圆盘在交变磁场下磁力破坏癌细胞示意图^[48]: 表面包金的坡莫合金($\text{Ni}_{80}\text{Fe}_{20}$)圆盘(MDs)与 anti-human-IL13 α 2R 抗体结合, 形成 MD-anti-IL13 α 2R 复合体, 标记到 N10 多形性胶质母细胞瘤(N10 glioma cells)部位, 在外加交变磁场下, 纳米圆盘的涡旋核不稳定发生往返移动, 引起圆盘产生振荡, 振荡的圆盘向 N10 glioma 细胞传递出一种机械力, 引起细胞的细胞膜结构破裂及收缩, 最终导致其发生程序性凋亡; (b~e) 为在相同培养条件下, MDs-mAb-cell 复合体在无外加交变磁场(图(b~c))和用 90 Oe-20 Hz 外加交变磁场作用 10 min 后经过 1 h 培养(图 d~e)的光学对照图^[48].

5 结论及展望

总之, 对比于超顺磁纳米颗粒, 新型的涡旋磁纳米颗粒在磁学性能和生物医学应用上展现了更大

的优势. 本文系统论述了涡旋磁溶胶的形成思路, 以及典型的涡旋磁纳米颗粒如纳米圆盘/片和纳米环/管化学合成方法, 并探讨了涡旋磁纳米圆盘和纳米环在磁共振造影剂、肿瘤治疗等生物医学领域

的研究现状及其应用潜力,以拓展一条新的磁性纳米材料生物医学应用思路。

由于涡旋磁纳米颗粒目前还是新兴的生物医用材料,其制备合成以及生物医学应用研究还处于早期阶段。预计今后几年的研究将主要集中于:

a. 大规模可控制备涡旋磁纳米颗粒。由于涡旋磁畴对颗粒的三维结构尺寸的严格要求,使得合成过程中对颗粒的形貌尺寸调控显得尤为关键,需要对已有涡旋磁纳米颗粒合成工艺进一步优化同时开发新型的涡旋磁颗粒。

b. 对纳米颗粒的涡旋畴形成机理及涡旋磁在外场中的磁化反转特性还需更多理论和实验研究。

c. 涡旋磁纳米颗粒的生物学效应如其长期毒性,体内代谢机制等还尚不清楚,如何通过控制剂量实现治疗效果的最优化和毒副作用最小化的双赢结果,仍需要大量的深入研究。

d. 如何通过有机、无机杂化和颗粒表面优化,结合主动靶向与被动靶向,实现高特异性的高效靶向涡旋磁纳米制剂,仍有待进一步探究。

e. 涡旋磁纳米颗粒与荧光量子点、抗体、抗癌药物等结合构成多功能纳米复合体,可同时实现对癌细胞的分离、检测与治疗,对今后癌症的诊疗一体化研究具有积极的推动作用。因此,尽管涡旋磁纳米颗粒在生物医学领域的深入应用还有待时间的检验,然而其展现出的显著优势和潜力,使我们有理由相信:随着今后纳米合成工艺的日趋成熟以及人们对涡旋磁纳米颗粒物理化学性能的深入研究,涡旋磁纳米颗粒在生物医学领域的应用空间必将越来越广阔。

参 考 文 献

- [1] Kodama R H. Magnetic nanoparticles. *J Magn Magn Mater*, 1999, **200**(1-3): 359-372
- [2] 余 靓,刘 飞, Muhammad Z Y. 磁性纳米材料: 化学合成、功能化与生物医学应用. *生物化学与生物物理进展*, 2013, **40**(10): 903-917
Yu J, Liu F, Muhammad Z Y, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2013, **40**(10): 903-917
- [3] Bean C P, Livingston J D. Superparamagnetism. *J Appl Phys*, 1959, **30**(4): S120-S129
- [4] Abolfazl A, Mohamad S, Soodabeh D. Magnetic nanoparticles: preparation, physical properties, and applications in biomedicine. *Nanoscale Research Letters*, 2012, **7**(1): 144-156
- [5] Mertelj A, Lisjak D, Drofenik M, *et al.* Ferromagnetism in suspensions of magnetic platelets in liquid crystal. *Nature*, 2013, **504**(7479): 237-241
- [6] 张志东. 磁性材料的磁结构、磁畴结构和拓扑磁结构. *物理学报*, 2015, **64**: 067503(1-17)
Zhang Z D. *Acta Phys Sin*, 2015, **64**: 067503(1-17)
- [7] 张吉林,洪广言,倪嘉纘. 单分散磁性纳米粒子靶向药物载体. *化学进展*, 2009, **21**(05): 880-889
Zhang J L, Hong G Y, Ni J Z. *Progress in Chemistry*, 2009, **21**(05): 880-889
- [8] Vicky V M, Arthur C, Samit S, *et al.* Magnetic nanoparticle drug delivery systems for targeting tumor. *Appl Nanosci*, 2014, **4**(4): 385-392
- [9] Challa S S R, Kumar, Faruq Mohammad, *et al.* Magnetic nanomaterials for hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2011, **63**(9): 789-808
- [10] Karamipour S, Sadjadi M S, Farhadyar N, *et al.* Fabrication and spectroscopic studies of folic acid-conjugated Fe₃O₄@Au core-shell for targeted drug delivery application. *Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2015, **148**: 146-155
- [11] 汤 艳,楚林正,孙 宁,等. 氧化铁磁性纳米颗粒在磁分离中的研究进展. *科学通报*, 2013, **58**(24): 2377-2384
Tang Y, Chu L Y, Sun N, *et al.* *Chin Sci Bull*, 2013, **58**(24): 2377-2384
- [12] Song E Q, Hu J, Pang D W, *et al.* Fluorescent-magnetic-biotargeting multifunctional nanobioprobes for detecting and isolating multiple types of tumor cells. *ACS Nano*, 2011, **5**(2): 761-770
- [13] Zhang Y, Tekobo S, Tu Ying, *et al.* Permission to enter cell by shape: nanodisk vs nanosphere. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2012, **4**(8): 4099-4105
- [14] Sarah A S, Jeremy S, Ravi S K, *et al.* Remote regulation of glucose homeostasis in mice using genetically encoded nanoparticles. *Nature Medicine*, 2015, **21**(1): 92-98
- [15] Gao L Z, Zhuang J, Nie L, *et al.* Intrinsic peroxidase-like activity of ferromagnetic nanoparticles. *Nature Nanotechnology*, 2007, **2**(9): 577-583
- [16] Zeng J F, Jing L H, Gao M Y, *et al.* Anchoring group effects of surface ligands on magnetic properties of Fe₃O₄ nanoparticles: towards high performance MRI contrast agents. *Adv Mater*, 2014, **26**(17): 2694-2698
- [17] 乔瑞瑞,曾剑峰,高明远,等. 磁性氧化铁纳米颗粒——通向肿瘤磁共振分子影像的重要基石. *物理化学学报*, 2012, **28**(5): 993-1011
Qiao R R, Zeng J F, Gao M Y, *et al.* *Acta Phys Chim Sin*, 2012, **28**(5): 993-1011
- [18] Lee J H, Huh Y M, Jun Y W, *et al.* Artificially engineered magnetic nanoparticles for ultra-sensitive molecular imaging. *Nature Medicine*, 2007, **13**(1): 95-99
- [19] Ho D, Sun X L, Sun S H. Monodisperse magnetic nanoparticles for theranostic applications. *Accounts of Chemical Research*, 2011, **44**(10): 875-882
- [20] Hao R, Hou Y L, Sun S H, *et al.* Synthesis, functionalization, and biomedical applications of multifunctional magnetic nanoparticles. *Adv Mater*, 2010, **22**(25): 2729-2742
- [21] Maity D, Chandrasekharan P, Yang C T, *et al.* Facile synthesis of water-stable magnetite nanoparticles for clinical MRI and magnetic hyperthermia applications. *Nanomedicine*, 2010, **5**(10): 1571-1584

- [22] Natividad E, Castro M, Goglio G, *et al.* New insights into the heating mechanisms and self-regulating abilities of manganite perovskite nanoparticles suitable for magnetic fluid hyperthermia. *Nanoscale*, 2012, **4**(13): 3954–3962
- [23] Guardia P, Corato R D, Lartigue L, *et al.* Water-soluble iron oxide nanocubes with high values of specific absorption rate for cancer cell hyperthermia treatment. *ACS Nano*, 2012, **6**(4): 3080–3091
- [24] Sun S H, Zeng H. Size-controlled synthesis of magnetite nanoparticles. *J Am Chem Soc*, 2002, **124**(28): 8204–8205
- [25] Sun S H, Zeng H, Robinson D B, *et al.* Monodisperse MFe_2O_4 (M = Fe, Co, Mn) nanoparticles. *J Am Chem Soc*, 2004, **126**(1): 273–279
- [26] Park J, An K, Hyeon T, *et al.* Ultra-large-scale syntheses of monodisperse nanocrystals. *Nature Materials*, 2004, **3**(12): 891–895
- [27] Jun Y W, Lee J H, Cheon J, *et al.* Chemical design of nanoparticle probes for high performance magnetic resonance imaging. *Angew Chem Int Ed*, 2008, **47**(28): 5122–5135
- [28] Kim B H, Choi S H, Hyeon T, *et al.* Large-scale synthesis of uniform and extremely small-sized iron oxide nanoparticles for high-resolution T1 magnetic resonance imaging contrast agents. *J Am Chem Soc*, 2011, **133**(32): 12624–12631
- [29] Lee J H, Jang J, Choi J, *et al.* Exchange-coupled magnetic nanoparticles for efficient heat induction. *Nat Nanotech*, 2011, **6**(7): 418–422
- [30] Liu X L, Yang Y, Fan H M, *et al.* Magnetic vortex nanorings: a new class of hyperthermia agent for highly efficient *in vivo* regression of tumors. *Adv Mater*, 2015, **27**(11): 1939–1944
- [31] Fan H M, Yi J B, Yang Y, *et al.* Single-crystalline MFe_2O_4 nanotubes/nanorings synthesized by thermal transformation process for biological applications. *ACS Nano*, 2009, **3**: 2798–2808
- [32] Liu X L, Wang Y T, Ng C T, *et al.* Coating engineering of MnFe_2O_4 nanoparticles with super-high T2 relaxivity and efficient cellular uptake for highly sensitive magnetic resonance imaging. *Adv Mater Interfaces*, 2014, **1**(2): 1300069
- [33] Liu X L, Fan H M, Yi J B, *et al.* Optimization of surface coating on Fe_3O_4 nanoparticles for high performance magnetic hyperthermia agents. *J Mater Chem*, 2012, **22**(17): 8235–8244
- [34] Huang H, Delikanli S, Zeng H, *et al.* Remote control of ion channels and neurons through magnetic-field heating of nanoparticles. *Nat Nanotech*, 2010, **5**(8): 602–606
- [35] Shinjo T, Okuno T, Hassdorf R, *et al.* Magnetic vortex core observation in circular dots of permalloy. *Science*, 2000, **289**(5481): 930–931
- [36] Li S P, Peyrade D, Natali M, *et al.* Flux closure structures in cobalt rings. *Phys Rev Lett*, 2001, **86**(6): 1102–1105
- [37] Wachowiak A, Wiebe J, Bode M, *et al.* Direct observation of internal spin structure of magnetic vortex cores. *Science*, 2002, **298**(5593): 577–580
- [38] Klui M, Jubert P O, Allenspach R, *et al.* Direct observation of domain-wall configurations transformed by spin currents. *Phys Rev Lett*, 2005, **95**(2): 026601–026604
- [39] Hayashi M, Thomas L, Moriya R, *et al.* Current-controlled magnetic domain-wall nanowire shift register. *Science*, 2008, **320**(5873): 209–211
- [40] Yang Y, Liu X L, Yi J B, *et al.* Stable vortex magnetite nanorings colloid: micromagnetic simulation and experimental demonstration. *J Appl Phys*, 2012, **111**(4): 044303(1–9)
- [41] Tanigaki T, Takahashi Y, Shimakura T, *et al.* Three-dimensional observation of magnetic vortex cores in stacked ferromagnetic discs. *Nano Lett*, 2015, **15**(2): 1309–1314
- [42] Fan H M, You G J, Li Y, *et al.* Shape-controlled synthesis of single-crystalline Fe_2O_3 hollow nanocrystals and their tunable optical properties. *J Phys Chem C*, 2009, **113**(22): 9928–9935
- [43] Petros R A, DeSimone J M. Strategies in the design of nanoparticles for therapeutic applications. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, **9**(8): 615–627
- [44] Fan H M, Olivo M, Shuter B, *et al.* Quantum dot capped magnetite nanorings as high performance nanoprobe for multiphoton fluorescence and magnetic resonance imaging. *J Am Chem Soc*, 2010, **132**(42): 14803–14811
- [45] Fan H M, Olivo M. Magnetic nanorings and nanotubes for cancer detection and therapy. In *Nanomedicine and Cancer*. Srirajaskanthan R, Preedy VRCRS Press, 2012: 183–203
- [46] 樊海明, 刘晓丽, 马 沛. 一种 T2 加权磁共振造影剂及其制备方法: 中国, CN201210584034.0. 2013-03-20
- Fan H M, Liu X L, Ma P. A T2 weighted magnetic resonance imaging (MRI) contrast agent and its preparation method: China, CN201210584034.0. 2013-03-20.
- [47] Yang Y, Liu X L, Ding J, *et al.* Orientation mediated enhancement on magnetic hyperthermia of Fe_3O_4 nanodisc. *Adv Funct Mater*, 2015, **25**(5): 812–820
- [48] Kim D H, Rozhkova E A, Ulasov L V, *et al.* Biofunctionalized magnetic-vortex microdiscs for targeted cancer-cell destruction. *Nature Materials*, 2009, **9**(2): 165–171
- [49] 姜寿亭, 李 卫, 等. 凝聚态磁性物理. 北京: 科学出版社, 2003, 273–281
- Jiang S T, Li W, *et al.* Condensed matter magnetophysics. Beijing: Science Press, 2003, 273–281
- [50] Cowburn R P, Koltsov D K, Adeyeye A O, *et al.* Single-domain circular nanomagnets. *Phys Rev Lett*, 1999, **83**(5): 1042–1045
- [51] Betto D, Coey J M D. Vortex state in ferromagnetic nanoparticles. *J Appl Phys*, 2014, **115**: 17D138(1–3)
- [52] Vavassori P, Zaluzec N, Metlushko V, *et al.* Magnetization reversal via single and double vortex states in submicron Permalloy ellipses. *Phys Rev B*, 2004, **69**(21): 214404(1–6)
- [53] You C L, Wu S Y, Ma Y R, *et al.* Construction of magnetization reversals of ring and square thin films of $\text{Ni}_{80}\text{Fe}_{20}$ using magnetic force microscopy. *Surface Science*, 2007, **601**(18): 4279–4282
- [54] Lua S Y H, Kushvaha S S, Wu Y H, *et al.* Chirality control and switching of vortices formed in hexagonal shaped ferromagnetic elements. *Appl Phys Lett*, 2008, **93**(12): 122504(1–3)
- [55] Otálora J A, López-López J A, Vargas P, *et al.* Chirality switching and propagation control of a vortex domain wall in ferromagnetic nanotubes. *Appl Phys Lett*, 2012, **100**(7): 072407(1–4)
- [56] Lacroix L M, Lachaize S, Hue F, *et al.* Stabilizing vortices in interacting nano-objects: a chemical approach. *Nano Lett*, 2012, **12**(6): 3245–3250

- [57] Boardman R P, Zimmermann J, Fangohr H, *et al.* Micromagnetic simulation studies of ferromagnetic part spheres. *J Appl Phys*, 2005, **97**(10): 10E305 (1–3)
- [58] Kong D S, Wang S M, Chen C Q, *et al.* Magnetization ground states and phase diagrams for a nanosized Co hollow sphere: An onion-type magnetization state. *J Appl Phys*, 2008, **104**(1): 013923 (1–6)
- [59] Arrott A S, Hertel R. Formation and transformation of vortex structures in soft ferromagnetic ellipsoids. *J Appl Phys*, 2008, **103**(7): 07E739 (1–3)
- [60] Rothman J, Klui M, Lopez-Diaz L, *et al.* Observation of a Bi-domain state and nucleation free switching in mesoscopic ring magnets. *Phys Rev Lett*, 2001, **86**(6): 1098–1101
- [61] Han X F, Wen Z C, Wei H X, *et al.* Nanoring magnetic tunnel junction and its application in magnetic random access memory demo devices with spin-polarized current switching (invited). *J Appl Phys*, 2008, **103**(7): 07E933(1–6)
- [62] Hyeon T. Chemical synthesis of magnetic nanoparticles. *Chem Commun*, 2003, **34**(24): 927–934
- [63] Wang X, Zhuang J, Peng Q, *et al.* A general strategy for nanocrystal synthesis. *Nature*, 2005, **437**(7055): 121–124
- [64] Lu A H, Salabas E L, Schüth F, *et al.* Magnetic nanoparticles: synthesis, protection, functionalization, and application. *Angew Chem Int Ed*, 2007, **46**(8): 1222–1244.
- [65] 季俊红, 季生福, 杨伟, 等. 磁性 Fe_3O_4 纳米晶制备及应用. *化学进展*, 2010, **22**(8): 1566–1574
Ji J H, Ji S F, Yang W, *et al.* *Progress in Chemistry*, 2010, **22**(8): 1566–1574
- [66] Jun Y W, Choi J S, Cheon J, *et al.* Shape control of semiconductor and metal oxide nanocrystals through nonhydrolytic colloidal routes. *Angew Chem Int Ed*, 2006, **45**(21): 3414–3439
- [67] Yang C, Wu J J, Hou Y L, *et al.* Fe_3O_4 nanostructures: synthesis, growth mechanism, properties and applications. *Chem Commun*, 2011, **47**(18): 5130–5141
- [68] Lu J, Jiao X L, Chen D R, *et al.* Solvothermal synthesis and characterization of $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ and Fe_3O_4 nanoplates. *J Phys Chem C*, 2009, **113**(10): 4012–4017
- [69] Chen L Q, Yang X F, Wu M M, *et al.* Continuous shape- and spectroscopy-tuning of hematite nanocrystals. *Inorg Chem*, 2010, **49**(18): 8411–8420
- [70] Puntès V F, Zanchet D, Erdonmez C K. Synthesis of hcp-Co Nanodisks. *J Am Chem Soc*, 2002, **124**(43): 12874–12880
- [71] Jia C J, Sun L D, Luo F, *et al.* Large-scale synthesis of single-crystalline iron oxide magnetic nanorings. *J Am Chem Soc*, 2008, **130**(50): 16968–16977
- [72] Hu X L, Yu J C, Gong J M, *et al.* $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ nanorings prepared by a microwave assisted hydrothermal process and their sensing properties. *Adv Mater*, 2007, **19**(17): 2324–2329
- [73] Karimi Z, Karimi L, Shokrollahi H, *et al.* Nano-magnetic particles used in biomedicine: core and coating materials. *Materials Science and Engineering C*, 2013, **33**(5): 2465–2475
- [74] 乔瑞瑞, 贾巧娟, 曾剑峰, 等. 磁性氧化铁纳米颗粒及其磁共振成像应用. *生物物理学报*, 2011, **27**(4): 272–288
Qiao R R, Jia Q J, Zeng J F, *et al.* *Acta Biophys Sin*, 2011, **27**(4): 272–288
- [75] Li Z, Wang S X, Sun Q, *et al.* Ultrasmall manganese ferrite nanoparticles as positive contrast agent for magnetic resonance imaging. *Adv Healthcare Mater*, 2013, **2**(7): 958–964
- [76] Zeng L Y, Ren W Z, Zheng J J, *et al.* Ultrasmall water-soluble metal-iron oxide nanoparticles as T1-weighted contrast agents for magnetic resonance imaging. *Phys Chem Chem Phys*, 2012, **14**(8): 2631–2636
- [77] Jun Y W, Huh Y M, Choi J S, *et al.* Nanoscale size effect of magnetic nanocrystals and their utilization for cancer diagnosis *via* magnetic resonance imaging. *J Am Chem Soc*, 2005, **127**(16): 5732–5733
- [78] Tong S, Hou S J, Zheng Z L, *et al.* Coating optimization of superparamagnetic iron oxide nanoparticles for high T2 relaxivity. *Nano Lett*, 2010, **10**(11): 4607–4613
- [79] Qiao R R, Yang C H, Gao M Y, Superparamagnetic iron oxide nanoparticles: from preparations to *in vivo* MRI applications. *J Mater Chem*, 2009, **19**(35): 6274–6293
- [80] Lacroix L M, Ho D, Sun S H. Magnetic nanoparticles as both imaging probes and therapeutic agents. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2010, **10**(12): 1184–1197
- [81] Huh Y M, Jun Y W, Song H T, *et al.* *In vivo* magnetic resonance detection of cancer by using multifunctional magnetic nanocrystals. *J Am Chem Soc*, 2005, **127**(35): 12387–12391
- [82] 张晓冬, 王晓文, 高福平, 等. 微纳米磁性材料在肿瘤磁感应热疗中的应用. *磁性材料及器件*, 2009, **40**(4): 1–5
Zhang X D, Wang X W, Gao F P, *et al.* *Journal of Magnetic Materials and Devices*, 2009, **40**(4): 1–5
- [83] Fan H M, Liu X L. Innovative magnetic nanoparticle platform for magnetic resonance imaging and magnetic fluid hyperthermia applications. *Curr Opin Chem Eng*, 2014, **4**: 38–46
- [84] Yoo D, Lee J H, Shin T H, *et al.* Theranostic magnetic nanoparticles. *Accounts of Chemical Research*, 2011, **44**(10): 863–874
- [85] Hu S H, Liao B J, Chiang C S, *et al.* Core-shell nanocapsules stabilized by single-component polymer and nanoparticles for magneto-chemotherapy/hyperthermia with multiple drugs. *Adv Mater*, 2012, **24**(27): 3627–3632
- [86] Carrey J, Mehdaoui B, Respaud M, *et al.* Simple models for dynamic hysteresis loop calculations of magnetic single-domain nanoparticles: Application to magnetic hyperthermia optimization. *J Appl Phys*, 2011, **109**(8): 083921
- [87] Hergt R, Dutz S. Magnetic particle hyperthermia-biophysical limitations of a visionary tumour therapy. *J Magn Magn Mater*, 2007, **311**(1): 187–192
- [88] Gazeau F, Lévy M, Wilhelm C, *et al.* Optimizing magnetic nanoparticle design for nanothermotherapy. *Nanomedicine*, 2008, **3**(6): 831–844

Magnetic Vortex Nanoparticles: an Innovative Magnetic Nanoplatfrom for Biomedical Application*

WU Jian-Peng^{1,2)}, LIU Xiao-Li²⁾, ZHANG Huan²⁾, ZHANG Yi-Fan²⁾, LUO Yan-E²⁾, FAN Hai-Ming^{2)**}

⁽¹⁾ *Institute of Photonics & Photon-technology, Northwest University, Xi'an 710069, China;*

²⁾ *School of Chemical Engineering, Northwest University, Xi'an 710069, China)*

Abstract The application of magnetic nanoparticles on biomedicine has gained increased interest in recent years because of their unique magnetic properties such as superparamagnetism. However, magnetic nanoparticles possess these desirable features at the expense of particle size and magnetic properties such as reduced saturation magnetization and susceptibility, which in turn has affected its performance in bioapplication. In comparison with superparamagnetic nanoparticle, magnetic vortex nanoparticles with unique magnetic domain structure and relatively large particle size, has shown superior magnetic properties, which make them a promising candidate for diverse biomedical applications. In this article, we briefly review the progress on synthesis and biomedical application of magnetic vortex nanoparticles. In particular, magnetic vortex iron oxide nanodisks and nanorings are taken as typical examples to demonstrate the vortex domain structure and its magnetization reversal process. Benefits from their unique magnetic properties, these magnetic vortex nanoparticles have significantly improve the performance of MRI diagnostic and anti-tumor hyperthermia treatment as compared to currently available superparamagnetic iron oxides nanoparticles. Ultimately, the highly biocompatible magnetic vortex nanoparticles that we have introduced here can be a promising biomagnetic nanoplatfrom to construct a variety of high efficient nanoagent systems for biomedical application in the future.

Key words magnetic vortex nanoparticle, magnetic nanodisk and nanoring, MRI contrast agent, anti-tumor treatment

DOI: 10.16476/j.pibb.2014.0352

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (21376192, 21176200) and Specialized Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education(20126101110017).

**Corresponding author.

Tel: 86-29-88302747, E-mail: fanhm@nwu.edu.cn

Received: November 20, 2014 Accepted: June 23, 2015