

磁性纳米材料在组织工程研究中的应用*

蒋兴禄 邱小忠**

(南方医科大学人体解剖学教研室, 广东省组织构建与检测重点实验室, 广州 510515)

摘要 磁性纳米材料因其独特的理化性质在组织工程研究中被广泛地应用. 本文主要从磁性纳米材料的表面化学活性、磁学性质以及生物应用磁性纳米材料的主要合成方法等几方面, 综述了近年来利用磁性纳米材料设计组织工程支架材料的相关研究进展, 包括纳米条件下的生长因子及相关基因的包裹和释放、机械力学刺激、干细胞追踪以及细胞图案化.

关键词 磁性纳米材料, 组织工程, 干细胞

学科分类号 TB383.1, O614.122

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00272

纳米技术的发展为组织工程材料的研制提供了新手段, 构建纳米纤维支架不仅有着比常规材料更好的生物相容性, 而且能够更好地模拟细胞外基质, 为细胞提供更加合适的生长和分化环境^[1-2]. 近年来, 研究者们逐渐地将纳米材料, 如各种纳米颗粒^[3-5]、碳纳米管(carbon nanotube, CNT)^[6-7]等引入到组织工程中, 利用其独特的性质在药物递送以及组织工程支架构建中发挥作用.

由四氧化三铁和三氧化二铁等铁氧化物组成的磁性纳米材料(magnetic nanoparticles, MNPs), 由于具有较好的生物相容性及生物降解特性, 以及独特的物理化学性质, 在医药领域引起了广泛的关注, 如在疾病治疗、疾病诊断、药物投递以及组织工程等研究中都广泛地采用磁性纳米材料^[8-12]. 聚合物、纳米纤维膜、生物活性材料等组织工程支架材料可以通过各种方式为种子细胞生长分化提供良好的细胞外基质成分^[13]. MNPs 因其与一般的生物材料相比有着特殊的纳米空间结构和磁学性质, 可以组装结合到生物材料上或者直接标记种子细胞, 利用自身特殊的理化性质, 结合和释放生长因子、产生细胞机械刺激、进行细胞追踪以及细胞图案化修饰^[14-17]. 本文综述了 MNPs 的性质、合成方法及其在组织工程领域中应用的现状.

1 磁性纳米材料的性质

采用适当的方法使磁性材料在三维空间中至少有一维处于纳米尺度范围(1~100 nm), 称为磁性纳米材料(magnetic nanoparticles, MNPs), 包括铁、钴、镍及其氧化物等. 在生物医学和制药的研究中, 往往以铁基纳米粒子为主(Fe_3O_4 , $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$). MNPs 不仅拥有纳米材料的特点, 如量子尺寸效应、表面效应、小尺寸效应及宏观量子隧道效应等, 还具有特殊磁学等物理性质, 而且 MNPs 的生物相容性和生物可降解性极好, 为其在生物医学和制药领域的研究和应用提供了有力的支撑^[12].

MNPs 和其他纳米材料一样有着很强的表面化学活性, 根据生物技术、医学和制药的需要, 可以将所需药物、基因等连接到 MNPs^[18-19]. 研究发现, 在 MNPs 表面修饰后不仅可以增加水溶性和分散性, 而且具有提高生物相容性、降低毒性、防止蛋

* 国家自然科学基金专项基金(31340002)和广州市科技计划(11C32120736)资助项目.

** 通讯联系人.

Tel: 020-61647752, E-mail: qixuzh@aliyun.com

收稿日期: 2013-06-17, 接受日期: 2013-09-10

白质吸附等特点。表面修饰包括非聚合物有机固定^[20]、聚合物有机固定^[21-22]、无机分子固定^[23-24]、靶向配体修饰^[25-26]。这些分子表面修饰可以通过表面聚合反应、表面化学连接、表面吸附沉积、声化学等方法来实现。

磁性是磁性纳米粒子的显著特征，在宏观上，能吸引铁、钴、镍等物质的性质称为磁性^[27]。在微观上，磁性是由具有电荷与质量的粒子运动产生，包括电子、质子以及正负离子等。当铁磁材料的粒子处于单畴尺寸时，矫顽力(H_c)将呈现极大值，粒子进入超顺磁性状态，通过磁和力以及磁和热能之间的转化或者磁性本身的利用，MNPs可以在医学治疗及诊断领域有着很好的利用价值和研究前景。同性磁极相互排斥和异性磁极相互吸引是磁性的一个特点，在外加恒定磁场下，磁性纳米材料可以定向定位移动到靶部位^[28-29]，或者产生机械力来给予生物力学刺激^[30-31]。此外，当处于交变电磁场时，由于磁滞损耗吸收电磁波而产热，温度升高使病变组织坏死^[32-33]。超顺磁性状态 MNPs 在 MRI 中，对 T2 时间有着更为显著的影响^[34-35]，这些磁学性质使磁性纳米材料可以广泛应用于临床治疗诊断以及生物技术应用领域，比如肿瘤的 MRI 靶向诊断、热治疗和 MRI 成像以及细胞的标记和筛选等。

2 磁性纳米材料的制备

MNPs 制备包括物理和化学制备，物理制备虽然可以大批量生产，但结构和形态上往往不稳定，当前 MNPs 主要还是通过化学合成，包括溶胶-凝胶法、氧化法、化学共沉淀法、热液反应、流动注射合成、电化学方法、气溶胶法、声化学分解反应法以及超临界流体方法等^[36]。在生物医学和制药研究中以铁氧体晶体为主(Fe_3O_4 和 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$)，考虑到方法和工艺问题，现在生物医学应用的 MNPs 大多采用溶胶-凝胶法和化学共沉淀法。

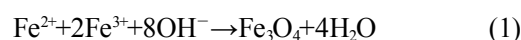
2.1 溶胶-凝胶法

溶胶-凝胶合成法是合成磁性纳米材料较为普遍的方法，起始反应物的先驱物往往为铁盐类的水溶液或者含铁金属有机化合物的水溶液，反应的基本路线：分子态 \rightarrow 聚合物 \rightarrow 溶胶 \rightarrow 凝胶 \rightarrow 晶态(或非晶态)。在材料合成过程中，溶胶的结构和性质比较容易通过控制羟基化和冷凝条件以及成核生长速度来实现。通过控制温度、pH 值、反应盐前体性质和浓度以及溶剂的性质可以影响合成的过程，所以此方法的优势就在于能很好地调控 MNPs 的结

构和大小。

2.2 化学共沉淀法

共沉淀是制备超顺磁性纳米材料 (superparamagnetic iron oxide nanoparticles, SPIONs) 最为简单和高效的化学合成方法，而且是在单相液体介质水中反应，所以其成核和生长的情况是比较好调控的。在含有铁金属的溶液中加入沉淀剂(NH_4OH 或 NaOH)，使 Fe(III) 和 Fe(II) 沉淀 (反应式 1)，磁倾析和离心可以将凝胶状的氢氧化铁沉淀分离出来，在通过浓碱或者酸解后可以得到稳定的铁磁流，也可以通过加热分解获得颗粒。



3 磁性纳米材料在组织工程的应用

构建细胞外基质的三维空间支架是组织工程研究中的重要手段，良好的支架材料能够为种子细胞提供附着、生长、分化和增殖的微环境，最终生长成原先设计好的目的组织，用于组织修复。如何更好地利用 MNPs 的性质，设计及合成具有一定特性和功能的 MNPs，并应用到生物技术和医药研究中，解决疾病治疗和诊断的难题，是个很大的挑战。

3.1 生长因子及相关基因的组装和释放

通过化学固定或者物理组装包裹等可以将一些小分子，如寡核苷酸片段、短肽、siRNA、药物等连接到 MNPs 上，并将其投递到细胞内发挥功能，组织工程和组织修复过程中，往往需要很好地控制释放生长因子(GFs)等生物活性物质，研究表明 MNPs 可以运用到组织工程和组织修复中投递释放 GFs 和相关基因。

生长因子是一类多肽类物质，具有促使细胞迁移、分化和增殖的功能，而且在组织的形成、成熟以及修复过程中发挥着非常重要的作用^[37]。在构建大多数组织工程支架过程中，GFs 往往需要在细胞种植前组装到支架上，如何更好地将 GFs 组装到支架上，并投递到种子细胞及其释放控制是组织工程学需要解决的问题，采用化学固定和物理组装两种不同的方法可以将 GFs 结合到各种生物材料上^[38]。纳米材料在药物或者生物活性物质的投递和释放上有着明显优势，已经被广泛应用到支架的构建中。磁性纳米材料因为其独特的磁性作用，在 GFs 利用方面有着更好的作用^[39]。Skaat 等^[40]合成了 $R\text{-}\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 纳米颗粒，并在表面通过共价和非共价两种不同的方式连接了 bFGF(图 1)。取自成熟的大

鼠鼻嗅黏膜(nasal olfactory mucosa, NOM)细胞, 接种到壳聚糖微载体(chitosan microcarriers, MCs). 在 MCs 体中分别含有 b-FGF 共价或者非共价结合的磁性纳米颗粒($R\text{-}\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{-bFGF}$ 或 $R\text{-}\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3 \sim \text{bFGF}$) 和游离的 b-FGF. 研究发现

$R\text{-}\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{-bFGF}$ 或 $R\text{-}\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3 \sim \text{bFGF}$ 具有明显的促进细胞迁移、增殖和分化的能力. 实验证明, 该种生物活性磁性纳米颗粒是一种高效的投递生长因子的载体, 有望用于更多活性分子的投递, 并整合到体内组织工程中.

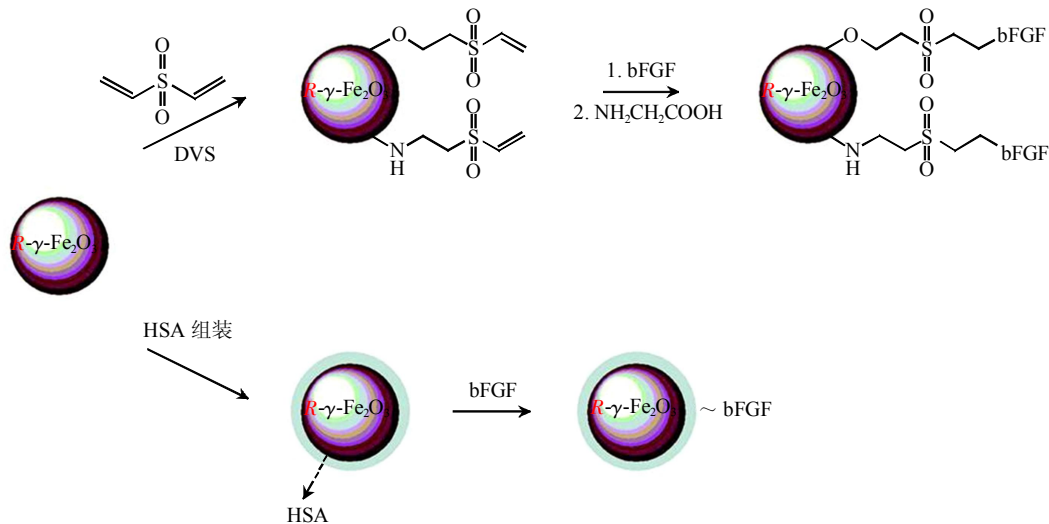


Fig. 1 The covalent and physical conjugation of bFGF to the $R\text{-}\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ nanoparticles^[44]

图 1 共价键和物理组装的方式将 bFGF 连接到 $R\text{-}\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 纳米颗粒上^[44]

—和~ 分别表示共价键和物理组装.

Jenkins 等^[40]利用 MNPs 转染相关基因到少突胶质前体细胞(oligodendrocyte precursor cell, OPCs), 而且在静态和振荡的磁场环境中, 转染效率都明显增强. 将转染的 OPCs 移植到病灶组织后不仅可以生存还可以迁移、增殖和分化. 说明用 MNPs 转染细胞有着很大的潜力, 并可以运用到细胞移植.

3.2 干细胞机械刺激

研究表明, 体内体外的机械作用力同生长因子一样可以影响到细胞的生长和分化, 尤其是软骨细胞和骨髓间充质干细胞^[41-42]. 这为组织工程的研究提供了一个很好的手段, 但其发生和发展的机制尚无很好的解析, 因此到目前为止组织工程中最理想的力学参数仍无法确定. 在磁场的作用下可以产生磁力, 并通过控制磁场来控制磁力的大小, 可以作为机械刺激的一个手段, 运用到组织工程中.

Sapir 等^[15]利用冷冻干燥技术制备了一种磁性海藻酸复合支架, 其中的磁性纳米材料为应用碱性共沉淀法制备的四氧化三铁纳米材料, 该磁性处于

超顺磁性状态, 将血管内皮细胞(aortic endothelial cells, AEC)接种到支架上, 外加交变磁场(频率为 40 Hz 和强度 10~15 奥斯特), 以 14 天为一个周期, 前 7 天暴露在磁场中, 后 7 天不加处理, 研究者分别取第 3、7 和 14 天的细胞做细胞代谢活性分析, 增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)的表达, 在第 7、14 天做免疫染色进行组织学和形态学分析, 结果显示在磁场作用下, AEC 在磁性海藻酸复合支架上生长力和增殖能力有明显增强. 通过进一步 PCNA 表达的分析, 提示在细胞代谢活性增加时, 磁刺激可以产生合适的微环境, 促使内皮细胞分化成类似毛细血管的结构组织. 以上数据表明, 设计磁性纳米支架, 并利用磁和机械刺激模拟某些组织分化和增殖的特定微环境, 是组织工程研究中很好的工具.

Kanczler 等^[43]将 MNPs 连接上抗体或者小肽分子, 通过抗体或者小肽分子靶向人骨髓基质干细胞(human bone marrow stromal cells, HBMSCs)细胞膜上的力敏感受体(TREK-1), 磁性颗粒标记的人

骨髓间充质干细胞接种到藻酸盐脱乙酰壳多糖支架中, 并暴露在间歇的磁力作用下, 进行体外和体内实验, 21 天后, 在机械刺激下 HBMSCs 中 I 型蛋白胶原表达增强, 在体内试验中发现蛋白多糖基质、核心结合因子 $\alpha 1$ 、胶原蛋白的合成和细胞外基质增加, I 型和 II 型胶原表达也增强, 成骨细胞的机械敏感性受体操纵磁性纳米技术可以诱导骨祖细胞群分化成骨细胞系, 这些细胞操作策略给组织修复治疗提供了机会。

3.3 干细胞追踪

随着医学理论和生物技术的发展, 细胞疗法已经慢慢进入临床, 间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)具有分化成多种细胞的潜能^[44-45]。到目前为止, MSCs 疗法已被应用于治疗各种损伤, 如中风、心肌梗死和骨折^[46-47]。然而, 评价细胞疗法效率和安全性的关键是追踪被移植到体内的细胞, 了解细胞的分布、移植情况以及目前所处的状态。Andreas 等^[16]利用共沉淀法合成了阳离子柠檬酸包裹的 SPIONs(Citrate-SPIONs), 粒径为 (98.13 ± 1.23) nm, 中心铁氧体核的直径为 6~7 nm, 在无任何转染试剂的情况下, Citrate-SPIONs 可以高效

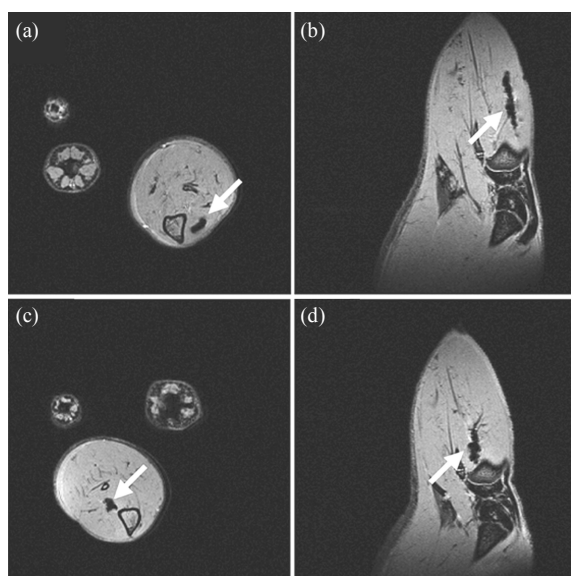


Fig. 2 *In vivo* MR imaging showed areas of hypointensity in rat muscle tissue^[16]

图 2 活体核磁共振成像显示小鼠肌组织的高信号区域^[16]

由箭头所示, (a)、(c)为(b)、(d)的轴位图, 其中由 Citrate SPION 标记的 MSCs 信号要高于 Endorem SPION 所标记的信号。

地标记上 MSCs, 并通过核磁成像技术去追踪被移植到体内 SPIONs 标记的细胞, 与商业化的 SPIONs 对比, 发现 Citrate-SPIONs 不仅比较率高而且具有更加灵敏的 MRI 信号, 还发现 Citrate-SPIONs 对 MSCs 的功能并没有很大影响, 细胞仍然增殖, 表达典型的细胞表面标志抗原并分化成脂肪细胞和成骨细胞谱系(图 2)。

3.4 细胞图案化

细胞图案化技术已广泛应用于生物医学领域。在干细胞的研究中已经应用到二维和三维培养, 以及针对细胞群和单细胞的研究中, 主要方法有限域以及表面修饰等^[48]。通过将干细胞标记上磁性, 利用外界磁场的改变调控细胞图案化已经被应用到组织工程研究中。

Grogan 等^[17]报道, 将不同颗粒大小的磁性纳米颗粒标记到人类软骨细胞并接种到水凝胶中, 在外加磁场的帮助下可以改变细胞所形成的图案, 还可以通过操控磁性强度, 调节细胞的形状和方向以及水凝胶中的交联梯度。先将细胞用磁性纳米颗粒标记, 使其很好地吸附在细胞膜上, 在 24 h 内, 有部分颗粒进入到细胞内, 有部分留在表面。收集细胞, 并转移到水凝胶中, 在底部的外加磁场作用 2 min 后, 磁场旋转 90°, 在光学显微镜下观察水凝胶横断面细胞的情况, 发现细胞可以根据磁场的改变形成不同的形状(图 3)。

4 展 望

MNPs 因其独特理化性质, 在药物、基因投递和释放、磁力的机械刺激、利用磁力介导的细胞图案化以及利用 MRI 进行干细胞追踪等方面得到广泛的应用。然而让特定的细胞分化和增殖到所需要的目标组织和器官去修复病变的部位, 往往是需要空间上和时间上的多个特殊条件调控。现在关于 MNPs 在组织工程中的研究还停留在某些单一的功能, 如何发挥 MNPs 多项功能在空间和时间上同时配套进行, 还缺乏相关的研究。随着材料制备工艺的改进和组织工程相关理论的完善, MNPs 在组织工程中的应用潜力将会有进一步的提升。

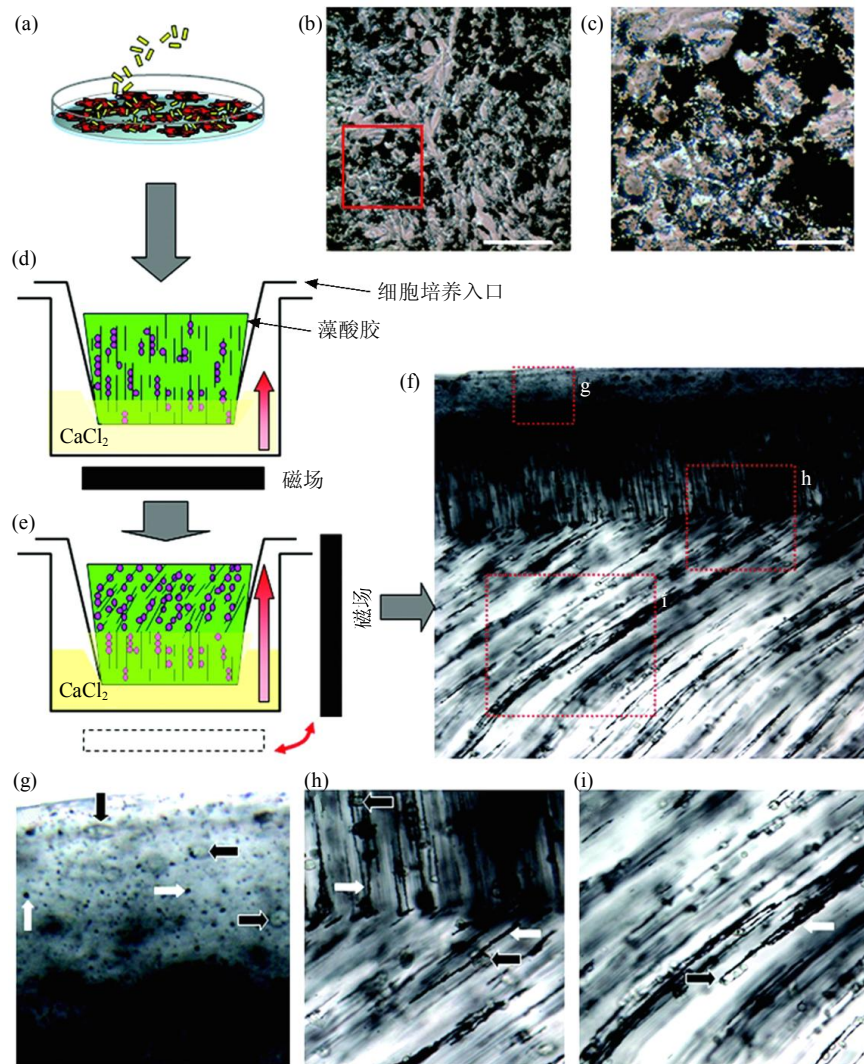


Fig. 3 Production of multiple cell arrangements in a single alginate gel under the action of ferromagnetic particles and magnetic fields^[17]

图 3 在铁磁体纳米颗粒和磁场作用下单一藻酸胶中的细胞分布多样性改变^[17]

(a) 人关节软骨细胞用铁磁体纳米颗粒标记。(b, c) 纳米颗粒在细胞表面吸附(b)以及被细胞摄入 24 h 后(c)。(d) 收集细胞接种到藻酸胶中, 置于 CaCl_2 溶液中并在底部加一磁场(红色箭头表示磁场方向)。(e) 2 min 后将磁场的方向改变 90° 。(f~i) 在磁场作用下, 藻酸胶的形态以及其中细胞分布的改变。

参 考 文 献

- [1] Egli R J, Luginbuehl R. Tissue engineering-nanomaterials in the musculoskeletal system. *Swiss Medical Weekly*, 2012, **142**: w13647
- [2] Saracino G A A, Cigognini D, Silva D, *et al.* Nanomaterials design and tests for neural tissue engineering. *Chemical Society Reviews*, 2013, **42**(1): 225-262
- [3] Gerhardt L C, Jell G M R, Boccaccini A R. Titanium dioxide (TiO_2) nanoparticles filled poly(D,L lactid acid) (PDLA) matrix composites for bone tissue engineering. *Journal of Materials Science-Materials in Medicine*, 2007, **18**(7): 1287-1298
- [4] Parizek M, Douglas T E L, Novotna K, *et al.* Nanofibrous poly (lactide-co-glycolide) membranes loaded with diamond nanoparticles as promising substrates for bone tissue engineering. *Int J Nanomed*, 2012, **7**: 1931-1951
- [5] Kumari S, Singh R P. Glycolic acid-functionalized chitosan- Co_3O_4 - Fe_3O_4 hybrid magnetic nanoparticles-based nanohybrid scaffolds for drug-delivery and tissue engineering. *Journal of Materials Science*, 2013, **48**(4): 1524-1532
- [6] Edwards S L, Werkmeister J A, Ramshaw J A M. Carbon nanotubes in scaffolds for tissue engineering. *Expert Rev Med Devic*, 2009, **6**(5): 499-505
- [7] Cunha C, Panseri S, Iannazzo D, *et al.* Hybrid composites made of

- multiwalled carbon nanotubes functionalized with Fe_3O_4 nanoparticles for tissue engineering applications. *Nanotechnology*, 2012, **23**(46)
- [8] Bychkova A V, Sorokina O N, Rosenfeld M A, *et al.* Multifunctional biocompatible coatings on magnetic nanoparticles. *Russian Chemical Reviews*, 2012, **81**(11): 1026–1050
- [9] Kim J-E, Shin J-Y, Cho M-H. Magnetic nanoparticles: an update of application for drug delivery and possible toxic effects. *Arch Toxicol*, 2012, **86**(5): 685–700
- [10] Ruemenapp C, Gleich B, Haase A. Magnetic nanoparticles in magnetic resonance imaging and diagnostics. *Pharmaceutical Research*, 2012, **29**(5): 1165–1179
- [11] Yigit M V, Moore A, Medarova Z. Magnetic nanoparticles for cancer diagnosis and therapy. *Pharmaceutical Research*, 2012, **29**(5): 1180–1188
- [12] Akbarzadeh A, Samiei M, Davaran S. Magnetic nanoparticles: preparation, physical properties, and applications in biomedicine. *Nanoscale Research Letters*, 2012, **7**: 1–13
- [13] Zhang Z P, Gupte M. J, Ma P X. Biomaterials and stem cells for tissue engineering. *Expert Opin Biol Ther*, 2013, **13**(4): 527–540
- [14] Skaat H, Ziv-Polat O, Shahar A, *et al.* Enhancement of the growth and differentiation of nasal olfactory mucosa cells by the conjugation of growth factors to functional nanoparticles. *Bioconjugate Chem*, 2011, **22**(12): 2600–2610
- [15] Sapir Y, Cohen S, Friedman G, *et al.* The promotion of *in vitro* vessel-like organization of endothelial cells in magnetically responsive alginate scaffolds. *Biomaterials*, 2012, **33** (16): 4100–4109
- [16] Andreas K, Georgieva R, Ladwig M, *et al.* Highly efficient magnetic stem cell labeling with citrate-coated superparamagnetic iron oxide nanoparticles for MRI tracking. *Biomaterials*, 2012, **33**(18): 4515–4525
- [17] Grogan S P, Pauli C, Chen P, *et al.* *In situ* tissue engineering using magnetically guided three-dimensional cell patterning. *Tissue Engineering Part C-Methods*, 2012, **18**(7): 496–506
- [18] Bellido E, Domingo N, Ojea-Jimenez I, *et al.* Structuration and integration of magnetic nanoparticles on surfaces and devices. *Small*, 2012, **8**(10): 1465–1491
- [19] Yiu H H P. Engineering the multifunctional surface on magnetic nanoparticles for targeted biomedical applications: a chemical approach. *Nanomedicine*, 2011, **6**(8): 1429–1446
- [20] Mazur M, Barras A, Kuncser V, *et al.* Iron oxide magnetic nanoparticles with versatile surface functions based on dopamine anchors. *Nanoscale*, 2013, **5**(7): 2692–2702
- [21] Chen F, Cai Z, Huang Y, *et al.* Synthesis and characterization of copolymer grafted magnetic nanoparticles *via* surface-initiated nitroxide-mediated radical polymerization. *Polymer Engineering and Science*, 2013, **53**(5): 956–962
- [22] Ktari N, Quinson J, Teste B, *et al.* Immobilization of magnetic nanoparticles onto conductive surfaces modified by diazonium chemistry. *Langmuir*, 2012, **28**(34): 12671–12680
- [23] Demin A M, Krasnov V P, Charushin V N. Covalent surface modification of Fe_3O_4 magnetic nanoparticles with alkoxy silanes and amino acids. *Mendelev Commun*, 2013, **23**(1): 14–16
- [24] Chen D, Deng J, Liang J, *et al.* Core-shell magnetic nanoparticles with surface-imprinted polymer coating as a new adsorbent for solid phase extraction of metronidazole. *Analytical Methods*, 2013, **5**(3): 722–728
- [25] Jie LY, Cai LL, Wang LJ, *et al.* Actively-targeted LTVSPWY peptide-modified magnetic nanoparticles for tumor imaging. *Int J Nanomed*, 2012, **7**: 3981–3989
- [26] Ghosh D, Lee Y, Thomas S, *et al.* M13-templated magnetic nanoparticles for targeted *in vivo* imaging of prostate cancer. *Nat Nanotechnol*, 2012, **7**(10): 677–682
- [27] Lee JH, Kim Jw, Cheon J. Magnetic nanoparticles for multi-imaging and drug delivery. *Mol Cells*, 2013, **35**(4): 274–284
- [28] Kilgus C, Heidsieck A, Ottersbach A, *et al.* Local gene targeting and cell positioning using magnetic nanoparticles and magnetic tips: comparison of mathematical simulations with experiments. *Pharmaceutical Research*, 2012, **29**(5): 1380–1391
- [29] Heidsieck A, Vosen S, Zimmermann K, *et al.* Analysis of trajectories for targeting of magnetic nanoparticles in blood vessels. *Mol Pharm*, 2012, **9**(7): 2029–2038
- [30] Jaeha S, Chang-Hyuk Y, Junghoon L, *et al.* Cell response induced by internalized bacterial magnetic nanoparticles under an external static magnetic field. *Biomaterials*, 2012, **33**(22): 5650–5657
- [31] Jae-Hyun L, Eun Sook K, Mi Hyeon C, *et al.* Artificial control of cell signaling and growth by magnetic nanoparticles. *Angew Chem Int Edit*, 2010, **49**(33): 5698–702
- [32] Weaver J B. The use of magnetic nanoparticles in thermal therapy monitoring and screening: localization and imaging (invited). *J Appl Phys*, 2012, **111**(7)
- [33] Shah S A, Asdi M H, Hashmi M U, *et al.* Thermo-responsive copolymer coated MnFe_2O_4 magnetic nanoparticles for hyperthermia therapy and controlled drug delivery. *Mater Chem Phys*, 2012, **137**(1): 365–371
- [34] Wang Y X J, Hussain S M, Krestin G P. Superparamagnetic iron oxide contrast agents: physicochemical characteristics and applications in MR imaging. *European Radiology*, 2001, **11** (11): 2319–2331
- [35] Ruirui Q, Chunhui Y, Mingyuan G. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles: from preparations to *in vivo* MRI applications. *J Mater Chem*, 2009, **19**(35): 6274–6293
- [36] Reddy L H, Arias J L, Nicolas J, *et al.* Magnetic nanoparticles: design and characterization, toxicity and biocompatibility, pharmaceutical and biomedical applications. *Chem Rev*, 2012, **112**(11): 5818–5878
- [37] Pei M, Seidel J, Vunjak-Novakovic G, *et al.* Growth factors for sequential cellular de- and re-differentiation in tissue engineering. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, **294**(1): 149–154
- [38] Kangwon L, Silva E A, Mooney D J. Growth factor delivery-based tissue engineering: general approaches and a review of recent developments. *J R Soc Interface*, 2011, **8**(55): 153–170
- [39] Zhang S, Uludag H. Nanoparticulate systems for growth factor

- delivery. *Pharmaceut Res*, 2009, **26**(7): 1561–1580
- [40] Jenkins S I, Pickard M R, Granger N, *et al.* Magnetic nanoparticle-mediated gene transfer to oligodendrocyte precursor cell transplant populations is enhanced by magnetofection strategies. *ACS Nano*, 2011, **5**(8): 6527–6538
- [41] Akimoto T, Kawanishi M, Ushida T. Mechanical stress and tissue engineering. *Clinical Calcium*, 2008, **18**(9): 1313–1320
- [42] Ziegler T, Nerem R M. Tissue engineering a blood-vessel-regulation of vascular biology by mechanical stresses. *J Cell Biochem*, 1994, **56**(2): 204–209
- [43] Kanczler J M, Sura H S, Magnay J, *et al.* Controlled differentiation of human bone marrow stromal cells using magnetic nanoparticle technology. *Tissue Engineering Part A*, 2010, **16**(10): 3241–3250
- [44] Toma C, Pittenger M F, Cahill K S, *et al.* Human mesenchymal stem cells differentiate to a cardiomyocyte phenotype in the adult murine heart. *Circulation*, 2002, **105**(1): 93–98
- [45] Pittenger M F, Mackay A M, Beck S C, *et al.* Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*, 1999, **284**(5411): 143–147
- [46] Wang Y, Deng Y, Zhou G-Q. SDF-1 alpha/CXCR4-mediated migration of systemically transplanted bone marrow stromal cells towards ischemic brain lesion in a rat model. *Brain Research*, 2008, **1195**: 104–112
- [47] Granero-Molto F, Weis J A, Miga M I, *et al.* Regenerative effects of transplanted mesenchymal stem cells in fracture healing. *Stem Cells*, 2009, **27**(8): 1887–1898
- [48] Tingting L U O, Tianxi H E, Qionglin L, *et al.* Cell patterning technology and its application in the research of embryonic stem cells. *Journal of Analytical Science*, 2011, **27**(4): 519–524

Application of Magnetic Nanoparticles in Tissue Engineering*

JIANG Xing-Lu, QIU Xiao-Zhong**

(Department of Anatomy, Key Laboratory of Construction and Detection of Guangdong Province, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

Abstract On account of its unique physicochemical properties, magnetic nanoparticles attracts many attentions in its applications of tissue engineering. Here, we briefly described two major characteristics of magnetic nanoparticles, surface chemical activity and the magnetic properties. The main synthesis methods of magnetic nanoparticles in biomedicine was included. Based on the two major characteristics of magnetic nanoparticles, we mainly reviewed methods of the designing biomaterials in tissue engineering and the assembling growth factors or genes released vector. We also summarized the research progress of mechanical stimulation, stem cell labeling, tracking and cell patterning on the magnetic nanoparticles construction in this paper.

Key words magnetic nanoparticles, tissue engineering, stem cell

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00272

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (31340002), and Science Technology Program of Guangzhou Municipality (11C32120736).

**Corresponding author.

Tel: 86-20-61647752, E-mail: qiuxzh@aliyun.com

Received: June 17, 2013 Accepted: September 10, 2013