

磁性纳米材料：化学合成、功能化与生物医学应用*

余 靛 刘 飞 Muhammad Zubair Yousaf 侯仰龙**

(北京大学工学院材料科学与工程系, 北京 100871)

摘要 磁性纳米材料, 由于其独特的磁学性能、小尺寸效应, 被广泛应用于生物医学领域. 本文总结了磁性纳米材料的化学设计与合成、表面功能化方法, 及其在核磁共振成像、磁控治疗、磁热疗和生物分离等生物医学领域的应用进展.

关键词 磁性纳米材料, 合成, 功能化, 生物医学应用

学科分类号 R318

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00276

随着纳米技术的快速发展, 纳米材料, 特别是磁性纳米材料, 因其特殊的性能开始在生物医学领域引起人们极大的研究兴趣^[1]. 粒径小于 20 nm 的磁性纳米材料通常显现出超顺磁性, 即在外磁场下, 纳米材料被磁化产生磁相互作用力, 而当撤销磁场后, 纳米材料相对较大的内能会超过其畴壁能对磁矩的束缚, 恢复磁“无序”的特点. 这些特性使磁性纳米材料具有很强的可操控性, 被广泛应用于生物分离、检测以及靶向药物传输. 同时, 小粒径的纳米材料具有高比表面积、高偶联容量等特性, 更适合在生物医学领域的应用. 为此, 近年, 一系列磁性纳米材料的制备技术得到了充分研究, 使磁性纳米材料得到了空前的发展.

然而, 纳米尺度的磁性材料为了降低表面能会趋于团聚, 并且纳米材料表面金属的化学活性很高, 容易被氧化. 这些过程会降低体系的磁性能和分散性. 因此, 需要研究设计特定结构, 对纳米材料进行表面功能化处理, 在提高磁性纳米材料稳定性的同时暴露部分偶联基团, 便于进一步生物功能化, 拓展其应用方向.

本文综述了磁性纳米材料的化学合成方法、表面功能化策略及其在核磁共振成像、磁控治疗、磁热疗和生物分离等方面的应用现状.

1 磁性纳米材料的化学合成

1.1 共沉淀法

共沉淀法, 即在多组分溶液中, 两种或两种以上阳离子在沉淀剂的作用下同时沉淀出来的过程, 是制备各种磁性氧化物纳米颗粒的常用方法. 其优点是反应原理简单、设备及原料相对廉价、适合批量生产. 并且这种方法合成的纳米颗粒可以直接溶于水, 不需要后期的表面功能化. 以 Fe_3O_4 的合成为例, 在惰性气氛保护下, 溶液中的 Fe^{2+} 和 Fe^{3+} 按照一定的比例存在, 通过在 $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ 溶液中加入沉淀剂, 在室温下或提高温度时可获得 Fe_3O_4 纳米颗粒. 反应式为:



影响共沉淀过程的因素主要包含在以下几个方面: a. 溶液 pH 值. 一般而言, 阳离子的沉淀只

* 国家自然科学基金(51125001, 51172005, 90922033), 国家自然科学基金外国青年学者研究基金(51250110078), 国家教育部博士点专项基金(20120001110078)和北京大学工学院—医学部交叉学科联合研究种子基金资助项目.

** 通讯联系人.

Tel: 010-62753115, E-mail: hou@pku.edu.cn

收稿日期: 2013-06-19, 接受日期: 2013-07-04

能在特定的 pH 值范围内发生. 同时, pH 值也会影响金属元素的氧化态. 例如, 制备铁的氧化物时, pH 值通常应控制在 8~14 之间. 在较低 pH 值下, 沉淀难以产生, 而在高 pH 值下, Fe^{2+} 更容易被氧化, 生成 $\text{Fe}(\text{OH})_3$ 沉淀, 倾向于生成 Fe_2O_3 纳米颗粒. b. 反应物浓度. 高的反应物浓度通常将导致颗粒明显地团聚以及尺寸的粗化. c. 反应温度. 通常温度对产物的结晶性有很大影响, 一方面, 适当的温度有利于获得结晶性好的样品. 另一方面, 如果缺乏良好的分散剂, 过高的温度将会引起产物的团聚. d. Fe^{2+} 与 Fe^{3+} 的比例. 当沉淀颗粒的金属元素之比为产物化合物的金属元素之比时, 沉淀物具有原子尺度上的均匀性. Babes 等^[2]研究发现, 只有 $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ 在 0.4~0.7 范围内, 才能以较合理的速度得到 Fe_3O_4 纳米颗粒. 此外, 金属盐种类、离子强度、物料加入次序、速度及搅拌速度也会影响沉淀的均匀性和颗粒尺寸. 近年来, 研究发现, 超声环境中进行共沉淀反应能够提高磁性纳米颗粒的结晶性、分散性以及尺寸的均匀性.

共沉淀法合成磁性纳米颗粒最早是由 Massart 提出的. 他们以碱作为沉淀剂, 在 FeCl_2 和 FeCl_3 的混合体系中获得了粒径在 8 nm 左右的 Fe_3O_4 纳米颗粒^[3]. Jovilet 等^[4]在此基础上, 通过调节 pH 值和离子强度, 将粒径控制在 2~15 nm 之间. 但因缺少表面活性剂, 这种方法得到的 Fe_3O_4 纳米颗粒团聚严重, 限制了其应用. 在合成过程中添加含有有机阴离子的螯合物, 如柠檬酸^[5-6]、葡萄糖、二巯基丁二酸^[7-9]、磷酸胆碱^[10]等, 可以进一步提高纳米颗粒的稳定性. 如 Bee 等^[7]用二巯基丁二酸作为阴离子配体, 合成了粒径为 2 nm 左右的 Fe_3O_4 纳米颗粒, 尺寸分布相对较均匀.

但对于磁性纳米颗粒的合成而言, 共沉淀法通常很难获得结晶性很好的单分散胶体, 得到的纳米颗粒饱和磁化强度与体相材料相比存在一定差距, 限制了其在各个领域的进一步应用.

1.2 热分解法

受热分解法制备半导体纳米晶的启发, 磁性纳米颗粒也逐渐开始用类似的方法合成. 该合成方法克服了共沉淀法的不足, 合成的纳米材料一般结晶性好, 单分散性好. 它是利用金属有机配合物亚稳定的特性, 在高沸点溶剂中, 在表面活性剂的作用下, 作为前驱体分解而成. 常用的金属有机配合物包括金属乙酰丙酮配合物 $\text{M}(\text{acac})_n$, ($\text{M}=\text{Fe}$ 、 Co 、 Ni ; $n=2, 3$); 金属羰基物, 如五羰基铁($\text{Fe}(\text{CO})_5$)、

八羰基二钴($\text{Co}_2(\text{CO})_8$)等. 表面活性剂一般有烷基酸、烷基胺、有机磷化合物等.

这种合成方法应用最为广泛的是制备磁性氧化物纳米颗粒, 如 Fe_3O_4 纳米颗粒. Alivisatos 等^[11]用快速注入 N-亚硝基苯胺(FeCup_3)到三辛胺中的方法制备了 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$. 但这种方法合成的纳米颗粒粒径分布标准差 $\sigma=10\%$, 高于单分散所需 $\sigma < 5\%$ 的要求. Sun 等^[12]改进了这种合成方法, 以乙酰丙酮铁为前驱体, 在 1,2-十六烷二醇、油胺、油酸的苯醚混合液中将体系加热到 300°C , 得到了单分散的 Fe_3O_4 纳米颗粒. 最近的研究进一步改进了此方案, 在没有烷基二醇存在的情况下, 将乙酰丙酮铁与油胺、二苯醚直接混合加热, 同样得到分散性好的 Fe_3O_4 纳米颗粒^[13].

有机金属配合物、表面活性剂和溶剂的起始比例对磁性纳米颗粒的尺寸和形貌有很大影响, 反应温度、反应时间、保温时间等参数也有重要作用. 通过对这些参数的调节, 可以精确调控 Fe_3O_4 的形貌、尺寸. Hou 等^[14]以油酸铁为前驱体, 在油胺、二十四烷作为混合溶剂的条件下, 380°C 氮气气氛中制备了单分散的 Fe_3O_4 八面体(图 1a). Hyeon 等^[15]以乙酰丙酮铁为前驱体, 油酸为表面活性剂, 二苯醚为溶剂, 制备了边长为 79 nm 的 Fe_3O_4 纳米立方, 延长保温时间可将边长延长至 150 nm, 调节油胺的使用量, 并将溶剂改变为联苯甲酸, 可将边长缩短至 22 nm. 同样, Park 等^[16]以油酸铁为前驱体, 通过调节溶剂(将反应直接升至溶剂的沸点)来调节反应温度, 得到了粒径分别为 5、9、12、16 和 22 nm 的 Fe_3O_4 纳米颗粒(图 1b). 此外, Hou 等^[17]在油酸、油胺环境中高温分解 $\text{Fe}(\text{acac})_3$, 通过调节油酸和油胺的比例, 可控获得了不同尺寸、形貌的氧化亚铁(FeO)纳米颗粒.

具有类似晶体结构的铁氧体, 如 CoFe_2O_4 、 MnFe_2O_4 等, 也可由高温分解法制备. Sun 等^[18]以 $\text{Fe}(\text{acac})_3$ 、 $\text{Mn}(\text{acac})_2$ 为前驱体, 十六烷基二醇、油胺、油酸为还原剂和表面活性剂, 二苯醚为溶剂, 得到粒径为 14 nm 的 MnFe_2O_4 (图 1c). 将前驱体变为 $\text{Fe}(\text{acac})_3$ 、 $\text{Co}(\text{acac})_2$, 在相同的反应条件下, 可以制备粒径为 10 nm 的 CoFe_2O_4 . 最近, 他们在此基础上改进, 仅在油酸、油胺的稳定下, 高温分解 $\text{Fe}(\text{acac})_3$ 、 $\text{Co}(\text{acac})_2$, 制备了单分散的 CoFe_2O_4 纳米颗粒, 并系统考察了前驱体比例、反应温度、反应时间及表面活性剂的用量对控制产物成分、尺寸及形貌, 乃至磁学性质的影响^[19]. 利用类似的方

法, 高温分解铁与锌的前驱体可得到成分、尺寸和形貌可控的铁酸锌纳米颗粒^[20].

如果前驱体为零价的金属有机物配合物, 高温液相法还可用来制备金属单质. Chaudret 等^[21]以 $\text{Fe}[\text{N}(\text{SiMe}_3)_2]_2$ 为前驱体, 在十六胺和油酸的保护下, 150°C 氢气气氛中制备了铁纳米立方. 这些纳米立方可沿晶轴组装成周期间隔为 $1.6\sim 2\text{ nm}$ 的超晶格结构. 通过调节胺和酸配体的比例, 还可实现纳米立方尺寸的调控. 用类似的方法, 还可实现钴纳米颗粒^[22-23]、钴纳米棒^[24-25]、镍纳米棒^[26]的可控合成.

此外, 一些合金纳米材料, 如 FePt、FePd 等, 也能用高温液相法制备. 在油酸、油胺的稳定下热分解 $\text{Fe}(\text{CO})_5$, 并还原 $\text{Pt}(\text{acac})_2$, Sun 等^[27]合成了单分散的 FePt 纳米颗粒, 将其作为晶种进一步生长, 可获得不同尺寸 FePt 纳米颗粒(图 1d). 金属碳化物, 如碳化铁等, 由于其独特的磁性、催化性能, 近年来, 对其可控合成的研究日益增多. Meffre 等^[28]通过将预先制备的单质铁纳米颗粒放入三甲基苯的体系中, 利用五羰基铁分解产生的 CO 作为碳源, 在高压氢气气氛下对单质铁碳化, 获得了单分散的碳化铁纳米颗粒. 用氩气代替氢气, 可控制单质铁晶种碳化的程度, 还能获得具有铁 / 碳化铁核

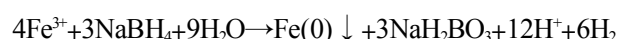
壳结构的纳米材料. Hou 等^[29]研究发现, 以十八胺作为溶剂, 在卤素作用下, 羰基铁在较低温度下能率先分解产生结晶性好的单质铁纳米颗粒. 进一步升高温度, 单质铁可以催化溶剂分子的分解而产生碳源, 对单质铁进行碳化, 从而能一步法制备 Fe_3C_2 纳米颗粒.

然而, 尽管高温液相法能合成高质量的磁性纳米材料, 但到目前为止, 该合成方法的成本仍相对较高, 不适合大规模生产, 也一定程度上限制了其进一步应用.

1.3 金属还原法

在表面活性剂的稳定下还原金属盐的金属还原法是制备磁性纳米颗粒的另一种常用方法. 不同于热分解法使用高温下易分解的金属有机配合物作为前驱体, 金属还原方法使用的是相对更稳定的前驱体, 如金属氯化物、硝酸盐、醋酸盐、氧化物等, 因此需要加入较强的还原剂促使反应进行. 常用的还原剂有硼氢化钠(NaBH_4)、超氢锂、多元醇、水合肼和氢气等.

金属还原法可分为水相法和有机相法两类. 在水相法中, 使用 NaBH_4 溶液作为还原剂, 此反应是一个均相反应, 能提高反应的均匀性, 进而提高所得产物的质量及粒径分布. 例如, 在水溶液中制备铁纳米颗粒时, 可用聚乙烯吡咯烷酮(PVP)作为表面活性剂, 通过以下反应式, 在较低的温度下进行:



然而, 尽管这种方法使用了表面活性剂以防止颗粒的团聚, 但仍很难得到单分散的磁性纳米颗粒. 在有机溶液中的金属还原法能制备单分散性更好的磁性纳米颗粒, 故在实际应用中更常见. 例如, Sun 等^[30]通过三乙基硼氢化锂(超氢)在辛醚中还原 CoCl_2 , 利用油酸和三辛基膦的稳定作用, 得到了单分散的 $\epsilon\text{-Co}$ 纳米颗粒. 其中, 短链的表面活性剂三辛基膦使晶核快速生长, 而长链的表面活性剂油酸则限制晶核生长, 通过调节两种表面活性剂的比例可以控制 $\epsilon\text{-Co}$ 纳米颗粒的尺寸. 使用同样的还原剂, 在二苯醚中还原 FeCl_2 和 $\text{Pt}(\text{acac})_2$, 在油酸、油胺的稳定作用下, 还可以得到粒径为 4 nm 的 FePt 纳米颗粒^[31]. 此外, Li 等^[32]在空气中用吡咯或 N-甲基吡咯还原 $\text{Fe}(\text{acac})_3$, 室温下制备了 Fe_3O_4 纳米立方.

多元醇, 特别是其中碳链较长并具有邻羟基的多元醇(如聚乙二醇), 因其同时具有溶剂、表面活

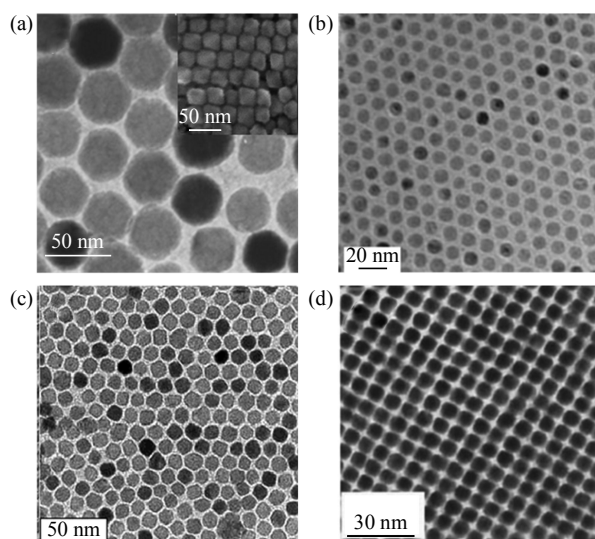


Fig. 1 TEM images of octahedral Fe_3O_4 (inset is the SEM image of the corresponding octahedral Fe_3O_4)(a), 12 nm monodisperse Fe_3O_4 nanocrystals(b), 14 nm MnFe_2O_4 nanoparticles(c) and 6 nm FePt nanocrystals(d)

图 1 热分解法合成的各形貌磁性纳米材料的透射电镜图 (a) Fe_3O_4 八面体的透射电镜图(插图为对应纳米颗粒的扫描电镜图)^[34]. (b) 粒径为 12 nm Fe_3O_4 纳米颗粒的透射电镜图^[36]. (c) 粒径为 14 nm MnFe_2O_4 纳米颗粒的透射电镜图^[38]. (d) 粒径为 6 nm FePt 纳米颗粒的透射电镜图^[27].

性剂和还原剂的能力，成为有机相金属还原法制备 Co、Ni 等各种磁性金属及合金纳米颗粒的典型。

Chinnasamy 等^[33]在 PVP 存在的情况下，于 300℃ 加热含有氯化钐和 $\text{Co}(\text{acac})_2$ 的四甘醇溶液，得到了 SmCo_5 硬磁合金。用类似的方法还原硝酸钴和硝酸钐，还可以得到 10 nm×100 nm 刀片状 SmCo 纳米棒^[33]。1, 2- 烷基二醇也是多元醇中的重要还原剂。在热分解法中涉及的 1, 2- 十六烷基二醇就是多元醇作为还原剂的印证。因此，将热分解法和化学还原法结合，可以制备各种磁性纳米颗粒。

1.4 水热法/溶剂热法

水热反应是在密闭体系中以水作为溶剂进行的反应。在一定温度和水的自身压强下，密闭反应体系拥有高温高压的反应环境(一般为超临界态)，化学反应即在这样的环境下发生，并最终得到所需产物。

Li 等^[34]报道了一种被称为“液-固-溶液界面转移法”的通用水热法，用以制备各种纳米材料。如图 2a 所示，这种合成体系由金属亚油酸盐(固

相)、乙醇-亚油酸混合相(液相)和水-乙醇混合溶液(溶液相)组成。简单的无机盐(如铁和钴的硝酸盐)被溶解在溶液相中，加入液相和固相后充分搅拌，使分散体系内部形成无数微小的“溶液相-固相”、“液相-固相”、“溶液相-液相”界面。在水热条件下，铁和钴离子与油酸钠中的钠离子发生离子交换形成油酸铁和油酸钴，并受热分解，形成纳米颗粒。由于反应被限制在相界面发生，颗粒的形貌、尺寸可以得到控制。同时，由于纳米颗粒表面被疏水性的油酸包覆，生成的纳米颗粒能从体系中分离而沉积在底部。这种制备方法所需的原料廉价，反应简单，并且能用于制备各种疏水金属氧化物、硫化物，具有一定的普适性。在此基础上，他们还研究出了一种在水热还原条件下合成单分散、水溶性单晶铁氧体的方法，进一步提高了这种方法的适用性^[35]。

用有机溶剂取代水，通过相似条件下反应制备材料的方法称为溶剂热法。常用作反应的有机溶剂一般具有较低的沸点，如甲苯、乙醇、正己烷等。

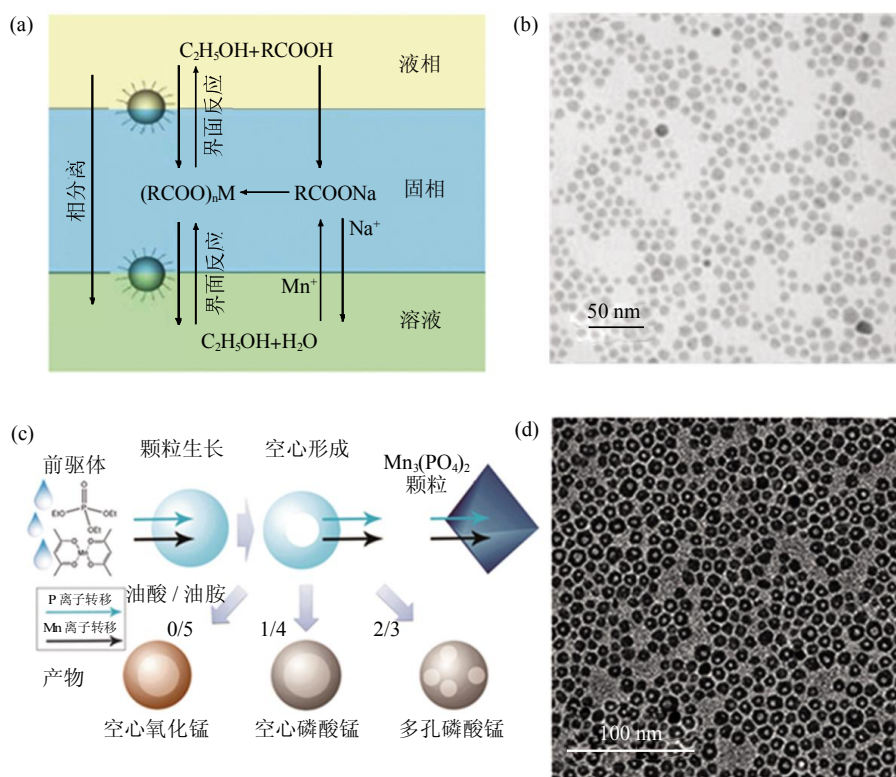


Fig. 2 Schematic illustration of liquid-solid-solution phase transfer synthetic strategy(a)^[34], TEM image of iron oxide synthesized by liquid-solid-solution phase transfer synthetic strategy (b)^[34], Schematic illustration of the synthesis of hollow and porous nanoparticles via directional ion transfer across different solid-liquid interfaces in a one-pot process (c)^[38], and TEM image of hollow manganese oxide synthesized by directional ion transfer across different solid-liquid interfaces(d)^[38]

图 2 水热法 / 溶剂热法合成磁性纳米材料

(a, b)液-固-溶液界面相转移法示意图(a)及用该法合成的 Fe_3O_4 纳米颗粒的透射电镜图(b)^[34]。(c, d)基于跨界面上离子转移机制合成空心 / 多孔纳米颗粒的方法示意图(c)及用该法合成的空心氧化锰纳米颗粒的透射电镜图(d)^[38]。

Hou 等^[36]用 $\text{Fe}(\text{acac})_3$ 作为前驱体, 油胺作为表面活性剂, 在甲苯体系中用溶剂热法制备了 Fe_3O_4 纳米片. 由于油胺在氧化铁各晶面的结合能力不同, 在其作用下, 各晶面的生长速度不同, 使产物最终形成片状结构. 此外, 油酸、油胺及乙酰丙酮对 Fe_3O_4 的晶体结构和形貌具有重要的影响. 如果在体系中加入乙酰丙酮和油酸, 则可获得 $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 斜角纳米立方及切角纳米立方^[37]. 在此基础上, 他们还用溶剂热法合成了一系列空心的纳米颗粒. 空心纳米颗粒由于具有更高的比表面积, 更具应用价值. 他们以有机金属配合物(如 $\text{Mn}(\text{acac})_2$)和磷酸三乙酯为反应物和离子来源, 油胺、油酸为表面活性剂, 甲苯为溶剂, 利用前驱体释放离子速度不同, 通过调节表面活性剂的比例, 实现了离子跨过不同固体-液体界面的定向转移, 最终合成不同尺寸的空心/多孔纳米颗粒(图 2c, d)^[38].

1.5 微乳液法

微乳液是指由表面活性剂、助表面活性剂、油和水组成的透明、各向同性的热力学稳定体系, 大小一般可控制在 5~100 nm. 选择合适的表面活性剂, 通过调节水、油和表面活性剂的比例, 可以得到稳定的微乳, 成为合成纳米材料的“微反应器”. 这种合成方法具有较广的普适性, 能通过调节表面活性剂、助表面活性剂、溶剂的量和种类, 或改变反应条件, 合成各种类型的纳米材料, 也可以通过控制微乳的大小有效控制纳米颗粒的尺寸, 被认为是合成磁性纳米颗粒的重要方法之一.

微乳液可分为水包油型(油/水型, O/W)、油包水型(水/油型, W/O)和多重微乳液型(W/O/W 或 O/W/O), 其中, 以 W/O 型微乳法(反相胶束法)在制备磁性纳米材料中最为常用. Inouye 等^[39]在

1982 年首次通过微乳液法氧化 Fe^{2+} 制备了 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 和 Fe_3O_4 . 此后, 以十二烷基苯磺酸钠(NaDBS)作为表面活性剂, Liu 等^[40]在水/甲苯微乳液体系中合成了尺寸可调节的 4~15 nm 的 MnFe_2O_4 纳米颗粒. 其中, 水和甲苯的比例决定了所得 MnFe_2O_4 纳米颗粒的尺寸. 用类似的方法, Gupta 等^[41]在水/正己烷体系中合成了 Fe_3O_4 纳米颗粒.

用微乳液法还能实现在合成纳米材料的同时直接在表面形成有机物保护层, 减少后期进一步修饰的必要. 目前, 一步法可以直接合成壳聚糖、葡聚糖、二氧化硅等修饰的 Fe_3O_4 . 如 Zhi 等^[42]在含有壳聚糖和 $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2$ 的环己烷、正己烷和水体系中加入表面活性剂聚乙二醇辛基苯基醚, 形成 W/O 型微乳液后 N_2 保护下加入氢氧化钠溶液沉淀, 并进一步用 O_2 氧化, 直接合成了壳聚糖包覆的 Fe_3O_4 纳米颗粒.

虽然通过微乳液法可以获得各种类型的磁性纳米颗粒, 但相比共沉淀法和热分解法而言, 微乳液法在合成过程中要使用大量的溶剂, 无法获得高产量的磁性纳米颗粒. 同时, 尽管有表面活性剂控制纳米颗粒的尺寸、形貌, 但这种方法获得的颗粒尺寸分布范围通常较宽, 并且得到的颗粒结晶性不好, 影响其磁性. Hyeon 等^[43]改进了常规的微乳液法, 以 NaDBS 作为表面活性剂, 乙醇为助表面活性剂, 在水/二甲苯微乳体系中, 通过将反应温度提高至 90℃, 合成了粒径均一、高结晶性的 MFe_2O_4 ($\text{M}=\text{Fe}, \text{Co}, \text{Mn}$), 并且产量能提高至数克, 一定程度上克服了微乳液法的不足.

不同的合成方法有其自身的特点、优缺点及适用范围. 表 1 简要地总结了以上五种合成方法自身及其制备的磁性纳米材料的特点^[44].

Table 1 Summary comparison of the synthetic methods^[44]

表 1 各种合成方法的比较^[44]

合成方法	合成条件	温度/℃	反应时间	溶剂	尺寸分布	形貌控制	产率
共沉淀法	非常简便、周围条件	20~90	数分钟	水	较窄	不好	高
热分解法	复杂、惰性气体保护	100~380	数小时~数天	有机溶剂	很窄	很好	高
金属还原法	复杂、惰性气体保护/周围环境	20~380	数小时~数天	水/有机溶剂	窄	很好	高
溶剂热/水热法	简单、高压	100~300	数小时~数天	有机溶剂/水	很窄	很好	一般
微乳液法	复杂、周围环境	20~50	数小时	有机溶剂	较窄	好	低

2 磁性纳米材料的表面功能化

若要实现纳米材料的进一步应用, 特别是在生

物医学领域上的应用, 需要在其表面暴露某些官能团, 以便进一步偶联生物活性基团, 并且表面功能化还要求实现纳米材料的高水溶性和高生物相容

性. 材料的合成过程中以及合成后的进一步修饰过程均可以实现其表面的功能化. 共沉淀法、微乳法等合成方法可以通过合成过程中选择高水溶性及生

物相容性的表面活性剂直接实现此目的. 表 2 列举了这些一步法合成磁性纳米材料常用的稳定剂(表面活性剂)及其各方面特性^[45].

Table 2 Materials used as stabilizer for one-step synthesis of SPIONs and their applications^[45]

表 2 一步法合成水溶性磁性纳米颗粒常用的稳定剂及其各方面特性、应用范围^[45]

材料	粒径分布	优点	应用范围
聚乙二醇(PEG)	10~50 nm, 窄	提高生物相容性, 增加体内循环时间, 易于进一步功能化	磁共振成像
聚乙烯醇(PVA)	10~50 nm, 窄	减少颗粒团聚, 提高单分散性	磁共振成像, 药物运输
聚乙烯吡咯烷酮(PVP)	10~20 nm, 窄	增加体内循环时间, 提高胶体稳定性	磁共振成像, 药物运输
聚丙烯酸(PAA)	≈250 nm, 窄	提高胶体稳定性、生物相容性及生物黏着力	磁共振成像, 血栓溶解
聚苯乙烯	10~20 nm, 窄	提高胶体稳定性、均匀性	细胞成像, 生物分离
聚甲基丙烯酸甲酯	10~50 nm, 窄	新型稳定剂, 合成简便, 易于实现高通量、自动化	DNA 分离、扩大
乙基纤维素	20~50 nm, 宽	提高药物吸附量, 组织相容性好	药物分离、提取
壳聚糖	20~100 nm, 宽	天然阳离子聚合物, 生物相容性好	组织工程, 热疗
葡聚糖	10~200 nm, 窄	增加体内循环时间, 提高胶体稳定性	生物分离, 药物运输, 磁共振成像
脂质体	50~200 nm, 宽	天然聚合物, 生物相容性好, 体内循环时间长	药物运输, 磁共振成像, 热疗
白蛋白	100~200 nm, 宽	生物相容性好, 对细胞增殖、生长影响小	细胞分离
明胶	50~100 nm, 宽	亲水性、生物相容性好, 天然聚合物, 提高药物负载量	DNA 分离、提取, 药物运输

虽然一步法能够合成水溶性、生物相容性均较理想的磁性纳米颗粒, 但这些方法合成的纳米颗粒在控制颗粒尺寸方面有较大的挑战. 过宽的尺寸分布会影响材料的磁学性能, 从而限制了磁性纳米材料的应用. 为了更好地控制得到尺寸、形貌以及化学组成均一、磁矩高的磁性纳米材料, 有机相法(如高温液相法、金属有机相还原法、溶剂热法等)成为制备生物医用磁性纳米材料的一类理想方法. 但这些方法都使用了疏水的表面活性剂, 如油胺、油酸、十八胺等, 需要进一步表面修饰. 这一过程中主要涉及两种方法: 配体叠加法和配体替换法(图 3).

2.1 配体叠加法

配体叠加法是通过吸附亲水性分子实现的. 这种亲水性分子一般具有类脂类化合物的两亲性, 包括疏水基团和亲水基团两部分. 其中, 疏水基团一般为碳氢长链, 能与纳米颗粒表面的疏水性表面活性剂通过疏水作用力相互连接, 在纳米颗粒表面形成双分子层, 从而使亲水基团暴露在水相环境中, 使纳米颗粒能够在水溶液中稳定分散. 亲水基团可以分为离子型和非离子型两类, 目前最为常用的为非离子型的聚乙二醇类(PEG), 如磷脂聚乙二醇等^[46]. 该方法首先应用于制备亲水性量子点, 进而被引入到制备水溶性磁性纳米颗粒. Shin 等^[47]用磷脂聚乙二醇与空心氧化锰纳米颗粒表面的油酸相互作用, 将纳米颗粒转入水相. 在此基础上, 许多具有类似结果的嵌段共聚物也被用于配体叠加式的纳米颗粒表面功能化, 如十四烷基磷酸二乙酯、聚乙二醇-2-十四基醚、普朗尼克(聚丙二醇与环氧乙烷的加聚物)、聚苯乙烯-聚丙烯酸嵌段共聚物等^[48-51](图 4a, b). Xing 等^[52]将烷基化的聚乙酰胺修饰到氧化锰纳米颗粒表面, 得到水溶性较好的颗粒, 用于磁共振成像及基因转染(图 4c). 一些蛋白质、多肽在纳米材料表面的物理吸附也可以实现配体叠加式的表面功能化. 常用的物质有氨基酸的聚合物, 如聚天冬氨酸、聚赖氨酸等^[53-54]. 人血清蛋白、牛血清蛋白等也可用于纳米颗粒的表面功能化^[55-57]

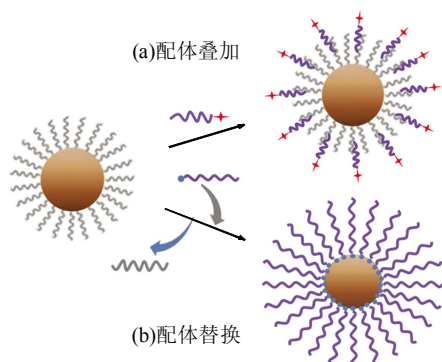


Fig. 3 Schematic illustration of surface functionalization of nanoparticles via ligand addition(a) and ligand exchange(b)

图 3 纳米颗粒表面修饰方法示意图

(a)配体叠加法. (b)配体替换法.

(图 4d). 除了增加纳米材料的水溶性外, 亲水基团 (如抗体、基因碎片等) 偶联、实现生物功能化奠定基础。

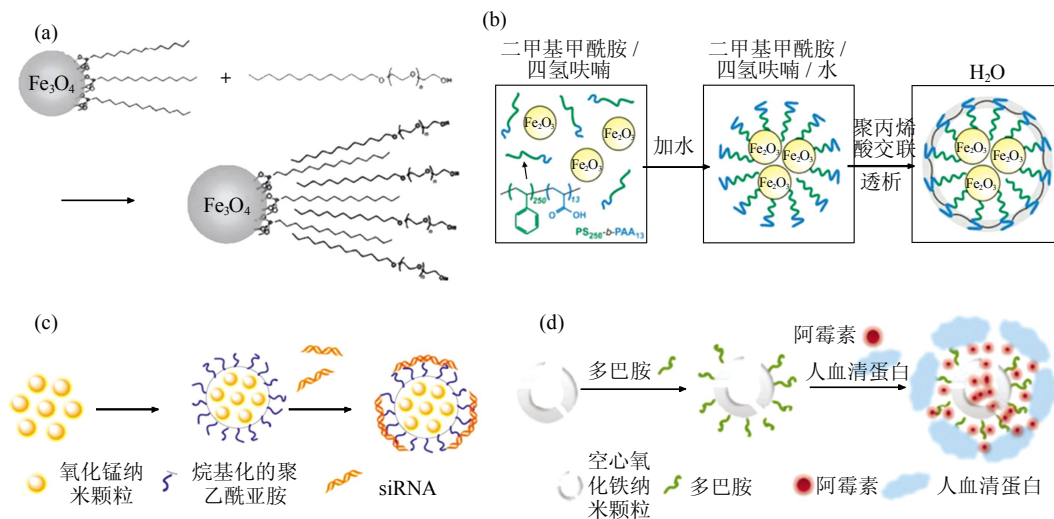


Fig. 4 Schematic illustration of surface modification of iron oxide nanoparticles via ligand addition method

图 4 配体叠加法实例

以十四烷基膦酸酯和聚乙二醇-2-十四烷基醚(a)^[49]、聚苯乙烯-聚丙烯酸嵌段共聚物(PS-PAA)(b)^[51]、烷基化聚乙烯亚胺(Alkyl-PEI2K)(c)^[52]、连接了多巴胺的人血清蛋白(d)^[53]为叠加配体, 修饰氧化铁纳米颗粒方法示意图。

2.2 配体替换法

配体叠加法虽然能快速方便地将纳米材料转入水相, 但该方法会增加纳米材料的水动力直径, 进而影响其生物相容性、体内分布及磁学性能。配体替换法是指将纳米材料表面的疏水配体替换成具有亲水基团配体的一种方法。此方法将纳米材料表面的双层结构转换成单层结构, 减小了材料的水动力学直径, 使纳米材料的应用范围得到推广。一般来说, 新的表面配体应具备两个组成部分: 连接基团和亲水性基团。连接基团能与磁性纳米材料表面结合, 而亲水基团则暴露在周围的水溶液中, 可保障纳米材料在水环境中稳定分散。其中, 连接基团和磁性纳米材料表面较强的结合能力是成功进行配体置换的先决条件。

单齿配体是指只有一个连接基团的配体。它结构简单, 易于制备, 从而被广泛应用于对纳米颗粒的表面修饰。由于其只有一个配位基团, 并且是一个可逆的竞争过程, 一般要求配体与纳米颗粒表面的结合能力很强, 并且交换配体过量。常用的连接基团有羧基^[58]、巯基^[9]、硅烷^[59]及磷酸根^[60-62]等。Guari 研究组^[62]使用一系列磷酸修饰的单糖分子作为配体, 成功将氧化铁纳米颗粒转入水相, 并取得

较好的磁共振成像及磁热疗结果。一些镧离子也能与铁离子有较强的配位能力。Murray 等^[63]用四氟化硼亚硝镧离子置换 Fe_3O_4 表面的有机配体, 得到了在水溶液中能稳定数年的纳米颗粒(图 5a)。

尽管单齿配体结构简单, 易于与原有配体交换, 但其交换的可逆性及不完全性使其可能从纳米颗粒上脱落, 导致颗粒在水溶液中不稳定。多齿配体具有多个配位基团, 与纳米颗粒的作用力大大增强, 从而极大地增强了纳米颗粒的水溶性^[64]。常用的多齿配体有邻苯二酚^[65-66]、二巯基丁二酸(DMSA)^[67-68]、聚丙烯酸(PAA)^[69]及聚乙烯醇的衍生物^[70]等。其中, 邻苯二酚基团与金属氧化物表面具有强烈吸附作用, 在各种用以替换的表面配体中最为常见。Xu 等^[71]利用多巴胺上的邻苯二酚与氧化铁表面进行有效键合, 提供了将磁性纳米颗粒稳定在水中的简单方法。Sun^[71]等将多巴胺与 PEG 复合使用, 得到了水溶性、生物相容性好的 Fe_3O_4 纳米颗粒(图 5b)。最近, Yang 等^[72]用类似方法, 将 Fe_3O_4 -Au 异质体分散在水中, 用于磁共振成像、光学成像的双模态成像。运用 DMSA 上两个羧基与氧化铁的强配位能力, Cheon 等^[73]制备了水溶性很好的氧化铁, 用于肿瘤部位的磁共振成像(图 5c)。

Yin 等^[69]通过 PAA 在高温的乙二醇环境中与氧化铁周围的表面活性剂替换反应, 也将其很好地分散在水中。

当然, 亲水基团的水溶性也是配体置换后纳米材料稳定性的重要因素。常用的亲水基团有羧基、磺酸基、巯基、氨基等。两性离子配体, 其两兼性能大大提高纳米材料在水中的溶解性。此外, 相比

于表面带电荷的纳米材料, 两性离子在溶液中带电量小, 能够减小体内血清蛋白的非特异性吸附, 从而增加纳米材料在体内的循环时间。Bawendi 等^[74]设计合成了一种兼性多巴胺基磺酸盐, 通过该分子的表面替换, 使氧化铁纳米颗粒能长期地稳定在水中, 并且在较大的 pH 和盐度范围内均能保持稳定 (图 5d)。

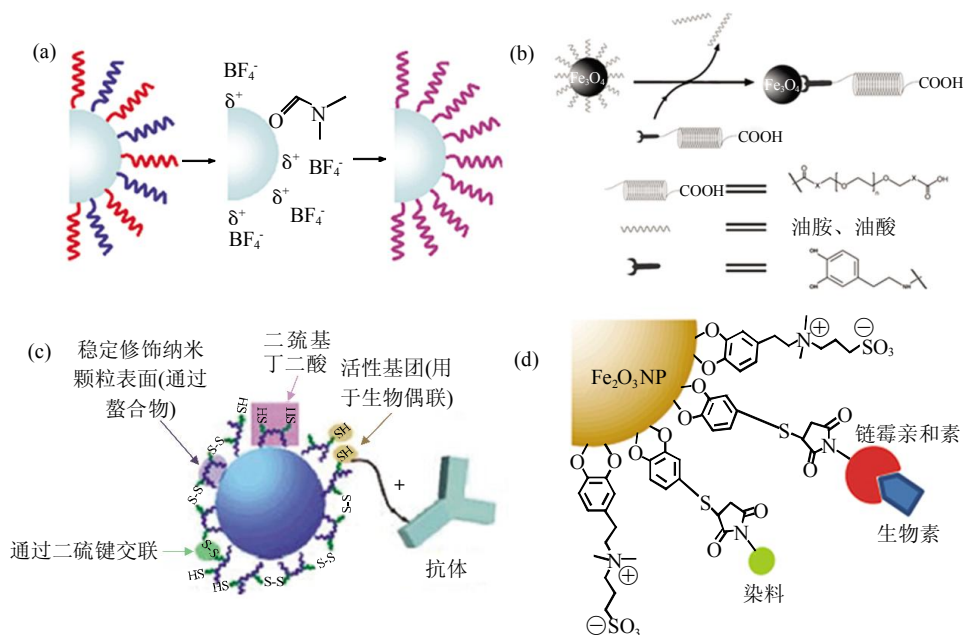


Fig. 5 Schematic illustration of surface modification of Fe_3O_4 nanoparticles via ligand exchange method

图 5 配体置换法实例

以四氟硼酸亚硝(a)^[69]、聚乙二醇衍生化的多巴胺(b)^[71]、二巯基丁二酸(c)^[72]、兼性多巴胺磺酸盐(d)^[74]为交换配体, 修饰 Fe_3O_4 纳米颗粒方法示意图。

2.3 无机物修饰法

一些生物相容性的无机氧化层包覆在磁性纳米材料周围, 可以保护内部的磁性核不被氧化, 从而保持其较高的磁性能, 进而更好地应用。常用于修饰磁性纳米颗粒的无机物主要有金和二氧化硅。这两种壳层均是生物相容的惰性保护层, 可以长时间保护纳米颗粒的磁性能。此外, 金纳米层极易被具有巯基的配体修饰, 便于进一步与生物活性基团偶联。包覆二氧化硅的壳层时, 可以在硅烷中添加部分氨基化、羧基化的衍生剂, 同样可以实现进一步偶联。

3 磁性纳米材料的生物医学应用

磁性纳米材料因其独特物理、化学性质在生物

医学领域有着多种用途。其磁响应特性可被用于磁靶向治疗、磁控治疗和生物分离等。近年, 它也被开发作为磁共振成像(MRI)造影剂, 更被作为热疗介质用于癌症治疗。本节将就目前较为成熟、发展较快的应用方面进行总结: a. 磁共振成像; b. 磁控治疗; c. 磁热疗; d. 生物分离等。

3.1 磁共振成像

磁共振成像是目前临床医学中广泛使用的非损伤影像手段之一。通过对人体中最为丰富的水进行信号采集, 磁共振成像可以对大部分组织进行高分辨率成像, 其信号的强弱取决于组织内水的含量、水分子中质子的弛豫时间。相比于 CT、X 射线及核素成像法, 磁共振成像具有无放射引起的电离损伤, 分辨率较高等优点。

磁共振造影剂是通过缩短成像组织中水质子在外加磁场作用下产生的共振时间来增强与周围对比的信号差异, 提高成像对比度和清晰度的一种试剂, 它能改变组织中局部水质子的弛豫速率, 延长质子的弛豫时间, 从而有效地检测出正常组织与病变组织的成像差异. 根据质子弛豫性能的影响来分, 磁共振造影剂可以分为两类: 以缩短纵向弛豫时间为主的 T_1 弛豫增强造影剂和以缩短横向弛豫时间为主的 T_2 弛豫增强造影剂(简称 T_1 造影剂和 T_2 造影剂). 其中, T_2 造影剂主要为一些超顺磁性纳米材料, 其未成对电子自旋产生的局部磁场能够缩短邻近水分子质子的弛豫时间, 从而获得暗场图像, 增大与邻近区域的磁共振信号对比. 其对比效果可由弛豫效率 r_2 评估.

金属氧化物磁性纳米材料是常用的磁共振造影剂, 其中以对 Fe_3O_4 的研究最具代表性, 其对比增强效果正比于磁场强度, 并与纳米颗粒的形貌、尺寸有关. Lee 等^[75]用磷脂化的聚乙二醇将 Fe_3O_4 纳米立方分散在水中, 并通过调控尺寸发现, 22 nm 的 Fe_3O_4 纳米立方具有最高的 r_2 值, 达到 $761 \text{ mM}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$. 这种纳米立方具有很好的生物相容性, 在 Fe 浓度低于 0.75 g/L 时没有细胞毒性, 鼠尾静脉注射进入小鼠体内后在肿瘤部位具有很强的磁共振对比效果, 可用于体内磁共振成像. Andreas 等^[76]用修饰了柠檬酸的 Fe_3O_4 纳米颗粒标

记间叶细胞, 发现细胞的增殖、分化、表面标记抗原均没有受到明显影响. 将标记了 Fe_3O_4 的间叶细胞肌肉注射到小鼠体内, 用磁共振成像监测其移植、分化效果, 并与商品化的 Endorem 和 Resovist (表 3)比较, 发现柠檬酸标记的 Fe_3O_4 纳米颗粒具有更高的标记率, 表明这种 Fe_3O_4 纳米颗粒可用于磁共振监测的细胞移植. 其他尖晶石结构的铁氧体, 如 CoFe_2O_4 、 MnFe_2O_4 等, 由于具有较大的饱和磁化率, 在磁共振成像领域也有一定的应用. 如 Kim 等^[77]研究发现, 相比于 Fe_3O_4 纳米颗粒 ($r_2=121.6 \text{ mM}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$), CoFe_2O_4 在磁场强度为 3 T 的磁共振仪下具有更高的 r_2 值($392.5 \text{ mM}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$). MnFe_2O_4 由于具有更高的饱和磁化强度而具备更高的弛豫效率, 在 1.5 T 磁场下可达 $358 \text{ mM}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ (相同磁场下 CoFe_2O_4 为 $172 \text{ mM}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$), 可更好地用于磁共振成像^[78].

一些磁性合金, 如 FeCo、FePt 等也可用作磁共振造影剂. Seo 等^[79]成功制备了石墨包覆的 FeCo 合金纳米颗粒, 其尺度为 7 nm 左右, 饱和磁化强度约为 200 emu/g , r_2 值达到 $644 \text{ mM}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$, 可用于基于磁共振成像的间叶细胞标记. Yang 等^[80]制备了粒径为 4 nm 的 FePt 纳米颗粒, 并用四甘醇修饰. 它可以被 HeLa 细胞吞噬, 并导致细胞的 T_2 磁共振信号明显降低.

Table 3 Characteristics of SPIO Agents: Commercially available or under Clinical investigation^[81]

表 3 商用超顺磁/造影剂的特性^[81]

造影剂名称	商品名及商标	应用领域	1.5 T 磁场弛豫效能 /($\text{mM}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$)	包覆材料	水合半径 /nm
AMI-25	Ferumoxides	肝脏成像,	$r_1=10.1$	葡聚糖	120~180
	Endorem/Feridex	细胞标记	$r_2=120$		
AMI-227	Ferumoxtran-10	淋巴结成像,	$r_1=9.9$	葡聚糖	15~30
	Sinerem/Combidex	巨噬细胞成像, 血池造影剂, 细胞标记	$r_2=65$		
Code 7228	Ferumoxytol	巨噬细胞成像, 血池造影剂, 细胞标记	$r_1=15$ $r_2=89$	羧甲基葡聚糖	30
AMI-121	Ferumoxsil Lumirem/Gastromark	口服肠胃造影剂	无	氧化硅	300
SHU-555A	Ferucarbotran Resovist	肝脏成像, 细胞标记	$r_1=9.7$ $r_2=189$	羧基葡聚糖	60
SHU-555C	Supravist	血池造影剂, 细胞标记	$r_1=10.7$ $r_2=38$	羟基葡聚糖	21
Abdoscan	VSOP-C184	血池造影剂, 细胞标记	$r_1=14$ $r_2=33.4$	柠檬酸	无

基于磁性纳米材料具有良好的磁共振造影效果, 目前, 已有多种商用磁共振造影剂进入临床应用研究, 表 3 中列出了一些常用的磁性磁共振造影剂的名称、应用领域和主要性能^[81].

3.2 磁控治疗

肿瘤已成为威胁人类健康的第一大杀手, 其中的重要原因是, 常用的肿瘤治疗方法(如化疗、放疗等)不能准确控制药物的分布, 药物通过血液循环分布于体内各脏器, 因此需要很大的剂量才能达到预期的治疗效果, 并且在治疗肿瘤的同时会伤害正常组织. 如何准确控制药物在体内的分布, 选择性地杀死肿瘤细胞而对正常肌体组织不造成损伤是近年来的研究目标之一.

靶向是只将药物 / 基因等选择性地送达特定的器官、组织或细胞, 并在靶部位发挥药物 / 基因治疗作用. 常规的靶向途径包括基于实体瘤高通透性和滞留效应(EPR 效应)的被动靶向和通过偶联特定靶向分子(如叶酸、抗 HER2 单抗和 RGD 等)实现的主动靶向^[82-83]. 磁性纳米材料, 由于其对外界磁场特定的响应性, 可应用于磁靶向方面, 其主要原理为: 负载有药物 / 基因的磁性纳米材料注射到体内后, 在外界磁场的驱动下, 快速移动并长期富集在病变区, 在酶活性、pH 值、温度、渗透压变化的情况下释放药物 / 基因(图 6). 磁靶向的定位可通过外界磁场的具体方向实现, 具有更高的可控性, 并且不像抗体等靶向分子般易于失活, 也不需要针对不同的靶细胞抗原制备不同的抗体, 方法简单, 因而备受青睐.

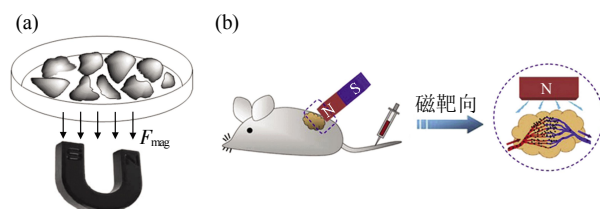


Fig. 6 A schematic illustration shows the concept of magnetically targeting *in vitro* (a)^[84] and *in vivo* (b)^[85]

图 6 细胞水平(a)^[84]及动物体内水平(b)^[85]磁靶向概念示意图

磁靶向最早是由 Meyers 等^[86]在 1963 年提出的, 并于 1978 年由 Widder 课题组^[87]首次把它运用于给药体系. 在此后的 30 余年时间里, 这种给药

方式由于能减少药物治疗所需剂量, 毒副作用小, 被广泛应用于对肺癌^[88-89]、前列腺癌^[90]、脑瘤^[91-92]、黑色素瘤^[93]、乳腺癌^[94-96]和肝癌^[97-98]等肿瘤细胞的磁定位治疗. 如 Hua 等^[90]制备了负载紫杉醇的 Fe_3O_4 纳米载体, 可通过磁靶向定位前列腺癌细胞, 对其进行特异性治疗, 并且它对细胞的抑制率高于相同剂量的游离紫杉醇.

近十几年内, 磁靶向运输的对象也被拓展到基因片段, 用于磁转染. Veiseh 等^[99]成功地用聚精氨酸修饰的 Fe_3O_4 运转小分子干扰 RNA(siRNA), 通过磁介导沉默 GFP 基因. Kong 等^[100]将 IGF-1R 的短发夹状 RNA(shRNA)偶联到磁性纳米颗粒上, 通过磁转染成功抑制 IGF-1R 在 A549 细胞中的表达. 在携带肺癌肿瘤(A549)的小鼠体内实验表明, 转染 48 h 后, 磁转染组的转基因表达率为商用脂质体的 3 倍. 转染 30 天后, 磁转染组的肿瘤大小也明显比用脂质体转染组小, 并且没有观察到明显的毒副作用.

磁控治疗除了磁靶向给药外, 还能通过磁场控制药物的释放速率和释放量. 药物可以通过热敏感的化学键偶联到纳米材料上, 或通过热敏感的聚合物包覆在纳米材料周围, 磁性纳米材料可以在交变磁场作用下产生热量(详见 3.3). 因此, 可以通过控制外交变磁场来控制纳米材料产生的热量, 进而调控药物的释放速率及释放量(图 7a, b)^[101-103]. 将磁性纳米材料“堵”在介孔材料的“出口”处, 外磁场作用下磁性材料产生的热量能使介孔内的气体膨胀, 使孔内外产生压力差, 从而控制药物的释放. Cheon 等^[104]将 $(\text{Zn}_{0.4}\text{Fe}_{0.6})\text{Fe}_2\text{O}_4$ 纳米颗粒连接到负载了 FITC 和阿霉素的介孔二氧化硅中. 外交变磁场的作用下, $(\text{Zn}_{0.4}\text{Fe}_{0.6})\text{Fe}_2\text{O}_4$ 产生热量, 使得孔中压力增大, 负载的 FITC 和阿霉素能够逐步得到释放. 细胞毒性实验显示, 该体系在施加外交变磁场后, 细胞杀伤率能够提高 30%以上(图 7c).

磁控治疗还包括通过磁场精确调控细胞命运的疗法. Choen 等^[105]把单克隆抗体 DR4 偶联到 $\text{Zn}_{0.4}\text{Fe}_{2.6}\text{O}_4$ 上, 使其能够靶向定位到肿瘤细胞 DLD-1, 并与其发生抗原 - 抗体相互作用. 在施加外静磁场后, 纳米颗粒之间由于磁化而相互吸引, 牵动与之相连的细胞表面受体发生聚集(图 7d), 从而启动下游的细胞凋亡信号, 诱导细胞凋亡. 这种方法能够非常准确地控制小范围内细胞的命运, 实现局部疾病的可控治疗.

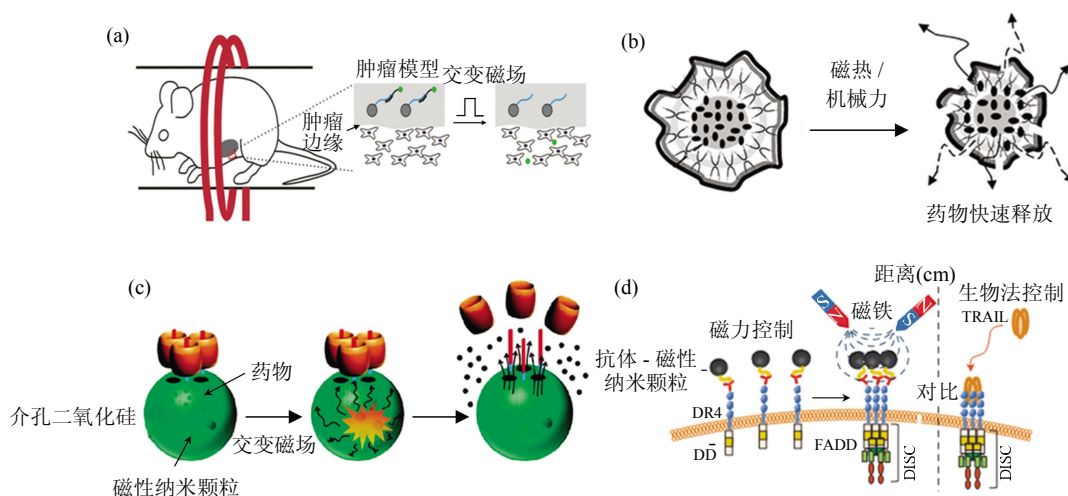


Fig. 7 Schematics of remotely controlling of drug release through thermal-sensitive chemical bond (a)^[102], thermal-sensitive polymers (b)^[103], molecular valves (c)^[104], and the magnetic switch for the induction of apoptosis signalling through receptor aggregation, which mimics the biochemical signalling through TRAIL (d)^[105]

图 7 各种磁控治疗方法的原理示意图

通过热敏感的化学键(a)^[102]、热敏高分子(b)^[103]、磁场调控分子阀(c)^[104]控制药物释放示意图及磁场调控受体聚集诱导细胞凋亡示意图(d)^[105]。

3.3 磁热疗

在交变磁场下, 磁性纳米材料由于其磁滞效应、布朗弛豫效应(适用于铁磁性材料)或奈尔弛豫效应(适用于超顺磁性材料), 能够产生大量的热能。同时, 肿瘤细胞较正常细胞对温度更加敏感。一般情况下, 肿瘤细胞在 43°C ~ 45°C 会大量凋亡, 而正常细胞在这个温度范围内能够存活。基于这两种现象, Gordon 等^[106]在 1979 年首次将磁产热过程应用于肿瘤的抑制。此后, 磁热疗技术引起了广泛的关注。特别是近几年, 结合磁靶向、生物靶向等定向技术克服常规肿瘤治疗方法特异性不足的缺点, 磁热疗得到了快速的发展。Marcos-Campos 等^[107]制备的 Fe₃O₄ 纳米颗粒在交变磁场下产生的热量能够引起细胞膜结构破坏和细胞收缩, 最终能够引发细胞坏死。更有意义的是, 有研究发现, 经磁热法处理的肿瘤细胞比用相同温度的热水处理组能引起更严重的细胞凋亡, 说明磁热疗比普通热疗具有更强的治疗效果^[108]。

制备产热性能高的磁性纳米材料是磁热疗发展的一个重要研究方向。Guardia 等^[109]制备了稳定分散在水中 Fe₃O₄ 纳米立方, 其粒径为(19±3) nm, 在 520 kHz, 29 kAm⁻¹ 的交变磁场中的产热比功率高达 2452 W/g, 较传统的 Fe₃O₄ 纳米颗粒有显著提高。在该磁场条件下治疗 1 h 能杀死 50% 以上 KB 细胞。Bae 等^[110]也制备了壳聚糖修饰的 Fe₃O₄ 纳米立方, 交变磁场下产热比功率为 2614 W/g。将它

与细胞共同培养, 并且施加外交变磁场后, 能诱导细胞 caspase 3 和 caspase 7 的表达, 从而可以促使细胞凋亡。Lee 等^[111]制备了 CoFe₂O₄@MnFe₂O₄ 核壳结构, 通过调节核的尺寸和壳的厚度, 控制 CoFe₂O₄ 与 MnFe₂O₄ 的耦合效应, 得到产热比功率为 3886 W/g 的磁性纳米材料。把它通过鼠尾静脉注射进入荷瘤小鼠, 并置于交变磁场中进行热疗, 在 75 μg/ 只小鼠的剂量下, 18 天肿瘤能够完全消融, 治疗效果优于同样剂量的临床抗肿瘤药物阿霉素。

磁热疗不但能通过热量直接抑制肿瘤, 还能够通过诱导产生热休克蛋白诱发肿瘤免疫反应, 进而治疗肿瘤。Kobayashi 等^[112]在 1998 年发现了此现象, 他们在 T-9 小鼠的两侧均种上了胶质瘤细胞, 尽管只有右侧的肿瘤接受了磁热疗(原位注射磁性纳米粒子, 并暴露在交变磁场下), 治疗后两侧的肿瘤均得到明显抑制。Ito 等^[113]进一步研究了此现象的机理, 发现这种现象只能在免疫系统完整的小鼠上观察到, 而在免疫缺陷的裸鼠上并不能实现, 指出这是一种热诱导免疫学治疗肿瘤的方法。这种治疗途径扩大了磁热疗的应用前景, 为治疗转移性肿瘤提供了希望。

3.4 生物分离

磁性纳米材料的另一个应用是生物分离。它是利用功能化磁性纳米材料的表面配体与受体之间的特异性相互作用(如抗原-抗体、亲和素-生物素、

互补的碱基等)来实现对特定生物目标的快速分离。相比较于传统的分离方法(如离心法、沉淀法等),磁生物分离具有高效、快速、简便、成本低廉等优点。

用于磁生物分离的材料通常具有超顺磁性,即在外加磁场下,纳米材料被磁化而富集;而一旦去掉磁场,它们又能重新分散在溶液中,具有可回收性。鉴于其明显的优势,目前,这种方法已经被应用于对细胞、蛋白质和核酸(DNA, RNA)等多种生物样品的分离。

在纳米颗粒表面修饰多巴胺是最常用的表面功能化方法之一(详见 2.2)。Xu 等^[14]将多巴胺偶联到磁性纳米颗粒表面,进一步通过酰胺键固定氨基三乙酸,并螯合 Ni²⁺。改性后的磁性纳米颗粒能高效分离细胞裂解液中用六聚组氨酸标记的蛋白质。手性化合物的分离一直是分离分析化学的一个难题。近期 Ghosh 等^[15]报道了用磁性纳米颗粒分离手性化合物的方法。他们将羧甲基-β-环糊精修饰到 Fe₃O₄ 上。根据氨基酸上的氨基与环糊精上的伯醇羟基易于形成氢键的特点,利用右旋/左旋芳香族氨基酸上的氨基进入与环糊精中产生的空间位阻效应的不同,有效地分离了手性芳香族氨基酸,其中,左旋-色氨酸的分离率能够达到 94%,为分离手性化合物提供了新的有效途径。

4 结论与展望

总之,相比于共沉淀法和微乳液法,热分解法、金属还原法、水热/溶剂热法在控制颗粒的形貌、尺寸上有较大的优势。但这三种方法合成的纳米颗粒表面均由疏水表面活性剂覆盖,在水溶性的生命环境中不能稳定存在,需要进一步表面功能化。进而讨论了纳米材料表面功能化的主要方法及其在生物医学领域的应用现状。

制备尺寸均匀可控、开发分散性好的磁性纳米材料,并将其更好地应用于生物医学领域仍是今后研究的热点。预计今后几年的研究将主要集中于:
a. 发展制备高质量磁性纳米材料的绿色工艺,大规模可控合成磁性高、单分散性好、易于表面功能化的磁性纳米材料;
b. 发展并完善磁性纳米材料的形成机理;
c. 改进表面功能化工艺,提高磁性纳米材料的水溶性、生物相容性;
d. 研究纳米材料表面功能化的内在机制及其对材料磁性能的影响;
e. 磁性纳米材料的长期生物学毒性;
f. 制备多功能的磁性纳米材料,如多模态生物探针、同时

具备诊断与治疗功能的生物探针等。

参 考 文 献

- [1] Hao R, Xing R, Xu Z, *et al.* Synthesis, functionalization, and biomedical applications of multifunctional magnetic nanoparticles. *Adv Mater*, 2010, **22**(25): 2729–2742
- [2] Babes L, Denizot B, Tanguy G, *et al.* Synthesis of iron oxide nanoparticles used as MRI contrast agents: a parametric study. *J Colloid Interface Sci*, 1999, **212**(2): 474–482
- [3] Massart R. Preparation of aqueous magnetic liquids in alkaline and acidic media. *Magnetics, IEEE Transactions*, 1981, **17** (2): 1247–1248
- [4] Jolivet J-P, Tronc É, Chanéac C. Synthesis of iron oxide-based magnetic nanomaterials and composites. *Comptes Rendus Chimie*, 2002, **5**(10): 659–664
- [5] Fauconnier N, Bee A, Roger J, *et al.*, In *Trends in Colloid and Interface Science X*, Dr Dietrich Steinkopff Verlag: Berlin, 1996, **100**: 212–216
- [6] Kandori K, Kawashima Y, Ishikawa T. Effects of citrate ions on the formation of monodispersed cubic hematite particles. *J Colloid Interface Sci*, 1992, **152**(1): 284–288
- [7] Bee A, Massart R, Neveu S. Synthesis of very fine maghemite particles. *J Magn Magn Mater*, 1995, **149**(1–2): 6–9
- [8] Roger J, Pons J N, Massart R, *et al.* Some biomedical applications of ferrofluids. *Eur Phys J Appl Phys*, 1999, **5**(3): 321–325
- [9] Fauconnier N, Pons J N, Roger J, *et al.* Thiolation of maghemite nanoparticles by dimercaptosuccinic acid. *J Colloid Interface Sci*, 1997, **194**(2): 427–433
- [10] Denizot B, Tanguy G, Hindre F, *et al.* Phosphorylcholine coating of iron oxide nanoparticles. *J Colloid Interface Sci*, 1999, **209** (1): 66–71
- [11] Rockenberger J, Scher E C, Alivisatos A P. A new nonhydrolytic single-precursor approach to surfactant-capped nanocrystals of transition metal oxides. *J Am Chem Soc*, 1999, **121**(49): 11595–11596
- [12] Sun S, Zeng H. Size-controlled synthesis of magnetite nanoparticles. *J Am Chem Soc*, 2002, **124**(28): 8204–8205
- [13] Xu Z, Shen C, Hou Y, *et al.* Oleylamine as both reducing agent and stabilizer in a facile synthesis of magnetite nanoparticles. *Chem Mater*, 2009, **21**(9): 1778–1780
- [14] Zhang L, Wu J, Liao H, *et al.* Octahedral Fe₃O₄ nanoparticles and their assembled structures. *Chem Commun*, 2009, **45**(29): 4378–4380
- [15] Kim D, Lee N, Park M, *et al.* Synthesis of uniform ferrimagnetic magnetite nanocubes. *J Am Chem Soc*, 2008, **131**(2): 454–455
- [16] Park J, An K, Hwang Y, *et al.* Ultra-large-scale syntheses of monodisperse nanocrystals. *Nat Mater*, 2004, **3**(12): 891–895
- [17] Hou Y, Xu Z, Sun S. Controlled synthesis and chemical conversions of FeO nanoparticles. *Angew Chem Int Ed*, 2007, **46** (33): 6329–6332
- [18] Sun S, Zeng H, Robinson D B, *et al.* Monodisperse MFe₂O₄ (M = Fe, Co, Mn) Nanoparticles. *J Am Chem Soc*, 2003, **126**(1): 273–279
- [19] Yu Y, Mendoza-Garcia A, Ning B, *et al.* Cobalt-substituted magnetite nanoparticles and their assembly into ferrimagnetic nanoparticle arrays. *Adv Mater*, 2013, **25**(22): 3090–3094
- [20] Yang Y, Liu X, Yang Y, *et al.* Synthesis of nonstoichiometric zinc ferrite nanoparticles with extraordinary room temperature magnetism and their diverse applications. *J Materials Chemistry C*, 2013, **1**(16): 2875–2885

- [21] Dumestre F, Chaudret B, Amiens C, *et al.* Superlattices of iron nanocubes synthesized from Fe [N (SiMe₃)₂]₂. *Science*, 2004, **303**(5659): 821–823
- [22] Hatzor A, Weiss P S. Molecular rulers for scaling down nanostructures. *Science*, 2001, **291**(5506): 1019–1020
- [23] Puentes V F, Zanchet D, Erdonmez C K, *et al.* Synthesis of hcp-Co nanodisks. *J Am Chem Soc*, 2002, **124**(43): 12874–12880
- [24] Dumestre F, Chaudret B, Amiens C, *et al.* Shape control of thermodynamically stable cobalt nanorods through organometallic chemistry. *Angew Chem Int Ed*, 2002, **41**(22): 4286–4289
- [25] Dumestre F, Chaudret B, Amiens C, *et al.* Unprecedented crystalline super-lattices of monodisperse cobalt nanorods. *Angew Chem Int Ed*, 2003, **42**(42): 5213–5216
- [26] Cordente N, Respaud M, Senocq F, *et al.* Synthesis and magnetic properties of nickel nanorods. *Nano Lett*, 2001, **1**(10): 565–568
- [27] Sun S, Murray C B, Weller D, *et al.* Monodisperse FePt nanoparticles and ferromagnetic FePt nanocrystal superlattices. *Science*, 2000, **287**(5460): 1989–1992
- [28] Meffre A, Mehdaoui B, Kelsen V, *et al.* A simple chemical route toward monodisperse iron carbide nanoparticles displaying tunable magnetic and unprecedented hyperthermia properties. *Nano Lett*, 2012, **12**(9): 4722–4728
- [29] Yang C, Zhao H, Hou Y, *et al.* Fe₃C₂ nanoparticles: a facile bromide-induced synthesis and as an active phase for fischer-tropsch synthesis. *J Am Chem Soc*, 2012, **134**(38): 15814–15821
- [30] Murray C B, Sun S H, Doyle H, *et al.* Monodisperse 3d transition-metal (Co, Ni, Fe) nanoparticles and their assembly into nanoparticle superlattices. *MRS Bull*, 2001, **26**(12): 985–991
- [31] Sun S, Anders S, Thomson T, *et al.* Controlled synthesis and assembly of FePt nanoparticles. *J Phys Chem B*, 2003, **107**(23): 5419–5425
- [32] Tan Y, Zhuang Z, Peng Q, *et al.* Room-temperature soft magnetic iron oxide nanocrystals: synthesis, characterization, and size-dependent magnetic properties. *Chem Mater*, 2008, **20**(15): 5029–5034
- [33] Chinnasamy C N, Huang J Y, Lewis L H, *et al.* Direct chemical synthesis of high coercivity air-stable SmCo nanoblades. *Appl Phys Lett*, 2008, **93**(3): 032505
- [34] Wang X, Zhuang J, Peng Q, *et al.* A general strategy for nanocrystal synthesis. *Nature*, 2005, **437**(7055): 121–124
- [35] Deng H, Li X, Peng Q, *et al.* Monodisperse magnetic single-crystal ferrite microspheres. *Angew Chem Int Ed*, 2005, **44**(18): 2782–2785
- [36] Zeng Y, Hao R, Xing B, *et al.* One-pot synthesis of Fe₃O₄ nanoprisms with controlled electrochemical properties. *Chem Commun*, 2010, **46**(22): 3920–3922
- [37] Wu W, Hao R, Liu F, *et al.* Single-crystalline α -Fe₂O₃ nanostructures: controlled synthesis and high-index plane-enhanced photodegradation by visible light. *J Materials Chemistry A*, 2013, **1**(23): 6888–6894
- [38] Hao R, Yu J, Hou Y, *et al.* One-pot synthesis of hollow/porous Mn-based nanoparticles *via* a controlled ion transfer process. *Chem Commun*, 2011, **47**(32): 9095–9097
- [39] Inouye K, Endo R, Otsuka Y, *et al.* Oxygenation of ferrous ions in reversed micelle and reversed microemulsion. *J Phys Chem*, 1982, **86**(8): 1465–1469
- [40] Liu C, Zou B, Rondinone A J, *et al.* Reverse micelle synthesis and characterization of superparamagnetic MnFe₂O₄ spinel ferrite nanocrystallites. *J Phys Chem B*, 2000, **104**(6): 1141–1145
- [41] Gupta A K, Wells S. Surface-modified superparamagnetic nanoparticles for drug delivery: preparation, characterization, and cytotoxicity studies. *IEEE Trans Nanobiosci*, 2004, **3**(1): 66–73
- [42] Zhi J, Wang Y, Lu Y, *et al.* In situ preparation of magnetic chitosan/Fe₃O₄ composite nanoparticles in tiny pools of water-in-oil microemulsion. *React Funct Polym*, 2006, **66**(12): 1552–1558
- [43] Lee Y, Lee J, Bae C J, *et al.* Large-scale synthesis of uniform and crystalline magnetite nanoparticles using reverse micelles as nanoreactors under reflux conditions. *Adv Funct Mater*, 2005, **15**(3): 503–509
- [44] Lu A H, Salabas E L, Schüth F. Magnetic nanoparticles: synthesis, protection, functionalization, and application. *Angew Chem Int Ed*, 2007, **46**(8): 1222–1244
- [45] Mahmoudi M, Sant S, Wang B, *et al.* Superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs): development, surface modification and applications in chemotherapy. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011, **63**(1–2): 24–46
- [46] Michalet X, Pinaud F F, Bentolila L A, *et al.* Quantum dots for live cells, *in vivo* imaging, and diagnostics. *Science*, 2005, **307**(5709): 538–544
- [47] Shin J, Anisur R M, Ko M K, *et al.* Hollow manganese oxide nanoparticles as multifunctional agents for magnetic resonance imaging and drug delivery. *Angew Chem Int Ed*, 2009, **48**(2): 321–324
- [48] Kim S W, Kim S, Tracy J B, *et al.* Phosphine oxide polymer for water-soluble nanoparticles. *J Am Chem Soc*, 2005, **127**(13): 4556–4557
- [49] Robinson D B, Persson H H J, Zeng H, *et al.* DNA-functionalized MFe₂O₄ (M = Fe, Co, or Mn) nanoparticles and their hybridization to DNA-functionalized surfaces. *Langmuir*, 2005, **21**(7): 3096–3103
- [50] Cinteza L O, Ohulchanskyy T Y, Sahoo Y, *et al.* Diacyllipid micelle-based nanocarrier for magnetically guided delivery of drugs in photodynamic therapy. *Mol Pharm*, 2006, **3**(4): 415–423
- [51] Kim B S, Qiu J M, Wang J P, *et al.* Magnetomicelles: composite nanostructures from magnetic nanoparticles and cross-linked amphiphilic block copolymers. *Nano Lett*, 2005, **5**(10): 1987–1991
- [52] Xing R, Liu G, Quan Q, *et al.* Functional MnO nanoclusters for efficient siRNA delivery. *Chem Commun*, 2011, **47**(44): 12152–12154
- [53] Euliss L E, Grancharov S G, O'Brien S, *et al.* Cooperative assembly of magnetic nanoparticles and block copolypeptides in aqueous media. *Nano Lett*, 2003, **3**(11): 1489–1493
- [54] Xing R, Zhang F, Xie J, *et al.* Polyaspartic acid coated manganese oxide nanoparticles for efficient liver MRI. *Nanoscale*, 2011, **3**(12): 4943–4945
- [55] Xing R, Bhirde A, Wang S, *et al.* Hollow iron oxide nanoparticles as multidrug resistant drug delivery and imaging vehicles. *Nano Res*, 2013, **6**(1): 1–9
- [56] Xie J, Wang J, Niu G, *et al.* Human serum albumin coated iron oxide nanoparticles for efficient cell labeling. *Chem Commun*, 2010, **46**(3): 433–435
- [57] Comes Franchini M, Baldi G, Bonacchi D, *et al.* Bovine serum albumin-based magnetic nanocarrier for MRI diagnosis and hyperthermic therapy: a potential theranostic approach against cancer. *Small*, 2010, **6**(3): 366–370
- [58] Song H T, Choi J S, Huh Y M, *et al.* Surface modulation of magnetic nanocrystals in the development of highly efficient magnetic resonance probes for intracellular labeling. *J Am Chem*

- Soc, 2005, **127**(28): 9992–9993
- [59] De Palma R, Peeters S, Van Bael M J, *et al.* Silane ligand exchange to make hydrophobic superparamagnetic nanoparticles water-dispersible. *Chem Mater*, 2007, **19**(7): 1821–1831
- [60] Na H B, Lee I S, Seo H, *et al.* Versatile PEG-derivatized phosphine oxide ligands for water-dispersible metal oxide nanocrystals. *Chem Commun*, 2007, **0**(48): 5167–5169
- [61] Tromsdorf U I, Bruns O T, Salmen S C, *et al.* A highly effective, nontoxic T1 MR contrast agent based on ultrasmall PEGylated iron oxide nanoparticles. *Nano Lett*, 2009, **9**(12): 4434–4440
- [62] Lartigue L, Innocenti C, Kalaivani T, *et al.* Water-dispersible sugar-coated iron oxide nanoparticles. an evaluation of their relaxometric and magnetic hyperthermia properties. *J Am Chem Soc*, 2011, **133**(27): 10459–10472
- [63] Dong A, Ye X, Chen J, *et al.* A Generalized ligand-exchange strategy enabling sequential surface functionalization of colloidal nanocrystals. *J Am Chem Soc*, 2010, **133**(4): 998–1006
- [64] Stewart M H, Susumu K, Mei B C, *et al.* Multidentate poly (ethylene glycol) ligands provide colloidal stability to semiconductor and metallic nanocrystals in extreme conditions. *J Am Chem Soc*, 2010, **132**(28): 9804–9813
- [65] Amstad E, Gillich T, Bilecka I, *et al.* Ultrastable iron oxide nanoparticle colloidal suspensions using dispersants with catechol-derived anchor groups. *Nano Lett*, 2009, **9**(12): 4042–4048
- [66] Peng S, Wang C, Xie J, *et al.* Synthesis and stabilization of monodisperse Fe nanoparticles. *J Am Chem Soc*, 2006, **128**(33): 10676–10677
- [67] 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
- [68] Lee J H, Huh Y M, Jun Y W, *et al.* Artificially engineered magnetic nanoparticles for ultra-sensitive molecular imaging. *Nat Med*, 2007, **13**(1): 95–99
- [69] Zhang T, Ge J, Hu Y, *et al.* A general approach for transferring hydrophobic nanocrystals into water. *Nano Lett*, 2007, **7**(10): 3203–3207
- [70] Liang M, Shao H, Haun J B, *et al.* Carboxymethylated polyvinyl alcohol stabilizes doped ferrofluids for biological applications. *Adv Mater*, 2010, **22**(45): 5168–5172
- [71] Xie J, Xu C, Kohler N, *et al.* Controlled PEGylation of monodisperse Fe₃O₄ nanoparticles for reduced non-specific uptake by macrophage cells. *Adv Mater*, 2007, **19**(20): 3163–3166
- [72] Yang M, Cheng K, Qi S, *et al.* Affibody modified and radiolabeled gold-Iron oxide hetero-nanostructures for tumor PET, optical and MR imaging. *Biomaterials*, 2013, **34**(11): 2796–2806
- [73] 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
- [74] Wei H, Insin N, Lee J, *et al.* Compact zwitterion-coated iron oxide nanoparticles for biological applications. *Nano Lett*, 2011, **12**(1): 22–25
- [75] Lee N, Choi Y, Lee Y, *et al.* Water-dispersible ferrimagnetic iron oxide nanocubes with extremely high r_2 relaxivity for highly sensitive *in vivo* MRI of tumors. *Nano Lett*, 2012, **12**(6): 3127–3131
- [76] 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
- [77] Kim D H, Zeng H, Ng T C, *et al.* T₁ and T₂ relaxivities of succimer-coated MFe₂O₄ (M=Mn²⁺, Fe²⁺ and Co²⁺) inverse spinel ferrites for potential use as phase-contrast agents in medical MRI. *J Magn Magn Mater*, 2009, **321**(23): 3899–3904
- [78] Frey N A, Peng S, Cheng K, *et al.* Magnetic nanoparticles: synthesis, functionalization, and applications in bioimaging and magnetic energy storage. *Chem Soc Rev*, 2009, **38**(9): 2532–2542
- [79] Seo W S, Lee J H, Sun X, *et al.* FeCo/graphitic-shell nanocrystals as advanced magnetic-resonance-imaging and near-infrared agents. *Nat Mater*, 2006, **5**(12): 971–976
- [80] Yang H, Zhang J, Tian Q, *et al.* One-pot synthesis of amphiphilic superparamagnetic FePt nanoparticles and magnetic resonance imaging *in vitro*. *J Magn Magn Mater*, 2010, **322**(8): 973–977
- [81] Laurent S, Forge D, Port M, *et al.* Magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, stabilization, vectorization, physicochemical characterizations, and biological applications. *Chem Rev*, 2008, **108**(6): 2064–2110
- [82] Cimini A, D'Angelo B, Das S, *et al.* Herceptin—Antibody-conjugated PEGylated cerium oxide nanoparticles for specific targeting of A β aggregates modulate neuronal survival pathways. *Acta Biomater*, 2012, **8**(6): 2056–2067
- [83] Yu J, Hao R, Sheng F, *et al.* Hollow manganese phosphate nanoparticles as smart multifunctional probes for cancer cell targeted magnetic resonance imaging and drug delivery. *Nano Res*, 2012, **5**(10): 679–694
- [84] Dobson J. Gene therapy progress and prospects: magnetic nanoparticle-based gene delivery. *Gene Ther*, 2006, **13**(4): 283–287
- [85] Cheng L, Yang K, Li Y, *et al.* Multifunctional nanoparticles for upconversion luminescence/MR multimodal imaging and magnetically targeted photothermal therapy. *Biomaterials*, 2012, **33**(7): 2215–2222
- [86] Meyers P H, Nice C M, Cronin F. Experimental approach in use and magnetic control of metallic iron particles in lymphatic and vascular system of dogs as a contrast and isotopic agent. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*, 1963, **90**(5): 1068–1077
- [87] Widder K J, Senyei A E, Scarpelli D G. Magnetic microspheres—Model system for specific drug delivery *in vivo*. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1978, **158**(2): 141–146
- [88] Yue Z G, Wei W, You Z X, *et al.* Iron oxide nanotubes for magnetically guided delivery and pH-activated release of insoluble anticancer drugs. *Adv Funct Mater*, 2011, **21**(18): 3446–3453
- [89] Fuchigami T, Kawamura R, Kitamoto Y, *et al.* A magnetically guided anti-cancer drug delivery system using porous FePt capsules. *Biomaterials*, 2012, **33**(5): 1682–1687
- [90] Hua M Y, Yang H W, Chuang C K, *et al.* Magnetic-nanoparticle-modified paclitaxel for targeted therapy for prostate cancer. *Biomaterials*, 2010, **31**(28): 7355–7363
- [91] Cole A J, David A E, Wang J, *et al.* Polyethylene glycol modified, cross-linked starch-coated iron oxide nanoparticles for enhanced magnetic tumor targeting. *Biomaterials*, 2011, **32**(8): 2183–2193
- [92] Cole A J, David A E, Wang J, *et al.* Magnetic brain tumor targeting and biodistribution of long-circulating PEG-modified, cross-linked starch-coated iron oxide nanoparticles. *Biomaterials*, 2011, **32**(26): 6291–6301
- [93] Dandamudi S, Campbell R B. The drug loading, cytotoxicity and tumor vascular targeting characteristics of magnetite in magnetic drug targeting. *Biomaterials*, 2007, **28**(31): 4673–4683
- [94] Xu H, Cheng L, Wang C, *et al.* Polymer encapsulated upconversion

- nanoparticle/iron oxide nanocomposites for multimodal imaging and magnetic targeted drug delivery. *Biomaterials*, 2011, **32**(35): 9364–9373
- [95] Zhang J Q, Zhang Z R, Yang H, *et al.* Lyophilized paclitaxel magnetoliposomes as a potential drug delivery system for breast carcinoma *via* parenteral administration: *In vitro* and *in vivo* studies. *Pharm Res*, 2005, **22**(4): 573–583
- [96] Kong S D, Zhang W, Lee J H, *et al.* Magnetically vectored nanocapsules for tumor penetration and remotely switchable on-demand drug release. *Nano Lett*, 2010, **10**(12): 5088–5092
- [97] Alexiou C, Arnold W, Klein R J, *et al.* Locoregional cancer treatment with magnetic drug targeting. *Cancer Res*, 2000, **60**(23): 6641–6648
- [98] Kayal S, Ramanujan R V. Anti-cancer drug loaded iron-gold core-shell nanoparticles (Fe@Au) for magnetic drug targeting. *J Nanosci Nanotechnol*, 2010, **10**(9): 5527–5539
- [99] Veisoh O, Kievit F M, Mok H, *et al.* Cell transcytosing poly-arginine coated magnetic nanovector for safe and effective siRNA delivery. *Biomaterials*, 2011, **32**(24): 5717–5725
- [100] Kong M J, Li X B, Wang C M, *et al.* Tissue distribution and cancer growth inhibition of magnetic lipoplex-delivered type 1 insulin-like growth factor receptor shRNA in nude mice. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2012, **44**(7): 591–596
- [101] Hoare T, Santamaria J, Goya G F, *et al.* A magnetically triggered composite membrane for on-demand drug delivery. *Nano Lett*, 2009, **9**(10): 3651–3657
- [102] Derfus A M, von Maltzahn G, Harris T J, *et al.* Remotely triggered release from magnetic nanoparticles. *Adv Mater*, 2007, **19**(22): 3932–3936
- [103] Liu T Y, Liu K H, Liu D M, *et al.* Temperature-sensitive nanocapsules for controlled drug release caused by magnetically triggered structural disruption. *Adv Funct Mater*, 2009, **19**(4): 616–623
- [104] Thomas C R, Ferris D P, Lee J H, *et al.* Noninvasive remote-controlled release of drug molecules *in vitro* using magnetic actuation of mechanized nanoparticles. *J Am Chem Soc*, 2010, **132**(31): 10623–10625
- [105] Cho M H, Lee E J, Son M, *et al.* A magnetic switch for the control of cell death signalling *in vitro* and *in vivo* systems. *Nat Mater*, 2012, **11**(12): 1038–1043
- [106] Gordon R T, Hines J R, Gordon D. Intracellular hyperthermia a biophysical approach to cancer treatment *via* intracellular temperature and biophysical alterations. *Med Hypotheses*, 1979, **5**(1): 83–102
- [107] Marcos-Campos I, Asín L, Torres T E, *et al.* Cell death induced by the application of alternating magnetic fields to nanoparticle-loaded dendritic cells. *Nanotechnology*, 2011, **22**(20): 205101
- [108] Rodriguez-Luccioni H L, Latorre-Esteves M, Mendez-Vega J, *et al.* Enhanced reduction in cell viability by hyperthermia induced by magnetic nanoparticles. *Int J Nanomed*, 2011, **6**: 373–380
- [109] Guardia P, Di Corato R, 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
- [110] Bae K H, Park M, Do M J, *et al.* Chitosan oligosaccharide-stabilized ferrimagnetic iron oxide nanocubes for magnetically modulated cancer hyperthermia. *ACS Nano*, 2012, **6**(6): 5266–5273
- [111] Lee J H, Jang J T, Choi J S, *et al.* Exchange-coupled magnetic nanoparticles for efficient heat induction. *Nat Nanotechnol*, 2011, **6**(7): 418–422
- [112] 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
- [113] Ito 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
- [114] Xu C, Xu K, Gu H, *et al.* Dopamine as a robust anchor to immobilize functional molecules on the iron oxide shell of magnetic nanoparticles. *J Am Chem Soc*, 2004, **126**(32): 9938–9939
- [115] Ghosh S, Fang T H, Uddin M S, *et al.* Enantioselective separation of chiral aromatic amino acids with surface functionalized magnetic nanoparticles. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2013, **105**(0): 267–277

Magnetic Nanoparticles: Chemical Synthesis, Functionalization and Biomedical Applications*

YU Jing, LIU Fei, Muhammad Zubair Yousaf, HOU Yang-Long**

(Department of Materials Science and Engineering, College of Engineering, Peking University, Beijing 100871, China)

Abstract Magnetic nanoparticles that have magnetic properties and other functionalities, have a broad application prospects in many fields, especially in biomedicine and bioengineering. In this review, chemical design and synthesis, as well as the surface functional strategy of magnetic nanoparticles are presented. The biomedical applications, such as magnetic resonance imaging, magnetic-controlled therapy, magnetic hyperthermia, and bio-separation, are also discussed.

Key words magnetic nanoparticles, synthesis, functionalization, biomedical application

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00276

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (51125001, 51172005, 90922033), the Research Fellowship for International Young Scientists of the National Natural Science Foundation of China (51250110078), the Doctoral Program (20120001110078) and PKU COE-Health Science Center Seed Fund.

**Corresponding author. Tel: 86-10-62753115, E-mail: hou@pku.edu.cn

Received: June 19, 2013 Accepted: July 4, 2013