文章编号:1000-5404(2013)01-0005-05

论著

包被材料对磁性纳米粒胶束MRI信号和弛豫效能的影响

龚明福,杨 华,邹利光,张 松,张 冬,戚跃勇 (400037 重庆,第三军医大学新桥医院放射科)

[摘要] **目的** 分析不同包被材料对磁性纳米粒(Magnetic nanoparticles,MNs)胶束的MRI信号及弛豫效能的影响。**方法** 对两亲嵌段共聚物聚乙二醇/聚己内酯(PEG-b-PCL)和聚乙烯亚胺/聚己内酯(PEI-b-PCL)包被的铁酸锰($MnFe_2O_4$)纳米粒胶束(PEG-b-PCL-$MnFe_2O_4$、PEI-b-PCL-$MnFe_2O_4$)行磁共振成像检查,观察不同浓度MNs胶束溶液MRI信号变化规律,测量纳米粒胶束的T_1和T_2弛豫时间,计算两种包被材料MNs胶束的r_1值和r_2值,评价不同包被材料对$MnFe_2O_4$纳米粒胶束弛豫效能的影响。**结果** PEG-b-PCL-$MnFe_2O_4$和PEI-b-PCL-$MnFe_2O_4$溶液的信号变化规律基本一致,在T_2WI和T_2^*WI,随着浓度的增加,信号强度逐渐降低,PEG-b-PCL-$MnFe_2O_4$较PEI-b-PCL-$MnFe_2O_4$降低更明显。在T_1WI,信号强度先增高后降低,信号达到峰值时,PEG-b-PCL-$MnFe_2O_4$和PEI-b-PCL-$MnFe_2O_4$的浓度分别为0.2 mmol/L和0.4 mmol/L,浓度相同时,PEG-b-PCL-$MnFe_2O_4$较PEI-b-PCL-$MnFe_2O_4$的信号低。PEG-b-PCL-$MnFe_2O_4$和PEI-b-PCL-$MnFe_2O_4$的r_2值分别为186.4 $(mmol/L)^{-1}\cdot s^{-1}$和83.3 $(mmol/L)^{-1}\cdot s^{-1}$,$r_1$值分别为0.95 $(mmol/L)^{-1}\cdot s^{-1}$和1.09 $(mmol/L)^{-1}\cdot s^{-1}$,PEG-b-PCL-$MnFe_2O_4$较PEI-b-PCL-$MnFe_2O_4$的$r_2$值高。**结论** 包被材料对MNs胶束的弛豫效能产生明显影响,相对于PEI-b-PCL,PEG-b-PCL包被的纳米粒胶束具有更强的r_2弛豫效能和较弱的r_1弛豫效能。

[关键词] 磁性纳米粒胶束;包被材料;磁共振成像;弛豫效能
[中图法分类号] R445.2; R811.1 [文献标志码] A

Effect of coating materials on MRI signal intensity and relaxivity of magnetic nanoparticles micelles

Gong Mingfu, Yang Hua, Zou Liguang, Zhang Song, Zhang Dong, Qi Yueyong (Department of Radiology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

[**Abstract**] Objective To analyze the effect of coating materials on the magnetic resonance imaging (MRI) signal intensity and relaxivity of magnetic nanoparticles (MNs) micelles. Methods PEG-b-PCL-$MnFe_2O_4$ and PEI-b-PCL-$MnFe_2O_4$ MNs micelles, which were $MnFe_2O_4$ MNs coated with PEG-b-PCL and PEI-b-PCL, respectively, were examined by MRI. The MRI signal intensity of MNs micelles solution with different concentrations was observed, T_1 and T_2 relaxation time were measured, r_1 and r_2 values were calculated, and the effect of coating materials on the relaxivity of MNs micelles was evaluated. Results The MRI intensity of PEG-b-PCL-$MnFe_2O_4$and PEI-b-PCL-$MnFe_2O_4$solutions changed almost identically. With the increase of concentration, the signal intensity decreased in T_2WI and T_2^*WI, and the signal intensity of PEG-b-PCL-$MnFe_2O_4$ solution decreased significantly compared with that of PEI-b-PCL-$MnFe_2O_4$ solution. The signal intensity of the two MNs micelles solutions increased firstly, and then decreased in T_1WI. At the peak signal intensity, the concentrations were 0.2 mmol/L for PEG-b-PCL-$MnFe_2O_4$ and 0.4 mmol/L for PEI-b-PCL-$MnFe_2O_4$, and the signal intensity of PEG-b-PCL-$MnFe_2O_4$ was lower than that of PEI-b-PCL-$MnFe_2O_4$ at the same concentration. The r_2 value of PEG-b-PCL-$MnFe_2O_4$ and PEI-b-PCL-$MnFe_2O_4$ was 186.4 $(mmol/L)^{-1}\cdot s^{-1}$ and 83.3 $(mmol/L)^{-1}\cdot s^{-1}$, and the r_1 value of PEG-b-PCL-$MnFe_2O_4$ and PEI-b-PCL-$MnFe_2O_4$ was 0.95 $(mmol/L)^{-1}\cdot s^{-1}$ and 1.09 $(mmol/L)^{-1}\cdot s^{-1}$, respectively. Conclusion Coating materials affect the MRI signal intensity and relaxivity of MNs micelles significantly.

[**Key words**] magnetic nanoparticles micelles; coating materials; MRI; relaxation

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81071197) and the "Twelfth Five-year Plan" of National Key Technology R&D Program (2012BAI23B08-4). Corresponding author: Zou Liguang, Tel: 86-23-68774036, E-mail: zoulg@tmmu.edu.cn

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81071197);十二五国家科技支撑计划(2012BAI23B08-4)
[通信作者] 邹利光,电话:(023)68774036,E-mail:zoulg@tmmu.edu.cn
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20121207.1022.001.html(2012-12-07)

磁性纳米粒(magnetic nanoparticles,MNs)是指物理长度处于纳米量级的磁性材料,由于具有量子尺寸效应、表面效应及超顺磁性等特性,已成为磁共振分子成像的研究热点[1-3]。在成功运用于生物医学领域之前,MNs必须经过有效的表面修饰[4-7]。目前,修饰材料多为有机多聚物分子,如葡聚糖、聚乳酸和多聚赖氨酸等[8]。两亲嵌段共聚物是指分子中同时含有亲水和亲脂链段的一类特殊多聚物,在水溶液中的浓度达到临界胶束浓度时,能自组装成为以亲水段为壳层、疏水段为核心的纳米粒胶束。亲脂性的内核能很好地结合脂溶性的物质,亲水性的壳层使其能很好地分散在水溶液中[9-10]。聚乙二醇(PEG)、聚乙烯亚胺(PEI)和聚己内酯(PCL)是医学上较为常用的亲水性和亲脂性多聚物,具有很好的生物相容性和生物降解性,由其聚合而成的两亲嵌段共聚物聚乙二醇/聚己内酯(PEG-b-PCL)和聚乙烯亚胺/聚己内酯(PEI-b-PCL)在药物缓释载体领域已经得到了广泛的应用。近年来,有研究人员用其对磁共振造影剂进行包被,合成了包含一定数量MNs的纳米胶束,不仅延长其在体内的循环时间,还能使形成的MNs纳米胶束的弛豫效能较单个MNs有很大的提高[11-12]。研究者用不同的两亲嵌段共聚物修饰包裹MNs,进行体外和体内成像研究,但不同两亲嵌段共聚物包被的MNs纳米粒胶束之间的对比研究及不同包被材料对磁性纳米粒胶束MRI信号和弛豫效能影响的研究尚鲜有报道。基于以上理论,本研究拟对聚乙二醇/聚己内酯(PEG-b-PCL)和聚乙烯亚胺/聚己内酯(PEI-b-PCL)修饰的铁酸锰($MnFe_2O_4$)纳米粒胶束的MR信号特点和弛豫效能进行对比研究,并对其可能机制进行探讨。

1 材料与方法

1.1 主要试剂及设备

PEG-b-PCL-$MnFe_2O_4$和PEI-b-PCL-$MnFe_2O_4$纳米粒胶束,粒径分别为(89.25±11.12)nm和(30.98±6.20)nm,由四川大学生物医学材料中心合成;磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline,PBS)为自制;MR成像设备为Signa EXCITE 3.0T磁共振成像仪(GE healthcare,美国)。

1.2 MR成像

以PBS为稀释剂,将PEG-b-PCL-$MnFe_2O_4$和PEI-b-PCL-$MnFe_2O_4$纳米粒胶束按照(Mn+Fe)摩尔浓度进行梯度稀释,得到(Mn+Fe)摩尔浓度为0、0.01、0.02、0.03、0.04、0.06、0.08、0.1、0.2、0.4、0.6 0.8 mmol/L的12个浓度梯度。分别装于12只1.5 mL EP管中,振荡摇匀后按照图1所示的顺序固定于EP管架上,将整个固定好的EP管架浸泡于装有PBS溶液的长方形容器中,确保PBS溶液浸没各EP管并无气泡产生。将EP管置于膝关节表面线圈内行轴位2D多层MR成像,视野(FOV)16 cm×16 cm,层厚2~3 mm,层间距0~0.5 mm。成像序列和参数分别为:FSE T_1WI(TR:280 ms,TE:6.8 ms),FSE T_2WI(TR:2 000 ms,TE:43.7 ms),GRE T_2^*WI(TR:400 ms,TE:12 ms,翻转角20°),4回波T_1 mapping(TR:150~1 200 ms,TE:9 ms),和16回波T_2 mapping(TR:1025 ms,TE:2.4~60.5 ms)。

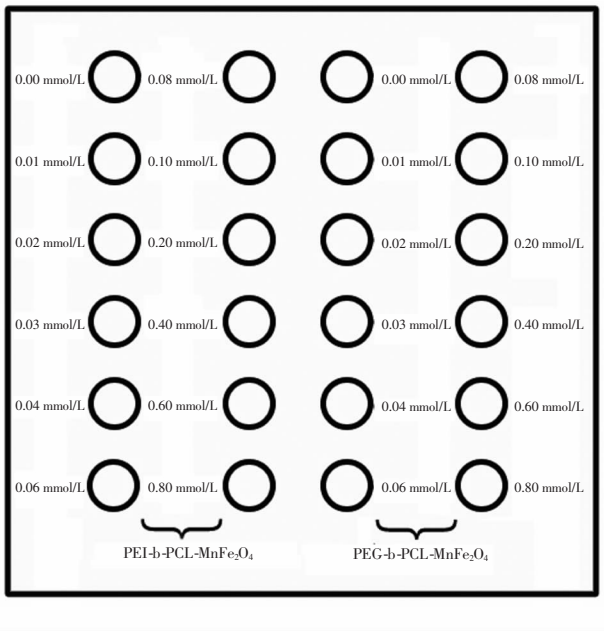


图1 不同浓度纳米粒胶束溶液EP管排放秩序示意图

1.3 数据采集和图像分析

将扫描所得图像传输至MR设备AW 4.4工作站,挑选出各序列的最佳测量层面,测量不同EP管内溶液在各序列图像的信号强度,ROI为10 mm^2。利用工作站自带软件测量溶液的T_1值和T_2值。对不同浓度纳米粒胶束溶液及该浓度下的T_1和T_2值倒数进行线性回归,得到直线的斜率定义为r_1值(横向弛豫效能)和r_2值(纵向弛豫效能)。

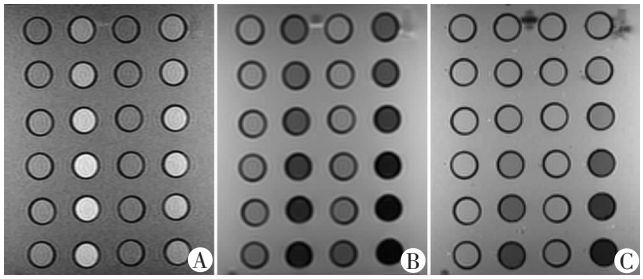
1.4 统计学分析

采用SPSS 13.0软件对数据进行分析,计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,组间差异比较采用两个独立样本t检验,两种纳米粒胶束的弛豫效能计算用线性回归进行。

2 结果

2.1 两种纳米粒胶束溶液的T_1WI、T_2WI及T_2^*WI图像及其信号变化

PEG-b-PCL-$MnFe_2O_4$和PEI-b-PCL-$MnFe_2O_4$纳米粒胶束溶液的T_1WI、T_2WI及T_2^*WI图像及其信号变化趋势见图2、图3。两种MNs胶束溶液MRI信号变化趋势基本一致,在T_1WI,随着浓度的增大,信号逐渐增强,在出现一个峰值后,信号开始下降,两种MNs胶束出现信号峰值的浓度不同,PEG-b-PCL-$MnFe_2O_4$为0.2 mmol/L,PEI-b-PCL-$MnFe_2O_4$为0.4 mmol/L,在相同浓度下,PEI-b-PCL-$MnFe_2O_4$的信号强度高于PEG-b-PCL-$MnFe_2O_4$。在T_2WI及T_2^*WI,随着浓度的增大,两种MNs胶束的信号强度都逐渐降低,相同浓度的PEG-b-PCL-$MnFe_2O_4$较PEI-b-PCL-$MnFe_2O_4$的信号更低。



A:T_1WI;B:T_2WI; C:T_2^*WI

图 2　PEG-b-PCL-$MnFe_2O_4$和 PEI-b-PCL-$MnFe_2O_4$纳米粒胶束溶液 MR 图像

2.2　不同浓度 PEG-b-PCL-$MnFe_2O_4$和 PEI-b-PCL-$MnFe_2O_4$的 T_1、T_2值

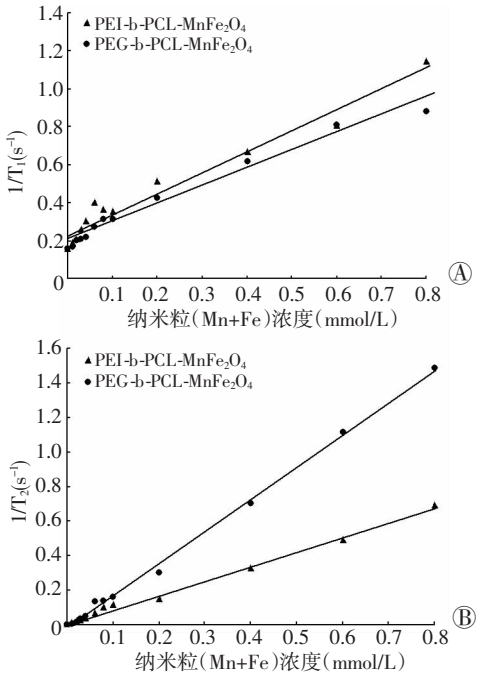
两种 MNs 胶束溶液的 T_1值都随着浓度的增大而逐渐降低,但是 PEI-b-PCL-$MnFe_2O_4$的 T_1值降低更为明显。PEG-b-PCL-$MnFe_2O_4$和 PEI-b-PCL-$MnFe_2O_4$的 T_2值都随着浓度的升高而出现明显的降低,相同浓度的 PEG-b-PCL-$MnFe_2O_4$较 PEI-b-PCL-$MnFe_2O_4$的 T_2值更低。见表 1。

表 1　不同浓度 PEG-b-PCL-$MnFe_2O_4$和 PEI-b-PCL-$MnFe_2O_4$的 T_1值和 T_2值($\bar{x}\pm s$)

浓度(mmol/L)	T_2值(ms)		T_1值(ms)	
	PEG-b-PCL-$MnFe_2O_4$	PEI-b-PCL-$MnFe_2O_4$	PEG-b-PCL-$MnFe_2O_4$	PEI-b-PCL-$MnFe_2O_4$
0	4 798.76±54.07	4 780.00±71.92	6 340.85±19.02	6 350.85±33.16
0.01	1 298.12±32.63	1 005.50±36.52	5949.20±38.16	5 332.40±47.64
0.02	653.58±14.76	504.99±20.86	4 952.60±32.49	4 858.85±38.40
0.03	283.04±5.61	347.52±9.73	4 830.25±22.20	3 842.30±28.00
0.04	208.62±7.94	254.11±10.39	4 565.80±26.34	3 286.45±21.11
0.06	74.08±3.09	153.37±13.49	3 640.05±29.61	2 806.05±19.02
0.08	68.35±1.93	101.77±1.61	3 199.95±30.09	2 749.00±29.61
0.1	62.83±1.31	87.37±5.16	3 165.20±28.41	2 506.05±30.19
0.2	33.44±0.22	65.95±0.84	2 350.10±5.94	1 959.10±12.30
0.4	14.27±0.06	30.53±0.31	1 611.15±25.53	1 494.80±5.94
0.6	8.98±0.06	20.35±0.24	1 231.60±10.75	1 238.85±26.09
0.8	6.72±0.07	14.44±0.09	1 131.25±7.28	873.95±38.42

2.3　PEG-b-PCL-$MnFe_2O_4$和 PEI-b-PCL-$MnFe_2O_4$的 r_1、r_2值

两种 MNs 胶束的 $1/T_1$和 $1/T_2$都随着浓度的变化而变化,呈线性正相关,PEG-b-PCL-$MnFe_2O_4$和 PEI-b-PCL-$MnFe_2O_4$的 $1/T_1$与浓度的决定系数分别为 0.98($P<0.000\ 1$)和 0.96($P<0.000\ 1$),PEG-b-PCL-$MnFe_2O_4$和 PEI-b-PCL-$MnFe_2O_4$的 $1/T_2$与浓度的决定系数均为 0.99($P<0.000\ 1$)。通过线性回归得到的 PEG-b-PCL-$MnFe_2O_4$的 r_1值为 0.95 (mmol/L)$^{-1}\cdot s^{-1}$,PEI-b-PCL-$MnFe_2O_4$的 r_1值为 1.09 (mmol/L)$^{-1}\cdot s^{-1}$,PEI-b-PCL-$MnFe_2O_4$的 r_1高于 PEG-b-PCL-$MnFe_2O_4$;PEG-b-PCL-$MnFe_2O_4$的 r_2值为 186.4 (mmol/L)$^{-1}\cdot s^{-1}$,PEI-b-PCL-$MnFe_2O_4$的 r_2为 83.3 (mmol/L)$^{-1}\cdot s^{-1}$,PEG-b-PCL-$MnFe_2O_4$的 r_2值明显高于 PEI-b-PCL-$MnFe_2O_4$。见图 4。

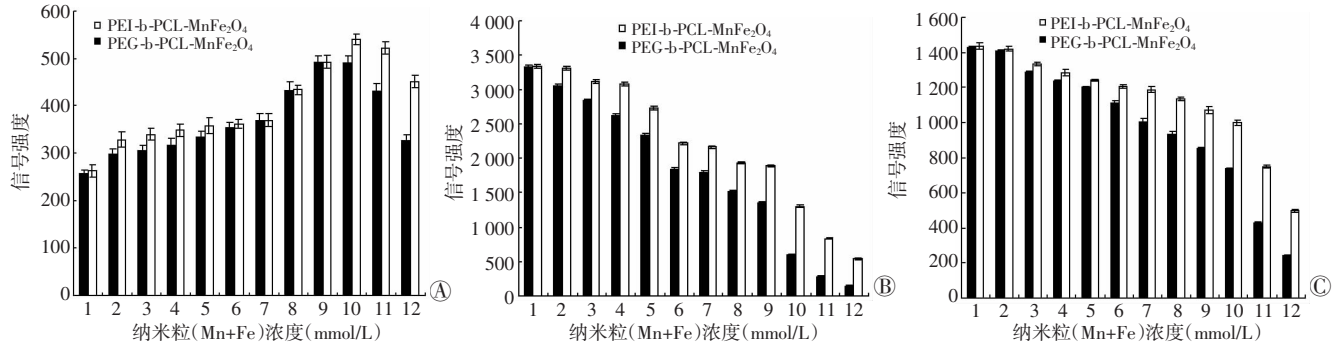


A:不同浓度纳米粒胶束的 r_1;B: 不同浓度纳米粒胶束的 r_2

图 4　不同浓度 PEG-b-PCL-$MnFe_2O_4$和 PEI-b-PCL-$MnFe_2O_4$的弛豫效能

3　讨论

MR 成像是利用生物体内不同组织在外加磁场的作用下产生共振的电磁波信号进行成像,影响信号强



1:0 mmol/L; 2:0.01 mmol/L; 3:0.02 mmol/L; 4:0.03 mmol/L; 5:0.04 mmol/L; 6:0.06 mmol/L; 7:0.08 mmol/L; 8:0.10 mmol/L; 9:0.20 mmol/L; 10:0.40 mmol/L; 11:0.60 mmol/L; 12:0.80 mmol/L

A:FSE T_1;B:FSE T_2;C:GRE T_2^*

图 3　PEG-b-PCL-$MnFe_2O_4$和 PEI-b-PCL-$MnFe_2O_4$纳米粒胶束 MR 各序列信号强度变化趋势

度的主要参数有 T_1 弛豫时间、T_2 弛豫时间和质子密度。T_1 主要与静磁场的大小及质子与周围分子的能量传递有效性有关,时间相对较长;T_2 与组织局部小磁场的均匀性有关,时间相对较短[13-14]。超顺磁性氧化铁(superparamagnetic iron oxide, SPIO)纳米粒具有超顺磁性,在较弱的外磁场中可获得较大的磁矩,增加聚集部位的磁场不均匀性,使局部的氢质子迅速失相位,明显缩短 T_2 值,降低 T_2WI 的信号强度,增加图像的对比度[15-18]。$MnFe_2O_4$ 纳米粒是一种杂合了锰离子的、具有尖晶石结构的金属铁酸盐,具有较小的磁晶各向异性,更容易被反磁化,使其具有比包括 SPIO 在内的其他铁酸盐纳米粒更强的磁化值、磁化率和 r_2 值[19]。

热分解法合成的纳米粒能很好地溶于有机溶剂,但不能溶于水,应用之前,需要进行水溶性修饰[5,20-21]。修饰材料要使纳米粒具有很好的水溶性和生物相容性还不能损失其磁性。多聚物是一种很好的修饰材料,它不但能将纳米粒转化为水溶性,还能为纳米粒提供空间斥力和电荷斥力,加大纳米粒在溶剂中的胶体稳定性,还为纳米粒表面提供大量的功能基团,便于连接生物分子[8]。两亲嵌段共聚物是指分子中同时含有亲水和亲脂链段的一类特殊多聚物,在水性溶液中当浓度达到临界胶束浓度时,能够自组装成为以亲水段为壳层、疏水段为核心的纳米胶束。由于亲脂性的内核能很好地结合脂溶性的物质,亲水性的壳层使其能很好地分散在水溶液中,同时组装成的纳米胶束能逃避 RES 系统,具有 EPR(enhanced permeability and retention)效应,两亲嵌段共聚物成为研究热点[9-10]。研究[11-12]表明经过两亲嵌段共聚物修饰的 MNs 在水溶液中能自组装成确定粒径的纳米粒胶束(10~100 nm),不仅能使 MNs 具有很好的水溶性,延长体内循环时间,还能使形成的 MNs 胶束的弛豫效能较单个 MNs 有很大的提高。

基于 Muller 等的理论,MR 对比剂的增强效应主要取决于对比剂的纵向弛豫效能(r_1)和横向弛豫效能(r_2)[13]。对比剂的弛豫效能与粒径、化学结构以及溶剂分子和磁性粒子的可亲性有关[19],与磁场强度无明显关系。r_1 主要取决于对比剂的磁化强度、质子自旋弛豫时间以及自旋核与溶剂分子的可亲性,与水分子距离自旋核的距离及对比剂的表面积成反比;r_2 则正比于磁性粒子的粒径,能反映对比剂在外加磁场的作用下导致局部磁场不均匀性的能力。本实验结果显示,相同的浓度下 PEG-b-PCL-$MnFe_2O_4$ 较 PEI-b-PCL-$MnFe_2O$ 的 T_2WI 信号低,PEI-b-PCL-$MnFe_2O_4$ 较 PEG-b-PCL-$MnFe_2O_4$ 的 T_1WI 信号高。通过测得 T_2 值和 T_1 值计算出 r_2 和 r_1 值显示,PEG-b-PCL-$MnFe_2O_4$ 较 PEI-b-PCL-$MnFe_2O_4$ 的 r_1 值低,而 PEG-b-PCL-$MnFe_2O_4$ 较 PEI-b-PCL-$MnFe_2O_4$ 的 r_2 值高。这与 MNs 胶束的修饰材料不同密切相关,两亲嵌段共聚物是由亲水性多聚物与亲脂性多聚物聚合而成,在水溶液中形成纳米胶束时,由于不同的多聚物分子的空间构象、表面电荷、分子量大小、链长和对溶剂的亲性不同,在水溶液中形成的纳米胶束的粒径和荷药量有很大的差别[22-23]。本实验采用的 PEG-b-PCL 和 PEI-b-PCL 具有相同的疏水端,但其亲水端不一样,分别为 PEG 和 PEI。PEG 是一种由环氧乙烷聚合而成的聚合物,在水溶液中呈电中性,具有良好的水溶性,能修饰药物蛋白,延长药物分子的半衰期。PEI 是一种具有水溶性的高分子聚合物,在水溶液中呈正电性。在水溶液中呈正电性的 PEI-b-PCL 相互排斥,聚集机会减少,同时由于 PEI 的分子量比 PEG 的小,PEI-b-PCL 形成的纳米胶束比 PEG-b-PCL 形成的粒径小,荷载的 $MnFe_2O_4$ 纳米粒少。PEG-b-PCL-$MnFe_2O_4$ 的粒径为(89.25 ± 11.12)nm,荷载较多的 MNs,在外磁场的作用下产生较大的磁矩,导致局部磁场更强的不均匀性,r_2 值增强较 PEI-b-PCL-$MnFe_2O_4$ 明显。同时,较大的纳米胶束降低了纳米粒的表面积,增大了水分子和自旋核的距离,导致其 r_1 值降低较 PEI-b-PCL-$MnFe_2O_4$ 明显。PEI-b-PCL-$MnFe_2O_4$ 粒径为(30.98 ± 6.20)nm,荷载较少的 MNs,产生了完全相反地弛豫效能改变。

本实验中,同种 MNs 胶束随着浓度的增加,T_1WI 信号强度呈先升后降的双相改变,可能是因为随浓度的增高,MNs 胶束的 T_2 和 T_2^* 效应越来越明显,当超过 T_1 效应后,图像上就会出现信号下降的改变;并且当外加磁场强度增加时,这种 T_1 效应会减弱,当外加磁场强度 >3.0T 时,这种效应可以忽略不计[24]。T_2WI 和 T_2^*WI 信号强度随着 MNs 胶束浓度的增大而逐渐降低,这是由于纳米粒的 T_2 效应与纳米粒的浓度呈正相关[25]。纳米微粒在各序列图像上的信号强度除了与纳米粒本身的性质有关系外,还与序列的具体参数有很大的关系。自旋回波序列中 180° 脉冲可使失相位的自旋核重聚,去除磁场不均匀对信号强度的影响,而在梯度回波序列中回波的产生依赖于梯度磁场的变换,不存在 180° 脉冲,对磁场不均匀性十分敏感[26]。

综上所述,两种不同包被材料修饰的 MNs 胶束在各序列上信号变化趋势一致,随着浓度的增大,两种 MNs 胶束的 T_2WI、T_2^*WI 信号强度都逐渐降低,相同浓度的 PEG-b-PCL-$MnFe_2O_4$ 比 PEI-b-PCL-$MnFe_2O_4$ 信号更低。T_1WI 信号强度呈先升后降的双相改变,相同浓度

的 PEI-b-PCL-$MnFe_2O_4$较 PEG-b-PCL-$MnFe_2O_4$信号高。PEG-b-PCL-$MnFe_2O_4$和 PEI-b-PCL-$MnFe_2O_4$的 r_1分别为 0.95 $(mmol/L)^{-1}\cdot s^{-1}$和 1.09 $(mmol/L)^{-1}\cdot s^{-1}$,$r_2$分别为为 186.4 $(mmol/L)^{-1}\cdot s^{-1}$和 83.3 $(mmol/L)^{-1}\cdot s^{-1}$。包被材料能通过改变胶束内纳米粒的荷载数量和空间构象而对 MNs 胶束的弛豫效能产生明显影响,相对于 PEI-b-PCL,PEG-b-PCL 包被的纳米粒胶束 r_2弛豫效能更强。本实验对两种包被材料的磁性纳米粒胶束的 MR 信号特点和弛豫效能进行了较为全面的体外研究,得到一种弛豫效能较强,磁学性能较好的磁性纳米粒胶束,为今后的体内试验和靶向分子显像奠定了一定的实验基础,并对包被材料对磁性纳米粒胶束 MRI 信号和弛豫效能影响进行了探讨,为今后纳米粒包被材料的选择提供了实验依据。但是,本实验只对两种两亲嵌段共聚物包被的 MNs 进行了对比研究;未对合成的纳米粒胶束进行体外细胞生物学活性研究和体内成像研究。本课题组将进一步深入研究两种纳米粒胶束对细胞生物学活性的影响、体内肿瘤靶向 MR 分子成像。

参考文献:

[1] Mori K, Kondo Y, Yamashita H. Synthesis and characterization of FePd magnetic nanoparticles modified with chiral BINAP ligand as a recoverable catalyst vehicle for the asymmetric coupling reaction[J]. Phys Chem Chem Phys, 2009, 11(39): 8949 - 8954.

[2] Xie J, Peng S, Brower N, *et al*. One-pot synthesis of monodisperse iron oxide nanoparticles for potential biomedical applications[J]. Pure Appl Chem, 2006, 78(5): 1003 - 1014.

[3] 杜凯, 朱艳红, 徐辉碧, 等. 多功能磁性纳米粒的合成、修饰及生物医学应用[J]. 化学进展, 2011, 23(11): 2287 - 2298.

[4] Sun S, Zeng H. Size-controlled synthesis of magnetite nanoparticles [J]. J Am Chem Soc, 2002, 124(28): 8204 - 8205.

[5] Lu X, Niu M, Qiao R, *et al*. Superdispersible PVP-coated Fe_3O_4 nanocrystals prepared by a "one-pot" reaction[J]. J Phys Chem B, 2008, 112(46): 14390 - 14394.

[6] Wan Y, Zhao H, Yu R, *et al*. Synthesis and characterization of multifunctional iron oxide nanoparticles[J]. J Nanosci Nanotechnol, 2012, 12(3): 2456 - 2461.

[7] 张吉林, 洪广言, 倪嘉缵. 单分散磁性纳米粒子靶向药物载体[J]. 化学进展, 2009, 21(5): 880 - 889.

[8] Qiao R, Yang C, Gao M. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles: from preparations to *in vivo* MRI applications[J]. J Mater Chem, 2009, 19(35): 6274 - 6293.

[9] Ashjari M, Khoee S, Mahdavian A R, *et al*. Self-assembled nanomicelles using PLGA-PEG amphiphilic block copolymer for insulin delivery: a physicochemical investigation and determination of CMC values [J]. J Mater Sci Mater Med, 2012, 23(4): 943 - 953.

[10] Xiao Y, Hong H, Javadi A, *et al*. Multifunctional unimolecular micelles for cancer-targeted drug delivery and positron emission tomography imaging[J]. Biomaterials, 2012, 33(11): 3071 - 3082.

[11] Ai H, Flask C, Weinberg B, *et al*. Magnetite-loaded polymeric micelles as ultrasensitive magnetic resonance probes[J]. Adv Mater, 2005, 17(16): 1949 - 1952.

[12] Lu J, Ma S, Sun J, *et al*. Manganese ferrite nanoparticle micellar nanocomposites as MRI contrast agent for liver imaging[J]. Biomaterials, 2009, 30(15): 2919 - 2928.

[13] Burtea C, Laurent S, Vander-Elst L, *et al*. Contrast agents: magnetic resonance[J]. Handb Exp Pharmacol, 2008, (185 Pt 1): 135 - 165.

[14] Borisjuk L, Rolletschek H, Neuberger T. Surveying the plant's world by magnetic resonance imaging[J]. Plant J, 2012, 70(1): 129 - 146.

[15] Lee J H, Jung M J, Hwang Y H, *et al*. Heparin-coated superparamagnetic iron oxide for *in vivo* MR imaging of human MSCs[J]. Biomaterials, 2012, 33(19): 4861 - 4871.

[16] Lee C N, Wang Y M, Lai W F, *et al*. Super-paramagnetic iron oxide nanoparticles for use in extrapulmonary tuberculosis diagnosis[J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18(6): E149 - E157.

[17] Sun J H, Zhang Y L, Nie C H, *et al*. *In vitro* labeling of endothelial progenitor cells isolated from peripheral blood with superparamagnetic iron oxide nanoparticles[J]. Mol Med Report, 2012, 6(2): 282 - 286.

[18] 范晶晶, 张敏鸣. 干细胞移植治疗心肌梗死的 SPIO 标记和示踪技术研究进展[J]. 临床心血管病杂志, 2011, 27(10): 726 - 728.

[19] Lee J H, Huh Y M, Jun Y W, *et al*. Artificially engineered magnetic nanoparticles for ultra-sensitive molecular imaging[J]. Nat Med, 2007, 13(1): 95 - 99.

[20] 赵紫来, 卞征云, 陈朗星, 等. 氧化铁磁性纳米粒子的制备、表面修饰及在分离和分析中的应用[J]. 化学进展, 2006, 18(10): 1288 - 1297.

[21] 窦永华. 单分散 Fe3O4 纳米粒子的制备及其相转移[D]. 上海: 上海交通大学, 2007.

[22] Yu Y Y, Chien W C, Chen S T. Controlling pore morphology and properties of nanoporous silica films using the different architecture PS-b-P2VP as a template[J]. J Nanosci Nanotechnol, 2010, 10 (7): 4573 - 4580.

[23] Jia L, Zheng J J, Jiang S M, *et al*. Preparation, physicochemical characterization and cytotoxicity *in vitro* of gemcitabine-loaded PEG-PDLLA nanovesicles[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(8): 1008 - 1013.

[24] Shamsi K, Balzer T, Saini S, *et al*. Superparamagnetic iron oxide particles (SH U 555 A): evaluation of efficacy in three doses for hepatic MR imaging[J]. Radiology, 1998, 206(2): 365 - 371.

[25] Langley J, Liu W, Jordan E K, *et al*. Quantification of SPIO nanoparticles *in vivo* using the finite perturber method[J]. Magn Reson Med, 2011, 65(5): 1461 - 1469.

[26] Guiu B, Petit J M, Loffroy R, *et al*. Liver methylene fraction by dual- and triple-echo gradient-echo imaging at 3.0T: Correlation with proton MR spectroscopy and estimation of robustness after SPIO administration[J]. J Magn Reson Imaging, 2011, 33(1): 119 - 127.

(**收稿**:2012-08-18;**修回**:2012-09-07)

(编辑 汪勤俭)