

Magnetic moment measurement of magnetic nanoparticles

王皓瑶, 刘海祚, 孙剑飞 and 顾宁

Citation: 中国科学: 技术科学 **48**, 921 (2018); doi: 10.1360/N092017-00380

View online: <http://engine.scichina.com/doi/10.1360/N092017-00380>

View Table of Contents: <http://engine.scichina.com/publisher/scp/journal/SST/48/9>

Published by the [《中国科学》杂志社](#)

Articles you may be interested in

[GRAVITATIONAL PROPERTIES OF THE NEUTRON STAR WITH MAGNETIC CHARGE AND MAGNETIC MOMENT](#)

Science in China Series A-Mathematics, Physics, Astronomy & Technological Science **28**, 422 (1985);

[A STUDY OF THE TEMPERATURE DISTRIBUTION OF NEUTRON STARS WITH MAGNETIC CHARGE AND MAGNETIC MOMENT](#)

Chinese Science Bulletin **37**, 894 (1992);

[Precise measurement of magnetic moment of short-lived \$\beta\$ -emitting nuclei \$^{12}\text{B}\$ \(\$\mu = 1^{\pm}\$, \$T_{1/2} = 20.18\$ ms\)](#)

Science in China Series G-Physics, Mechanics & Astronomy **47**, 531 (2004);

[AN ESTIMATION OF THE UPPER LIMIT OF PHOTON MAGNETIC MOMENT](#)

Chinese Science Bulletin **26**, 860 (1981);

[Magnetic moment distributions in \$\alpha\$ -Fe nanowire array](#)

Science in China Series B-Chemistry **46**, 90 (2003);



磁性纳米颗粒的磁矩测量

王皓瑶^{1,2}, 刘海祎^{1,2}, 孙剑飞^{1,2}, 顾宁^{1,2*}

1. 东南大学生物科学与医学工程学院, 生物电子国家重点实验室, 江苏省生物材料与器件重点实验室, 南京 210009;

2. 苏州纳米科技协同创新中心, 纳米药物与医用材料专业中心, 苏州市生物材料与技术重点实验室, 苏州 215123

* E-mail: guning@seu.edu.cn

收稿日期: 2018-02-06; 接受日期: 2018-06-07; 网络版发表日期: 2018-08-17

国家重点研发计划项目(编号: 2017YFA0104300)和国家自然科学基金国际合作重点项目(编号: 61420106012)资助

摘要 磁性纳米材料在生物医学领域内有着较为广泛的应用, 具有较大研究价值, 如何测量磁性纳米材料的磁学参数成为一个重要的研究课题. 本文介绍了几种目前实验室中较为常见的测量磁性纳米材料磁矩的方法: 磁力显微镜、透射电子显微镜、超导量子干涉仪、巨磁电阻传感器、振动样品磁强计、磁天平以及电子顺磁共振仪, 分别阐述了它们的原理、发展现状及应用前景, 并介绍了它们在研究磁性纳米材料磁学性质上的新进展, 分析了它们的优缺点以及在生物医学领域相关应用的各自适用范围与局限性. 最后介绍了一种对类生理环境中的活体磁性材料的磁矩测量新方法: 基于动力学分析测量材料磁性的方法.

关键词 磁性纳米材料, 颗粒尺寸, 磁矩, 磁强计

1 引言

近几十年, 磁性纳米材料在生物医学领域各方面有较为广泛的应用. 例如磁性纳米颗粒-药物系统可以有效地靶向需要治疗的区域^[1], 同时由于磁性纳米材料的超顺磁特性, 在磁共振成像方面也有出色的表现, 可用于癌症初期的诊断^[2]; 在交变磁场下的磁热效应可用于肿瘤热疗^[3,4], 此外还可用于治疗心血管疾病^[5]、中枢神经系统疾病^[6]等.

磁性纳米材料磁学参数的测量, 对该材料在生物医学领域中的应用与发展至关重要. 例如使用某种磁性纳米材料进行热疗^[7], 知道该材料的磁学特性可以更加准确地控制材料的升温, 也可以更加方便地选择

适合热疗的相关条件; 磁性材料靶向药物在血管内运动时, 可以事先在体外进行模拟^[8], 而材料的磁学参数对于模拟来说是必不可少的. 磁矩是描述材料磁特性的最基本的物理量之一, 材料的总磁矩与体积之比可以反映材料的磁化强度 M , 通过磁化强度 M 和磁场强度 H 得到的 M - H 曲线被称为磁滞回线, 能反映材料的磁化行为. 因此, 测量磁性材料的磁矩是非常重要的.

一个电子的磁矩是由轨道磁矩和自旋磁矩两部分组成. 轨道磁矩来源于电子绕原子核的转动, 自旋磁矩来源于电子的自转. 磁矩描述了磁性物质在外磁场作用下受到的力矩. 对于宏观尺度的材料, 材料的磁矩是构成材料的总原子磁矩之和, 但当材料的尺寸缩小到纳米级别时, 材料的磁学性质会出现各种反常现象,

引用格式: 王皓瑶, 刘海祎, 孙剑飞, 等. 磁性纳米颗粒的磁矩测量. 中国科学: 技术科学, 2018, 48: 921-930

Wang H Y, Liu H Y, Sun J F, et al. Magnetic moment measurement of magnetic nanoparticles (in Chinese). Sci Sin Tech, 2018, 48: 921-930, doi: 10.1360/N092017-00380

其磁学性质和材料的粒径、聚集状态、分散程度、温度等因素有关. 在生物医学领域的应用中, 磁性纳米材料往往是以磁流体形式存在, 磁偶极子间存在着相互作用力, 导致材料的各向异性, 其整体的磁矩并不是把所有磁性纳米颗粒的磁矩简单相加^[9], 例如不同尺寸的 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 磁性纳米粒子的磁矩是不同的^[10], 因此我们需要研究特定的磁矩测量方法来了解这些磁性纳米颗粒的磁学性质. 本文主要对不同尺寸及聚集态的磁性纳米材料以及在类生理环境中磁性纳米颗粒的磁矩测量方法进行综述, 介绍这些方法的测量原理, 并分析它们各自的使用条件.

2 单个磁性纳米颗粒磁矩的测量

要测量单个磁性纳米颗粒的磁矩, 测量仪器的空间分辨率一般要达到纳米级, 因此需要配备高空间分辨率的显微镜. 目前常见的测量设备有磁力显微镜(magnetic force microscopy, MFM)^[11]及透射电子显微镜(transmission electron microscope, TEM)^[12].

MFM的成像原理与原子力显微镜(atomic force microscopy, AFM)类似, 将铁磁性的材料制备成原子尺度的探头, 探头在样品表面扫描的时候, 由于样品表面会有磁场, 探头在表面扫描时产生的磁力变化会被探测到. 样品和探头可以视为一对磁偶极子, 根据磁偶极子间相互作用力的变化可以计算出样品的磁矩. MFM的成像过程分为两部分: 第一次扫描时, 探针轻扫过样品表面, 测绘样品的表面三维形貌图, 第二次扫描时抬高探针, 根据第一次扫描的轨迹再次扫描样品, 记录磁力变化图. MFM的空间分辨率很高, 可以达到5 nm, 是一种常见的用于研究单个分散磁性纳米材料以及材料的微磁结构的手段^[13-15]. 2012年, Sievers等人^[16]使用MFM定量测量了单个磁性纳米颗粒的磁矩, 测量精度可达到 10^{-18} A m^2 . 精确度主要受到针尖磁矩及机械环境带来的固有噪声等因素的限制. 实验原理是通过测量探头的频移 Δf , 来计算磁性纳米颗粒的磁化率, 从而得到单个颗粒的磁矩. 实验结果如图1所示, 通过计算校准因子(tip calibration factor), 可以得到 Δf 对应的磁矩, 结果总结在表1中.

与MFM不同, TEM的成像模式类似于光学显微镜, 但由于光波的波长较长, 受到衍射极限的限制, 成像分辨率较低, 而电子束的波长较短, 因此能实现更高

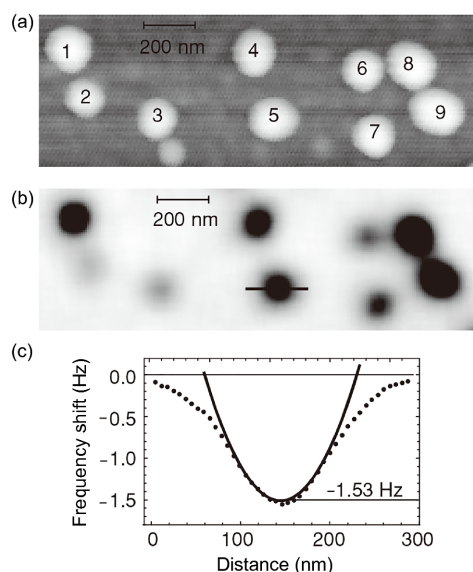


图1 (a)AFM模式下的成像结果以及(b)对应的探针抬高50 nm后的MFM成像结果. (c) 通过实验结果拟合出抛物线函数, 得到 Δf_{\max} , 通过校准因子计算出所有磁性纳米颗粒对应的磁矩, 结果展示在表1中

表1 图1实验条件下测量的 Δf 和计算的磁矩结果之间的对应表

Particle No.	Frequency shift Δf (Hz)	Magnetic moment (A m^2)
1	2.01±0.1	2.30±0.67
2	0.58±0.1	0.65±0.27
3	0.74±0.1	0.84±0.32
4	1.65±0.1	1.84±0.56
5	1.53±0.1	1.74±0.53
6	1.05±0.1	1.20±0.40
7	1.24±0.1	1.42±0.46
8	2.32±0.1	2.65±0.75
9	2.25±0.1	2.57±0.73

的空间分辨率. 从电子枪发射出的电子束照射到样品上, 电子在穿过样品时运动轨迹会发生变化, 我们可以通过收集到穿透样品之后的电子束信息去反映样品内部的结构. 对于磁性材料, 内部磁畴会随着外磁场的改变而变化, 电子束的运动轨迹也会随之发生改变, 因此我们可以利用洛伦兹透射电子显微镜(Lorentz transmission electron microscopy, LTEM)来检测磁性纳米材料的磁畴以及微磁结构^[17-19]. 2016年, Kovács等人^[20]通过LTEM观测了 $\text{Fe}_{73.5}\text{Si}_{15.5}\text{B}_7\text{Nb}_3\text{Cu}_1$ 材料在高温退火过

程中施加外力后内部磁畴的变化情况。实验过程中, Kovács等人在退火过程中向材料上施加了50 MPa的外力, LTEM结果显示, 在与外力垂直的方向上出现了较强的同轴磁各向异性, 这与超导量子干涉仪的测量结果相吻合。之后又对比了无外力情况, 结果显示在没有外力的情况下, 畴壁宽度从 80 ± 10 nm增加到了 94 ± 10 nm。

MFM和TEM都属于空间分辨率较高的显微镜, 在磁性材料的磁参数测量方面各有所长。MFM是通过磁探针和样品间的相互作用来计算材料的磁参数, 因此其优势在于可以定量计算出材料的各项磁参数; 而TEM则更侧重于观测磁性样品内部的磁畴方向及畴壁厚度的变化过程, 研究材料在不同外界条件下内部微磁结构的变化, 对于研究磁性纳米材料的磁学性能具有重要意义。这两种方法对测量对象的形态要求都很高。由于MFM的磁探头需要先在样品表面进行轻敲扫描, 以确认样品的表面形貌来维持第二次扫描时探针和样品间保持相同的测量距离, 因此MFM要求样品表面较为平整。而TEM成像需要电子束穿过样品, 因此要求样品厚度不能太大, 通常只能用于观察薄膜样品。总的来说, 测量单个磁性纳米颗粒的磁学性质主要是用于评估材料的磁学性能, 实际在生物医学研究领域的应用尚属空白。测量单个磁性纳米颗粒的磁学性质可以辅助我们组装更多新型材料, 了解合成过程, 对理论研究提供更多的帮助, 但对于一些具体的应用场景, 样品的形态往往不满足他们的测量要求, 尤其是当磁性纳米材料用于生物医学领域内时, 通常是处于多个分散的纳米颗粒或少量纳米颗粒的聚集体状态。由于磁性材料的总磁矩并不是单纯的所有磁性纳米颗粒磁矩之和, 对于多个磁性纳米颗粒聚集形态下材料的磁学参数我们需要用别的方法测量。

3 存在耦合作用的磁性纳米颗粒聚集体的磁矩测量

少量相互之间存在耦合作用的磁纳米颗粒, 即分散且不接触的一些纳米颗粒, 相互之间存在较弱的相互作用。这样的少数纳米颗粒的总磁矩不是几个游离分散的纳米颗粒磁矩之和。但由于数量较少, 同样需要分辨率较高的测量手段才能分辨出聚集体与较为分散的纳米颗粒总体的磁性能间的差别。

超导量子干涉仪(superconducting quantum interference device, SQUID)是一种本质上基于电磁转换原理制成的有较高灵敏度的磁强计, 其主体部分为约瑟夫森结, 是由被分开的两个超导环组成。由于其高灵敏度, 在磁性纳米材料的研究领域内广受青睐, 是目前最为常见的测量磁性纳米材料磁矩的重要手段^[21-23]。此外SQUID还可以结合目前新设计出的磁粒子成像系统(magnetic particle imaging, MPI), 提高其成像分辨率^[24]。SQUID的精确度一般可以达到 10^{-8} emu, 同时, 随着制造工艺的进一步发展, SQUID的精度也随之提高, 可用于测量单个磁性纳米颗粒的磁矩。2014年, Bouchiat等人^[25]通过分析DC-SQUID中出现的磁偶极子产生的耦合效应, 模拟出了采用碳纳米管制成的约瑟夫森结的SQUID, 计算出单分子磁性粒子的理论极限测量精度。结果显示, 目前可被SQUID测量的单分子磁体的尺度在约瑟夫森结的微桥(nanobridges)的宽度到1 nm之间。Hao等人^[26]使用聚焦离子束(focused ion beam, FIB)结合光刻技术制作了nano-SQUID, 并用以测量磁性纳米颗粒的磁矩。实验测量了大量的尺寸在 123 ± 16 nm的单个磁性纳米颗粒的磁矩并得到其饱和磁化强度, 同时讨论了在磁性纳米颗粒存在的情况下nano-SQUID受到的噪声影响, 实验观察到低于阻挡温度(blocking temperature)时, 磁性纳米颗粒的存在会产生低频磁化噪声, 这对进一步提高nano-SQUID的测量精度有一定的意义(图2)。

SQUID在生物医学领域有较为广泛的应用, 例如基于SQUID原理的磁传感器可用于生物分子(DNA、蛋白质、激素等)检测^[27]。Carvalho等人^[28]设计了一个双孔的RF-SQUID用于检测免疫分析法中用到的磁性纳米颗粒。该系统由铌制成, 有两个直径为2.4 mm的对称的洞, 中间是约瑟夫森结。将磁性纳米放在一边洞内的试管中并上下移动, 则另一边的线圈内的电信号将发生改变, 从而计算出试管内样品的磁学参数。SQUID不仅可以用于测量微尺度磁性纳米聚集体的磁学性质, 还可以用来测量生物组织的磁化率。将SQUID中的约瑟夫森结做成探头, 利用其高空间分辨率以及高磁敏感性, 对被测样品进行扫描, 能够获得样品的磁场分布。例如Tarte等人^[29]利用SQUID测量脑切片海马部位的脑电活动。总的来说SQUID的测量精度理论上可以到达一个很高的数值, 但由于一些目前技术上的限制及客观原因, 例如设备本身的固有噪声,

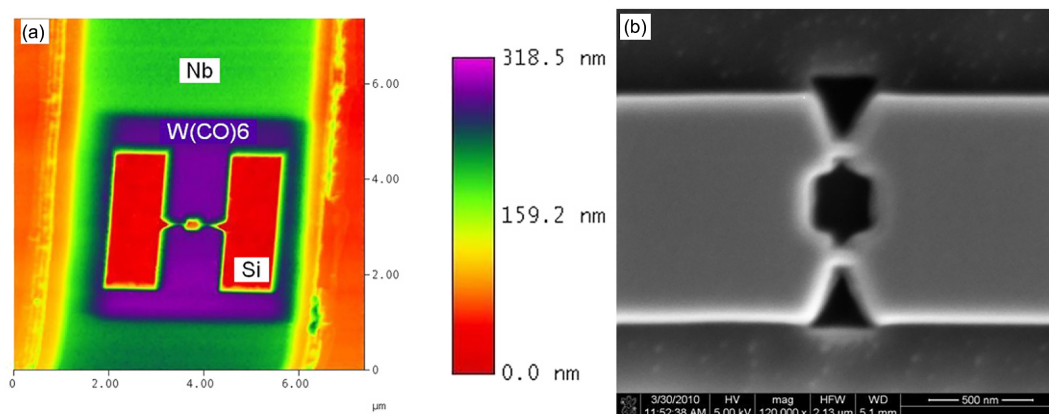


图 2 (网络版彩图) (a) Hao等人^[26]制作的nano-SQUID在原子力显微镜(AFM)下观察到的图像. (b) 采用FIB技术得到的最终的nano-SQUID的SEM图像. 整体线圈的尺寸约为350 nm, 结点的尺寸约为70 nm×85 nm

高温条件下的超导材料制作约瑟夫森结的工艺还有待提高, 低温超导费用昂贵, 且制冷设备所带来的固有噪声会更大, 这些因素都制约着SQUID精确度的提高.

1988年, Baibich等人^[30]研究了(001)Fe/(001)Cr超晶格的磁阻并在研究中发现了巨磁电阻效应(giant magneto-resistance effect, GMR), 外磁场的改变可以影响材料的电阻. 基于GMR效应制作的传感器可用于磁性材料磁矩的测量. 改变待测材料的外磁场, 通过测量材料电阻变化引起的电压变化, 来间接测量材料的磁性. 基于这个原理, 可以制作各种GMR传感器. Zhou等人^[31]利用GMR传感器测量了超顺磁性纳米颗粒在脉冲磁场下的快速弛豫过程. 同时还能利用GMR效应做成生物传感器, 将待测生物分子连接到磁性材料上, 通过检测磁性材料的存在来检测生物大分子是否存在, Ng等人^[32]通过GMR生物传感器来检测食品中的过敏原. 2017年, Nurpriyanti等人^[33]利用巨磁电阻传感器检测了0.1, 1, 10, 100 mg/mL共4种浓度的 Fe_3O_4 磁性纳米颗粒, 结果显示输出的电压信号以及电阻值是和材料的浓度成线性关系的, 这说明利用GMR效应在一定程度上可以定量计算出材料的磁矩. Liang等人^[34]利用GMR效应制作的生物传感器精度已经达到可以检测单个磁性纳米颗粒, 实验中测量的磁性纳米颗粒粒径为225 nm, 最小可达到100 nm.

少量纳米颗粒的聚集体这种形态是一种在生物医学应用领域比较常见的形态, 因此对其磁矩的测量是比较有意义的. 总体来说, SQUID测量的是材料磁通量的变化, 根据材料磁通量的变化可以进一步算出磁

矩, 是一种可以定量测量磁性材料磁矩的方法. 同时随着技术的发展, 目前测量精度已经达到单个磁性纳米颗粒, 是最为普及的一种用于研究磁性纳米颗粒材料磁性的测量手段. 由于目前大多超导材料都需要超低温的条件, SQUID通常需要造价昂贵的制冷设备, 其次对待测样品也有一定的要求. 对于直接接触约瑟夫森结的样品, 由于约瑟夫森结需要在超低温条件下保持超导状态, 因此只能用于测量一些固态样品. 对于液体样品, 需要在室温下测量的活体样品, 以及磁性随温度变化也会发生改变的样品则不适合被测量. 想要测量这些样品只能考虑将待测样品与约瑟夫森结隔离开或者将测量信息进行二次转化. 虽然早期有少量的文章设计了基于SQUID的适合测量室温条件下样品的测量方法^[35], 但是并没有得到较大的推广和应用, 可能是由于额外的设计增加了制造的难度, 引入了更多的测量噪声. GMR则是一种通过测量磁性材料在外磁场变化的条件下电阻变化从而计算材料磁矩的方法. 虽然有研究结果证明了磁性颗粒数目和整体电阻间的变化成线性规律^[36], 这在一定程度上可以计算出材料的具体磁矩数值. 但不同材料间的磁矩和电阻数值间是否成线性变化关系还需要进一步的实验研究, 能否定量测量材料的磁矩还是未知数. 所以GMR目前还是多用于检测样品中是否存在磁性材料.

4 大量磁性纳米颗粒的磁矩测量

目前比较常见的大量磁性纳米颗粒的磁性表征方

法有振动样品磁强计(vibrating sample magnetometer, VSM)、电子顺磁共振仪(electron spin resonance, ESR)以及磁天平。磁性纳米材料目前在生物医学领域内的应用热点主要集中于核磁共振造影剂^[37,38]、磁热疗^[39]、药物靶向输送^[40]这三大类应用中,磁性纳米材料的存在形式为大量磁性纳米颗粒的集合体。而磁性纳米材料之所以能在这些方面得到广泛研究应用,主要是在于材料的磁特性,利用其磁特性,我们可以通过外加的磁场来对其进行调控。例如利用磁性材料的尼尔弛豫和布朗弛豫产生的热效应来杀死癌细胞,材料在受到外磁场引导之下可以靶向运动到病灶区域,将药物运送到病灶部位,从而达到靶向治疗的目的,磁热疗结合化疗联合治疗肿瘤是目前的研究方向。这些应用都是基于材料的磁学性质,因此对于大量磁性纳米颗粒的集合体的磁矩测量具有重要研究意义。前文提到,由于磁偶极子相互作用力的存在,磁性纳米胶体的总磁矩并不是单纯的单个磁性纳米材料的磁矩之和^[9],如何在破坏磁性纳米内部相互作用的条件下,测量实际应用中各种情况下大量磁性纳米颗粒的集合体的磁矩是一个非常值得研究的问题。

1957年, Wolf^[41]提出了基于电磁感应原理来测量材料磁矩的方法,其基本原理是将样品放在磁场中规律振动,线圈产生感应电流,记录线圈内的电势变化来侧面计算样品的磁化强度,这便是VSM。VSM可测量样品的饱和磁化强度及磁滞回线。VSM操作方便,对样品要求较低,是目前实验室中最普及的磁性材料磁参数测量的方式。Avilés等人^[42]介绍了如何优化VSM测量的方法,可以进一步提高研究者在实验中对磁性材料磁矩测量的精确度。Tomitaka等人^[43]利用VSM测量了油酸包覆的 Fe_3O_4 纳米颗粒与裸 Fe_3O_4 纳米颗粒间的磁性差别。从VSM的测量结果可以看出,油酸的包裹将 Fe_3O_4 纳米粒子稳定地分散开,避免了 Fe_3O_4 纳米粒子的大量团聚,减小 Fe_3O_4 纳米粒子之间的磁耦合作用,磁性粒子的矫顽力减小,由于 Fe_3O_4 纳米粒子的磁热效应与在磁场作用下的布朗弛豫损失有关,通过研究磁滞回线可以预测磁性纳米粒子的磁热效果。

ESR^[44]是一种基于电子顺磁共振现象制成的间接反映材料磁学性质的仪器。磁性材料中有一部分未配对的电子,当外磁场改变时,电子吸收磁场能量,产生跃迁,也就是电子顺磁共振现象。通过测量谐振波可以

间接反映材料的磁学特性。2017年, Arda等人^[45]研究了不同浓度Co的添加对于制备 $\text{Er}_{2-x}\text{Co}_x\text{O}_3$ 纳米颗粒形态和功能的影响。形貌是通过SEM观察,磁特性则是通过ESR测量得到。从测量结果可以看出,在外磁场强度约为3000 Gs时,材料产生了较强的共振信号。结果显示,随着Co的浓度从0.04~0.4变化, ESR光谱强度随之增加,这说明Co的添加可以增加 Er_2O_3 纳米颗粒的磁性能。ESR对样品的制备要求较低,灵敏度较高,但是并不能定量得到材料的磁矩,只是间接通过共振光谱来反映材料的磁学特性。

1889年, Gouy^[46]通过测量样品受到的磁力发明了测量材料磁特性的Gouy磁天平,之后发明的Faraday磁天平精确度可达到 $10^{-8}\sim 5\times 10^{-4}$ emu/g^[47]。其具体操作是将样品放入磁场中,测量样品的受力,再计算得出样品的磁矩。磁天平是一种较为简单的早期实验室中测量磁性样品磁矩的方法,需要的样品量很大,同时由于胶体形式的磁性材料的磁化强度和磁场强度之间并不是线性关系,难以对其标定,因此磁天平法并不是一个很好的用于测量磁性纳米胶体材料磁特性的方法。

大量磁性纳米颗粒各种形态的集合体是生物医学应用中最常见的一类应用,不管是肿瘤热疗靶向,还是MRI造影等,都是当前磁性纳米材料的热门应用研究领域。但对于这个分类的磁性材料的磁学参数测量的方法并不是很完善。VSM是最常见的测量方式,虽然VSM能在一定程度上较为精确地测量出磁性材料的磁矩,但在测量过程中会振动样品,在一定程度上会破坏样品的结构和形态,最终影响样品的磁性测量结果。尤其是我们前文中提到的在生物医学领域内较为常见的磁性纳米胶体材料, VSM测量过程中的振动会在一定程度上破坏磁偶极子间的相互作用,导致测量结果不准确。ESR则是通过共振吸收谱间接反映材料的磁学特性,是灵敏度较高的一种测量手段,缺点是不能定量获得材料的磁矩,主要用于对磁性材料磁性的定性评估,在研究中多用于调整复合材料的组成比例。磁天平作为一种较为古老的比较便捷的测量方法,测量得到的是材料受到的磁力,因此可以较为容易地计算出材料本身的磁矩。但是由于大部分材料的磁化强度并不随磁场线性变化,很难有一个统一的标尺得到准确的测量结果,而且对样品量要求较大,目前很少被用来作为磁性测量的手段了。

5 类生理环境中磁性纳米颗粒磁性测量算法验证

磁性纳米颗粒被大量应用于生物医学领域, 在不同的应用方式下, 磁性材料的形态以及存在环境也是不同的. 例如将磁性纳米颗粒组装到细胞上实现通过外磁场对细胞的调控^[48], 或者研究细胞不同包覆的磁性纳米颗粒吞噬能力的差别^[49], 以及磁性纳米颗粒在细胞中的降解过程^[50], 这些种种研究都涉及对于材料磁性的评估. 由于纳米磁性颗粒在被吞噬到细胞内部之后, 其聚集状态会发生改变, 有研究还发现磁性纳米材料被不同器官细胞吞噬后其降解过程都会有所差异^[51], 因此我们需要对这些生理环境中的磁性材料进行再次的测量. 表2从样品尺寸、样品形态、能否定量测量、能否测量活体样品以及测量样品放置的环境要求这几方面评估了现有的磁性测量手段. 如表2所示, 我们可以看到, 现有的磁性测量手段都不适用于测量生理环境中的磁性材料的磁矩, 因此我们需要采用别的测量方法来实现对于各种生理环境下磁性材料磁矩的测量.

目前主流的对细胞内的磁性材料的磁性评估方法是通过将细胞破坏提取出所有的磁性材料对其进行测量, 或者对磁性材料进行染色表征^[52]. 这种方法只能测量细胞内的铁含量, 但由于磁性材料被吞入细胞内部之后, 其聚集形态发生了改变, 其磁性不能简单地通过铁元素的含量来测量, 因此这种方法并不能准确地测量出样品的磁矩. 同时这种方法无法避免细胞的死亡以及测量过程中带入的其他误差. Mazuel等人^[53]提出了一种新的定量测量细胞磁性的方法, 通过将吞噬了磁性材料的细胞培养成一个球体, 来测量整个球体

的磁矩的方式来观察细胞内磁性材料降解的周期. 这种方法在一定程度上可以测量出细胞中磁性材料慢慢降解的过程, 但由于把细胞培养成一个肉眼可见的球体并不是一个很容易操作的过程, 培养中也有可能影响磁性细胞正常的代谢过程, 同时并不是所有细胞都能被培养成一个球形组织, 所以并不是一种较为普适的方法.

可以看到, 前文中提及的各种测量方法对样品尺寸形态, 样品存在的环境有着不同的要求和限制, 同时很多方法只是定性测量, 并不能定量给出样品本身的磁矩. 最关键的一点是所有方法都不能测量活体样品. 因此现有的测量手段都不能很好地满足测量类生态环境中的活体材料的磁性这个要求.

因此, Liu等人^[54]设计了一种基于动力学计算测量材料磁矩的方法来填补现有磁性测量仪器对于类生理环境中磁性样品磁矩测量的空白. 如图3所示, 测量装置分为3部分, 电磁场部分提供梯度磁场诱导磁性材料在液体中运动, 通过CCD记录样品的运动轨迹, 对样品进行力学分析(如图3(b)), 最终计算出样品在运动过程中的整体磁矩变化曲线, 对其磁性性能进行评估. 其测量的分辨率取决于CCD的分辨率, 也就是说理论上可达到光学显微镜的极限空间分辨率. 实验结果显示, 二巯基丁二酸(dimercaptosuccinic acid, DMSA)包覆的 Fe_2O_3 磁性纳米颗粒的磁矩是大于相同材料制备的 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, 而VSM的测量结果显示两者并无太大区别. 理论上由于 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 易发生团聚, 而DMSA包覆的 Fe_2O_3 磁性纳米颗粒可较为稳定地分散在胶体中, 导致其磁矩更大. 而VSM之所以不能准确反映出两者的区别, 是由于测量过程中的振动影响破坏了磁性胶体的结构, 影响了磁偶极子间的相互作用力, 导致测量结果并不

表2 各种测量方法的评估

测量方法	测量样品尺寸	样品形态要求	定量测量	活体样品测量	测量环境要求
MFM	单个颗粒	表面平整	可以	不能	无
TEM	单个颗粒	薄膜透光	不能	不能	真空
SQUID	单个到聚集体	无	可以	不能	目前多为超低温
GMR	单个到聚集体	固态	可以	不能	无
VSM	大量	无	不能	不能	无
ESR	大量	无	不能	不能	无

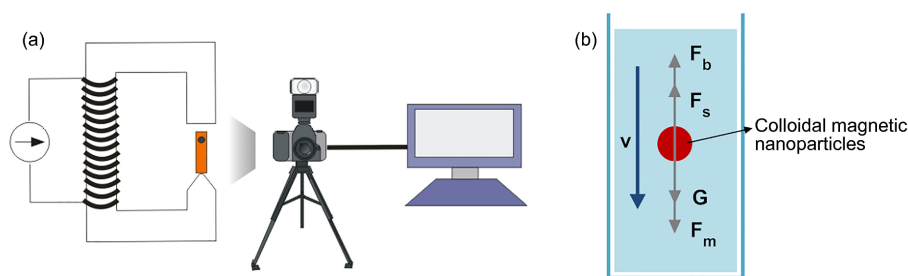


图3 (网络版彩图)测量装置示意图(a)和样品受力分析(b)

准确. 相较于Mazuel等人^[53]的测量手段, 这种方法对样品的要求更低, 同时避免了培养过程中其他因素的影响. 因此这种方法有较高的普适性, 可以用于测量磁性纳米胶体、磁性微球、磁性细胞等常见的磁性样品, 且不会破坏样品的内部结构, 同时可以定量计算出样品的磁矩, 满足现有的相关研究对磁性材料磁矩测量的各种要求.

磁性材料在生物医学领域有着巨大的研究潜力, 当磁性材料处在不同的生理环境中时, 其聚集状态、组装结构等都会发生改变, 不再与单纯磁性材料本身的磁矩相同了, 需要重新对其进行测量. 但现有的测量手段对于不同生理环境下磁性材料的磁矩测量都有各自的不足之处, 对类生理环境如血管、神经、细胞等内部的磁性材料及整体细胞的磁性评估需要一种满足对样品形貌要求不高, 可以测量活体材料及定量计算出磁矩这三点要求的新的测量手段. 目前这方面的研究还不是很多, Mazuel等人^[53]提出的将细胞培养成一个肉眼可见的球体组织根据其在外部磁场下的运动计算磁矩的方法, Liu等人^[54]则是直接观察材料在类生理环境下的运动计算其磁矩, 其本质都是基于牛顿第二定律, 通过观察其运动速度, 计算样品受力情况从而测得样品磁矩的方法. 相较而言, Liu等人^[54]的方法普适性更高, 可以对磁性胶体, 磁性微球, 磁性细胞等多种样品进行测量, 是一种具有研究潜力的测量手段.

6 结论与讨论

本文以磁性纳米颗粒的磁矩测量为研究对象, 以测量纳米颗粒的是否存在相互作用为分类标准, 介绍了4类直接或者间接测量磁性纳米颗粒磁矩的方法. 对于单个磁性纳米颗粒磁矩测量, 简述了磁力显微镜与透射电子显微镜测量法的原理与现有的研究成果. 磁力显微镜即可以观察到材料纳米级三维图像, 还可以得到样品表面的磁力图. 洛伦兹透射电子显微镜主要用于观测磁性纳米材料内部的微磁结构变化过程. 对于微尺度磁性纳米颗粒聚集体的磁矩测量, 我们介绍了超导量子干涉仪及巨磁电阻传感器的原理与研究成果, 这两种方法是较新的磁学参数测量技术, 具有较高的灵敏度与分辨率. 对于大量磁性纳米颗粒集体磁矩的测量, 我们分析了其在生物医学应用中的重要意义, 并介绍了现今实验中常用的3种磁强计, 分别是振动样品磁强计、磁天平以及电子顺磁共振仪. 阐述了它们的测量原理结合实际测量分析了它们各自的局限性. 最后介绍了生理环境中磁性材料样品的测量手段现状及不足之处, 并介绍了一种基于动力学计算测量材料磁矩的方法. 该方法对样品要求较低, 有很高的普适性, 同时测量过程中不会破坏样品本身的结构, 可以测量活体样品, 适合在各种类生理环境中测量样品的磁矩, 有较大的生物医学应用潜力.

参考文献

- 1 Zhu L L, Zhang Z, Jiang H S, et al. Superparamagnetic iron oxide nanoparticle targeting of adipose tissue-derived stem cells in diabetes-associated erectile dysfunction. *Asian J Androl*, 2017, 19: 425–432
- 2 Xiong F, Hu K, Yu H, et al. A functional iron oxide nanoparticles modified with PLA-PEG-DG as tumor-targeted MRI contrast agent. *Pharm Res*, 2017, 34: 1683–1692
- 3 LeBrun A, Joglekar T, Bieberich C, et al. Treatment efficacy for validating microCT-based theoretical simulation approach in magnetic

- nanoparticle hyperthermia for cancer treatment. *J Heat Transfer*, 2016, 139: 051101
- 4 Thorat N D, Bohara R A, Noor M R, et al. Effective cancer theranostics with polymer encapsulated superparamagnetic nanoparticles: Combined effects of magnetic hyperthermia and controlled drug release. *ACS Biomater Sci Eng*, 2017, 3: 1332–1340
 - 5 Lobatto M E, Calcagno C, Millon A, et al. Atherosclerotic plaque targeting mechanism of long-circulating nanoparticles established by multimodal imaging. *ACS Nano*, 2015, 9: 1837–1847
 - 6 Zhang G, Chen L, Guo X, et al. Nanoparticle-mediated drug delivery systems (DDS) in the central nervous system. *Curr Organ Chem*, 2017, 21: 272–283
 - 7 Gobbo O L, Sjaastad K, Radomski M W, et al. Magnetic nanoparticles in cancer theranostics. *Theranostics*, 2015, 5: 1249–1263
 - 8 Heidsieck A, Vosen S, Zimmermann K, et al. Analysis of trajectories for targeting of magnetic nanoparticles in blood vessels. *Mol Pharm*, 2012, 9: 2029–2038
 - 9 Byrom J, Biswal S L. Magnetic field directed assembly of two-dimensional fractal colloidal aggregates. *Soft Matter*, 2013, 9: 9167–9173
 - 10 Mayo J T, Lee S S, Yavuz C T, et al. A multiplexed separation of iron oxide nanocrystals using variable magnetic fields. *Nanoscale*, 2011, 3: 4560–4563
 - 11 Schreiber S, Savla M, Pelekhov D, et al. Magnetic force microscopy of superparamagnetic nanoparticles. *Small*, 2008, 4: 270–278
 - 12 Zu X T, Zhu S, Xiang X, et al. TEM and magnetic studies of metallic nanoparticles in Ni-ion-implanted rutile. *Microsc Microanal*, 2005, 11: 1906–1907
 - 13 Schwenk J, Marioni M, Romer S, et al. Non-contact bimodal magnetic force microscopy. *Appl Phys Lett*, 2014, 104: 112412
 - 14 Tabasum M R, Zighem F, De La Torre Medina J, et al. Magnetic force microscopy study of the switching field distribution of low density arrays of single domain magnetic nanowires. *J Appl Phys*, 2013, 113: 183908
 - 15 de Groot L V, Fabian K, Bakelaar I A, et al. Magnetic force microscopy reveals meta-stable magnetic domain states that prevent reliable absolute palaeointensity experiments. *Nat Commun*, 2014, 5: 4548
 - 16 Sievers S, Braun K F, Eberbeck D, et al. Quantitative measurement of the magnetic moment of individual magnetic nanoparticles by magnetic force microscopy. *Small*, 2012, 8: 2675–2679
 - 17 Pollard S D, Garlow J A, Yu J, et al. Observation of stable Néel skyrmions in cobalt/palladium multilayers with Lorentz transmission electron microscopy. *Nat Commun*, 2017, 8: 14761
 - 18 Chess J J, Montoya S A, Fullerton E E, et al. Determination of domain wall chirality using *in situ* Lorentz transmission electron microscopy. *AIP Adv*, 2017, 7: 056807
 - 19 Nakajima H, Kawase H, Kurushima K, et al. Observation of magnetic domain and bubble structures in magnetoelectric $\text{Sr}_3\text{Co}_2\text{Fe}_{24}\text{O}_{41}$. *Phys Rev B*, 2017, 96: 024431
 - 20 Kovács A, Pradeep K G, Herzer G, et al. Magnetic microstructure in a stress-annealed $\text{Fe}_{73.5}\text{Si}_{15.5}\text{B}_7\text{Nb}_3\text{Cu}_1$ soft magnetic alloy observed using off-axis electron holography and Lorentz microscopy. *AIP Adv*, 2016, 6: 056501
 - 21 Seidel P. Applied Superconductivity: Handbook on Devices and Applications. Weinheim: Wiley-VCH, Verlag GmbH & Co. KGaA, 2015
 - 22 Snigirev O V, Soloviev I I, Kalabukhov A S, et al. Observation of Brownian relaxation of magnetic nanoparticles using HTS SQUID. *Moscow Univ Phys*, 2017, 72: 95–100
 - 23 Sutens B, Swusten T, Zhong K, et al. Tunability of size and magnetic moment of iron oxide nanoparticles synthesized by forced hydrolysis. *Materials*, 2016, 9: 554
 - 24 Kiwa T, Morita K, Matsunaga Y, et al. High-resolution laser-assisted magnetic nanoparticle imaging using a high- T_c SQUID magnetometer. *IEEE Trans Appl Supercond*, 2017, 27: 1–4
 - 25 Bouchiat V. Detection of magnetic moments using a nano-SQUID: Limits of resolution and sensitivity in near-field SQUID magnetometry. *Supercond Sci Technol*, 2009, 22: 064002
 - 26 Hao L, Cox D, See P, et al. Magnetic nanoparticle detection using nano-SQUID sensors. *J Phys D-Appl Phys*, 2010, 43: 474004
 - 27 Tanaka S, Aspanut Z, Kurita H, et al. Bio-application of high- T_c SQUID magnetic sensor. *J Magn Magn Mater*, 2006, 300: e315–e319
 - 28 Carvalho H R, Bruno A C, Louro S R W, et al. Application of an RF-SQUID to detect magnetic particles used in immunoassays. *IEEE Trans Appl Supercond*, 2007, 17: 820–822
 - 29 Tarte E J, Magnelind P E, Tzalenchuk A Y, et al. High T_c SQUID systems for magnetophysiology. *Physica C*, 2002, 368: 50–54
 - 30 Baibich M N, Broto J M, Fert A, et al. Giant magnetoresistance of (001)Fe/(001)Cr magnetic superlattices. *Phys Rev Lett*, 1988, 61: 2472–2475

- 31 Zhou X, Huang C C, Hall D A. Giant magnetoresistive biosensor array for detecting magnetorelaxation. *IEEE Trans Biomed Circuits Syst*, 2017, 11: 755–764
- 32 Ng E, Nadeau K C, Wang S X. Giant magnetoresistive sensor array for sensitive and specific multiplexed food allergen detection. *Biosens Bioelectron*, 2016, 80: 359–365
- 33 Nurpriyanti I, Pardede I, Suharyadi E, et al. Detection of Fe₃O₄ magnetic nanoparticles using giant magnetoresistance (GMR) sensor based on multilayer and spin valve thin films by wheatstone bridge circuit. In: International Seminar on Sensors, Instrumentation, Measurement and Metrology. Malang: IEEE, 2017. 32–36
- 34 Liang Y C, Chang L, Qiu W, et al. Ultrasensitive magnetic nanoparticle detector for biosensor applications. *Sensors*, 2017, 17: 1296
- 35 Seton H C, Bussell D M, Hutchison J M S, et al. DC SQUID-based NMR detection from room temperature samples. *Phys Med Biol*, 1992, 37: 2133–2138
- 36 Li G, Sun S, Wilson R J, et al. Spin valve sensors for ultrasensitive detection of superparamagnetic nanoparticles for biological applications. *Sens Actuat A-Phys*, 2006, 126: 98–106
- 37 Marc-André Fortin. Magnetic nanoparticles used as contrast agents in MRI: Relaxometric characterisation. In: Kumar C, ed. Magnetic Characterization Techniques for Nanomaterials. Berlin, Heidelberg: Springer, 2017
- 38 Semkina A S, Abakumov M A, Grinenko N F, et al. Magnetic resonance imaging of tumors with the use of iron oxide magnetic nanoparticles as a contrast agent. *Bull Exp Biol Med*, 2017, 162: 808–811
- 39 Carrião M S, Aquino V R R, Landi G T, et al. Giant-spin nonlinear response theory of magnetic nanoparticle hyperthermia: A field dependence study. *J Appl Phys*, 2017, 121: 173901
- 40 El-Sherbiny I M, Elbaz N M, Sedki M, et al. Magnetic nanoparticles-based drug and gene delivery systems for the treatment of pulmonary diseases. *Nanomedicine*, 2017, 12: 387–402
- 41 Wolf W P. Force on an anisotropic paramagnetic crystal in an inhomogeneous magnetic field. *J Appl Phys*, 1957, 28: 780–781
- 42 Avilés F L, Montebalanco E, Gutarra A. Optimization of a vibrating sample magnetometer for a laboratory physics course. *Revista TECNIA*, 2017, 26: 27–33
- 43 Tomitaka A, Koshi T, Hatsugai S, et al. Magnetic characterization of surface-coated magnetic nanoparticles for biomedical application. *J Magn Mater*, 2011, 323: 1398–1403
- 44 Kivelson D, Neiman R. ESR studies on the bonding in copper complexes. *J Chem Phys*, 1961, 35: 149–155
- 45 Arda L, Acikgoz M, Aktas Y, et al. Structural and magnetic properties of Co-doped Er₂O₃ nanoparticles. *J Magn Mater*, 2015, 373: 65–67
- 46 Gouy L G. Sur l'énergie potentielle magnetique et la mesure des coefficients d'aimantation. *Comptes Rendus*, 1889, 109: 935
- 47 Morris B L, Wold A. Faraday balance for measuring magnetic susceptibility. *Rev Sci Instrum*, 1968, 39: 1937–1941
- 48 Horie M, Tripathi A, Ito A, et al. Magnetic nanoparticles: Functionalization and manufacturing of pluripotent stem cells. In: Tripathi A, Melo J, eds. Advances in Biomaterials for Biomedical Applications. Advanced Structured Materials, vol 66. Singapore: Springer, 2017
- 49 Jeon S, Subbiah R, Bonaedy T, et al. Surface functionalized magnetic nanoparticles shift cell behavior with on/off magnetic fields. *J Cell Physiol*, 2017, 233: 1168–1178
- 50 Volatron J, Carn F, Kolosnjaj-Tabi J, et al. Ferritin protein regulates the degradation of iron oxide nanoparticles. *Small*, 2016, 13: 1602030
- 51 Rojas J M, Gavilán H, Del Dedo V, et al. Time-course assessment of the aggregation and metabolization of magnetic nanoparticles. *Acta Biomater*, 2017, 58: 181–195
- 52 Gutiérrez L, Romero S, da Silva G B, et al. Degradation of magnetic nanoparticles mimicking lysosomal conditions followed by AC susceptibility. *Biomed Eng/Biomedizinische Technik*, 2015, 60: 417
- 53 Mazuel F, Espinosa A, Luciani N, et al. Massive intracellular biodegradation of iron oxide nanoparticles evidenced magnetically at single-endosome and tissue levels. *ACS Nano*, 2016, 10: 7627–7638
- 54 Liu H, Sun J, Wang H, et al. Quantitative evaluation of the total magnetic moments of colloidal magnetic nanoparticles: A kinetics-based method. *ChemPhysChem*, 2015, 16: 1598–1602

Magnetic moment measurement of magnetic nanoparticles

WANG HaoYao^{1,2}, LIU HaiYi^{1,2}, SUN JianFei^{1,2} & GU Ning^{1,2}

¹ *State Key Laboratory of Bioelectronics, Jiangsu Key Laboratory of Biomaterials and Devices, School of Biological Science and Medical Engineering, Southeast University, Nanjing 210009, China;*

² *Suzhou Key Laboratory of Biomaterials and Technologies, Nanometer Medicine and Medical Materials Center, Collaborative Innovation Center of Suzhou Nano-Science and Technology, Suzhou 215123, China*

Magnetic nanoparticles are widely applied in the area of biomedical engineering and get an increasing attention in recent years. The magnetic measurement of magnetic particles becomes a valuable research topic. We introduce several methods of how to get the magnetic moment of magnetic particles: magnetic force microscopy (MFM), transmission electron microscopy (TEM), superconducting quantum interference device (SQUID), giant magneto-resistance effect (GMR), vibrating sample magnetometer, electron spin resonance and magnetic balance. Their advantages and disadvantages have been discussed and the limitations applied in biomedical engineering have also been pointed out in this paper. Finally, we introduce a new method: a kinetics-based method to realize the magnetic measurement of magnetic particles physiologically.

magnetic nanoparticles, size of particles, magnetic moment, magnetometer

doi: [10.1360/N092017-00380](https://doi.org/10.1360/N092017-00380)