

Research and development of medical magnetic nanomaterials

孙剑飞, 张宇, 杨芳, 马明, 熊非 and 顾宁

Citation: 科学通报 64, 842 (2019); doi: 10.1360/N972018-00750

View online: <http://engine.scichina.com/doi/10.1360/N972018-00750>

View Table of Contents: <http://engine.scichina.com/publisher/scp/journal/CSB/64/8>

Published by the 《中国科学》杂志社

Articles you may be interested in

[Development of medical scintillator](#)

Chinese Science Bulletin 47, 1057 (2002);

[APPLICATION OF STEPWISE CLUSTER ANALYSIS IN MEDICAL RESEARCH](#)

Scientia Sinica 22, 1082 (1979);

[The history of oxygen sensing: 2016 Lasker Award for Basic Medical Research](#)

Science Bulletin 61, 1665 (2016);

[MEDIMAX CRITERION FOR ROTATION IN FACTOR ANALYSIS AND ITS APPLICATION IN MEDICAL RESEARCH](#)

Chinese Science Bulletin 28, 978 (1983);

[The development of MOFs-based nanomaterials in heterogeneous organocatalysis](#)

Science Bulletin 63, 502 (2018);



医药磁性氧化铁纳米材料的研究和发展

孙剑飞, 张宇, 杨芳, 马明, 熊非, 顾宁*

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

* 联系人, E-mail: guning@seu.edu.cn

2018-07-26 收稿, 2018-10-22 修回, 2018-10-25 接受, 2018-11-27 网络版发表

国家重点研发计划(2017YFA0104301)资助

摘要 以氧化铁纳米颗粒为代表的医药磁性纳米材料, 近年来在医学健康领域得到越来越多的重视. 作为唯一得到食品药品监督管理局(FDA)批准, 可临床使用的无机功能纳米材料, 氧化铁纳米颗粒在纳米生物医学的研究和应用中发挥着至关重要的作用. 本文将聚焦于氧化铁纳米颗粒等医药磁性纳米材料, 主要基于本实验室的相关研究工作, 介绍该领域的研究和发展. 主要从如下几个方面进行论述: 医药磁性氧化铁纳米材料的制备、医药磁性氧化铁纳米材料的磁学性质、医药磁性氧化铁纳米材料的生物效应、医药磁性氧化铁纳米材料的组装和性质调控以及医药磁性纳米材料及技术的发展趋势.

关键词 医药磁性纳米材料, 生物效应, 磁场控制, 诊疗应用

磁性纳米材料在国民经济和人民生活的各个方面都发挥着重要作用. 在医学健康领域, 磁性纳米材料也获得了广泛的应用, 例如基于磁性微球的分离和纯化^[1]、巨磁电阻传感器^[2]、磁共振影像(MRI)对比剂^[3]、磁流体热疗^[4]以及磁性药物递送载体^[5]等. 最近, 有报道利用磁性纳米颗粒与蛋白质分子在尺寸上的相似性, 靶向性地结合在细胞的离子通道上, 从而可以利用磁场体外控制离子通道的活化, 达到调控生理活动的目的^[6]. 本文将这些用于生物医药领域, 特别是针对临床应用的磁性纳米材料称为医药磁性纳米材料, 它们既具有一般磁性纳米材料的共性, 也具有自身的特点和特殊要求. 医药磁性纳米材料由于同样具有小尺寸效应、表面效应以及量子效应等, 在应用中显示出了既不同于宏观块体材料, 也不同于分子材料的新性质, 具有独特的应用价值. 以MRI影像对比剂为例, 磁性纳米颗粒对比剂相对于基于钆的分子对比剂来说, 具有体内滞留时间长、无需做代谢矫正(leakage correction)以及可长时间示踪

等优点, 能够更准确地用于恶性脑胶质瘤化疗后的预后评估^[7]. 进一步还可以根据磁性纳米颗粒具有超顺磁性的特点, 开发新的影像模式. 例如, 目前有一种称之为血管尺寸成像的新MRI技术正在进行一期多中心临床试验, 就是利用了磁性纳米颗粒在组织内滞留时间长的特性, 在注射后计算相应的血管体积参数, 从而利用磁共振影像判断治疗后的效果^[8]. 近年来, 随着分子影像、干细胞示踪等医学新技术的提出和发展, 临床对于医药磁性纳米材料产生了更旺盛的需求, 也提出了更高的质量标准. 例如, 目前已经实现商品化的磁粒子成像(MPI)技术, 就是利用磁性纳米颗粒在交变磁场作用下产生的特殊磁化响应, 通过在外加的磁场中构造“零磁场”点对全身进行扫描, 从而实现针对磁性颗粒的高特异性成像的新方式^[9]. 在该技术中, 高质量和高性能的磁性纳米颗粒发挥着至关重要的作用. 另外, 磁性纳米颗粒因为在体内的滞留时间、生物安全性以及影像质量等方面的优势, 是目前最有希望用于临床的干

引用格式: 孙剑飞, 张宇, 杨芳, 等. 医药磁性氧化铁纳米材料的研究和发展. 科学通报, 2019, 64: 842-853

Sun J F, Zhang Y, Yang F, et al. Research and development of medical magnetic nanomaterials (in Chinese). Chin Sci Bull, 2019, 64: 842-853, doi: 10.1360/N972018-00750

细胞示踪材料,得到了干细胞临床研究者的极大重视^[10]。

随着磁性纳米材料在生物医学领域应用中的深入研究,人们越来越意识到医药磁性纳米材料有着自身特殊的需求和标准。对于临床应用来说,安全性是首先要考虑的重要因素,因此不是任何磁性纳米材料或者技术在未来都能够真正应用于临床。 Fe_3O_4 和 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 固相材料具有较好的化学稳定性和磁学性质,便于合成,也具有较好的生物相容性,因此以氧化铁纳米颗粒为代表的铁基氧化物纳米材料具有较好的生物安全性,是最具临床医药应用前景的磁性纳米材料。氧化铁纳米颗粒也是目前唯一通过食品药品监督管理局(FDA)审批,获准进行临床应用的无机功能纳米材料,基于这种材料的研究得到了研究者越来越多的重视。用“铁基(iron based)”、“医药(medicine)”、“纳米材料(nanomaterials)”等关键字在Web of Science上进行检索可发现,相关主题的论文发表和引用近年来都呈一种爆发性增长的趋势(图1)。除了作为临床药物外,氧化铁纳米颗粒作为一种功能无机纳米材料,还可以基于它的物理化学性质和生物效应研发多种药物输送或诊疗系统。正如哈佛大学的Ralph Weissleder教授所说,“氧化铁纳米颗粒已在临床上成功应用,基于此的新型多功能纳米药物系统亟待开发研究”^[11]。因此,本文将主要基于本研究组的工作,从医药磁性氧化铁纳米材料的制备和磁学性质、医药磁性氧化铁纳米材料的生物效应、医药磁性氧化铁纳米材料的组装和性质调控以及医

药磁性纳米材料及技术的发展趋势等几方面就相关领域的研究和发展进行论述(图S1)。

1 医药磁性氧化铁纳米材料的制备

磁性纳米材料的制备一般可分为物理方法、化学方法和生物方法等三类^[12]。其中物理方法需要昂贵和复杂的精细加工设备。生物方法主要通过特殊微生物体内进行合成,产物较难控制。因此,液相化学合成方法成为目前磁性纳米材料制备的主流方法。首先是前驱物单体在溶液中快速形成尺寸极小的晶核,随后这些晶核通过主要是扩散控制的生长阶段,形成固体纳米颗粒^[13]。在此过程中,对于固体生长的控制决定了最终产物的尺寸分布和晶体质量。液相化学合成法又可以主要分为两类:(1)高温热解法,反应通常在高温(一般为180~350℃之间)有机相中进行,通过高温使前驱物分解,再形成固体纳米颗粒。(2)共沉淀法,反应在水相中发生,铁离子通过和氢氧根等反应先形成水合氧化物的絮状沉淀,再通过熟化过程形成纳米颗粒。共沉淀方法具有简单、快速、生物相容性好等优点,可以在较宽的范围(几纳米到几百纳米)内调控纳米颗粒的尺寸。尽管高温热解法获得的纳米颗粒在尺寸单分散性和晶体质量方面都比较好,但是目前并不适合作为临床医药使用。这主要是因为高温分解法制备纳米颗粒过程中需要使用有机溶剂及一些铁的前驱物,这些化学试剂相对来说具有较大的毒性。关于高温热解法制备磁性纳米颗粒及应用可参阅其他综述^[14~17],在此不再

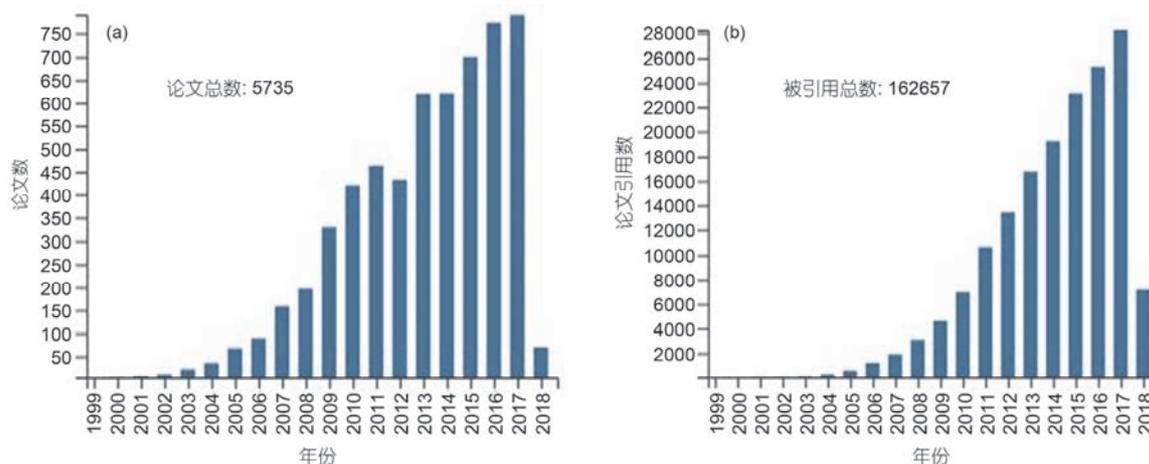


图1 (网络版彩色)Web of Science中检索得到的每年发表论文数(a)和论文引用数(b)。检索关键词: 医药、铁基、纳米材料

Figure 1 (Color online) Number of published papers (a) and citations (b) per year. Search in Web of Science with keywords: Medicine, iron base and nanomaterials

赘述.

迄今为止,已经上市的所有经静脉给药的磁性纳米颗粒药物,其主要成分无一例外都是氧化铁,表面修饰分子往往都是多聚糖,制备方法都采用了共沉淀方法.这说明对于医药应用来说,共沉淀法制备的氧化铁纳米颗粒具有更好的安全性,更适合在临床上应用.因此,深入研究利用共沉淀法制备高性能和高质量的氧化铁纳米颗粒,对于发展面向临床的医药磁性纳米材料应用具有更为重要的意义.本课题组从2000年左右起就开展了生物医用磁性纳米材料的研究工作,利用共沉淀方法成功制备了从7~416 nm尺寸可调的 Fe_3O_4 和 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 纳米颗粒(图S2),所得胶体颗粒溶液均匀稳定^[18,19].在此基础上进一步研究了质量控制和放大工艺,研发了反应釜和投料方案,在实验室实现了一次5 kg级的量产.磁性纳米颗粒是一个不稳定的体系,因此在应用中必须对表面进行修饰,一方面起到稳定胶体体系的作用;另一方面,表面修饰的分子还可以发挥生物响应、靶向以及载药等功能,实现多种应用目的.纳米颗粒表面分子修饰的方法包括:配体交换法、共价偶联法以及基于静电作用、疏水作用等非共价作用的连接方法.目前,从化学小分子到聚合物乃至蛋白质等生物大分子在内的多种物质都可以被成功修饰在纳米颗粒表面,满足多种生物医学应用的需求.我们实验室利用了临床上可用的小分子二巯基丁二酸(DMSA)修饰了氧化铁纳米颗粒,发现这种小分子通过巯基间形成的二硫键,可以形成自交联网络,从而在纳米颗粒表面形成较厚的分子包覆层,并残留有大量的羧基.这样既能够使纳米颗粒具有较好的亲水性,在较宽pH范围内都保持稳定,又可以继续利用羧基进行其他分子的偶联.我们利用DMSA表面修饰实现了油相磁性纳米颗粒向水相的转移以及表面连接cTnI单抗,获得了较好的效果^[20,21].

氧化铁纳米颗粒已经作为一种药物在临床上得到应用,目前上市的氧化铁纳米颗粒药物商品名为Ferumoxytol,主要成分为直径8~9 nm的 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 纳米颗粒内核,表面包覆有改性的右旋糖苷,颗粒总的尺寸在19~31 nm.主要临床适应症为补铁剂和MRI对比剂,给药方式为经静脉注射.近年来,这种临床可用的氧化铁纳米颗粒越来越得到研究者的关注.在深入分析国外同类产品制备工艺的基础上,我们进一步在葡聚糖原料的还原、分离纯化和聚葡萄糖山梨

醇羧甲醚(PSC)改性以及投料配比等方面做了优化,提出了“一锅法”制备PSC包裹的氧化铁纳米颗粒的新策略^[22].优化后的反应步骤更少,温和环保,终产品收率达到40%,大大超过了传统工艺18%的终产品收率.该技术已经和正大天晴药业公司进行了合作开发,目前在车间形成了100 kg的生产能力,一次可灌装1万个制剂单位.2016年8月,本团队和正大天晴药业公司联合研发的一种氧化铁纳米颗粒药物(商品名:瑞存)通过了中国国家食品药品监督管理局开展临床试验研究的审批,成为目前国内唯一获准开展临床试验研究的无机纳米颗粒药物,是医药磁性纳米颗粒药物进入临床应用的标志性成果.目前该产品已经供给国内外上百家科研单位进行了使用,反馈效果良好.

尽管这种氧化铁纳米颗粒已经作为药物获得了FDA开展临床试验的许可,但是从磁性材料的角度看,仍然具有尺寸分布较不均一、结晶性以及磁学性质差等缺点,因而限制了该磁性无机纳米颗粒药物在临床应用上的进一步拓展.因此,当前仍然亟需寻找新的合成策略和方法,在满足临床医药标准的前提下,制备高性能和高质量的磁性纳米材料.已有许多报道表明,在合成过程中施加外磁场作用,磁性纳米材料的生长会受到显著的影响,产物的形貌、尺寸以及晶体微结构等都会受到外磁场的调制,实现更高的磁学性能^[23].特别对于交变磁场来说,通过调控磁性纳米颗粒的弛豫相对于磁场周期变化之间的快慢,既可以诱导纳米颗粒形成一维聚集,又可以使颗粒间产生排斥作用,从而使颗粒尺寸分散更均匀^[24].鉴于此,我们提出了水冷结合磁致内热法制备医药磁性氧化铁纳米颗粒的新策略^[25].该策略仍然基于制备瑞存等临床医药磁性纳米颗粒使用的共沉淀方法,但是合成过程置于外加交变磁场作用之下,并且反应过程中不使用水浴加热,而是使反应溶液温度降低到0℃(冰水混合物温度,如图2所示).氧化铁纳米颗粒的生长和熟化所需的加热温度通过磁性纳米颗粒在交变磁场作用下的产热实现.这种方法有效地将纳米颗粒的成核和生长过程分开,通过外加物理场控制,使得形核更均匀,晶体生长只在颗粒表面进行,从而更有利于晶体生长的调控,获得具有更好形貌和晶体结构的氧化铁纳米颗粒.我们利用这种新策略制备得到的瑞存颗粒和目前商品化的瑞存产品的比较如图S3所示.磁学性质检测表明,

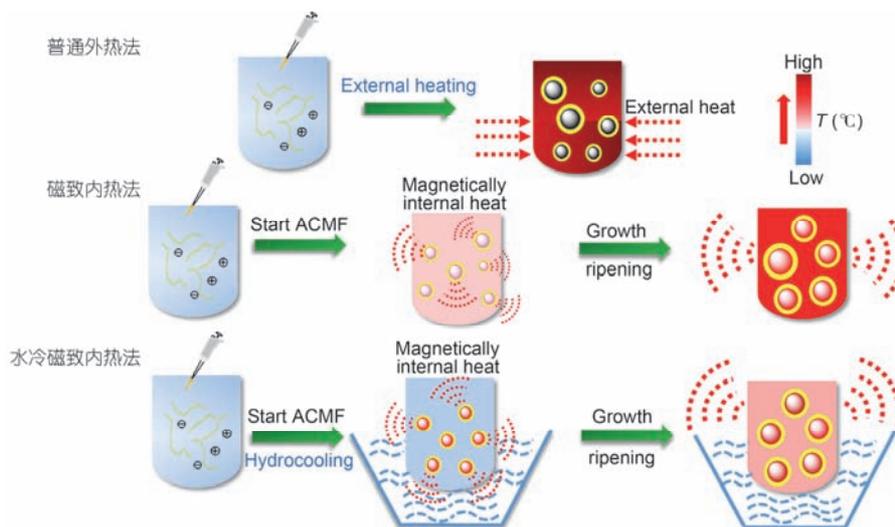


图2 (网络版彩色)3种共沉淀方法制备氧化铁纳米颗粒的原理示意图

Figure 2 (Color online) Schematic diagram of three different coprecipitation methods to synthesize iron oxide nanoparticles

我们这种新方法制备得到的瑞存为目前国际上公开报道的、磁性最高的磁性纳米颗粒药物。

2 医药磁性氧化铁纳米材料的磁学性质

磁性纳米材料在医药应用上一个突出的优点就在于具有超顺磁性，即纳米颗粒在外磁场作用下具有较强的磁响应，外磁场撤去后，颗粒中没有剩磁，颗粒又可恢复到分散的状态。这是因为纳米颗粒的尺寸非常小，以至于热能已经超过了颗粒的磁各向异性能，所以热涨落的能量使颗粒的磁矩总是处于杂乱无章的状态，颗粒整体上不显示磁性。基于这个性质可以利用外加磁场对磁性纳米颗粒在体内的性质和行为进行操控，并且在外磁场撤去后，颗粒又可回复到初始状态，达到触发体内诊疗的目的。当作为MRI对比剂时，磁性纳米颗粒可以影响周围磁场的梯度分布，进而改变质子的自旋-自旋弛豫时间，体现在图像上，可使图像灰度值增大，称之为阴性对比剂。在外加交变磁场作用下，纳米颗粒磁矩随外磁场的变化而翻转，在此过程中克服各向异性能垒而做功，转化为热能，因此磁性纳米颗粒也是一种具有临床应用前景的磁致热剂。磁性纳米颗粒的磁性颗粒尺寸以及形貌密切相关，各向异性的形貌会增加纳米颗粒的有效直径并增强颗粒周围局域磁场的非均匀性，从而改变颗粒的磁学尺寸，在应用中表现出更高的磁学性能。例如，厦门大学高锦豪课题组^[26]通过氯离子对氧化铁纳米颗粒的形貌合成进行

有效控制，得到尺寸均一的内凹八角叉形状 Fe_3O_4 纳米颗粒。该类特殊形貌的 Fe_3O_4 纳米颗粒体现出很强的T2暗场磁共振造影效果，是普通球状颗粒的5~6倍。在后续的从球形颗粒到多臂状团簇等一系列不同形貌的磁性纳米颗粒的系统研究中，也发现了类似的结果^[27]。不同尺寸的氧化铁纳米颗粒在80 kHz交变磁场作用下的弛豫时间和产热效应变化规律研究表明，氧化铁纳米颗粒的特征吸收率(SAR，即吸收外界电磁场能量并转化为热能的能力)具有尺寸依赖性。对于 Fe_3O_4 纳米颗粒来说，40 nm的颗粒具有最高的SAR值，其机制可用单畴颗粒的Neel弛豫和Brown弛豫进行解释^[28]。关于磁性纳米材料的磁性及在生物医学中的应用已有大量报道，也有一些综述可供参考^[29-31]。磁性的起源在于自旋磁矩和轨道磁矩以及自旋磁矩之间的交换耦合作用，因此，通过精确调控纳米材料的成分和晶体结构，可以在不改变颗粒尺寸和形貌的前提下进一步提升磁性纳米颗粒的磁性，例如Lee等人^[32]基于交换耦合作用，利用软磁物质修饰硬磁性的铁氧体纳米颗粒表面，极大地提升了磁性纳米颗粒的磁热效应。这种从交换作用的物理机制出发设计磁性纳米材料合成和结构的策略在未来发展中是非常值得重视的。

另一种基于物理交换作用增强磁性纳米材料磁学性能的策略是调控磁性纳米材料的内部自旋有序结构，从而可以获得较强磁响应。一种常见的方法是在氧化铁成分中掺杂锰、锌、钴等金属元素，得到不

同的新型铁氧体材料. 例如, 锰锌铁氧体纳米结构是一种尖晶石结构的高性能软磁复合铁氧体, 这种掺杂型磁性纳米颗粒具有高磁性、低矫顽力、生物活性以及化学稳定性等特性. 采用改进的高温热分解法, 通过控制表面活性剂对特定晶面取向性的吸附, 可以制备出单分散磁性锰锌铁氧体纳米球(ca. 9 nm)、纳米方(ca. 11 nm)及纳米星(ca. 16 nm)等一维纳米晶. 进一步控制反应的成核、生长时间, 可以制备出类似于“魔方”结构的“尖角”和“钝角”磁性纳米团簇(ca. 45~50 nm), 其形成机制可能与纳米晶高的磁偶极相互作用导致的定向聚集有关^[27]. 尽管磁性纳米材料可以有多种形貌, 但是在材料内部, 磁畴都是无规则取向排布的. 西北大学樊海明课题组^[33]通过形貌控制, 制备了环状氧化铁纳米材料, 其中磁矩呈闭合环状排布, 实现了磁学性质由超顺磁向涡旋磁的转变. 这种磁有序状态具有更低的系统能量, 在外加磁场作用下具有更好的磁学性能, 特征吸收率由250 W/g Fe提高至5000 W/g Fe, 可低剂量、高效地磁热杀伤肿瘤细胞. 他们还建立了尺寸可控的同步热分解法, 大规模制备了小于4 nm、尺寸均一的铁氧体纳米材料, 其超小尺寸导致的准顺磁特性可实现氧化铁纳米材料由T2向T1造影剂的突破, 信号强度较临床钆基造影剂提高2倍^[34]. 值得一提的是, 由于纳米颗粒比表面积大, 表面状态对于颗粒整体磁学性质的影响是不可忽视的, 因此纳米颗粒的磁性还受到表面修饰物质和状态的影响, 相关内容可参看本文第4节.

鉴于磁性这一重要的特点和在应用中的重要地位, 在将氧化铁纳米颗粒向临床药物转化的研究过程中, 我们在国内率先确立了氧化铁纳米颗粒药物的工业产品标准, 提出了将磁化率这一磁学参数作为该类产品的指标, 并改进了传统的磁天平测量方法. 因为磁性纳米颗粒药物是氧化铁纳米颗粒悬浮分散在水中形成的胶体, 给药方式是通过静脉注射, 随血液进入人体. 因此对于这种药物的磁化率检测就与一般的固体磁性材料检测有很大不同. 为了更准确地检测磁性纳米颗粒在胶体状态下的磁性, 我们开发了一种基于图像分析技术的胶体状态的磁性纳米颗粒磁性检测新方法^[35]. 这种方法的原理是基于牛顿第二定律:

$$m_p \frac{d\vec{v}_p}{dt} = \vec{m} \cdot \nabla \vec{B} + 3\pi\eta d_p \vec{v}_p, \quad (1)$$

其中, m_p 为纳米颗粒液滴的质量, \vec{v}_p 为纳米颗粒液滴

运动的速度, $\nabla \vec{B}$ 为外加磁场梯度, η 为油相液体的黏滞系数, d_p 为纳米颗粒液滴的直径, \vec{m} 为要求的纳米颗粒液滴的磁矩. 通过图像比对分析可知液滴的运动函数, 从而根据式(1)可计算出液滴的磁矩. 通过磁热效应实验, 发现这种方法测得的磁性纳米颗粒磁性相比于传统的固相测量方法, 具有与试验结果更高的相关性, 因此可能可以作为一种新的针对纳米颗粒药物磁化率测量的新方法. 原理示意图如图S4所示.

在磁性氧化铁纳米颗粒宏量制备的基础上, 我们制备的氧化铁磁性纳米颗粒在多家医院开展了协作定值, 并成功申报了纳米 γ - Fe_2O_3 弛豫率国家标准物质, 为目前国际上唯一的医药磁性纳米材料标准物质. 通过系统的MRI造影研究, 表明所研制的标准物质性能稳定、纳米特性明确, 可大大提高MRI造影增强效果并可降低给药剂量. 该标准物质填补了国内外空白, 对MRI造影剂研制、生产及临床应用具有重要意义.

3 医药磁性氧化铁纳米材料的生物效应

铁基磁性医药纳米材料具有诸多重要的生物效应, 尤其在外加磁场作用下, 磁作用导致的多物理场耦合效应可能带来更灵活的调控手段^[36]. 因此, 医药磁性纳米材料的生物效应一直是纳米生物医学研究的重要问题之一. 对于临床应用的医药磁性纳米材料而言, 实际中产生的生物效应来自于多方面^[37]. 首先是颗粒本身化学成分的影响, 其次是颗粒尺寸和形貌的效应, 另外还有颗粒表面修饰分子带来的生物作用. 通过对这些参数的巧妙设计, 可以实现磁性纳米颗粒多种生物效应的调控.

医药磁性纳米颗粒可以像药物一样经静脉注射进入体内, 纳米尺度的颗粒由于高通透性和滞留效应(enhanced permeability and retention effect, EPR)更容易渗透进入肿瘤组织并长期滞留^[38]. 通过表面修饰能够结合特定组织受体的靶向分子, 还可以实现体内的主动靶向. 进一步地, 对于磁性纳米颗粒来说, 先利用磁场导航纳米颗粒向特定组织富集, 可以作为分子靶向的有效补充, 构建多级靶向策略. 但是实际上, 纳米颗粒进入体内后与细胞的作用是非常复杂的, 还有待于深入开展系统性的研究. 首先是纳米颗粒如何进入细胞? 我们利用分子动力学模拟研究发现, 纳米颗粒的跨膜过程与颗粒的多种性质有

关,例如颗粒尺寸、表面电荷、亲疏水性以及表面配体分子修饰等^[39,40]。实验结果发现,通过控制表面PEG修饰的密度和取向以及插入靶向分子,可以实现肿瘤细胞对磁性纳米颗粒高度选择性地摄取,既可以极大地抑制纳米颗粒跨膜进入细胞^[41],也可以促使细胞更多地吞噬纳米颗粒,甚至磁性纳米颗粒可以穿过骨髓屏障,有效进入到骨髓中^[42]。进一步地,纳米颗粒进入细胞后,还可以活化特定的信号通路,导致细胞的命运发生意想不到的变化^[43]。因此,对于医药磁性纳米材料来说,需要设计合适的表面修饰,使其能够满足纳米颗粒生物相容性好、体内时间循环长以及能够结合靶向组织的要求,并且要具备稳定性和可重复性。我们研发了用功能化的PEG-磷脂对磁性纳米颗粒做高密度表面修饰,然后再结合主动靶向分子的策略(图S5)。这种磁性纳米颗粒探针可以有效地靶向小鼠的肿瘤部位,发挥早期检测和诊疗一体化的作用^[44-46]。进一步地,还针对血管组织,构建了主动靶向的磁性微气泡载体,利用微气泡较大的载药能力,通过外加超声和磁场对该磁性载体在体内的行为进行监控,并在特定时刻进行破泡释放药物,从而实现诊疗一体化微纳载体在体内发挥作用的实时控制^[47-49]。

近年来,氧化铁纳米颗粒仍然有新的生物效应得到发现。阎锡蕴课题组^[50,51]在实验中意外地发现了氧化铁纳米颗粒也能催化双氧水和底物发生显色反应,具有类似辣根过氧化酶的效应,相关文章于2007年发表,触发了纳米酶研究的热潮。本课题组^[52]在此基础上发现氧化铁纳米颗粒的类酶效应具有pH依赖性,在中性或碱性环境下,氧化铁纳米颗粒清除自由基,可以保护细胞;在酸性环境下,氧化铁纳米颗粒产生羟自由基,损伤细胞。该结果对于解释氧化铁纳米颗粒对细胞的不同毒性作用具有重要意义,表明氧化铁纳米颗粒对细胞是“有害”还是“有益”与所在微环境的性质密切相关。最近,我们在构建多种体内和体外的细胞氧化应激模型基础上,发现具有铁卟啉结构的普鲁士蓝纳米颗粒均能清除氧化应激产生的自由基,有效抗氧化并提高细胞活性,抑制炎症反应^[53]。这说明氧化铁纳米颗粒发挥类酶效应与其中的铁活性中心密切相关。

4 医药磁性纳米材料的组装与性质调控

纳米材料的一个突出性质就是其集体性质不仅

和单体的性质相关,而且和单体的排列方式相关。其中,单体间的耦合效应发挥着关键的作用。在不改变纳米颗粒本身性质的条件下,还可以通过控制组装结构和颗粒间相互作用来调控纳米颗粒集体的性质。因此,关于纳米材料的组装以及性质调控一直都是纳米科学技术的重要研究方向。医药磁性纳米材料包括无机功能材料内核和表面修饰分子两部分,相应地,组装也包括了分子层次上的组装和颗粒层次上的组装两个范畴。纳米材料表面的分子组装首先是为了满足生理环境下应用的需要,因为通常生理环境是一个接近中性pH、高离子强度、富含很多生物分子的环境,纳米颗粒作为一种不稳定体系,要想在生理环境中有效发挥效应,就必须对表面做一层分子修饰,使其可以稳定存在于溶液环境中。特别是对于构建体内长循环靶向生物纳米载体来说,在颗粒表面组装合适的分子对于避免免疫系统对纳米材料的清除是至关重要的^[37]。另外,通过纳米颗粒表面组装具有响应性功能的分子,还以构建具有“刺激-响应”功能的医药磁性纳米颗粒体系,例如将pH响应的高分子胶束组装在氧化铁纳米颗粒团簇表面,环境pH的变化可以导致氧化铁纳米颗粒团簇解聚,从而释放出小的氧化铁纳米颗粒,实现局部精准给药和MRI影像的监测^[54]。特别地,由于纳米颗粒具有极小的尺寸、极大的比表面积,因此表面的那些原子性质对于整个颗粒的性质有重要的影响。因此可以通过组装分子对磁性纳米颗粒表面那些原子的配位来调控纳米颗粒的磁学性质,例如调控表面原子磁矩的分布、影响颗粒磁矩和环境的相互作用以及调控颗粒间磁耦合作用等等^[29,55]。这些可调的磁学性质有助于临床上设计可响应特定病理事件,产生高特异性信号的新型检测及治疗策略。

研究表明,通过调节颗粒的多级有序自组装,可以实现不同尺度下的应用需求。因此,磁性纳米颗粒自组装结构的实现与调控已成为理解内部结构组成关系、提升相关磁性材料性能的关键点^[56]。通过范德瓦尔斯作用、静电作用、熵驱动、氢键、聚合物模板、外场控制、表面配体分子结合等组装方法,可以在多尺度上制备多种形貌的纳米颗粒组装结构。由于组装结构中颗粒间相互作用不同,纳米颗粒组装结构可以展现出多种新的集体性质和效应^[57,58]。在各种纳组装方法中,利用外加磁场控制的组装无需添加化学试剂,操作灵活方便,可在多尺度上形成多种形

貌的组装结构,尤其适合生物医药磁性纳米材料的组装.目前,通过控制“外磁场-颗粒磁矩”相互作用和颗粒间的“磁矩-磁矩”相互作用,研究者已制备出螺旋状的磁性纳米颗粒微纳组装纤维^[59],并进而通过外加磁场的时序变化,可以控制组装结构在溶液中的运动行为,有可能在体内软体微纳机器人研制方面发挥重要作用^[60].

我们在利用外磁场控制磁性纳米颗粒组装方面进行了长期系统的研究.在国际上提出了利用交变磁场控制磁性纳米颗粒组装的新策略,因为大量磁性纳米颗粒磁矩随外磁场翻转的不一致性,当出现磁矩反平行排列时,颗粒间产生吸引作用,可形成一维聚集;当磁矩平行排列时,颗粒间产生排斥作用,使颗粒离散分布.基于此原理,采用不同频率的交变磁场,既可以实现磁场控制的纳米颗粒组装,又可以实现控制制备纳米颗粒的尺寸单分散性^[24,61].除了结构形貌的变化以外,磁场控制的磁性纳米颗粒组装结构还会带来新的磁学性质变化.用磁场在水凝胶中组装磁性纳米颗粒形成空间三维平行有序排列的链状结构,发现磁性纳米颗粒组装链的集体磁学性质由各向同性转变为各向异性;同时磁热升温与组装链的取向高度相关,可以通过改变外加磁场相对于材料的取向灵活控制水凝胶中负载药物的实时释放速率^[62].二维磁性纳米颗粒自组装膜进一步证明组装可以增大纳米颗粒集体的能量吸收截面,从外加交变磁场中吸收更多的能量.在这种情况下,各向异性的磁性纳米颗粒组装结构的磁热各向异性来源于坡印廷定理,即材料在外加交变磁场的能流密度矢量方向上的投影面积越大,吸收的电磁能量就越多,从而发热也越大^[63,64].机制示意图如图S6所示.因此,磁性纳米材料的磁热性质不仅与材料本身的性质有关,而且与材料和外加交变磁场的能流密度相互作用有关;通过改变纳米颗粒组装结构对外加电磁场的能量吸收截面,也可以调控纳米材料的集体磁热效应,相关理论在微米尺度的磁性纳米颗粒组装盘和金纳米颗粒组装膜体系上都得到了进一步证实^[65,66].因此,要想充分发挥医药磁性纳米材料在临床上的应用潜力,就必须将外加磁场的作用也考虑进来,设计磁场和磁性纳米材料相匹配的协同作用体系.

在生物医学应用上,纳米颗粒组装结构也发挥着不同于单体颗粒的优势.近年来,各向异性的纳米

颗粒组装结构作为药物载体得到了越来越多的重视.例如最近报道了一种以超顺磁性氧化铁纳米颗粒为基本单元的一维柔性纳米组装型诊疗载体,装载了抗肿瘤药物长春新碱,发现相对于单个球形纳米颗粒载体,组装型载体具有更显著的抗白血病细胞效果,并且在药物缓释和体内循环时间上更具有优势^[67].除了将医药磁性纳米颗粒作为静脉注射的药物使用之外,磁性纳米材料还可以与临床常用的组织修复支架结合,例如可以在支架表面组装均匀致密的氧化铁纳米颗粒薄层作为生物活性界面.研究发现,磁性纳米颗粒组装界面促进了细胞的黏附,适宜细胞生长.因为磁性纳米颗粒组装结构的存在,磁性支架有效地利用了环境中的电磁能量,通过界面处的磁效应促进了小鼠原代骨髓细胞向成骨方向的分化;同时组装导致的颗粒间相互作用能够有效地抑制细胞对纳米颗粒的吞噬,在临床上应用更具安全性^[68-70].这种与支架结合的磁性纳米颗粒组装结构通过场的效应发挥生物作用,有可能在体内局部介导电磁效应,从而可以更有效地利用磁场等物理能量对某些疾病展开治疗.

磁性纳米材料的组装结构还可以用于构建体外细胞研究平台,多细胞球被认为可以更好地模拟体内环境,在药物筛选、生物机制研究等方面发挥着重要的作用.通过磁场控制组装,可以在超亲水的水凝胶表面构筑一维带状和二维点阵状的磁性纳米颗粒组装结构.因为细胞对氧化铁纳米颗粒微纳组装结构具有更好的黏附性,发现细胞高度选择性地黏附在了纳米材料上,随着细胞的增殖,不同结构的纳米颗粒组装体可以诱导细胞发生迁移和三维聚集,细胞的三维聚集生长最终可以导致多细胞球的形成^[71,72].相比于商业悬滴法,这种基于纳米颗粒选择性黏附的方法可以获得更好质量的多细胞球,并且制备过程简单方便,无需分离生物组织,是一种基于物理作用的、低成本的制备多细胞球方法,在未来应用上极具潜力.

5 医药磁性纳米材料及技术的发展趋势

以铁基纳米材料为代表的医药磁性纳米材料已经在生物医学方面展现了巨大的应用价值和潜力,随着医药技术的不断发展,临床对医药磁性纳米材料也提出了更高的标准和质量要求.例如,当将氧化铁纳米颗粒作为干细胞MRI示踪剂使用时,其在长

期体内示踪方面仍有许多关键科学和技术问题亟待研究。因为氧化铁纳米颗粒已经得到了FDA临床应用许可,所以在未来首先应当着重发展的是氧化铁纳米材料制备和性能的调控技术,在符合临床药物标准的前提下,获得具有更高性能的材料。另外,也要积极研发新型医药磁性纳米材料并面向临床应用,深入系统地开展新材料的安全性和有效性研究,申报无机纳米颗粒创新药物。最后,还应当积极拓展现有医药磁性纳米材料的临床适应症,开发相应的临床技术,为国民健康做出贡献。

医药磁性纳米药物的新型适应症正在成为当前纳米生物医学研究的热点。最近,Zanganeh等人^[73]报道了一种临床氧化铁磁性纳米药物——Ferumoxytol可以诱导小鼠体内巨噬细胞更多地发生M1极化,从而增强了免疫杀伤能力,在体内能有效地抑制肿瘤生长。这对于临床肿瘤病人的治疗和个体化诊断来说是非常重要的。细胞和动物实验上还发现了氧化铁纳米颗粒具有保护受损心肌细胞的作用,并且此时纳米颗粒并不进入细胞,灌注后未见纳米材料残留^[74,75]。另外,氧化铁纳米颗粒作为药物添加在间充质干细胞培养液中,还发现可以有效促进干细胞向成骨细胞方向分化^[76]。同时细胞和动物实验也都发现,掺杂有磁性纳米材料的聚乳酸等组织修复支架在磁场作用下也具有更好的骨修复效果^[77,78]。这些结果表明,氧化铁等无机纳米药物还具有很多新的生物效应等待我们去发现和利用,未来可能在临床上发挥更广泛的作用。

6 总结和展望

医药磁性纳米材料是特指有可能应用于临床医学的、具有特定生物效应和诊疗功能的磁性纳米材料。对于医药磁性纳米材料,首要的是安全性,必须符合国家关于临床药品或医疗器械的管理法规。本文从制备、磁学性质、生物效应、组装和性质调控

以及未来发展趋势等几方面论述了目前医药磁性纳米材料的研究和发展,希望能够阐明磁性纳米材料在医药领域应用的特殊性、重要性和复杂性。磁性纳米材料的特性既体现在材料的化学成分、形貌尺寸以及表面性质上,更重要的是其具有磁性。通过外加各种形式的磁场,可以利用磁性纳米材料产生多种物理场耦合的效应,有望在临床诊疗上发挥重要的作用。

目前以氧化铁纳米颗粒为代表的医药磁性纳米材料已经在临床上得到应用,并展现了良好的前景。随着生物医学研究的临床转化需求愈发强烈,氧化铁纳米颗粒获得FDA临床批准将为未来纳米生物医学提供有益的临床转化经验。医药磁性纳米材料实际上具有材料和药物两种属性,并不是任意的材料设计都可以在临床上得到应用,这就需要我们着眼于具体临床问题,从临床规范标准出发,有意识地基于材料设计开发诊疗系统,保证应用中的安全性和有效性。在未来医药磁性纳米材料研究中,首先,需要我们聚焦于已经获得临床批准的氧化铁纳米颗粒药物,进一步围绕这一体系提高磁学性能,对高性能医药磁性纳米材料的制备方法和构效机制展开深入系统的研究,研发相应的控制和表征新技术,发现新的生物效应,扩充临床适应症。其次,需要优化目前的纳米诊疗体系构建,深刻认识到纳米材料作为药物的难点和优势,真正围绕临床需求展开研究。最后,需要大力开展将具有临床应用前景的磁性纳米材料与临床上传统的生物材料相结合,赋予传统生物材料以磁性,从而可以利用先进磁学技术对生物材料进行体内操控,开发出新一代的智能体内医学器件和装备,推动生物医学工程学科的进步和发展。我们相信通过磁性纳米材料和磁学技术相结合,深刻了解磁性纳米材料介导的磁场下新的生物效应,将有可能产生新的临床诊疗策略和范式,促进我国国民健康和医疗发展水平。

参考文献

- 1 Iranmanesh M, Hulliger J. Magnetic separation: Its application in mining, waste purification, medicine, biochemistry and chemistry. *Chem Soc Rev*, 2017, 46: 5925–5934
- 2 Wang T, Zhou Y, Lei C, et al. Magnetic impedance biosensor: A review. *Biosens Bioelectron*, 2017, 90: 418–435
- 3 Angelovski G, Tóth É. Strategies for sensing neurotransmitters with responsive MRI contrast agents. *Chem Soc Rev*, 2017, 46: 324–336
- 4 Conde-Leboran I, Baldomir D, Martínez-Boubeta C, et al. A single picture explains diversity of hyperthermia response of magnetic nanoparticles. *J Phys Chem C*, 2015, 119: 15698–15706

- 5 Ulbrich K, Holá K, Šubr V, et al. Targeted drug delivery with polymers and magnetic nanoparticles: Covalent and noncovalent approaches, release control, and clinical studies. *Chem Rev*, 2016, 116: 5338–5431
- 6 Chen R, Romero G, Christiansen M G, et al. Wireless magnetothermal deep brain stimulation. *Science*, 2015, 12: 1261821–1261827
- 7 Gahramanov S, Muldoon L L, Varallyay C G, et al. Pseudoprogression of Glioblastoma after chemo- and radiation therapy: Diagnosis by using dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging with ferumoxytol versus gadoteridol and correlation with survival. *Radiology*, 2013, 266: 842–852
- 8 Fredrickson J, Serkova N J, Wyatt S K, et al. Clinical translation of ferumoxytol-based vessel size imaging (VSI): Feasibility in a phase I oncology clinical trial population. *Magnet Reson Med*, 2017, 77: 814–825
- 9 Yu E Y, Bishop M, Zheng B, et al. Magnetic particle imaging: A novel *in vivo* imaging platform for cancer detection. *Nano Lett*, 2017, 17: 1648–1654
- 10 Ye D W, Li Y, Gu N. Magnetic labeling of natural lipid encapsulations with iron-based nanoparticles. *Nano Res*, 2018, 11: 2970–2991
- 11 McCarthy J R, Weissleder R. Multifunctional magnetic nanoparticles for targeted imaging and therapy. *Adv Drug Delivery Rev*, 2008, 60: 1241–1251
- 12 Ali A, Zafar H, Zia M, et al. Synthesis, characterization, applications, and challenges of iron oxide nanoparticles. *Nanotechnol Sci Appl*, 2016, 9: 49–67
- 13 Ling D S, Lee N Y, Hyeon T W. Chemical synthesis and assembly of uniformly sized iron oxide nanoparticles for medical applications. *Acc Chem Res*, 2015, 48: 1276–1285
- 14 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: 2532–2542
- 15 Hao R, Xing R J, Xu Z C, et al. Synthesis, functionalization, and biomedical applications of multifunctional magnetic nanoparticles. *Adv Mater*, 2010, 22: 2729–2742
- 16 Gobbo O L, Sjaastad K, Radomski M W, et al. Magnetic nanoparticles in cancer theranostics. *Theranostics*, 2015, 5: 1249–1263
- 17 Wu L, Mendoza-Garcia A, Li Q, et al. Organic phase syntheses of magnetic nanoparticles and their applications. *Chem Rev*, 2016, 116: 10473–10512
- 18 Ma M, Zhang Y, Yu W, et al. Preparation and characterization of magnetite nanoparticles coated by amino silane. *Colloids Surfaces A*, 2003, 212: 219–226
- 19 Sun Y K, Duan L, Guo Z R, et al. An improved way to prepare superparamagnetic magnetite/silica core-shell nanoparticles for possible biological application. *J Mag Mag Mater*, 2005, 285: 65–70
- 20 Chen Z P, Zhang Y, Zhang S, et al. Preparation and characterization of water-soluble monodisperse magnetic iron oxide nanoparticles via surface double-exchange with DMSA. *Colloids Surfaces A*, 2008, 316: 210–216
- 21 Zhang S, Bian Z P, Gu C R, et al. Preparation of anti-human cardiac troponin I immunomagnetic nanoparticles and biological activity assays. *Colloids Surfaces B*, 2007, 55: 143–148
- 22 Chen B, Li Y, Zhang X Q, et al. An efficient synthesis of ferumoxytol induced by alternating-current magnetic field. *Mater Lett*, 2016, 170: 93–96
- 23 Hu L, Zhang R R, Chen Q W. Synthesis and assembly of nanomaterials under magnetic fields. *Nanoscale*, 2014, 6: 14064–14105
- 24 Sun J F, Sui Y X, Wang C Y, et al. The investigation of frequency response for the magnetic nanoparticulate assembly induced by time-varied magnetic field. *Nanoscale Res Lett*, 2011, 6: 453–458
- 25 Chen B, Sun J F, Fan F G, et al. Ferumoxytol of ultrahigh magnetization produced by hydrocooling and magnetically internal heating co-precipitation. *Nanoscale*, 2018, 10: 7369–7376
- 26 Zhao Z H, Zhou Z J, Bao J F, et al. Octapod iron oxide nanoparticles as high-performance T2 contrast agents for magnetic resonance imaging. *Nat Commun*, 2013, 4: 2266–2272
- 27 Xie J, Yan C Z, Zhang Y, et al. Shape evolution of “multibranch” Mn-Zn ferrite nanostructures with high performance: A transformation of nanocrystals into nanoclusters. *Chem Mater*, 2013, 25: 3702–3709
- 28 Ma M, Wu Y, Zhou J, et al. Size dependence of specific power absorption of Fe₃O₄ particles in AC magnetic field. *J Mag Mag Mater*, 2004, 268: 33–39
- 29 Lee H, Shin T H, Cheon J W, et al. Recent developments in magnetic diagnostic systems. *Chem Rev*, 2015, 115: 10690–10724
- 30 Wang X Y, Zhou X J. Magnetic resonance imaging in personalized medicine. *Sci China Life Sci*, 2017, 60: 1–4
- 31 Liu Y, Li M X, Yang F, et al. Magnetic drug delivery systems. *Sci China Mater*, 2017, 60: 471–486
- 32 Lee J H, Jang J T, Choi J S, et al. Exchange-coupled magnetic nanoparticles for efficient heat induction. *Nat Nanotechnol*, 2011, 6: 418–422
- 33 Liu X L, Yang Y, Ng C T, et al. Magnetic vortex nanorings: A new class of hyperthermia agent for highly efficient *in vivo* regression of tumors. *Adv Mater*, 2015, 27: 1939–1944

- 34 Zhang H, Li L, Liu X L, et al. Ultrasmall ferrite nanoparticles synthesized via dynamic simultaneous thermal decomposition for high-performance and multifunctional T1 magnetic resonance imaging contrast agent. *ACS Nano*, 2017, 11: 3614–3631
- 35 Liu H Y, Sun J F, Wang H Y, et al. Quantitative evaluation of the total magnetic moments of colloidal magnetic nanoparticles: A kinetics-based method. *ChemPhysChem*, 2015, 16: 1598–1602
- 36 Arruebo M, Fernández-Pacheco R, Ibarra M R, et al. Magnetic nanoparticles for drug delivery. *Nano Today*, 2007, 2: 22–32
- 37 Lee N Y, Yoo D W, Ling D S, et al. Iron oxide based nanoparticles for multimodal imaging and magnetoresponsive therapy. *Chem Rev*, 2015, 115: 10637–10689
- 38 Kinoshita R, Ishima Y, Vtg C, et al. Improved anticancer effects of albumin-bound paclitaxel nanoparticle via augmentation of EPR effect and albumin-protein interactions using S-nitrosated human serum albumin dimer. *Biomaterials*, 2017, 140: 162–169
- 39 Li Y, Gu N. Thermodynamics of charged nanoparticle adsorption on charge-neutral membranes: A simulation study. *J Phys Chem B*, 2010, 114: 2749–2754
- 40 Lin X B, Gu N. Surface properties of encapsulating hydrophobic nanoparticles regulates the main phase transition temperature of lipid bilayers: A simulation study. *Nano Res*, 2014, 7: 1195–1204
- 41 Liu D F, Wu W, Ling J J, et al. Effective PEGylation of iron oxide nanoparticles for high performance *in vivo* cancer imaging. *Adv Funct Mater*, 2011, 21: 1498–1504
- 42 Yang C P, Xiong F, Wang J, et al. Anti-ABCG2 monoclonal antibody in combination with paclitaxel nanoparticles against cancer stem-like cell activity in multiple myeloma. *Nanomedicine*, 2013, 9: 45–60
- 43 Wang Q W, Chen B, Ma F, et al. Magnetic iron oxide nanoparticles accelerate osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells via modulation of long noncoding RNA INZEB2. *Nano Res*, 2017, 10: 626–642
- 44 Xie J, Zhang Y, Yan C Y, et al. High-performance PEGylated Mn-Zn ferrite nanocrystals as a passive-targeted agent for magnetically induced cancer theranostics. *Biomaterials*, 2014, 35: 9126–9136
- 45 Xie J, Yan C Y, Yan Y, et al. Multi-modal Mn-Zn ferrite nanocrystals for magnetically-induced cancer targeted hyperthermia: A comparison of passive and active targeting effects. *Nanoscale*, 2016, 8: 16902–16915
- 46 Jia Z Y, Song L N, Zang F C, et al. Active-target T1-weighted MR imaging of tiny hepatic tumor via RGD Modified ultra-small Fe₃O₄ nanoprobe. *Theranostics*, 2016, 6: 1780–1791
- 47 Yang F, Chen P, He W, et al. Bubble microreactors triggered by an alternating magnetic field as diagnostic and therapeutic delivery devices. *Small*, 2010, 6: 1300–1305
- 48 Duan L, Yang F, He W, et al. A Multi-gradient targeting drug delivery system based on RGD-I-TRAIL-labeled magnetic microbubbles for cancer theranostics. *Adv Funct Mater*, 2016, 26: 8313–8324
- 49 Liu Y, Yang F, Yuan C X, et al. Magnetic Nanoliposomes as *in situ* microbubble bombers for multimodality image-guided cancer theranostics. *ACS Nano*, 2017, 11: 1509–1519
- 50 Gao L Z, Zhuang J, Nie L, et al. Intrinsic peroxidase-like activity of ferromagnetic nanoparticles. *Nat Nanotechnol*, 2007, 2: 577–583
- 51 Wei H, Wang E K. Nanomaterials with enzyme-like characteristics (nanozymes): Next-generation artificial enzymes. *Chem Soc Rev*, 2013, 42: 6060–6093
- 52 Chen Z W, Yin J J, Zhou Y T, et al. Dual enzyme-like activities of iron oxide nanoparticles and their implication for diminishing cytotoxicity. *ACS Nano*, 2012, 6: 4001–4012
- 53 Zhang W, Hu S L, Yin J J, et al. Prussian blue nanoparticles as multienzyme mimetics and reactive oxygen species scavengers. *J Am Chem Soc*, 2016, 138: 5860–5865
- 54 Ling D S, Park W, Park S J, et al. Multifunctional tumor pH-sensitive self-assembled nanoparticles for bimodal imaging and treatment of resistant heterogeneous tumors. *J Am Chem Soc*, 2014, 136: 5647–5655
- 55 Zhou Z J, Zhao Z H, Zhang H, et al. Interplay between longitudinal and transverse contrasts in Fe₃O₄ nanoplates with (111) exposed surfaces. *ACS Nano*, 2014, 8: 7976–7985
- 56 Zhang H, Liu X L, Zhang Y F, et al. Magnetic nanoparticles based cancer therapy: Current status and applications. *Sci China Life Sci*, 2018, 61: 400–414
- 57 Zeng C J, Chen Y X, Kirschbaum K, et al. Emergence of hierarchical structural complexities in nanoparticles and their assembly. *Science*, 2016, 354: 1580–1584
- 58 Niederberger M. Multiscale nanoparticle assembly: From particulate precise manufacturing to colloidal processing. *Adv Funct Mater*, 2017, 27: 1703647
- 59 Singh G, Chan H, Udayabhaskararao T, et al. Magnetic field-induced self-assembly of iron oxide nanocubes. *Faraday Discuss*, 2015, 181: 403–421
- 60 Bharti B, Fameau A L, Rubinstein M, et al. Nanocapillarity-mediated magnetic assembly of nanoparticles into ultraflexible filaments and

- reconfigurable networks. *Nat Mater*, 2015, 14: 1104–1109
- 61 Sun J F, Zhang Y, Chen Z P, et al. Fibrous aggregation of magnetite nanoparticles induced by a time-varied magnetic field. *Angew Chem Int Ed*, 2007, 46: 4767–4770
- 62 Hu K, Sun J F, Guo Z B, et al. A novel magnetic hydrogel with aligned magnetic colloidal assemblies showing controllable enhancement of magnetothermal effect in the presence of alternating magnetic field. *Adv Mater*, 2015, 27: 2507–2514
- 63 Sun J F, Fan F G, Wang P, et al. Orientation-dependent thermogenesis of assembled magnetic nanoparticles in the presence of an alternating magnetic field. *ChemPhysChem*, 2016, 17: 3377–3384
- 64 Fan F G, Liu J, Sun J F, et al. Magnetic energy-based understanding the mechanism of magnetothermal anisotropy for macroscopically continuous film of assembled Fe_3O_4 nanoparticles. *AIP Adv*, 2017, 7: 85109–85119
- 65 Wang P, Sun J F, Lou Z C, et al. Assembly-induced thermogenesis of gold nanoparticles in the presence of alternating magnetic field for controllable drug release of hydrogel. *Adv Mater*, 2016, 28: 10801–10808
- 66 Fan F G, Sun J F, Chen B, et al. Rotating magnetic field-controlled fabrication of magnetic hydrogel with spatially disk-like microstructures. *Sci China Mater*, 2018, 61: 1112–1122
- 67 Xiong F, Tian J L, Hu K, et al. Superparamagnetic anisotropic nano-assemblies with longer blood circulation *in vivo*: A highly efficient drug delivery carrier for leukemia therapy. *Nanoscale*, 2016, 8: 17085–17089
- 68 Sun J F, Liu X, Huang J Q, et al. Magnetic assembly-mediated enhancement of differentiation of mouse bone marrow cells cultured on magnetic colloidal assemblies. *Sci Rep*, 2014, 4: 5125–5133
- 69 Liu X, Zhang J, Tang S J, et al. Growth enhancing effect of LBL-assembled magnetic nanoparticles on primary bone marrow cells. *Sci China Mater*, 2016, 59: 901–910
- 70 Yang Y, Wang Q W, Song L N, et al. Uptake of magnetic nanoparticles for adipose-derived stem cells with multiple passage numbers. *Sci China Mater*, 2017, 60: 892–902
- 71 Guo Z B, Hu K, Sun J F, et al. Fabrication of hydrogel with cell adhesive micropatterns for mimicking the oriented tumor-associated extracellular matrix. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2014, 6: 10963–10968
- 72 Hu K, Zhou N Z, Li Y, et al. Sliced magnetic polyacrylamide hydrogel with cell-adhesive microarray interface: A novel multicellular spheroid culturing platform. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8: 15113–15119
- 73 Zanganeh S, Hutter G, Spitzer R, et al. Iron oxide nanoparticles inhibit tumour growth by inducing pro-inflammatory macrophage polarization in tumour tissues. *Nat Nanotechnol*, 2016, 11: 986–994
- 74 Xiong F, Wang H, Feng Y D, et al. Cardioprotective activity of iron oxide nanoparticles. *Sci Rep*, 2015, 5: 8579–8586
- 75 Pei Y H, Zhang H D, Chen B, et al. Altered long noncoding RNA profiles in rat ischemia-reperfusion injury after IONPs administration. *Int J Clin Exp Med*, 2017, 10: 12112–12122
- 76 Wang Q W, Chen B, Cao M, et al. Response of MAPK pathway to iron oxide nanoparticles *in vitro* treatment promotes osteogenic differentiation of hBMSCs. *Biomaterials*, 2016, 86: 11–20
- 77 Meng J, Zhang Y, Qi X J, et al. Paramagnetic nanofibrous composite films enhance the osteogenic responses of pre-osteoblast cells. *Nanoscale*, 2010, 2: 2565–2569
- 78 Xu H Y, Gu N. Magnetic responsive scaffolds and magnetic fields in bone repair and regeneration. *Front Mater Sci*, 2014, 8: 20–31

补充材料

- 图 S1 医药磁性氧化铁纳米材料综述总概图
- 图 S2 本研究组制备得到的不同粒径的氧化铁纳米颗粒透射电子显微镜照片
- 图 S3 三种共沉淀方法制备得到瑞存产品比较
- 图 S4 一种基于磁驱动纳米颗粒液滴运动图像分析的磁性测量方法原理示意图
- 图 S5 利用功能化 PEG-磷脂修饰磁性纳米颗粒示意图
- 图 S6 组装导致磁性纳米颗粒磁热效应增强的原理示意图

本文以上补充材料见网络版 csb.scichina.com。补充材料为作者提供的原始数据，作者对其学术质量和内容负责。

Summary for “医药磁性氧化铁纳米材料的研究和发展”

Research and development of medical magnetic nanomaterials

Jianfei Sun, Yu Zhang, Fang Yang, Ming Ma, Fei Xiong & Ning Gu*

Jiangsu Key Laboratory for Biomaterials and Devices, State Key Laboratory of Bioelectronics, School of Biological Sciences and Medical Engineering, Southeast University, Nanjing 210096, China

* Corresponding author, E-mail: guning@seu.edu.cn

Medical magnetic nanomaterials refer to magnetic nanomaterials owning specific biological effects and therapeutic functions which are promising in clinical medicine. A good case in this point is the iron-based magnetic nanomaterials. As the only inorganic nanomaterials approved by FDA for clinical use, iron oxide nanoparticles play a vital role in fundamental research and clinical application of nanomedicine. This feature article mainly focused on the state-of-art of iron oxide nanoparticles on the basis of our own works. The following sections were included in this feature article: Preparation and magnetic property, biological effects, assembly and future development, which was intended to clarify the particularity, importance and complexity of magnetic nanomaterials applied in clinical medicine.

Although thermal decomposition method can get iron oxide nanocrystals with better morphology, coprecipitation method is more suitable for the use in clinic. This issue will be emphasized. Superparamagnetism is a prominent advantage of magnetic nanomaterials for medical applications, which is closely related to their size and morphology. The biological effects of iron oxide nanoparticles are versatile and can be regulated by chemical composition, morphology and surface modification. In recent years, some new biological effects of iron oxide nanoparticles still have been found, such as the enzymatic effect. Another outstanding property of magnetic nanomaterials is that the collective property can be regulated by control of assembled structures and interactions between the nanoparticles without changing the property of monomers. Here, the magnetic field-controlled assembly of magnetic nanoparticles and the property regulation will be discussed in detail.

In the future, we should firstly further investigate the synthesis of medical magnetic nanomaterials of high performance and expand the clinical applicability. Certainly, the new clinical nanodrugs should be developed. Then, the biological effects of magnetic nanomaterials in the presence of magnetic field should be explored deeply, from which we may discover some new paradigms for the clinic. Finally, the novel characterization techniques and strategies for diagnosis and treatment should be developed. We believe the magnetic nanomaterials will make the society more glorious.

medical magnetic nanomaterials, biological effects, magnetic field, theranostics

doi: 10.1360/N972018-00750