

超顺磁氧化铁纳米粒在药物传递系统中的研究进展

柯兴发^{1,2}, 邓莉², 陈建明^{2*}

¹福建中医药大学药学院, 福州 350108; ²第二军医大学药学院, 上海 200433

摘要 超顺磁氧化铁纳米粒作为一种新型纳米材料, 不仅可用于临床磁共振成像对比剂, 还可用于药物传递载体, 近些年对它的研究和应用越来越受到人们的关注。本文从超顺磁氧化铁纳米粒的合成、表面修饰及其在药物传递中的应用进展情况做一综述。

关键词 超顺磁氧化铁纳米粒; 磁共振成像; 对比剂; 药物传递

中图分类号 R943;R914.2 **文献标志码** A **文章编号** 1673-7806(2011)03-257-05

近年来, 随着纳米技术与材料科学的快速发展, 一种新型纳米材料——磁氧化铁纳米粒 (Magnetic iron oxide nanoparticles, MNPs) 已在生物医药领域得到广泛研究和应用。由于大多 MNPs 具有磁响应性和超顺磁性等磁特性, 在进入体内后能够增加周围质子的弛豫时间, 从而产生磁共振成像信号, 所以它常以超顺磁氧化铁纳米粒 (Superparamagnetic iron oxide nanoparticles, SPIONs) 的形式作为磁共振成像对比剂应用于临床诊断, 其研究也已具有 30 多年的历史^[1]。SPIONs 主要由氧化铁磁性核 (通常是 Fe₃O₄ 或 γ-Fe₂O₃) 及表面包被的生物相容性聚合物两部分组成^[2]。按照 SPIONs 的流体粒径尺寸可将其分为粒径大于 40 nm 的超顺磁氧化铁 (Superparamagnetic iron oxide, SPIO) 和粒径小于 40 nm 的超微超顺磁氧化铁 (Ultrasmall superparamagnetic iron oxide, USPIO) 两种^[3]。目前, 国外已上市的 SPIO 级磁共振对比剂有 Lumiren[®]、Gastromark[®]、Endorem[®]、Feridex IV[®] 等, 最受关注的 USPIO 级对比剂 Combidex[®] 也已进入 III 期临床实验。

除作为诊断试剂外, 借助 SPIONs 的磁性, 利用外加磁场可以将载药 SPIONs 系统靶向到达病灶部位, 也可以实时追踪粒子的生物分布^[4]。同时, 通过 SPIONs 表面的功能化修饰, 将聚合物、小分子类、蛋白质类、核酸类等偶联到表面, 从而起到药物靶向传递和治疗的目的。目前, 国内外虽无含 SPIONs 的诊断治疗药物上市, 但通过对此类载药系统的进一步研究与开发, 不久实现集诊断与治疗一体化的新型药物也将成为可能^[5]。本文将从超顺磁氧化铁纳米粒的合成、表面修饰及其在药物传递中的应用进展情况做一综述, 以为其将来的进一步研究提供思路及参考。

1 SPIONs 的合成

SPIONs 具有很好的生物相容性并且易合成, 是目前研究最为广泛的磁纳米粒。对于该磁纳米粒的合成研究, 已形

成了诸多方法, 本文主要从以下几个方面进行介绍:

1.1 共沉淀法

目前, 共沉淀法是合成 SPIONs 最为重要和常用的方法, 几乎所有已上市或处于临床研究阶段的氧化铁对比剂都由此种方法合成^[6]。其基本原理是在封闭无氧条件下, 加入表被材料, 按照 Fe²⁺ 与 Fe³⁺ 的摩尔比 1:2 在碱性溶液中进行反应, 通过恒温剧烈搅拌, 从而得到黑色的纳米粒子胶体溶液。其基本化学反应为:



通常, 作为共沉淀用的表被材料可以在合成纳米粒的反应过程中或反应后加入, 常用的表被材料有生物聚合物和合成聚合物两类: 生物聚合物有葡聚糖、壳聚糖、藻酸盐、阿拉伯半乳聚糖、蛋白质类等; 合成聚合物有聚乙二醇 (PEG)、聚乙烯醇 (PVA)、聚丙烯酸 (PAA)、聚异丁烯酸 (PMAA)、聚维酮 (PVP) 等。已上市对比剂 Resovist[®] 和 Feridex IV[®] 的外表面包被的均是葡聚糖。Shen 等^[9] 利用此方法在反应过程中加入葡聚糖, 通过优化工艺制得了粒径在 20 nm 的磁氧化铁纳米粒, 且具有较好的超顺磁性。由于共沉淀反应受 pH、铁盐浓度、Fe²⁺/Fe³⁺ 比率、反应温度、溶液离子强度等诸多因素的影响, 所以对制得的磁纳米粒子的形态、粒径及分散度影响也较显著。Jarrett 等^[7] 用共沉淀法以葡聚糖为材料制备了可进行磁共振 (MR) 成像的氧化铁纳米粒, 并对其粒径进行控制, 通过优化 pH、葡聚糖量、铁盐比例和反应时间等, 制得的粒子粒径控制在 30 nm 左右, MR 特性较好 (纵向弛豫系数 R₁=14.46 mM⁻¹s⁻¹、横向弛豫系数 R₂=72.55 mM⁻¹s⁻¹), 结晶产量可达 50%。尽管此方法涉及到诸多反应参数, 但它操作简单, 仍然是大批量合成 SPIONs 的常用方法。

1.2 微乳化法

由于共沉淀法的反应温度受水沸点的影响, 所以要在一定条件下控制 SPIONs 的合成粒径和分散度也受到了限制。研究者在此基础上进行改进, 建立了一种粒径等更加可控的微乳化法^[8]。在这种方法中, 铁的反应中间体能够在 W/O 乳剂的水相中以氧化铁粒子的形式沉淀, 而反应中间体在油相

作者简介 柯兴发, 男, 硕士生 E-mail: kexingfa@126.com
*通讯作者 陈建明, 男, 教授, 研究方向: 药物新剂型与新技术
Tel: 021-81871291 E-mail: yjcjm@163.com
收稿日期 2011-01-19 修回日期 2011-02-22

中不反应,所以氧化铁粒子不会在油相中沉淀析出,通过控制乳剂中水滴的粒径,从而达到控制 SPIONs 粒径和分散度的目的^[9]。Vidal 等^[10]以有机碱油胺为材料,通过二价和三价铁盐的沉淀反应,使生成的粒子进入 W/O 型微乳中,从而使油胺包裹在磁纳米粒子的表面,制得的粒子粒径在 9.6 nm 左右,且分散度较小、具有较高的饱和磁化强度。然而,微乳化法的缺点是要去除在反应中起乳化作用的表面活性剂较为困难;与共沉淀法相比,磁纳米粒的产量也较低,所以应用于大批量合成会受到限制。

1.3 热液合成法

热液合成法是另一种合成高结晶度 SPIONs 的方法。Wang 等^[11]在 160℃ 和 180℃ 的高温溶液中分别合成了粒径在 9.1 nm 和 11.5 nm 左右的 Fe_3O_4 和 CoFe_2O_4 粒子,通过浸渍涂层技术可将这些粒子溶液滴加到不同表被材料中获得功能化的磁纳米粒。此合成过程需要在高温和高压的密闭容器内进行的,这种条件能够大大改善纳米晶体的性质和增强其磁性;然而,与微乳化法相比,它在控制最终纳米晶体产物形状和粒径上的效果较差,而且所得产物分散度通常也较大。

1.4 热分解法

近 10 年,热分解法作为一种在高沸点非极性溶剂中合成胶体纳米粒的方法已取得了明显的进展^[12]。这个过程是在表面活性剂存在的条件下,有机金属通过高温分解而完成的。由于空气敏感性中间体的存在,所以此过程需要在真空条件下进行。Rockenberger 等^[13]以辛胺为表面活性剂,将金属原液迅速注入 300℃ 的非极性溶剂中,接着于 225℃ 回流,成功制得了粒径均一的 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 纳米粒子,粒径可达 6.7 nm,分散度低于 10%。该方法的优点是合成时的高温及存在于非极性溶剂中的表面活性剂能够产生结晶度和分散度可控的高质量纳米粒,且此方法可以用来合成大批量的产物;同时,它也是目前唯一一种可运用两种或以上材料制备高质量无机混合纳米晶体粒子的方法,此方法也正在进一步研究和完善之中。

1.5 其他

除了上述常用的物理化学合成方法外,运用生物技术合成 SPIONs 的方法也已研究了多年。如 Coker 等^[14]用可还原 Fe^{3+} 的硫还原泥土杆菌,研究制备了 SPIONs。Prozorov 等^[15]也研究模拟纳米粒子在桥性细菌中的形成条件,用重组 Mms6 蛋白合成了这种 SPIONs。然而,这些生物合成方法难以达到控制粒子的形状和大小的目的,不适宜大批量合成。

2 SPIONs 的表面修饰

由于 SPIONs 具有超顺磁性,纳米粒子的高表面能极易导致其发生聚集,所以对 SPIONs 进行表面修饰能够起到稳定化的作用。此外,为提高 SPIONs 的体内稳定性,避免被网状内皮系统的吸收,延长其体内的半衰期并依据需要对其表面进行功能化修饰,将是 SPIONs 进行诊断和载药研究的重点内容。

2.1 聚合物修饰

对 SPIONs 的表面进行包被聚合物处理后,能够很好地抑制纳米粒子的聚集及避免抗体和补体的调理作用。此外,聚合物的部分性质如化学结构、化合物构象、分子量大小及

其长度等也都可能对 SPIONs 的总体性质产生影响。目前,有许多天然或合成的聚合物材料用于包被磁氧化铁纳米粒,其中最常用的为葡聚糖^[16]。Weissleder 等已经研究制备了多种葡聚糖包被磁纳米粒的制剂,如单晶氧化铁纳米粒(MION)^[16]和交联氧化铁纳米粒(CLIO)^[17],并且这些制剂已用于 MR 成像的多项研究评价。Mahmoudi 等^[18]以聚乙烯醇(PVA)为材料制备了 SPIONs,通过优化实验设计,制得的纳米粒子粒径、纯度、形状和磁响应性都较好。聚乙二醇(PEG)也是另一种常用的聚合物表被材料,通过它与 SPIONs 的连接,可以降低纳米粒子被巨噬细胞的吞噬^[19]和延长其体内血液循环时间^[20]等。Sun 等^[21]用 PEG 包被氧化铁粒子,在其表面连接氯毒素制备了一种具有脑肿瘤靶向性的 SPIONs 探针。通过透射电镜(TEM)观察发现它能够较好的靶向内化进入神经胶质瘤 9 L 细胞,组织学表明这种 SPIONs 探针没有明显的毒性作用;与非靶向 SPIONs 探针相比,MR 成像信号增加了 24 倍。

在纳米粒子合成过程中,对其表面聚合物或共聚物进行一步反应直接修饰来包被纳米粒的方法,近年来也越来越受到研究者的关注^[22],这个过程通常被称为一步合成法。与分步表面修饰合成法相比,它具有降低聚结和简化处理过程的优点^[23]。此外,在纳米粒表面引入如氨基、醛基或羧基等末端基团能够进一步促进它与功能性配体的连接。Toma 等^[24]用高碘蛋白氧化 SPIONs 表面的葡聚糖产生醛基,利用单克隆抗体 A7 的氨基与其相连形成席夫共价键,将抗体连接到 SPIONs 上。体内研究表明,与普通非靶向 IgG-SPIONs 相比,A7-SPIONs 在肿瘤部位的积聚量明显升高。

2.2 脂质体、聚合物囊泡和胶束等修饰

作为药物载体的脂质体,它的粒径范围可从几十纳米到几微米不等,常用来包封小分子化合物、蛋白质类、核酸类、MR 对比剂等^[25]。脂质体用来包封修饰 SPIONs,主要是由于脂质体的体内过程研究较为成熟,如 PEG 化可延长血液循环时间、连接抗体增加脂质体靶向性等;同时,它可以包封大量的磁纳米粒并集中传递到靶向部位,避免稀释,从而提高磁共振成像(MRI)信号强度。此外,向载 SPIONs 的脂质体中再加入治疗性药物,又可以增加其治疗疾病的功能。

Yang 等^[26]用复乳法制备了一种包封 MR 成像对比剂 SPIONs 和抗肿瘤药多柔比星的多功能聚合物囊泡(Polymer vesicles)。囊泡外表面的长链 PEG 末端连有叶酸基团,它能够提高肿瘤靶向能力;而囊泡内表面的短链 PEG 末端连有丙烯酸酯基团,它能够通过自由基聚合交联来提高其体内稳定性。体外细胞吸收实验表明,偶联叶酸的聚合物囊泡与无叶酸囊泡相比,具有较高的细胞毒性;通过内在 PEG 的聚合交联,载 SPIONs/多柔比星的聚合物囊泡与已上市 T_2 对比剂 Feridex IV[®]相比,具有更高的 r_2 弛豫值,这主要是由于该聚合物囊泡对 SPIONs 具有较高的载量,且对其产生了成簇效应的影响。以两性嵌段共聚物为材料制备的多功能胶束用来包封 SPIONs 近年来也有报道。Nasongkla^[27]等成功的将多柔比星和 SPIONs 载入了胶束的内芯,胶束表面连接的环形精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸短肽(cRGD)能够引起载药胶束靶向传递到 $\alpha(v)\beta(3)$ 结合素过表达的肿瘤细胞上,体外研究表明这种多功能的聚合物胶束具有超敏 MR 成像能力,对靶向肿瘤细胞毒

性也较强。

2.3 无机物修饰

除了上述有机物修饰外,使用生物相容性的二氧化硅或金等无机材料修饰磁氧化铁核形成一种核-壳结构的 SPIONs 近年来也受到研究者的关注。这些惰性材料不仅能防止磁氧化铁核的化学降解,还可以阻止潜在的毒性化合物的释放。基于二氧化硅合成容易和物化性质稳定的特性,Huang^[28]等以其为表被材料运用传统的微乳化法制备了载抗癫痫药乙琥胺的 SPIONs,通过对给药剂量、服用顺应性等改进,制得的载药 SPIONs 比传统的给药方法更有效便捷。Lim 等^[29]以乙酰丙酮铁、油酸、油胺、含水联氨、三辛胺、乙酸金等为原料,合成了外表面包被金的磁氧化铁纳米粒,并成功对其表面修饰蛋白后进行了靶向和成像性的研究。Gao 等^[30]制备了一种以 FePt 为核、Fe₂O₃ 为壳的磁纳米粒,体外肿瘤细胞抑制实验表明,以 Pt 浓度计,其 IC₅₀ 很低,仅 (238±9) ng·mL⁻¹;与已上市 MRI 对比剂 MION 和 Sinerem 相比,这种磁纳米粒的 MR 成像对比信号更强,它将很可能成为一种潜在的 MR 对比剂和抗肿瘤药物。

3 SPIONs 在药物传递中的应用

SPIONs 已经在传递化疗类药物、蛋白质类药物、基因类药物等方面得到了广泛应用。其主要原理是将药物连接到 SPIONs 的表面、载入内部或与 SPIONs 一起包封进入脂质体的囊泡中,从而形成一个完整的药物传递系统;该系统兼具磁性、MR 成像性和治疗性。这种具 SPIONs 的药物传递系统不仅具备了 SPIONs 的 MR 成像性,可以用来监测药物的传递;还能够借助外加磁场作用到达靶向部位,从而使药物定点释放,以达到提高靶部位的药物浓度和减少药物毒副作用的目的。

3.1 化疗类药物的传递

SPIONs 适用于作为多种化疗类药物的传递载体,如传统药物多柔比星、甲氨蝶呤和依托泊苷等。Guo 等^[31]运用改进的热液合成法制备一种中空的 SPIONs,通过将多柔比星载入其内部,可以得到高载药量的 SPIONs;体外释药研究表明,SPIONs 的释药速度适合药物传递应用,并且载入的大部分多柔比星能够在 12 h 内释放完毕。Yang 等^[32]以聚乙-2-氰基丙烯酸酯(PECA)为包被材料制得了一种磁纳米粒,并载入了顺铂和吉西他滨这两种抗肿瘤药物内。由于两者的亲水性不同,表现出疏水性药物顺铂的载药量明显大于亲水性药物吉西他滨。在外加磁场作用下,体外释药和磁流动性实验表明,PECA 载药磁纳米粒能够成为一种高磁性的药物载体,并具有持续的药物释放性能和足够的磁响应性。Kohler 等^[33]通过 PEG 自组装单分子膜将甲氨蝶呤(MTX)固定在磁纳米粒的表面,得到 PEG 化的甲氨蝶呤磁纳米粒(NP-PEG-MTX)。体外细胞吸收实验表明,这种 NP-PEG-MTX 在 9L 神经胶质瘤细胞中的吸收量明显比对照纳米粒组大;同时,将这种神经胶质瘤细胞与不同浓度的 NP-PEG-MTX 共同培养,MR 成像表明其对比信号明显增强,且细胞毒性也较游离甲氨蝶呤溶液组大;透射电镜(TEM)结果证实 NP-PEG-MTX 能够内化进入胶质瘤细胞,并且电子衍射研究也表明其内化后仍能保持它的单晶结构持续高达 144 h,这个延长的细胞滞留时间为临床肿瘤的成像诊断提供了一个很好的工作基础。

3.2 蛋白质类药物的传递

单独的 SPIONs 作为 MRI 探针在细胞跟踪、基因表达、癌症诊断的研究已较为深入,由于靶向性较差的原因,要想 SPIONs 在体内进一步研究应用于 MRI 诊断也将受到限制。为此,以 SPIONs 为载体系统,基于其表面聚合物的性质,可将特异性的蛋白质和多肽类靶向药物连接于其上,从而达到靶向传递的作用。Hub 等^[34]将磁纳米粒与癌症靶向抗体曲妥珠单抗(赫赛汀)相连接,体内 MR 成像表明荷载抗体的 SPIONs 能够选择性地到达小鼠人移植瘤部位;进一步将磁纳米粒与用荧光染料标记的抗体连接,实验表明,与体内 MRI 一样,体外和体内的癌症光学检测也能够实现,可见它将适用于一种多功能的诊断检测系统。Ito 等^[35]将赫赛汀与载磁纳米粒的脂质体连接,制得的免疫脂质体进行体外细胞实验,结果表明其对乳腺癌细胞 SKBr3 有明显的抗增殖效果,且在 4 h 后有高达 60% 的磁纳米粒进入 SKBr3 细胞,明显比普通的载磁纳米粒脂质体大。氯霉素是一种由 36 个氨基酸组成的多肽,它能够明显的降低神经胶质瘤细胞转移和入侵胎脑^[36],且能够特异性的连接到神经胶质瘤或神经外胚瘤的表面^[37];所以,基于氯霉素这种性质,研究者采用不同的方法将氯霉素连接到了 SPIONs 的表面,并成功实现了 SPIONs 对神经胶质瘤细胞的靶向性,MR 成像对比信号均明显增强^[21,38-39]。

3.3 基因类药物的传递

基因药物又称核酸药物,泛指化学本质为核酸、具有基因活性的各类产品。然而,由于基因药物在体内半衰期较短、缺乏特异性、跨膜扩散难等缺点,导致基因药物的体内传递和转染效率受到了限制。为解决这些方面存在的问题,Mah 等^[40]首次将磁纳米粒作为基因载体,将病毒基因连接于其上,体内外研究表明,在外加磁场作用下,含有基因的磁纳米粒能够特异性地到达靶部位,且基因的细胞转染效率明显提升。Scherer 等^[41]将这种以磁纳米粒为载体进行磁介导的基因转染称为“磁转染”。Pan 等^[42]用聚乙二醇二胺树状大分子修饰磁纳米粒,并与反义生存素寡核苷酸(asODN)混合,形成 asODN 磁纳米粒复合物,将其与人常见肿瘤细胞孵育,结果发现其在 15 min 内可进入细胞,且能够明显引起生存素基因和蛋白质表达下降,表现出了较高的细胞转染和抑制能力。近年来,也有用磁纳米粒作为 siRNA 的传递载体进行基因治疗的报道。Medarova 等^[43]利用对增强型绿色荧光蛋白(EGFP)基因靶向的 siRNA 的巯基将其连接到 SPIONs 的表面,体外研究表明,它能够被胰岛细胞吸收,且对胰岛细胞的基因表达具有较好的沉默效率,并成功的运用于 MRI 和近红外光学图像,对吸收过程实现了检测。

4 展望

磁靶向给药系统已具有多年的研究历史,与传统制剂相比,它具有提高药物靶向性、增强药物疗效及降低毒副作用的特点;然而,由于磁性粒子的体内易聚集及磁场作用强度和时间的不可控性,目前仍处于研究阶段。

由于 SPIONs 具有较好的超顺磁性,通常将 SPIONs 作为 MR 成像对比剂应用于临床诊断。然而,与普通磁性材料相比,SPIONs 具有较好的生物相容性及可降解性,近年来,将 SPI-

ONs 作为药物传递载体的研究也越来越受到人们的关注。由于 SPIONs 的传统合成方法存在诸多局限性,因此对合成方法进行改进或创新,以便制得粒径、形态、稳定性及磁响应性等更好的 SPIONs 成为目前合成研究的重点;同时在此基础上对 SPIONs 表面进行聚合物等的适当修饰和 functionalized,以增强 SPIONs 载药靶向性、生物兼容性和降低其毒副作用等,也成为了目前载药研究的难点。相信,随着纳米技术、材料科学、分子细胞生物学和小动物成像技术等的发展与融合,SPIONs 在生物医药领域的研究和应用也将展现出更大的潜能。

参考文献

- [1] Ohgushi M, Nagayama K, Wada A. Dextran-magnetite: a new relaxation reagent and its application to T2 measurements in gel systems[J]. *J Mag Res*, 1978, 29(3): 599 - 601.
- [2] Hans ML, Lowman AM. Biodegradable nanoparticles for drug delivery and targeting [J]. *Curr Opin Solid State Mater Sci*, 2002, 6(4): 319 - 27.
- [3] 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 - 93.
- [4] Alexiou C, Arnold W, Klein RJ, et al. Locoregional cancer treatment with magnetic drug targeting [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(23): 6641-8.
- [5] Chomoucka J, Drbohlavova J, Huska D, et al. Magnetic nanoparticles and targeted drug delivering[J]. *Pharmacol Res*, 2010, 62(2): 144-9.
- [6] Shen T, Weissleder R, Papisov M, et al. Monocrystalline iron oxide nanocompounds (MION): physicochemical properties[J]. *Magn Reson Med*, 1993, 29(5): 599-604.
- [7] Jarrett BR, Frendo M, Vogan J, et al. Size-controlled synthesis of dextran sulfate coated iron oxide nanoparticles for magnetic resonance imaging [J]. *Nanotechnology*, 2007, 18(3): 35603.
- [8] Munshi N, De TK, Maitra A. Size modulation of polymeric nanoparticles under controlled dynamics of microemulsion droplets[J]. *J Colloid Interface Sci*, 1997, 190(2): 387 - 91.
- [9] Müller BW, Müller RH. Particle-size distributions and particle-size alterations in microemulsions [J]. *J Pharm Sci*, 1984, 73(7): 919 - 22.
- [10] Vidal-Vidala J, Rivas J, López-Quintelaa MA. Synthesis of monodisperse maghemite nanoparticles by the microemulsion method [J]. *Colloid Surface Physicochem Eng Aspect*, 2006, 288(1-3): 44-51.
- [11] Wang X, Zhuang J, Peng Q, et al. A general strategy for nanocrystal synthesis [J]. *Nature*, 2005, 437 (7055): 121-4.
- [12] Park J, An KJ, Hwang YS, et al. Ultra-large-scale syntheses of monodisperse nanocrystals [J]. *Nat Mater*, 2004, 3(12): 891-5.
- [13] Rockenberger J, Scher EC, Alivisatos AP. A new nonhydrolytic single-precursor approach to surfactant-capped nanocrystals of transition metal oxides [J]. *J Am Chem Soc*, 1999, 121(19): 11595-6.
- [14] Coker VS, Telling ND, van der Laan G, et al. Harnessing the extracellular bacterial production of nanoscale cobalt ferrite with exploitable magnetic properties [J]. *ACS Nano*, 2009, 3(7): 1922 - 8.
- [15] Prozorov T, Mallapragada SK, Narasimhan B, et al. Prote-in-mediated synthesis of uniform superparamagnetic magnetite nanocrystals [J]. *Adv Funct Mater*, 2007, 17(6): 951-7.
- [16] Corot C, Robert P, Idee JM, et al. Recent advances in iron oxide nanocrystal technology for medical imaging[J]. *Adv Drug Delivery Rev*, 2006, 58(14): 1471 - 504.
- [17] Josephson L, Tung CH, Moore A, et al. High-efficiency intracellular magnetic labeling with novel superparamagnetic-Tat peptide conjugates [J]. *Bioconjugate Chem*, 1999, 10(2): 186-91.
- [18] Mahmoudi M, Simchi A, Imani M, et al. Optimal design and characterization of superparamagnetic iron oxide nanoparticles coated with polyvinyl alcohol for targeted delivery and imaging [J]. *J Phys Chem B*, 2008, 112 (46): 14470-81.
- [19] Zhang Y, Kohler N, Zhang MQ. Surface modification of superparamagnetic magnetite nanoparticles and their intracellular uptake[J]. *Biomaterials*, 2002, 23(7): 1553 - 61.
- [20] Gref R, Minamitate Y, Peracchia MT, et al. Biodegradable long-circulating polymeric nanospheres[J]. *Science*, 1994, 263(5153): 1600 - 3.
- [21] Sun C, Veiseh O, Gunn J, et al. In vivo MRI detection of gliomas by chlorotoxin-conjugated superparamagnetic nanoprobe[J]. *Small*, 2008, 4(3): 372-9.
- [22] Yuan JJ, Armes SP, Takabayashi Y, et al. Synthesis of biocompatible poly[2-(methacryloyloxy)ethyl phosphorylcholine]-coated magnetite nanoparticles [J]. *Langmuir*, 2006, 22(26): 10989-93.
- [23] Lutz JF, Hoth SA, Kaufner L, et al. One-pot synthesis of PEGylated ultrasmall iron-oxide nanoparticles and their in vivo evaluation as magnetic resonance imaging contrast agents[J]. *Biomacromolecules*, 2006, 7(11): 3132-8.
- [24] Toma A, Otsuji E, Kuriu Y, et al. Monoclonal antibody A7-superparamagnetic iron oxide as contrast agent of MR imaging of rectal carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2005, 93(1): 131-6.
- [25] Torchilin VP. Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2005, 4 (2): 145 - 60.
- [26] Yang X, Grailer JJ, Rowland IJ, et al. Multifunctional

- SPIO/DOX-loaded wormlike polymer vesicles for cancer therapy and MR imaging [J]. *Biomaterials*, 2010, 31 (34): 9065-73.
- [27] Nasongkla N, Bey E, Ren JM, et al. Multifunctional polymeric micelles as cancer-targeted, MRI-ultrasensitive drug delivery systems [J]. *Nano Letters*, 2006, 6(11): 2427-30.
- [28] Huang WC, Hu SH, Liu KH, et al. A flexible drug delivery chip for the magnetically-controlled release of anti-epileptic drugs [J]. *J Contr Release*, 2009, 139(3): 221-8.
- [29] Lim YT, Cho MY, Lee JM, et al. Simultaneous intracellular delivery of targeting antibodies and functional nanoparticles with engineered protein G system [J]. *Biomaterials*, 2009, 30(6): 1197-204.
- [30] Gao J, Liang G, Cheung JS, et al. Multifunctional yolk-shell nanoparticles: a potential MRI contrast and anticancer agent [J]. *J Am Chem Soc*, 2008, 130(35): 11828-33.
- [31] Guo S, Li D, Zhang L, et al. Monodisperse mesoporous superparamagnetic single-crystal magnetite nanoparticles for drug delivery[J]. *Biomaterials*, 2009, 30(10): 1881-9.
- [32] Yang J, Lee H, Hyung W, et al. Magnetic PECA nanoparticles as drug carriers for targeted delivery: synthesis and release characteristics [J]. *J Microencapsul*, 2006, 23(2): 203-12.
- [33] Kohler N, Sun C, Fichtenholtz A, et al. Methotrexate-immobilized poly (ethylene glycol) magnetic nanoparticles for MR imaging and drug delivery [J]. *Small*, 2006, 2(6): 785-92.
- [34] Hub YM, Jun YW, Song HT, et al. In vivo magnetic resonance detection of cancer by using multifunctional magnetic nanocrystals [J]. *J Am Chem Soc*, 2005, 127 (35): 12387-91.
- [35] Ito A, Kuga Y, Honda H, et al. Magnetite nanoparticle-loaded anti-HER2 immunoliposomes for combination therapy with hyperthermia[J]. *Cancer Lett*, 2004, 212 (2): 167-75.
- [36] Soroceanu L, Manning TJ Jr, Sontheimer H. Modulation of glioma cell migration and invasion using Cl⁻ and K⁺ ion channel blockers[J]. *J Neurosci*, 1999, 19(14): 5942-54.
- [37] Lyons SA, O'Neal J, Sontheimer H. Chlorotoxin, a scorpion-derived peptide, specifically binds to gliomas and tumors of neuroectodermal origin [J]. *Glia*, 2002, 39(2): 162-73.
- [38] Meng XX, Wan JQ, Jing M, et al. Specific targeting of gliomas with multifunctional superparamagnetic iron oxide nanoparticle optical and magnetic resonance imaging contrast agents [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2007, 28(12): 2019-26.
- [39] Veisoh O, Gunn JW, Kievit FM, et al. Inhibition of tumor-cell invasion with chlorotoxin-bound superparamagnetic nanoparticles[J]. *Small*, 2009, 5(2): 256-64.
- [40] Mah C, Fraites TJ, Zolotukhin I, et al. Improved method of recombinant AAV2 delivery for systemic targeted gene therapy[J]. *Mol Ther*, 2002, 6(1): 106-12.
- [41] Scherer F, Anton M, Schillinger U, et al. Magnetofection: enhancing and targeting gene delivery by magnetic force in vitro and in vivo[J]. *Gene Ther*, 2002, 9(2): 102-9.
- [42] Pan BF, Cui DX, Sheng Y, et al. Dendrimer-modified magnetic nanoparticles enhance efficiency of gene delivery system[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(17): 8156-63.
- [43] Medarova Z, Kumar M, Ng SW, et al. Multifunctional magnetic nanocarriers for image-tagged siRNA delivery to intact pancreatic islets[J]. *Transplantation*, 2008, 86(9): 1170-7.

Research Progress of Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles in Drug Delivery System

KE Xing-fa^{1,2}, DENG Li², CHEN Jian-ming^{2*}

¹ School of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350108, China;

² School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

ABSTRACT As a kind of novel nanomaterial, superparamagnetic iron oxide nanoparticles can be used not only as magnetic resonance imaging (MRI) contrast agents, but also as carriers for drug delivery, its research and application are attracting more and more attentions recently. The studies of superparamagnetic iron oxide nanoparticles on its synthesis, surface modification and their applications in drug delivery were reviewed briefly in this paper.

KEY WORDS Superparamagnetic iron oxide nanoparticles; Magnetic resonance imaging; Contrast agents; Drug delivery