

磁性氧化铁纳米药物载体的研究进展 *

张灵敏¹ 蔡继业^{2△}

(1 暨南大学生物医学工程研究所 广东广州 510632 ;2 暨南大学化学系 广东广州 510632)

摘要 近年来,磁性氧化铁靶向纳米载体作为载药系统引起了人们的关注。磁性靶向载药系统和靶向药物治疗的目的是药物载体载药后,在外部磁场的作用下直接靶向富集在肿瘤或病损组织,杀伤病损细胞,对人体无害或减少毒副作用。本文介绍了影响磁纳米颗粒在体内作用的设计参数,并总结了被广泛应用于氧化铁纳米颗粒的制备、表面修饰、功能化的方法及氧化铁纳米载体在靶向载药体系中的应用。

关键词 磁性氧化铁 靶向 药物载体 纳米粒子

中图分类号: Q64 R730.5 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2011)17-3386-04

The Progress in the Research of Magnetic Iron Oxide Drug Nano-Carrier *

ZHANG Ling-min¹, CAI Ji-ye^{2△}

(1 Biomedical Engineering Institute, Jinan University, Guangzhou 510632, China

2 Department of Chemistry, Jinan University, Guangzhou 510632, China)

ABSTRACT: Magnetic targeted nanovectors have attracted a great deal of interest in the application of drug delivery system in recent years. The purpose of magnetic targeted drug delivery and targeted drug therapy is to transport a drug directly to the centre of tumor or lesion sites under an external magnetic field source and thereby treat it deliberately, with no effects or less effects on the body. This review introduces the design parameters that affect magnetic nanoparticles performance in vivo and summarizes the most commonly used synthetic routes, surface modification, functionalization of the magnetic iron oxide delivery system, as well as their use in targeted drug delivery.

Key words: Magnetic iron oxide; target; drug carrier; nanoparticles

Chinese Library Classification (CLC): Q64, R730.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)17-3386-04

前言

癌症是导致人死亡的头号杀手,仅2007年就有790万人死于癌症^[1]。抗癌药物的发展重点已从毒性、非特异性的化学疗法变成分子靶向治疗,它被合理地设计成具有疗效好、副作用小的药物^[2]。而分子靶向技术与当前的一个热门方向——纳米技术密切相关。纳米技术领域最新取得的成果,在生物医学的诊断与治疗方面已有了广泛的应用^[3]。纳米级磁性材料具有优越的性能,这给生物医学应用提供了许多机遇。首先,它们可控的负载物粒径范围从几纳米到几十纳米,因此,它们尺寸、性能优化容易和研究对象匹配。其次,磁纳米材料能够被外部磁场操纵,在交变磁场的作用下,磁纳米颗粒能生热并控制药物的释放。再次,通过MRI探测生物系统中磁纳米载体,可实时跟踪药物的路径^[4-5]。另外,磁纳米粒子表面容易被修饰,常用的修饰方法有无机物涂层、高分子涂层及生物大分子修饰。磁纳米粒子的这些特性构成了靶向药物载体基础。目前,最具代表性的磁性药物载体是氧化铁(Fe_3O_4 或 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$)纳米颗粒。靶向磁纳米颗粒治疗肿瘤的方式有多种:(1)特异性抗体与氧化铁纳米颗粒结合后,能选择性地结合相关部位并抑制肿瘤的生

长;(2)靶向纳米粒子的热疗法能治疗肿瘤;(3)氧化铁纳米粒子能够负载药物用于靶向治疗^[6]。本文将从磁纳米靶向载体的制备、修饰及应用方面进行叙述。

1 靶向纳米载体的设计

纳米载体有选择和高效地运载抗癌药物的可行性已被许多研究所证实。这种可行性主要有被动靶向和主动靶向两种机制^[7]。根据这两种机制,人们开发的纳米载体应能够减少小肽药物排空的时间,保护活性剂免于酶或外环境的降解和避免活性分子的障碍。通过纳米载药体系,能提高癌细胞内药物浓度,避免了对正常细胞产生毒性。利用实体瘤的高通透性和滞留效应(EPR),纳米粒子能穿过渗漏和高通透性的肿瘤血管并在肿瘤、感染和炎症部位蓄积^[1,8]。EPR效应似乎对纳米技术的优点和肿瘤血管生物学研究的成果起了桥梁作用。因此,它在新抗肿瘤药物设计中被誉为“黄金标准”。这种途径有效地提高了药物的生物利用度和疗效^[9]。为了充分利用EPR效应,设计纳米载体的时候应考虑到一些重要因素。其中之一是在血流中长时间循环会造成外渗。研究表明,纳米粒子在肿瘤中外渗的粒径阈值约为400nm,而小于200nm的纳米粒子被优先考虑作

* 基金项目 国家自然科学基金(No. 30872404, 30828028)

作者简介 张灵敏(1985-)男,博士,主要研究方向:生物材料与生物纳米材料,电话:13672453735, E-mail: dannile168@126.com

△通讯作者 蔡继业,男,教授,电话:02085223569, E-mail: tjycail@jnu.edu.cn

(收稿日期:2011-01-15 接受日期:2011-02-10)

为载体。另一方面,肾能够过滤掉小于 10nm 的颗粒。因此,肿瘤治疗的纳米载体的粒径应介于 10-200nm 之间。表面电荷是另一个重要参数。强正电性或负电性的纳米载体都容易被网状内皮系统清除。因此,纳米粒子应设计成中性或稍显负电位。被动靶向只促进了纳米载体在肿瘤间质中的固定,并不能促进癌细胞的吸收,从而导致疗效降低,并引发全身不良反应^[6]。为进一步提高负载效率和肿瘤特异性,人们积极开发具有主动靶向能力的纳米粒子。主动靶向可通过纳米粒子的靶向配体实现功能化。这些靶向配体包括小分子(如叶酸)、抗体和多肽。靶向配体能特异性识别和结合到癌细胞特有的受体上。主动靶向建立在纳米载体和靶细胞受体特异性结合的基础上,这可能也促进了纳米载体通过受体介导的内吞作用而内化^[10]。

2 氧化铁纳米颗粒的合成

许多化学方法可合成磁性氧化铁纳米粒子,常用的有共沉淀合成法、微乳液法和热分解法。通过科研人员的努力,这些方法得到推广和改进,已能制备出理化性能优越的磁性氧化铁纳米粒子。

2.1 共沉淀合成法

由于合成方法方便实用,并能有效地控制粒径,成分甚至纳米粒子的形状,共沉淀合成法广泛用于磁纳米粒子的合成。在 Fe^{2+} 和 Fe^{3+} 盐溶液中滴加碱液产生共沉淀,能够合成氧化铁(Fe_3O_4 或 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$)。粒径、形状和成分依赖于所用的盐的种类(如氯化物、硫酸盐、硝酸盐、高氯酸盐等)、 Fe^{2+} 和 Fe^{3+} 的比例、pH 和溶剂的离子强度。一般来说,磁纳米粒子合成需要在 Fe^{2+} 和 Fe^{3+} 摩尔比为 1:2 的混合溶液中滴加碱液^[11]。表面没有任何修饰的氧化铁纳米粒子在溶液中不稳定,并趋向于团聚和沉淀^[12]。另外,直接在体内使用氧化铁纳米粒子会导致粒子在血浆中的生物淤积,形成团聚后容易被网状内皮系统(如巨噬细胞)俘获^[13]。改进的共沉淀法是合成高分子涂层的氧化铁纳米颗粒。它在高度的受限区域中合成纳米粒子,能更好地控制粒径。有两种常用的高分子包裹氧化铁纳米粒子的合成方法:一种是分步法,它包括在水中共沉淀和在超声中包裹粒子;另一种是一点共沉淀法,它在多糖或合成高分子中合成纳米粒子,这种方法能限制纳米粒子的生长^[14]。

2.2 微乳液反应

油包水微乳体系由于能够控制纳米粒子的大小和形状,目前常用于合成粒径分布范围窄、均匀物理特性的氧化铁纳米颗粒^[15]。油包水微乳体系是各向同性和热力学性质稳定的单相体系,它主要包括三种成分:水、油和两亲性分子(即表面活性剂)。微小的“水池”分散在有机相中,被表面活性剂组成的单分子层界面所包围而形成微乳颗粒。因此,纳米球的大小可通过控制和调节“微水池”尺寸的变化而实现。其大小可控制在几纳米至几十纳米之间^[16]。

2.3 热分解法

近年来,高温有机还原分解金属盐或有机金属前躯体已被应用在生产单分散性的磁纳米颗粒方面^[5]。特别值得一提的是,在高沸点有机溶剂中热降解有机铁前躯体能获得高度结晶并具有良好的磁性能的纳米粒子^[17]。Guardia P 等^[18]报道了利用羧酸作为带帽配体,通过在有机介质中高温分解有机铁前躯体

得到氧化铁纳米粒子。该法可通过有规律地调节前躯体与带帽配体的比例合成粒径从 5nm 到大约 30nm 的磁纳米颗粒,另外,调整终反应温度合成的纳米粒子范围可延伸至 50nm。这些纳米粒子显示出高饱和磁化强度,低温时磁场强度可达 80-83 emu/g,几乎不依赖于粒径的变化,而且数值接近于块状磁体。Lee 等^[19]的研究展示了合成氧化铁纳米粒子的改进方法。据报道,温和反应条件下,在有稳定表面活性剂反应介质中热降解 $\text{Fe}(\text{CO})_5$ 能合成氧化铁纳米粒子。除此以外,利用离子液体能调节氧化铁纳米颗粒的形状,并制备出具有各向异性的磁体。这样制备出来的纳米粒子在磁场中显示出良好的顺磁性。

2.4 其他方法

其他合成氧化铁纳米粒子的方法如溶胶-凝胶法、多元醇法、电化学法和超声降解法等也有报道。这表明氧化铁纳米颗粒引起了人们的关注,其制备方法趋于多样化,并且产物的生成效率和性能上都有很大提高,本文就不一一赘述。

3 磁性氧化铁纳米粒子的功能化及应用

磁纳米粒子,尤其是氧化铁,已能在水中或有机相中合成。为了确保在生理条件下的稳定性和无毒性,也为了使纳米粒子能够功能化并有靶向性,这些材料需要复杂的修饰^[20]。这些功能化修饰可通过制备具有核/壳结构的磁纳米粒子来实现。无机材料(如二氧化硅和金)、高分子、小分子以及生物大分子都常用于修饰磁性氧化铁纳米粒子。核/壳结构的磁性氧化铁纳米粒子有良好的分散性,强的抗氧化性和载药量可观的载药功能。除此以外,许多高分子的功能化基团能被进一步功能化,从而实现更多的特性^[21]。

3.1 无机材料涂层

目前的研究显示, SiO_2 的一些重要特性使它能作为单一的基体包裹功能性成分。首先,无定形 SiO_2 具有高孔率,功能性成分可以掺杂在三维结构中。这些孔率可根据负载的掺杂物是小分子或较大的纳米材料进行充分调节。掺杂物可以容易地嵌入到 SiO_2 壳或连接到 SiO_2 粒子表面。其次, SiO_2 具有良好的“通透性”,它不会吸收近红外、可见光、紫外光或干扰磁场。这就有利于确保 SiO_2 基体里面掺杂物的光学和磁特性不受影响。再次, SiO_2 基体在生物医学研究中无毒、生物相容性好^[22]。Yi 等^[23]通过反相微乳液技术,在水/环己烷反相乳液中利用 SiO_2 包裹单分散的 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 纳米晶体(平均粒径约为 12.5nm),获得了 SiO_2 壳厚度可以调控的 $\text{SiO}_2/\text{Fe}_3\text{O}_4$ 纳米粒子。壳厚度可在 1.8-30nm 的范围内调整。结果显示, $\text{SiO}_2/\text{Fe}_3\text{O}_4$ 纳米粒子具有均一的粒径和形貌,细胞毒性许多无机纳米粒子小,磁特性性能优越。Yang 等^[24]利用改进溶胶-凝胶法,制备了一种 $\text{SiO}_2/\text{YVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ 涂层,具有磁性、荧光和多空核/壳结构的复合型纳米粒子($\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-nSiO}_2\text{-mSiO}_2$)。测试结果显示,这种材料具有典型的有序介孔特性,粒子是单分散性,表面光滑球体,并且粒径分布窄,纳米粒子具有超顺磁性,能持续性释放药物,在释放药物的同时,载体中 Eu^{3+} 的发射强度随药物释放量的增加而增强。这是一种能够根据荧光强度的变化来跟踪药物释放情况的纳米载体。

金可以作为另一种能充分增强磁性氧化铁纳米粒子功能和稳定性的无机涂层。Ma 等^[25]报道了 2nm 的金涂层包裹氧化

铁纳米粒子后,能够自组装成具有明显功能的稳定纳米束。强 NIR 和磁特性在八个月内相对稳定,细胞吞噬或动物体内仍能提供高 NIR 对比度,这就为细胞生物学技术治疗疾病提供了机遇。Tamer 等^[26]报道了一种室温下快速反应合成金涂层 Fe₃O₄ 纳米粒子,这种纳米粒子具有很好的稳定性和磁性能,并能在表面修饰其他分子,这就为载药提供了基础。

3.2 高分子涂层

高分子涂层磁性氧化铁纳米粒子用于药物输送是最普遍的方式。由于高分子基体能确保纳米粒子的稳定性并减小所载药物在递送过程中降解的可能性,高分子涂层的磁性氧化铁载药颗粒与传统的口服药相比,具有更多优势。它能在靶组织富集,延长药物的循环时间,弱化副作用。常用的高分子有葡聚糖,羧甲基葡聚糖,淀粉,壳聚糖,聚乙二醇(PEG),聚乙烯醇(PVA)等等。磁性氧化铁纳米粒子由于粒子间强的磁偶极吸引容易团聚。为避免这种情况,磁纳米粒子可以在表面涂层亲水性高分子如葡聚糖或壳聚糖而得到水分散性好的粒子。壳聚糖是自然界中唯一带正电的天然多糖,由于其可再生,生物相容性好以及结构中的活性基团,被广泛用作载体涂层。Kumar 等^[27]建议壳聚糖涂层 Fe₃O₄ 磁纳米粒子,这能提高它的安全输送能力,并在身体的特别部位蓄积,从而形成强大的药物治疗工具。PEG 具有亲水性,伸缩性,无毒性以及非免疫原性,为提高磁悬浮物的稳定性和可用性,PEG 也常用于此纳米粒子的表面涂层^[28]。Sun 等^[29]通过共沉淀法,在 Fe²⁺ 和 Fe³⁺ 摩尔比为 1:2 的 PEG 溶液中滴加 NaOH,得到 PEG 涂层的氧化铁磁纳米粒子,经氨基修饰后,结合氨甲蝶呤(MTX),再结合抗肿瘤药物蝎毒素(CTX),合成了集诊断和治疗为一体的纳米粒子(NP-MTX-CTX)。体外实验表明,NP-MTX-CTX 纳米粒子对 9L 和 D283 细胞有高度特异性靶向,与大鼠心肌细胞相比,肿瘤细胞能摄取更多的纳米粒子。体内实验结果发现,在移植瘤小鼠中注射 NP-MTX-CTX 纳米粒子两周内,肿瘤特异性 MRI 对比度增强仍然清晰可见。Yang 等^[30]报道了通过双乳液法,使双异官能团两亲嵌段共聚物 R (R= 甲氧基或叶酸)-PEG₁₁₄-PLAx-PEG₄₆-acrylate 形成稳定的肿瘤靶向多功能高分子载体,用于负载抗癌药 DOX。PEG 链上接上叶酸后,载体具有了主动靶向能力,对 HeLa 细胞具有强烈的毒性。

3.3 生物大分子修饰

生物大分子用于修饰磁性氧化铁纳米颗粒的表面,与肿瘤细胞表面的特异性细胞因子结合,这就能有效提高癌细胞对磁性氧化铁纳米粒子的吸收,实现靶向治疗的目的。生物大分子作为磁性氧化铁纳米颗粒表面的修饰物,还具有低免疫原性,高度稳定性,便于合成等特点。Gupta 等^[31]利用共沉淀法制备了氧化铁磁性纳米粒子,以 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI)为偶联剂,在纳米粒子表面偶联乳铁蛋白和铜蓝蛋白。表面修饰后的磁纳米粒子能通过与表面受体结合的方式,高度亲和地粘附在人真皮成纤维细胞膜上。Dilnawaz 等^[32]报道了湿法合成甘油单油酸酯包裹的磁纳米颗粒(GMO-MNPs),并在表面偶联 HER2 抗体。体外实验结果表明:纳米颗粒具有高包封率,在超过两周的时间里能稳定释放抗癌药物如紫杉醇、雷帕霉素等,载药后,磁性并没有受到影响,偶

联抗体后,人乳腺癌细胞对纳米粒子的吸收量明显增加。

4 磁靶向纳米载体面临的问题

近年来磁性氧化铁纳米靶向载体的研究有了长足的发展,已经有许多较为系统的研究成果,但它的应用并没有达到市场化标准^[33],处于准临床阶段,其中也存在目前还没有解决的问题。首先是纳米粒子的毒性问题。这是一个难以准确报道的问题,它的相关因素实在太多,包括剂量,化学成分,粒径,表面形貌和结构,等等。在这些因素中,磁性氧化铁纳米颗粒的表面修饰是减轻毒性的一个重要工具。为攻克这一难题,体内和体外毒性的研究都在加强。另外,引导磁性氧化铁纳米颗粒到靶向部位的磁场也是目前的难点。尽管人们在这方面作了很多努力,但效果并不明显。目前的纳米控制系统过于简单,大部分是由一个固定磁场固定在目标部位。这种控制系统对于粒子的聚集并不理想,除此以外,固定磁场中的磁场仅能深入组织 8-12cm,对于深层次的肿瘤束手无策^[34]。

5 展望

磁性氧化铁纳米载体为我们展示了其在肿瘤靶向治疗中的应用,但目前其研究应用大多数还处于体外和动物体内实验阶段,其发展也面临一些问题。但其前景十分广阔。今后,集诊断和治疗于一身的磁性氧化铁纳米载体将是发展的趋向,优化纳米粒子的磁性性能、提高对比度增强、增强纳米微粒与靶细胞的识别和结合能力及提高纳米粒子的载药效率都是解决目前磁性氧化铁纳米粒子存在问题的一些研究方向。另外,发展永磁技术和研究新的可植入高磁场材料也将是促进磁纳米粒子应用于人体疾病治疗的有效手段。

参考文献(References)

- [1] Dong X and Mumper RJ. Nanomedicinal strategies to treat multidrug-resistant tumors: current progress [J]. Nanomedicine, 2010, 5 (4): 597-615
- [2] Bono JS and Ashworth A. Translating cancer research into targeted therapeutics [J]. Nature, 2010, 467(7315): 543-9
- [3] Hwang do W, Song IC, Lee DS, et al. Smart magnetic fluorescent nanoparticle imaging probes to monitor microRNAs [J]. Small, 2010, 6(1):81-8
- [4] Gao J, Gu H and Xu B. Multifunctional magnetic nanoparticles: design, synthesis, and biomedical applications [J]. Acc Chem Res, 2009, 42(8): 1097-107
- [5] Xu C and Sun S. Superparamagnetic nanoparticles as targeted probes for diagnostic and therapeutic applications [J]. Dalton Trans, 2009, (29): 5583-91. doi:10.1039/b900272n
- [6] Peng XH, Qian X, Mao H, et al. Targeted magnetic iron oxide nanoparticles for tumor imaging and therapy [J]. Int J Nanomedicine, 2008, 3(3):311-21
- [7] Yu B, Tai HC, Xue W, et al. Receptor-targeted nanocarriers for therapeutic delivery to cancer [J]. Mol Membr Biol, 2010, 27(7): 286-98
- [8] Ferrari M. Cancer nanotechnology: opportunities and challenges [J]. Nat Rev Cancer, 2005, 5(3): 161-71
- [9] Allen TM and Cullis PR. Drug Delivery Systems: Entering the Mainstream [J]. Science, 2004, 303(5665): 1818-22

- [10] Acharya S and Sahoo SK. PLGA nanoparticles containing various anticancer agents and tumour delivery by EPR effect [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2010, doi:10.1016/j.addr.2010.10.008
- [11] Prabakaran M, Grailer JJ, Pilla S, et al. Folate-conjugated amphiphilic hyperbranched block copolymers based on Boltorn H40, poly(L-lactide) and poly(ethylene glycol) for tumor-targeted drug delivery [J]. Biomaterials, 2009, 30(16): 3009-19
- [12] Gupta AK and Gupta M. Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications [J]. Biomaterials, 2005, 26(18): 3995-4021
- [13] Lee H, Lee E, Kim do K, et al. Antibiofouling polymer-coated superparamagnetic iron oxide nanoparticles as potential magnetic resonance contrast agents for in vivo cancer imaging [J]. J Am Chem Soc, 2006, 128(22): 7383-9
- [14] Lin MM, Kim do K, El Haj AJ, et al. Development of superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONS) for translation to clinical applications [J]. IEEE Trans Nanobioscience, 2008, 7(4): 298-305
- [15] Laurent S, Forge D, Port M, et al. Magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, stabilization, vectorization, physicochemical characterizations, and biological applications [J]. Chem Rev, 2008, 108 (6): 2064-110
- [16] Santra S, Tapeç R, Theodoropoulou N, et al. Synthesis and characterization of silica-coated iron oxide nanoparticles in microemulsion: the effect of nonionic surfactants [J]. Langmuir, 2001, 17 (10): 2900-6
- [17] Guardia P, Batlle-Brugala B, Rocab A G, et al. Surfactant effects in magnetite nanoparticles of controlled size [J]. J Magn Magn Mater, 2007, 316(2): 756-9
- [18] Guardia P, Pérez N, Labarta A, et al. Controlled synthesis of iron oxide nanoparticles over a wide size range [J]. Langmuir, 2010, 26(8): 5843-7
- [19] Lee CM, Jeong HJ, Lim ST, et al. Synthesis of iron oxide nanoparticles with control over shape using imidazolium-based ionic liquids [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2010, 2(3):756-9
- [20] McCarthy JR and Weissleder R. Multifunctional magnetic nanoparticles for targeted imaging and therapy [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2008, 60(11): 1241-51
- [21] Chomoucka J, Drbohlavova J, Huska D, et al. Magnetic nanoparticles and targeted drug delivering [J]. Pharmacol Res, 2010, 62(2): 144-9
- [22] Jin Y, Li A, Hazelton SG, et al. Amorphous silica nanohybrids: Synthesis, properties and applications [J]. Coord Chem Rev, 2009, 253 (23-24): 2998-3014
- [23] Yi DK, Lee SS, Papaefthymiou GC, et al. Nanoparticle architectures templated by SiO₂/Fe₂O₃ nanocomposites [J]. Chem Mater, 2006, 18 (3): 614-619
- [24] Yang P, Quan Z, Hou Z, Li C, et al. A magnetic, luminescent and mesoporous core-shell structured composite material as drug carrier [J]. Biomaterials, 2009, 30(27): 4786-95
- [25] Ma LL, Feldman MD and Tam JM. Small multifunctional nanoclusters (nanoroses) for targeted cellular imaging and therapy [J]. ACS Nano, 2009, 3(9): 2686-96
- [26] Tamer U, Gundogdu Y, Boyaci IH, et al. Synthesis of magnetic core-shell Fe₃O₄-Au nanoparticle for biomolecule immobilization and detection [J]. J Nanopart Res, 2010, 12 (4): 1187-1196. DOI 10.1007/s11051-009-9749-0
- [27] Kumar A, Jena PK, Behera S, et al. Multifunctional magnetic nanoparticles for targeted delivery [J]. Nanomedicine, 2010, 6(1): 64-9
- [28] Douziech-Eyrolles L, Marchais H, Herve K, et al. Nanovectors for anticancer agents based on superparamagnetic iron oxide nanoparticles [J]. Int J Nanomedicine, 2007, 2(4): 541-50
- [29] Sun C, Fang C, Stephen Z, et al. Tumor-targeted drug delivery and MRI contrast enhancement by chlorotoxin-conjugated iron oxide nanoparticles [J]. Nanomedicine (Lond), 2008, 3(4): 495-505
- [30] 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
- [31] Gupta AK, Curtis AS. Lactoferrin and ceruloplasmin derivatized superparamagnetic iron oxide nanoparticles for targeting cell surface receptors. Biomaterials, 2004, 25(15): 3029-40
- [32] Dilnawaz F, Singh A, Mohanty C, et al. Dual drug loaded superparamagnetic iron oxide nanoparticles for targeted cancer therapy [J]. Biomaterials, 2010, 31(13): 3694-706
- [33] Dobson J. Magnetic nanoparticles for drug delivery [J]. Drug Dev Res, 2006, 67: 55-60. DOI: 10.1002/ddr.20067
- [34] Tran N and Webster TJ. Magnetic nanoparticles: biomedical applications and challenges [J]. J Mater Chem, 2010, 20, 8760-8767. DOI: 10.1039/c0jm00994f