

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.06.049

Fe₃O₄/生物可降解复合材料研究*

姚 岚¹ 解云川^{1△} 倪鹏飞² 郭大刚²

(1 西安交通大学理学院 陕西 西安 710049; 2 西安交通大学材料学院 陕西 西安 710049)

摘要: 磁性氧化铁纳米粒子因具有尺寸小、低毒性和超顺磁性等特点,已经引起了生物化工、医药工业领域的广泛关注。生物可降解高分子材料是生物医用高分子研究中最活跃的领域之一,已广泛用于外科手术缝合线,植入体材料及药物释放载体等。将 Fe₃O₄ 和生物可降解高分子材料进行复合,可以扩大两者的应用范围,达到理想的治疗效果,并有望开创临床治疗的新时代。本文介绍了磁性四氧化三铁粒子的化学制备方法,包括共沉淀法、溶胶-凝胶法、微乳液法,并对各种方法的优缺点进行了比较;重点阐述了磁性壳聚糖,磁性聚乳酸,磁性 PEG,磁性 PCL 复合材料的制备,及它们在酶的固定化、磁靶向药物及基因载体等医学领域的应用,显示了 Fe₃O₄/生物可降解复合材料在医学领域的广阔应用前景;最后对复合材料走向临床应用所面临的问题及发展前景进行了讨论。

关键词: 磁性纳米粒子;生物可降解材料;复合;医学应用

中图分类号: Q64;R318.08 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2015)06-1192-04

Study on Fe₃O₄/biodegradable Composite Materials*

YAO Lan¹, XIE Yun-chuan^{1△}, NI Peng-fei², GUO Da-gang²

(1 School of science, Xi'an Jiao Tong University, Xi'an, Shaanxi, 710049, China;

2 School of materials, Xi'an Jiao Tong University, Xi'an, Shaanxi, 710049, China)

ABSTRACT: Magnetic iron oxide nanoparticles due to their small size, low toxicity and superparamagnetic characteristics, have caused a bio-chemical, pharmaceutical industry research attention. Biodegradable polymer materials which have been widely used for surgical sutures, implant materials and drug delivery carrier is one of the most attractive fields in biomedical polymers. Compositing the Fe₃O₄ and biodegradable polymer together can expand the scope of application of both, to achieve the desired therapeutic effect, and is expected to create a new era of clinical treatment. The chemical preparation methods of Fe₃O₄, including co-precipitation method, sol-gel method and microemulsion method, are introduced in this paper and the advantages and disadvantages of each method are also compared; the preparation of several biodegradable composite materials mainly magnetic chitosan, magnetic PLA, magnetic PEG, magnetic PCL, and their applications in medical fields such as immobilization of the enzyme, magnetic drug targeting, and gene carrier, are also summarized, showing a broad application prospects of the Fe₃O₄/biodegradable composite materials in the field of medicine; finally, the problems faced in the clinical application of composite materials and development trends of Fe₃O₄/biodegradable composite materials are also discussed.

Key words: Magnetic nanoparticles; Biodegradable polymer; Composite; Medical application

Chinese Library Classification (CLC): Q64; R318.08 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)06-1192-04

前言

Fe₃O₄ 磁性纳米粒子由于具有特殊的磁导向性,以及表面可连接生化活性功能基团等特性,在靶向药物、分子成像、酶和细胞固定化等领域具有广泛的应用^[1,2]。然而,由于 Fe₃O₄ 磁性纳米粒子尺寸小,粒子间还存在范德华力、磁力的相互作用,使得纳米颗粒极易吸附团聚,影响了磁性纳米粒子的使用。

生物可降解高分子材料的重要意义不仅在于环保的需要,更重要的是利用其可降解性,用作生物医用材料。这类材料不仅可以完成某些特定治疗目的^[3],而且可以在生物体内分解,

并最终排出体外。

近年来,随着生物纳米技术的不断发展,多功能纳米复合材料越来越受到人们的关注。以生物可降解高分子材料为基体负载磁性氧化铁粒子,形成 Fe₃O₄/生物可降解高分子复合材料,不仅能够有效地克服磁性粒子易团聚的缺点,同时,纳米粒子和聚合物形成的复合材料也具有了单相材料所不具备新性能,从而扩大了磁性纳米材料和生物可降解高分子材料的应用范围^[4,5]。作为一种新型功能材料,Fe₃O₄/生物可降解高分子复合材料在环境工程、生物医学等方面都具有很好的应用前景。本文就磁性/生物可降解复合材料在医学领域的应用进行了

* 基金项目:中央高校基本科研业务费专项资金项目(XJJ2012099)

作者简介:姚岚(1988-),女,硕士研究生,主要从事生物可降解材料的研究

△ 通讯作者:解云川,副教授, E-mail: ycxie@mail.xjtu.edu.cn

(收稿日期:2014-06-02 接受日期:2014-06-27)

介绍。虽然它们在临床治疗上显示了很好的应用前景,但是由实验室阶段走向应用阶段仍有很多工作要做,文章最后对其应用于临床所面临的挑战进行了介绍,相信随着材料科学、医学等学科的发展,这些问题终将会被解决,给临床治疗带来福音。

1 四氧化三铁的制备

1.1 共沉淀法

共沉淀法是在含有一定比例的两种金属离子(Fe^{2+} 及 Fe^{3+})的可溶性盐溶液中,加入适当的沉淀剂(常用的有氨水或氢氧化钠溶液),在一定温度和 pH 值下使金属离子均匀沉淀或结晶出来,再经过一定处理制得纳米微粒。

Fried 以及 Lin 等^[6,7]以 Fe^{3+} 及 Fe^{2+} 为原料,氨水为沉淀剂,在一定 pH 值条件下得到了粒径分布较窄的 Fe_3O_4 颗粒,并研究了各种因素对产物性能的影响。共沉淀法的特点为反应条件温和,易于工业化生产,方便在产物表面修饰功能基。但反应过程中影响产物粒径和磁学性能的因素比较多,如铁盐的种类、沉淀剂的类型及滴加方式、熟化时的 pH 值、熟化温度等。

1.2 溶胶-凝胶法

溶胶-凝胶法是首先经水解聚合直接形成或经解凝形成将无机盐形成均匀溶胶,然后再调节 pH 值使溶质浓缩凝胶化,凝胶经干燥热处理焙烧去除有机成分得到无机氧化物纳米材料。

Tang 等^[8]在 300°C 下,用溶胶-凝胶方法合成了磁性纳米 Fe_3O_4 薄膜。在 $0\sim 119\text{ T}$ 的磁场中,表现出磁光效应。Xu 等^[9]在碳纤维表面通过溶胶-凝胶法配合真空退火得到了表面覆盖 Fe_3O_4 壳的 $\text{C}@\text{Fe}_3\text{O}_4$ 芯-壳纳米纤维。

溶胶凝胶法的优点是产物纯度高,易于制备有机/无机纳米杂化材料;工艺简单,节省能源;颗粒粒径分布窄。

1.3 微乳液法

在微乳液法中,由于反应被限制在微乳液滴内部,微粒的生长受微腔大小的控制,因而得到的纳米颗粒粒径小、形态规则、分散性能好且晶型多样。

微乳液一般分为 2 种类型,即油包水型(W/O 型)和水包油型(O/W 型)。

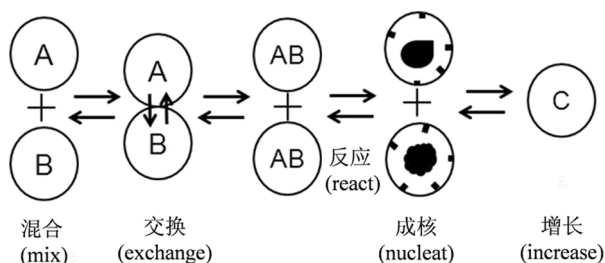


图 1 微乳液法制备纳米 Fe_3O_4 微粒

Fig. 1 The preparation of nanoparticle Fe_3O_4 using microemulsion method

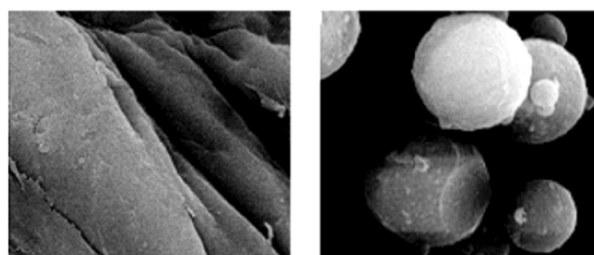
Mira 及 Arturo 等^[10,11]通过微乳液法,在 AOT- H_2O -正庚烷体系中,得到了粒径 4 nm 的 Fe_3O_4 颗粒。

采用微乳液法制备纳米粒子另一突出优势是,在制备时可以通过选择不同的表面活性剂修饰微粒表面以改善纳米材料的界面性质,从而可以显著改善其光学、催化及磁性能等性质。

2 Fe_3O_4 /生物可降解高分子复合材料

近年来人们对医用高分子材料的需求日益增大。以聚乳酸类为代表的生物可降解医用高分子材料不仅对人体无毒性、无刺激性和致敏性,同时还可以在生物体内分解,并最终排出体外^[12]。 Fe_3O_4 磁性纳米粒子具有超顺磁性,生物相容性好等特点,已广泛地应用于细胞标记和分离、核磁共振造影剂、导向药物载体和肿瘤磁过热疗法等^[13-15]。利用生物可降解聚合物对磁性纳米粒子表面进行修饰和功能化可以促进磁性粒子在生物学中的应用。

2.1 磁性壳聚糖复合材料



(a) 壳聚糖

(b) 磁性壳聚糖

(a) chitosan

(b) Magnetic chitosan

图 2 壳聚糖及复合材料的 TEM 图

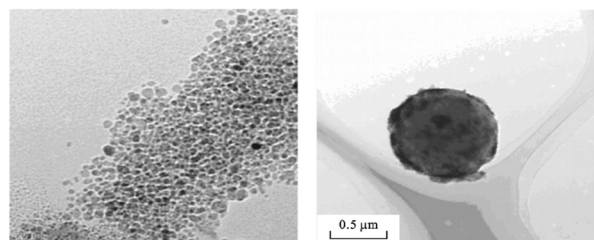
Fig. 2 TEM of chitosan and its composite material

目前,磁性壳聚糖微球的合成方法主要有:乳化交联法、光化学法、原位法、喷雾干燥法等。其中,乳化交联法应用最为广泛。

Hassan 等^[16]综合乳液法、聚合物交联法和溶剂蒸发法合成了磁性壳聚糖微球,并将其应用于抗癌药物-蒽酮的传送。Zhang 等^[17]第一次通过光化学法合成了粒径为 41 nm 的磁性壳聚糖微球。结果表明经紫外光照射制备磁性壳聚糖微球时,并没有改变 Fe_3O_4 的尖晶石结构。Hritcu 等^[18]采用原位法合成了磁性壳聚糖微球。

2.2 磁性聚乳酸复合材料

聚乳酸与无机纳米粒子复合不仅可以改变其结晶及降解行为,同时可以提高其力学、耐热及气体阻隔等性能。磁性聚乳酸复合材料集磁性材料的特性及聚乳酸的生物降解性于一体,是一类很有前途的功能材料^[19]。



(a) Fe_3O_4 粒子 $\times 300\,000$

(b) 磁性复合微球 $\times 30\,000$

(a) Fe_3O_4 partical $\times 300\,000$

(b) Magnetic composite microspheres $\times 30\,000$

图 3 纳米 Fe_3O_4 粒子及磁性复合微球的 TEM 照片

Fig. 3 TEM of Fe_3O_4 nanoparticles and magnetic composite microspheres

张冬等^[20]制备的可降解磁性聚乳酸微球粒径在 30-50 μm 之间,降解时间达到 20 d,可以作为靶向缓释药物载体使用。张晶等^[21]采用模板法制备了厚度为 0.1 mm,浓度为 0.5 %-5 %复合物薄膜。张杰及 Duguay 等^[22,23]采用乳化溶剂挥发法制备了大粒径磁性聚乳酸微球,在聚乳酸中引入质量分数为 5 %-10 %的磁性物质。Gomez Lopera 等人^[24]利用复乳法制得了粒径为 $(0.16 \pm 0.06) \mu\text{m}$ 的磁性聚乳酸载药微球。

2.3 磁性 PEG 复合材料

聚乙二醇(PEG)来源丰富,且稳定性好、无毒性,因此其应用越来越受到人们的重视。同时聚乙二醇(PEG)既溶于水又溶于有机溶剂,具有良好的两亲性和生物相容性^[25]。在磁性微球表面固载 PEG,可以改善磁性微球的生物相容性,扩展其在生物技术领域中的应用。

姜波等^[26]采用悬浮聚合的方法,通过高分子功能化反应,获得了固载有 PEG 侧链的 PVA 高分子磁性微球,PEG4000 固载量约为 190 mg/g,合成的高分子微球具有良好的磁响应性。任杰等^[27]采用非溶剂引起相分离的方法,以油酸钠改性的 Fe_3O_4 纳米粒子为磁性内核,可生物降解共聚物聚乳酸-聚乙二醇(PLA-PEG)嵌段共聚物为载体材料,吐温-80 为表面活性剂,制备了 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{PLA-PEG}$ 磁性复合微球。

2.4 磁性 PCL 复合材料

聚己内酯(PCL)是由单体 ϵ -己内酯开环聚合得到的线性脂肪族聚酯,具有良好的生物可降解性和相容性,在药物控制释放、生物降解支架、医用缝合线等医用领域已有广泛研究和应用^[28]。

Nasongkla 等^[29]人利用双亲性嵌段共聚物聚(ϵ -己内酯)-b-聚环氧乙烷(PCL-b-PEO)以及聚乳酸-b-聚环氧乙烷(PLA-b-PEO)自组装将疏水性的药物阿霉素和疏水性的纳米四氧化三铁磁性粒子包裹到胶束的疏水核里面,所形成的杂化纳米粒子可以在磁共振成像以及磁导向的条件下实现药物的传输及释放,达到治疗癌症的目的。Kim 等^[30]合成了亲水端带叶酸的聚乙二醇-己内酯共聚物,并通过自组装法制备了载磁性 Fe_3O_4 纳米粒子和阿奇霉素的聚合物胶束。结果表明该聚合物胶束对肿瘤细胞具有较好的靶向治疗效果。

3 Fe_3O_4 /生物可降解高分子复合材料的应用

3.1 酶的固定化载体

磁性壳聚糖微球表面的氨基以及磁性 PEG 微球表面的羟基等可以与蛋白质分子的羧基反应,从而将蛋白质分子吸附在表面,用做酶的固定化载体使酶容易回收并能够重复利用。

Jiang 等^[31]利用磁性壳聚糖微球对漆酶进行了固定化。他们同时对固定化酶进行了酶学性质的研究,结果表明经过固定化增加了酶的稳定性。目前,磁性壳聚糖微球作为载体已经应用于酵母乙醇脱氢酶、酪氨酸酶和 β -D-牛乳糖苷酶等的固定化^[32-35]。

3.2 磁靶向药物

将药物和适当的无毒的磁活性成分进行包埋,利用施加于体外的磁场引导包埋物在体内快速定向移动于靶部位,释放药物^[36]。这样可以减少用药次数与剂量,提高药物的生物利用率。

张杰等^[22]选用聚乳酸和磁性纳米四氧化三铁为载体,制备了 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{PLA}$ 载阿奇霉素磁性复合微球。试验表明, Fe_3O_4 改善了微球对药物的包覆效果,药物释放持续的时间更长;同时对

微球粒径的控制也有一定的积极作用。实验结果显示,聚乳酸作为药物载体具有明显的药物缓控释作用。Zhu 等^[37]合成了平均粒径为 $(100 \pm 20) \text{nm}$ 的载有(5-氟尿嘧啶)的磁性壳聚糖微球。结果表明,微球具有低聚合性和良好的磁响应性,在细胞内保留了很好的抗癌抗菌活性。

3.3 基因治疗

基因治疗是指将遗传物质导入细胞或组织进行治疗。其中,直径小于 10 nm 的磁性 Fe_3O_4 颗粒表面可吸附 DNA 分子,这样在外加磁场的作用下,可顺利实现靶向治疗。同时,为了提高生物相容性,可以在磁性 Fe_3O_4 表面接枝生物高分子,形成核壳式结构从而成为较好的基因载体。

苑仁旭等^[38]采用生物可降解聚己内酯 PCL 改性聚乙烯亚胺,得到两亲性的接枝共聚物(PEI-g-PCL)。该共聚物通过溶剂挥发法在水中自组装形成纳米粒子,其内部负载有超顺磁性四氧化三铁纳米粒子及质粒 DNA。研究表明,PEI-g-PCL 聚合物自组装形成的颗粒对细胞具有较高的转染效率。此类载体有望在基因转染的过程中利用磁共振手段进行实时、无创观测。

4 总结与展望

四氧化三铁粒子廉价易得并且具有很好的磁响应性,人们可以通过不同的制备方法对粒子的形貌、尺寸、表面特性等进行控制;以聚乳酸为代表的生物可降解高分子材料已广泛应用于临床。而两者的复合材料集合了纳米粒子的磁性和高分子材料的可降解性,可以解决许多临床上面临的问题,同时有望带来意想不到的治疗效果,开创临床治疗的新时代。

近年来关于 Fe_3O_4 /生物可降解复合材料的研究已多见报道,人们对复合材料的单一性能如磁响应性、生物相容性等方面的研究已经取得了极大的成果,但要使其尽快由实验室阶段走向应用阶段,还需努力。应用于临床的复合材料必然要具备很好的综合性能,例如粒径的不同、磁响应性的高低、材料降解的快慢及生物相容性、可控性等。因此,探索更好的制备磁性复合材料的方法,使其满足于临床的不同需求必定是此领域的研究重点。

参考文献(References)

- [1] Hong RY, Pan TT, Han YP, et al. Magnetic field synthesis of Fe_3O_4 nanoparticles used as a precursor of ferrofluids [J]. J. Magn. Mater, 2007, 310: 37
- [2] Xie Jin, Xu Chen-jie, Xu Zhi-chuan, et al. Linking hydrophilic macromolecules to monodisperse magnetite (Fe_3O_4) nanoparticles via trichloro-s-triazine[J]. Chem Mater, 2006, 18: 5401-5403
- [3] Hayashi T. Biodegradable Polymers for Biomedical Uses [J]. Prog. Polym. Sci, 1989, 14: 679-697
- [4] Ditsch A, Laibinis PE, Wang DIC, et al. Controlled clustering and enhanced stability of polymer-coated magnetic nanoparticles [J]. Langmuir, 2005, 21: 6006-6018
- [5] Zhang Mei-yi, Wang Yu, Zhao Dong-ye, et al. Immobilization of arsenic in soils by stabilized nanoscale zero-valent iron, iron sulfide (FeS), and magnetite (Fe_3O_4) particles[J]. Chinese Sci. Bull, 2010, 55: 365-372
- [6] Fried T, Shemer G, Markovich G. Ordered two-dimensional arrays of ferrite nanoparticles[J]. Adv Mater, 2001, 13: 1158-1160
- [7] Lin Chun-hong, Chu Yuan-ming, Wang Sheng-chang. Magnetic properties of magnetite nanoparticles prepared by mechanochemical

- reaction[J]. Mater. Lett, 2006, 60: 447-450
- [8] Goya, Cerardo F. Handling the particle size and distribution of Fe_3O_4 nanoparticles through ball milling[J]. Solid State Commun, 2004, 130 (12): 783
- [9] Xu Jing, Yang Hai-bin, Fu Wu-you, et al. Preparation and magnetic properties of magnetite nanoparticles sol-gel [J]. Mater. Sci. Eng. B, 2006, 132: 307-310
- [10] Mira J, Lopez-Perez J A, Lopez-Quintela M A. Magnetic iron oxide nanoparticles synthesized via microemulsions [J]. Mater. Sci. Forum, 1996, 235-238: 297-302
- [11] Arturo M, Lopez Q, Jose R. Magnetic iron oxide nanoparticles synthesized via microemulsions[J]. Colloid Interface Sci, 1993, 158: 446-451
- [12] Lunt J. Large-scale production, properties and commercial applications of polylactic acid polymers[J]. Polym Degrad Stab, 1998, 59: 145-152
- [13] Dobson J. Magnetic nanoparticles for drug delivery [J]. Drug Dev Res, 2006, 67: 55-60
- [14] Koh I, Wang X, Varughese B, et al. Magnetic iron oxide nanoparticles for biorecognition: Evaluation of surface coverage and activity[J]. J Phys Chem B, 2006, 110: 1553-1558
- [15] Teja AS, Koh PY. Synthesis, properties, and applications of magnetic iron oxide nanoparticles [J]. Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials, 2008, 7: 8-17
- [16] Hassan EE, Parish R C, Gallo J M. Optimized formulation of magnetic chitosan microspheres containing the anticancer agent, oxantrazole[J]. Pharm. Res., 1992, 9: 390-397
- [17] Zhang Lian-ying, Zhu Xin-jun, Sun Han-wen, et al. Control synthesis of magnetic Fe_3O_4 -chitosan nanoparticles under UV irradiation in aqueous system[J]. Curr. Appl. Phys., 2010, 10: 828-833
- [18] Hritcu D, Dodi G, Silion M, et al. Composite magnetic chitosan microspheres: In situ preparation and characterization[J]. Polym. Bull, 2011, 67: 177-186
- [19] Sekion M, Yam Aguchi K, Iriguchi N, et al. Conductivity tensor imaging of the brain using diffusion weighted magnetic resonance imaging[J]. J Appl Phys, 2003, 93: 6730-6732
- [20] 张冬, 宋伟, 孙志, 等. 悬浮聚合法制备可降解磁性聚丙交酯微球[J]. 化学工程师, 2011, 9: 1
- Zhang Dong, Song Wei, Sun Zhi, et al. The synthesis of biodegradable magnetic polylactide microspheres via suspension polymerization[J]. Chemical Engineers, 2011, 9: 1
- [21] 张晶, 于德梅, 吕安林, 等. 磁性微球聚乳酸复合材料生物相容性研究[J]. 心脏杂志, 2010, 22(3): 1
- Zhang Jing, Yu De-mei, Lv An-lin, et al. The biocompatibility research of the magnetic polylactic acid composite [J]. Heart Journal, 2010, 22(3): 1
- [22] 张杰, 杨静, 甄卫军. Fe_3O_4 /聚乳酸载阿奇霉素微球的制备及其体外释药特性的研究[J]. 精细石油化工进展, 2012, 1: 1
- Zhang Jie, Yang Jing, Zhen Wei-jun. The synthesis and the drug release research of Fe_3O_4 /polylactic acid containing a-zithromycin microspheres[J]. Advances in Fine Petrochemicals, 2012, 1: 1
- [23] Duguay D G. Magnetically responsive polylactic acid microspheres for targetable drug delivery [J]. Montreal: McGill University, Department of Chemical Engineering, 1991
- [24] Gomez-Lopera S A, Plaza R C, Delgado A V. Synthesis and characterization of spherical magnetite/biodegradable polymer composite particles[J]. Journal of Colloid and Interface Science, 2001, 240: 40
- [25] Motoshi Suzuki, Masashige Shinkai, Masamichi Kamihira, et al. Preparation and Characteristics of Magnetite-labelled Antibody with the Use of Poly (ethylene glycol) Derivative [J]. Biotechnol. Appl. Biochem., 1995, 21: 335-345
- [26] 姜波, 官月平, 王靖, 等. 聚乙二醇修饰的高分子磁性微球的合成及表征[J]. 过程工程学报, 2001, 4: 1
- Jiang Bo, Guan Yue-ping, Wang Jing, et al. Synthesis and characterization of polymer magnetic microspheres modified by PEG [J]. Processing Engineering, 2001, 4: 1
- [27] 任杰, 王杰, 滕新荣, 等. Fe_3O_4 /PLA-PEG 磁性复合微球的制备与性能研究[J]. 同济大学学报, 2008, 3: 1
- Ren Jie, Wang Jie, Teng Xin-rong, et al. Synthesis and characterization research of Fe_3O_4 /PLA-PEG magnetic composite microspheres[J]. Journal of Tongji University, 2008, 3: 1
- [28] Ai H, Flask C, Weinberg B, et al. Magnetite-loaded polymeric micelles as ultrasensitive magnetic-resonance probes [J]. Adv Mater, 2005, 17: 1949-1952
- [29] Nasongkla N, Bey E, Ren JM, et al. Multifunctional polymeric micelles as cancer-targeted, MRI-ultrasensitive drug delivery systems [J]. Nano Lett, 2006: 2427-2430
- [30] Kim SH, Kim JK, Lim SJ, et al. Folate-tethered emulsion for the target delivery of retinoids to cancer cells [J]. Eur J Pharm, 2008, 68 (3): 618-625
- [31] Jiang De-sheng, Long Sheng-ya, Huang Jun, et al. Immobilization of Pycnoporus sanguineus laccase on magnetic chitosan microspheres [J]. Biochem. Eng. J., 2005, 25: 15-23
- [32] Li Gui-yin, Zhou Zhi-de, Li Yuan-jian, et al. Surface functionalization of chitosan-coated magnetic nanoparticles for covalent immobilization of yeast alcohol dehydrogenase from saccharomyces cerevisiae [J]. J. Magn. Magn. Mater., 2010, 322: 3862-3868
- [33] Peniche H, Osorio A, Acosta N, et al. Preparation and characterization of superparamagnetic chitosan microspheres: Application as a support for the immobilization of tyrosinase [J]. J. Appl. Polym. Sci., 2005, 98: 651-657
- [34] Liu Yong, Jia Shao-yi, Wu Qian, et al. Studies of Fe_3O_4 -chitosan nanoparticles prepared by co-precipitation under the magnetic field for lipase immobilization[J]. Catal. Commun., 2011, 12: 717-720
- [35] Pan Chenliang, Hu Bing, Li Wei, et al. Novel and efficient method for immobilization and stabilization of β -D-galactosidase by covalent attachment onto magnetic Fe_3O_4 -chitosan nanoparticles[J]. J. Mol. Catal. B: Enzym., 2009, 61: 208-215
- [36] Gao Xiao-hu, Cui Yuan-yuan, Levenson R M, et al. In vivo cancer targeting and imaging with semiconductor quantum dots [J]. Nat Biotechnol Rev, 2004, 22: 969-976
- [37] Zhu Long-zhang, Ma Jing-wei, Jia Neng-qin, et al. Chitosan-coated magnetic nanoparticles as carriers of 5-fluorouracil: Preparation, characterization and cytotoxicity studies [J]. Colloid Surface B, 2009, 68: 1-6
- [38] 苑仁旭, 左喻芳, 肖中鹏, 等. 用于基因传输及磁共振显像的聚乙烯亚胺-g-聚己内酯共聚物的合成与表征[J]. 高分子学报, 2009, 2: 1
- Yuan Ren-xu, Zuo Yu-fang, Xiao Zhong-peng, et al. Synthesis and characterization of polyethyleneimine-g-poly caprolactone copolymer for gene transfer and magnetic resonance imaging [J]. Journal of Polymer Science, 2009, 2: 1