

# 用于肿瘤诊疗中的四氧化三铁( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )纳米颗粒表面修饰

伍志红, 李翔\*

上海理工大学材料与化学学院, 上海

收稿日期: 2024年4月13日; 录用日期: 2024年5月3日; 发布日期: 2024年5月11日

## 摘要

近年来多功能磁性纳米颗粒及其衍生复合纳米材料引起了多模态成像及肿瘤协同治疗的关注。其中四氧化三铁( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )纳米颗粒因其固有的特性而能够实现磁共振成像(MRI)、磁热疗(MHT)及药物递送。不同尺寸的 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 纳米颗粒可以通过几种不同的方式制备, 并且在其表面加以修饰可以提高生物相容性及肿瘤靶向性能, 最终提高MRI成像信号及治疗效果。本文回顾了经典的 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 纳米颗粒制备方式及几种表面修饰手段。之后阐述了其在肿瘤诊疗中的应用并且讨论了 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 纳米颗粒仍然存在的问题。为读者了解多功能的 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 纳米颗粒在肿瘤诊疗中的应用提供参考。

## 关键词

四氧化三铁, 表面功能化, 磁共振成像, 药物递送, 磁热治疗

# Surface Modification of $\text{Fe}_3\text{O}_4$ Nanoparticles in Cancer Theranostics

Zhihong Wu, Xiang Li\*

School of Materials and Chemistry, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai

Received: Apr. 13<sup>th</sup>, 2024; accepted: May 3<sup>rd</sup>, 2024; published: May 11<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

In recent years, multifunctional magnetic nanoparticles and their derived composite nanomaterials have attracted the attention of multimodal imaging and collaborative therapy of tumors. Among them,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  nanoparticles are known for their inherent magnetic resonance imaging (MRI),

\*通讯作者。

magnetic hyperthermia (MHT), and drug delivery capabilities.  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  nanoparticles in different sizes can be prepared in several different methods. In addition, their surface modifications can improve biocompatibility and tumor-targeting performance, which leads to improved MRI imaging signals and therapeutic effects. In this paper, several classical preparation approaches of  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  nanoparticles and several surface modification methods are reviewed. Then, the application of  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  nanoparticles in cancer theranostics was described, and the limitations of  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  nanoparticles in nanomedicine were discussed. This paper provides a reference for readers to understand the application of multifunctional  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  nanoparticles in cancer theranostics.

## Keywords

$\text{Fe}_3\text{O}_4$ , Surface Functionalization, MRI, Drug Delivery, Magnetic Hyperthermia Therapy

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



## 1. 引言

磁性四氧化三铁( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )纳米颗粒是多功能纳米材料的代表性候选材料之一, 由于其不仅具有超顺磁性、高磁化率等特殊磁性能, 而且具有独特的物理性质、生物相容性、稳定性等, 在许多生物医学领域的应用越来越广泛, 包括磁共振成像(MRI)、生物催化、磁热疗(MHT)、磁靶向、磁分离、药物递送治疗等[1] [2] [3]。同时, 根据具体的治疗需求和肿瘤微环境的特点, 将  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒进行功能化修饰以满足更多的治疗需求和更好的治疗效果[4] [5]。此外, 与临床上其他的治疗方式相比, MRI 具有高空间分辨率和快速的体内图像采集能力, 为了提高其灵敏度通常使用 MRI 造影剂[6]。根据纳米颗粒改变水质子纵向或横向弛豫时间的独特效果, 可将造影剂分为 T1 和 T2 造影剂,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒是可用于 T1 或 T2 的造影剂, 具有很好的生物相容性[7]。此外,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒具有延长血液循环时间、清除速度快、副作用低、能够成像和治疗等优点, 因此, 几种类型的磁性  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒已被美国食品药品监督管理局 (FDA)批准从实验阶段转化为临床应用阶段[8]。本文介绍通过  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒的表面修饰能够提高其在肿瘤诊断治疗方面的信号及效果。首先介绍了几种常见的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒的制备方式。其次, 阐述了几种用于赋予  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒多功能性的表面修饰方式。最后, 介绍了  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒在 MRI 成像、药物递送及磁热疗中的发展。

## 2. 磁性纳米颗粒的制备

**Table 1.** Several synthesis methods of  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  nanoparticles and their advantages and disadvantages

**表 1.**  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒的几种合成方式及其优缺点

合成方式	优势	缺点	Ref.
共沉淀法	便于表面功能化, 粒径小	易团聚、易氧化、不纯	[9]
水热法	分散性好、磁性高及纯度高	实验条件苛刻	[10]
热分解法	粒径分布窄、尺寸形貌可控	成本高, 环境不友好	[11]
微乳液法	形态规则、分散性好	产率低、成本高	[12]
溶胶凝胶法	形貌尺寸孔隙可控	操作复杂, 条件苛刻	[13]

$\text{Fe}_3\text{O}_4$  的尺寸, 形状及分散性等因素会影响其在不同领域中的应用性能。因此通过不同合成方式以制备理想性能的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 。目前为止, 制备纳米级的磁性  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  主要是通过化学法制备而成, 如共沉淀法、热分解法、化学还原法、水热法、微乳液、溶胶凝胶法等。其各自的优缺点如表 1 所示。

### 3. 磁性纳米颗粒的表面修饰

在生物应用领域中,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒经注射后进入生物体内, 很容易被网状内皮系统识别并清除, 进而降低其在体内的诊断信号或是治疗效果。故对  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  表面修饰是提高其生物相容性及提高其主动靶向肿瘤效率的一种重要手段。在其表面修饰有机化合物是一种常用的修饰方式, 有机化合物的引入不仅可以提高其生物相容性延长其在体内的血液循环时间, 还可以引入活性基团如醛、羟基、羧基和氨基使得其能够通过化学反应进一步修饰其他物质, 进而提高其性能。目前  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒的表面修饰方式可分为配体置换和包埋两种[14]。配体置换是指将纳米颗粒表面的天然疏水性配体即油酸与强锚定基团(如羧酸、磺酸酯、磷酸酯等)进行交换, 交换后的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒表面具有亲水性, 在生物体中的分散性更高。但是, 在交换过程中往往效率不高。所以相比之下, 包封的方式表现出更高的效率, 能够保证包覆的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒表面更均一。通常是利用无机或有机物对  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒进行修饰, 形成核壳结构。接下来将从有机聚合物、无机金属或氧化物、蛋白及生物膜四个方面介绍  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒的表面修饰。

#### 3.1. 有机聚合物

常用的聚合物有聚乙二醇(PEG)、多赖氨酸(PLL) [15]、聚丙烯酸(PAA) [16]、聚乙烯亚胺(PEI)、聚(乳酸-乙醇酸) (PLGA)、聚多巴胺(PDA) [17]等。其中, PLGA 是一种可生物降解的聚合物, 近年来在肿瘤治疗中常被用作药物递送平台, 经过 PLGA 修饰后的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒在溶液中分散性更稳定且更均匀[18]。而 PEG 是最常用的一种修饰有机聚合物, 以其减少蛋白质吸附和最大限度地减少免疫系统识别地能力而闻名[19], PEG 包裹的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒已被证明在可以逃避免疫系统并在循环中保持更长的时间[20]。此外, 聚合物的引入不仅提高其生物相容性, 更为其表面修饰提供锚点, 通过与聚合物的某些官能团反应, 可以将药物或是具有靶向功能的生物分子修饰与 NPs 表面。聚合物的引入可以在提高生物相容性的同时提高其肿瘤靶向性能。总之, 聚合物修饰的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒在肿瘤诊断治疗中具有巨大的潜力。

#### 3.2. 无机金属或氧化物

由于  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒本身具有优异的磁共振成像特性, 通常会将其与其他功能系统相结合以形成一种多模态成像的综合系统。而无机金属, 特别是贵金属常被用来与其相结合。一方面, 大多数的贵金属具有比碘元素更高的原子序数, 且具有 X 射线衰减的特性, 可用作计算机断层扫描(CT)成像造影剂。另一方面, 贵金属具有很强的表面等离子体共振(SPR)效应, 可以吸收光能将其转化为热能, 进行光热治疗。其中, Au 是一种常用于修饰在  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒表面的无机金属元素, 并且可以通过对其尺寸、厚度、形状及表面修饰以调节其性能, 拓宽其应用。如 Li 等人[21]开发了一种透明质酸(HA)修饰的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ @Au 核壳结构的纳米星( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ @Au-HA NS)用于肿瘤的 MRI 和 CT 成像。同时在肿瘤处施加 808 nm 的近红外光后, 能够实现光热消融肿瘤的目的。

此外, 近年来无机纳米材料在生物医学领域得到了广泛的研究, 如二氧化硅、氧化铝、二氧化钼、石墨烯等。其中, 介孔二氧化硅( $\text{SiO}_2$ )因其具有均匀的孔径及高比表面积, 常被用做小分子药物、siRNA 等的递送载体[22]。将  $\text{SiO}_2$  修饰于  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒表面的优势为不仅可以提高其生物相容性更能够为其他分子药物提高锚定点(Si-OH 基团)进而提高其载药能力[23]。

经过无机金属或是氧化物的修饰, 结合了两者的优势, 不仅提高了生物相容性, 更为肿瘤多模态成像及协同治疗开辟了新的可能。

### 3.3. 金属有机框架(MOF)

金属有机框架(MOF)是一种新兴的多孔纳米材料, 是一种由金属离子或金属簇与有机配体配位而成的网络结构晶体, 具有良好的物理化学性质、更大的表面积和可调节性, 在负载纳米粒子及药物中具有很大的应用前景。此外, MOFs 在肿瘤微环境中能够响应其中的 GSH 进而影响金属离子与有机配体最终分解 MOFs [24], 因此很多学者利用这一优势将其用做一种靶向递送载体。Lin 等人[24]利用 pH 和 GSH 相应的 ZIF-8 作为纳米载体, 将小尺寸的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒负载至 ZIF-8 中, 设计了一种  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -ZIF-8 的 MRI 造影剂。在体内实验中表明,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -ZIF-8 在进入肿瘤的酸性及过表达 GSH 的环境后会使得 ZIF-8 分解, 进而释放出小尺寸的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米, 实现增强的 MRI 肿瘤对比度, 用 T2 到 T1 的转换来区分肿瘤组织和正常组织。

### 3.4. 细胞膜

纳米颗粒用于生物领域中的应用尽管已经发展了很多年, 但是仍然有几个问题限制了其临床转换, 如 1) 外来的纳米颗粒容易被免疫系统检测到并且引起严重的免疫反应; 2) 纳米材料不能主动跨过一些生理屏障, 故很难在目标位置积累; 3) 纳米颗粒依赖被动的高渗透强滞留(EPR)效应, 不仅效果不显著更会对正常组织造成伤害; 4) 纳米颗粒潜在的体内毒性。而  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  是一种经过 FDA 批准的纳米药物, 因其独特的性质及较长的血液循环时间被广泛研究以克服以上的局限性。与表面修饰外源性的配体相比, 表面修饰一些内源性的细胞膜为解决这些问题提供了一种新思路[25]。已经被用于研究的细胞膜有红细胞膜、白细胞膜、肿瘤细胞膜、干细胞膜等[26] [27] [28]。Rao 等[28]将血小板衍生囊泡膜修包裹于  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  外, 用于延长  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒的血液循环时间及肿瘤靶向性能。结果表明经过细胞膜修饰的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒能够实现增强的 MRI 成像能力及增强的光热治疗效果, 且表现出良好的而免疫相容性。细胞膜在  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒表面修饰是一种较新颖的修饰方式, 利用细胞膜天生的免疫逃避作用使得  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  具有延长的血液循环周期。不仅是在  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒肿瘤诊疗中具有极大的应用潜力, 在纳米颗粒治疗肿瘤领域都具有很大的优势。细胞膜对纳米颗粒的修饰是新一代肿瘤诊疗纳米颗粒治疗的方向。

## 4. 磁性纳米颗粒在肿瘤诊疗中的应用

### 4.1. 磁共振成像

磁共振成像(MRI)时基于磁场与原子核之间磁共振现象的一种非侵入性的新型医学成像技术。MRI 具有极高的成像灵活性、非电离辐射、对患者无害性以及患者接受度高的优点, 具有众多优势。此外, 它还提供生理参数和具体的临床信息, 以便更好地诊断和治疗。根据弛豫矢量的发生过程, 可分为两种弛豫: 纵向弛豫(又称为自旋-晶格弛豫)和横向弛豫(又称自旋-自旋弛豫)。纵向磁化从激发态恢复到平衡态的 63%所需的时间为横向弛豫时间 T1。横向弛豫从激发态回到平衡态的 37%所需的时间为纵向弛豫时间 T2。并且弛豫率  $R = 1/T$ 。组织或器官部位的 MRI 成像 T1 值越小, 其纵向弛豫时间越短, 在图像中呈现出越亮的信号。T1 值越小, 其横向弛豫时间越短, 在 MRI 图像中呈现出的信号越暗。生物体中不同组织器官之间的信号强度不同, 导致形成信号强度差异, 从而形成了组织器官之间的对比度。尽管 MRI 本身能够实现对软组织和器官的详细诊断, 但是由于其具有较低的灵敏度, 有时候难以区分病变区域及正常组织区域, 难以发现一些早期病变。磁性  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒造影剂可用于增强图像的准确性和清晰度, 使医生能够更好地检测异常组织或器官。

#### 4.1.1. T2 造影剂

由于  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒具有超顺磁性, 通常会减少周围质子的弛豫时间, 从而提供了 T2 加权 MRI 成



像的可能性。 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 作为 T2 造影剂时, 其尺寸、表面修饰及形状会影响其成像效果。尺寸越大, 磁化强度越高, 横向弛豫率也相应较高。Cheon 等[29]通过对比不同尺寸的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒以测量其横向弛豫率, 4, 6, 9, 12 nm 的横向弛豫率分别对应 78, 106, 130 和 218  $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ 。此外为了提高体内造影剂的效果, 也可以通过设计  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  更多的靶向至肿瘤, 更多的被肿瘤部位所摄取。除对其尺寸进行设计之外, 在其表面修饰免疫逃逸物质、肿瘤靶向物质等也是一种通过提高靶向性能, 使其在肿瘤部位积累进而提高其造影信号的方式。如 Zhang 等[30]设计合成了一种壳为掺杂锰的二氧化硅,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  为核, 表面以血小板衍生生长因子(PDGFB)修饰的肿瘤微环境(TME)激活的 T1-T2 双模态的 MRI 纳米颗粒(PDGFB-FMS)。这种 PDGFB-FMS 可在高浓度 GSH 和低 pH 下降解, 并将其用于异位和原位肿瘤诊断, 显示出增强的信噪比和肿瘤特异性。此外 PDGFB-FMS 的生物降解性快速, 可以及时从体内排出, 具有优异的生物相容性。

#### 4.1.2. T1 造影剂

T1 造影剂能够区分脂肪和水, 脂肪显示出较亮的对比度, 水显示出较暗的对比度。临床常用的 T1 造影剂为  $\text{Gd}^{3+}$  离子, 但是由于其在体内的循环时间短, 且有可能在体内沉积导致肾源性系统性纤维化, 限制了其在高分辨率的 MRI 中的应用[31] [32]。 $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒具有较好的生物相容性, 但是常见的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒不适用于 T1 造影剂, 因为 T1 造影剂需要有高  $r_1$  值和低  $r_2/r_1$  比。虽然 Fe 具有五个不成对的电子可以用于提高  $r_1$  值, 但是由于其自身具有高磁矩导致其高  $r_2$  值[33]。这一问题可以通过减小  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒的尺寸实现, 由于  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒的磁矩会随着尺寸的减小而迅速减小, 最终导致其磁各向异性减小[34]。因此有研究设计了小尺寸的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒(3 nm)作为 T1 造影剂。制备所得的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒的磁化强度极低[35]。此外为了提高其分散性及生物相容性, 在其表面修饰了聚乙二醇衍生的氧化膦(PO-PEG)。经过修饰后的小尺寸  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒具有高  $r_1$  值( $4.78 \text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ )及低  $r_2/r_1$  比(6.12)。且所得到的小尺寸  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒相较于临床使用的  $\text{Gd}^{3+}$  具有更长的循环时间及造影时间, 还能够观察到小于 0.2 mm 的各种血管。表明小尺寸  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒在 T1 成像中具有很大的潜力。但是以上制备的小尺寸  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒会因其具有较高的表面能而聚集在一起, 使得其失去 T1 造影的性能[36]。且在其表面修饰物的分子对其磁性能有影响, 故对小尺寸  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒进行表面改性是十分有必要的。Bao 等[37]人基于此, 在小尺寸  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒表面接上了牛血清白蛋白(BSA), 这不仅维持小尺寸  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒的 T1 成像功能, 还使其血液循环时间从 15 min 延长至 2 h。

#### 4.2. 药物递送

化疗是最常见的非手术癌症治疗方式, 目前临床上大约有 80 多种不同种类的抗肿瘤药物, 尽管他们对某些癌症类型有效但是大多数的药物缺乏肿瘤特异性, 会影响正常的组织和器官[38] [39]。纳米颗粒可以通过 EPR 效应在肿瘤组织种富集而引起了人们的关注, 并将其用于提高药物靶向肿瘤运输的一种载体。 $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒不仅可以作为一种载体, 更是一种 MRI 造影剂, 检测其在肿瘤部位的积累及药物释放, 而展现出独特的优势[40]。如 Wang 等[41]利用模板辅助法设计合成了一种以  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  为核, ZnO 为壳并且负载阿霉素(DOX)的纳米颗粒( $\text{Fe}_3\text{O}_4@void@ZnO\text{-DOX}$ )用于磁靶向递送药物治疗肿瘤。近年来, 细胞膜包裹的纳米颗粒用于药物递送成为一种新兴的肿瘤靶向修饰手段。其中, 癌细胞膜由于其自身具有识别同源肿瘤向肿瘤归巢的能力受到了广泛的关注[42]。这种方式进一步提升了药物在体内精准运输的效率, 提高治疗效果, 为肿瘤靶向递送药物提供了新方法。

#### 4.3. 磁热疗(MHT)

MHT 是一种利用磁性纳米颗粒在外加交变磁场作用下产生局部高温, 从而破坏肿瘤细胞的治疗方式。MHT 已被引入临床, 用于肿瘤治疗。MHT 在治疗肿瘤方面具有很多优势, 如生物安全性高、组织

渗透深度深且能够定向选择性杀伤肿瘤, 已成为纳米医学领域的一个重要课题[43]。磁热转换效率主要取决于磁性纳米颗粒的大小、形状、磁性和浓度等因素。热效应对肿瘤的杀伤作用是指通过产生的局部高温对肿瘤细胞造成热损伤, 从而达到杀死肿瘤的目的[44]。高温可以引起肿瘤细胞的蛋白质变性、细胞膜破坏和 DNA 断裂等, 进而导致细胞凋亡或坏死[45]。相比于正常细胞, 肿瘤细胞对热的敏感性更高, 因此磁热疗法可以实现对肿瘤的选择性治疗, 减少对周围正常组织的损伤[46]。

磁性纳米颗粒加热效率一般由比热吸收率(SAR)或其等效参数比损耗功率(SLP)或内在损耗功率(ILP)来评估[47]。不同类型的磁性纳米颗粒的 SAR 可能会有数量级的差异。目前, 可以通过调整  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒的核心尺寸、添加成分、改变形状和表面修饰来提高 SAR, 而所有这些因素都会影响磁感应强度、饱和磁化( $M_s$ )、磁晶各向异性( $K$ )和弛豫时间。由于  $K$  值的降低和  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒表面的自旋不协调,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒的磁感应强度和  $M_s$  随着尺寸的减小而迅速下降, 而大尺寸的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒通常比小尺寸的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒具有更高的磁感应强度和  $M_s$ 。SAR 值随着尺寸的增加而增加, 在特定尺寸时达到最大值。SAR 与  $M_s$  成正比, 但它与  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒的尺寸分布成反比。SAR 值在一定的颗粒大小和  $K$  值时可以有最大点。因此, 理想的用于 MHT 的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒应具有高  $M_s$  和高单分散性。除尺寸外,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒的形状也会影响 SAR 值。如 Yang [48] 团队制备了一种六边形盘状的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , 观察到其具有环状磁通量, 并阐明了  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米盘中的涡旋域结构。由于其的各向异性,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米盘在水溶液中的 SAR 值高达为 4925 W/g, 这在纯  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒中具有最高的 SAR 值。

除了制备出具有高 SAR 值的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒外, 通常用于 MHT 的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒均是通过瘤内注射再置于交变磁场下实现磁热治疗的。通过尾静脉注射靶向肿瘤部位再治疗的效果有限, 故提高其肿瘤靶向性能也是需要解决的一大问题。如 Hayashi 等人[49]制备了一种叶酸(HA)及聚乙二醇(PEG)修饰的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米簇(FA-PEG-SPION NC), 避免了小尺寸(10 nm)的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  在正常组织毛细血管的聚集, 但能够增强其在肿瘤内部的积累, 进而用于 MRI 和磁热治疗。结果表明经过尾静脉注射的 FA-PEG-SPION NC 在肿瘤部位较多的聚集且具有良好的磁热治疗效果。

除了只用 MHT 外, 通过各种表面修饰, 与其他治疗手段相结合实现更好的治疗效果。如表面负载化疗药物实现 MHT 与化疗相结合, 与放射疗法相结合, 与免疫治疗相结合、与光热/光动力治疗相结合、与基因治疗相结合等。

## 5. 总结与展望

目前  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒基于其优异的性能在生物医疗领域得到了广泛的应用。本文描述了  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒的几种制备方式、表面修饰改性及在肿瘤诊疗中的应用。每种制备方式具有各自的特点, 需根据需求选用相应的制备方式。此外  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒不稳定很容易团聚, 因此在其表面功能化修饰其他物质不仅能够增加其分散性, 更能提高其生物相容性, 造影信号及治疗效果。但是由于  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒仍存在如靶向性不足、具有潜在的生物毒性等劣势, 限制其进一步发展。相信随着纳米颗粒技术及生物化学技术的发展,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒将克服自身的几种缺点, 更好地应用于生物医药领域, 造福人类。

## 基金项目

国家自然科学基金(52072245)。

## 参考文献

- [1] Jin, H., Qian, Y., Dai, Y., *et al.* (2016) Magnetic Enrichment of Dendritic Cell Vaccine in Lymph Node with Fluorescent-Magnetic Nanoparticles Enhanced Cancer Immunotherapy. *Theranostics*, **6**, 2000-2014. <https://doi.org/10.7150/thno.15102>

- [2] Fan, C.-H., Cheng, Y.-H., Ting, C.-Y., *et al.* (2016) Ultrasound/Magnetic Targeting with SPIO-DOX-Microbubble Complex for Image-Guided Drug Delivery in Brain Tumors. *Theranostics*, **6**, 1542-1556. <https://doi.org/10.7150/thno.15297>
- [3] Chandrasekharan, P., Tay, Z.W., Hensley, D., *et al.* (2020) Using Magnetic Particle Imaging Systems to Localize and Guide Magnetic Hyperthermia Treatment: Tracers, Hardware, and Future Medical Applications. *Theranostics*, **10**, 2965-2981. <https://doi.org/10.7150/thno.40858>
- [4] Li, S., Shang, L., Xu, B., *et al.* (2019) A Nanozyme with Photo-Enhanced Dual Enzyme-Like Activities for Deep Pancreatic Cancer Therapy. *Angewandte Chemie International Edition*, **58**, 12624-12631. <https://doi.org/10.1002/anie.201904751>
- [5] Curcio, A., Silva, A.K.A., Cabana, S., *et al.* (2019) Iron Oxide Nanoflowers @ CuS Hybrids for Cancer Tri-Therapy: Interplay of Photothermal Therapy, Magnetic Hyperthermia and Photodynamic Therapy. *Theranostics*, **9**, 1288-1302. <https://doi.org/10.7150/thno.30238>
- [6] Mukherjee, S., Sonanini, D., Maurer, A., *et al.* (2019) The Yin and Yang of Imaging Tumor Associated Macrophages with PET and MRI. *Theranostics*, **9**, 7730-7748. <https://doi.org/10.7150/thno.37306>
- [7] Karimian-Jazi, K., Münch, P., Alexander, A., *et al.* (2020) Monitoring Innate Immune Cell Dynamics in the Glioma Microenvironment by Magnetic Resonance Imaging and Multiphoton Microscopy (MR-MPM). *Theranostics*, **10**, 1873-1883. <https://doi.org/10.7150/thno.38659>
- [8] Reddy, L.H., Arias, J.L., Nicolas, J., *et al.* (2012) Magnetic Nanoparticles: Design and Characterization, Toxicity and Biocompatibility, Pharmaceutical and Biomedical Applications. *Chemical Reviews*, **112**, 5818-5878. <https://doi.org/10.1021/cr300068p>
- [9] Shen, L., Li, B. and Qiao, Y. (2018) Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Nanoparticles in Targeted Drug/Gene Delivery Systems. *Materials*, **11**, Article 324. <https://doi.org/10.3390/ma11020324>
- [10] Han, C., Zhao, D., Deng, C., *et al.* (2012) A Facile Hydrothermal Synthesis of Porous Magnetite Microspheres. *Materials Letters*, **70**, 70-72. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2011.11.115>
- [11] Roca, A.G., Morales, M.P., O'Grady, K., *et al.* (2006) Structural and Magnetic Properties of Uniform Magnetite Nanoparticles Prepared by High Temperature Decomposition of Organic Precursors. *Nanotechnology*, **17**, 2783-2788. <https://doi.org/10.1088/0957-4484/17/11/010>
- [12] Gu, T., Zhang, Y., Khan, S.A., *et al.* (2019) Continuous Flow Synthesis of Superparamagnetic Nanoparticles in Reverse Miniemulsion Systems. *Colloid and Interface Science Communications*, **28**, 1-4. <https://doi.org/10.1016/j.colcom.2018.10.005>
- [13] Bao, Y., Sherwood, J.A. and Sun, Z. (2018) Magnetic Iron Oxide Nanoparticles as T1 Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Materials Chemistry C*, **6**, 1280-1290. <https://doi.org/10.1039/C7TC05854C>
- [14] Grillo, R., Rosa, A.H. and Fraceto, L.F. (2015) Engineered Nanoparticles and Organic Matter: A Review of the State-of-the-Art. *Chemosphere*, **119**, 608-619. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.07.049>
- [15] Wang, X., Tu, Q., Zhao, B., *et al.* (2013) Effects of Poly(L-Lysine)-Modified Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Nanoparticles on Endogenous Reactive Oxygen Species in Cancer Stem Cells. *Biomaterials*, **34**, 1155-1169. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.10.063>
- [16] Wang, C., Wang, Y., Xiao, W., *et al.* (2023) Carboxylated Superparamagnetic Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Nanoparticles Modified with 3-Amino Propanol and Their Application in Magnetic Resonance Tumor Imaging. *BMC Cancer*, **23**, Article No. 54. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-10514-0>
- [17] Zhang, Y., Ning, R., Wang, W., *et al.* (2022) Synthesis of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/PDA Nanocomposites for Osteosarcoma Magnetic Resonance Imaging and Photothermal Therapy. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **10**, Article 844540. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.844540>
- [18] Xu, S., Yang, F., Zhou, X., *et al.* (2015) Uniform PEGylated PLGA Microcapsules with Embedded Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Nanoparticles for US/MR Dual-Modality Imaging. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **7**, 20460-20468. <https://doi.org/10.1021/acsami.5b06594>
- [19] Illés, E., Tombácz, E., Szekeres, M., *et al.* (2015) Novel Carboxylated PEG-Coating on Magnetite Nanoparticles Designed for Biomedical Applications. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, **380**, 132-139. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2014.10.146>
- [20] Bilal, M., Iqbal, H.M.N., Adil, S.F., *et al.* (2022) Surface-Coated Magnetic Nanostructured Materials for Robust Bio-Catalysis and Biomedical Applications—A Review. *Journal of Advanced Research*, **38**, 157-177. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2021.09.013>
- [21] Li, J., Hu, Y., Yang, J., *et al.* (2015) Hyaluronic Acid-Modified Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@Au Core/Shell Nanostars for Multimodal Imaging and Photothermal Therapy of Tumors. *Biomaterials*, **38**, 10-21. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.10.065>

- [22] Neamtu, M., Nadejde, C., Hodoroaba, V.-D., *et al.* (2018) Functionalized Magnetic Nanoparticles: Synthesis, Characterization, Catalytic Application and Assessment of Toxicity. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 6278. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24721-4>
- [23] Kim, J., Kim, H.S., Lee, N., *et al.* (2008) Multifunctional Uniform Nanoparticles Composed of a Magnetite Nanocrystal Core and a Mesoporous Silica Shell for Magnetic Resonance and Fluorescence Imaging and for Drug Delivery. *Angewandte Chemie International Edition*, **47**, 8438-8441. <https://doi.org/10.1002/anie.200802469>
- [24] Lin, J., Xin, P., An, L., *et al.* (2019) Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-ZIF-8 Assemblies as PH and Glutathione Responsive T2-T1 Switching Magnetic Resonance Imaging Contrast Agent for Sensitive Tumor Imaging *in vivo*. *Chemical Communications*, **55**, 478-481. <https://doi.org/10.1039/C8CC08943D>
- [25] Thanuja, M.Y., Anupama, C. and Ranganath, S.H. (2018) Bioengineered Cellular and Cell Membrane-Derived Vehicles for Actively Targeted Drug Delivery: So Near and Yet So Far. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **132**, 57-80. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.06.012>
- [26] Hu, C.-M.J., Zhang, L., Aryal, S., *et al.* (2011) Erythrocyte Membrane-Camouflaged Polymeric Nanoparticles as a Biomimetic Delivery Platform. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **108**, 10980-10985. <https://doi.org/10.1073/pnas.1106634108>
- [27] Yao, C., Wang, W., Wang, P., *et al.* (2018) Near-Infrared Upconversion Mesoporous Cerium Oxide Hollow Biophotocatalyst for Concurrent PH-/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Responsive O<sub>2</sub>-Evolving Synergetic Cancer Therapy. *Advanced Materials*, **30**, Article ID: 1704833. <https://doi.org/10.1002/adma.201704833>
- [28] Rao, L., Bu, L.-L., Meng, Q.-F., *et al.* (2017) Antitumor Platelet-Mimicking Magnetic Nanoparticles. *Advanced Functional Materials*, **27**, Article ID: 1604774. <https://doi.org/10.1002/adfm.201604774>
- [29] Huang, J., Wang, L., Lin, R., *et al.* (2013) Casein-Coated Iron Oxide Nanoparticles for High MRI Contrast Enhancement and Efficient Cell Targeting. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **5**, 4632-4639. <https://doi.org/10.1021/am400713j>
- [30] Zhang, Y.N., Liu, L., Li, W., *et al.* (2023) PDGFB-Targeted Functional MRI Nanoswitch for Activatable T1-T2 Dual-Modal Ultra-Sensitive Diagnosis of Cancer. *Journal of Nanobiotechnology*, **21**, Article No. 9. <https://doi.org/10.1186/s12951-023-01769-7>
- [31] Leal, M.P., Rivera-Fernández, S., Franco, J.M., *et al.* (2015) Long-Circulating PEGylated Manganese Ferrite Nanoparticles for MRI-Based Molecular Imaging. *Nanoscale*, **7**, 2050-2059. <https://doi.org/10.1039/C4NR05781C>
- [32] Lee, N. and Hyeon, T. (2012) Designed Synthesis of Uniformly Sized Iron Oxide Nanoparticles for Efficient Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents. *Chemical Society Reviews*, **41**, 2575-2589. <https://doi.org/10.1039/C1CS15248C>
- [33] Ma, D., Chen, J., Luo, Y., *et al.* (2017) Zwitterion-Coated Ultrasmall Iron Oxide Nanoparticles for Enhanced T1-Weighted Magnetic Resonance Imaging Applications. *Journal of Materials Chemistry B*, **5**, 7267-7273. <https://doi.org/10.1039/C7TB01588G>
- [34] Zhao, S., Yu, X., Qian, Y., *et al.* (2020) Multifunctional Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: An Advanced Platform for Cancer Theranostics. *Theranostics*, **10**, 6278-6309. <https://doi.org/10.7150/thno.42564>
- [35] Kim, B.H., Lee, N., Kim, H., *et al.* (2011) Large-Scale Synthesis of Uniform and Extremely Small-Sized Iron Oxide Nanoparticles for High-Resolution T1 Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents. *Journal of the American Chemical Society*, **133**, 12624-12631. <https://doi.org/10.1021/ja203340u>
- [36] Lu, Y., Xu, Y.-J., Zhang, G.-B., *et al.* (2017) Iron Oxide Nanoclusters for T1 Magnetic Resonance Imaging of Non-Human Primates. *Nature Biomedical Engineering*, **1**, 637-643. <https://doi.org/10.1038/s41551-017-0116-7>
- [37] Sherwood, J., Rich, M., Lovas, K., *et al.* (2017) T1-Enhanced MRI-Visible Nanoclusters for Imaging-Guided Drug Delivery. *Nanoscale*, **9**, 11785-11792. <https://doi.org/10.1039/C7NR04181K>
- [38] Stratton, M.R., Campbell, P.J. and Futreal, P.A. (2009) The Cancer Genome. *Nature*, **458**, 719-724. <https://doi.org/10.1038/nature07943>
- [39] Green, E.D., Guyer, M.S., Green, E.D., *et al.* (2011) Charting a Course for Genomic Medicine from Base Pairs to Bedside. *Nature*, **470**, 204-213. <https://doi.org/10.1038/nature09764>
- [40] Zhu, X., Li, J., Peng, P., *et al.* (2019) Quantitative Drug Release Monitoring in Tumors of Living Subjects by Magnetic Particle Imaging Nanocomposite. *Nano Letters*, **19**, 6725-6733. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.9b01202>
- [41] Wang, C., Wen, H., Guo, H., *et al.* (2020) A Novel High Doxorubicin-Loaded Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@Void@ZnO Nanocomposite: PH-Controlled Drug Release and Targeted Antitumor Activity. *Journal of Materials Science*, **55**, 16718-16729. <https://doi.org/10.1007/s10853-020-05184-3>
- [42] Fang, R.H., Kroll, A.V., Gao, W., *et al.* (2018) Cell Membrane Coating Nanotechnology. *Advanced Materials*, **30**, Article ID: 1706759. <https://doi.org/10.1002/adma.201706759>
- [43] Kumar, C.S.S.R. and Mohammad, F. (2011) Magnetic Nanomaterials for Hyperthermia-Based Therapy and Controlled



- 
- Drug Delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **63**, 789-808. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.03.008>
- [44] Haemmerich, D. and Laeseke, P.F. (2005) Thermal Tumour Ablation: Devices, Clinical Applications and Future Directions. *International Journal of Hyperthermia*, **21**, 755-760. <https://doi.org/10.1080/02656730500226423>
- [45] Chu, K.F. and Dupuy, D.E. (2014) Thermal Ablation of Tumours: Biological Mechanisms and Advances in Therapy. *Nature Reviews Cancer*, **14**, 199-208. <https://doi.org/10.1038/nrc3672>
- [46] Krawczyk, P.M., Eppink, B., Essers, J., *et al.* (2011) Mild Hyperthermia Inhibits Homologous Recombination, Induces BRCA2 Degradation, and Sensitizes Cancer Cells to Poly (ADP-Ribose) Polymerase-1 Inhibition. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **108**, 9851-9856. <https://doi.org/10.1073/pnas.1101053108>
- [47] Liu, X., Zhang, Y., Wang, Y., *et al.* (2020) Comprehensive Understanding of Magnetic Hyperthermia for Improving Antitumor Therapeutic Efficacy. *Theranostics*, **10**, 3793-3815. <https://doi.org/10.7150/thno.40805>
- [48] Yang, Y., Liu, X., Lv, Y., *et al.* (2014) Orientation Mediated Enhancement on Magnetic Hyperthermia of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Nanodisc. *Advanced Functional Materials*, **25**, 812-820. <https://doi.org/10.1002/adfm.201402764>
- [49] Hayashi, K., Nakamura, M., Sakamoto, W., *et al.* (2013) Superparamagnetic Nanoparticle Clusters for Cancer Theranostics Combining Magnetic Resonance Imaging and Hyperthermia Treatment. *Theranostics*, **3**, 366-376. <https://doi.org/10.7150/thno.5860>