

文章编号: 1000-5471(2007)06-0015-04

超小型 Fe_3O_4 纳米的磁学性能测定^①

文 明¹, 柏 玮², 李少林², 李 建³,
李必波⁴, 李 强³, 张志伟¹

1. 重庆医科大学附属第一医院 放射科, 重庆 400016; 2. 重庆医科大学 基础医学院放射医学教研室, 重庆 400016;
3. 西南大学 物理学院, 重庆 400715; 4. 重庆医科大学 药学院, 重庆 400016

摘要: 对共沉淀法制备的超小型 Fe_3O_4 纳米, 采用 1.5 T 磁共振扫描仪测定其弛豫率为 $0.155 \times 10^6 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$; 振动样品磁强计测定出饱和磁化强度为 13.401 86 A/m (Fe), 比饱和磁化强度 13.203 80 A/m, 比剩余磁化强度为 5.881 2 A/m, 剩磁为 2.146 4 mT; 磁化曲线显示样品具有超顺磁性. 上述测定参数与文献记载的国外同类产品磁学性能十分相近, 提示其磁学性能达到作为载体用于磁共振成像的要求.

关键词: 磁学性能; 纳米粒子; 磁共振成像

中图分类号: O482.5

文献标识码: A

Fe_3O_4 纳米作为磁共振(MR)分子成像的顺磁性标记物, 具有广阔的应用前景和潜在的市场价值. 10 年前国外已有类似产品上市, 但目前这些产品不仅在国内市场上难觅踪影, 其核心颗粒大小从几十到几百纳米不等, 而且颗粒外的包被物也各不相同, 这对于开展具有知识产权的创新性研究十分不利. 所以, 根据实验目的和要求, 自主合成 Fe_3O_4 纳米不失为解决这一问题的好途径^[1,2]. 本实验采用共沉淀法制备葡聚糖包被的超小型 Fe_3O_4 纳米, 并对其主要的磁学性能进行测定, 探讨其作为载体用于 MR 成像的可能性.

1 材料与方法

1.1 主要材料及仪器

葡聚糖 T-40 购自国药集团化学试剂公司, 三氯化铁、二氯化铁、氨水和冰乙酸均为国产分析纯; 美国 GE 公司 1.5 T 超导型 MR 仪; 南京大学电子研究所 HH-15 振动样品磁强计.

1.2 外包葡聚糖的超小型 Fe_3O_4 纳米制备

参照 Anna 和 Kim^[3,4] 等方法, 将葡聚糖 T-40 2.5 g, 三氯化铁 1.14 g 和二氯化铁 0.43 g(二者摩尔比接近 2:1)混合, 冲氮条件下搅拌并加入氨水 4 mL 及超纯水 11 mL, 保持 pH 值大于 9.2; 之后在恒温磁力搅拌器中以 800 r/min、温度 65 °C 的条件反应 1 h, 加入适量冰乙酸, 调节 pH 值为中性; 再将反应物 1 200 r/min 离心 15 min, 取上清液, 超纯水稀释 100 倍, 放置透析袋过滤 24 h, 0.22 μm 滤膜再过滤, 超声振荡 5 min, 高效液相色谱纯化并分装后, 置于 4 °C 冰箱备用.

① 收稿日期: 2006-12-28

基金项目: 重庆市卫生局医学科研资助项目(062025); 重庆医科大学优秀博士基金资助项目(重医大文 2006-182 号).

作者简介: 文 明(1964-), 男, 重庆人, 博士, 主要从事磁共振在分子影像学中的应用.

1.3 测定 T_2 弛豫率

取适量样品,经盐酸溶解后,分别加水稀释至铁浓度为 0.04,0.06,0.08,0.10,0.12,0.14,0.16,0.18,0.20 mmol/L,依次取这些浓度的样品稀释液 10 mL 分装于 9 支管径为 1 cm 的试管,另外取 10 mL 纯净水作对照.将这 10 只试管分次放置于 7.6 cm 线圈,采用美国 GE 公司 1.5 T 超导型 MR 仪进行横断位扫描.扫描序列选择 Carr-Purell-Meiboom-Gill 序列,扫描条件为层厚 15 mm,视野 18 cm, $T_R/T_E = 2000/20$,共获 6 个回波像,然后用 ROI 程序直接测量每管的 T_2 值(测定范围为 65 个像素).以铁浓度(mmol/L)为横坐标(X),所对应的 T_2 值倒数(即 $1/T_2$ 值)为纵坐标(Y)作图,所得直线的斜率即为该样品的弛豫率.

1.4 测定磁化强度

将样品装入 1 cm 的试管(浓度 1.015 mmol/L),密封后置入振动样品磁强计.逐渐加大磁场强度,并从显示屏观察磁化曲线,直到样品的磁化强度不再增加为止.记录磁化曲线相关数据,处理后获得样品的饱和磁化强度、比饱和磁化强度、比剩余磁化强度和剩磁等参数.

2 结果

2.1 T_2 弛豫率

结果见表 1 及图 1.从中可以看出,随着铁浓度的增加, T_2 值逐渐下降,符合 MR 成像阴性对比剂的基本特征.利用表 1 数据作图 1,求得回归方程为 $Y=0.155X-0.0036$, $r=0.99938$, $n=9$,所以该样品的弛豫率为 $0.155 \times 10^6 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$.

表 1 各种铁浓度下超小型 Fe_3O_4 纳米样品的 T_2 值

铁浓度/(mmol · L ⁻¹)	T_2 值/ms	$1/T_2$ 值/(ms ⁻¹)
0.04	386.72	0.0025858
0.06	170.33	0.0058709
0.08	115.59	0.0086512
0.10	86.74	0.0115287
0.12	66.40	0.0150602
0.14	54.37	0.0183924
0.16	47.29	0.0211461
0.18	40.36	0.0247772
0.20	37.12	0.0269396
纯净水	1374.64	0.0007274

2.2 磁化曲线

结果见图 2、图 3,从中可以发现,随着外加磁场强度的增大,样品的磁化强度值相应增大;当外加磁场增大到 0.3 T 时,继续增大外加磁场强度(本实验加大到 1 T),样品磁化强度值保持不变,即达到磁饱和.此外,磁化曲线为一条过原点的单一曲线,说明当外加磁场为 0 时,超小型 Fe_3O_4 纳米样品几乎没有剩磁,具有超顺磁性.

通过外推法求得所制备样品的饱和磁化强度为 13.40186 A/m(Fe),比饱和磁化强度 13.20380 A/m,比剩余磁化强度为 5.8812 A/m,剩磁为 2.1464 mT(几乎为 0).

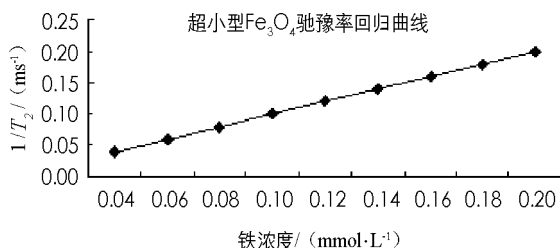


图 1 样品的弛豫率回归曲线

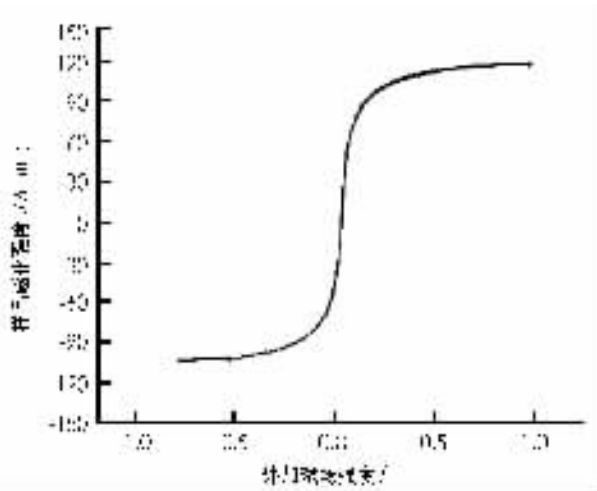


图 2 样品的磁化曲线

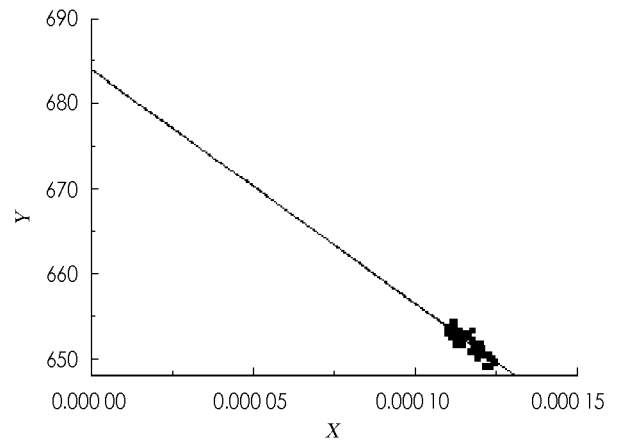


图 3 样品的饱和磁化曲线

3 讨 论

本实验制备的 Fe_3O_4 纳米是一种水基磁性液体, 即磁流体, 它既具有固体材料的磁性, 又有液体的流动性, 核心为 5 nm 的 Fe_3O_4 晶体(经过透射电镜和 X 射线衍射证实, 结果在另外文章中报道), 外层包被葡聚糖, 目的在于使其具有良好的水溶性和最大的生物相容性. 按照核心粒径的大小, 人们将其分为一般型(40~400 nm)和超小型(小于 30 nm)两种类型, 显然, 我们制备的 Fe_3O_4 纳米属于超小型. 将超小型 Fe_3O_4 纳米作为 MR 成像的载体或对比剂, 主要是利用 Fe_3O_4 晶体具有以下三方面的优点: ①存在磁力矩, 体积小, 不容易被晶格方向阻止, 在 MR 扫描中其单个磁力矩可沿着磁场自由排列, 使周围质子的磁场梯度出现巨大的微观相位差, 即使在较弱的磁场中也能导致质子的自旋-自旋弛豫时间(T_2)去相位弛豫加速, 组织的 T_2 加权像信号显著降低, 磁敏感效应大大超过细胞本身所占据的空间, 能明显增加 MR 对于细胞的发现率, 可产生较强的 T_2 负性对比效应, 停止扫描后磁性迅速消失, 呈现超顺磁性的特点; ②颗粒直径为纳米级, 弛豫率是同样条件下钆(另外一种 MR 对比剂)的 7~10 倍, 在 mmol 级的低浓度时也可在 MR 图像上造成明显的信号差异; ③具有生物可降解性, 实验显示对标记后的细胞传代至第十代, 细胞仍然生长良好, 而在活体内能被红细胞溶酶体消化代谢后转化为体内铁(Fe^{2+} , Fe^{3+}), 最终进入正常血浆铁池, 参与血红蛋白或其他代谢过程, 对细胞或组织器官没有毒副作用. 可见, Fe_3O_4 纳米是一种较理想 MR 成像对比剂^[1-5].

由于 Fe_3O_4 纳米的制备条件较复杂, 细微反应条件的变化将导致大量杂质及中间产物(如 FeOOH , $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 等)的产生, 这些物质为弱顺磁质, 含量过高将降低其的磁化效应, 即影响造影效果, 使得组织之间的信号差别不明显. 所以, 制备后必须通过测定样品的磁学性能, 才能客观地衡量其磁学品质. 通常, 测定的主要指标包括 T_2 弛豫率、饱和磁化强度、比饱和磁化强度、比剩余磁化强度和剩磁等参数^[2,6].

T_2 弛豫率主要反应对比剂对质子横向弛豫过程速率的影响程度. 弛豫率越大, 则表示一种顺磁性物质缩短质子弛豫时间的能力强, 在 MR 图像上造成组织间的信号差别就越大, 负性对比剂的造影效果也就越明显, 那么这种物质就越适合用作 MRI 对比剂. 从本研究可见, 我们制备的超小型 Fe_3O_4 纳米的弛豫率为 $0.155 \times 10^6 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, 与文献报道的国外商业化对比剂如 Resovist, Ferumoxides 等十分接近^[2,5,7,8], 适于用作 MR 成像的阴性对比剂.

磁化曲线所包含的饱和磁化强度、比饱和磁化强度、比剩余磁化强度和剩磁等参数反应了 Fe_3O_4 纳米的磁响应能力. 本研究证实, 样品在外加磁场下有良好磁响应性, 当撤销磁场后剩磁为 2.146 374 mT, 几乎接近零. 这是因为, 样品经过透射电子显微镜和原子力显微镜观察, 粒径在 20~35 nm 之间(结果在另外文章中报道), 每个粒子都是一个单磁畴, 此时样品的磁化率不再服从居里-外斯定律, 磁化方向就不再固定在一个易磁化方向, 而是产生无规则的变化, 结果导致超顺磁性的出现. 文献记载的国外同类产品如 Ferumoxides 的饱和磁化强度为 12.162 16 A/m(Fe), 而 MR 成像对比剂所要求的最低强度为

7.915 06 A/m(Fe)^[5,6],本研究样品的饱和磁化强度为 13.401 86 A/m(Fe),完全能满足 MR 成像的要求。

综上所述,通过测定样品的弛豫率和磁化曲线等磁学参数,提示制备的超小型 Fe₃O₄ 纳米粒子纯度高,杂质少,具有超顺磁性,具备作为 MR 成像对比剂的磁学特征。

感谢重庆医科大学公共卫生学院统计学教研室何美硕士为本实验提供数据处理。

参考文献:

- [1] 文 明,李少林. 磁共振成像用于分子影像学[J]. 中国医学影像技术, 2007, 23: 147 - 150.
- [2] Arbab A S, Bashaw L A, Miller B R, et al. Characterization of biophysical and metabolic properties of cells labeled with superparamagnetic iron oxide nanoparticles and transfection agent for cellular MR imaging [J]. Radiology, 2003, 229: 838 - 846.
- [3] Anna M, Edgardo M, Alexei B, et al. Tumoral distribution of long-circulating dextran-coated iron oxide nanoparticles in a rodent model [J]. Radiology, 2000, 214: 568 - 576.
- [4] Kim D K, Zhang Y, Voit W, et al. Synthesis and characterization of surfactant-coated superparamagnetic monodispersed iron oxide nanoparticles [J]. Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 2001, 225: 30 - 36.
- [5] Daldrup-Link, HE, Rudelius M, Piontek G, et al. Migration of iron oxide-labeled human hematopoietic progenitor cells in a mouse model; In 1. 5T MR imaging equipment [J]. Radiology, 2005, 234: 197 - 205.
- [6] 王安蓉,李 建,白 浪. 水基 Fe₃O₄ 离子型磁性液体的制备与磁性 [J]. 西南师范大学学报(自然科学版), 2006, 31 (1): 93 - 97.
- [7] Vogl T J, Schwarz W, Blume S, et al. Preoperative evaluation of malignant liver tumor: comparison of unenhanced and SPIO (Resovist) -enhanced MR imaging with biphasic CTAP and intraoperative US [J]. European Radiology, 2003, 13: 262 - 272.
- [8] Bellin M F. M R contrast agents, the old and the new [J]. Europ Radiol, 2006, 60 (3): 314 - 323

The Magnetic Properties Measurement of Ultrasmall Fe₃O₄ Nanoparticle

WEN Ming¹, BAI Wei², LI Shao-lin², LI Jian³,
LI Bai-bo⁴, LI Qiang³, ZHANG Zhi-wei¹

1. Department of Radiology, the First Affiliated hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China;

2. Department of Radiation Medicine, the Basic Medical College, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China;

3. School of Physics and Technology, Southwest University, Chongqing 400715, China;

4. School of Pharmacology, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Abstract: The ultrasmall Fe₃O₄ nanoparticle was obtained by coprecipitation method, its relaxivity evaluated with a 1.5 T MR system was $0.155 \times 10^6 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, and the saturated magnetization and specific saturated magnetization and specific retentivity and retentivity were 13.401 86 A/m(Fe), 13.203 80 A/m, 5.881 2 A/m and 2.146 4 mT, respectively, determined by vibrating-sample magnetometer. The magnetization curve shows that the sample exhibits superparamagnetism. The magnetic effect of the sample similar with that of the foreign production recorded by literature, it suggests that the sample can be used as a carrier in magnetic resonance imaging.

Key words: magnetic properties; nanoparticle; magnetic resonance imaging