

磁性 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ 复合纳米材料的生物应用

杨 洋¹ 于 录^{2*}

(1.天津城建大学材料科学与工程学院,天津 300384;2.天津城建大学理学院,天津 300384)

摘 要 纳米材料本身具有表面效应、微尺寸效应、量子效应和宏观量子隧道效应等,因而表现出许多特性。综述了功能化的磁性四氧化三铁(Fe_3O_4)/二氧化硅(SiO_2)复合纳米材料在生物学领域的研究发展情况,展望了其在生物医学上的应用前景。

关键词 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ 复合纳米材料,性能特点,生物应用

Biological application of magnetic $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ nanomaterial

Yang Yang¹ Yu Lu²

(1.School of Materials Science and Engineering,Tianjin Chengjian University,Tianjin 300384;
2.School of Science,Tianjin Chengjian University,Tianjin 300384)

Abstract There are many effects for nanomaterials such as microsize effect,surface effect,quantum effect and macroscopic quantum tunneling effect,which make nanomaterials displaying many special characteristics.The research and development of functional $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ nanomaterials with magnetic property in biological field,and the prospect of its applications in biomedicine were discussed.

Key words $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ nanomaterial,performance characteristics,biological application

微纳米技术的诞生影响了整个人类社会。而新世纪发展潜力巨大的新型材料——磁性纳米复合材料,日益备受人们瞩目,其在机械、电子、光学、磁学、化学和生物学等领域应用广泛。由于四氧化三铁(Fe_3O_4)纳米粒子具有良好的超顺磁性、高饱和磁化强度等独特的性质,且没有毒性,在磁共振成像、靶向药载体、生物分离和分子纯化等生物医学领域有广阔的应用前景。应用过程中要求 Fe_3O_4 纳米粒子与生物物质之间有很好的“接合”性能,而研究表明二氧化硅(SiO_2)具有良好的生物相容性、化学稳定性等特点,将 SiO_2 包覆于 Fe_3O_4 表面,合成性能优良的磁性 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ 复合纳米材料,在生物医学领域的应用前景广阔。

1 磁性 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ 复合材料

1.1 制备方法

在已报道的文献中,国内外科研人员制备磁性 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ 复合粒子的方法主要包括:气溶胶高温分解法、微乳液法、Stober 水解法和模板法。Sneh

等^[1-2]采用不同的模板剂合成了具有磁可分性能的 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ 微孔和中孔材料。单志等^[3]采用成熟的共沉淀法制得 6~12nm 的 Fe_3O_4 超顺磁性的磁流体。同时参考 Stober 的方法,即溶胶-凝胶法制备 20~50nm 的 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ 复合纳米磁球。Deng 等^[4]报道了采用表面活性剂-模板法合成的以 SiO_2 包覆 Fe_3O_4 的纳米颗粒为核,垂直排列的介孔 SiO_2 为硅层的“三明治”结构的超顺磁性复合材料,当颗粒之间发生粘连时,可以通过超声辅助 Stober 法进行包裹。

1.2 性能

磁性 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ 复合纳米材料的颗粒呈球形,粒径约 100nm, Fe_3O_4 微粒较均匀地嵌入其内部,具有很好的分散性。经包覆 SiO_2 后,屏蔽了磁偶极相互作用,避免颗粒团聚,防止 Fe_3O_4 粒子被氧化,同时具有良好亲水性和化学稳定性。

马丽等^[5]研究了 Fe_3O_4 粒子及磁性 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ 复合纳米材料在 25℃ 时的磁滞回曲线。 Fe_3O_4 粒子磁滞回线为正常磁滞回曲线,具有超顺

基金项目:国家自然科学基金委青年科学基金(21402139)

作者简介:杨洋(1994-),女,硕士,研究方向为生物活性材料。

联系人:于录(1980-),男,副教授,硕士生导师,从事纳米材料生物应用的研究。

磁特性(当磁核的晶体小于 30nm 时,具有超顺磁性)。而磁性 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ 复合纳米材料的比饱和磁化强度(26emu/g)小于纯 Fe_3O_4 粒子(63emu/g^[6]),原因是 SiO_2 层本身不具有磁性,包裹之后导致复合材料的饱和磁化强度相对降低,磁稳定性变好。

磁性 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ 复合纳米材料具有很多优良性能:(1) SiO_2 层可以降低磁性粒子之间偶极相互作用,防止颗粒团聚;(2) SiO_2 层具有优良的生物相容性、水溶性和热稳定性;(3) SiO_2 表面易于功能化,可以被很多种类的官能团修饰,可与生物分子交联;(4)容易控制硅层的厚度尺寸^[7]。因此,磁性 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ 复合纳米材料越来越受到人们的关注。

2 磁性 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ 复合纳米材料在生物领域的应用

2.1 药物存储和靶向缓释载体

科研人员期待药载材料能够具有较高的载药量和较好的缓控释性能。Zhu 等^[8]制得介孔 SiO_2 包覆的 Fe_3O_4 磁性介孔复合颗粒,经表面修饰后用于布洛芬的控制释放。该磁性介孔复合体具有很大的孔径和孔容,能够有效装载药物大分子。

Zhao 等^[9]制得了以 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Fe}$ 为核,介孔 SiO_2 为壳的尺寸均一的磁性纳米材料,并研究其载药性能,结果表明大的比表面积和孔体积可以将载药量增加 12%(wt,质量分数,下同),经 70h 后可以靶向释放大部分的布洛芬。通过对介孔 SiO_2 表面生物功能化可以调控孔道的“开”与“封”以控制药物的释放^[10],并利用外加磁场进行靶向定位,改变了传统的胶囊、高分子纳米颗粒或酯质体化学稳定性差或者药物的释放速率难以调控等缺点^[11-12]。

Baeza 等^[13]合成了以氧化铁为核心介孔 SiO_2 为外壳的核壳结构。通过表面修饰形成了具有磁性和温度双响应的缓控释给药体系。Lou 等^[14]制得的用超顺磁性氧化铁纳米粒子封孔的介孔 SiO_2 纳米棒,通过外界磁场的作用将药物导向靶组织并在作用靶点准确释放,而体系中氧化铁磁性粒子帮助缓控药物释放。李笑涵^[15]制备的介孔 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ 空心复合微球兼具磁性能和空心结构双重特点,通过药物体外释放实验表明 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ 复合微球释放缓速,24h 的释放速率仅 40%,并且药物分子结构和活性没有遭到破坏。Chen 等^[16]合成核壳结构的 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ 纳米粒子,经简单的功能化后用于抗癌药物阿霉素的载药与给药,其负载药量高达 86.5%。Wu 等^[17]使修饰后的 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ 微球表

面负载阿霉素,也实现了对抗癌药物阿霉素的运载。

2.2 磁性分离

早在 20 世纪 70 年代,磁性分离就被应用于生物领域。 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ 复合纳米材料中的 SiO_2 可以吸附核酸,而 Fe_3O_4 具有超顺磁性,故无需多次离心,就能很容易进行自动化系统联动操作,节省时间和材料,取得较好的磁性分离提取效果。相比传统提取方法纯度更高,快速、准确和高通量是 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ 复合纳米材料的最大优势。

Taylor 等^[18]采用纳米 Fe_3O_4 和 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ 复合纳米颗粒用于分离玉米基因组 DNA。研究表明所分离的 DNA 产量和纯度均十分可观。另外,所合成的磁性纳米材料也可应用于聚合酶链反应扩增及酶切领域。Ma 等^[19]利用合成的单分散性 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ 微球将细菌中的核酸有效分离。王森^[20]制得一种新型的 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ 复合纳米磁性微球,并用于分别从哺乳动物(兔)和禽类动物(鸡)血液中提纯基因组 DNA。未来在血液中 DNA 自动化提取领域,磁性方法将具有非常广阔的发展前景。王念跃等^[21]研制出分散均匀的 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ 磁性纳米颗粒并利用该颗粒经吸附、洗涤、洗脱等步骤提取全血样本中 DNA,浓度为 150.56ng/ μL ,纯度为 1.53,最后通过技术检测将其与传统煮沸裂解法提取血清 DNA 样本的效果进行对比,进一步证明 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ 磁性纳米颗粒配合合适的缓冲液体系,灵敏度有较大提高,可成功提取高品质的 DNA,其提取工艺经进一步优化后可用于传染病的体外分子诊断研究。刘曼丽等^[22]制得超顺磁性 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ 空心亚微球试剂盒,并以该亚微球为分离介质,利用氧化硅在高盐、低 pH 值条件下吸附 DNA,而在低盐、高 pH 值条件下解析核酸的原理^[23],成功实现了大肠杆菌质粒 DNA 的高效、快速和简捷地提取分离。

王雅凡等^[24]制得磁性 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ 纳米微球并将其应用于传统中草药蓖麻叶染色体 DNA 提取, A_{260}/A_{280} 达到 1.83,产率为 0.556mg/g。马生龙等^[25]使用包硅磁珠吸附法,用吸附性能优异的 Fe_3O_4 磁珠作为固相载体快速提取三角梅 DNA,操作简便、省时、无毒无害和纯度高。

王刚^[26]制得的强磁场响应能力的磁性 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ 复合微粒具有提取 DNA 能力强和较稳定的强磁场响应能力,从而建立了能够从不同生物样本中提取纯化 DNA 的磁颗粒提取技术。该技术具有对 DNA 提取效率高、纯化效果好、可半定量提取和可

用于自动化等优点。

2.3 用于固定化酶载体

$\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ 载体粒径小,分布均匀且无毒,是做酶生物催化剂的理想负载材料。

2.3.1 用于担载漆酶

漆酶是一种生物蛋白酶,磁性纳米粒子为载体的固定化漆酶比游离漆酶更易回收,分离快速,可重复利用^[27-29]。孙丹丹^[30]以磁性 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ 纳米粒子为载体固载漆酶,得到的固载酶热稳定性高,可回收利用,降低了运行成本。Zhang 等^[31]制成了 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ 纳米微粒担载漆酶的对苯二酚电化学生物传感器。

2.3.2 用于固载脂肪氧合酶

脂肪氧合酶是一类较为常见的酶,可用于染料、涂料和洗涤剂工业化生产^[32-34]。丁文武等^[35]制得的 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ 复合体,通过交联剂固载酶。经研究结果证明 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ 复合载体固定脂肪氧合酶的稳定性增强、可回收利用,降低成本。

2.3.3 用于固定化 α -淀粉酶载体

孙宁等^[36]制得 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ 纳米复合体并研究其固载 α -淀粉酶的能力。该复合粒子的聚集体能有效担载 α -淀粉酶,且固载酶量庞大,催化活性高,是固定酶的优良载体材料之一。

2.3.4 其他固定化酶载体

Deng 等^[37]采用溶胶-凝胶法结合蒸汽相法成功制备了以 Fe_3O_4 纳米颗粒为核, SiO_2 沸石为壳的磁性微球。该微球可超强吸附胰蛋白酶,吸附容量为 $62\mu\text{g}/\text{mg}$ 。得到的固定化酶催化活性高,采用微波辅助 15s 就能够高效降解蛋白。Zeng 等^[38]合成树枝状 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ 磁性载体,利用戊二醛将脂肪酶固定到载体上,后用该固载酶有效催化水解 2-苯基-1-丙基乙酸酯。Yang 等^[39]制得磁性 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ 纳米颗粒,并负载庆大霉素后用于生物分析。常青^[40]拟采用交联法将辣根过氧化物酶固定在氨基化的 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ 纳米粒子表面,这种固定化辣根过氧化物酶具有高活性和化学稳定性,且能够有效进行磁分离,回收利用。

2.4 生物标记

Deng 等^[41]制得同时具有磁响应性、热敏性和荧光性的核壳结构 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ /异硫氰酸荧光素(FITC)/聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)的多功能微球。并利用其磁性和荧光性,以兔子为模型动物研究其磁靶向性荧光标记领域的应用。

2.5 肿瘤磁热疗

1993 年, Jordan 等^[42]研究发现超顺磁性的铁氧化物磁流体能强效吸收交变磁场(将磁场加热至 42.5°C)的能量并转化为热,杀死癌细胞。Ito 等^[43]成功制备了包覆磁性 Fe_3O_4 纳米粒子的抗-人表皮生长因子受体-2(anti-HER2)磁性脂质体,它能够抗人乳腺癌 SHBr₃ 细胞增生。

2.6 用于免疫层析

由于超顺磁性纳米颗粒的磁信号可穿透层析膜,故可以克服传统免疫层析技术的缺陷,而具有高灵敏度、抗干扰性和定量检测等优点。用于磁性免疫层析的磁性复合纳米粒应该具备粒径较小($100\sim 300\text{nm}$)且均一、具有稳定的分散系数、磁含量高和易于标记等特点。

陈春^[44]采用反相微乳液法合成了以水溶性 Fe_3O_4 -DMSA 为核的 SiO_2 磁性纳米粒,产物磁响应性好,粒径 100nm 左右,包裹率高。验证其可以在 NC 膜上进行展层,与完全不能展层的商品化 SiO_2 基质的磁球形成鲜明对比,该材料作为负载材料应用到免疫层析上的可行性。

2.7 生物毒性研究

杨筱筱等^[45]采用 MTT 法分别对样品 Fe_3O_4 和 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ 进行生物毒性的评价。将不同浓度的 Fe_3O_4 纳米团簇和 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ 粒子对肾上皮管细胞培养 24h 后分析细胞活性,证明了包覆前后样品的生物毒性均较低。

3 结语

纳米新材料——磁性 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ 复合纳米材料,由于独具特性,在生物医药领域被广泛应用并极具发展潜能。生物功能化的磁性 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ 复合纳米材料的合成也备受研究人员的关注,随着功能化剂种类的增多,该复合材料在生物领域的应用发展十分迅速。今后的研究重点将致力于进一步开展磁性纳米粒子在磁共振成像、生物分离、靶向给药和磁热疗等方面的应用。

参考文献

- [1] Sneha O, George S M. Thermal stability of hydroxyl groups on a well-defined silica surface[J]. Journal of Physical Chemistry, 1995, 99(13): 4639-4647.
- [2] Shioji S, Hanada M, Hayashi Y. Kinetic study of alkoxylation and rehydroxylation reactions on silica surfaces[J]. Advanced Powder Technology, 2007, 18(4): 467-483.
- [3] 单志, 杨婉身, 张旭, 等. 正交实验法优化羧基纳米磁性粒子的

- 合成条件[J].绵阳师范学院学报,2006,25(2):56-59.
- [4] Deng Y, Qi D, Deng C, et al. Superparamagnetic high-magnetization microspheres with an $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ core and perpendicularly aligned mesoporous SiO_2 shell for removal of microcystins[J]. Journal of the American Chemical Society, 2008, 130(1):28-29.
- [5] 马丽, 赵东磊, 郑晓冰, 等. 磁性 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ 复合粒子固定化漆酶及催化去除酚类污染物[J]. 河北工业大学学报, 2016, 45(1):85-89.
- [6] Oliveira L C A, Rios R V R A, Fabris J D, et al. Activated carbon/iron oxide magnetic composites for the adsorption of contaminants in water[J]. Applied Clay Science, 2002, 40(12):2177-2183.
- [7] Bagwe R P, Hilliard L R, Tan W. Surface modification of silica nanoparticles to reduce aggregation and non-specific binding[J]. Langmuir the Acs Journal of Surfaces & Colloids, 2006, 22(9):4357-4362.
- [8] Zhu S, Zhou Z, Zhang D, et al. Design and synthesis of delivery system based on SBA-15 with magnetic particles formed in situ and thermo-sensitive PNIPAA as controlled switch[J]. Microporous & Mesoporous Materials, 2007, 106(1/3):56-61.
- [9] Zhao W, Gu J, Zhang L, et al. Fabrication of uniform magnetic nanocomposite spheres with a magnetic core/mesoporous silica shell structure[J]. Journal of the American Chemical Society, 2005, 127(25):8916-8917.
- [10] Zhu Y, Shi J, Shen W, et al. Stimuli-responsive controlled drug release from a hollow mesoporous silica sphere/polyelectrolyte multilayer core-shell structure[J]. Angewandte Chemie, 2005, 44(32):5083-5087.
- [11] Manuel Arruebo, Marta Galán, Nuria Navascués, et al. Development of magnetic nanostructured silica-based materials as potential vectors for drug-delivery applications[J]. Chemistry of Materials, 2006, 18(7):1911-1919.
- [12] 刘冰, 王德平, 黄文岳, 等. 核壳结构磁性复合纳米粒的制备及研究进展[J]. 材料导报, 2007, 21(S1):185-188.
- [13] Baeza A, Guisasaola E, Ruizhernández E, et al. Magnetically triggered multidrug release by hybrid mesoporous silica nanoparticles[J]. Chemistry of Materials, 2012, 24(3):517-524.
- [14] Lai C Y, Trewyn B G, Jeftinija D M, et al. A mesoporous silica nanosphere-based carrier system with chemically removable CdS nanoparticle caps for stimuli-responsive controlled release of neurotransmitters and drug molecules[J]. Journal of the American Chemical Society, 2003, 125(15):4451-4459.
- [15] 李笑涵, 介孔 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ 空心复合微球的合成及药物布洛芬固定化[D]. 北京: 北京工业大学, 2015.
- [16] Chen F H, Gao Q, Ni J Z. The grafting and release behavior of doxorubicin from $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ core-shell structure nanoparticles via an acid cleaving amide bond; the potential for magnetic targeting drug delivery[J]. Nanotechnology, 2008, 19(16):511-519.
- [17] Wu C L, He H, Gao H J, et al. Synthesis of $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2/\text{polymer}$ nanoparticles for controlled drug release[J]. Science China Chemistry, 2010, 53(3):514-518.
- [18] Taylor J I, Hurst C D, Davies M J, et al. Application of magnetite and silica-magnetite composites to the isolation of genomic DNA[J]. Journal of Chromatography A, 2000, 890(1):159-166.
- [19] Ma C, Li C, He N, et al. Preparation and characterization of monodisperse core-shell $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ microspheres and its application for magnetic separation of nucleic acids from E. coli BL21[J]. Journal of Biomedical Nanotechnology, 2012, 8(6):1000-1005.
- [20] 王森. $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ 复合纳米磁性微球制备及用于 DNA 分离纯化研究[D]. 成都: 四川农业大学, 2007.
- [21] 王念跃, 马超, 李传燕, 等. 磁性纳米颗粒 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ 的制备及在全血 DNA 提取中的应用[J]. 临床检验杂志, 2016, 34(3):169-172.
- [22] 刘曼丽, 张玉玉, 刘春巧, 等. 超顺磁性 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ 空心亚微球的制备及其在质粒 DNA 分离纯化中的应用[J]. 北京化工大学学报(自然科学版), 2016, 43(2):58-62.
- [23] Boom R, Sol C J, Salimans M M, et al. Rapid and simple method for purification of nucleic acids[J]. Journal of Clinical Microbiology, 1990, 28(3):495-503.
- [24] 王雅凡, 黄艳凤, 杨华, 等. 制备硅包覆的磁性微球用于蓖麻叶 DNA 的提取[J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(17):3205-3208.
- [25] 马生龙, 马莉萍, 李云霞, 等. Fe_3O_4 纳米磁性珠快速提取植物 DNA 的实验研究[J]. 甘肃科学学报, 2015, 27(6):50-53.
- [26] 王刚. $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ 复合粒子的制备及其在 DNA 提取中的应用[D]. 长春: 吉林大学, 2005.
- [27] Wang H, Wei Z, Zhao J, et al. Rapid decolorization of phenolic Azo dyes by immobilized laccase with $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ nanoparticles as support[J]. Industrial & Engineering Chemistry Research, 2013, 52(12):4401-4407.
- [28] Brandi P, D'Annibale A, Galli C, et al. In search for practical advantages from the immobilisation of an enzyme; the case of laccase[J]. Journal of Molecular Catalysis B Enzymatic, 2006, 41(1/2):61-69.
- [29] 薛方亮, 张雁秋. 染料废水处理技术最新研究进展[J]. 水科学与工程技术, 2007(2):26-29.
- [30] 孙丹丹. $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ 纳米粒子负载漆酶后的 Cu^{2+} 修饰及酶学性质研究[D]. 哈尔滨: 哈尔滨师范大学, 2015.
- [31] Zhang Y, Zeng G M, Tang L, et al. A hydroquinone biosensor using modified core-shell magnetic nanoparticles supported on carbon paste electrode[J]. Biosensors & Bioelectronics, 2007, 22(9/10):2121-2126.
- [32] Gardner H W. Recent investigations into the lipooxygenase pathway of plants[J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism, 1991, 1084(3):221-239.
- [33] Feussner I, Wasternack C. The lipooxygenase pathway[J]. Annual Review of Plant Biology, 2002, 53(1):275-297.
- [34] 蔡琨, 方云, 夏咏梅. 植物脂肪氧合酶的研究进展[J]. 现代化工, 2003, 23(S1):23-27.