

T₁-T₂ 双模式磁共振造影剂的制备及表征

苏 伟,方向明*

(南京医科大学附属无锡人民医院医学影像科,江苏 无锡 214023)

[摘要] 目的:制备能同时实现 T₁-T₂ 双模式磁共振成像的 Fe₃O₄-BSA^{Gd} 纳米粒子造影剂,并对其造影性能和生物相容性进行评价,以提高磁共振造影剂对病变部位诊断的敏感性及特异性,克服单一阳性造影剂和阴性造影剂的局限性,实现疾病的精准诊断。方法:采用高温热解法制备出油性颗粒约 6 nm 的超顺磁性 Fe₃O₄ 纳米粒子,随后利用超声乳化方式在其表面修饰顺磁性牛血清白蛋白-钆复合物(BSA^{Gd}),同时赋予 Fe₃O₄ 纳米粒子顺磁性、水溶性和良好的生物相容性。并对其形貌、水合粒径(hydrated diameter, HD)、饱和磁化强度、弛豫效率(relaxation efficiency, r)、体外 T₁ 和 T₂ 加权成像效果、细胞毒性进行了表征。结果:Fe₃O₄-BSA^{Gd} 纳米颗粒径为 10 nm,水合粒径约 32 nm,分散均匀稳定。Fe₃O₄-BSA^{Gd} 的饱和磁化强度为 30.2 emu/g。纵向(r₁)及横向(r₂)弛豫率分别为 6.30 mM⁻¹s⁻¹ 和 287.08 mM⁻¹s⁻¹。体外双模式成像结果显示其具有显著的 T₁-T₂ 成像效果,并呈现浓度依赖性。细胞毒性测试结果显示,Fe₃O₄-BSA^{Gd} 的生物相容性较好。结论:所制备的 Fe₃O₄-BSA^{Gd} 纳米粒子的体外 T₁ 和 T₂ 造影效果优良,生物相容性极好,为下一步的体内成像奠定了基础。

[关键词] Fe₃O₄;钆;牛血清白蛋白;纳米粒子;双模式磁共振造影剂

[中图分类号] R445.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)09-1168-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20170919

Preparation and characterization of T₁-T₂ dual-mode magnetic resonance contrast agent

Su Wei, Fang Xiangming*

(Department of Medical Imaging, Wuxi people's Hospital Affiliated to NJMU, Wuxi 214023, China)

[Abstract] **Objective:** In order to improve the sensitivity and specificity of magnetic resonance contrast agent (MRCA) in the diagnosis of lesion site, and to overcome the limitations of single positive(T₁) contrast agent and negative(T₂) contrast agent as well as achieve the accurate diagnosis of diseases, a Fe₃O₄-BSA^{Gd} nanoparticle contrast agent was prepared for simultaneous T₁-T₂ dual-mode magnetic resonance imaging. The imaging performance and biocompatibility were evaluated. **Methods:** The superparamagnetic Fe₃O₄ nanoparticles with an oil-soluble particle size about 6 nm were prepared by the high temperature pyrolysis method, and the paramagnetic bovine serum albumin-gadolinium complex(BSA^{Gd}) was modified on the surface by phacoemulsification, while giving paramagnetic Fe₃O₄ nanoparticles, water solubility and good biocompatibility. Finally, the morphology, hydrated diameter (HD), saturation magnetization, relaxation efficiency(r), *in vitro* T₁ and T₂ weighted imaging and cytotoxicity were characterized. **Results:** The Fe₃O₄-BSA^{Gd} nanoparticles had a diameter of 10 nm and HD of about 32 nm, and the dispersion was uniform and stable. Fe₃O₄-BSA^{Gd} had a saturation magnetization of 30.2 emu/g. Longitudinal (r₁) and transverse (r₂) relaxation rates were 6.30 mM⁻¹s⁻¹ and 287.08 mM⁻¹s⁻¹, respectively. *In vitro* dual-mode imaging results showed a significant T₁-T₂ imaging effect and a concentration-dependent effect. The results of cytotoxicity test showed that the Fe₃O₄-BSA^{Gd} had a better biocompatibility. **Conclusion:** The effect of *in vitro* T₁ and T₂ weighted imaging of prepared Fe₃O₄-BSA^{Gd} nanoparticles was excellent with a good biocompatibility, which lays the foundation for the next step *in vivo* imaging.

[Key words] Fe₃O₄;gadolinium(Gd);bovine serum albumin (BSA);nanoparticles;T₁-T₂ dual-mode magnetic resonance contrast agents

[Acta Univ Med Nanjing, 2017, 37(09): 1168-1172]

自 1946 年美国科学家费利克斯·布洛赫和爱德

华·珀赛尔发现核磁共振现象,并随后获得诺贝尔物理学奖后,经过 70 多年的研究与发展,磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI) 由于无放射性损伤、能多方位多参数成像,且空间分辨力及软组织分

[基金项目] 国家自然科学基金(81271629)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: drfxm@163.com

辨力高,无组织穿透限制,并可做代谢及功能成像,对病变的定位、定性及定量有明显优越性,成为临床诊断不可或缺的重要辅助检查手段^[1-4]。磁共振造影剂(magnetic resonance contrast agent, MRCA)作为磁共振检查的重要补充手段,能通过改变组织内自由水的弛豫时间,增强正常组织与患病组织之间的对比度,提高 MRI 诊断图像的灵敏度和图片质量,使得对疾病的诊断更加准确^[5-6]。当前临床上常用的 MRCA 分为通过缩短周围自由水的纵向弛豫时间(T₁)从而产生图像上表现高亮信号为代表的钆喷酸葡胺,和减小其横向弛豫时间(T₂)从而产生低暗信号为代表的铁羧葡胺、菲立磁。阳性造影剂通常是具有顺磁性性质的钆配合物或锰离子,其特点是热力学稳定,水溶性好;阴性造影剂主要为具有超顺磁性的氧化铁粒子。然而单一造影剂仍存在不可忽视的缺陷,阳性造影剂由于自身分子量较小,在静脉注射后很快从血液内代谢,半衰期较短,在诊断中常需较大剂量,可能会引起组织中毒^[2,7],其生物相容性稍欠缺,且灵敏度较低、弛豫率稍小^[8]。阴性造影剂尽管半衰期较长,但当造影背景信号较低,并且受到高磁场不均匀性和敏感性效应的干扰时会产生伪影,使得病变组织易与相邻正常组织如骨组织或脉管系统产生低信号相混淆,对病变诊断的灵敏度稍差,而限制了其临床应用^[2,6,8-10]。基于以上问题,本研究拟制备 1 种油溶性 Fe₃O₄ 纳米粒子,表面修饰 BSA-DTPA^{Gd} 配合物使其改性为水溶性的 T₁-T₂ 造影功能的双模式造影剂,以弥补单一模式造影剂的不足,可提供两个互补的图像^[7,10],通过锐化 MRI 中的解剖细节,以提高病变检测的敏感性、特异性及生物相容性,为临床提供可选择性的双模态造影剂及进一步完成靶向性双模态成像奠定了基础。

1 材料和方法

1.1 材料

乙酰丙酮铁、1,2-十六烷二醇、油酸、油胺、二卞醚、二乙烯三胺五乙酸酐(diethylenetriaminepentaacetic acid, DTPAA)、牛血清白蛋白(BSA, Sigma Aldrich 公司,美国)、二甲基亚砜、氯化钆六水合物(Alfa Aesar 公司,美国)、无水乙醇、碳酸氢钠、氢氧化钠、乙酸钠、柠檬酸三钠、二氯甲烷及盐酸溶液(北京国药集团化学试剂有限公司)。SUM1315 人源性乳腺癌细胞由南京医科大学第一附属医院乳腺外科惠赠。DMEM 高糖培养基、特级胎牛血清(Gibco 公司,美国)。Cell Counting Kit-8(上海翊圣生物科技有

限公司),PXG-5 旋转蒸发仪(上海禾汽玻璃仪器公司),FD-1 冷冻干燥机(北京四环科学仪器厂),JY92-2D 超声波细胞粉碎机(宁波新芝生物科技股份有限公司),电感耦合等离子体原子发射光谱(ICP-AES)分析仪(光谱化学分析仪器公司,德国)。BI-90 plus 激光粒度仪(Brookhaven 公司,美国),JEOL-100CX II 透射电子显微镜(电子光学公司,日本),振动样品磁场计(Quantum Design 公司,美国),MicroMR-25 小型磁共振成像仪(上海 Niumag 公司),Multiskan FC 酶标仪(Thermo 公司,美国),Bruker Tensor 27 傅里叶红外光谱仪(Bruker 公司,德国)。

1.2 方法

1.2.1 油溶性 Fe₃O₄ 纳米粒子的制备

根据相关文献^[11],采用高温热解合成法制备 Fe₃O₄。在惰性气体保护下,向三颈烧瓶内加入 2 mmol 乙酰丙酮铁(0.71 g)、10 mmol 1,2-十六烷基二醇(0.26 g)、6 mmol 油酸(1.69 g)、6 mmol 油胺(1.61 g)及 20 mL 二卞醚,磁力混合搅拌均匀。将混合液逐渐升温至 200 °C 后持续反应 2 h,再升温到 300 °C 左右后继续反应 1 h。撤去热源,待反应溶液自然冷却至室温后加入 40 mL 乙醇,经磁分离至少 3 次,最后溶解于三氯甲烷中,得 Fe₃O₄ 纳米粒子。

1.2.2 BSA^{Gd} 的合成

二乙烯三胺五乙酸酐(DTPAA, 200 mg)、二甲基亚砜(1 mL)、碳酸氢钠(0.3 mmol)、牛血清白蛋白(200 mg)、超纯水(3 mL)加入 25 mL 圆底烧瓶内磁力搅拌。NaOH 溶液控制 pH 值呈偏碱性,室温条件下搅拌反应 2 h。用经稀盐酸调节过的 pH 偏酸性的柠檬酸三钠透析混合液。氯化钆六水合物(100 mg)、乙酸钠(0.1 mol/L)的混合液缓慢加入透析过的混合溶液,室温下搅拌 24 h。柠檬酸三钠及纯水再次透析后冷冻干燥处理,得絮状物为 BSA-DTPAA^{Gd}^[12]。

1.2.3 水溶性 Fe₃O₄-BSA^{Gd} 纳米粒子的制备

称取 8 mg BSA^{Gd} 于玻璃瓶中,并加入 2 mL 超纯水超声分散,随后置于超声粉碎仪的探头下,设置功率为 200 W,超声/间歇时间为 3 s/3 s,用注射器吸取 Fe₃O₄ 与二氯甲烷混合液逐滴注入玻璃瓶中,经 10 min 超声后将所得的乳液状混合液进行悬蒸处理,最后将溶液通过超速离心,收集沉淀并分散于超纯水中备用^[13]。

1.2.4 材料表征与测试

Fe₃O₄ 及 Fe₃O₄-BSA^{Gd} 形貌的检测:2 种纳米颗粒的大小和形状通过透射电子显微镜(transmission

electron microscopy, TEM) 观察。将稀释的 Fe_3O_4 及 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BSA}^{\text{Gd}}$ 样品经超声分散均匀后,分别取约 20 μL 均匀滴入普通无定形碳膜的铜网上浸透,于室温条件下待样品风干后观测。设定 TEM 电压为 200 kV。

水合粒径(hydrated diameter, HD)测试:通过动态光散射法激光粒度仪(dynamic light scattering, DLS)测得制备所得 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BSA}^{\text{Gd}}$ 纳米颗粒的 HD。取 1 mL $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BSA}^{\text{Gd}}$ 样品溶液,经超声分散均匀后,加入石英比色皿中,在 25 $^{\circ}\text{C}$ 条件下测量 3 次并取平均值。

振动磁强计(vibrating sample magnetometer, VSM)测试:用振动样品磁强计测定制备的纳米粒子的饱和磁化强度。取少量真空干燥的 Fe_3O_4 及 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BSA}^{\text{Gd}}$ 样品,加入测试胶囊内,测试温度设置为 300 K,磁场范围设定在 -8 T 至 8 T,分别测量 2 种样品的磁滞回线。

弛豫效率(relaxation efficiency, r)测定及体外 MR 造影效果表征: $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BSA}^{\text{Gd}}$ 纳米颗粒的弛豫时间及其体外成像照片均在 0.55 T MicroMR-25 小型磁共振成像仪上测得。首先利用电感耦合等离子体原子发射光谱法(ICP-AES)准确测出 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BSA}^{\text{Gd}}$ 纳米颗粒中 Fe^{3+} 浓度,随后配置 5 个不同 Fe^{3+} 浓度的 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BSA}^{\text{Gd}}$ 样品,分别测量其纵向及横向弛豫时间(即 T_1 及 T_2),最后对所得弛豫时间取倒数(s^{-1}),并与 Fe^{3+} 浓度(mmol/L)进行线性拟合,得到 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BSA}^{\text{Gd}}$ 纳米颗粒的弛豫曲线,其斜率即为纵向(r_1)和横向弛豫效率(r_2)。将不同 Fe^{3+} 浓度的样品及纯水溶液同时放置在小型磁共振成像仪线圈内,以纯水作为对照,分别在 T_1 加权及 T_2 加权序列下对样品进行扫描成像,具体参数设置如下: T_1 序列:TR/TE=40 ms/5.885 ms,矩阵采集=256×192,NS=4,Field of view(FOV)=100 mm×100 mm,厚度 10 mm。 T_2 序列:TR/TE=1 500 ms/30 ms,矩阵采集=256×192,NS=4,FOV=100 mm×100 mm,厚度 10 mm。

1.2.5 细胞毒性实验

使用 CCK-8 法对 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BSA}^{\text{Gd}}$ 的细胞毒性进行评估。首先将细胞培养于含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基中。取对数生长期生长状态良好的 SUM1315 乳腺癌细胞,经常规法消化细胞后计数重悬,配置 $6\times 10^4\sim 8\times 10^4$ 个/mL 的细胞悬液,100 μL /孔加至 96 孔细胞培养板,放置在含 5% CO_2 、37 $^{\circ}\text{C}$ 的培养箱中过夜培养。将配置好的不同浓度梯度(以 Fe^{3+} 浓度为基准)的 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BSA}^{\text{Gd}}$ 样品加入相应孔内,继续培养 24 h,每个浓度设置 5 个复孔,另设置不含细胞、只含培养基的空白孔。用磷酸盐缓冲液清洗

3 次,洗掉孔内的造影剂后,向每个孔内分别加入 10 μL 的 CCK-8 溶液,培养箱内孵育 4 h 后取出培养板,用酶标仪测量每个孔在 450 nm 波长处的吸光度值。将只加细胞及 CCK-8、而不加造影剂组细胞的存活率设为 100%,计算得出各组细胞的存活率。细胞存活率(%)=(不同浓度造影剂组细胞吸光度值-空白孔吸光度值)/(不加造影剂组细胞吸光度值-空白孔吸光度值)×100%。

2 结果

2.1 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BSA}^{\text{Gd}}$ 纳米颗粒的形貌和粒径表征

油性 Fe_3O_4 形貌规整、结晶度良好、粒径 6 nm 左右(图 1A)。利用超声乳化法,将油性 Fe_3O_4 经过 BSA^{Gd} 包裹以后, $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BSA}^{\text{Gd}}$ 纳米颗粒在水中分散性良好(图 1B),由于表面为单包裹,因此没有造成粒径的明显增大,且无聚集体形成,表明了水溶性修饰成功。

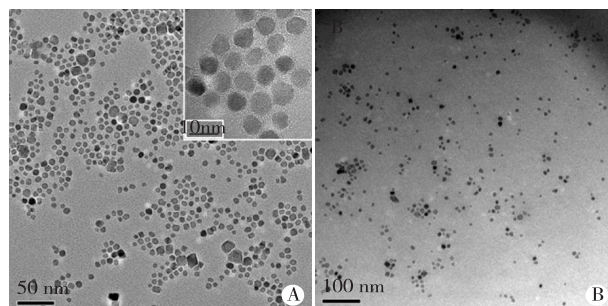


图 1 油性 Fe_3O_4 (A) 及水溶性 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BSA}^{\text{Gd}}$ (B) 的 TEM 图
Figure 1 TEM images of oil soluble Fe_3O_4 (A) and water soluble $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BSA}^{\text{Gd}}$ (B)

2.2 HD 测试结果

制备的 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BSA}^{\text{Gd}}$ 粒径主要分布在 32 nm 左右(图 2)。这一结果与 TEM 相比稍显增大,这是由于每个磁性纳米表面均有蛋白层包裹。

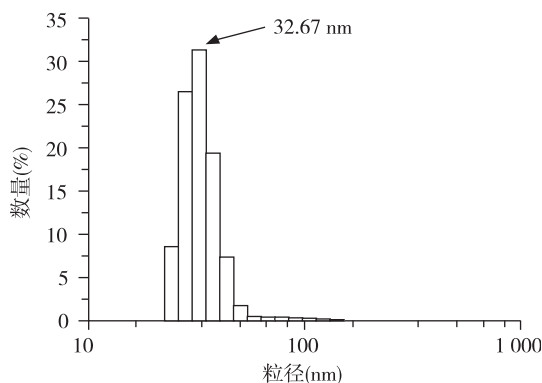


图 2 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BSA}^{\text{Gd}}$ 的水合粒径分布
Figure 2 Size distribution of $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BSA}^{\text{Gd}}$ in water

2.3 VSM 测试结果

利用 VSM 测量 Fe₃O₄ 及 Fe₃O₄-BSA^{Gd} 纳米粒子的磁性能。Fe₃O₄-BSA^{Gd} 纳米颗粒的磁化曲线表明在场扫描中显示出不可检测的矫顽力, 这表明 Fe₃O₄ 和 Fe₃O₄-BSA^{Gd} 是超顺磁性的^[14]。对磁性纳米粒子在 2 T 条件下的饱和磁化强度进行测定。在 Fe₃O₄ 表面修饰 BSA^{Gd} 后, 所得的 Fe₃O₄-BSA^{Gd} 的饱和磁化强度为 30.2 emu/g, 仍然有较高的磁化强度值, 可以满足后续生物医学应用要求(图 3)。

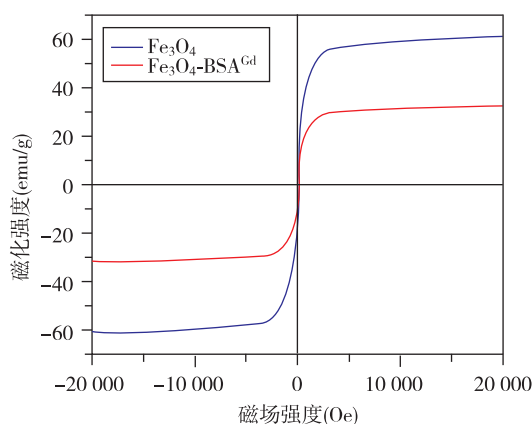


图 3 2 T 条件下 Fe₃O₄ 和 Fe₃O₄-BSA^{Gd} 的磁滞回线

Figure 3 Magnetic hysteresis loop of Fe₃O₄ and Fe₃O₄-BSA^{Gd} at 2 T

2.4 体外弛豫效率测定及 MR 造影效果表征

使用 0.55 T MR 设备在 37 °C 条件下测量 Fe₃O₄-BSA^{Gd} 中水的纵向及横向弛豫效率(r_1 及 r_2)。先将 Fe₃O₄-BSA^{Gd} 配置成 0.091、0.136、0.273、0.410 mmol/L 等一系列不同 Fe³⁺ 浓度的溶液, 分别测量其 T₁ 与 T₂ 值, 然后以 1/T 为纵坐标, Fe³⁺ 浓度为横坐标作图, 线性拟合直线的斜率即为纵向与横向弛豫率 (r_1 与 r_2)。Fe₃O₄-BSA^{Gd} 的 r_1 与 r_2 值分别为 6.30 mM⁻¹s⁻¹ 和 287.08 mM⁻¹s⁻¹(图 4)。不同 Fe 浓度的 Fe₃O₄-BSA^{Gd} 溶液造影效果显示(图 5), 在 0.410 mmol/L Fe³⁺ 浓度下, T₁ 及 T₂ 成像效果明显, 即使在 0.091 mmol/L 的较低浓度下, 其造影效果依然比纯水的造影效果明显。同时, 造影信号具有 Fe³⁺ 浓度依赖性, 即随着造影剂中 Fe³⁺ 浓度的增加, T₁ 及 T₂ 成像效果越明显。

2.5 细胞毒性实验

在 Fe³⁺ 浓度分别为 5.47、10.94、21.88、43.77 μmol/L 条件下, 计算得细胞存活率分别为 91%、86%、84% 和 82%, 即使在铁离子浓度达到 87.54 μmol/L 时, 细胞存活率仍在 80% 以上(图 6), 因此表明了 Fe₃O₄-BSA^{Gd} 具有良好的生物相容性, 具有潜在的体内应用价值。

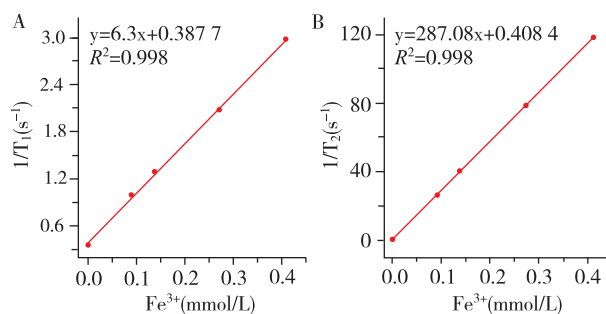
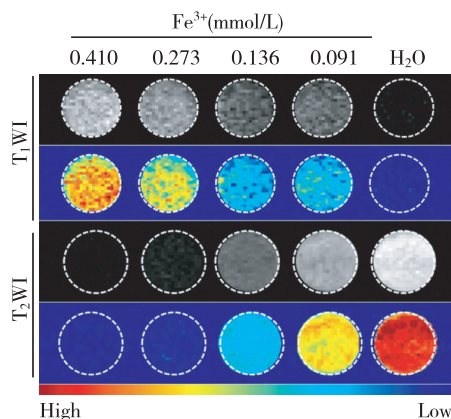


图 4 37 °C 水溶液中 Fe₃O₄-BSA^{Gd} 的纵向弛豫效率 r_1 (A) 及横向弛豫效率 r_2 (B) 测定

Figure 4 Longitudinal relaxation rates (1/T1) (A) and transverse relaxation rates (1/T2) (B) of Fe₃O₄-BSA^{Gd} in aqueous solution (37 °C)



在 32 °C、0.55 T MicroMR-25 条件下, 去离子水(0 mmol/L)作为阴性参考。

图 5 不同 Fe³⁺ 浓度的 Fe₃O₄-BSA^{Gd} 磁共振造影剂 T₁ 加权图像和 T₂ 加权图像及其对应伪彩图

Figure 5 T₁-weighted images and T₂-weighted images with the pseudo-color-mapped MR images of Fe₃O₄-BSA^{Gd} with different Fe³⁺ concentrations

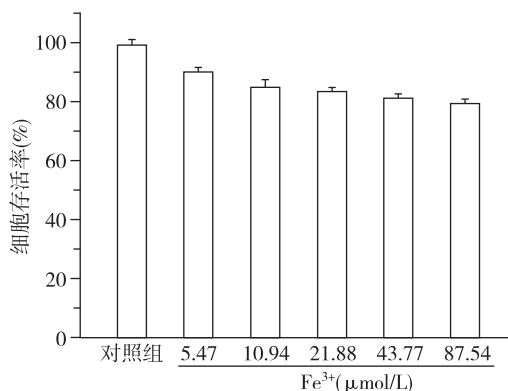


图 6 CCK-8 测定不同 Fe³⁺ 浓度的 Fe₃O₄-BSA^{Gd} 作用 24 h 对 SUM1315 细胞的毒性

Figure 6 Cytotoxicity of Fe₃O₄-BSA^{Gd} with different Fe³⁺ concentrations in SUM1315 cells after 24 h incubation determined by CCK-8

3 讨论

MRI 以其不可比拟的优越性能,成为临床疾病诊断的重要辅助检查手段。MRCA 的成功研发极大提高了 MRI 对病变的诊断准确性,但无论是单一的阳性造影剂还是阴性造影剂,因其本身存在一定的成像功能缺陷,限制了其在临床上更为广泛的应用。本研究采用高温热解法合成 Fe_3O_4 后,表面螯合 Gd 配体物的方式合成了新型 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BSA}^{\text{Gd}}$ 核/壳结构的纳米粒子造影剂,以同时实现 T_1 - T_2 双模式磁共振造影效果。该造影剂的特点是粒径较小,仅为 10 nm 左右,在水溶液中分散均匀稳定。饱和磁化强度值较高。MRCA 的效能主要通过每单位浓度造影剂下水质子的弛豫速率表征,本研究合成的双模式探针的纵向弛豫效率为目前临床所用钆喷酸葡胺造影剂的 2 倍^[12,15],且成像效果更佳。MRCA 的生物安全性是其临床应用的先决条件,因此需验证双模式造影剂对体外细胞的生物学毒性,经 CCK-8 检测结果显示,其生物相容性极高,对细胞损伤较小,可应用于体内造影成像。同时极低的细胞毒性和较高的稳定性也证明了纳米粒子造影剂的广阔前景。然而,本研究仍具有一定局限性,其纵向弛豫效率仍然稍低^[7],而且缺乏小动物的体内成像。仍需继续研究进一步提升纵向弛豫效率的方法,并尽早将其应用于活体成像,进一步验证其成像效果。

[参考文献]

- [1] Borges M, Yu S, Laromaine A, et al. Dual T_1/T_2 MRI contrast agent based on hybrid SPION@coordination polymer nanoparticles[J]. Rsc Adv, 2015, 5(105): 86779-86783.
- [2] Li F, Zhi D, Luo Y, et al. Core/shell $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Gd}_2\text{O}_3$ nanocubes as T_1 - T_2 dual modal MRI contrast agents [J]. Nanoscale, 2016, 8(25):12826-12833
- [3] Wang L, Lin H, Ma L, et al. Albumin-based nanoparticles loaded with hydrophobic Gadolinium chelates as T_1 - T_2 dual-mode contrast agents for accurate liver tumor imaging[J]. Nanoscale, 2011, 9(13):4516-4523
- [4] Cai H, An X, Wen S, et al. Facile synthesis of Gd(OH)₃ doped Fe_3O_4 nanoparticles for dual mode T_1 and T_2 weighted magnetic resonance imaging applications, part [J]. Part Syst Charact, 2015, 32(10):934-943
- [5] Niu D, Luo X, Li Y, et al. Manganese-loaded dual-mesoporous

silica spheres for efficient T_1 - and T_2 -weighted dual mode magnetic resonance imaging[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2013, 5(20):9942-9948

- [6] Zhao W, Huang H, Sun Y, et al. T_1 -weighted and T_2 -weighted MRI probe based on Gd-DTPA surface conjugated SPIO nanomicelles[J]. RSC Adv, 2015, 5(118): 97675-97680
- [7] Hou W, Tan BT, Abdullah LN, et al. Nanodiamond-manganese dual mode MRI contrast agents for enhanced liver tumor detection[J]. Nanomedicine, 2017, 13(3):783-793
- [8] Kim MH, Son HY, Kim GY, et al. Redoxable heteronano-crystals functioning magnetic relaxation switch for activatable T_1 and T_2 dual-mode magnetic resonance imaging[J]. Biomaterials, 2016, 101:121-130
- [9] Xiao N, Gu W, Wang H, et al. T_1 - T_2 dual-modal MRI of brain gliomas using PEGylated Gd-doped Iron oxide nanoparticles [J]. J Colloid Interface Sci, 2014, 417(3): 159-165
- [10] Liu XL, Ng CT, Chandrasekharan P, et al. Synthesis of ferromagnetic $\text{Fe}_{0.6}\text{Mn}_{0.4}\text{O}$ nanoflowers as a new class of magnetic theranostic platform for *in vivo* T_1 - T_2 dual-mode magnetic resonance imaging and magnetic hyperthermia therap[J]. Adv Healthc Mater, 2016, 5(16):2092-2104
- [11] Sun S, Zeng H, Robinson DB, et al. Monodisperse MFe_2O_4 (M=Fe, Co, Mn) nanoparticles[J]. J Am Chem Soc, 2004, 126(1):273-279
- [12] Zhang J, Hao GY, Yao CF, et al. Paramagnetic albumin decorated CuInS₂/ZnS QDs CD133(+) glioma bimodal Mr/fluorescence targeted imaging[J]. J Mater Chem B, 2016, 4(23):4110-4118
- [13] Zhang B, Li Q, Yin P, et al. Ultrasound-triggered BSA/SPION hybrid nanoclusters for liver-specific magnetic resonance imaging[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2012, 4(12):6479-6486
- [14] Li Z, Qiang L, Zhong S, et al. Synthesis and characterization of monodisperse magnetic Fe_3O_4 @BSA core-shell nanoparticles [J]. Colloids Surf A, 2013, 436(35):1145-1151
- [15] Yang W, Guo W, Gong X, et al. Facile synthesis of Gd-Cu-In-S/ZnS bimodal quantum dots with optimized properties for tumor targeted fluorescence/Mr *in vivo* imaging [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2015, 7(33): 18759-18768

[收稿日期] 2017-04-19