

# 磁性复合微球的生物偶联改性及应用研究进展

刘 瑜, 张秋禹, 刘 清, 张宝亮  
(西北工业大学理学院, 陕西 西安 710129)

**摘要:**介绍了一种由磁性物质和高分子复合而成的新型有机-无机功能材料——磁性复合微球, 综述了其生物偶联改性技术及其在生物医学领域中应用的研究进展, 并讨论了该材料面临的问题与发展前景。

**关键词:**磁性复合微球; 生物偶联改性; 偶联剂

中图分类号: TQ584.2

文献标识码: A

文章编号: 0253-4320(2011)08-0013-05

## Application and biological coupling modification of magnetic composite microspheres

LIU Yu, ZHANG Qiu-yu, LIU Qing, ZHANG Bao-liang

(School of science, Northwestern Polytechnical University, Xi'an 710129, China)

**Abstract:** Magnetic composite microsphere is a novel material composed of magnetic material and organic polymer. The development of the biological coupling modification on magnetic composite microsphere and its applications in biomedical fields are reviewed in this paper. In addition some problems and prospect of this material are discussed.

**Key words:** magnetic composite microsphere; biological coupling modification; coupling agent

磁性复合微球(磁球)是一种由磁性物质和高分子复合而成的新型有机-无机功能材料,与普通微球相比,具有大比表面积和高分散稳定性、软磁效应、生物相容性、表面功能基团等特性。由于磁球的上述特性,可根据不同需要,结合各种生物大分子(酶、抗体、亲和素等)<sup>[1]</sup>,应用于蛋白质和多肽的分离和检测、医学成像、细胞的标记与分离、固定化酶及细菌、核酸的分离与纯化、靶向载药和免疫检测分析等领域。

近年来,科学家们一直对磁球表面负载生物活性物质技术进行研究,目前传统的负载方法可分为物理吸附法、共价偶联法2类。物理吸附法由于易脱落、不具特异性而在应用中受到限制,共价偶联法避免了脱落现象的发生,同时增加了吸附稳定性和结合点的有效性,因此,成为主要的研究方法。目前将磁球应用于生物医学领域研究的共价偶联过程包括3步:①磁球的生物偶联改性;②生物活性体的负载;③应用性能检测。生物偶联改性保证高的生物负载量及负载生物体的活性,对于整个过程显得尤为重要。因此,本文着重介绍磁球的生物偶联改性及其在生物医学领域中的应用。

## 1 磁性复合微球的生物偶联改性

过去20年中,用于生物偶联改性的偶联剂不仅

在数量上有很大增加,而且偶联剂反应官能团的种类和新型偶联剂设计合成方法都有很大发展。目前,偶联剂的种类大致可分为零长度偶联剂、同基

表1 活化磁性复合微球常用的生物偶联剂

偶联剂种类	偶联剂名称	反应基团	反应指向
零长度偶联剂	EDC <sup>[2-3]</sup>	碳化二亚胺	胺基和羧基
	DCC <sup>[4-5]</sup>	碳化二亚胺	胺基和羧基
	CDI <sup>[6-7]</sup>	羰基	胺基、羧基和羟基
同基双官能度	PDITC <sup>[8-9]</sup>	异硫氰酸酯基	胺基
	HMDI <sup>[10-11]</sup>	异氰酸酯基	胺基
	戊二醛 <sup>[12-13]</sup>	醛基	胺基
异基双官能度	SPDP <sup>[14-15]</sup>	氨基、吡啶二硫基	胺基、巯基
	SMCC <sup>[11,16]</sup>	NHS 酯基、马来酰亚胺基	胺基、巯基
三官能度	ABNP <sup>[17]</sup>	邻硝基苯、芳基叠氮化合物、碳化二亚胺	胺基、羧基、巯基、羟基
	SBED <sup>[18]</sup>	琥珀酰亚胺酯、芳基叠氮化合物、二硫键、碳化二亚胺	胺基、羧基、巯基、羟基

收稿日期:2011-03-31;修回日期:2011-06-12

基金项目:国家“973”基金资助项目(2010CB635111);西北工业大学基础研究基金(G9KY1020)

作者简介:刘瑜(1988-),男,硕士生,主要从事高分子复合微球的制备与研究;张秋禹(1965-),女,博士,教授,博士生导师,主要从事纳米高分子复合材料的研究,通讯联系人,029-88431653, qyzhang@nwpu.edu.cn。

双官能团偶联剂、异基双官能团偶联剂以及三官能团偶联剂等(表 1)。

### 1.1 零长度偶联剂偶联改性

零长度偶联剂是偶联剂家族中分子最小的偶联剂。通常用于活化表面含有羧基官能团的磁球,通过活化磁球表面的生物功能基团,使得大分子物质的功能基团更易于与磁球表面的功能基团生成共价键,从而将磁球和生物大分子或者药物连接起来。用于制备免疫磁球的零长度偶联剂主要有碳化二亚胺类和 *N,N'*-羰基二咪唑及小分子醛或酮类等。

目前使用最多的碳化二亚胺偶联剂有 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐(EDC)和二环己基碳酰亚胺(DCC)。这 2 种偶联剂通常用于将含有胺基的抗体或蛋白质等大分子与具有羧基的磁球偶联,也可将抗体或蛋白质等大分子上的羧基活化后与含有氨基的磁球偶联。偶联反应是在弱酸性(pH = 4.75 ~ 5.00)条件下进行的,碳化二亚胺活化羧基后,生成大量高活性 O-酰基异脲衍生物,再与蛋白质中的胺基反应,形成稳定的酰胺键(图 1)。

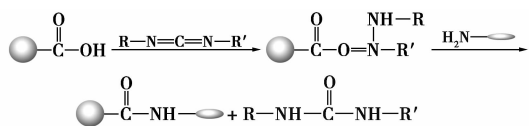


图 1 碳化二亚胺活化羧基功能化磁球

Shi 等<sup>[3]</sup>用 EDC 对 PGA-PLL-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 微球进行活化,用活化并偶联叶酸分子的磁球富集血样中的 KB-LFAR 癌细胞,磁共振信号灵敏度得到明显提高,且使得叶酸受体表达癌症的模型体积缩小到 (0.60 ± 0.15) cm<sup>3</sup>。Martin 等<sup>[4]</sup>利用 DCC 活化并偶联上抗鼠疫耶尔森氏菌抗体的磁球检测病人血样中的鼠疫耶尔森氏菌,其检测限达到 2.5 ng/mL,检测范围扩大到 25 ~ 300 ng/mL。

*N,N'*-羰基二咪唑分子中有两个很活泼的酰亚胺基团,通常用于将含有胺基的蛋白质大分子与具有羧基或羟基的磁球偶联,偶联反应在弱碱性(pH = 8 ~ 10)水溶液中进行,*N,N'*-羰基二咪唑活化含羧基或羟基的磁球后,脱去一个咪唑分子,形成高活的酰胺衍生物,再与胺基反应,实现蛋白质的偶联(图 2)。

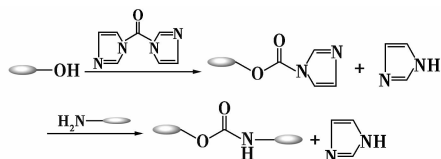


图 2 *N,N'*-羰基二咪唑活化末端羟基磁球

Jenny 等<sup>[7]</sup>用 *N,N'*-羰基二咪唑(CDI)活化末端羟基的磁球,让磁球与卵白蛋白偶联,制得疫苗运输载体(图 3)。实验证明 CDI 活化修饰效果很好,卵白蛋白的最大偶联量达到 13 μg/μm<sup>2</sup> 而且对体内组织无毒性。

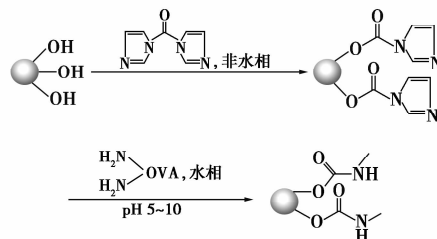


图 3 *N,N'*-羰基二咪唑活化末端羟基的磁球偶联卵白蛋白

另外,醛和酮类能和磁球表面的伯胺反应,形成作用力相对较强的希夫碱。这种结构在水溶液中易水解,在碱性溶液中较稳定。希夫碱被还原转化为仲胺时,其稳定性增加(图 4)。Jiang 等<sup>[19]</sup>利用肽链与包覆有淀粉的磁球之间的席夫碱反应开发了一种肿瘤检测的新方法,用于肿瘤诊断与治疗。

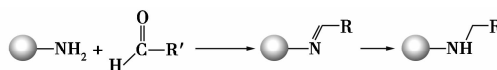


图 4 席夫碱形成和还原

### 1.2 同基双官能团偶联剂偶联改性

同基双官能团偶联剂其结构多为对称长链分子,其 2 个端基为相同的反应基团,中间为一段较长的碳链。由于偶联剂的碳链较长,因此可以避免所制备的磁球免疫活性减小或消失。同基双官能团偶联剂主要有二异硫氰酸酯类、二异氰酸酯类和二醛类等(图 5)。

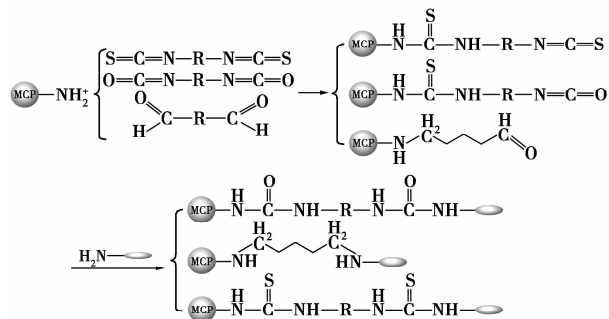


图 5 同基双官能团偶联剂活化氨基磁球

张志峰等<sup>[9]</sup>采用 1,4-苯二异硫氰酸酯(PDITC)对末端氨基的磁球进行活化,利用异硫氰酸酯基与链亲和素上的胺基反应制备得到亲和素-

氨基磁球,链亲和素的最大结合量可达 5.115 nmol/g。Shashwat 等<sup>[11]</sup>将环糊精偶联到末端羟基的磁球表面制备一种新型的磁靶向药物载体,他们使用环己基-二异氰酸酯(HMDI)为活化试剂,这种药物载体具有很好的载药量和药物释放功能。曹君剑等<sup>[13]</sup>用戊二醛活化壳聚糖磁球,使醛基与鼠抗人 CD3 单克隆抗体上的胺基反应,制备出人 CD3 免疫磁球,用来富集人外周血中 CD3<sup>+</sup>细胞,抗体偶联率达到 93.8%,分离 CD3<sup>+</sup>细胞纯度达到 94.8%。

### 1.3 异基双官能团偶联剂和三官能团偶联剂偶联改性

异基双官能团偶联剂包含有 2 个不同的反应性基团,能将蛋白质和其他大分子物质中两个不同的反应性基团连接。该种偶联剂与零长度和同基双官能团偶联剂相比,可以选择性地偶联目标分子的某些官能团,更好地控制偶联反应。异基双官能团偶联剂种类较多,按磁球表面的官能团和目标分子所含的官能团来分有 NH<sub>2</sub>-SH 偶联剂、NH<sub>2</sub>-COOH 偶联剂、-CO-SH 偶联剂等。常用的异基双官能团偶联剂有 3-(2-吡啶基二硫基)丙酸 *N*-琥珀酰亚胺酯(SPDP)、4-(*N*-马来酰亚胺基甲基)环己烷-1-羧酸琥珀酰亚胺酯 SMCC 等。

Tanaka 等<sup>[15]</sup>开发了一种新型的化学发光酶联免疫检测法,用于检测鼠免疫球蛋白,检测下限可以达到 1 fg/mL,在此过程中采用了 Sulfo-LC-SPDP 对细菌性纳米磁球进行活化,显示出了良好的使用效果。Wang 等<sup>[1]</sup>制备了一种检测急性心肌梗塞的免疫磁球,对肌红蛋白检测灵敏度达到 10 ng/mL,心肌型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)检测灵敏度 1 ng/mL,这项研究中用 Sulfo-SMCC 活化末端氨基磁球。

三官能团偶联剂是一种新型的偶联剂,图 6 为 ABNP 和 SBED 的分子式,这 2 种偶联剂含有对光敏感的叠氮基团,紫外光照射下,叠氮基团分解,容易被生物大分子的胺基取代;它们均含有生物素基团,能与亲和素或链霉亲和素发生特异性结合,因此,这种偶联试剂可与 3 个含有生物功能基团的生物大分子或免疫磁球相结合,使磁球的应用范围进一步扩展。Tatjana 等<sup>[18]</sup>用 sulfo-SBED 偶联剂将甘油醛-3-磷酸盐脱氢酶(GAPDH)和神经元细胞固定到抗生毒素蛋白酶包裹的纳米磁球表面,研究了 GAPDH 与神经元生长之间的关系。

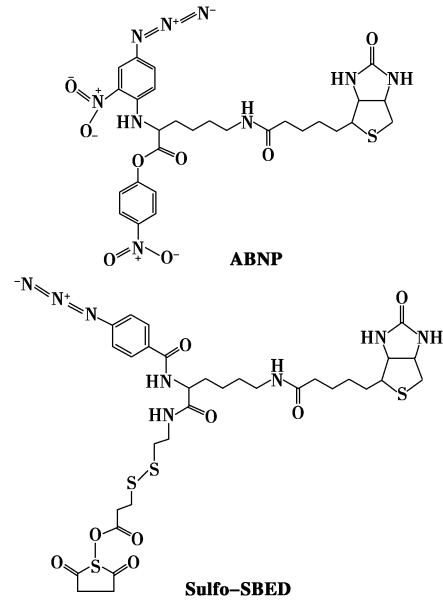


图 6 ABNP 和 Sulfo-SBED 三官能团偶联剂

## 2 磁性复合微球在生物医学领域的应用

磁性复合微球能在外加磁场的作用下迅速分离,操作简便,费用低廉,对现代生物技术的发展有着极其重要的意义。目前,磁球的应用主要集中在催化、分离、生物医学等领域,且随着制备技术的提高,其应用范围还在逐渐扩大,下面就磁球在生物医学领域中的应用着重予以介绍。

### 2.1 免疫检测

磁球粒径小,比表面积大,可捕获较多的待测物,可方便地用外加磁场对磁球、待测物进行收集、洗涤和浓缩,并直接在其表面进行酶、荧光或同位素显示。因此,人们以其为固相载体建立了一系列简便灵敏的免疫检测方法。负载单克隆抗体的磁球称为免疫磁球,应用免疫磁球可以简单快速地从血液或者骨髓中富集、清除抗原,广泛地应用于疾病诊断、检测与治疗。

本课题组张宝亮等<sup>[20]</sup>利用 PDITC 活化末端氨基的磁球后与乙肝抗体相连接,采用“类双抗夹心法”对乙肝抗原进行检测,结果显示磁球比普通酶联免疫检测试剂盒的检测灵敏度明显提高。Hong 等<sup>[21]</sup>使用 EDC 活化的磁球与单克隆羊抗抗体结合,将这种免疫磁球应用于经典 ELISA 检测,可以检测到 2 种不同的甲型流感病毒 H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> 和 H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>,与普通斑点荧光检测比较,检测灵敏度更高,检测周期更短。Wang 等<sup>[22]</sup>用分散聚合法制备了苯乙烯和丙烯酸共聚包裹的 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 磁球,用 EDC 活化后,与

抗人心形脂肪酸固定蛋白 (Anti-H-FABP 10E1) 和抗肌球蛋白蛋白 (Anti-myoglobin 7C3) 偶联, 结合荧光检测法可用来检测心肌梗塞。

## 2.2 细胞分离

在许多细胞生物学的实验研究中, 为了能够考察单一细胞类群的功能, 首先需要进行细胞的分类和分离。将针对特定细胞表面受体的单克隆抗体固定在磁球表面, 使之与目标细胞表面的特异性抗原结合, 然后借助于外加磁场, 可以很方便地对细胞进行分离和分类。磁球表面结合抗体的多少及抗体的活性, 直接决定着磁球与细胞的结合能力。很多研究者使用不同的方法制成了针对不同靶向细胞的免疫磁球作为细胞检测和分离的载体, 并在实验中证实这种细胞分离载体具有良好的功效。

Chung 等<sup>[23]</sup>以种子溶胀法制备了 PS-GMA 包覆的磁球, 并分别采用 EDC 活化偶联法、过碘酸法将 SCA-1 抗体偶联到磁球上来分离小鼠骨髓单核干细胞, 研究表明过碘酸法对细胞的分离纯度可达 85%, 偶联物活性高但没前者稳定。Hoshino 等<sup>[24]</sup>用链霉亲和素修饰的热敏性磁球与生物素修饰的 F4/80 抗体偶联, 从鼠腹腔渗出液中分离出腹腔中性粒细胞, 富集效率达到 90%, 这种方法操作简单灵活, 生物相容性好。Joshua 等<sup>[25]</sup>以戊二醛活化偶联有生物素标记的 DNA 磁微球富集病人血样中的癌细胞, 癌细胞的富集效率达 80%, 极大地提高了癌细胞的检测灵敏度。

## 2.3 靶向载药

靶向药物治疗就是使药物有选择地定量富集于病变部位, 其目的是提高病变部位的药物浓度、减少药物用量、降低毒副作用, 从而达到安全有效的治疗效果。磁球作为靶向药物的载体, 在癌症治疗中, 具有定位给药、控制释放、低毒高效和生物降解等优点, 故又被称为“磁控导弹”, 应用前景广阔。目前, 以磁球为靶向载体的导向给药涵盖应用于肿瘤及癌症治疗的诸多药物, 如 L-天冬酰胺酶、多西紫杉醇、顺铂等。

Alexiou 等<sup>[26]</sup>用淀粉包覆的磁球与米托蒽醌共价偶联制备的磁靶向药物载体用来治疗肿瘤, 给药量仅需全身计量的 20%。张吉林等<sup>[27]</sup>制备了表面包覆有生物降解热敏聚合物的单分散  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  磁球, 利用其表面酰胺键与阿霉素结合进行共价载药, 通过外包聚合物的热敏性和 pH 敏感性以及外加交变磁场的作用, 实现药物的靶向释放。Shashwat 等<sup>[11]</sup>利用 HMDI 活化末端羟基的磁球使其偶联上环糊精

(CD), 从而实现对维生素 A 的靶向运输功能。环糊精的负载量达到 16.8 mg/g, 不仅提高了药物负载能力和生物相容性, 而且提高了药物释放效率 (30 min 释放 22%)。

## 2.4 医学成像

磁共振成像造影剂 (magnetic resonance imaging contrast agent) 是一种顺磁性或超顺磁性物质, 可使病灶部位和正常部位的磁共振成像更加清晰明显, 提高了诊断的灵敏度和检测限度。超顺磁性  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  磁球作为一种新型的造影剂, 因其在肝、脾和骨髓的网状内皮细胞中选择性地吸收和积累、可改变这些细胞的横向弛豫时间、半衰期长、毒副作用小、便于清晰成像等优点而受到广泛关注。

Wang 等<sup>[28]</sup>在 W/O/W 溶液中用双乳液技术合成了一种以  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  为核、聚乳酸/聚甘醇酸-甲氧基-聚乙二醇为壳的超顺磁性的磁球, 与商品化  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米粒子 (resovist) 相比, 这种磁球增加了  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  在循环中的半衰期, 副作用较小, 提高了核磁共振成像效果。Abhalaxmi 等<sup>[29]</sup>采用同样的方法合成了一种可以生物降解的高分子共聚乙丙交酯 (PLGA) 包覆的磁性纳米粒子, 制备出一种多功能的磁球, 不仅可以作为双亲性抗癌药的载体, 也可以用于磁共振成像造影剂。Feng 等<sup>[30]</sup>采用两步法制备了一种平均粒径 20 nm 聚乙二醇二羧酸包覆的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  磁球, 利用这种磁球检测兔子 VX2 恶性肿瘤, 磁共振图像很理想。

## 3 结论与展望

综上所述, 磁性复合微球作为一种新型功能材料在生物医用领域有着很广泛的应用前景, 但也面临很多挑战和问题。制备高磁化强度单分散小粒径的磁球, 提高磁球表面生物大分子的负载量和活性, 设计合成生物改性效率更高的偶联试剂, 设计多功能的亲亲和探针以及实现磁球的连续分离, 都是目前科学家们需要解决的问题。笔者认为, 开发制备工艺简单、适用于生物医药领域的磁球, 构建表面具有量子点、荧光性的生物识别功能的磁球, 以及磁球与其他功能材料或技术结合应用于分析、生物医药领域, 如磁球与 PCR 结合应用于基因检测, 磁球与亲和配体偶联对细胞进行特异性分离, 环糊精、碳纳米管与磁球结合应用于靶向载药, 生物激活磁性造影剂用于诊断疾病等都将是未来几年磁球的研究热点。

## 参考文献

- [1] Wang J Y, Wang X Q, Ren L, *et al.* Conjugation of biomolecules with magnetic protein microspheres for the assay of early biomarkers associated with acute myocardial infarction[J]. *Analytical Chemistry*, 2009, 81(15): 6210 – 6217.
- [2] Zhuo Y, Yuan P X, Yuan R. Bionzyme functionalized three-layer composite magnetic nanoparticles for electrochemical immunosensors[J]. *Biomaterials*, 2009, 30(12): 2284 – 2290.
- [3] Shi X Y, Wang S H. Dendrimer-functionalized shell-crosslinked Iron oxide nanoparticles for in-vivo magnetic resonance imaging of tumors[J]. *Advanced Materials*, 2008, 20(9): 1671 – 1678.
- [4] Martin H F M, Markus H, Michael K. Magnetic biosensor for the detection of *Yersinia pestis*[J]. *Journal of Microbiological Methods*, 2007, 68(2): 218 – 224.
- [5] Wang S X, Zhou Y, Guan W, *et al.* Preparation and characterization of smart polymer brush-modified magnetic nanoparticles for biomedicine application[J]. *Journal of Nanoparticle Research*, 2009, 11(4): 909 – 916.
- [6] Lin J J, Chen J S, Wang L F, *et al.* Folic acid-Pluronic F127 magnetic nanoparticle clusters for combined targeting diagnosis, and therapy applications [J]. *Biomaterials*, 2009, 30(20): 5114 – 5124.
- [7] Jenny Ho, Fatin M, Aswan Al, *et al.* *N,N'*-Carbonyldiimidazole-mediated functionalization of superparamagnetic nanoparticles as vaccine carrier [J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2010, 83(1): 83 – 90.
- [8] Kong J M, Zhang H, Chen X T, *et al.* Ultrasensitive electrical detection of nucleic acids by hematin catalysed silver nanoparticle formation in sub-microgapped biosensors[J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2008, 24(4): 787 – 791.
- [9] 张志锋, 朱宏莉, 唐一通, 等. 链亲和素-磁性微粒的制备及其应用[J]. *中国科学 B 辑: 化学*, 2006, 36(4): 353 – 360.
- [10] Wen H Ch, Chao H K. Thermosensitive nanostructure for hyperthermia treatment; US, 0154397[P]. 2007 – 06 – 05.
- [11] Shashwat S B, Dong H C. Cyclodextrin conjugated magnetic colloidal nanoparticles as a nanocarrier for targeted anticancer drug delivery[J]. *Nanotechnology*, 2008, 19(26): 5602 – 5609.
- [12] Gong X Q, Peng S L, Wen W J, *et al.* Design and fabrication of magnetically functionalized Core/Shell microspheres for smart drug delivery[J]. *Advanced Functional Materials*, 2009, 19(2): 292 – 297.
- [13] 曹君剑, 李富荣, 唐渝, 等. 纳米免疫磁性微球的制备和性能研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2005, 21(9): 694 – 700.
- [14] Arudra P, Je S L, Ji Y H, *et al.* Selective enrichment of cysteine-containing peptides using SPDP-functionalized superparamagnetic Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> @ SiO<sub>2</sub> nanoparticles: Application to comprehensive proteomic profiling[J]. *Journal of Proteome Research*, 2008, 7(8): 3591 – 3596.
- [15] Tanaka T, Tadashi M. Fully automated chemiluminescence immunoassay of insulin using antibody-protein A-bacterial magnetic particle complexes[J]. *Analytical Chemistry*, 2000, 72(15): 3518 – 3522.
- [16] Smita P, Marie C D, Gabriel A S. Characterization of the functional binding properties of antibody conjugated quantum dots[J]. *Nano Letters*, 2007, 7(7): 1839 – 1845.
- [17] Nicholas L A, Joon S P. Device and methods for liquid crystal-based bioagent detection; US, 7910382B2[P]. 2011 – 03 – 22.
- [18] Tatjana M, Gabriele L, Christian S, *et al.* Extracellular GAPDH binds to LI and enhances neuriteout growth. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 2009, 41(2): 206 – 218.
- [19] Jiang J S, Gan Z F, Yang Y, *et al.* A novel magnetic fluid based on starch-coated magnetite nanoparticles functionalized with homing peptide [J]. *Journal of Nanoparticle Research*, 2009, 11(6): 1321 – 1330.
- [20] 张宝亮, 张秋禹, 刘瑜, 等. 负载高密度乙肝检测探针磁珠的制备及性能研究[J]. *高等学校化学学报*, 2011, 32(5): 1070 – 1076.
- [21] Hong H B, Krause H J, Song K B. Detection of two different influenza A viruses using a nitrocellulose membrane and a magnetic biosensor[J]. *Journal of Immunological Methods*, 2011, 365(2): 95 – 100.
- [22] Wang J Y, Wang Q, Ren L. Carboxylated magnetic microbead-assisted fluoroimmunoassay for early biomarkers of acute myocardial infarction[J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2009, 72(1): 112 – 121.
- [23] Chung T H, Chang J Y, Wen C L, *et al.* Application of magnetic poly(styrene-glycidyl methacrylate) microspheres for immunomagnetic separation of bone marrow cells[J]. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2009, 2(10): 997 – 1003.
- [24] Hoshino A, Ohnishi N, Yasuhara M, *et al.* Separation of murine neutrophils and macrophages by thermoresponsive magnetic nanoparticles[J]. *Biotechnology Prog*, 2007, 23(6): 1513 – 1516.
- [25] Joshua K H, Joshua E S, Colin D M, *et al.* Aptamer-conjugated nanoparticles for selective collection and detection of cancer cells[J]. *Analytical chemistry*, 2006, 78(9): 2918 – 2924.
- [26] Alexiou C, Roland J. Targeting cancer cells: Magnetic nanoparticles as drug carriers[J]. *European Biophysics Journal*, 2006, 35(5): 446 – 450.
- [27] 张吉林, 洪广言, 倪嘉绩. 单分散磁性纳米粒子靶向药物载体[J]. *化学进展*, 2009, 21(5): 880 – 889.
- [28] Wang Y, Yee W N, Chen Y, *et al.* Formulation of superparamagnetic Iron oxides by nanoparticles of biodegradable polymers for magnetic resonance imaging[J]. *Advance Functional Journal*, 2008, 18(2): 308 – 318.
- [29] Abhalaxmi S, Fahima D S M. Composite polymeric magnetic nanoparticles for Co-delivery of hydrophobic and hydrophilic anticancer drugs and MRI imaging for cancer therapy[J]. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 2011, 3(3): 842 – 856.
- [30] Feng B, Hong Y, Wang L S, Wang L S, *et al.* Synthesis of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/APTES/PEG diacid functionalized magnetic nanoparticles for MR imaging[J]. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2008, 328(1): 52 – 59. ■