

## Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/壳聚糖季铵盐磁共振造影剂的制备及肝造影性能

宋晓丽<sup>\*,1</sup> 骆夏丹<sup>2</sup> 李 凌<sup>1</sup> 朱爱萍<sup>\*,1</sup>

(<sup>1</sup> 扬州大学化学化工学院, 扬州 225002)

(<sup>2</sup> 金华市环境科学研究院, 金华 321000)

**摘要:** 采用季铵盐化壳聚糖(HTCC)对 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 进行表面改性, 成功制备在模拟生理环境中悬浮稳定的超顺磁性 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/HTCC 复合纳米粒。通过动态光散射、透射电镜、振动样品磁强计、磁共振等手段对材料的性能进行表征, 并考察了其细胞相容性及磁共振造影性能。结果表明: 该方法所制备的超顺磁性复合纳米粒粒径均一, 模拟生理环境中具有良好的分散稳定性; 体外实验表明该磁性纳米粒具有良好的细胞相容性; 大鼠体内肝脏磁共振造影实验表明 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/HTCC 纳米粒注入后, 大鼠肝实质信号强度明显下降, 因此 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/HTCC 纳米粒有望作为潜在的阴性造影剂应用于肝磁共振造影检测。

**关键词:** 季铵盐化壳聚糖; 超顺磁性四氧化三铁; 分散稳定性; 磁共振造影

中图分类号: O614.81·1

文献标识码: A

文章编号: 1001-4861(2015)10-1987-06

DOI: 10.11862/CJIC.2015.230

## Preparation and Liver MRI of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/N-(2-Hydroxyl)propyl-3-trimethyl Ammonium Chitosan Contrast Agent

SONG Xiao-Li<sup>\*,1</sup> LUO Xia-Dan<sup>2</sup> LI Ling<sup>1</sup> ZHU Ai-Ping<sup>\*,1</sup>

(<sup>1</sup>College of Chemistry and Chemical Engineering, Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu 225002, China)

(<sup>2</sup>Jinhua Research Academy of Environmental Sciences, Jinhua, Zhejiang 321000, China)

**Abstract:** Supermagnetic Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/N-(2-hydroxyl)propyl-3-trimethyl ammonium chitosan nanoparticles were synthesized by combining Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> and CS chemically modified with glycidyl trimethyl ammonium chloride. Properties of the obtained nanoparticles were investigated by transmission electron microscopy, dynamic light scattering, magnetic resonance imaging and vibration sample magnetometer. The cytocompatibility of the nanoparticles were assessed. Then the *in vivo* MRI of the nanoparticles were confirmed. The results demonstrate that the nanoparticles are uniform and stable in simulated physiological environment. Also the nanoparticles show good cyto-compatibility. The *in vivo* results show that the parenchyma signal intensity of rats liver is significantly decreased after injection of the nanoparticles. Thus it indicates that the nanoparticles have potential application in liver MRI as a negative contrast.

**Key words:** N-(2-hydroxyl)propyl-3-trimethyl ammonium chitosan; supermagnetic Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>; suspension stability; magnetic resonance imaging

肿瘤的早期诊断对其治疗至关重要。核磁共振成像(MRI)是继 CT 后医学影像学的又一重大进步。MRI 利用生物体不同组织在外磁场影响下产生不同的共振信号成像, 显示小病灶或病变区, 以期使疑

难病变得以确诊, 实现诊断<sup>[1-4]</sup>。为了提高对软组织的分辨率, 该过程往往需要造影剂以提高磁共振影像的对比度<sup>[5-7]</sup>。目前, 在我国用于临床的造影剂一般是钆系列造影剂, 该类造影剂在生物体内呈非特异性

收稿日期: 2015-03-11。收修稿日期: 2015-06-26。

基金项目: 国家自然科学基金 (No.21201149); 江苏省自然科学基金(BK2012259)资助项目。

\*通讯联系人。E-mail: xlsong@yzu.edu.cn, apzhu@yzu.edu.cn; 会员登记号: S06N7485M1405。

分布。主要适用于脑、肾和血液系统的成像<sup>[8-9]</sup>,但该类造影剂体内停留时间短,易解离,弛豫率低且对肝肾有较大的副作用<sup>[10]</sup>。

超顺磁性材料作为 MRI 造影剂,弛豫速率相对较高,引起了广泛的关注<sup>[11-12]</sup>。超顺磁性造影剂(SPION)是一种以  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  为主要成分的超顺磁性纳米微粒。SPION 可经静脉注射后进入肝脏及脾脏的网状内皮细胞,被肝脏内的枯否细胞摄取,从而呈现低信号。由于正常肝脏存在枯否细胞,而肿瘤内一般没有或含极少量的枯否细胞,因此 SPION 可增加肿瘤与肝实质间的对比度,应用于肝脏肿瘤的检出<sup>[13-14]</sup>。但表面未被改性的纳米  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  易集聚、血液循环时间不够长、在生理环境下分散不稳定,且较高浓度  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米粒易引起铁毒性,给其临床应用带来了困难<sup>[15-17]</sup>。因此,对  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米粒进行表面改性,研发分散稳定的生物相容性 SPION,降低其毒性和毒副作用,提高在肝脾部位的造影效果,对于肝脏肿瘤的诊断具有重要意义。

壳聚糖是一种可生物降解的生物相容性天然材料,被广泛应用于生物医学领域<sup>[18-19]</sup>。然而壳聚糖不溶于水,使其应用受到了极大的限制。壳聚糖分子中含有氨基和羟基,可进行化学改性修饰制备多性能壳聚糖衍生物<sup>[20-22]</sup>,极大地扩大了壳聚糖在生物医学方面的应用范围。壳聚糖经季铵盐化后生成一类壳聚糖衍生物称为季铵盐化壳聚糖(*N*-(2-hydroxyl)propyl-3-trimethyl ammonium chitosan (HTCC))。季铵基团的引入有望使壳聚糖的水溶性及与  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米粒的结合能力大大提高,更易形成稳定的  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{HTCC}$  复合纳米粒。

本文首先制备季铵盐化壳聚糖衍生物,由于季铵基团带正电荷,可能对  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米粒形成良好的静电吸附作用,通过简单搅拌一步法表面改性  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米粒,通过透射电镜(transmission electron microscopy, TEM),动态光散射(dynamic light scattering, DLS),磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)及振动样品磁强计(vibration sample magnetometer, VSM)对其进行表征,并对其生物相容性,肝磁共振造影性能进行研究。

## 1 实验部分

### 1.1 试剂

壳聚糖(CS,  $5.0 \times 10^5$ , 脱乙酰度 85%),浙江玉环海洋生物有限公司;2,3-环氧丙基三甲基氯化铵

(GTA),上海西域集团;异丙醇、氯化铁、硫酸亚铁、氨水,国药集团化学试剂有限公司。

### 1.2 季铵盐化壳聚糖(HTCC)的合成

0.5 g CS 溶于 2wt% 的醋酸溶液中,逐滴加入  $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  氢氧化钠溶液使 CS 析出,浸泡 8 h,抽滤,洗涤至中性,得到白色絮状壳聚糖。将白色絮状壳聚糖分散在 15 mL 异丙醇中,将 0.75 g GTA 溶解在 5 mL 异丙醇中。80  $^{\circ}\text{C}$  下,缓慢滴加至 CS 的异丙醇溶液,控制 2 h 滴完,反应 6 h。用无水乙醇将产物沉淀出来,抽滤,干燥,得到季铵盐化壳聚糖(HTCC)

### 1.3 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 纳米颗粒的制备

共沉淀方法制备  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米粒:准确称取硫酸亚铁和氯化铁,物质的量之比为 1:2,移入圆底烧瓶中,溶解于无氧水中并通入氮气,然后向其中滴加  $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  氨水,体系中不断有黑色沉淀物生成。反应结束后体系 pH 值为 13,用无氧水洗涤沉淀物 3 次,直至 pH 值为 7~8,冷冻干燥得  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米粒。

### 1.4 季铵盐化壳聚糖表面改性 $\text{Fe}_3\text{O}_4$

250 mg 冷冻干燥后的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  加入 25 mL HTCC ( $0.4 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )水溶液中,室温下  $500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  机械搅拌 12 h 使 HTCC 充分包覆在  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  表面,高速离心、洗涤 3 次,冷冻干燥制得  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{HTCC}$  纳米粒,备用。

### 1.5 表征

采用红外光谱对 HTCC 结构进行表征;采用电位滴定法测 HTCC 的取代度。准确称取 HTCC 溶解于去离子水中,配制浓度为  $0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  的  $\text{AgNO}_3$  标准溶液进行滴定,以饱和甘汞电极为参比电极,银电极为工作电极,当电位的变化与滴定体积的变化比值最大时即为滴定终点,由公式(1)计算 HTCC 的取代度 DS。

$$\text{DS} = \frac{Vc}{Vc + (m_1 - m_2)/162} \times 100\% \quad (1)$$

其中,  $V$  为消耗  $\text{AgNO}_3$  的体积 (L),  $c$  为  $\text{AgNO}_3$  的标准浓度 ( $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ),  $m_1$  为样品质量 (g),  $m_2$  为被取代样品的质量 (g),  $m_2 = Vc \times 313.5$ , 162 为单元壳聚糖分子量, 313.5 为单元 HTCC 分子量。

采用 TEM 观察纳米粒子的尺寸和形貌;VSM 测试样品的饱和磁化强度。

采用 DLS 及 MRI 检测  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{HTCC}$  的分散稳定性。检测方法为:将  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{HTCC}$  纳米粒以 PBS(pH=7.4) 缓冲液稀释至  $200 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , 取 1.5 mL 于 EP 管中, 竖直固定静止 1 月后, 分别进行 DLS 检测和 MR 扫描, 其中 MR 检测中, 观察 EP 管中 MR 信号均匀

性,以判断  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{HTCC}$  纳米粒分散稳定性和 MR 稳定性。

### 1.6 细胞毒活性实验

取 HTCC、 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 、 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{HTCC}$  纳米粒于超净工作台过  $0.22\ \mu\text{m}$  微孔滤膜除菌后,分别用 PBS 缓冲溶液 ( $\text{pH}=7.4$ ) 稀释成  $0.01$ 、 $0.05$ 、 $0.1$ 、 $0.25$ 、 $0.5\ \text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$  悬浮液,  $4\ ^\circ\text{C}$  无菌保存。

K562( $5\times 10^4$ )细胞接种于 96 孔板内,每浓度设 6 复孔,每孔加入  $100\ \mu\text{L}$  样品,空白对照加入  $100\ \mu\text{L}$  细胞培养基。培养 7 d,然后每孔加入 MTT ( $5\ \text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ )(3-(4,5-二甲基噻唑-2)-2,5-二苯基四氮唑溴盐)  $20\ \mu\text{L}$ ,继续培养 4 h 后离心,弃上清,每孔加入  $100\ \mu\text{L}$  DMSO,室温震荡 20 min,  $490\ \text{nm}$  酶标仪测 OD 值。

### 1.7 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{HTCC}$ 纳米粒的体内 MR 成像

选取雄性 SD 大鼠(5 月龄,扬州大学动物中心),2%戊巴比妥钠腹腔麻醉( $40\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),然后经静脉注射  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{HTCC}$  纳米粒 PBS 悬浮液( $0.05\ \text{mmol}\cdot\text{kg}^{-1}$ )。30 min 后,膝关节线圈于 GE Signa Echospeed 1.5T MR 扫描仪进行成像检测,扫描参数:PDWI TE 10 ms,TR 3000 ms;视野  $12\sim 14\ \text{cm}$ ,矩阵  $256\times 224$ ,层

厚  $2\sim 4\ \text{mm}$ ,层间距  $0.5\sim 1.0\ \text{mm}$ 。

## 2 结果与讨论

### 2.1 季铵盐化壳聚糖的结构表征

本文首先通过开环加合制备 HTCC,获得乳白色粉末,结构如图 1 所示。并通过红外光谱对其结构进行表征。如图 2 红外光谱所示,CS 红外谱特征吸收峰为:  $3\ 409\ \text{cm}^{-1}$ (O-H 伸缩振动),  $1\ 680\ \text{cm}^{-1}$ (-NH-COCH<sub>3</sub> 中 C=O 伸缩振动),  $1\ 600\ \text{cm}^{-1}$ (脱乙酰化的 -NH<sub>2</sub> 中的 N-H 弯曲振动),  $1\ 380\ \text{cm}^{-1}$ (酰胺三带的特征吸收, C-N 的伸缩振动),  $1\ 163\ \text{cm}^{-1}$ (不对称桥氧伸缩振动),  $1\ 065\ \text{cm}^{-1}$ (骨架上的 C-O 伸缩振动)。从 HTCC 红外谱图中可以清晰地看出,在  $1\ 600\ \text{cm}^{-1}$  N-H 的特征吸收峰的强度降低,这是由于 CS 中的氨基与 GTA 中的环氧基团发生了化学反应的结果。与 CS 的红外谱图相比,HTCC 的红外谱在  $1\ 486\ \text{cm}^{-1}$  出现了一个新的特征吸收峰,这是 GTA 中  $-(\text{CH}_3)_3$  的 C-H 弯曲振动吸收峰。红外谱图结果表明,HTCC 成功合成。

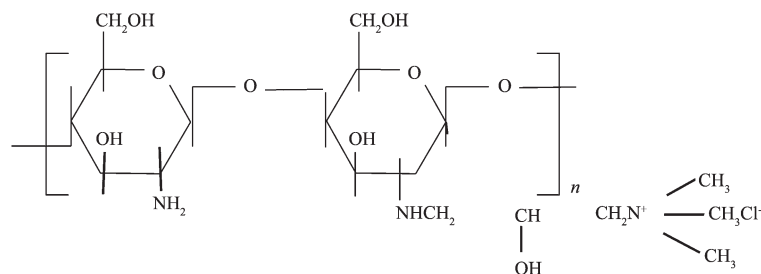


图 1 HTCC 的结构示意图

Fig.1 Structure scheme of HTCC

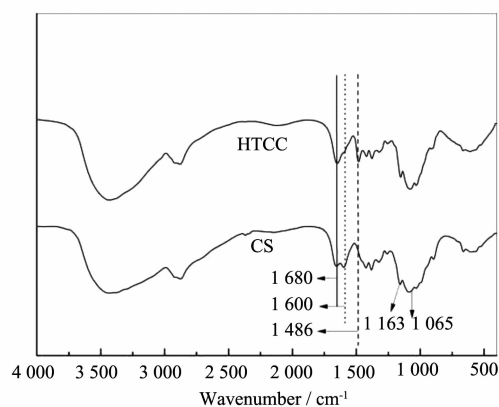


图 2 壳聚糖和 HTCC 的红外光谱图

Fig.2 FTIR spectrum of CS and HTCC

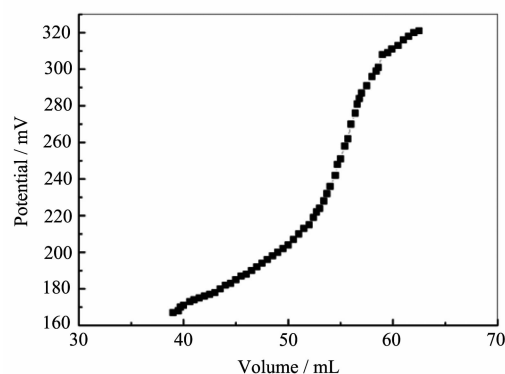


图 3 HTCC 溶液中滴定体积-电位关系图

Fig.3 Potential variation with titration volume of  $\text{AgNO}_3$  in HTCC solution

为了进一步对 HTCC 的结构进行表征, 采用电位滴定法测定 HTCC 的取代度。电位滴定以  $0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{ AgNO}_3$  滴定 HTCC 溶液中的  $\text{Cl}^-$  浓度, 从而计算得出 HTCC 的取代度, 由图 3 求导获得滴定体积, 公式(1)计算结果表明, 本文获得的 HTCC 的取代度为 31.10%。

## 2.2 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{HTCC}$ 纳米粒的性质表征

图 4 为  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{HTCC}$  纳米粒的 TEM 图。由图可知,  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{HTCC}$  纳米粒的粒径为  $(14.5 \pm 2.2) \text{ nm}$ , 形貌

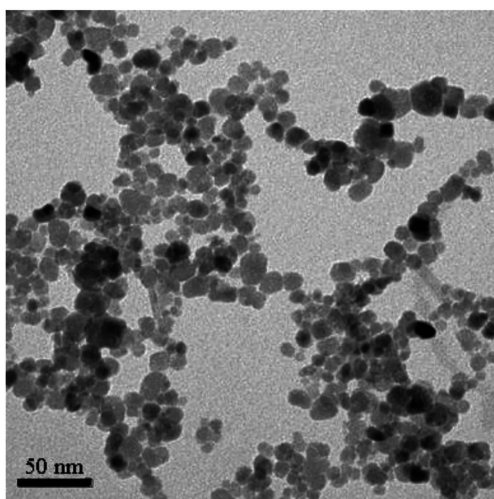


图 4  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{HTCC}$  纳米粒的 TEM 图

Fig.4 TEM morphologies of  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{HTCC}$  NPs

大多为球形或类球形, 且具有较好的分散性。

为了研究  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{HTCC}$  纳米粒的分散性及稳定性, 将  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  和  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{HTCC}$  纳米粒分散在  $\text{PBS}(\text{pH}=7.4)$  缓冲液中, 静置一个月后研究其 DLS 分布。图 5 是  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  和  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{HTCC}$  纳米粒的 DLS 图。由图可知,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米粒的平均粒径为  $748 \text{ nm}$ , 分布系数

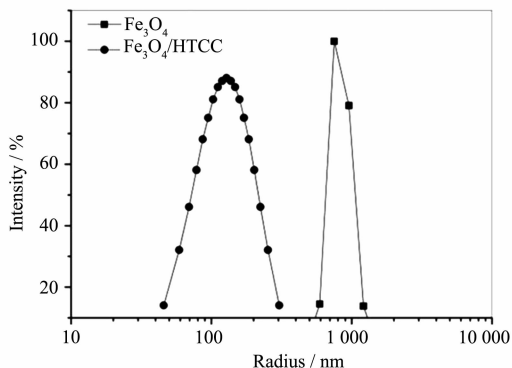


图 5  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米粒和  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{HTCC}$  纳米粒的 DLS 分布 ( $\text{pH}=7.4$ )

Fig.5 size of  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  and  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{HTCC}$  NPs by DLS ( $\text{pH}=7.4$ )

(PDI)为 0.525, 说明未经改性的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米粒极易聚集。而  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{HTCC}$  的平均粒径为  $128.3 \text{ nm}$ , 分布系数(PDI)为 0.180。由 DLS 结果表明  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{HTCC}$  纳米粒的分散稳定性远远大于  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米粒。这是由于季铵盐带正电荷, HTCC 表面修饰  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米粒后使  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{HTCC}$  纳米粒表面呈现正电性, 从而具有较强的静电排斥作用, 足以克服由于磁偶极的相互吸引而产生的聚集作用, 因此  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{HTCC}$  纳米粒表现出良好的分散稳定性。

影剂的分散稳定性对于其 MR 成像至关重要, 因此我们又采用 MR 对  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{HTCC}$  的分散稳定性进行了检测。

图 6 是  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{HTCC}$  静置 1 月后 MR 的  $\text{T}_2^* \text{WI}$  及  $\text{T}_1 \text{WI}$  图像, 从图中可以看出, 各层面信号均匀, 没有出现由于  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  沉积所导致的磁化伪影。表 1 是  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{HTCC}$   $\text{T}_2^* \text{WI}$  及  $\text{T}_1 \text{WI}$  图像中不同层面相对信号强度, 从表中也可以看出, 不同层面  $\text{T}_2^* \text{WI}$  及  $\text{T}_1 \text{WI}$  序列所测得相对信号强度无显著性差异。这说明  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{HTCC}$  静置一月后分散稳定, 这将有利于进行体内磁造影实验。

造影剂的磁性是进行 MRI 的关键, 因此通过 VSM 研究表面包裹 HTCC 对  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米粒磁性的影响。

图 7 是  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  和  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{HTCC}$  纳米粒的 VSM 图。由图 7 的磁滞回线可知  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  和  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{HTCC}$  纳米粒的矫顽力和剩磁值均为零, 说明两者均具有超顺磁性。与  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  粒子(饱和磁化强度  $67.4 \text{ emu} \cdot \text{g}^{-1}$ )相比,  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{HTCC}$  纳米粒的饱和磁化强度稍有降低, 这是由于聚合物表面呈现磁惰性所致。然而其饱和磁化强度仍达  $64.41 \text{ emu} \cdot \text{g}^{-1}$ , 可以应用于磁造影。

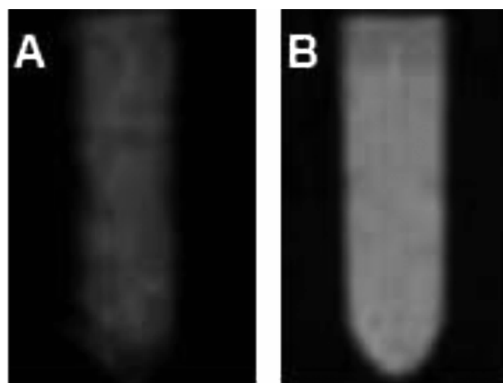


图 6  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{HTCC}$  纳米粒的 MR 检测(a) $\text{T}_2^* \text{WI}$ , (b) $\text{T}_1 \text{WI}$

Fig.6 MRI of  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{HTCC}$  NPs at sequence  $\text{T}_2^* \text{WI}$  (a) and  $\text{T}_1 \text{WI}$  (b)

表 1  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ /HTCC 不同层面 T2\*WI 及 T1WI 序列的相对信号强度  
Table 1 Relative signal strength at different levels of  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ /HTCC NPs tubes

| Signal strength | Levels |       |       |       |       |
|-----------------|--------|-------|-------|-------|-------|
|                 | 1      | 2     | 3     | 4     | 5     |
| T2*WI           | 16.26  | 16.67 | 16.41 | 16.25 | 16.36 |
| T1WI            | 41.76  | 41.45 | 41.71 | 41.68 | 41.92 |

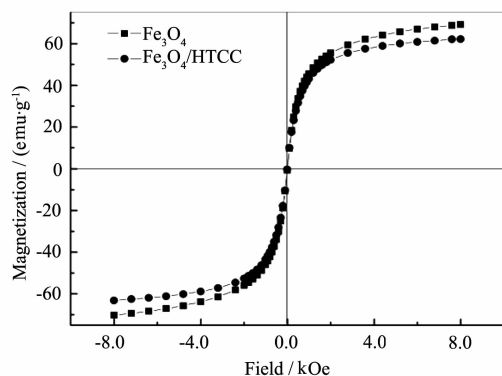


图 7  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  和  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ /HTCC 纳米粒的磁性图

Fig.7 Magnetization curve of  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  NPs and  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ /HTCC NPs

### 2.3 HTCC、 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 及 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ /HTCC 纳米粒的细胞相容性

图 8 是 K562 细胞分别与 HTCC、 $\text{Fe}_3\text{O}_4$  和  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ /HTCC 纳米粒作用后的存活情况。从图中可以看出, 培养 7 d 后, HTCC、 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 、 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ /HTCC 纳米粒浓度从  $0 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$  增加到  $0.5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 细胞存活率呈下降趋势, 当浓度低于  $0.05 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$  时, 细胞 7 d 后的存活率均大于 90%, 而当浓度高于  $0.05 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$  时, 细胞与 HTCC 和  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ /HTCC 纳米粒作用 7 d 后的存活率仍然超过 80%, 而细胞与  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  作用 7 d

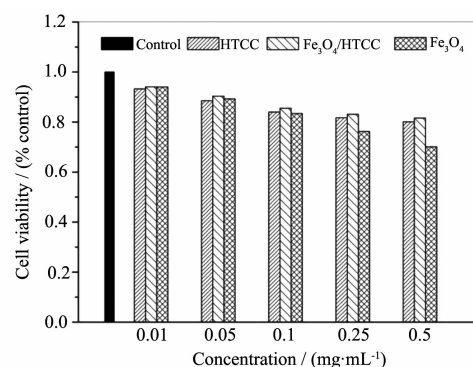


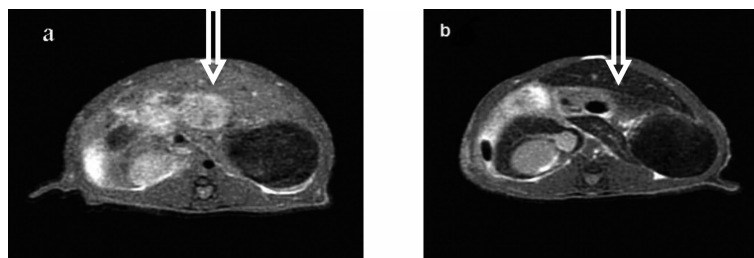
图 8 HTCC、 $\text{Fe}_3\text{O}_4$  及  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ /HTCC 纳米粒的细胞相容性(培养 7 d)

Fig.8 Cytocompatibility of HTCC,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  and  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ /HTCC NPs for 7 days of cell culture

后, 其存活率降为 70% 左右 ( $P < 0.05$ ), 表明  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  经 HTCC 修饰后可以有效改善其细胞相容性,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ /HTCC 纳米粒可用作潜在的造影剂。

### 2.4 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ /HTCC 纳米粒的体内 MR 成像

图 9 是注射前及注射  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ /HTCC 纳米粒后大鼠腹腔 MRI 图, 从图中可以看出, 注射  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ /HTCC 纳米粒前, 大鼠肝实质信号强度与其他器官差别不明显, 注射  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ /HTCC 纳米粒后, 大鼠肝实质信号强度明显下降。这说明  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ /HTCC 纳米粒可作为阴性对比剂用于肝核磁共振造影。



(a) before and (b) after injection

图 9 注射前及注射  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ /HTCC 纳米粒后大鼠肝脏 MRI 图

Fig.9 MRI images of rat liver before (a) and after (b) injection of  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ /HTCC NPs

## 3 结 论

(1) 通过带正电荷的季铵盐化壳聚糖衍生物, 表

面改性  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米粒, 成功制备出具有较强的超顺磁性和良好的细胞相容性且在  $\text{pH}=7.4$  的模拟生理环境中具有良好分散稳定性的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ /HTCC 纳米粒。

(2)  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{HTCC}$  纳米粒在  $\text{PH}=7.4$  的模拟生理环境中 MRI 信号均匀, 注射  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{HTCC}$  纳米粒后大鼠肝实质信号强度明显下降。表明  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{HTCC}$  纳米粒可作为阴性对比剂用于肝核磁共振造影。

#### 参考文献:

- [1] Zapparoli M, Semelka R C, Altun E. *Magn. Reson. Imaging.*, **2008**,**26**(5):650-660
- [2] Collins J. *Semin. Roentgenol.*, **2008**,**43**(4):259-260
- [3] Jorgensen B, Karstoft K, Jorgensen T M, et al. *J. Med. Phys.*, **2010**,**20**(2):115-121
- [4] Weinstein S. *PET Clinics*, **2009**,**4**(3):241-253
- [5] Ward J. *Radiography*, **2007**,**13**(1):54-72
- [6] Okuhata Y. *Adv. Drug Delivery Rev.*, **1999**,**37**(1/2/3):121-137
- [7] Shieh D B, Cheng F Y, Su C H. *Biomaterials*, **2005**,**26**(34):7183-7191
- [8] Heuze I, Robert B, Petit J Y, et al. *Pharmacol. Res.*, **1993**,**27**(1):89-95
- [9] ZHOU Xiao-Li(周晓力), LUO Zhi(罗智), TANG Da-Zong(唐大宗). *Chinese Pharm. J.*(中国药学杂志), **2007**,**42**(21):1640-1644
- [10] Wiener E, Brechbiel M W, Brothers H, et al. *Magn. Reson. Med.*, **1994**,**31**:1-8
- [11] Ma H L, Xu Y F, Qi X R, et al. *Int. J. Pharm.*, **2008**,**354**(1/2):217-226
- [12] Hu F, Wei L, Zhou Z, et al. *Adv. Mater.*, **2006**,**18**:2553-2556
- [13] LI Yue-Lin(李跃林), CUI Jun-Feng(崔俊峰). *Hebei Med. J.*(河北医药), **2005**,**27**(11):845-846
- [14] LUO Li(罗丽), ZHENG Shu-Zhan(郑书展), ZHANG Shi-ing(张世平). *J. Northwest University*(西北大学学报), **2004**,**2**(11):110-119
- [15] Cheong S J, Lee C M, Kim S L, et al. *Int. J. Pharm.*, **2009**,**372**(1/2):169-176
- [16] Mahmoudi M, Sant S, Wang B, et al. *Adv. Drug Delivery Rev.*, **2011**,**63**(1/2):24-46
- [17] Fan C X, Gao W H, Chen Z X, et al. *Int. J. Pharm.*, **2011**,**404**(1/2):180-190
- [18] Sinha V R, Singla A K, Wadhawan S. *Int. J. Pharm.*, **2004**,**274**(1/2):1-33
- [19] Kean T, Thanou M. *Adv. Drug Delivery Rev.*, **2010**,**62**(1):3-11
- [20] ZHENG Hua (郑化), DU Yu-Min(杜予民). *Chem. J. Chinese Universities*(高等学校化学学报), **2000**,**5**:809-812
- [21] Sajomsa ng W. *Carbohydr. Polym.*, **2010**,**80**(1):631-647
- [22] Chen L, Du Y, Zeng X. *Carbohydr. Polym.*, **2003**,**338**:333-340