

# 纳米磁性空心二氧化硅球的制备及其靶向作用的研究

赵琴, 陈忻, 余阳, 杨宇翔

上海邮电医院药剂科, 上海

收稿日期: 2024年2月21日; 录用日期: 2024年3月15日; 发布日期: 2024年3月21日

## 摘要

以官能化二氧化硅微球为模板, 采用简单、绿色的方法制备了腔大小和壳厚均匀的磁性空心二氧化硅微球(MHSS)。通过改变 $[Fe^{2+}]/[Fe^{3+}]$ 的摩尔比和铁盐的摩尔浓度, 在 $SiO_2$ 表面沉积磁性颗粒( $Fe_3O_4$ )。所制得的磁性空心硅球在室温下表现出超顺磁性。采用扫描电镜(SEM)、透射电镜(TEM)和x射线粉末散射(XRD)对MHSS进行了表征。结果表明, 在0.10 M铁盐和2:1  $[Fe^{2+}]/[Fe^{3+}]$ 摩尔比条件下制备的MHSS样品具有较大的空腔空间和超顺磁性, 内部氨基功能化的MHSS可以用放射性同位素 $^{99m}Tc$ 标记, 研究MHSS在体内的磁性靶向分布。这些结果表明MHSS在磁性靶向给药系统中的潜力。

## 关键词

磁性空心微球, 二氧化硅空心球, MHSS, 磁靶向, 铁盐, 同位素 $^{99m}Tc$

# Study on the Preparation of Nano Magnetic Hollow Silica Spheres and Their Targeting Effect

Qin Zhao, Xin Chen, Yang Yu, Yuxiang Yang

Department of Pharmacy, Shanghai Post and Telecommunications Hospital, Shanghai

Received: Feb. 21<sup>st</sup>, 2024; accepted: Mar. 15<sup>th</sup>, 2024; published: Mar. 21<sup>st</sup>, 2024

## Abstract

The magnetic hollow silica spheres (MHSS) with uniform cavity size and shell thickness were prepared by a simple and "green" method using functionalized  $SiO_2$  spheres as templates. Magnetic

particles ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) were deposited on the  $\text{SiO}_2$  surface by varying the molar ratio of  $[\text{Fe}^{2+}]/[\text{Fe}^{3+}]$  and the molar concentration of iron salts. The obtained magnetic hollow silica spheres exhibited a super-paramagnetic behavior at room temperature. Scanning electron microscopy (SEM), transmission electron microscopy (TEM), and X-ray powder scattering (XRD) were applied to characterize the MHSS. Besides, the MHSS sample prepared at 0.10 M iron salts and 2:1 molar ratio of  $[\text{Fe}^{2+}]/[\text{Fe}^{3+}]$  has a large hollow cavity space and super-paramagnetic characteristics, the inner amino-functionalized MHSS could be labeled with radioisotope  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  to study the MHSS's magnetic targeting distribution *in vivo*. These results indicate the potential of MHSS in the magnetic targeted drug delivery system.

## Keywords

Magnetic Hollow Spheres, Hollow Silica Spheres, MHSS, Magnetic Targeting, Iron Salts, Radioisotope  $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

磁性纳米二氧化硅空心球具有大量的空间容纳大量的药物，为高载药量提供了机会。他们有一个外壳和内部核心，可以很容易地与所需的有机基团官能化，这有利于药物的装载和靶向递送。此外，外壳可以作为一个保护层，防止药物的降解，特别是脆弱的生物大分子。不同的制备方法可以合成有序和无序孔的介孔纳米微球。有序的直通道被认为有利于吸收分子的扩散，而壳中无序的孔隙被认为有利于控制和多级药物释放。高载药量有利于提高癌细胞的药物浓度。pH 敏感和持续释放的药物有利于细胞内吞作用后纳米粒向癌细胞内的释放。磁性纳米二氧化硅空心球在合成和应用方面的发展还处于非常早期的阶段。深入研究空心结构在生物医学中的应用具有很大优势。

磁性空心球是内部空心并具有磁性能的特殊球形材料，具有比表面积大、质轻、热传导率低、介电性好等优点，由于其特殊和优异的物理化学性质，它在在催化剂[1] [2]、微波吸收材料[3]、药物传输[4] [5] [6]、生物分子的固定和吸附[7] [8] [9]和磁流体等方向具有广阔的应用前景。在大多数的空心微球制备合成中，获得的空心微球往往是不具有功能性的，而只是作为不同尺寸的“容器”。将空心微球赋予功能性，也是空心微球研究工作中尤为吸引科研工作者的一个方向，也是这个领域工作的一个重要目的。

鉴于磁性空心微球具有特殊的内部空腔、吸附渗透性好、物质传递可控等优异性能，可储存负载并缓慢释放药物、香精、染料、菌素等客体分子，由此在功能性吸附、酶固定化载体、物质的分离纯化、活性物质和药物的封装与控释、靶向给药、医学成像、环境保护、食品以及化妆品等领域有着广阔的应用前景[10] [11]。因此，随着空心微球制备技术的进展，近年来制备功能性空心微球成为科研的一个热点。

作为磁性空心球的重要分支，硅由于具有无毒、良好的生物相容性以及稳定等优点，在磁性空心二氧化硅球的制备中被广泛研究。有许多不同的合成方法，如层 - 层包覆技术[1] [12]、喷雾热解[13]、共沉淀[14]和溶胶 - 凝胶法等等。从众多研究成果中可以看出，将  $\text{SiO}_2$  包覆到磁性空心球的表面是比较容易的，反之，则比较困难。一些将铁化合物包覆到  $\text{SiO}_2$  的表面，例如，Frank Caruso 等人将  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒层交替吸附水溶液[15]中的聚电解质，涂覆阴离子聚苯乙烯晶格，制备 MHSS。Remesh 等人使用化学沉积法得到磁性二氧化硅球。Zhu 等人利用铁前驱体吸附的碳球作为模板[16]制备了响尾纹状  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  @ $\text{SiO}_2$  中空介孔球。Shi 的团队通过溶胶 - 凝胶反应，水热处理和  $\text{H}_2$  还原[17]制备了 MHSS。但其合成过

程较为复杂,且空心球表面难以实现功能化。

通常,空心微球功能化有两个大的方向,即空心微球内外壁的功能化或将功能性微球置于空心微球的空腔中,使其具有功能性。例如, Darya Radziuk 等[18]制备的聚合物电解质银复合空心球就是将空心球内外壁功能化的代表。而将目标药物包裹在空心球中在医学上已有应用。Caruso 的小组[19]展示了一种利用内功能化中空微球固定酶的新概念,该微球在给定的反应中表现出更好的对映体选择性。此外,利用带有相反电荷的十二烷基磺酸钠(SDS)和四丙基溴化铵(TPAB)所形成的囊泡为模板,通过 TEOS 在水中的反应,在囊泡表面形成  $\text{SiO}_2$  壳层,产物经煅烧得到  $\text{SiO}_2$  中空微球[20]。而以乳液聚合法合成的 PS 荧光素微球为核,以丙烯酸胺、丙烯酸为壳层单体,制备了具有明显核壳结构、粒径均一的 PS/聚(丙烯酸 G 丙烯酸)荧光素微球。该荧光微球的载药量和包封率相对稳定,具有良好的缓释性能[21]。由此可看出,聚电解质制备的中空介孔球几乎具有半透性,因此小分子溶剂、维生素  $\text{B}_{12}$ 、染料或离子都可以穿透,有利于小分子药物的缓释。

本文报道了以磺化  $\text{SiO}_2$  微球为硬模板,采用共沉淀法制备 MHSS 的一种简单、“绿色”的方法。磁性空心球的制备过程示意图如图 1 所示。用放射性同位素  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  标记空腔内氨基功能化的 MHSS,研究其在体内的磁靶向分布。

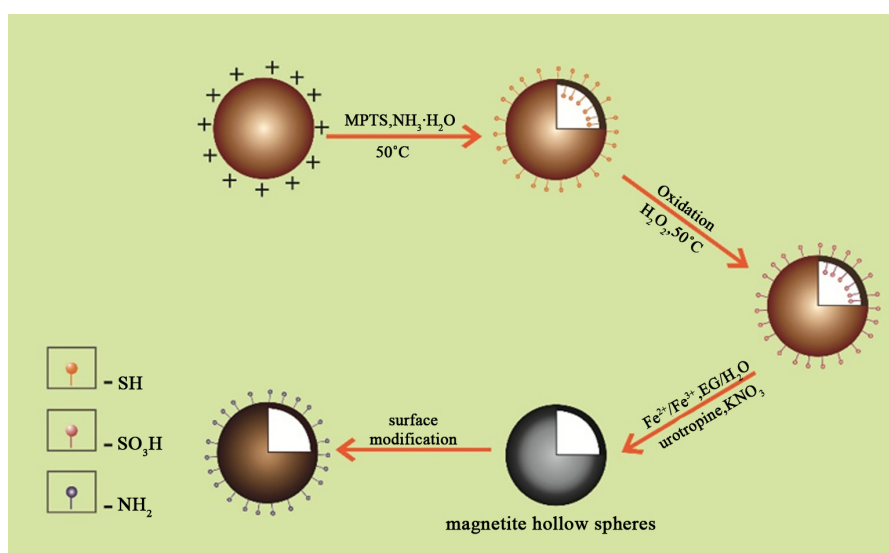


Figure 1. Schematic procedure for the preparation of magnetic hollow spheres  
图 1. 磁性空心球的制备过程示意图

## 2. 实验

### 2.1. 硫醇功能化空心硅球(THSS)的制备

将 3.0 g 苯乙烯、1.5 g PVP 和 0.39 g AAPH 溶解于 100 mL 去离子水中,在氮气气氛中 70°C 保存。搅拌 24 h 后,用微孔膜过滤器过滤聚苯乙烯乳液,室温放置 2 天。将 40 mL 乙醇、5 mL 氨水和 1.0 g 3-巯基丙基三乙氧基硅烷(MPTS)加入到聚苯乙烯乳液中,在剧烈搅拌下加热至 50°C,加热 4 h,反应结束后,离心分离,乙醇洗涤 3 次。制备了巯基功能化空心硅球(THSS)。

### 2.2. 磺化中空硅球(SHSS)的制备

将制备好的 THSS (0.8 g)溶于 30 wt% 32 mL 过氧化氢中,在 300 rpm 恒定搅拌下,在 50°C 下氧化反

应 12 h。将得到的磺化硅胶空心球再次离心分离，然后用去离子水洗涤 3~4 次，乙醇洗涤 2 次。最后，将磺化中空硅球冷冻干燥。

### 2.3. MHSS 及氨基功能化 MHSS 的制备

首先，将 0.3 g 冷冻干燥的磺化 SHSS 超声分散到去离子水与乙二醇(水/乙二醇 = 1:1)的混合液中。然后，加入 2.0 g 六亚甲基四胺(HMT)和 0.2 g 硝酸钾(KNO<sub>3</sub>)，搅拌 30 min。然后在反应混合物中，将 20 mL 0.05 M 铁盐(Fe<sup>3+</sup>, Fe<sup>2+</sup>)溶液滴加到反应体系中，在氮气保护下 80℃ 反应 5 h，搅拌速率为 800 r/min，反应结束强磁分离，得到磁性空心二氧化硅球。经离心纯化，室温真空干燥。在保持其它参数不变的情况下，通过改变铁盐浓度和[Fe<sup>2+</sup>]/[Fe<sup>3+</sup>]的摩尔比，得到四种样品。表 1 列出了我们采用铁盐浓度和不同[Fe<sup>2+</sup>]/[Fe<sup>3+</sup>]摩尔比样品的命名。

**Table 1.** The nomenclatures of the prepared samples adopting different Ferric concentration and molar ratio [Fe<sup>2+</sup>]/[Fe<sup>3+</sup>]  
**表 1.** 采用不同铁盐浓度和[Fe<sup>2+</sup>]/[Fe<sup>3+</sup>]摩尔比所制备产品的命名

样品符号	铁盐浓度	[Fe <sup>2+</sup> ]/[Fe <sup>3+</sup> ]摩尔比*
MHSS-a	0.10 M	2:1
MHSS-b	0.05 M	2:2
MHSS-c	0.05 M	2:0
MHSS-d	0.05 M	2:1

准确称取 0.10 g 磁性空心二氧化硅球，分散到 50 mL 甲苯中，超声 30 min。在磁力搅拌作用下，向反应溶液中加入 1.00 mL 3-氨基三乙氧基硅烷，在 123℃ 下搅拌回流反应 12 h，自然冷却后，用无水乙醇洗涤 2~3 次，强磁分离后，产品于 60℃ 真空干燥箱中干燥，得到内腔氨基化的磁性空心二氧化硅球。

### 2.4. 锝-<sup>99m</sup>(<sup>99m</sup>Tc)标记 MHSS 的制备及其生物分布

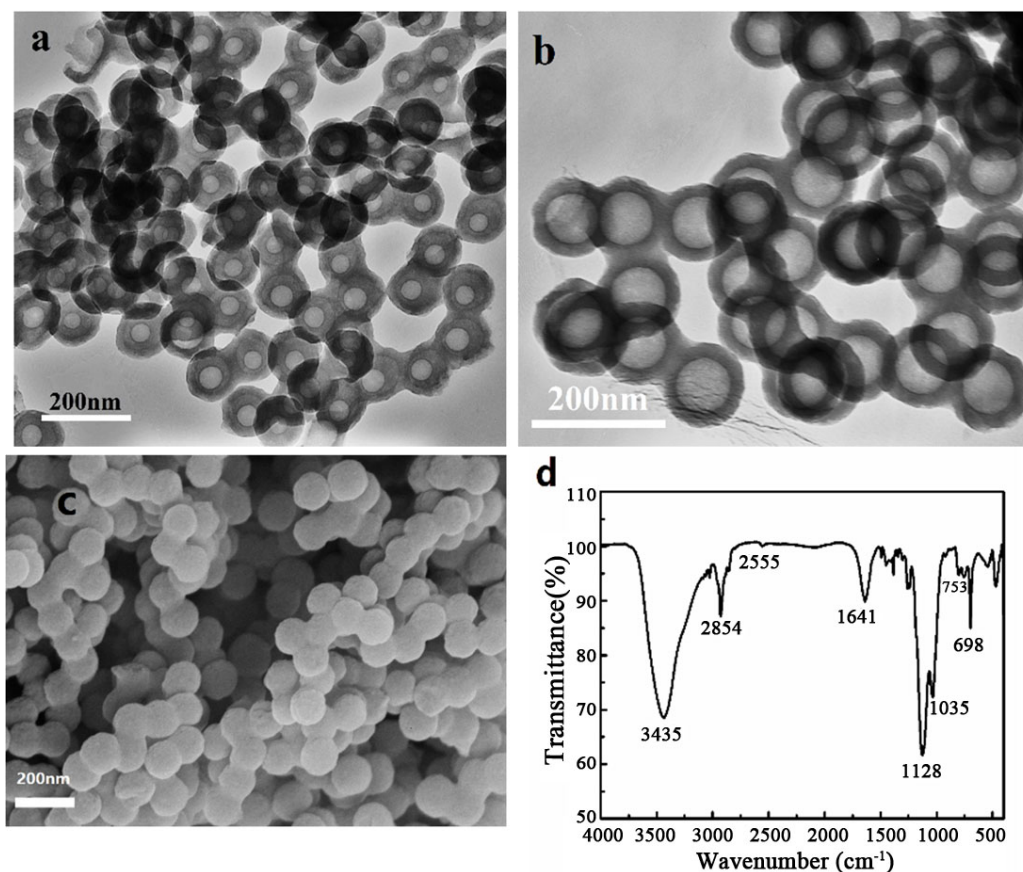
利用上海原子科兴药业有限公司提供的 Na<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>O<sub>4</sub> 注射液，用氯化亚锡还原 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>O<sub>4</sub><sup>-</sup>。将 8 mg SnCl<sub>2</sub>，0.1 ml 0.5 mol/L 葡萄糖酸钠溶液，0.4 mL PBS (pH = 5.7)，5 mg 未标记化合物(MHSS-a) (氨基功能化-MHSS)混合在瓶中，形成均匀溶液，超声处理 15 min，然后加入 1 mL 5mCi/ml <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>O<sub>4</sub><sup>-</sup>洗脱液，加热至 70℃ 2 h。用磁场分离标记物(MHSS-<sup>99m</sup>Tc)，用去离子水洗涤，用 CRC-15R 医用放射性核素活度计检测标记物的放射化学纯度。

为了进一步研究纳米颗粒的生物分布，将 100 μL <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup> 标记的 MHSS 溶液经雌性小鼠尾静脉注射。经一定时间的磁靶向治疗后，用戊巴比妥钠过量处死动物，分离主要脏器(血液、心、肺、肝、脾、胰、胃、小肠、大肠、脑、肌肉、骨)并称量。用缓冲液冲洗主要脏器，用 γ-计数器分别测定剩余的细胞相关放射性。

## 3. 结果与讨论

### 3.1. THSS 的结构和形态

如图 2(a)、(b)所示，THSS 球体空腔清晰，尺寸均匀。样品的粒径约为 100 nm 直径，壳厚约为 15 nm，芯直径约为 75 nm。图 2(c)所记录的 SEM 图像清晰地显示出均匀的球体结构，其直径和尺寸与 TEM 结果接近。



**Figure 2.** (a)–(b) TEM images, (c) SEM images and (d) FTIR spectra of THSS samples

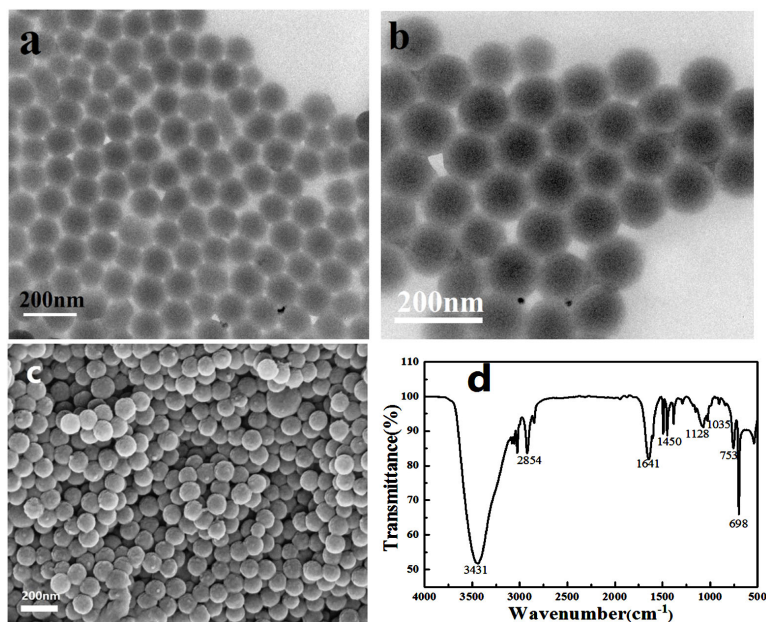
**图 2.** THSS 样品的(a)–(b) TEM 图像, (c) SEM 图像, (d) FTIR 光谱

FTIR 测量可以用来推断材料的表面性质。图 2(d) 为 THSS 样品的 FTIR 光谱。2555  $\text{cm}^{-1}$  处的峰为 S-H 的拉伸振动, 698  $\text{cm}^{-1}$  和 753  $\text{cm}^{-1}$  处的两个峰为样品中苯基单取代的拉伸振动, 1035  $\text{cm}^{-1}$  处的峰为 Si-O-Si 的振动。同样, 在 1641  $\text{cm}^{-1}$  和 3435  $\text{cm}^{-1}$  的两个峰被分配给 O-H 键。结果表明 THSS 中存在巯基。

由于带正电荷的聚苯乙烯(PS)与带负电荷的 3-巯基丙基三乙氧基硅烷(MPTS)相互作用, 在氨的催化下, MPTS 可水解成  $\text{SiO}_2$  携带的硫醇基, 因此纳米  $\text{SiO}_2$  可以成功地包覆在 PS 表面。因此, 空心二氧化硅球的形成过程与氨有关, 氨不仅作为生成  $\text{SiO}_2$  的反应物, 而且作为碱介质与乙醇“溶解”PS 模板球 [22] [23]。该方法是一种简单、“绿色”的方法, 可以在合成过程中去除聚苯乙烯芯的任何模板, 不需要任何额外的溶解、煅烧或蚀刻过程。

### 3.2. SHSS 的结构和形貌

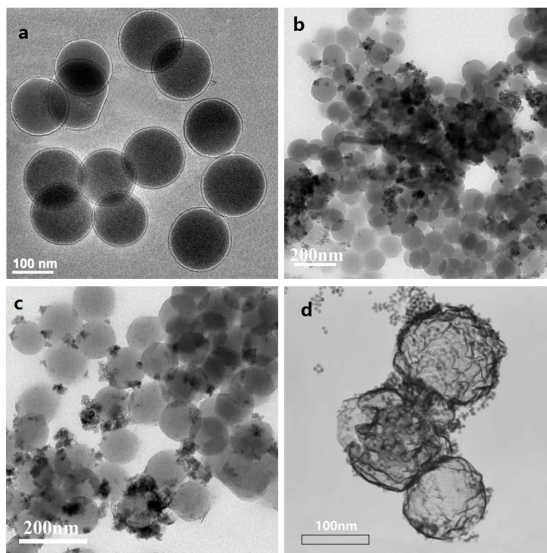
合成后的 SHSS 透射电镜图像如图 3(a)和图 3(b)所示。透射电镜观察表明, 合成的 SHSS 具有中空结构。平均尺寸在 100 nm 左右, 中空直径 75 nm, 硅壳 15 nm。由于 MPTS 水解形成的  $\text{SiO}_2$  是 Si-O-Si 的团聚, 部分  $\text{SiO}_2$  的壳层在颗粒之间连接(图 3(b))。得到的 SHSS 形貌如图 3(c)所示, 呈均匀的球形, 尺寸为 100 nm。图 3(d)为合成的 SHSS 结构的 FTIR 光谱图, 可以观察到空心硅球的结构变化。698 和 753  $\text{cm}^{-1}$  附近的吸收峰归属于苯基, 1035  $\text{cm}^{-1}$  附近的吸收峰归属于 Si-O-Si 的振动。在 1641  $\text{cm}^{-1}$  和 3435  $\text{cm}^{-1}$  处的对峰归属于 O-H 键。此外, 与图 2(d)相比, 2555  $\text{cm}^{-1}$  处的峰已经消失, 但在 1450  $\text{cm}^{-1}$  处出现的新峰可归因于磺酸基的吸收峰, 表明巯基(S-H)已被氧化为磺酸基。



**Figure 3.** (a)~(b) TEM images, (c) SEM images and (d) FTIR spectra of SHSS samples  
**图 3.** SHSS 样品(a)~(b) TEM 图像, (c) SEM 图像, (d) FTIR 光谱

### 3.3. 改变 $[\text{Fe}^{2+}]/[\text{Fe}^{3+}]$ 摩尔比对 MHSS 结构和形貌的影响

图 4 为不同  $\text{Fe}^{2+}$  与  $\text{Fe}^{3+}$  配比制备的 MHSS 的 TEM 图像。从 MHSS-a 的 TEM 图像(图 4(a))可以看出, 弥散良好的 MHSS 直径约为 105 nm, 包覆了一层厚度为 6~6.5 nm 的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  层。当  $[\text{Fe}^{2+}]/[\text{Fe}^{3+}]$  比为 2:1, 铁浓度为 0.10 M 时, 可以明显看出黑色  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  完全包覆在硅壳上, 因为  $\text{Fe}^{2+}$  与  $\text{Fe}^{3+}$  的比和总铁浓度是影响 MHSS 表面磁性颗粒大小的两个关键因素。



**Figure 4.** TEM of magnetic nanoparticles prepared at different Ferric concentration and the molar ratio of  $[\text{Fe}^{2+}]/[\text{Fe}^{3+}]$ , (a) 0.10 M, 2:1, MHSS-a, (b) 0.05 M, 2:2, MHSS-b, (c) 0.05 M, 2:0, MHSS-c, and (d) 0.05 M, 2:1, MHSS-d

**图 4.** 不同铁盐浓度下制备的磁性纳米颗粒的透射电镜及 $[\text{Fe}^{2+}]/[\text{Fe}^{3+}]$ : 摩尔比, (a) 0.10 M, 2:1, MHSS-a, (b) 0.05 M, 2:2, MHSS-b, (c) 0.05 M, 2:0, MHSS-c, 和(d) 0.05 M, 2:1, MHSS-d

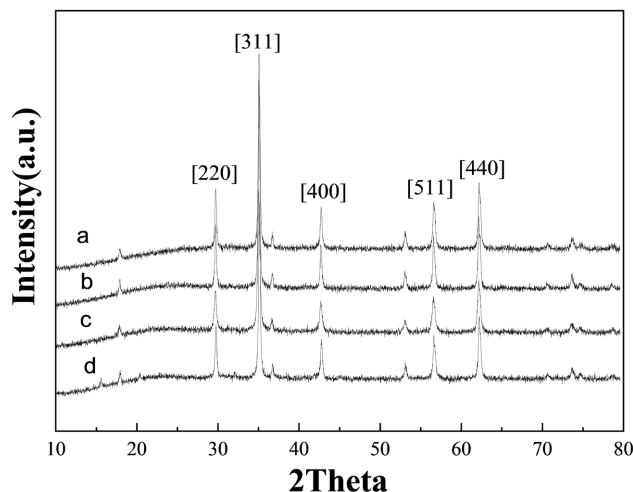
一般来说,在理想条件下,当 $[\text{Fe}^{2+}]$ 与 $[\text{Fe}^{3+}]$ 的摩尔比为1:2时,共析出发生。但实际上, $\text{Fe}^{2+}$ 暴露在空气中很容易被氧化,所以 $[\text{Fe}^{2+}]$ 与 $[\text{Fe}^{3+}]$ 的摩尔比保持在2:1不变,以避免形成橙红色的 $\text{FeOOH}$ 相[24]。 $\text{Fe}^{3+}$ 与 $\text{Fe}^{2+}$ 离子的完全共沉淀一般发生在pH 9.2以上,可表示为:



另一方面,由于 $\text{Fe}^{3+}$ 和 $\text{Fe}^{2+}$ 的 $K_{\text{sp}}^0$ 不同, $\text{Fe}^{3+}$ 离子的沉积速度比 $\text{Fe}^{2+}$ 离子快。由 $K_{\text{sp},\text{Fe}(\text{OH})_3}^0 = 3.98 \times 10^{-38}$ 和 $K_{\text{sp},\text{Fe}(\text{OH})_2}^0 = 7.94 \times 10^{-16}$ ,可知, $\text{Fe}^{3+}$ 和 $\text{Fe}^{2+}$ 分别在pH 3~4和pH 8~9时析出。当 $[\text{Fe}^{2+}]$ 与 $[\text{Fe}^{3+}]$ 离子以2:1的比例共析出 $\text{Fe}^{3+}$ 时,优先析出 $\text{Fe}^{3+}$ ,然后 $\text{Fe}^{2+}$ 与 $\text{Fe}^{3+}$ 共析出促进了SHSS表面 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 晶体的沉积。但当 $[\text{Fe}^{2+}]$ 与 $[\text{Fe}^{3+}]$ 的摩尔比为2:2时,由于 $\text{Fe}^{2+}$ 容易被空气中微量的氧化,因此缺乏的 $\text{Fe}^{2+}$ 离子数量不足以支持整个 $\text{Fe}^{3+}$ 离子接近 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 晶体沉积。因此,过量的 $\text{Fe}^{3+}$ 离子可以加速新形成的 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 晶体之间的静电吸附,形成在SHSS表面聚集严重的MHSS-b,如图4(b)所示。

$\text{Fe}^{3+}$ 离子的缺失是否有利于SHSS表面 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 晶体的沉积,如图4(c)所示,没有令人满意的答案。这是因为在 $[\text{Fe}^{2+}]$ 与 $[\text{Fe}^{3+}]$ 的比例为2:0时,用于 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 晶体沉积的 $\text{Fe}^{3+}$ 离子只能通过合成过程中残留的微量过氧化氢氧化 $\text{Fe}^{2+}$ 来获得。因此获得的 $\text{Fe}^{3+}$ 离子很少能够参与SHSS表面 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 晶体的沉积,从而产生了覆盖在SHSS表面的少量磁性颗粒的MHSS-c(图4(a)) [25]。

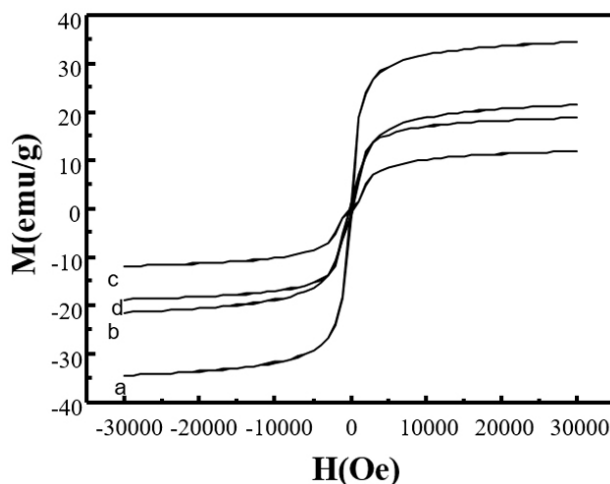
其次,必须考虑总铁浓度的影响,当 $[\text{Fe}^{2+}]$ 与 $[\text{Fe}^{3+}]$ 的摩尔比控制在2:1,总铁浓度为0.05 M时,图4(d)中记录的MHSS-d图像仍然显示空心二氧化硅/磁性复合球,可以看到SHSS表面包覆了2~3 nm厚度的 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 层。结果表明,总铁浓度会影响SHSS表面 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 涂层的厚度,适当的铁浓度可以改善SHSS表面 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 晶体的沉积,较低的铁浓度只能形成较薄的 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 涂层。



**Figure 5.** XRD patterns of magnetite nanoparticles prepared at various iron salts concentrations and the molar ratio of  $[\text{Fe}^{2+}]/[\text{Fe}^{3+}]$  (a) MHSS-a, (b) MHSS-b, (c) MHSS-c, and (d) MHSS-d

**图 5.** 不同铁盐浓度和 $[\text{Fe}^{2+}]/[\text{Fe}^{3+}]$ 摩尔比下制备的磁性纳米颗粒的 XRD 谱图, (a) MHSS-a, (b) MHSS-b, (c) MHSS-c, and (d) MHSS-d

为了进一步确定晶体结构,采用XRD测量方法对不同铁盐浓度和不同 $[\text{Fe}^{2+}]/[\text{Fe}^{3+}]$ 配比的样品进行了分析。粒子的衍射峰合成研究中测量 $2\theta = 29.70, 35.06, 42.71, 56.60, 62.20$ ,分别对应于(2 2 0), (3 1 1), (4 0 0), (5 1 1)和(4 4 0)晶面的 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ (图5)。它可以发现好看的衍射峰出现在模式和模式可以被索引 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ (JCPDS # 79-0418年)根据反射峰值位置和相对强度,这证实了这个示例的磁铁矿结构。图5中四条曲线的一致性表明,当铁盐浓度和 $[\text{Fe}^{2+}]/[\text{Fe}^{3+}]$ 摩尔比发生变化时,磁性纳米颗粒没有发生晶体转变。



**Figure 6.** Magnetization curves of magnetite nanoparticles prepared at various iron salts concentrations and the molar ratio of  $[\text{Fe}^{2+}]/[\text{Fe}^{3+}]$ : (a) MHSS-a; (b) MHSS-b; (c) MHSS-c; (d) MHSS-d

**图 6.** 不同铁盐浓度和 $[\text{Fe}^{2+}]/[\text{Fe}^{3+}]$ 摩尔比下制备的纳米磁铁矿磁化曲线: (a) MHSS-a; (b) MHSS-b; (c) MHSS-c; (d) MHSS-d

通过改变 $[\text{Fe}^{2+}]/[\text{Fe}^{3+}]$ 的用量和铁盐的浓度,可以控制球表面 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 的含量。MHSS的磁性检测结果如图6和表2所示。MHSS球的磁化饱和度( $M_s$ )如表3所示,从结果可以看出,MHSS-a的饱和磁化强度最高,为34.38 emu/g, MHSS-b的饱和磁化强度次之,为24.38 emu/g, MHSS-d的饱和磁化强度第三,为18.77 emu/g,而MHSS-c的磁化强度最小,为11.80 emu/g。矫顽力接近于零,表明它们都属于超顺磁体系。可以看出,由于磁层厚度的不同,MHSS的 $M_s$ 值随着盐溶液浓度的增加而增大。在 $[\text{Fe}^{2+}]/[\text{Fe}^{3+}]$ 的比例下,随着 $\text{Fe}^{3+}$ 含量的增加,MHSS的 $M_s$ 值也随之增加,这是由于适量的 $\text{Fe}^{3+}$ 能够促进 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 的沉积。考虑到MHSS-a具有34.38 emu/g的最高饱和磁化强度,本文可以选择MHSS-a作为靶向药物的载体,为高效低毒抗肿瘤提供实证研究依据。

**Table 2.** The magnetic parameters of MHSS prepared by different molar ration of  $[\text{Fe}^{2+}]/[\text{Fe}^{3+}]$

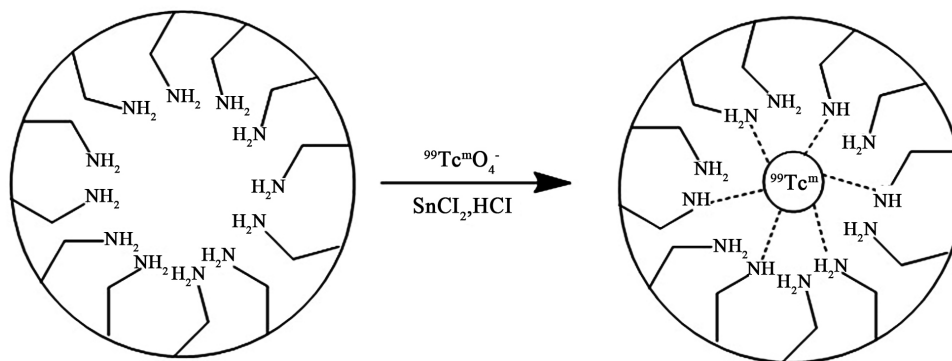
**表 2.** 不同 $[\text{Fe}^{2+}]/[\text{Fe}^{3+}]$ 的比例下 MHSS 的磁参数

No.	$M_s/(\text{emu}\cdot\text{g}^{-1})$	$M_r/(\text{emu}\cdot\text{g}^{-1})$	$H_c/O_e$
MHSS-a	34.38	1.461	71.90
MHSS-b	24.38	1.466	174.6
MHSS-d	18.77	0.919	149.3
MHSS-c	11.80	0.448	393.0

### 3.4. 体内 MHSS 靶向

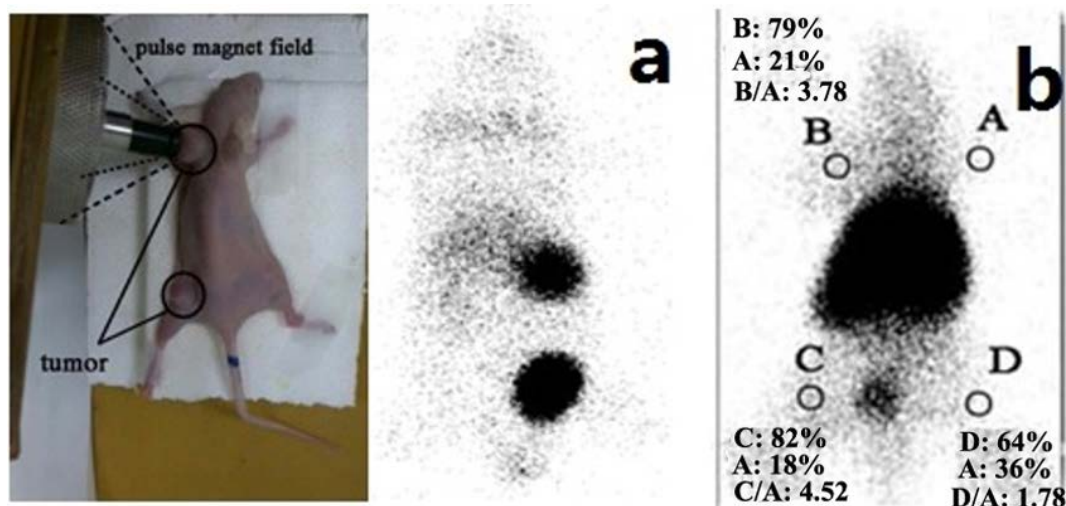
将未标记的氨基功能化 MHSS 与放射性锝-99 前体( $\text{Na}^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_4$ )在氯化亚锡( $\text{SnCl}_2$ )存在下混合,可将 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$  (VII)还原为 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$  (III)离子[26]。发现 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}3+}$ 离子也可以通过低价 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}3+}$ 离子与 $-\text{NH}_2$ 基团之间的配位键锚定在 MHSS 的内腔上(图7)。得到的标记 MHSS 化合物用生理盐水洗涤,然后用强磁铁分离三次,去除多余的游离 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}3+}$ ,用 CRC-15R 医用放射性核素活度计检测所标记化合物的放射化学纯度。将纯化后的 $\text{MHSS-NH}_2-^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 分散于生理盐水中,超声处理生成 20 mg/2.5 mL 标记复合溶液。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 的标记收率经 CRC-15R 医用放射性核素活度计测定为 81%。





**Figure 7.** The illustration for the Technetium-99 label  
**图 7.**  $^{99m}\text{Tc}$  被标记的图示

$^{99m}\text{Tc}$  标记的 MHSS 颗粒不仅可以增强体内的放射性同位素治疗[27], 而且也使我们能够定量跟踪这些纳米颗粒在给药后的体内行为。雌性小鼠静脉注射 MHSS-NH<sub>2</sub>- $^{99m}\text{Tc}$ , 单光子发射计算机断层扫描 (SPECT) 成像。由于注射 MHSS-NH<sub>2</sub>- $^{99m}\text{Tc}$  后, 每个标记的 MHSS 颗粒在全身分布广泛, 注射 2 小时后, 在肝脏、脾脏、肾脏和膀胱中观察到高水平的放射性积聚, 但在肺部摄取少量放射性颗粒(图 8(a))。结果表明, 标记的 MHSS 颗粒能够成功地突破肺循环, 并通过泌尿系统排出体外。相反, MHSS-NH<sub>2</sub>- $^{99m}\text{Tc}$  纳米颗粒被网状内皮系统(肺、肝、脾)吞食。



**Figure 8.** The SPECT images of the mouse after injection with MHSS- $^{99m}\text{Tc}$  nanoparticles by (a) no targeting and (b) targeting

**图 8.** (a) 无靶向和(b) 靶向注射后小鼠的 SPECT 图像

为了探索标记 MHSS 颗粒的靶向性, 将裸鼠肿瘤置于 YMC-11 医用脉冲磁场发生器的磁极上, 控制脉冲磁场输出电压为 700 V, 持续 2 h。图 8(b)中, 右前肢(A)为正常, 左前肢(b)为有靶向的肿瘤区, 左后肢(C)为无靶向的肿瘤区, 右后肢(D)为炎症感。

图 8(b)为裸鼠注射后针对肢体的 SPECT 成像, 图像中密集分布的黑点对应于大量  $^{99m}\text{Tc}$  标记的 MHSS 颗粒通过被动磁靶向和主动磁靶向相结合的机制积聚到肿瘤部位。因此, 与  $^{99m}\text{Tc}$  标记的 MHSS 颗粒在体内的生物分布相比, 靶向 SPECT 成像显示, 标记的 MHSS 颗粒在肿瘤中的活性浓度明显高于未靶向部位的 MHSS 颗粒浓度。

### 3.5. 纳米磁性颗粒在不同脏器中的定量分析

为了研究纳米磁性颗粒在不同脏器中的分布情况, 本文采用雌性小白鼠为动物模型, 研究纳米磁性颗粒在体内器官中的含量。

以小白鼠作为动物模型, 进行了体内分布实验, 将标记  $^{99}\text{Tc}^m$  的磁性二氧化硅空心球从小鼠的尾静脉注射进入鼠体内。通过  $\gamma$  计数器对各组织放射性  $^{99}\text{Tc}^m$  计数分析, 不同时间点将小鼠分批处死后解剖, 分别准确称取血液、心脏、肺、肝、脾、胰腺、胃、小肠、大肠、脑、肌肉、骨骼的质量, 用  $\gamma$  计数器测试鼠体内各脏器的放射性计数, 进行定量分析研究。

**Table 3.** Biodistribution of nanomagnetic particles in mice (%ID/g)

**表 3.** 纳米磁粒在小白鼠体内的生物分布(%ID/g)

脏器	15 min	30 min	60 min	120 min	180 min
血液	1.5902	1.2601	1.4781	2.9036	2.1559
心脏	1.4823	1.4601	2.5705	2.0721	1.6591
肺	54.0404	54.5706	67.6554	60.4534	60.3154
肾	3.2623	4.2060	5.9933	10.3055	9.9447
肝	14.6915	19.2382	28.9201	38.0013	35.6282
脾	33.2598	43.5203	89.0264	121.0420	69.2384
胰腺	0.4632	0.6518	0.7561	0.9074	0.7151
胃	1.0481	1.3038	2.4930	2.4035	2.4406
小肠	1.0231	1.1407	1.5061	1.9020	1.4596
大肠	0.6202	0.8649	1.2040	1.6369	1.5288
脑	0.0609	0.0504	0.0776	0.1105	0.1240
肌肉	0.2601	0.3416	0.3484	0.4480	0.4244
骨骼	1.6718	2.2664	3.8863	5.3645	4.7836

$\gamma$  计数器测试鼠体内各脏器的放射性计数分析纳米磁性粒子分布%ID/结果: 纳米颗粒在肺、肾、肝、脾、骨髓浓聚, 胃摄取血液中游离的  $^{99}\text{Tc}^m$ 。肠道内的放射影为游离  $^{99}\text{Tc}^m$  由胃内容物蠕动排入肠道, 纳米颗粒能进入骨骼。

## 4. 结论

本文开发了一种高效的功能化  $\text{SiO}_2$  球模板化路线, 制备了均匀腔径 70 nm、壳厚 15 nm 的磁性空心二氧化硅球(MHSS)。根据 XRD 图谱的标度计算了它们的单晶胞参数, 它们都属于单斜对称。MHSS-a 具有最大的胞角( $\beta$ ), 因此具有完美的球形形貌, 饱和磁化强度最高, 为 34.38 emu/g。[ $\text{Fe}^{2+}$ ]/[ $\text{Fe}^{3+}$ ]摩尔比和铁盐浓度对 MHSS 的磁性能和形貌有影响。在体内应用中, 我们将  $^{99}\text{Tc}^m$  标记的 MHSS 注射到小鼠体内, 研究磁性纳米颗粒在不同器官中的生物分布, 结果发现 MHSS 在小鼠的脾脏、肺和肝脏中都有蓄积, 在小鼠体内表现出明显的磁性靶向作用。研究表明, 磁性空心硅球在磁性靶向药物递送系统中具有很大的潜力。

## 参考文献

- [1] Teng, F., Xu, T., Liang, S., Buergen, G., Yao, W. and Zhu, Y. (2008) Synthesis of Hollow  $\text{Mn}_3\text{O}_4$ -in- $\text{Co}_3\text{O}_4$  Magnetic Microspheres and Its Chemiluminescence and Catalytic Properties. *Catalysis Communications*, **9**, 1119-1124. <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2007.10.032>
- [2] Sadasivan, S. and Sukhorukov, G.B. (2006) Fabrication of Hollow Multifunctional Spheres Containing MCM-41 Nanoparticles and Magnetite Nanoparticles Using Layer-by-Layer Method. *Journal of Colloid and Interface Science*, **304**, 437-441. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2006.09.010>
- [3] Gruner, M.E. and Entel, P. (2007) Magnetic Properties of Nanostructured Hollow Microspheres. *Journal of Magnetism*

- and Magnetic Materials*, **310**, 2453-2455. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2006.10.917>
- [4] Wu, W., DeCoster, M.A., Daniel, B.M., Chen, J.F., Yu, M.H., Cruntu, D. and Zhou, W.L. (2006) One-step Synthesis of Magnetic Hollow Silica and Their Application for Nanomedicine. *Journal of Applied Physics*, **99**, 08H104. <https://doi.org/10.1063/1.2165915>
- [5] Zhou, J., Wu, W., Caruntu, D., Yu, M.H., Martin, A., Chen, J.F. and Zhou, W.L. (2007) Synthesis of Porous Magnetic Hollow Silica Nanospheres for Nanomedicine Application. *The Journal of Physical Chemistry C*, **111**, 17473-17477. <https://doi.org/10.1021/jp074123j>
- [6] Zhou, W., Gao, P., Shao, L., Caruntu, D., Yu, M., Chen, J. and O'Connor, C.J. (2005) Drug-Loaded, Magnetic, Hollow Silica Nanocomposites for Nanomedicine. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, **1**, 233-237. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2005.06.005>
- [7] Fuertes, A.B., Valdés-Solís, T., Sevilla, M. and Tartaj, P. (2008) Fabrication of Monodisperse Mesoporous Carbon Capsules Decorated with Ferrite Nanoparticles. *The Journal of Physical Chemistry C*, **112**, 3648-3654. <https://doi.org/10.1021/jp711248h>
- [8] Shao, L., Caruntu, D., Chen, J.F., O'Connor, C.J. and Zhou, W.L. (2005) Fabrication of Magnetic Hollow Silica Nanospheres for Bioapplications. *Journal of Applied Physics*, **97**, 10Q908. <https://doi.org/10.1063/1.1851885>
- [9] Pu, H.T., Jiang, F.J. and Yang, Z.L. (2006) Preparation and Properties of Soft Magnetic Particles Based on Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> and Hollow Polystyrene Microsphere Composite. *Materials Chemistry and Physics*, **100**, 10-14. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2005.11.032>
- [10] 黄冠华, 刘序彦, 房晨曦, 顾庆峰, 雷浩. 生物模板法制备磁性中空微球的方法和应用[J]. 化工进展, 2021, 40(5): 2613-2623.
- [11] 鲍艳, 王彤. 中空 SiO<sub>2</sub> 微球的制备及其在缓/控释应用中的新进展[J]. 无机材料学报, 2016, 31(12): 1269-1278.
- [12] Chang, Z., Li, H., Yang, Y., Yuan, H., Huang, Y., Yao, P. and Ni, C. (2022) Effects of Different Pore Structures on Loading and Sustained-Release of MMC by Hollow Mesoporous Fe(0)/mSiO<sub>2</sub>. *Journal of Porous Materials*, **29**, 1489-1505. <https://doi.org/10.1007/s10934-022-01271-9>
- [13] Tartaj, P., Gonzalez-Carreno, T. and Serna, C.J. (2001) Single-Step Nanoengineering of Silica Coated Maghemite Hollow Spheres with Tunable Magnetic Properties. *Advanced Materials*, **13**, 1620-1624. [https://doi.org/10.1002/1521-4095\(200111\)13:21<1620::AID-ADMA1620>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/1521-4095(200111)13:21<1620::AID-ADMA1620>3.0.CO;2-Z)
- [14] Wu, W., Caruntu, D., Martin, A., Yu, M.H., O'Connor, C.J., Zhou, W.L. and Chen, J.F. (2007) Synthesis of Magnetic Hollow Silica Using Polystyrene Bead as a Template. *Journal of magnetism and magnetic materials*, **311**, 578-582. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2006.08.016>
- [15] Caruso, F., Spasova, M., Susha, A., Giersig, M. and Caruso, R. A. (2001) Magnetic Nanocomposite Particles and Hollow Spheres Constructed by a Sequential Layering Approach. *Chemistry of Materials*, **13**, 109-116. <https://doi.org/10.1021/cm001164h>
- [16] Zhu, Y., Ikoma, T., Hanagata, N. and Kaskel, S. (2010) Rattle-Type Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub> Hollow Mesoporous Spheres as Carriers for Drug Delivery. *Small*, **6**, 471-478. <https://doi.org/10.1002/sml.200901403>
- [17] Zhao, W., Chen, H., Li, Y., Li, L., Lang, M. and Shi, J. (2008) Uniform Rattle-Type Hollow Magnetic Mesoporous Spheres as Drug Delivery Carriers and Their Sustained-Release Property. *Advanced Functional Materials*, **18**, 2780-2788. <https://doi.org/10.1002/adfm.200701317>
- [18] Radziuk, D., Shchukin, D.G., Skirtach, A., Möhwald, H. and Sukhorukov, G. (2007) Synthesis of Silver Nanoparticles for Remote Opening of Polyelectrolyte Microcapsules. *Langmuir*, **23**, 4612-4617. <https://doi.org/10.1021/la063420w>
- [19] Reetz, M.T. and Jaeger, K.E. (2000) Enantioselective Enzymes for Organic Synthesis Created by Directed Evolution. *Chemistry—A European Journal*, **6**, 407-412. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3765\(20000204\)6:3<407::AID-CHEM407>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3765(20000204)6:3<407::AID-CHEM407>3.0.CO;2-Y)
- [20] 邓伟, 陈国, 贾连昆, 王满意, 宫理想, 阚成友. 制备方法对模板法制备 SiO<sub>2</sub> 中空微球形貌的影响[J]. 化学学报, 2010, 68(19): 2000-2006.
- [21] 王园园, 曾丹林, 沈康文. 聚苯乙烯核壳型微球的研究进展[J]. 化工新型材料, 2019, 47(6): 55-58.
- [22] Deng, Z., Chen, M., Gu, G. and Wu, L. (2008) A Facile Method to Fabricate ZnO Hollow Spheres and Their Photocatalytic Property. *The Journal of Physical Chemistry B*, **112**, 16-22. <https://doi.org/10.1021/jp077662w>
- [23] Chen, M., Wu, L., Zhou, S. and You, B. (2006) A Method for the Fabrication of Monodisperse Hollow Silica Spheres. *Advanced Materials*, **18**, 801-806. <https://doi.org/10.1002/adma.200501528>
- [24] Liang, X., Shi, H., Jia, X., Yang, Y. and Liu, X. (2011) Dispersibility, Shape and Magnetic Properties of Nano-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Particles. *Materials Sciences and Applications*, **2**, Article No. 1644. <https://doi.org/10.4236/msa.2011.211219>
- [25] Yuan, J., Zhang, X. and Qian, H. (2010) A Novel Approach to Fabrication of Superparamagnetite Hollow Sili-

ca/Magnetic Composite Spheres. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, **322**, 2172-2176.  
<https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2010.02.004>

- [26] Dong, C., Zhao, H., Yang, S., Shi, J., Huang, J., Cui, L. and Jia, B. (2013) <sup>99m</sup>Tc-Labeled Dimeric Octreotide Peptide: A Radiotracer with High Tumor Uptake for Single-Photon Emission Computed Tomography Imaging of Somatostatin Receptor Subtype 2-Positive Tumors. *Molecular Pharmaceutics*, **10**, 2925-2933. <https://doi.org/10.1021/mp400040z>
- [27] Liu, Z., Huang, J., Dong, C., Cui, L., Jin, X., Jia, B. and Wang, F. (2012) <sup>99m</sup>Tc-Labeled RGD-BBN Peptide for Small-Animal SPECT/CT of Lung Carcinoma. *Molecular Pharmaceutics*, **9**, 1409-1417.  
<https://doi.org/10.1021/mp200661t>