

The Research Advances on Paramagnetic Nanomaterials for T₁ MRI

Chenyang Xiang, Wei Yan*

Ministry of Education Key Laboratory for the Green Preparation and Application of Functional Material, Hubei Collaborative Innovation Center for Advanced Organic Chemical Materials, Faculty of Materials Science and Engineering, Hubei University, Wuhan Hubei
Email: *xiang13797531564@163.com

Received: Feb. 7th, 2018; accepted: Feb. 20th, 2018; published: Feb. 28th, 2018

Abstract

Magnetic resonance imaging (MRI) has been widely studied by researchers at home and abroad due to its high spatial resolution, no ionizing radiation and wide clinical practicability. As a kind of MRI contrast agent, T₁ MRI contrast agent can enhance the target signal, greatly improving the accuracy and specificity of MRI, so that the clinical medical staff can better identify the image contrast between the normal position and the diseased parts, and determine the internal organs function. In this article, we discuss the research progress of several T₁ contrast agents and its future development.

Keywords

MRI, T₁ Contrast Agents, Signal Enhancement, Accuracy, Specificity

顺磁性纳米材料用于T₁核磁共振成像的研究进展

向晨阳, 严 微*

湖北大学材料科学与工程学院, 有机化工新材料湖北省协同创新中心, 功能材料绿色制备与应用教育部重点实验室, 湖北 武汉
Email: *xiang13797531564@163.com

收稿日期: 2018年2月7日; 录用日期: 2018年2月20日; 发布日期: 2018年2月28日

摘 要

核磁共振成像技术(MRI)由于其高空间分辨率, 无电离辐射, 临床实用性广等特点受到了海内外科研工作

*通讯作者。

者的广泛关注。作为核磁造影剂的一种, T_1 核磁造影剂能够使目标区域信号增强, 极大地提高了MRI的精确性和特异性, 从而使临床医务人员能更好地辨别正常部位与患病部位的成像对比度, 判断体内器官的功能状态。在本文中, 我们讨论了当前研究得比较多的几种 T_1 造影剂的研究进程以及其未来发展方向。

关键词

核磁共振, T_1 造影剂, 信号增强, 精确性, 特异性

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

1. 引言

在生物医药领域, 核磁共振成像是一种强大的疾病诊断工具[1] [2] [3]。核磁共振能够提供良好的解剖学信息而且解决了软组织不易成像的问题。它的信号来自于对核自旋(特别是对于水质子)的检测, 而这些水质子在生物体内非常丰富。然而水质子的弛豫时间很长, 这导致相邻组织包括正常组织和异常组织之间的对比差异很小从而限制了其发展。为了解决这个问题, 科研工作者通过引入被称作造影剂的外源物质来增强核磁共振信号。MRI造影剂可以分为纵向弛豫造影剂(T_1 造影剂)和横向弛豫造影剂(T_2 造影剂)。 T_1 造影剂是通过水分子中的氢核和顺磁性金属离子直接作用来缩短 T_1 , 从而增强信号, 图像较亮; T_2 造影剂是通过对外部局部磁性环境的不均匀性进行干扰, 使邻近氢质子在弛豫中很快产生相来缩短 T_2 , 从而减弱信号, 图像较暗。一般来说, 横向弛豫率(r_2)与纵向弛豫率(r_1)的比值 r_2/r_1 小于 3 的适合用作 T_1 造影剂, 大于 10 的适合用作 T_2 造影剂[2]。在过去的 20 多年中, 许多无机纳米颗粒被广泛运用于许多重大疾病检测以及治疗。其中, 磁性纳米颗粒由于具有体内靶向成像, 干细胞追踪, 亚细胞信号通路控制, 磁热疗, 磁响应治疗以及磁分离等功能得到了科研工作者的高度重视。例如, 在美国和欧洲, 多种超顺磁性四氧化三铁纳米颗粒例如 ferumoxsil 和 ferumoxyltol 作为 T_2 核磁共振造影剂已经被运用到临床上[4] [5] [6]。这些超顺磁性四氧化三铁纳米颗粒由于具有强磁矩从而在 T_2 造影成像中取得了良好的效果。然而, 它们进一步的临床应用却受到了一些自身不利条件的限制。而且, T_2 造影剂产生的暗场像很容易受到其他低信号区域例如空气, 大出血, 钙化, 金属沉积以及血凝块等影响。此外, 高磁矩引起的“开花效应”使成像区域扩大了, 却使图像变得模糊了。目前大多数临床用的造影剂都是能够在 T_1 加权图像上使信号增强的钆离子络合物, 这些药物已经成功运用于诊断脑瘤和血管疾病。然而它们独特的分子结构却限制了其从肾脏代谢的能力, 而且最近已经有报道不能轻易代谢的钆离子造影剂对病人的肾脏造成了损伤[7] [8]。所以, 许多科研工作者开始把目光转向能够和钆离子络合物产生类似 T_1 信号增强的顺磁性纳米粒子, 通过增强血液循环时间和表面修饰配体从而克服钆离子络合物在毒性方面的限制。特别地, 顺磁性无机纳米粒子能够产生信号增强并将尺寸控制在几个或几十个纳米之内而不产生额外的矩阵, 使其能够进行生物修饰从而进行更多的生物应用。这些顺磁性的纳米晶体是以过度金属为基体离子络合物, 例如钆(Gd^{3+}), 铁(Fe^{3+})和锰(Mn^{2+})等。在这篇文章中, 我们简要概述了无机纳米颗粒, 特别是锰, 铁, 钆用作核磁共振 T_1 造影剂的研究进展。

2. T_1 造影剂分类

目前研究得比较多的 T_1 造影剂一般分为 Gd 基造影剂, Mn 基造影剂以及 Fe 基造影剂三种。能用来

作 T_1 造影剂的材料需要遵循一定的规则, 金属离子包括电子轨道运动和电子自旋运动, 电子轨道运动明显比水质子弛豫快而电子自旋运动速度则与水质子差不多。只有离子的电子自旋磁矩可以有效地影响水质子弛豫 r_1 。这样的话, 只要总电子角动量(J)大部分来自于相邻离子的电子自旋角动量(S), r_1 值就会很高。相反地如果总电子角动量只由电子轨道角动量(L)组成, r_1 值就会很低。例如对于 Gd^{3+} 来说, 其总电子角动量 J ($J = 7/2$) 完全来自于电子自旋角动量 S ($S = 7/2, L = 0$) 其 r_1 值很高适合于 T_1 成像[9]。对于 T_1 造影剂来说, r_1 值越高成像效果越好, 下面简要介绍当前研究得比较多的几种 T_1 造影剂。

2.1. 基于 Gd 的 T_1 造影剂

Gd 基 T_1 造影剂是在临床上运用得最多的造影剂, 因为 Gd^{3+} 离子有 7 个未配位的电子从而能够有效地降低 T_1 时间增强成像信号。第一种成功运用到临床造影剂是 Gd-DTPA, 这种螯合物能够避免有毒的 Gd^{3+} 离子的泄漏。近年来 Gd 基纳米颗粒例如 Gd_2O_3 , $NaGdF_4$ 和 GdF^{3-} 等由于尺寸和形貌可控均取得了良好的发展。

2.1.1. 螯合 Gd^{3+} 的 T_1 造影剂

2015 年, 刑晓红[10]等人以量子点为核, Gd-DTPA·BSA 为壳合成了诊疗一体化的靶向荧光纳米探针 ($GdDTPA\cdot BSA@QDs$) (图 1)。由于胎牛血清的存在纳米探针的生物相容性很好, r_1 值高达 $16.561\text{ mM}^{-1}\text{ s}^{-1}$ 。在体内及体外均取得了良好的 T_1 造影效果。2016 年, 杨维涛[11]等人用胎牛血清(BSA)修饰的 CuS 螯合 Gd^{3+} 仿生合成了一种能够进行核磁共振成像, 光声成像以及光热治疗的多模态超小型纳米颗粒。这种纳米颗粒的 r_1 值是临床用造影剂马根维显的 4.9 倍, 在活体 T_1 核磁共振成像中取得了良好的效果。

2.1.2. Gd 纳米颗粒 T_1 造影剂

2014 年, 步文博[12]等人用热解法合成了一种单分散性尺寸为 2 nm 的 $NaGdF_4$ 纳米颗粒, 然后用聚乙二醇(PEG)修饰改善其水溶性及生物相容性。其 r_1 值达到了 $8.93\text{ mM}^{-1}\text{ s}^{-1}$, 一只兔子的血管腔被明显“点

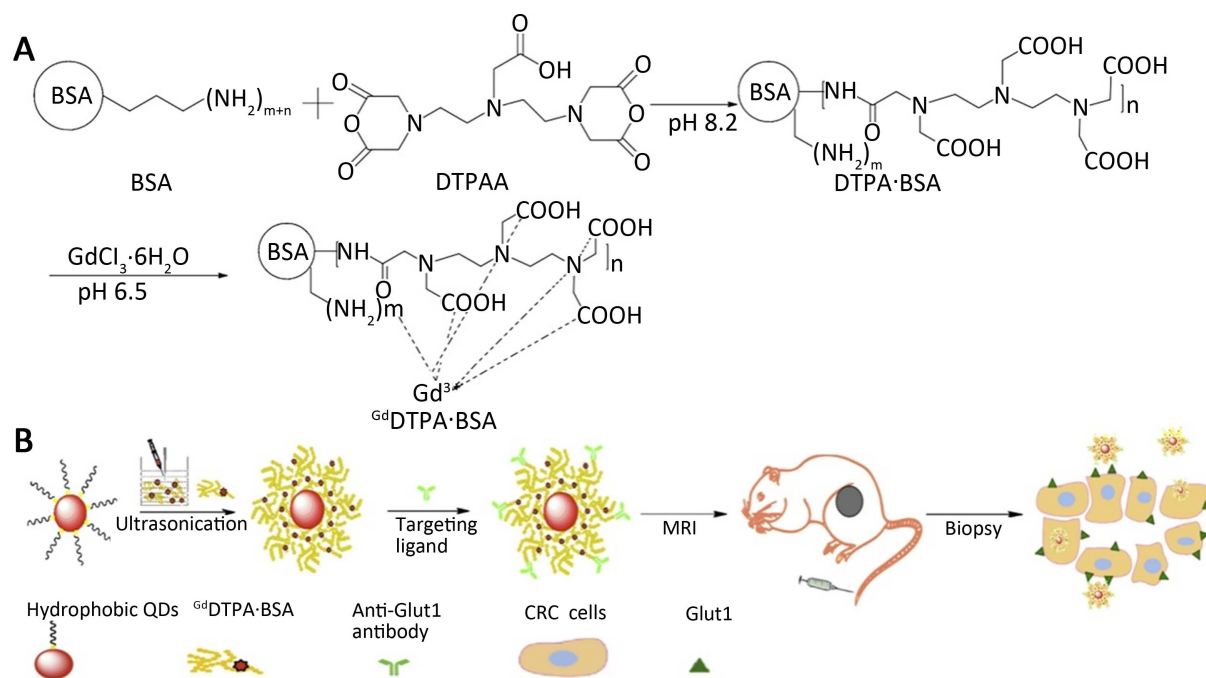


Figure 1. Schematic illustration of fluorescent nanoprobe $GdDTPA\cdot BSA@QDs$ synthesis route and in vivo diagnosis and treatment

图 1. 诊疗一体化的荧光纳米探针 $GdDTPA\cdot BSA@QDs$ 合成路线及体内诊疗示意图

亮”而且其动脉粥样硬化斑块可以清晰地分辨出来这有利于血管疾病的早期诊断。

2.2. 基于 Mn 的 T₁ 造影剂

由于基于 Gd 的造影剂可能会导致肾源性系统纤维化从而对生物体产生毒性, 近年来基于 Mn 的 T₁ 造影剂得到了科研工作者的广泛关注。Mn²⁺不会导致肾源性系统纤维化并参与生物体的许多生理过程包括监管辅助因子和受体过程。基于 Mn 的 T₁ 造影剂地进一步应用却受到了其可能导致的神经毒性的影响。科研工作者们设计造影剂能在酸性条件下能与肿瘤处的 GSH(谷胱甘肽)和 H₂O₂ 反应在肿瘤处特异性成像故而受到了科研工作者的广泛关注。然而基于 Mn 的 T₁ 造影剂地进一步应用却受到了其可能导致的神经毒性的影响。科研工作者们设计了许多不同的方案来解决其神经毒性并取得了很大的进展。

2.2.1. 螯合 Mn 的 T₁ 造影剂

2017 年, 郑刚[13]等人将金属 Mn 离子螯合到卟啉脂的卟啉部分合成了锰卟啉脂成功地克服了金属锰可能产生的神经性毒性的障碍。在后续的细胞毒性实验中当 Mn 浓度达到 125 mM 时细胞存活率依然保持在 80%以上。在体内的 T₁ 成像实验中, 肿瘤部位的视野也明显变亮。

2.2.2. Mn 纳米颗粒 T₁ 造影剂

2007 年, Hyeon [14]等人用热分解法首次合成了生物相容性好的 MnO 纳米颗粒用于 MRI 成像。在脑, 肝, 肾和脊髓等组织都观察到了明显的 T₁ 加权视野变亮。接上特异性的肿瘤靶向抗体后成功在小鼠体内进行了乳腺癌的检测。2016 年, 史向阳[15]等人开发了一种用聚乙酰亚胺(PEI)包覆的 Mn₃O₄ 纳米颗粒, 然后用放射性同位素 ⁶⁴Cu 标记使之能够进行 MR/PET 双模态成像。2017 年, 刘庄[16]等人, 利用聚乙二醇(PEG)修饰载入了阿霉素(DOX)和二氢卟吩(Ce6)的中空二氧化锰纳米颗粒(图 2), 实现了核磁共振, 化疗和光动力治疗的诊疗一体化。

2.3. 基于 Fe 的 T₁ 造影剂

由于 Fe³⁺含有五个未配对电子, 四氧化三铁纳米颗粒也可以做为 T₁ 造影剂。而且相对于 Gd 和 Mn

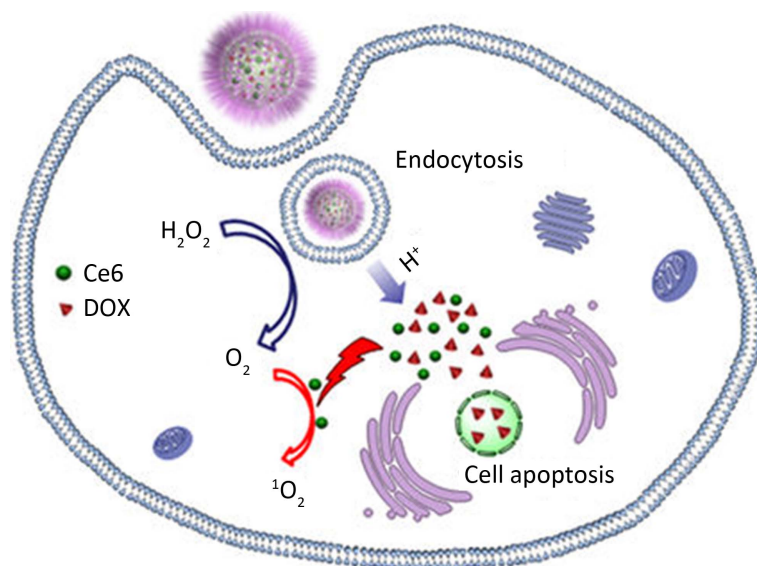


Figure 2. Schematic illustration of imaging diagnosis and treatment of hollow manganese dioxide

图 2. 中空二氧化锰成像诊疗示意图

材料, Fe 元素在生物体内的含量是很丰富的, 它们主要储存在含铁的蛋白质如铁蛋白中。因为具有较高的磁矩, T_2 弛豫主要受高磁矩材料磁不均匀性影响, 目前用共沉淀法合成的水溶性四氧化三铁纳米颗粒在 MRI 中主要用作 T_2 造影剂。Roca [17] 等人报道四氧化三铁纳米颗粒的磁性能与其尺寸有很大关系由于纳米颗粒表面的磁性各项异性和自选紊乱, 四氧化三铁纳米颗粒的耦合磁矩会随着尺寸的减少而迅速下降, 这有助于扩大 T_1 效果而抑制 T_2 效果。一般来说, 尺寸小于 5 nm 的四氧化三铁纳米颗粒可以用作 T_1 造影剂。

2.3.1. Fe 纳米颗粒 T_1 造影剂

2012 年, 李桢[18]等人通过高温共沉淀法采用硫醇封端的聚合物配体甲基丙烯酸(PMMA-PTTM)合成了一种水溶性尺寸为 3.3 nm 的四氧化三铁纳米颗粒。 r_1 体外检测值为 $8.3 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ 比常规用基于 Gd 的造影剂要高。这一发现也显示了四氧化三铁纳米颗粒作为 T_1 造影剂的潜力。2015 年, 史向阳[19]等人用热分解法合成了尺寸为 2.7 nm 的四氧化铁纳米颗粒, 然后用聚乙二醇(PEG)偶联的 RGD 肽修饰以改善其水溶性运用于靶向脑胶质瘤的 MRI 检测(图 3)。由于 RGD 介导的靶向性和良好的纵向弛豫率, Fe_3O_4 -RGD-PEG 纳米探针可以针对胶质瘤进行特异性的 T_1 加权核磁共振检测。

3. 影响 T_1 造影剂成像效果的主要因素

3.1. 尺寸的影响

无机纳米颗粒的物化性质有很强的尺寸依赖性, 包括金属纳米颗粒的表面等离子体共振, 半导体荧光发射, 超顺磁性以及磁热性质等等。通过控制成核和生长过程, 造影剂的尺寸可以得到有效的控制。尺寸不同对于细胞摄取, 体内分布以及代谢都在被各个课题组广泛地研究。

对于基于 Gd 和 Mn 的造影剂来说, 一般尺寸越小, 超小型纳米颗粒的大比表面积会使纵向弛豫率 r_1 更大, r_1 值越大所取得的造影剂效果也就越好。而对于基于 Fe 的造影剂来说, 尺寸的大小直接影响到其适合作 T_1 造影剂还是 T_2 造影剂。故而尺寸对纳米颗粒的性质影响是非常大的[20] [21] [22]。

从生物学上来说, 超小型造影剂不易被生物体识别从而被肝脏摄取然后通过肾脏快速排出体外, 肾脏基底膜约有 10 nm 的空隙, 可滤过血液中的带线产物。造影剂的快速代谢避免了在组织聚集极大地降低了其对基体的毒性从而为将来运用于临床提供了良好的条件。

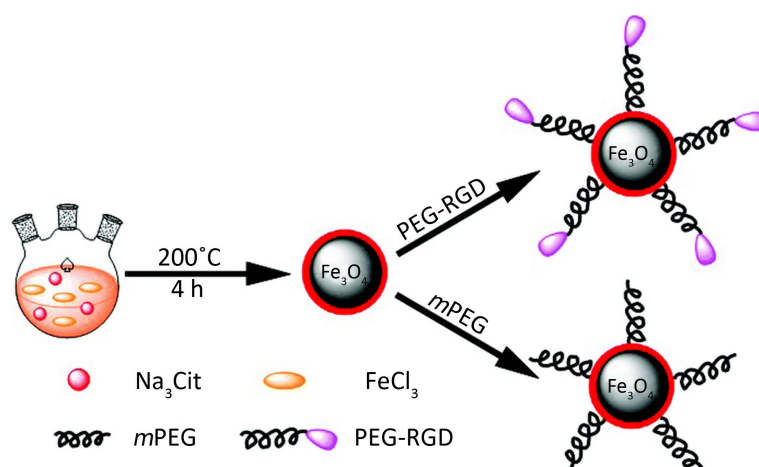


Figure 3. Schematic illustration of the synthesis of ultrasmall iron oxide nanoparticles modified by polyethylene glycol (PEG) coupled with RGD peptide
图 3. 聚乙二醇(PEG)偶联的 RGD 肽修饰的超小型四氧化三铁纳米颗粒合成示意图

3.2. 表面修饰物的影响

除了尺寸的影响之外, 造影剂表面的修饰物与水分子之间的相互作用也对造影效果有很大的影响。来自内球体, 次级球体和外球面对造影剂的影响取决于其结构和组成, 这可以通过表面修饰不同的配体来调整。大多数核磁造影剂都通过表面修饰有机配体, 介孔二氧化硅和无机纳米层来改善其理化性质。对于 T_1 造影剂来说, 表面效应可以通过调节水质子到造影剂表面的距离来增强水与中心顺磁性离子的邻近性, 从而产生更好的造影效果。这些过程依赖于有机配体的种类, 链长, 粘度和表面官能团, 硅层厚度以及不同的无机纳米层等[23] [24]。

4. 展望

设计与制造高弛豫率超灵敏的 T_1 核磁造影剂不仅是一个需要克服的挑战更是一个可以为生物医药领域做出巨大贡献的机遇。除了以上提到的控制造影剂的元素种类, 尺寸和表面修饰物以外, 科研工作者们目前还将目光聚焦在了控制 T_1 造影剂的形貌以及联合多种造影剂进行多模态成像诊疗上。市面上商用 T_1 造影剂的成像性能还远不是最优的, 这就需要研制出更高对比度的新型 T_1 核磁造影剂以便对病变进行更高灵敏度的检测。毫无疑问, 对目前广泛研究的 T_1 核磁造影剂的合成和应用进行整合, 梳理和理解将有利于对疾病进行有效的诊断和治疗。

参考文献 (References)

- [1] Ferrari, M. (2005) Cancer Nanotechnology: Opportunities and Challenges. *Nature Reviews Cancer*, **5**, 161-171. <https://doi.org/10.1038/nrc1566>
- [2] Guo, W., Yang, W., Wang, Y., Sun, X., Liu, Z., Zhang, B., Chang, J. and Chen, X.Y. (2014) Color-Tunable Gd-Zn-Cu-In-S/ZnS Quantum Dots for Dual Modality Magnetic Resonance and Fluorescence Imaging. *Nano Research*, **7**, 1581-1591. <https://doi.org/10.1007/s12274-014-0518-8>
- [3] Cheng, L., Wang, C., Feng, L., Yang, K and Liu, Z. (2014) Functional Nanomaterials for Phototherapies of Cancer. *Chemical Reviews*, **114**, 10869-10939. <https://doi.org/10.1021/cr400532z>
- [4] Jung, C.W. and Jacobs, P. (1995) Physical and Chemical Properties of Superparamagnetic Iron Oxide MR Contrast Agents: Ferumoxides, Ferumoxtran, Ferumoxsil. *Magnetic Resonance Imaging*, **13**, 661-674. [https://doi.org/10.1016/0730-725X\(95\)00024-B](https://doi.org/10.1016/0730-725X(95)00024-B)
- [5] Wang, Y.X. (2011) Superparamagnetic Iron Oxide Based MRI Contrast Agents: Current Status of Clinical Application. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, **1**, 35-40.
- [6] Huang, G.M., Hu, J., Zhang, H., Zhou, Z.J., Chi, X. and Gao, J.H. (2014) Highly Magnetic Iron Carbide Nanoparticles as Effective T_2 Contrast Agents. *Nanoscale*, **6**, 726-730. <https://doi.org/10.1039/C3NR04691E>
- [7] Bai, J., Shi, Z.X., Yin, J. and Tian, M. (2014) Tailoring the Morphologies and Mechanical Properties of Styrene-Butadiene-Styrene Triblock Copolymers by the Incorporation of Thiol Functionalized Benzoxazine. *Macromolecules*, **47**, 2964-2973. <https://doi.org/10.1021/ma500402a>
- [8] Lee, N., Yoo, D., Ling, D.S., Cho, M.H. and Hyeon, T. (2015) Iron Oxide Based Nanoparticles for Multimodal Imaging and Magneto-responsive Therapy. *Chemical Reviews*, **115**, 10637-10689. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00112>
- [9] Ni, D.L., Bu, W.B., Ehlerding, E.B., Cai, W.B. and Shi, J.L. (2017) Engineering of Inorganic Nanoparticles as Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents. *Chemical Society Reviews*, **46**, 7438-7468. <https://doi.org/10.1039/C7CS00316A>
- [10] Xing, X.H., Zhang, B.B., Wang, X.H., Liu, F.J., Shi, D.L. and Cheng, Y.S. (2015) An "Imaging-Biopsy" Strategy for Colorectal Tumor Reconfirmation by Multipurpose Paramagnetic Quantum Dots. *Biomaterials*, **48**, 16-25. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.01.011>
- [11] Yang, W.T., Guo, W.S., Le, W.J., Lv, G.X., Zhang, F.Z., Wang, X.L., Wan, J., Wang, S., Chang, J. and Zhang, B.B. (2016) Albumin-Bioinspired Gd: CuS Nanotheranostic Agent for *In Vivo* Photoacoustic/Magnetic Resonance Imaging-Guided Tumor-Targeted Photothermal Therapy. *ACS Nano*, **10**, 10245-10257. <https://doi.org/10.1021/acs.nano.6b05760>
- [12] Xing, H.Y., Zhang, S.J., Bu, W.B., Zheng, X.P., Wang, L.J., Xiao, Q.F., Ni, D.L., Zhang, J.M., Zhou, L.P., Peng, W.J.,

- Zhao, K.L., Hua, Y.Q. and Shi, J.L. (2014) Ultrasmall NaGdF₄ Nanodots for Efficient MR Angiography and Atherosclerotic Plaque Imaging. *Advanced materials*, **26**, 3867-3872. <https://doi.org/10.1002/adma.201305222>
- [13] Zhang, C.J., Valic, M.S., Chen, J. and Zheng, G. (2017) *In Vivo* Potential of Manganese Chelated Porphyrins as MRI Contrast Agents. *STEM Fellowship Journal*, **1**, 47-53. <https://doi.org/10.17975/sfj-2017-007>
- [14] Na, H.B., Lee, J.H., An, K., Park, Y.I., Park, M., Lee, I.S., Nam, D.H., Kim, S.T., Kim, S.H., Kim, S.W., Lim, K.H., Kim, K.S., Kim, S.O. and Hyeon, T. (2007) Development of a T₁ Contrast Agent for Magnetic Resonance Imaging Using MnO Nanoparticles. *Angewandte Chemie International Edition*, **46**, 5397-5401. <https://doi.org/10.1002/anie.200604775>
- [15] Zhu, J.Y., Li, H.S., Conti, P., Shi, X.Y. and Chen, K. (2016) 64 Cu-Labeled Polyethyleneimine-Coated Manganese Oxide Nanoparticles for Targeted Tumor PET/MR Imaging. *The Journal of Nuclear Medicine*, **57**, 1187.
- [16] Zhuang, L., Zhang, S.J., Lin, H., Zhao, M.L., Yao, H.L., Zhang, L.L., Peng, W.J. and Chen, Y. (2017) Theranostic 2D ultrathin MnO₂ Nanosheets with Fast Responsibility to Endogenous Tumor Microenvironment and Exogenous NIR Irradiation. *Biomaterials*, **155**, 54-63.
- [17] Roca, A.G., Marco, J.F., Morales, P. and Serna, C.J. (2007) Effect of Nature and Particle Size on Properties of Uniform Magnetite and Maghemite Nanoparticles. *The Journal of Physical Chemistry C*, **111**, 18577-18584. <https://doi.org/10.1021/jp075133m>
- [18] Zhen, L., Yi, P.W., Sun, Q., Lei, H., Zhao, H.L., Zhu, Z.H., Smith, S.C., Lan, M.B. and Lu, G.Q. (2012) Ultrasmall Water-Soluble and Biocompatible Magnetic Iron Oxide Nanoparticles as Positive and Negative Dual Contrast Agents. *Advanced Functional Materials*, **22**, 2387-2393. <https://doi.org/10.1002/adfm.201103123>
- [19] Luo, Y., Yang, J., Yan, Y., Li, J.C., Shen, M.W., Zhang, G.X., Mignani, S. and Shi, X.Y. (2015) RGD-Functionalized Ultrasmall Iron Oxide Nanoparticles for Targeted T₁-Weighted MR imaging of Gliomas. *Nanoscale*, **7**, 14538-14546. <https://doi.org/10.1039/C5NR04003E>
- [20] Johnson, N.J., He, S., Huu, V.A. and Almutairi, A. (2016) Compact Micellization: A Strategy for Ultrahigh T₁ Magnetic Resonance Contrast with Gadolinium-Based Nanocrystals. *ACS Nano*, **10**, 8299-8307. <https://doi.org/10.1021/acs.nano.6b02559>
- [21] Hou, Y., Qiao, R.R., Fang, F., Wang, X.X., Dong, C.Y., Liu, K., Liu, C.Y., Liu, Z.F., Lei, H., Wang, F. and Gao, M.Y. (2013) NaGdF₄ Nanoparticle-Based Molecular Probes for Magnetic Resonance Imaging of Intraperitoneal Tumor Xenografts *In Vivo*. *ACS Nano*, **7**, 330-338. <https://doi.org/10.1021/nn304837c>
- [22] Shao, Y.Z., Tian, X.M., Hu, W.Y., Zhang, Y.Y., Liu, H., He, H.Q., Shen, Y.Y., Xie, F. and Li, L. (2012) The Properties of Gd₂O₃-Assembled Silica Nanocomposite Targeted Nanoprobes and Their Application in MRI. *Biomaterials*, **33**, 6438-6446. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.05.065>
- [23] Suk, J.S., Xu, Q.G., Kim, N.H., Hanes, J. and Ensign, L.M. (2016) PEGylation as a Strategy for Improving Nanoparticle-Based Drug and Gene Delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **99**, 28-51. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.09.012>
- [24] Xu, Q.G., Ensign, L.M., Boylan, N.J., Gong, X.Q., Yang, J.C., Lamb, N.W., Cai, S.T., Yu, T., Freire, E. and Hanes, J. (2015) Impact of Surface Polyethylene Glycol (PEG) Density on Biodegradable Nanoparticle Transport in Mucus *Ex Vivo* and Distribution *In Vivo*. *ACS Nano*, **9**, 9217-9227. <https://doi.org/10.1021/acs.nano.5b03876>

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2160-7613, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: ms@hanspub.org