

具有磁共振/荧光双模式成像功能的 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ 二元超粒子

李滨汐, 张燕, 姚栋
(吉林大学化学学院, 长春 130012)

摘要 在诊疗一体化大背景下, 通过设计新颖的纳米材料以实现多模式成像备受关注. 其中, 磁共振和荧光成像是临床常用的成像手段, 将这两种成像方法结合起来实现双模式成像, 可为疾病诊断提供更大便利. 本文采用微乳液模板法将具有 T_2 磁共振成像功能的 Fe_3O_4 纳米粒子与具有荧光成像功能的 CuInS_2 纳米粒子共组装, 制备了 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ 二元超粒子. 使用生物相容性良好的聚乙二醇-聚乳酸-羟基乙酸嵌段共聚物对二元超粒子进行修饰, 提高了其生物安全性. 该二元超粒子除具有双模式成像功能外, 引入的 Fe_3O_4 纳米粒子还赋予其光热治疗潜力, 并可以作为载体负载紫杉醇等药物, 为实现成像引导下的肿瘤联合治疗提供了机会.

关键词 Fe_3O_4 纳米粒子; CuInS_2 纳米粒子; 二元超粒子; 磁共振成像; 荧光成像

中图分类号 O631 文献标志码 A doi: 10.7503/cjcu20240274

$\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ Binary Superparticles for Magnetic Resonance/ Fluorescence Dual Mode Imaging

LI Binxi, ZHANG Yan, YAO Dong*
(College of Chemistry, Jilin University, Changchun 130012, China)

Abstract Multimodal imaging techniques have attracted great attention under the background of tumor theranostics, which are promoted by the development of nanomaterials. Magnetic resonance imaging (MRI) and fluorescence imaging are clinically used imaging techniques, the combination of which will establish novel dual mode imaging methods and facilitate disease diagnosis. In this work, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ binary superparticles (SPs) are fabricated through the co-assembly of Fe_3O_4 nanoparticles (NPs) with T_2 MRI function and CuInS_2 NPs with fluorescence imaging function using oil-in-water droplets as the templates. The biosafety of the SPs is improved through the modification with biocompatible methoxy poly (ethylene glycol) -poly (lactide-co-glycolide) (mPEG-PLGA). Besides the dual mode imaging, the constituent Fe_3O_4 NPs endows the SPs with a photothermal effect. The SPs can be also employed as nanocarriers for loading anti-tumor drugs, such as paclitaxel (PTX). The current work provides a new chance for the development of imaging-guided tumor therapeutics.

Keywords Fe_3O_4 nanoparticles; CuInS_2 nanoparticles; Binary superparticles; MR imaging; Fluorescence imaging

通过纳米技术实现疾病的一体化诊疗是当前生物医学研究及临床应用的发展趋势. 成像技术是一体化诊疗的重要组成部分, 其通过对病灶部位及复杂生物体系中的疾病标志物分子进行成像, 从而实现疾病的早期诊断与治疗^[1-5]. 这既是现代生物医学领域的研究热点也是难点. 成像技术利用造影剂与未知浓度的目标物发生相互作用, 导致造影剂的信号强度发生改变, 进而通过收集造影剂信号强度

收稿日期: 2024-06-06. 网络首发日期: 2024-08-12.

联系人简介: 姚栋, 男, 博士, 副教授, 主要从事纳米复合材料方面的研究. E-mail: dongyao@jlu.edu.cn

基金项目: 吉林省教育厅科学研究项目(批准号: JJKH20241251KJ)资助.

Supported by the Jilin Provincial Education Department Science and Technology Project, China(No.JJKH20241251KJ).

的变化获取细胞和生物组织的结构图像,并了解和阐明生命体各种生理功能的差异及变化^[6-8]。随着生物学分析技术的迅猛发展,多种潜力巨大的成像技术被相继开发出来。目前,临床常用的无损成像技术主要包括磁共振成像(MRI)、荧光成像、电子计算机断层扫描成像、超声成像、单光子发射计算机断层扫描和正电子发射断层扫描等^[9-11]。在众多成像技术中,MRI和荧光成像的发展尤为迅速。MRI技术已被应用于临床诊断与治疗,荧光成像技术也被应用于对生物体系中疾病标志物的标记与示踪等。

作为一种临床常规医学成像技术,MRI的原理是在外加磁场和射频脉冲的共同作用下使原子核发生共振,通过移除射频脉冲,采集原子核的弛豫过程信号以获得相应的组织断层图像^[12]。由于氢是人体中水和脂肪的主要组成元素,MRI的本质是对人体中水和脂肪分布的成像,已被广泛应用于诊断病情、辅助制定治疗计划、监测疾病进展和评估治疗效果等。根据弛豫率不同,MRI可分为 T_1 加权成像和 T_2 加权成像。MRI造影剂也分为 T_1 加权成像造影剂和 T_2 加权成像造影剂。两者的区别在于, T_1 加权成像造影剂可使目标区域的亮度提高,而 T_2 加权成像造影剂可使目标区域的亮度减小。与其它成像技术相比,MRI具有对比度高、空间分辨率高、多方位成像、无电离辐射和无穿透深度限制等优点,特别在软组织成像方面具有无可比拟的优势^[13,14]。但是,根据玻尔兹曼分布规律,仅有极少数原子核产生的与外加磁场平行的磁矩可以形成宏观磁化矢量,而其余原子核的磁矩则相互抵消。因此,MRI的灵敏度较低,需要较长的扫描时间才能获得足够的成像信息。

荧光成像是一种依赖于荧光探针的生物学成像技术,在基础科学研究和临床实践中具有良好的应用前景。荧光成像的原理是当荧光探针分子受到能量激发后,原子核周围的电子从基态跃迁至激发态,处于激发态的电子再以辐射跃迁方式回到基态,并以光子的形式(荧光)释放能量^[15-17]。按照吸收光子数的不同,荧光成像可分为单光子荧光成像和双光子荧光成像。按照材料种类划分,荧光探针主要包括有机小分子染料、荧光蛋白、半导体量子点、聚集诱导发光纳米材料、上转换纳米材料和碳纳米点等^[18-22]。与其它成像方式相比,荧光成像具有分辨率高、无电离辐射、操作简单以及可多通路同时观测等优点,因此,可以实现对细胞、亚细胞甚至分子水平的实时动态监测。但是,由于光在生物组织中的穿透能力较差,荧光成像会受组织穿透深度的限制。

MRI和荧光成像具有各自优势,同时也存在各自不足。将MRI与荧光成像结合起来,可充分发挥二者的优点,规避各自的缺点,同时实现对组织级别和细胞级别的高分辨图像信息采集,达到对疾病的精确诊断与实时监控的目的。通过自组装的方式将分别具有MRI和荧光成像的纳米粒子构筑成二元超粒子结构,可实现组分的复合及功能的集成。基于此,本文选用具有超顺磁性的 Fe_3O_4 纳米粒子和具有荧光性能的 CuInS_2 纳米粒子作为结构基元,使用聚乙二醇-聚乳酸-羟基乙酸两亲性嵌段共聚物(mPEG-PLGA)替代表面活性剂,采用微乳液模板法制备了生物相容性好、兼具MRI和荧光成像功能的 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ 二元超粒子^[23]。此外,由于 Fe_3O_4 纳米粒子具有优良的光热性能,该二元超粒子还具有用于光热治疗的潜力,可作为载体负载紫杉醇等药物。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

乙酰丙酮铁(纯度 $\geq 99.9\%$)、油酸(OA,纯度90%)、油胺(OLA,纯度70%)、十八烯(ODE,纯度90%)和1,2-十六烷二醇(HD,纯度90%),美国Sigma-Aldrich公司;醋酸铜(纯度99.99%),美国Alfa Aesar化学有限公司;碘化亚铜(纯度 $\geq 99.5\%$)、正十二硫醇(DT,纯度98%)和紫杉醇(PTX,纯度 $\geq 99\%$),阿拉丁试剂有限公司;聚乙二醇-聚乳酸-羟基乙酸嵌段共聚物(mPEG-PLGA,质量比50:50,分子量2000 Da/5000 Da),济南岱罡生物材料有限公司;PBS缓冲溶液(pH=7.4),美国Gibco公司;氯仿(分析纯),北京化工厂;无水乙醇(分析纯)和正己烷(分析纯),国药集团化学试剂有限公司(京试);DMEM高糖培养基和Gemini胎牛血清,北京索莱宝科技有限公司;CCK-8试剂盒,上海翊圣生物科技有限公司;小鼠转移三阴性乳腺癌细胞4T1和小鼠上皮样成纤维细胞L929取自吉林大学中日联谊医

院. 所用试剂均未做纯化处理.

H-800型透射电子显微镜(TEM), 日本Hitachi公司; JEM-2100F型透射电子显微镜能量色散谱仪(EDS), 日本电子株式会社; UV-2600型紫外-可见吸收光谱仪(UV-Vis)和RF-6000型荧光分光光度计(PL), 日本岛津公司; ZETA SIZER Nano-ZS型动态光散射纳米粒度仪(DLS), 英国Malvern公司; VERTEX 80V型傅里叶变换红外光谱仪(FTIR)和AVANCEIII500型核磁共振波谱仪, 德国布鲁克公司; SQUID-MPMS-XL磁性测量系统[测试温度300 K, 磁场范围-30~30 kOe (1 Oe≈80 A/m)], 美国Quantum Design公司; ICP-5000型电感耦合等离子体原子发射光谱仪(ICP-OES), 中国聚光科技公司; FV1000型激光共聚焦倒置显微镜(LSM), 日本奥林巴斯公司; 800TS型酶标仪, 美国伯腾仪器有限公司.

1.2 实验过程

1.2.1 mPEG-PLGA包覆的 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ 二元超粒子的制备 参照前文^[24]方法制备OA修饰的 Fe_3O_4 纳米粒子和DT修饰的 CuInS_2 纳米粒子; 采用微乳液模板法制备 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ 二元超粒子. 在室温和搅拌下, 将0.15 mL 20 mg/mL Fe_3O_4 纳米粒子氯仿溶液、0.45 mL 20 mg/mL CuInS_2 纳米粒子氯仿溶液和50 μL 200 mg/mL mPEG-PLGA氯仿溶液依次加入至10 mL去离子水中, 经超声乳化后继续搅拌, 并升温至45 $^\circ\text{C}$ 以挥发氯仿, 1 h后将产物离心分离, 洗涤2次, 得到 Fe_3O_4 与 CuInS_2 投料质量比为1:3的mPEG-PLGA修饰的 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ 二元超粒子. 采用相同步骤, 改变 Fe_3O_4 与 CuInS_2 的投料比, 分别得到投料质量比为1:1, 1:2和1:4的二元超粒子.

1.2.2 mPEG-PLGA包覆的 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2/\text{PTX}$ 超粒子的制备 在室温和搅拌下, 将0.15 mL 20 mg/mL Fe_3O_4 纳米粒子氯仿溶液、0.45 mL 20 mg/mL CuInS_2 纳米粒子氯仿溶液、0.5 mL 4 mg/mL PTX氯仿溶液和100 μL 200 mg/mL mPEG-PLGA氯仿溶液依次加入至15 mL去离子水中, 经超声乳化后继续搅拌, 并升温至45 $^\circ\text{C}$ 以挥发氯仿, 1 h后将产物离心分离, 用去离子水洗涤2次, 得到mPEG-PLGA修饰的 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2/\text{PTX}$ 超粒子.

1.2.3 细胞毒性实验 选用小鼠转移三阴性乳腺癌细胞4T1和小鼠上皮样成纤维细胞L929进行细胞毒性测试. 在37 $^\circ\text{C}$ 和5% CO_2 下, 分别将4T1细胞和L929细胞以每孔 5×10^3 个的密度接种在2个96孔板中, 接种24 h后, 将4T1细胞和L929细胞分别与0, 50, 100, 200, 300, 400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ 二元超粒子水溶液共培养24 h, 然后采用CCK-8法检测细胞相对存活率: 向每孔中加入10 μL CCK-8, 2 h后使用酶标仪测试450 nm处的光密度值, 进而计算出细胞的相对存活率.

1.2.4 细胞荧光成像实验 将4T1细胞接种在共聚焦皿中(5×10^3 细胞/孔), 培养24 h后, 与32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ 二元超粒子共培养24 h. 倒掉培养基, 用PBS缓冲液冲洗细胞3次. 将1 mL PBS缓冲液加入至共聚焦皿中, 置于荧光显微镜下进行测试. 在543 nm激光照射下观察 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ 二元超粒子的荧光图像.

2 结果与讨论

2.1 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ 二元超粒子的制备

以mPEG-PLGA为包覆剂, 采用微乳液模板法制备了 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ 二元超粒子. 其中, OA修饰的 Fe_3O_4 纳米粒子、DT修饰的 CuInS_2 纳米粒子及双亲性聚合物mPEG-PLGA均预先分散在氯仿中. 将上述溶液在搅拌和超声下加入至去离子水中, 形成了水包油微乳液. mPEG-PLGA吸附在氯仿液滴表面, 通过降低表面能避免了液滴聚集. Fe_3O_4 纳米粒子与 CuInS_2 纳米粒子在液滴模板的作用下进行共组装, 当氯仿完全挥发后得到 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ 二元超粒子. 由图1(A)所示TEM照片可见, 制备的超粒子呈球形, 直径约100 nm. 图1(A)插图为单个超粒子的TEM放大照片, 可见超粒子由两种不同衬度的小粒子组成, Fe_3O_4 纳米粒子的衬度较高, CuInS_2 纳米粒子的衬度较低, 表明两种纳米粒子共存. 图1(B)为超粒子的紫外吸收光谱和荧光发射光谱图, 可见, CuInS_2 纳米粒子在约630 nm处具有荧光发射峰. 图1(C)示出了超粒子的EDS测试结果, 可见超粒子中含有Cu, In, S, Fe和O 5种元素, 表明二元超粒子中含

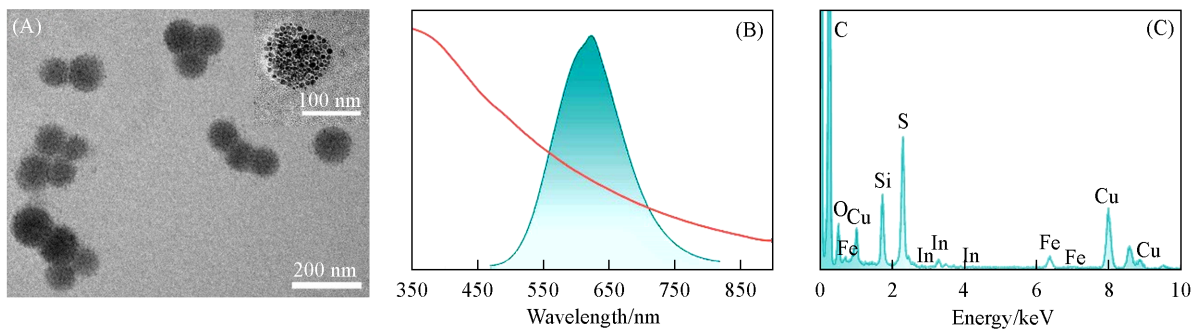


Fig. 1 TEM image of $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ binary SPs(A), UV-Vis absorption and PL emission spectra of $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ SPs($\lambda_{\text{exc}}=450$ nm)(B), and EDS spectrum of $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ SPs(C)

Inset of (A): high magnification TEM image of one SP.

有 Fe_3O_4 和 CuInS_2 两种纳米粒子。

如表 1 和图 2 所示, 通过调控 Fe_3O_4 与 CuInS_2 两种纳米粒子的投料比, 可获得含有不同 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ 比例的二元超粒子。由图 2(A)~(D) 可见, 改变两种纳米粒子的比例, 二元超粒子的形貌和尺寸几乎无变化。图 2(A')~(D') 为二元超粒子的 DLS 尺寸分布图, 也表明两种纳米粒子比例的变化未影响二元超粒子的形貌和尺寸。

Table 1 Actual Fe_3O_4 -to- CuInS_2 mass ratios in $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ SPs versus Fe_3O_4 -to- CuInS_2 feed mass ratios

Feed mass ratio	1:1	1:2	1:3	1:4
Actual mass ratio	1:0.17	1:0.69	1:1.1	1:5.9

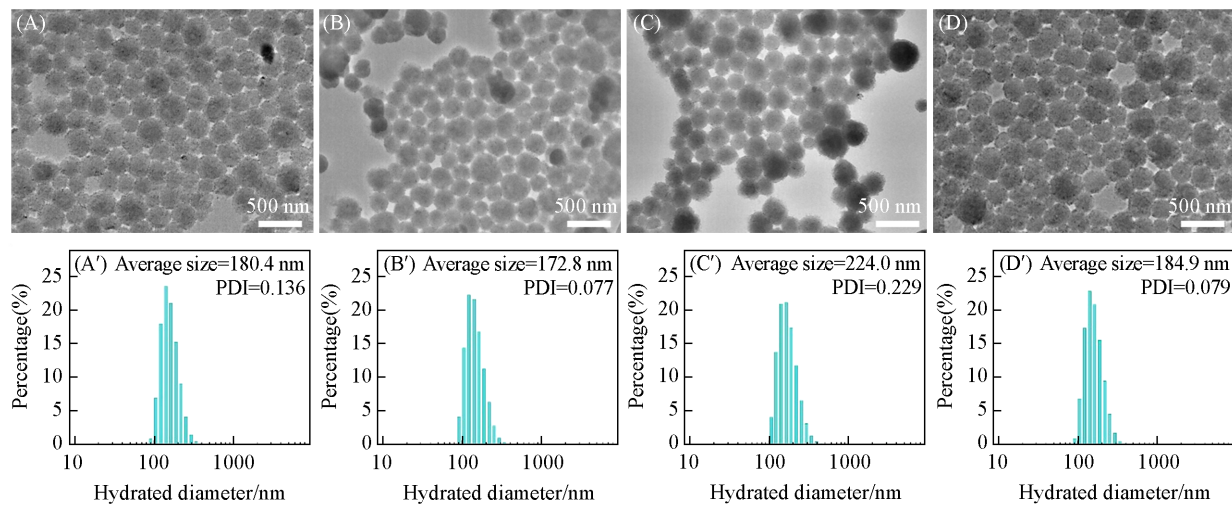


Fig. 2 TEM images of $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ binary SPs prepared with Fe_3O_4 -to- CuInS_2 feed mass ratio of 1:1(A), 1:2(B), 1:3(C) and 1:4(D), and relative DLS size distributions(A'—D')

2.2 二元超粒子的磁性能和荧光性能

图 3(A) 示出了 Fe_3O_4 纳米粒子、 Fe_3O_4 超粒子和 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ 二元超粒子在 300 K 下的磁滞回线。可见, 3 种粒子在 300 K 时均不存在明显的剩磁和矫顽力, 说明 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ 二元超粒子在室温下保持了良好的超顺磁性。但是, Fe_3O_4 纳米粒子的饱和磁化率高于 Fe_3O_4 超粒子, 这是由于制备超粒子时引入的 mPEG-PLGA 降低了 Fe_3O_4 纳米粒子的含量所致。此外, Fe_3O_4 超粒子的饱和磁化率也高于 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ 二元超粒子, 而且 CuInS_2 的含量越高, 二元超粒子的饱和磁化率越低。此结果表明, 从获取较好的磁性能角度考虑, Fe_3O_4 纳米粒子的含量不能过低。为了验证超粒子的 MRI 性能, 测试了 Fe_3O_4 超粒子及 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ 二元超粒子的横向弛豫率。由图 3(B) 可见, 超粒子的横向弛豫率 r_2 随着 Fe_3O_4 浓度的降低而下降。但 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ 比为 1:3 的二元超粒子的弛豫率仍达到 35.4 L/(mmol·s)。较高的弛豫率致使二元超粒子在较少剂量下即可得到显著的 T_2 成像效果。

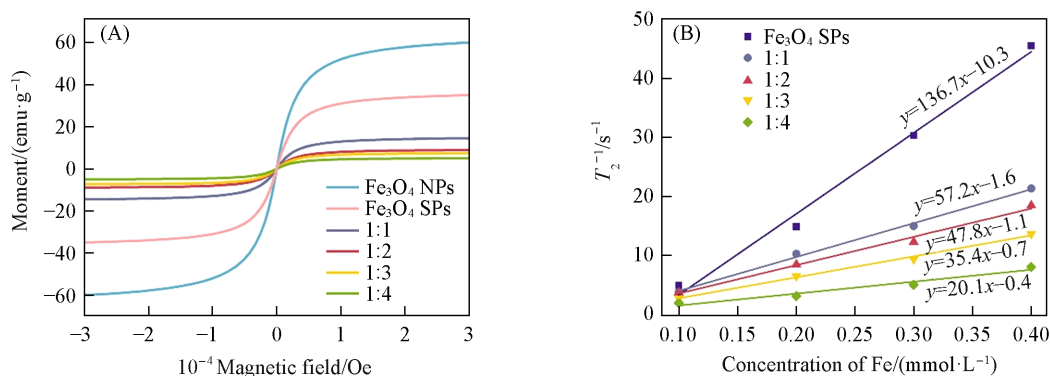


Fig. 3 Magnetic hysteresis curves of Fe_3O_4 NPs, Fe_3O_4 SPs and $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ SPs with different Fe_3O_4 -to- CuInS_2 feed ratios at 300 K(A) and T_2 relaxation rate(r_2) of Fe_3O_4 SPs and the $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ SPs with different Fe_3O_4 -to- CuInS_2 feed ratios(B)
1 emu/g=1 A·m²·kg⁻¹.

由图4(A)可见,二元超粒子的荧光强度随 CuInS_2 含量增加而升高, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ 比为1:3的二元超粒子具有较强的荧光发射峰.此外, Fe_3O_4 纳米粒子的颜色较深, CuInS_2 纳米粒子的颜色较浅,因此可以通过乳浊液颜色变化判断其在超粒子中的比例.图4(B)所示光学照片从左向右乳浊液的颜色逐渐变浅,说明超粒子中 CuInS_2 含量增加.图4(C)所示荧光照片表明,随着 CuInS_2 含量增加,乳浊液的

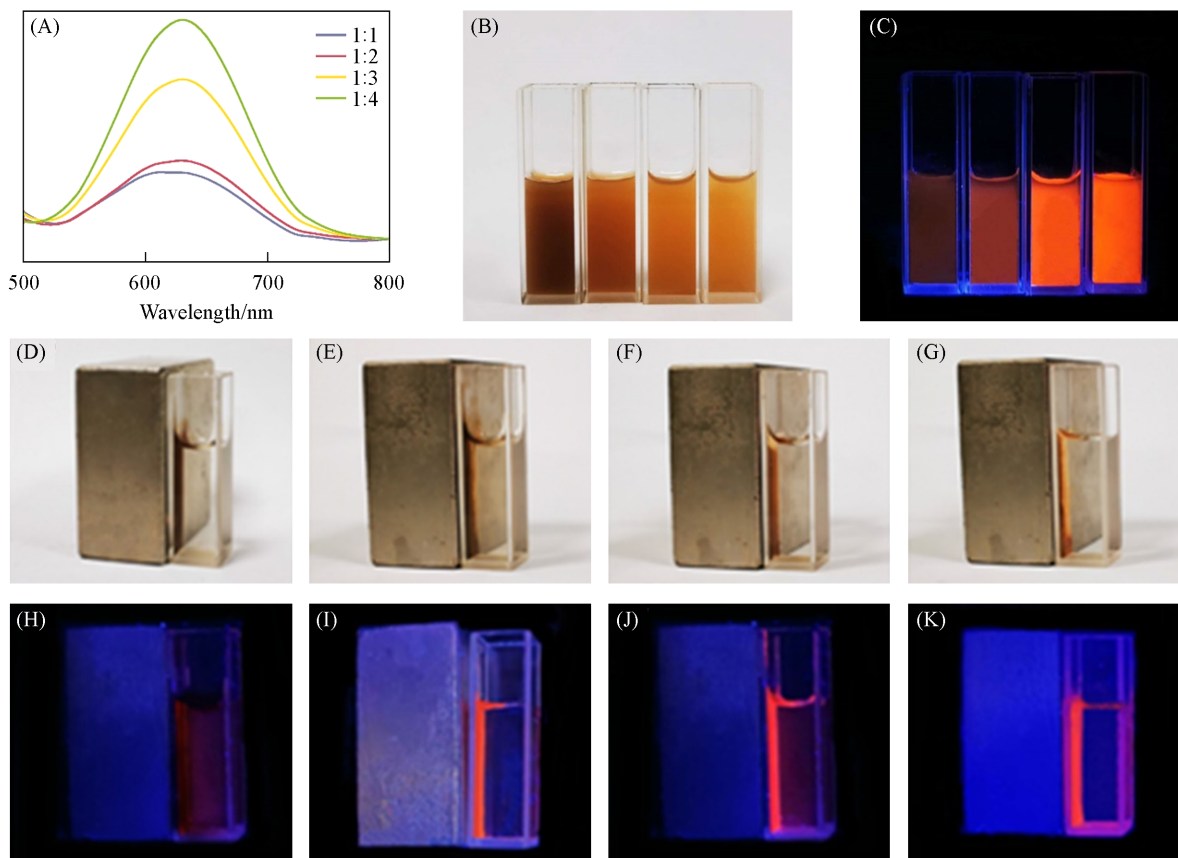


Fig. 4 PL emission spectra of $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ SPs with different Fe_3O_4 -to- CuInS_2 feed ratios($\lambda_{\text{ex}}=450$ nm) (A), optical photograph(B) and luminescent photograph(C) of $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ SPs with different Fe_3O_4 -to- CuInS_2 feed ratios(from left to right: 1:1, 1:2, 1:3 and 1:4), optical photographs(D—G) and luminescent photographs(H—K) of $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ SPs with Fe_3O_4 -to- CuInS_2 feed ratios of 1:1, 1:2, 1:3 and 1:4, respectively, with a magnet

橙色荧光变强,与荧光光谱的变化趋势一致.图4(D)~(G)显示上述超粒子均可在磁场诱导下聚集,图4(H)~(K)表明聚集后的超粒子仍保持强荧光,且移除磁场后超粒子能够重新分散.超粒子的磁性和荧光表征表明, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ 二元超粒子兼具优良的磁性和荧光性能,且可通过优化 Fe_3O_4 与 CuInS_2 的比例进行调控. $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ 比为1:3的二元超粒子具有均衡的磁性和荧光性能,适合用于后续研究.

2.3 稳定性、毒性及细胞成像性能

超粒子在生理条件下具有良好稳定性是用于生物医学领域的前提条件.图5(A)和(B)对比了超粒子在水、生理盐水、PBS缓冲液和有无血清的细胞培养基中的稳定性.可见,放置48 h后在上述溶液中均未发现明显沉淀.图5(C)所示DLS测试结果表明,将超粒子置于有血清的细胞培养基中50 h内的水合粒径变化不大.上述结果表明,mPEG-PLGA包裹的 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ 二元超粒子具有优良的稳定性,具有用于成像和治疗等生物医学领域的潜力.

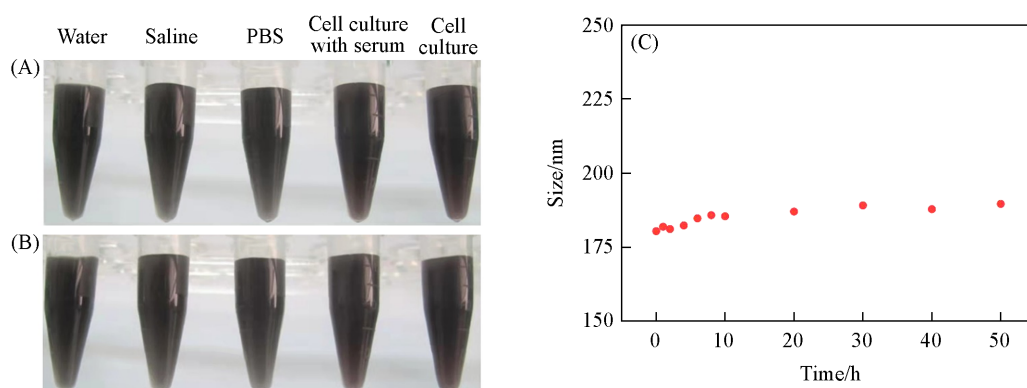


Fig. 5 Photographs of $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ SPs in water, saline, PBS, and cell culture medium with and without 10% serum tested at 0 h(A) and 48 h(B), DLS size variation of $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ SPs measured by incubating in cell culture medium with 10% serum for 50 h(C)

The Fe_3O_4 -to- CuInS_2 feed ratio is 1:3.

如图6所示,采用CCK-8法测试考察了超粒子的细胞毒性.将超粒子分别与4T1癌细胞和L929正常细胞共培养24 h后,加入CCK-8试剂,通过测定光密度值进而计算出细胞的相对存活率.结果表明,4T1细胞和L929细胞的存活率均较高,即使细胞与 $400\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 的高浓度超粒子共培养24 h后的存活率仍在90%以上.超粒子的高生物安全性主要是因为mPEG-PLGA的包裹.mPEG-PLGA是生物医学领域公认的高生物安全性聚合物材料,能够有效防止超粒子中的细胞毒性物质释放^[25].上述结果表明,mPEG-PLGA包裹的 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ 二元超粒子的生物相容性良好.

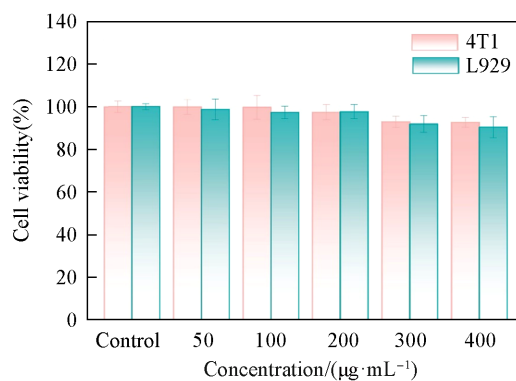


Fig. 6 Toxicity test of 4T1 and L929 cells with $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ SPs in different concentrations

The Fe_3O_4 -to- CuInS_2 feed ratio is 1:3.

研究了二元超粒子的体外荧光成像能力.将超粒子与4T1细胞共培养24 h后,进行了共聚焦测试.明场显微镜图像如图7所示,4T1细胞与超粒子共培养后形态正常,与细胞毒性实验结果一致.543 nm波长激光激发下的荧光图像显示出较强的橙色荧光,与 CuInS_2 的发光性能一致.合并后的图像显示,发光区域主要分布在4T1细胞内部,说明细胞对超粒子的内吞情况良好.上述结果表明, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ 二元超粒子可用于生物荧光成像.

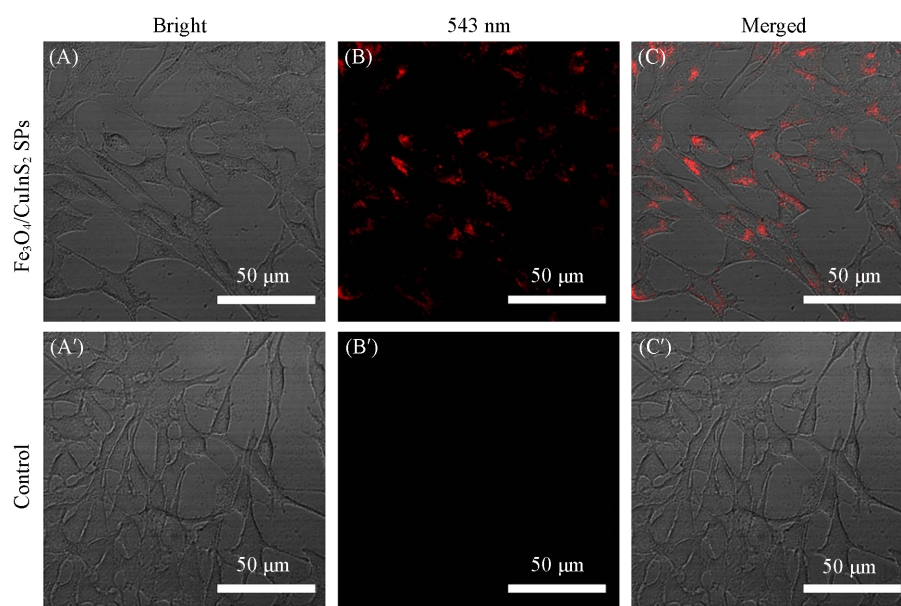


Fig. 7 Optical(A, A'), fluorescent(B, B') and merged(C, C') images of 4T1 cells after incubation with and without $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ SPs for 24 h

The excitation wavelength is 543 nm; the emission collection range is 570–670 nm.

2.4 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ 二元超粒子的光热性能

除成像功能外, 还研究了 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ 二元超粒子的光热转换性能. 实验中比较了不同 Fe_3O_4 含量的超粒子的光热性能. 如图 8(A) 所示, 采用 0.33 W/cm^2 的 808 nm 激光照射 $200 \mu\text{g/mL}$ 的二元超粒子水

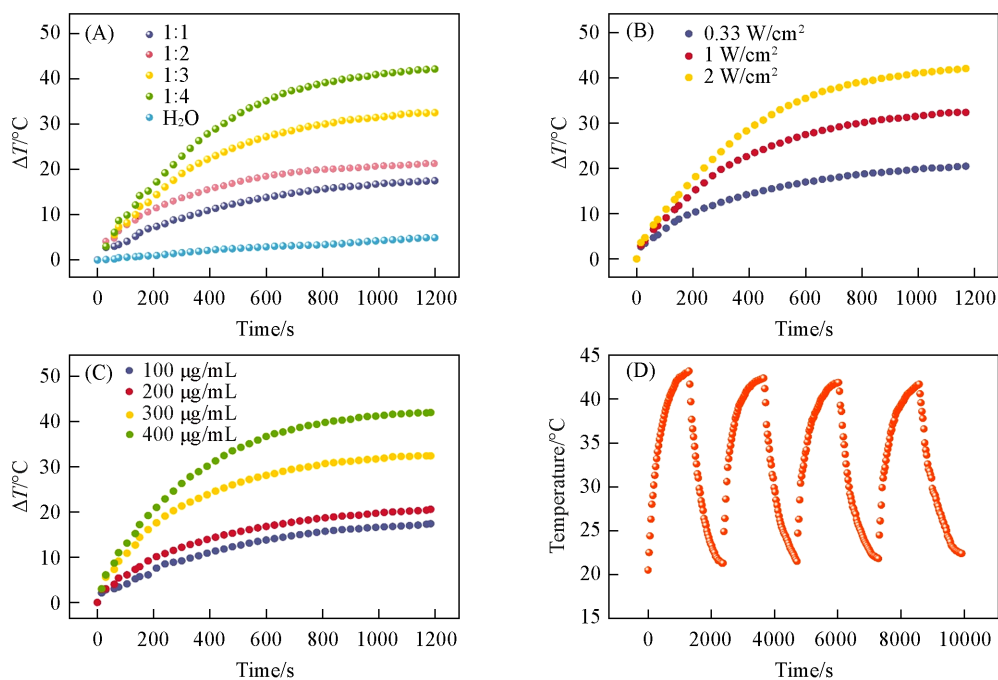


Fig. 8 Temperature increment of $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ SPs with different Fe_3O_4 -to- CuInS_2 feed ratios(A), temperature increment of $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ SPs versus the power of 808 nm laser(B), temperature increment of $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ SPs versus concentrations of SPs(C) and real-time temperature records of $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ SPs solution for 4 heating up and cooling down cycles(D)

(B) The $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ SPs solution with the concentration of $200 \mu\text{g/mL}$ is irradiated by 0.33 W/cm^2 808 nm laser; (C) the concentration of $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ SPs solution is $200 \mu\text{g/mL}$, the Fe_3O_4 -to- CuInS_2 feed ratio of the $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ SPs is 1:3, the power of 808 nm laser is fixed at 0.33 W/cm^2 and the Fe_3O_4 -to- CuInS_2 feed ratio of the $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CuInS}_2$ SPs is 1:3.

溶液,由温度变化曲线可知,Fe₃O₄/CuInS₂比为1:1的超粒子温度升高最明显.这是因为超粒子的光热性能主要由Fe₃O₄纳米粒子贡献,Fe₃O₄纳米粒子的含量越高,光热性能越优.图8(B)和(C)示出了激光功率和超粒子浓度对温度变化的影响.可见,激光功率越大或超粒子浓度越高,温度升高越明显.大激光功率能够提供更多的光能,高的超粒子浓度有利于吸收更多光能,因此可加快体系温度上升.图8(D)为超粒子乳液的4个升降温循环图.可见,4个升降温过程曲线的形状几乎无变化,说明超粒子的光热稳定性良好.根据图8(D)计算得出Fe₃O₄/CuInS₂超粒子的光热转换效率为31.5%,与目前常用的光热材料的光热转换效率相当^[26-31].

2.5 负载PTX的Fe₃O₄/CuInS₂超粒子

为了验证Fe₃O₄/CuInS₂超粒子对药物的负载能力,在超粒子的制备过程中引入了PTX,并采用微乳液模板法制备了mPEG-PLGA包裹的Fe₃O₄/CuInS₂/PTX超粒子.采用紫外-可见吸收光谱法测定了不同PTX浓度溶液在238 nm处的吸光度[图9(A)],绘制出浓度对吸光度标准曲线[图9(B)].可见,PTX浓度和吸光度在2.5~10 μg/mL内保持线性关系,可用于评估PTX的负载和光热释放情况.图9(C)为808 nm波长激光照射下Fe₃O₄/CuInS₂/PTX超粒子释放的PTX的吸收光谱.可见,PTX的吸收强度随照射时间延长而增加.图9(D)示出了有无激光照射下PTX的释放情况.在无激光照射时,释放出的PTX浓度较低;在有激光照射时,PTX释放较快,照射19 min时,释放约67.5%.上述结果证明了Fe₃O₄/CuInS₂超粒子对PTX的成功负载,展现了Fe₃O₄/CuInS₂/PTX超粒子的光热控制释放PTX的能力.

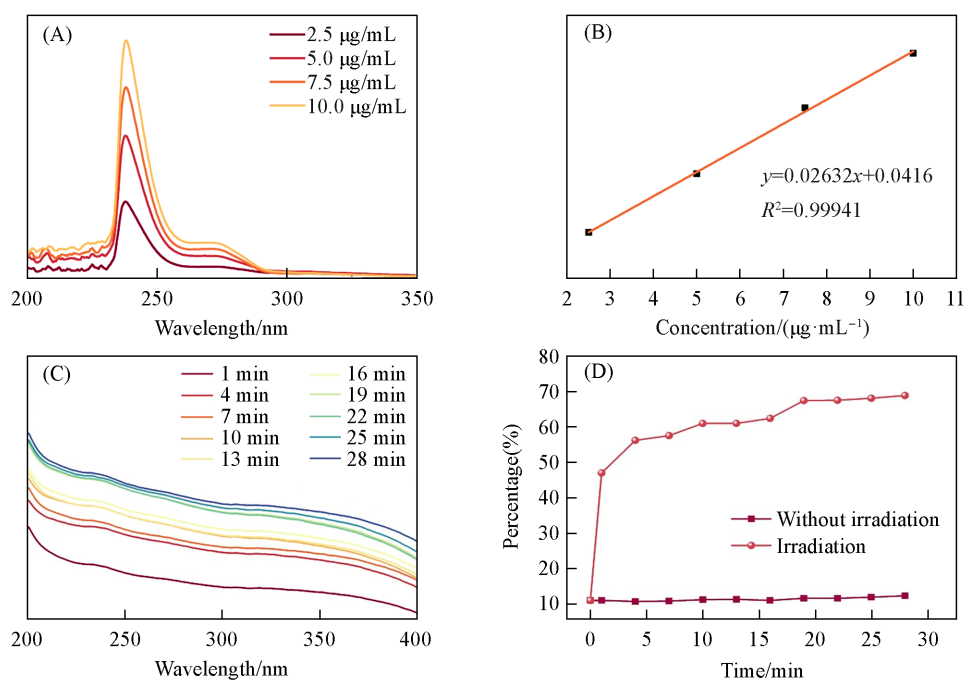


Fig. 9 UV-Vis absorption spectra of PTX with different concentrations(A), the standard absorption curve of PTX according to the absorbance at 238 nm(B), the release of PTX from Fe₃O₄/CuInS₂/PTX SPs under 808 nm laser irradiation monitored by UV-Vis absorption spectra(C) and the released percentage of PTX from Fe₃O₄/CuInS₂/PTX SPs versus the duration of 808 nm laser irradiation(D)

3 结 论

以制备具有磁共振/荧光双模式成像功能的纳米材料为目标,采用微乳液模板法合成了mPEG-PLGA包裹的Fe₃O₄/CuInS₂二元超粒子.其中,Fe₃O₄纳米粒子提供了磁共振T₂成像功能,CuInS₂纳米粒子提供了荧光成像功能.mPEG-PLGA的修饰提高了二元超粒子的生物相容性.此外,Fe₃O₄纳米粒子还赋予二元超粒子优良的光热性能,使二元超粒子具有光热治疗的应用潜力.二元超粒子还可用作载体负载紫杉醇等药物,具有实现肿瘤一体化诊疗的应用潜力.

参 考 文 献

- [1] Xie J., Lee S., Chen X. Y., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2010**, 62(11), 1064—1079
- [2] He X. H., Shen X., Li D. M., Liu Y. Y., Jia K., Liu X. B., *ACS Appl. Bio. Mater.*, **2018**, 1(2), 520—528
- [3] Banerjee A., Bertolesi G. E., Ling C. C., Blasiak B., Purchase A., Calderon O., Tomanek B., Trudel S., *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2019**, 11(14), 13069—13078
- [4] Li H. M., Liu Y., Huang B., Zhang C. J., Wang Z. C., She W. Y., Liu Y., Jiang P., *Anal. Chem.*, **2022**, 94(29), 10470—10478
- [5] Yao Y., Li N., Zhang X., Machuki J. O., Yang D. Z., Yu Y. Y., Li J. J., Tang D. Q., Tian J. W., Gao F. L., *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2019**, 11(15), 13991—14003
- [6] Choi K. Y., Liu G., Lee S., Chen X. Y., *Nanoscale*, **2012**, 4(2), 330—342
- [7] Sumer B., Gao J. M., *Nanomedicine*, **2008**, 3(2), 137—140
- [8] Cai Y., Chen X. Y., Si J. X., Mou X. Z., Dong X. C., *Small*, **2021**, 17(52), 2103072
- [9] Kunjachan S., Ehling J., Storm G., Kiessling F., Lammers T., *Chem. Rev.*, **2015**, 115(19), 10907—10937
- [10] Dasgupta A., Biancacci I., Kiessling F., Lammers T., *Theranostics*, **2020**, 10(3), 956—967
- [11] Jokerst J. V., Gambhir S. S., *Acc. Chem. Res.*, **2011**, 44(10), 1050—1060
- [12] Hartwig V., Giovannetti G., Vanello N., Lombardi M., Landini L., Simi S., *Int. J. Environ. Res. Public Health*, **2009**, 6(6), 1778—1798
- [13] Thangudu S., Huang E. Y., Su C. H., *Biomater. Sci.*, **2022**, 10(18), 5032—5053
- [14] Brito B., Price T. W., Gallo J., Bañobre-López M., Stasiuk G. J., *Theranostics*, **2021**, 11(18), 8706—8737
- [15] Chang T. H., Cheng Z., *Chem. J. Chinese Universities*, **2022**, 43(12), 20220430(常通航, 程震. 高等学校化学学报, **2022**, 43(12), 20220430)
- [16] Wang L. C., Li N., Wang W. L., Mei A. Q., Shao J. J., Wang W. J., Dong X. C., *ACS Nano*, **2024**, 18(6), 4683—4703
- [17] Etrych T., Lucas H., Janoušková O., Chytil P., Mueller T., Mäder K., *J. Control. Release*, **2016**, 226, 168—181
- [18] Zhu S. J., Tian R., Antaris A. L., Chen X. Y., Dai H. J., *Adv. Mater.*, **2019**, 31(24), 1900321
- [19] Seah D., Cheng Z. M., Vendrell M., *ACS Nano*, **2023**, 17(20), 19478—19490
- [20] Han X. J., Xu K., Taratula O., Farsad K., *Nanoscale*, **2019**, 11(3), 799—819
- [21] Liu L. W., Hu R., Law W. C., Roy I., Zhu J., Ye L., Hu S. Y., Zhang X. H., Yong K. T., *Analyst*, **2013**, 138(20), 6144—6153
- [22] Meng X. D., Pang X. J., Zhang K., Gong C. C., Yang J. Y., Dong H. F., Zhang X. J., *Small*, **2022**, 18(31), 2202035
- [23] Zhang X., Han J. S., Yao T. J., Wu J., Zhang H., Zhang H., Zhang X. D., Yang B., *CrystEngComm*, **2011**, 13(19), 5674—5676
- [24] Wang Z., Zhang X. Y., Xin W., Yao D., Liu Y., Zhang L. N., Liu W. Y., Zhang W., Zheng W. T., Yang B., Zhang H., *Chem. Mater.*, **2018**, 30(24), 8939—8947
- [25] Mo J. T., Da X. B., Li Q. X., Huang J. J., Lu L., Lu H. W., *J. Oncol.*, **2022**, 2022(1), 4234116
- [26] Hu X. M., Tang Y. F., Hu Y. X., Lu F., Lu X. M., Wang Y. Q., Li J., Li Y. Y., Ji Y., Wang W. J., Ye D. J., Fan Q. L., Huang W., *Theranostics*, **2019**, 9(14), 4168—4181
- [27] Dong Y. S., Dong S. M., Wang Z., Feng L. L., Sun Q. Q., Chen G. Y., He F., Liu S. K., Li W. T., Yang P. P., *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2020**, 12(47), 52479—52491
- [28] Wei W. F., Zhang X. Y., Zhang S., Wei G., Su Z. Q., *Mater. Sci. Eng. C*, **2019**, 104, 109891
- [29] Wang Y. K., Li W. J., Lin B., Yuan Y., Ning P. B., Tao X. F., Lv R. C., *Biomater. Sci.*, **2023**, 11(15), 5177—5185
- [30] Duan S. F., Hu Y. L., Zhao Y., Tang K. Y., Zhang Z. J., Liu Z. L., Wang Y., Guo H. Y., Miao Y. C., Du H. D., Yang D. L., Li S. K., Zhang J. J., *RSC Adv.*, **2023**, 13(21), 14443—14460
- [31] Cai W., Fan G. H., Zhou H., Chen L., Ge J. X., Huang B. X., Zhou D. D., Zeng J. F., Miao Q. Q., Hu C. H., *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2020**, 12(44), 49407—49415

(Ed.: X, N, K)