

磁性氧化铁高效磁共振造影剂的制备及应用

王 军¹, 张宝林¹, 杨 高¹, 王 磊², 谢松伯¹, 李 璇¹, 郅发宝²

(1. 桂林理工大学 材料科学与工程学院, 广西有色金属及特色材料加工重点实验室, 省部共建国家重点实验室培育基地, 桂林 541004; 2. 四川大学 华西医院 放射科, 成都 610041)

摘 要: 采用高温热分解法, 以乙酰丙酮铁为铁源, 生物相容性良好的聚乙二醇(PEG1000)作为溶剂、还原剂及修饰剂制备 PEG 修饰的氧化铁纳米粒子(PEG-SPIONs), 并研究其在小鼠体内的造影效果。X 射线衍射(XRD)分析表明样品中含有 Fe_3O_4 晶相。透射电镜(TEM)结果显示, 合成的 PEG-SPIONs 形貌均一, 主要为等轴晶形, 纳米粒度及电位分析表明其表面呈负电性, 分散在水中的动力学粒径为 20 nm。磁性能结果表明合成的 PEG-SPIONs 室温下具有超顺磁性, 并且具有较高的 r_2/r_1 值。细胞活性研究表明 PEG-SPIONs 具有较低的生物毒性, 体内的磁共振成像结果显示 PEG-SPIONs 优异的对比增强效果, 说明 PEG-SPIONs 可以作为高效的 T_2 磁共振成像造影剂。

关 键 词: 氧化铁; 纳米粒子; 超顺磁性; 磁共振成像; 造影剂

中图分类号: O614 文献标识码: A

Synthesis and Application of Magnetic Iron Oxide Nanoparticles as High Efficiency Magnetic Resonance Imaging Contrast Agent

WANG Jun¹, ZHANG Bao-Lin¹, YANG Gao¹, WANG Lei², XIE Song-Bo¹, LI Xuan¹, GAO Fa-Bao²

(1. State Key Laboratory Breeding Base of Nonferrous Metals and Specific Materials Processing, School of Materials Science and Engineering, Guilin University of Technology, Guilin 541004, China; 2. Department of Radiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Abstract: Iron oxide nanoparticles were synthesized by thermal decomposition of iron (III) acetylacetonate ($\text{Fe}(\text{acac})_3$) in poly(ethylene glycol) (PEG), which was used as the solvent, reducing agent and modifying agent. X-ray powder diffraction (XRD) analysis indicates that the nanoparticles have magnetite crystal structure. The results of transmission electron microscope (TEM) show that the shapes of iron oxide nanoparticles coated with PEG are equiaxial with uniform morphology. Particles and Zeta potential analyses show that the surface of iron oxide nanoparticles is negatively charged, and their hydrodynamics size dispersed in deionized water is 20 nm. Iron oxide nanoparticles show superparamagnetic behavior at room temperature and high r_2/r_1 ratio. MTT studies show that PEG-SPIONs have low cytotoxicity. *In vivo* magnetic resonance imaging reveals their excellent contrast effects of the PEG-SPIONs. This work demonstrates that iron oxide nanoparticles coated with PEG can be excellent T_2 MRI contrast agents.

Key words: iron oxide; nanoparticles; superparamagnetic; magnetic resonance imaging (MRI); contrast agents

用于生物医学领域的磁性氧化铁纳米粒子一般是由 Fe_3O_4 或者 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 为核心以及包裹在其表层的修饰剂组成^[1], 表面修饰剂让其具有很好的生物相容性, 可以用作药物载体^[2-3]、磁共振成像造影剂^[4-5]

收稿日期: 2014-04-08; 收到修改稿日期: 2014-06-20

基金项目: 国家自然科学基金(51162003) National Natural Science Foundation of China (51162003)

作者简介: 王 军(1989-), 男, 硕士研究生. E-mail: wjs19892008@126.com

通讯作者: 张宝林, 教授. E-mail: zhangbaolin@glut.edu.cn; 郅发宝, 教授. E-mail: gaofabao@yahoo.com

以及肿瘤磁致热疗等。

氧化铁纳米粒子制备有较多报道, Sun 等^[6]以乙酰丙酮铁($\text{Fe}(\text{acac})_3$)为铁源, 苯醚或苄醚为溶剂, 油酸、油胺为稳定剂, 1, 2-十六二元醇为还原剂合成了粒径为 4~8 nm 的球形 Fe_3O_4 粒子。但是所得到纳米粒子具有很强的疏水性, 限制了其应用。而 Kim 等以油酸铁复合物为铁源, 二苯醚为溶剂, 油酸、油醇为稳定剂, 高温下反应得到纳米粒子后, 经过进一步配体交换虽然使氧化铁纳米粒子能够分散在去离子水中^[7], 但这使实验过程变得复杂, 并且成本昂贵。目前, 国内的医用氧化铁造影剂主要依赖于进口, 因此采用生物相容性和水溶性良好的高分子有机溶剂制备氧化铁造影剂的工作至关重要。

PEG 具有生物相容性好、无毒、免疫原性低等特点, 可通过肾排出体外, 在体内不会有积累, 常用来修饰蛋白质、多肽、酶等生化药物和生物医用材料^[8-9]。PEG 修饰层能够减少吞噬细胞的吞噬, 增加纳米粒子血液循环时间^[10]。本工作采用高温热分解法^[11]制备出 PEG 修饰的形貌均一、具有超顺磁性且表面呈现负电的氧化铁纳米粒子, 体内成像研究表明其可以作为一种优异的 T_2 磁共振成像造影剂。

1 实验方法

1.1 实验原料

乙酰丙酮铁(梯希爱上海化成工业发展有限公司); 聚乙二醇(汕头市西陇化工厂有限公司); 去离子水; 甲苯、丙酮(分析纯试剂, 国药集团化学试剂有限公司); 高糖型 DMEM 液体培养基(Gibco 公司); 胎牛血清(FBS, Hyclone 公司)。

1.2 氧化铁纳米粒子的制备

称量 15 g PEG1000, 倒入三颈烧瓶中, 在不断搅拌下升温至 80℃, 称量 0.7 g $\text{Fe}(\text{acac})_3$, 加入到烧瓶中, 在此过保温 10 min, 并通入氩气、冷凝水保护。以 7.2 °C/min 的升温速率升温至 260℃, 反应 1 h 后停止加热, 移去热源冷却至 60℃。

将冷却后的产物移入烧杯中, 并加入 60 mL 的甲苯进行超声分散, 产物分散开以后, 用磁铁在烧杯底部进行吸附, 当黑色磁性物质基本被吸附至烧杯底部后, 弃去上清液, 重复该清洗过程 2 遍。之后黑色沉淀物再用丙酮清洗 2 遍, 一部分分散在去离子水中, 另一部分真空干燥, 得到黑色粉末样品。

1.3 表征与测试

采用荷兰 Panalytical 公司 X'pert Pro 型 X 射线粉末衍射仪分析样品的物相组成, $\text{Cu K}\alpha$ 靶, $\lambda =$

0.15405 nm, 工作电压为 40 kV, 工作电流为 40 mA, 扫描速度 2°/min, 扫描范围 2θ : 20°~80°。用日本电子 JEOL-2010 型透射电镜观察样品的形貌、粒径以及分散状态, 将分散在去离子水中的样品滴加在有碳膜的铜网上, 晾干以后放入电镜载样台观察。采用英国 Malvern 公司 ZEN3690 型纳米粒度与 Zeta 电位分析仪测定样品的水合动力学粒径与 Zeta 电位值。采用美国 Thermo Electron 公司的 NEXUS470 型傅里叶红外光谱分析样品的表面组成, 测试波数范围是 500~4000 cm^{-1} 。样品的磁性能采用美国 Quantum Design 公司 MPMSXL-7 型超导量子干涉仪测定, 测试温度为 300 K, 磁场范围在 -60 kA/m 与 60 kA/m 之间。采用美国伯乐公司 MLDEL680 型酶标仪测试细胞 570 nm 处的 OD 值。

采用美国 Perkin Elmer 公司 Optima 7300DV 型等离子体原子发射光谱仪测定 Fe 元素的含量。并将样品配制成不同浓度, 采用德国 Bruker 公司 Biospec 70/30 型 7 T 小动物磁共振成像仪观察测试样品的 T_2 弛豫效率, 采用的序列为自旋回波序列, 具体参数为: 重复时间(TR) = 10000 ms, 回波时间(TE) = 13、26、52、104、208、416 ms。并进一步研究样品在昆明(KM)小鼠体内的造影效果, 具体测试参数如下: 视野(FOV, field of view) = $1.8 \times 1.8 \text{ cm}^2$, 矩阵(matrix size) = 256×256 , 层厚(slice thickness) = 1 mm; 回波时间(echo time) = 4、11、18、25、32、39、46、53、60、67、74、81 ms, 重复时间(TR , repetition time) = 1500 ms。

2 结果与讨论

2.1 样品的 XRD 分析

图 1 是采用高温热分解法在 260℃ 反应 1 h 制备样品的 XRD 图谱, 从图中可以看出, 样品谱线在 $2\theta=30.09^\circ$ 、 35.44° 、 43.07° 、 53.43° 、 56.96° 、 62.55° 、 74.00° 处出现衍射峰, 分别与 (220)、(311)、(400)、(422)、(511)、(440)、(533) 晶面对应, 该结果与 Fe_3O_4 PDF 标准卡片(JCPDS 01-085-1436)一致, 表明样品中含有 Fe_3O_4 晶相。但是, Fe_3O_4 的尖晶石结构与 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 的结构十分相似, 也造成 Fe_3O_4 与 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 的 XRD 谱线基本相同, 有研究表明纳米结构下的磁性氧化铁粒子通常都是 Fe_3O_4 与 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 的混合相^[12-13]。

根据谢乐(Debye-Scherrer)公式可以估算样品的粒径大小, 由谢乐公式 $D = K\lambda/(\beta\cos\theta)$, 式中, D 代表的是晶粒尺寸; K 代表的是晶粒的形状因子, 取

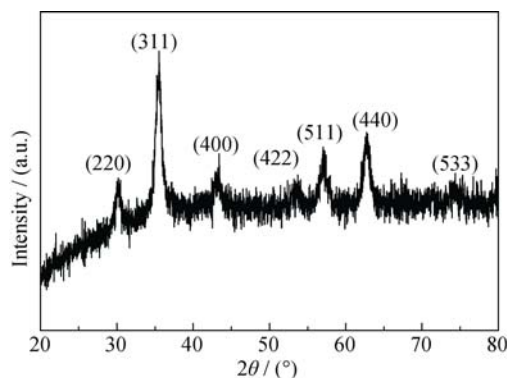


图 1 采用高温热分解法在 260°C 反应 1 h 制备样品的 XRD 图谱

Fig. 1 XRD pattern of iron oxide nanoparticles prepared at 260°C coated with PEG

0.90; λ 代表的是入射线波长, 其值是 0.15405 nm; β , θ 分别代表的是(311)晶面衍射峰的半高宽和布拉格角。利用谢乐公式计算得到样品的平均晶体粒径为 8.9 nm。

2.2 TEM 分析

图 2 为样品的 TEM 照片。样品中的氧化铁纳米粒子主要为等轴晶形, 并且具有良好的分散性, 基本没有出现团聚的现象。量取图中 100 个粒子, 计算其平均粒径为 (9.0 ± 1.5) nm, 这与谢乐公式计算所得到的平均粒径基本一致, 说明纳米粒子由单晶组成。

2.3 红外光谱分析

采用傅里叶红外光谱对氧化铁纳米粒子的表面状

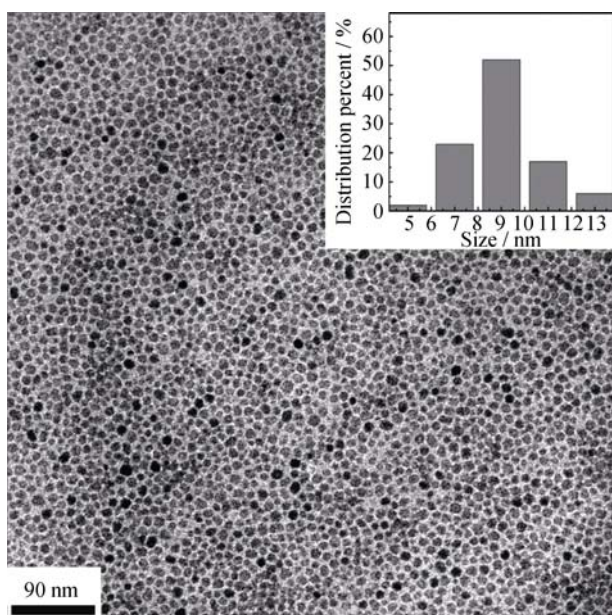


图 2 260°C 制备的 PEG-SPIONs 的 TEM 照片及粒径分布图
Fig. 2 TEM image and size distribution of PEG-SPIONs prepared at 260°C

态进行了研究, 结果如图 3 中所示。从图 3 可以看出, 在 3433、2922、2861、1633、1381、1093 和 580 cm^{-1} 处都出现了强吸收峰。1633 cm^{-1} 处的吸收峰来自于 $-\text{COO}-$ 基团的对称伸缩峰^[14]; 1381 cm^{-1} 处是 $-\text{COO}-$ 不对称的伸缩峰^[14-15], $-\text{COO}-$ 基团的出现是由于高温反应下 PEG 的部分羟基被氧化, 并与纳米粒子结合^[16]。580 cm^{-1} 处是氧化铁的 $\text{Fe}-\text{O}$ 的吸收峰^[17-18]。3433 cm^{-1} 处是 PEG 的 $-\text{OH}$ 特征吸收峰; 2922、2861 cm^{-1} 处是 PEG 的 $\text{C}-\text{H}$ 的特征峰; 1093 cm^{-1} 处是 PEG 的 $-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$ 的吸收峰^[19-20]。根据以上分析, 氧化铁纳米粒子的表面成功修饰了 PEG。

2.4 水合动力学粒径与 Zeta 电位分析

图 4 为 260°C 下反应制得的氧化铁纳米粒子分散于去离子水中的水合动力学粒径以及 Zeta 电位值, 其值分别为 20 nm 和 -5 mV。通常测定的水合动力学是由氧化铁粒子的粒径、有机包裹层厚度、水化层厚度三部分组成的, 透射电镜只是磁核的粒径, 因此水合动力学粒径大于透射电镜观察得到的粒径值^[21-22]。实验过程中采用 15 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 升温速率反应得到的纳米粒子很容易聚沉^[23] 而以 7.2 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 升温速率反应得到的纳米粒子能够在去离子水中稳定存在 30 d, 说明升温速率影响粒子的形成过程, 从而影响粒子在去离子水中的稳定性。理论上, 纳米粒子之间引力来自于范德华力、偶极以及磁偶极力, 而斥力来自于静电斥力和空间位阻的排斥力^[21]。PEG-SPIONs 所带电量比较小, 但是粒子能够稳定地分散在去离子水中, 说明粒子是凭借 PEG 表面修饰层的空间位阻效应阻止了粒子之间的团聚^[21,23]。

2.5 磁性能测试

图 5 为 PEG-SPIONs 在 300 K 下的磁滞回线, 由图中可以看出, 样品的剩磁和矫顽力都为 0, 表明实验制备的 PEG-SPIONs 具备超顺磁性^[24-25], 其饱

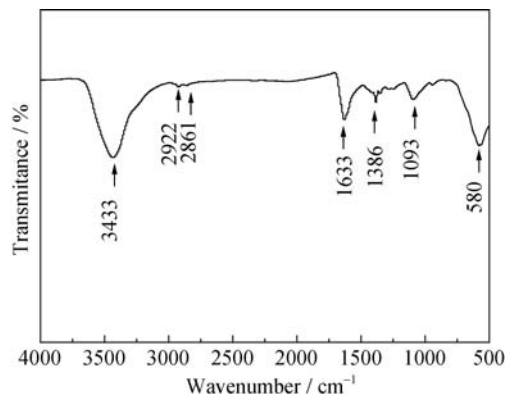


图 3 260°C 制备的 PEG-SPIONs 的红外光谱图
Fig. 3 FTIR spectrum of PEG-SPIONs prepared at 260°C

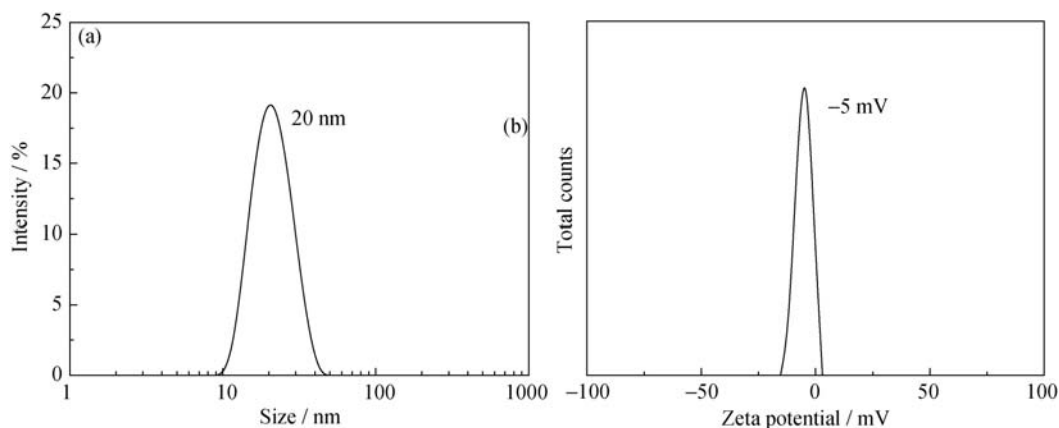


图 4 在 260℃ 制备的氧化铁纳米粒子在去离子水中的水合动力学粒径(a)与 Zeta 电位(b)

Fig. 4 Hydrodynamic size(a) and Zeta potential(b) of the iron oxide nanoparticles coated with PEG prepared at 260℃ in deionized water

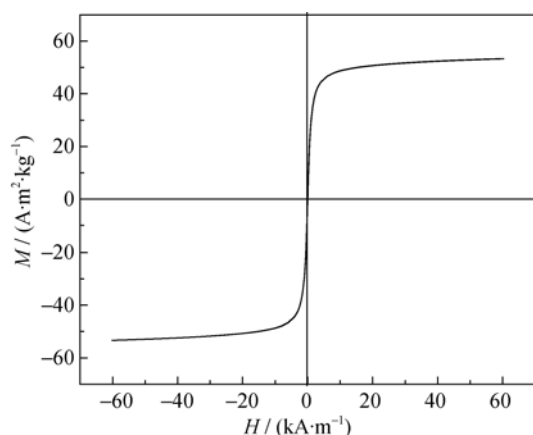


图 5 PEG-SPIONs 在 300 K 下的磁滞回线

Fig. 5 M - H curve of PEG-SPIONs at 300 K

和磁化强度为 $53 \text{ A} \cdot \text{m}^2/\text{kg}$ 。

2.6 细胞毒性评价

氧化铁纳米粒子良好生物相容性及低毒性对其在生物应用方面非常重要, 将 MCF-7(人乳腺癌细胞)分别在含有 0、3.13、6.25、12.50、25.00、50.00 和 100.00 $\mu\text{g Fe/mL}$ 高糖 DMEM 培养基中(体积分数为 10% 胎牛血清, 10% 青链霉素)培养 24 h, 用 MTT 法测试细胞存活率, 分析细胞毒性。图 6 示出了不同 Fe 浓度的 PEG-SPIONs 与细胞孵化 24 h 后的细胞存活率, 由图可以看出, 不同 Fe 浓度下细胞的存活率基本都在 90% 以上, 说明 PEG-SPIONs 具有比较低的毒性, PEG-SPIONs 的低毒性可归因于表面修饰具有良好生物相容性的 PEG^[10]。

2.7 弛豫性能测试

采用等离子体原子发射光谱仪测试样品中的铁含量, 配制 0.06、0.11、0.22、0.45、0.90 mmol/L 的测试样品, 并测试其弛豫性能。由图 7 可见, T_2 加权成像随浓度增加变暗, 显示出较好的对比效

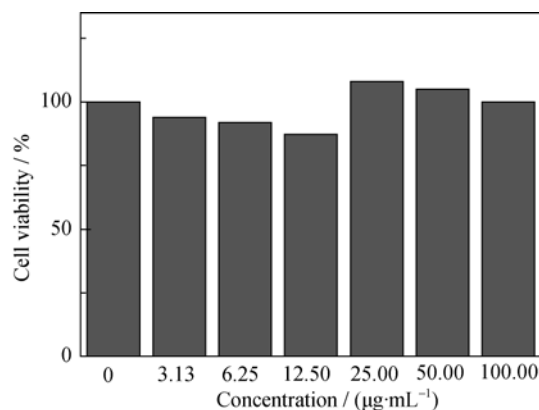


图 6 MCF-7 与不同浓度的 PEG-SPIONs 共同孵化 24 h 后的细胞存活率

Fig. 6 Cell viabilities of MCF-7 cells after incubation with different concentrations of PEG-SPIONs for 24 h

果。将铁元素浓度与 T_2 值拟合得到 PEG-SPIONs 的 r_2 值为 $171.22 \text{ mmol}/(\text{L} \cdot \text{s})$, 并测得样品的 r_1 值为 $1.90 \text{ mmol}/(\text{L} \cdot \text{s})$, r_2/r_1 为 90.11。 r_2/r_1 值是评估粒子作为 T_1 对比剂还是 T_2 对比剂的重要参数^[7,26], 一般 r_2/r_1 越高, 其 T_2 造影效果越好。本实验合成的 PEG-SPIONs 显示出较好的 T_2 加权成像效果, 可以作为一种有效的 T_2 磁共振成像造影剂。

2.8 体内成像研究

为了检验 PEG-SPIONs 作为造影剂的效果, 尾静脉注射 PEG-SPIONs (10 mg Fe/kg 小鼠体重), 通过 7 T 小动物磁共振扫描仪对注射前后的小鼠扫描。

图 8(a) 为未注射造影剂小鼠脑部 T_2^* 磁共振扫描图, 图 8(b、c、d、e、f) 和 (g) 分别是注射 PEG-SPIONs 5、10、30 min、1 h、4 h 和 24 h 后的 T_2^* 磁共振扫描图。由图 8 可以看出, 注射 5 min、10 min 以及 30 min 后, 图像明显变暗, 表明合成的 PEG-SPIONs 缩短了水质子的 T_2 弛豫时间, 提高组

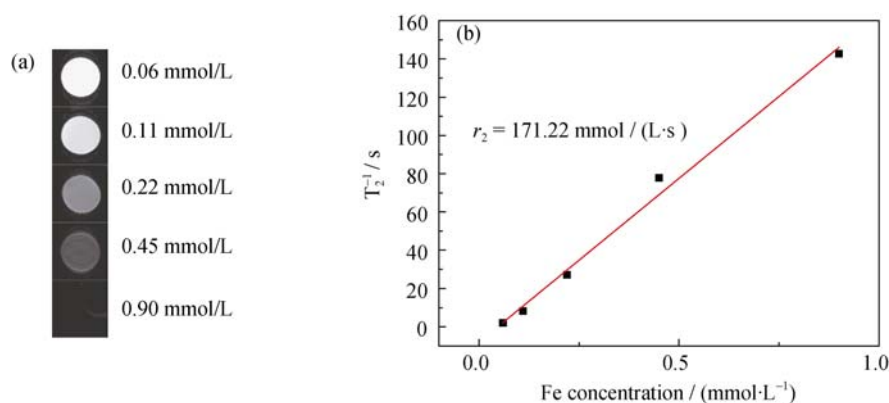


图 7 PEG-SPIONs 在不同铁浓度下的加权成像(a)以及 T_2 弛豫效率(b)

Fig. 7 T_2 weight MR images (a) and the T_2 relaxation rate (b) of PEG-SPIONs with different Fe concentrations

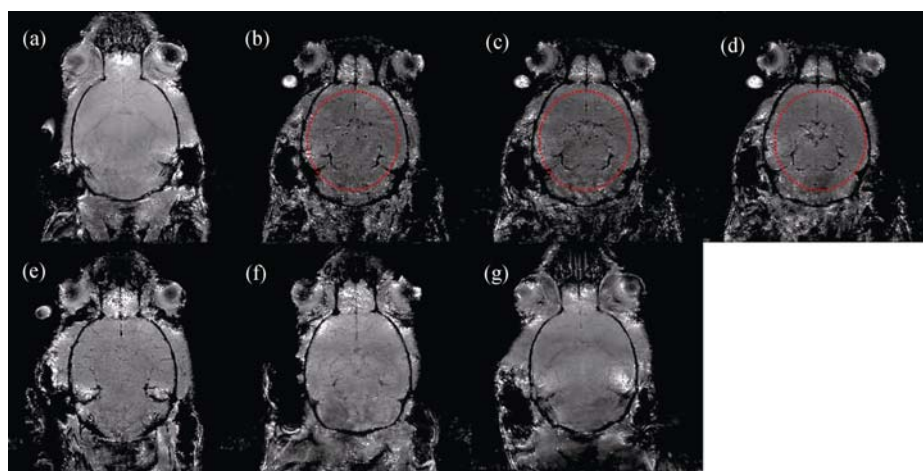


图 8 尾静脉注射 PEG-SPIONs 前后小鼠脑部的 T_2^* 图像

Fig. 8 T_2^* MR images of the mouse brain before and after intravenous injection of PEG-SPIONs

(a) before injection, (b) 5 min, (c) 10 min, (d) 30 min, (e) 1 h, (f) 4 h and (g) 24 h after injection

织成像对比度^[27]。注射 24 h 后, 测得小鼠不同部位的 T_2^* 值相对注射前仍有降低, 如图 9 中所示, 说明

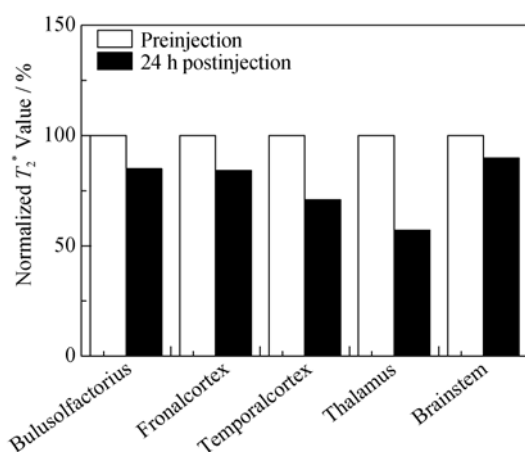


图 9 尾静脉注射 PEG-SPIONs 前及注射 24 h 后的小鼠不同脑区的 T_2^* 值变化

Fig. 9 Relative T_2^* value of different brain regions extracted from T_2^* MR images of mouse brains before injection and 24 h after injection PEG-SPIONs

注射 24 h 后在血液中仍有 PEG-SPIONs 发挥造影作用。PEG 修饰层能够减少吞噬细胞的吞噬, 增加纳米粒子血液循环时间, PEG-SPIONs 具有很长的血液半衰期^[28], 可以较长时间存在于血液中。表面呈负电的 PEG-SPIONs 在注射至小鼠体内以后表现出很好的对比增强效果, 说明它可以作为高效的 T_2 磁共振成像造影剂。

3 结论

采用高温热分解法, 以亲水性有机醇 PEG 为溶剂、还原剂及修饰剂制备出了形貌均一的氧化铁纳米粒子。PEG 成功地修饰在氧化铁纳米粒子的表面, 使其能够稳定分散于去离子水中。磁性能分析结果表明样品具有超顺磁性, PEG-SPIONs 具有良好的水分散性以及生物相容性, 较高的 r_2/r_1 值, 在生物医学应用的磁共振成像方面具有良好的应用前景。

参考文献:

- [1] LAMKOWSKY M C, GEPPERT M, SCHMIDT M M, *et al.* Magnetic field-induced acceleration of the accumulation of magnetic iron oxide nanoparticles by cultured brain astrocytes. *J. Bio-med. Mater. Res.*, 2012, **100**(2): 323–334.
- [2] YANG X Q, HONG H, GRAILER J J, *et al.* cRGD-functionalized, DOX-conjugated, and 64 Cu-labeled superparamagnetic iron oxide nanoparticles for targeted anticancer drug delivery and PET/MR imaging. *Biomaterials*, 2011, **32**(17): 4151–4160.
- [3] XU H, CHENG L, WANG C, *et al.* Polymer encapsulated upconversion nanoparticle/iron oxide nanocomposites for multimodal imaging and magnetic targeted drug delivery. *Biomaterials*, 2011, **32**(35): 9364–9373.
- [4] LEE N, HYEON T. Designed synthesis of uniformly sized iron oxide nanoparticles for efficient magnetic resonance imaging contrast agents. *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**(7): 2575–2589.
- [5] CASULA M F, FLORIS P, INNOCENTI C, *et al.* Magnetic resonance imaging contrast agents based on iron oxide superparamagnetic ferrofluids. *Chem. Mater.*, 2010, **22**(5): 1739–1748.
- [6] SUN S, ZENG H, ROBINSON D B, *et al.* Monodisperse MFe_2O_4 ($\text{M} = \text{Fe}, \text{Co}, \text{Mn}$) nanoparticles. *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**(1): 273–279.
- [7] KIM B H, LEE N, KIM H, *et al.* Large-scale synthesis of uniform and extremely small-sized iron oxide nanoparticles for high-resolution T_1 magnetic resonance imaging contrast agents. *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**(32): 12624–12631.
- [8] NA H B, LEE I S, SEO H, *et al.* Versatile PEG-derivatized phosphine oxide ligands for water-dispersible metal oxide nanocrystals. *Chem. Commun.*, 2007, **48**: 5167–5169.
- [9] XU F, ZHANG X, XIE Y, *et al.* Morphology control of $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ nanocrystals via PEG polymer and accounts of its Mössbauer study. *J. Colloid. Interface. Sci.*, 2003, **260**(1): 160–165.
- [10] MUTHIAH M, PARK I K, CHO C S, Surface modification of iron oxide nanoparticles by biocompatible polymers for tissue imaging and targeting. *Biotechnol. Adv.*, 2013, **31**(8): 1224–1236.
- [11] TU Z J, ZHANG B L, YANG G, *et al.* Synthesis of poly (ethylene glycol) and poly (vinyl pyrrolidone) co-coated superparamagnetic iron oxide nanoparticle as a pH-sensitive release drug carrier. *Colloid. Surface. A*, 2013, **436**: 854–861.
- [12] MINATI L, MICHELI V, ROSSI B, *et al.* Application of factor analysis to XPS valence band of superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Appl. Surf. Sci.*, 2011, **257**(24): 10863–10868.
- [13] PARK J, AN K, HWANG Y, *et al.* Ultra-large-scale syntheses of monodisperse nanocrystals. *Nat. Mater.*, 2004, **3**(12): 891–895.
- [14] GONCALVES R H, CARDOSO C A, LEITE E R. Synthesis of colloidal magnetite nanocrystals using high molecular weight solvent. *J. Mater. Chem.*, 2010, **20**(6): 1167–1172.
- [15] LIU Q X, XU Z H. Self-assembled monolayer coatings on nanosized magnetic particles using 16-mercaptohexadecanoic acid. *Langmuir*, 1995, **11**(12): 4617–4622.
- [16] XU Y, QIN Y, Palchoudhury S, *et al.* Water-soluble iron oxide nanoparticles with high stability and selective surface functionality. *Langmuir*, 2011, **27**(14): 8990–8997.
- [17] XUE HONG-TAO, SHEN SHUI-FA, PAN HAI-BO, *et al.* Preparation and characterization of mesoporous iron oxide. *J. Inorg. Mater.*, 2009, **24**(3): 576–580.
- [18] MAITY D, KALE S N, KAUL-GHANEKAR R, *et al.* Studies of magnetite nanoparticles synthesized by thermal decomposition of iron (III) acetylacetonate in tri (ethylene glycol). *J. Magn. Magn. Mater.*, 2009, **321**(19): 3093–3098.
- [19] MONDINI S, CENEDESE S, MARINONI G, *et al.* One-step synthesis and functionalization of hydroxyl-decorated magnetite nanoparticles. *J. Colloid. Interface. Sci.*, 2008, **322**(1): 173–179.
- [20] GUN S, EDIRISINGHE M, STRIDE E, *et al.* Encapsulation of superparamagnetic iron oxide nanoparticles in poly- (lactide-co-glycolic acid) microspheres for biomedical applications. *Mater. Sci. Eng. C*, 2013, **33**(6): 3129–3137.
- [21] QIAO R R, YANG C H, GAO M Y. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles: from preparations to *in vivo* MRI applications. *J. Mater. Chem.*, 2009, **19**(35): 6274–6293.
- [22] ZENG Q, BAKER I, HOOPES J. The heating effects of dextran coated iron oxides. *Mater. Res. Soc. Symp. Proc.*, 2007, **962**(20): 10–16.
- [23] ZHANG B L, TU Z J, ZHAO F Y, *et al.* Superparamagnetic iron oxide nanoparticles prepared by using an improved polyol method. *Appl. Surf. Sci.*, 2013, **266**: 375–379.
- [24] JUN Y, SEO J, CHEON J. Nanoscaling laws of magnetic nanoparticles and their applicabilities in biomedical sciences. *Acc. Chem. Res.*, 2008, **41**(2): 179–189.
- [25] ZHAO F Y, ZHANG B L, FENG L Y. Preparation and magnetic properties of magnetite nanoparticles. *Mater. Lett.*, 2012, **68**: 112–114.
- [26] Hu F Q, MACRENARIS K W, WATERS E A, *et al.* water-soluble magnetite nanoparticles with high relaxivity for magnetic resonance imaging. *J. Phys. Chem. C*, 2009, **113**(49): 20850–20855.
- [27] TROMSDORF U I, BRUNS O T, SALMEN S C, *et al.* A highly effective, nontoxic T_1 MR contrast agent based on ultrasmall PEGylated iron oxide nanoparticles. *Nano Lett.*, 2009, **9**(12): 4434–4440.
- [28] LEE N, HYEON T. Designed synthesis of uniformly sized iron oxide nanoparticles for efficient magnetic resonance imaging contrast agents. *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**(7): 2575–2589.