

磁性奈米微粒於生醫產業之應用

Magnetic Nanoparticles for Biomedicine Applications

楊婷雅¹、黃秀華¹、謝文元²

工研院材化所(MCL/ITRI) ¹副研究員、²研究員

近年來，奈米科技與分子生物的結合成為一個新研究領域—「奈米生物科技」。而磁性奈米微粒的發展，在顆粒粒徑大小的控制、顆粒外圍分子的包覆使其安定，與應用其成為核磁共振顯影劑以提升影像之顯影對比方面，也有顯著的進步。此舉為磁性奈米微粒在生物與醫藥方面增加許多應用，如醫學顯影、藥物傳遞，細胞與蛋白質純化等領域。

The combination of nanotechnology and molecular biology has been developed into an emerging research area; nanobiotechnology. Magnetic nanoparticles have shown prominent progress in particle size control, particle coatings for stability, and enhancement of contrast in magnetic resonance imaging (MRI). As a result, these nanoparticles can have many applications in biology and medicine, including medical imaging, drug delivery and cell purification.

關鍵字/Key Words

氧化鐵奈米微粒(iron oxide nanoparticle)、核磁共振影像(magnetic resonance imaging : MRI)、藥物傳輸(drug delivery)、細胞分離純化(cell isolation and purification)

一、前言

核磁共振攝影(magnetic resonance imaging ; MRI)為目前醫學影像檢測方法之一，對身體軟組織具有優異的影像解析度、無輻射性與非侵入性等特性，可早期偵測癌症並

治療⁽¹⁾。為了增強MRI影像之對比度及減少偽訊號，因而發展出許多相關之顯影劑，以具有順磁性的釷金屬(gadolinium)及超順磁性氧化鐵奈米粒子為主。美國食品藥物管理局(FDA)於2007年發布警訊指出，含有釷金屬之顯影劑有可能導致腎因性纖維化症(nephrogenic

systemic fibrosis；NSF)之風險；相較於釷金屬，具有超順磁性之氧化鐵奈米微粒，在低濃度下即可有效增強MRI之影像，因此無論作為MRI之顯影劑或藥物釋放控制等，其已成為生物醫學領域中重要之材料^(2,3)。

一般超順磁性氧化鐵奈米粒子(superparamagnetic iron oxide nanoparticle；SPIO)結構多以葡萄聚糖(dextran)包覆氧化鐵(Fe_3O_4)奈米微粒，粒徑約40~400nm不等，臨床上常見之商品為Feridex I.V.[®]，由Advanced Magnetics公司所研發，藉由網狀內皮系統(reticuloendothelial system；RES)中之吞噬細胞進入肝臟進行顯影；另一類則為超微型超順磁性氧化鐵奈米粒子(ultrasmall superparamagnetic iron oxide；USPIO)，粒徑小於30nm。不同粒徑之氧化鐵奈米微粒進入人體RES系統之部位各異，SPIO一般可由肝臟或脾臟的網狀內皮系統所攝入，粒徑較小之USPIO則主要進入淋巴組織及骨髓組織中。

二、氧化鐵奈米微粒之特性及製備方式

(一)特性

當磁性奈米微粒之粒徑進入奈米等級時，即產生順磁性，若尺寸繼續縮小至幾十奈米時，即可產生超順磁特性；超順磁性物質在很弱的外在磁場環境中，便能產生極大之磁化現象，其磁化大小與外在磁場強度成正比。超順磁物質可藉由影響周圍磁場之不均勻度以增加橫向弛緩率(transverse relaxivity, r_2)，與減少橫向弛緩時間(spin-spin relaxation time, T_2)。當超順磁性奈米微粒應用於MRI影像時，可減少組織訊號，使影像轉為黑色，為一種反相顯影劑。

(二)製備方法

有許多製備方法如：研磨法、熱分解法及化學共沉澱法等，被發展用以合成氧化鐵奈米微粒。其中以化學共沉澱方法最為常見，其主要原理是利用 Fe^{2+} 和 Fe^{3+} 離子在鹼性環境下形成鐵氧化物，藉由不同的鐵離子錯合物(如氯化物、硫酸鹽、硝酸鹽等)、 Fe^{2+} 和 Fe^{3+} 離子比例、pH值、溶液中之離子強度與反應攪拌速度，可調控氧化鐵微粒之粒徑大小、形狀和組成^(4,5,6)。

其主要反應式如下：



此反應需在氮氣及加熱狀態下進行，隔絕氧氣以避免形成三氧化二鐵(Fe_2O_3)，在pH9~14的環境下，產生四氧化三鐵之黑色沉澱^(7,8)。

(三)表面修飾

一般製備出的氧化鐵奈米微粒可能產生聚集和氧化現象，因此可藉由表面修飾加以改善其分散性和生物相容性，使其具有新的物理、化學、磁性等特性。一般表面修飾方法如下：

1. 非高分子有機物修飾，以共價性鍵結或直接吸附方式將油酸、月桂酸或正十二烷基磷酸等修飾於微粒表面⁽⁹⁾，以增加奈米粒子於有機溶劑中之穩定性；
2. 高分子有機物修飾，常見的高分子有聚乙二醇(PEG)、聚醚醯亞胺(PEI)、聚離氨酸(poly-lysine)及葡萄聚糖(dextran)等，以增加奈米粒子於水溶液中之穩定性；
3. 無機物修飾，在氧化鐵微粒表面披覆矽⁽¹⁰⁾、金⁽¹¹⁾或釷金屬，不僅可增加微粒在溶液中之穩定度，亦有助於各式生物配體(ligand)之鍵結；

4. 標的配體修飾，藉由醯胺鍵或酯鍵將各式生物分子(如抗體或蛋白質)鍵結於氧化鐵奈米微粒表面，使微粒具有專一性，成為多功能之生物試劑。

三、氧化鐵奈米微粒生醫應用

超順磁性氧化鐵奈米粒子具有特殊之物理性、化性和磁性等，在生物科學以及醫療技術方面有相當廣泛之應用價值。諸如核磁共振攝影(MRI)、細胞標定和分離、藥物輸送和溫熱療法(hyperthermia)等^(12~15)。

(一)核磁共振攝影MRI

核磁共振攝影(亦稱磁共振造影；MRI)是近年來在臨床診斷上相當重要的影像工具。MRI對人體不具侵襲性，不會產生游離輻射，可多方向掃描，提供三度空間影像，又有高對比的解像力。使用此種準確而不必侵入人體的方法為人體內部器官造影，對醫學的診斷、醫療和後續工作都十分重要。

磁共振造影利用磁場原理，將人體置於強大且均勻的靜磁場中，再以特定的射頻無線電波脈衝來改變區域磁場，激發人體組織內的氫原子核，並改變體內氫原子的旋轉排列方向。當氫原子核釋放吸收的能量，所放出的電磁波信號，經由電腦分析組合成影像，就是一般看到的MRI影像。人體不同的組織受到無線電波脈衝激發，會產生不同的磁矩變化訊號，再經過電腦處理，便可呈現出人體組織的切面影像。當組織內出現異常組織時，水分子的激發受到阻礙，透過核磁共振掃描所偵測的水分子運動速度差異，就可區別出正常與異常的組織。

MRI在臨床上的使用，通常須配合顯影劑

以增加影像的對比效果，產生更精確的影像。目前在臨床所使用之MRI顯影劑主要分為下列兩種。

具有順磁性之顯影劑而不具有專一性的標的，主要成份為釷(Gd)離子，可降低組織的 T_1 弛緩時間。由於離子態的Gd具有高毒性，因此必須使用DTPA或DOTA螯合(chelate)以增加其穩定性並降低毒性。此類型顯影劑經由靜脈注射後，可快速分佈至細胞外液，最後經腎臟代謝排出體外。由於DTPA或DOTA螯合Gd後仍然具有離子性，會造成溶液滲透壓的改變，使細胞脫水，因而限制了其注射劑量。為改善此一缺點，因此設計將DTPA或DOTA修飾為DTPA-BMA或HP-DO3A，在螯合Gd後成為非離子性錯合物，但此修飾亦降低[Gd(DTPA-BMA)(H₂O)]之穩定度。DTPA與DOTA亦可被修飾成為含有酯溶性官能基的BOPTA或EOB-DTPA，使其較易被肝細胞吞噬，因而達到標的肝臟的目的。另外，如果要針對血管造影(blood pool)，則其螯合Gd的有機配位子必須含有酯溶性官能基，可用來與血液中的蛋白質形成物理性吸附，以延長其在血液中的滯留時間，但必須注意當酯溶性過高時易被肝臟吸收，在血液中的滯留時間將減少(如圖一)。

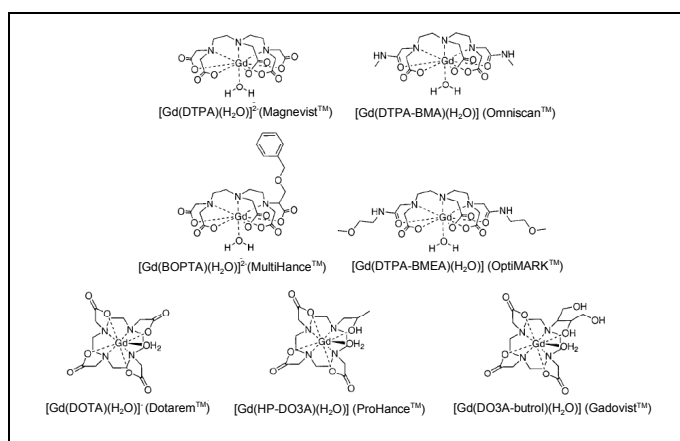
另外一種應用於MRI的顯影劑為具有超順磁的氧化鐵奈米微粒，功用在於縮短組織的 T_2 弛緩時間，磁性材料一般具有多個磁區，當材料尺寸縮小到奈米等級則呈現單一磁區(singal domain；Ds)，當尺寸持續縮小至數十奈米則磁性消失，但當有外加磁場時，仍能產生暫時的磁性，稱為超順磁性。當氧化鐵奈米微粒的粒徑小於40nm時即具有超順磁特性。由於氧化鐵奈米微粒須經由生物相容性修飾後，方可應用於生物體，目前臨床上使用氧化鐵奈米

微粒的造影劑如表一所示⁽¹⁶⁾。超順磁性奈米氧化鐵微粒在MRI上的應用主要有oral SPIO、standard SPIO(SSPIO)、ultrasmall SPIO(USPIO)及monocrystalline iron oxide nanoparticle (MION)。Oral SPIO擁有較大的粒徑，一般而言不小於300nm。通常在表面coating一層生物不可分解或非水溶性的物質(如siloxane、polystyrene)，最後則是分散在黏度較高的澱粉或纖維素當中，主要是避免氧化鐵奈米微粒的聚集，同時可達到在小腸較均勻的影像顯影效果。

Standard SPIO經由靜脈注射後，容易累積在肝臟及脾臟的RES系統中，目前臨床上在使用的此類顯影劑有Feridex及Resovist。Feridex主要以粒徑大小約4.8~5.6nm的氧化鐵奈米微粒，經由dextran修飾後形成粒徑大小約80~150nm的顆粒，此種造影劑經由靜脈注射後，大約80%會累積在肝臟，5~10%累積在脾臟。而Resovist則是粒徑大小約4.2nm的氧化鐵奈米微粒，經由carboxydextran修飾後形成粒徑約62nm的顆粒，主要也是累積在肝臟及脾臟。

Ultrasmall SPIO主要有兩樣商品，其一是AMI-227，是以粒徑大小約4~6nm的氧化鐵奈米微粒，表面修飾dextran形成粒徑約20~40nm的顆粒，此商品在血液

中有較長的半衰期，約超過24小時，因此在初期可用於血管造影，最後這些微粒依然會累積到RES系統中以及淋巴結中，因此可用於這些部位的造影。另一種商品是由Nycomed公司開發的NC100150，是以5~7nm的氧化鐵奈米微粒表面，經由carbohydrate PEG修飾形成粒徑約20nm的顆粒，此



▲圖一 臨床使用之順磁性顯影劑

▼表一 臨床所使用之超順磁性奈米氧化鐵顯影劑

Names	Company	Applications	Relaxometric properties * 1.5 T mM ⁻¹ s ⁻¹	T1/2 in human hours ** (μmol Fe/kg)	Coating agent	Hydrodynamic size *** (nm)
Ferumoxides AMI-25 Endorem®/Feridex®	Guerbet Advanced Magnetics	Liver imaging Cellular labelling	$r_1 = 10.1$ $r_2 = 120$	2 (30)	Dextran T10	120~180
Ferumoxtran-10 AMI-227 BMS-180549 Sinerem®/Combidex®	Guerbet Advanced Magnetics	Metastatic lymph node imaging Macrophage imaging Blood pool agent	$r_1 = 9.9$ $r_2 = 65$	24~36 (45)	Dextran T10, T1	15~30
Ferumoxitol Code 7228	Advanced Magnetics	Cellular labelling Macrophage imaging Blood pool agent	$r_1 = 15$ $r_2 = 89$	10~14 (18~74)	Carboxylmethyl-dextran	30
Ferumoxsil AMI-121 Lumirem®/Gastromark®	Guerbet Advanced Magnetics	Oral GI imaging	n.a.	Oral	Silicon	300
Ferucarbotran SHU-555A Resovist®	Schering	Liver imaging Cellular labelling	$r_1 = 9.7$ $r_2 = 189$	2.4~3.6 (8~12)	Carboxydextran	60
SHU-555C [38] Supravist®	Schering	Blood pool agent Cellular labelling	$r_1 = 10.7$ $r_2 = 38$	6 (40)	Carboxydextran	21
Feruglose NC100150 Clariscan®	GE-Healthcare (abandoned)	Blood pool agent	n.a.	6 (36)	Pegylated starch	20
Feristene Abdoscan®	GE-Healthcare	Oral GI imaging	n.a.	Oral	Sulphonated styrene-divinylbenzene copolymer Citrate	3500
VSOP-C184	Ferropharm	Blood pool agent Cellular labelling	$r_1 = 14$ $r_2 = 33.4$	0.6~1.3 (15~75)		7

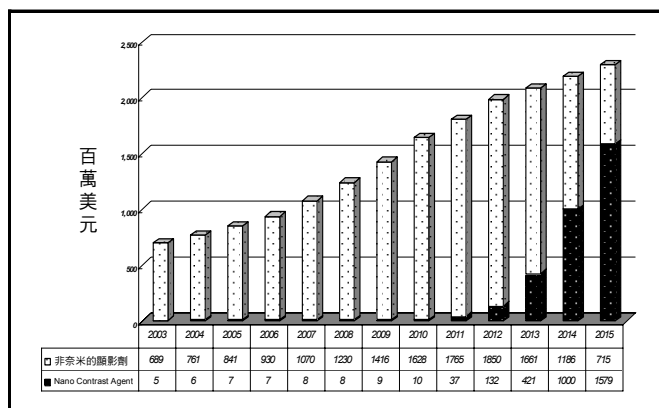
* 1.5 T, 37°C, water or in plasma, mM⁻¹ s⁻¹; ** (clinical dose); *** laser light scattering.

商品不同的地方是其 T_2 與 T_1 分別是35以及20mmol $^{-1}$ s $^{-1}$ ，由於 T_2 值相當低，因此可作為 T_1 造影劑使用。

MRI顯影劑市場在近幾年不斷地快速成長，根據Business Communications Company (BCC)的研究報告指出，全美國醫學造影劑市場於2003年達28億美元，並估計全美MRI顯影劑市場有4.86億美元，該市場以年平均成長率11.5%的速度，至2008年達到8.37億美元。另外，工研院產經中心(IEK)也針對非奈米及奈米MRI顯影劑做出市場預估(如圖二)，預估奈米MRI顯影劑市場在2006年後大幅成長，至2011年奈米MRI顯影劑將佔整個MRI顯影劑市場的75%，全球MRI顯影劑市場約可達到13億美元。台灣現約有125台MRI，每年病患約30萬人(全世界22,000台MRI，6,000萬名病患)。

(二)細胞標定和分離

臍帶血中含有大量的幹細胞，這些細胞具有可分化為淋巴幹細胞及骨髓幹細胞的能力，其中造血幹細胞形狀大小與一般已分化的血球無異，因此其分離十分不易。近幾年來，由於造血幹細胞表面標的陸續發現，可幫助造血幹細胞的標定，及在血液中與其他細胞分離。因此，在氧化鐵奈米微粒表面修飾造血幹細胞表面抗體，並在體外與臍帶血混合後，帶有抗體之奈米微粒可



資料來源：BCC Inc.；工研院IEK(2005/12)

▲圖二 全球MRI顯影劑市場推估

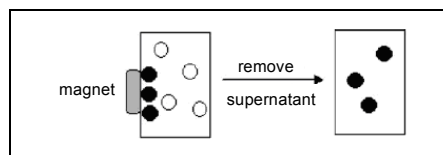
藉由抗體-抗原之特定親合力辨識，並吸附到幹細胞上，並於外在磁場下吸附幹細胞，而不被抗體辨識的細胞則通過磁場流掉，以此達到分離純化的目的(圖三)。另外，在幹細胞植入人體後，由於氧化鐵奈米微粒具有MRI造影劑的功能，因此可用來追蹤幹細胞在體內migration的情形。

(三)藥物輸送

傳統藥物經過注射進入人體後，因沒有特定目標性，常會大幅降低藥物的效用。而將磁性奈米粒子以化學高分子包覆穩定後，再與特定用途的藥物結合並送至生物體內，並在體外施以磁場導引，讓複合藥物微粒控制集中於病變區域，再進行藥物釋放。利用此「磁性標的藥劑導控」方式，經由外加磁場把藥物導引至患部，不僅縮短藥物作用時間，更可以降低過量藥劑對肝、腎所造成代謝的負擔。

(四)溫熱療法(hyperthermia)

癌症治療在近年中有許多新的治療方法與診斷技術被研究，以提升各種癌症的治癒率，其中包括手術、化學療法放射線療法、低溫療法與高溫療法。



▲圖三 以磁性奈米粒子分離幹細胞示意圖。黑色點代表已吸附磁性奈米微粒帶有抗原之幹細胞，白色點表示它種不感興趣之細胞⁽¹⁴⁾

高溫療法是利用超過41℃的高溫來殺死癌細胞，由於腫瘤細胞與正常細胞對熱的耐受性不同，可利用此一特點選擇性加熱癌細胞以達成治療目的。具有超順磁性之氧化鐵微粒在交流磁場下會產生熱，因此在結合專一標的腫瘤細胞的抗體後，可將超順磁氧化鐵奈米微粒累積到腫瘤部位後，除了可作為MRI診斷用外，同時在累積一定數量之氧化鐵奈米微粒後，亦可以利用外部磁場產生足夠熱量來殺死腫瘤細胞，達到治療的效果，藉此達到結合診斷與治療(theranostic)的雙重功效。

四、結論

隨著奈米科技的發展，目前已能合成出粒徑分佈狹窄之超順磁性奈米微粒，且可藉由表面修飾技術將微粒接枝上感興趣之特異性生物分子，進而發展至MRI、細胞標定和分離、藥物輸送和溫熱療法等生醫應用。磁性奈米微粒之粒徑大小、所帶電荷及表面化學特性皆可能影響其在生物體中之分佈情形；近年來磁性奈

米微粒在臨床上之使用性不斷增加，無論是用以提升診斷效果或提供較佳之疾病治療方式，若能成功將其應用於更多生醫領域，便能早期診斷及治療疾病，增進人類之生活品質。

參考文獻

1. Bulte, J. W., Hoekstra, Y., Kamman, R. L., Magin, R. L., Webb, A. G., Briggs, R. W., Go, K. G., Hulstaert, C. E., Miltenyi, S., et al.; Magn. Reson. Med., 1992, 25, 148-157.
2. Knauth, M., Egelhof, T., Roth, S. U., Wirtz, C. R., Sartor, K.; Am. J. Neuroradiol., 2001, 22, 99-102.
3. Lacava, L. M., Lacava, Z. G., Da Silva, M. F., Silva, O., Chaves, S. B., Azevedo, R. B., Pelegrini, F., Gansau, C., Buske, N., Sabolovic, D., Morais, P. C.; Biophys. J., 2001, 80, 2483-2486.
4. Reimers, G.W., Khalafalla, S.E.; US Bureau Mines Tech Rep., 1972;59.
5. Hadjipanayis, G.C., Siegel, R.W.; Applied Sciences, 1993, E260.
6. Sjogren, C.E., Briley-Saebo, K., Hanson, M., Johansson, C.; Magn. Reson. Med., 1994, 31(3):268-72.
7. Cornell, R.M., Schertmann, U.; Iron oxides in the laboratory; preparation and characterization. Weinheim: VCH; 1991.
8. Cotton, F.A., Wilkinson, G.; In Advanced inorganic chemistry. New York: Wiley Interscience; 1988.
9. Sahoo, Y., Pizem, H., Fried, T., Golodnitsky, D., Burstein, L., Sukenik, C.N., Markovich, G.; Langmuir 2001, 17:7907-11.
10. Ulman, A.; Chem. Rev., 1996, 96:1533-54.
11. Chen, M., Yamamuro, S., Farrell, D., Majetich, S.A.; J. Appl. Phys. 2003, 93(10):7551-3.
12. Arbab, A.S., Bashaw, L.A., Miller, B.R., Jordan, E.K., Lewis, B.K., Kalish, H., Frank, J.A.; Radiology 2003, 229(3):838-46.
13. Reimer, P., Weissleder, R.; Radiology 1996, 36:153-63.
14. Pankhurst, Q.A., Connolly, J., Jones, S.K., Dobson, J.; J. Phys. D: Appl. Phys. 2003, 36:R167-81.
15. Hafeli, U., Schutt, W., Teller, J., Zborowski, M., editors. New York: Plenum Press; 1997.
16. Corot, C., Robert, P., Idée, J.-M., Port, M.; Adv. Drug Deliv. Rev. 2006, 58, 1471-1504

諾瓦材料科技股份有限公司

NOVAX Material & Technology Inc.,

以奈米觸媒創造

綠色環保及健康安全的生活環境

www.novax-material.com

- ◎ 引擎觸媒還原劑 / The AdBlue Solution / Diesel Exhaust Fluid
- ◎ 奈米金觸媒 / Nano Gold Catalyst
- ◎ 奈米金觸媒逃生面罩 / Authentic Escape Hood
- ◎ 奈米銀觸媒抗菌劑 / Nano Novel Silver
- ◎ 負離子遠紅外線多功能粉 / Negative Ion Powder
- ◎ 水波動熱效貼 / AQUA-ENERGY Healthy Pad
- ◎ 抗菌級口罩 / Face Mask

33759 桃園縣大園鄉大園工業區大工路19號 Tel: +886-3-3859668 Fax: +886-3-3859658
No.19, Dagong Rd., Dayuan Industrial Park, Taoyuan County, Taiwan (R.O.C.) e-mail: yang@novax-material.com