

# 磁性空心纳米粒子的制备及其生物医学应用

吴朝辉, 曾 蕾, 贺全国

(湖南工业大学 绿色包装与生物纳米技术应用实验室, 湖南 株洲 412007)

**摘要:** 总结了近年来磁性空心粒子的制备方法及其制备过程中的优缺点, 对磁性空心纳米粒子的特殊形成机理(如柯肯达尔效应和奥斯特瓦尔德熟化机理)进行了说明, 并阐述了近年来磁性空心纳米粒子应用于药物运输、磁共振成像等方面的进展, 指出当前应用中的主要方向和亟待解决的问题。

**关键词:** 磁性空心微/纳米粒子; 制备; 生物医学应用

中图分类号: O646.8

文献标志码: A

文章编号: 1673-9833(2010)04-0069-06

## Magnetic Hollow Nanoparticles Preparation and Its Biomedical Application

Wu Zhaohui, Zeng Lei, He Quanguo

(Green Packaging and Biological Nanotechnology Laboratory, Hunan University of Technology, Zhuzhou Hunan 412007, China)

**Abstract:** Summarized the methods of preparation of magnetic hollow nanoparticles (MHP) in recent years and the advantages/disadvantages in the process of synthesis. Illustrated the special formation mechanism such as the Kirkendall effect and Ostwald ripening. Expounded the progress of MHP widely used in drug transport and magnetic resonance imaging. Pointed out the direction of the main application and problems to be solved.

**Keywords:** magnetic hollow nanoparticles; preparation; biomedical application

随着纳米技术的飞速发展, 磁性纳米粒子的制备技术日趋成熟, 并广泛应用于量子点<sup>[1]</sup>、蛋白质提纯<sup>[2]</sup>、磁靶向载体<sup>[3]</sup>、核磁共振成像<sup>[4]</sup>等生物医学领域。目前, 众多学者通过制备条件的控制和新技术/方法的运用制备出不同粒径大小、各种形状和结构的磁性纳米粒子, 如介孔结构、针状、纳米棒状、空心海胆状等<sup>[5-7]</sup>。其中磁性空心纳米粒子(magnetic hollow nanoparticles, MHP)不仅具有良好的磁学性能, 可用于核磁共振成像; 且在生物应用方面, 磁性微球的空腔可负载需要的药物分子, 以达到在一个体系中连接诊断剂和控制释放的目的; 此外, 磁性球的空腔能扩大单催化功能, 使其多功能化。关于MHP的制备方法很多, Lou等<sup>[8]</sup>对近10 a来空心微/纳米结构在合成和

应用方面取得的进展进行总结, 提出空心结构纳米粒子的制备方法可分为传统的硬模板法和软模板法及新兴的牺牲模板法和免模板法。笔者对近年来MHP的合成、应用及其相关研究进行总结, 认为其制备方法可分为硬模板法、软模板法、牺牲模板法和免模板法, 并对这些合成方法中特殊的形成机理进行了说明, 阐述了它们在药物运输、核磁共振成像等生物医学领域中的应用。

## 1 制备方法

从零维纳米材料的角度来讲, MHP的结构可分为单一磁性结构和磁性复合结构, 而前者又包括介孔结

收稿日期: 2010-03-18

基金项目: 湖南省教育厅基金资助项目(08A013)

通信作者: 吴朝辉(1983-), 女, 湖北黄冈人, 湖南工业大学硕士研究生, 主要研究方向为新型生物传感, 纳米材料与器件,

E-mail: hubeiwzh1624@126.com

构和多腔室结构；后者包括响铃结构（rattle-type）和多核层结构<sup>[9]</sup>，其中以 rattle-type 结构的 MHP 最常见、应用最普遍。通常该结构的形成采用硬模板法中的层层组装（layer-by-layer assembly, LBL）。即先预制 2 种不同物质的核壳球，这 2 种物质能同时作为模板和核体；再采用物理或化学包覆 1 层第三种物质制备核壳，3 层结构形成一类似蛋的合成物（蛋黄、蛋白和蛋壳），当蛋白通过合适的方法选择性地移除就得到 rattle-type 球。此外，许多特殊的形成机理（如 Kirkendall effect 和 Ostwald ripening）都可用于产生 rattle-type。笔者在对近年来 MHP 的制备进行总结后，认为其制备方法可同 Lou 等<sup>[8]</sup>的结论。

### 1.1 硬模板法

该法是合成 MHP 较传统、普遍的方法，常包括 4 个主要过程：1) 制备硬模板；2) 对所采用的模板表面进行功能化/修饰以获得良好适用的表面性质；3) 通过各种途径用铁盐前体对改性后的模板进行包覆，进一步处理形成结构紧凑的壳；4) 选择性地移除模板获得空心结构的磁性纳米粒子。合成机理见图 1。

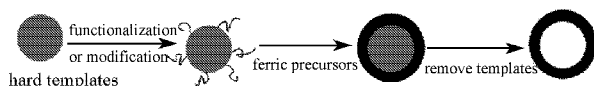


图 1 硬模板法形成磁性空心纳米粒子机理图

Fig. 1 Mechanism of MHN synthesis via hard templates

制备过程中常用的硬模板有  $\text{SiO}_2$ 、C 球、含碳的多聚糖微球<sup>[10]</sup>。 $\text{SiO}_2$  为无定形材料，它具有无毒、孔径可调和相当高的比表面积等特性，不仅可作为模板，还可与磁性纳米粒子一起形成空腔后作为药物载体，如 Yufang Zhu 等人<sup>[11]</sup>先利用碳球作为模板，随后通过介孔的  $\text{SiO}_2$  形成 rattle-type 的  $\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2$  结构，如图 2 所示，该系统可使载药体系的载药量提高。

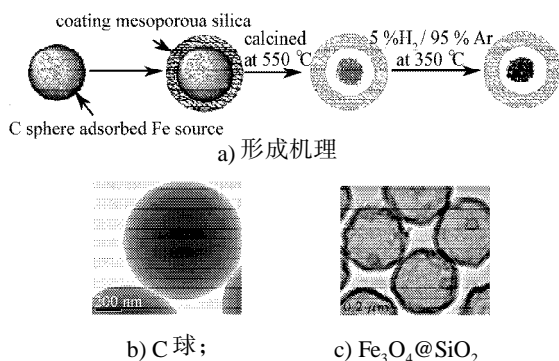


图 2  $\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2$  的形成机理及其 TEM 图

Fig. 2  $\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2$  formation mechanism and TEM images

通常采用合适的溶液选择性移除模板或高温煅烧模板<sup>[12]</sup>。模板移除所用溶液多选用高腐蚀性的酸或碱，如氢氟酸（HF）、氢氧化钠（NaOH）等<sup>[13-14]</sup>。有

学者提出采用超声化学法可移除模板，这是因为超声辐射过程中，短暂但异常高频的能量不仅可分解有机金属前体产生金属原子，且有利于磁性纳米粒子均匀沉积在其他表面或模板上<sup>[15]</sup>。此外，热处理也是常用的手段，Piao Y. 等<sup>[16]</sup>采用包覆 - 热处理 - 剥落（wrap-bake-peel）过程，合成水分散和生物相容性的空心铁氧化物纳米囊，通过该过程产生针状  $\beta\text{-FeOOH}$  空心纳米粒子。

硬模板法的灵活性在于产物的外层形状是由内层模板的形状决定的，如果模板是非对称的形状，那么产物就会显示出非对称的球形形貌。但成本高，过程复杂，且很难从多步合成方法中获得高产量的 MHP，并且一旦模板移除后缺乏结构强度的壳。

### 1.2 软模板法

硬模板法本身有很多缺点（如制备成本高，过程复杂繁琐，产率低），而采用软模板法则可避开这些缺点，因此软模板法制备磁性空心纳米粒子更有效，也更普遍。常用的软模板主要有表面活性剂和其他的超分子微粒，聚合物聚集或囊泡、气泡、乳液液滴，通常采用乳液液滴法制备<sup>[17]</sup>。乳液液滴法或乳液法是将 2 种不相容的液体通过搅拌或震荡混合在一起，其中一相的液滴能分散在另外一连续相中形成乳液。乳液的热动力学常不稳定，这样，表面活性剂或两性亲性聚合物自组装在液滴和连续相界面之间时需增加其稳定性。乳液法通常用来制备药物载体中的微胶囊，有些研究者将乳液法和免模板法结合起来制备药物微胶囊，如 Hye Young Koo 等<sup>[18]</sup>采用一步免模板法合成了含有磁性纳米粒子包被在聚合物壳中的聚合物微胶囊，这些微胶囊的独特特征是通过水核的渗透膨胀道重复性干燥和水和作用下能可逆地改变自身形状，且本身具有超顺磁性响应，在外加磁场下可移动和聚集。该合成过程中采用了紫外辐射，紫外辐射诱导在磁性空心结构的合成过程中起很大作用，如 Xiuqing Gong 等<sup>[19]</sup>通过单液滴的联合反应制备了大孔聚合物微球，而后采用紫外辐射诱导制备微磁性  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  流体，最终粒子的内核为微米尺度球状物，粒径从几微米到十几微米不等，最大内空隙体积分数达 70 %。

细乳液聚合、反向乳液聚合等聚合机理在 MHP 制备过程中均有应用，如 Song Yang 等<sup>[20]</sup>在室温和环境压力条件下，采用反向细乳液聚合合成了空心超顺磁性的  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{PS}$  组分微球。以水滴作为软模板形成空心结构，同时在 W/O 界面存在可组装的两性磁性纳米粒子，有利于苯乙烯的界面聚合，以确保形成空心结构的微球，其合成机理及最终的粒子形貌见图 3。且在合成过程中，水的质量分数越大，粒子的分布越差，获得的微球越大；加入的苯乙烯质量分数越大，粒子越

大, 微球壁越厚; Span 80 的质量分数越小, 反向乳液 聚合的稳定性越差, 粒径分布也越差。

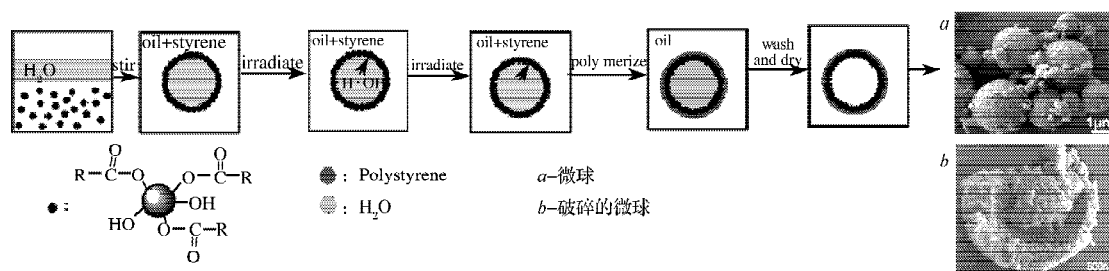


图3 超顺磁性空心微球制备机理及所制备微球 SEM 图

Fig. 3 Formation mechanism of hollow superparamagnetic nanocomposite microspheres and SEM images

### 1.3 免模板法

采用硬模板法, 模板移除步骤不可缺少, 模板移除不仅是非常复杂的过程, 且对所产生的磁性空心粒子的质量 (如很多杂质存在和不可避免的壳塌陷) 有很不利的影响, 因此, 值得探寻其他更简单、有效的合成步骤用于空心结构的合成。实际上可选择一步免模板法用于控制制备磁性空心纳米粒子。免模板法将先前的部分作为一个整体模板, 更有效也更普遍用于合成宽排列的空心结构<sup>[21-23]</sup>。Lu-Ping Zhu 等<sup>[24]</sup>通过软模板水热法成功、高产量合成了粒径为 200~300 nm, 大小规整, 单分散性和单晶磁性空心球, 其壳层厚度为 50 nm, 所制备的单晶空心球由均衡的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  组成, 有良好的立方结构。

近年来, 基于新的合成机理 Ostwald ripening 进行的一步 - 模板自组装法合成宽粒度范围磁性空心结构获得了很大的成功<sup>[25]</sup>。Ostwald ripening 是在制备磁性空心结构中常用的一种合成机理, 该过程中, 从液态转变为固态的过程首先成核, 然后生长, 此过程称为晶粒的成核长大。晶粒内分子、原子排列规则, 所以一个晶粒就是单晶。很多的研究者在 Ostwald ripening 理论上提出了新的改进, 如 Zhenxuan Wang 等<sup>[26]</sup>通过侵蚀辅助 Ostwald ripening 合成了粒径小于 100 nm 超顺磁性荧光  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ZnS}$  空心纳米粒子; Peng Hu 等<sup>[27]</sup>通过在有  $\text{NH}_4\text{Ac}$  作为结构指导剂的一锅热溶过程, 合成了平均直径为 400 nm、壳层厚度为 60 nm, 单分散性的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  空心球, 提出了新的气体泡沫辅助的 Ostwald ripening 过程。

此外, 免模板结合水热法、溶剂热法等合成磁性空心粒子的过程中也有相关应用, 如 Dejuan Du 和 Minhua Cao<sup>[28]</sup>在没有任何其他试剂作用的条件下, 采用配体草酸辅助合成了空心海胆状的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , 且没有其他的煅烧手段; Guan N. 等<sup>[29]</sup>通过用配位化合物  $[\text{Fe}(\text{urea})_6]\text{Cl}_3$  作为唯一的铁离子源, 采用简单的溶剂热反应合成单分散和单晶  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  空心球,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  空心球平均粒径为 200 nm, 这些单晶  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  空心球由良好对称尺

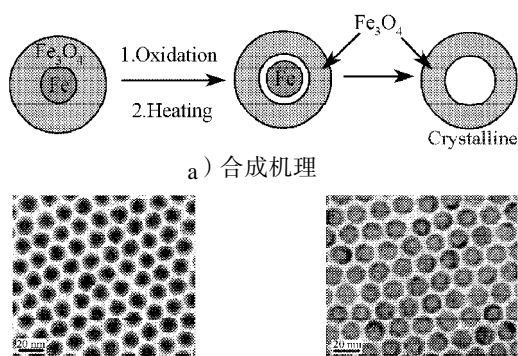
寸的纳米粒子组成, 且其生长机理是取向生长和 Ostwald ripening 共同作用的结果。

免模板法比硬模板法在合成步骤上要简单, 且可避免硬模板法在移除模板过程中对空心球质量的影响, 但是合成成本一般较高, 合成过程单一。

### 1.4 牺牲模板法

该法的主要特点是将模板作为暂时存在的物体, 其主要特征是模板本身在合成壳材料过程中作为反应物, 类似传统的硬模板, 牺牲模板直接决定空心结构最终的形状和近似空穴大小, 但模板同时起一个结构指导支架和前体, 牺牲模板最终消耗部分或全部在壳形成过程中。在这点上, 牺牲模板合成具有得天独厚的优势, 因它通常无需外加表面功能化和壳形成通过化学试剂得到保证。在牺牲模板法形成磁性空心纳米结构过程中, Kirkendall effect 是常用的特殊形成机理。

Kirkendall effect 最初是块体金属在靠近界面的地方形成空心, 主要是由于块状可迁移的金属对具有不同的迁移率。在一个方向上, 大规模的网状流动通过空穴的融化来平衡, 这样能较好地浓缩进入界面周围的空洞。实际上, 在空心结构是亚微米到微米尺度和合成是在液相溶液中的情况下, 壳极可能是介孔的, 而内部的空心结构是含有液体的实心的。在这些条件下, 通常的溶液转变可转变为占支配地位的壳生长过程, 且非常不对称, 这基于空穴流动和随后的 Kirkendall 过程<sup>[29]</sup>。但 Kirkendall effect 在形成 MHP 的过程中具重要作用<sup>[30-31]</sup>, Yadong Yin 等<sup>[32]</sup>通过类似于 Kirkendall effect 的机理, 从 Co 纳米晶体开始显示出它们的反应在含有  $\text{O}_2$  的溶液中, 是硫或 Se 主导形成最终含氧和硫族元素构成的空心纳米晶体。这个过程提供了常规途径所合成的大量空心纳米结构复合物。且该过程简单地延伸, 产生 Pt-Co 氧化物蛋黄壳纳米结构, 这种结构能作为纳米反应器用于催化。结合 Kirkendall effect, Sheng Peng 和 Shouheng Sun 等<sup>[33]</sup>通过控制氧化无定形 Fe- $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米粒子合成单分散空心结构的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 。合成机理如图 4 所示。



b) 13 nm Fe-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 纳米种子 c) 16 nm Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 空心纳米粒子

图4 磁性空心粒子合成机理及其 TEM 图

Fig. 4 Formation mechanism of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> MHP and TEM images

基于 Kirkendall 过程,许多其他的空心粒子,包括金属近体,能够被作为核合成,但除很少一部分明确定义的体系,在很多案例中 Kirkendall effect 形成空心结构还是投机性的。

## 2 在生物医学方面的应用

### 2.1 磁性空心粒子应用于药物运输

磁靶向药物载体是纳米技术与现代医学结合的产物,它具有小尺寸效应,良好的靶向性、生物相容性等优点。因此,有望克服传统药物无法在循环体系内滞留并达到有效浓度、无法达到特定的治疗目标、无法通过血脑屏障、无法在某个局部形成较高浓度而同时又不会产生毒副作用等缺陷<sup>[34]</sup>。

相对于其他的磁性粒子,磁性空心纳米粒子用于药物运输同样具有良好的磁学性能、生物相容性等。此外,由于其质量轻,内部空腔也往往被用来当做药物运输的场所,可大大提高药物的运载量,如 Shao-Wen Cao 等<sup>[35]</sup>首先将一种新的前体模板转化法控制合成层次由 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 和  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 纳米片组成的纳米结构的磁性空心球,再用 PEG 进行修饰,随后将普通的抗消炎药布洛芬压入磁性空心球的空腔内,研究布洛芬在仿真体液中的释放行为,结果证明,这些分层纳米结构的 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 和  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 磁性空心球有很高的药物负载能力和令人满意的释放性质。

此外,用于癌症治疗的顺氯氨铂也常采用磁性空心球作为药物投递的载体<sup>[36]</sup>,如 Kai Cheng 等<sup>[14]</sup>制备了粒径较小的介孔结构的磁性 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>,并且在空心球的里面负载上了顺氯氨铂。

目前,磁性空心纳米粒子应用于药物运输还存在许多不足,如磁性空心粒子的粒径大小和形状等还有待进一步的控制,且各种不同粒径的粒子在进入人体后被吸收的情况不同导致分布的程度不一,易在血管

中形成栓塞;而且一旦药物被释放,就会出现不再受磁场控制的现象;此外,磁性空心纳米粒子载体的生物毒性还有待于进一步考证。

### 2.2 磁性空心粒子应用于 MRI

磁共振成像 (magnetic resources imaging, MRI) 技术可用于对生物体内脏器官和软组织进行无损的快速检测,已成为诊断软组织病变 (尤其是检测肿瘤) 最为有效的临床诊断方法之一。在临床磁共振成像中常用纳米尺度的超顺磁性纳米粒子 (super-paramagnetic iron oxide nanoparticles, SPIONs), 而磁性空心纳米粒子较之 SPIONs, 具有强磁性, 应用于 MRI 不仅可实现生物相容性、在循环过程中保持稳定性外, 还可在血液中拥有长期的循环<sup>[21]</sup>。

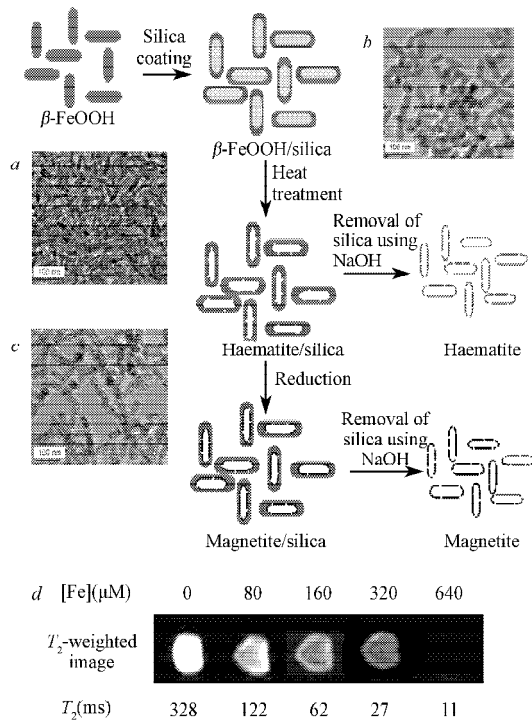
MRI 造影剂的造影增强 (包括正增强和负增强) 作用主要通过改变质子从激发态到基态的衰减速率, 即改变  $T_1$  (纵向弛豫时间) 或  $T_2$  (横向弛豫时间) /  $T_2^*$  ( $T_2^*$  为  $T_2$  修正值) 来实现。人体不同器官的正常组织与病理组织的 ( $T_1$  或  $T_2$ ) 是相对固定的, 且有一定的差别, 因此通过获得选定层面中各种组织的  $T_1/T_2$  值, 就可获得该层面中包括组织影响的图像, 即 MRI 成像的基础。MRI 的信号强度  $S$  可用式 (1) 表示:

$$S = N \left( 1 - e^{-\frac{T_R}{T_1}} \right) e^{-\frac{T_E}{T_2}} \quad (1)$$

式 (1) 中,  $N$  为氢质子密度;  $T_R$  为重复时间;  $T_E$  为回波时间。对于  $T_1$  加权像, 要求  $T_R < T_1$ ,  $T_E \ll T_2$ , 图像信号增强; 而对于  $T_2$  (或  $T_2^*$ ) 加权像, 要求  $T_R \gg T_1$ ,  $T_E \gg T_2$ , 图像信号减弱。

Ding Y 等<sup>[37]</sup>通过免核-模板途径法制备粒径约为 200 nm 的磁性杂化空心球 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/CS-PAA。将其应用于 MRI, MRI 的虚影测试显示在  $T_2$  加权成像中, 所合成的杂化空心球有显著的磁响应信号加强。Piao Y. 等<sup>[16]</sup>采用新的包覆-热处理-剥落 (wrap-bake-peel) 过程, 合成水分散性和生物相容性的空心针状的  $\beta$ -FeOOH 纳米粒子。这些水分散性的磁性纳米囊不仅可作为药物运输的工具, 且可作为  $T_2$  磁共振造影剂, 合成机理及粒子的 TEM 图和  $T_2$  增强磁共振造影如图 5 所示。结果显示, 随着磁性胶束浓度的增加, 磁共振成像的信号减弱, 证实磁性胶束可作为核磁共振成像造影剂。

将磁性空心纳米粒子应用于 MRI, 首先要严格控制磁性空心粒子在人体的含量, 这主要是由于磁性空心粒子跟其他的磁性粒子一样, 在正常人肝组织内铁含量超过一定水平时就会发展成肝硬化和肝细胞癌; 其次, 要对磁性空心粒子的粒径严格控制, 这主要是由于磁性空心粒子主要为肝、脾的网状内皮系统所摄入。此外, SPIONs 的细胞毒性还有待进一步研究。



*a*— $\beta$ -FeOOH 纳米粒子; *b*— $\text{SiO}_2/\beta$ -FeOOH; *c*—铁氧化物/ $\text{SiO}_2$  纳米粒子; *d*—PEG 包覆磁性胶束的  $T_2$  加权成像图

**图5 空心针状的 $\beta$ -FeOOH 纳米粒子合成机理图及粒子的 TEM 图和  $T_2$  加权成像图**

**Fig. 5 Formation mechanism scheme of the needle-like  $\beta$ -FeOOH nanoparticles preparation, the TEM images and  $T_2$ -weighted images**

### 3 展望

目前, 研究者们通过各种方法和手段的控制制备出各种形状、不同粒径的 MHP, 且在药物运输、MRI、催化<sup>[38]</sup>、传感器<sup>[10]</sup>等方面取得了成就。值得注意的是, 粒子粒径大小、粒度分布对 MHP 在生物医学方面的应用起了很大的作用<sup>[39]</sup>, 因为许多重要的体内功能化粒子取决于粒子的粒径, 这些包括循环时间、外渗、靶向、免疫原性、内在化、细胞内交联、降解、流动性、清除和吸附机理。理论模型指出, 用于药物运输的非球形粒子优点基于他们在细胞内部和血管动力学的影响。实际上, 在接近细胞粘附处的粒子局部几何学, 而不是总体粒子的形状。各种方法制备的 MHP, 其大小可从几纳米到几百纳米, 但是目前的平均水平多是在 100 nm 以上, 如何控制粒径大小, 减小空心粒子的壁厚等问题还有待进一步探索; 此外, 严格控制空心结构内部结构是目前亟待解决的问题之一。如何解决 MHP 在体内及时代谢出体外和代谢的产物无毒等问题都是 MHP 应用于体内亟待解决的问题。总而言之, 磁性空心结构向多级结构多功能化发展是未来发展的趋势<sup>[9]</sup>, 而且十分有必要找出经济有效的过程用于大范

围地合成特殊性质的 MHP。

#### 参考文献:

- [1] Serena A Corr, Yury P Rakovich, Yurii K Gun'ko. Multifunctional Magnetic-Fluorescent Nanocomposites for Biomedical Applications[J]. *Nanoscale Res. Lett.*, 2008, 3 (3): 87-104.
- [2] Raquel Mejías, Alejandro G Roca, Cristina F Arias, et al. Cytokine Adsorption/Release on Uniform Magnetic Nanoparticles for Localized Drug Delivery[J]. *J. Controlled Release*, 2008, 130 (2): 168-174.
- [3] Haerim Lee, Sangjin Park, Sungmin Moon, et al. Thermally Cross-Linked Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis and Application as a Dual Imaging Probe for Cancer in Vivo[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129 (42): 12739-12745.
- [4] Briley-Saebo Karen C, Geninatti-Crich Simonetta, Cormode David P, et al. High-Relaxivity Gadolinium-Modified High-Density Lipoproteins as Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents[J]. *J. Phys. Chem. B*, 2009, 113 (18): 6283-6289.
- [5] Xia Haibing, Foo Peishan, Yi Jiabao. Water-Dispersible Spherically Hollow Clusters of Magnetic Nanoparticles[J]. *J. Phys. Chem. C*, 2009, 21 (12): 2442-2451.
- [6] Zeng Suyuan, Tang Kaibin, Li Tanwei, et al. Hematite Hollow Spindles and Microspheres: Selective Synthesis, Growth Mechanisms, and Application in Lithium Ion Battery and Water Treatment[J]. *J. Phys. Chem. C*, 2007, 111 (28): 10217-10225.
- [7] Singh H, Laibinis P E, Hatton T A. Rigid, Superparamagnetic Chains of Permanently Linked Beads Coated with Magnetic Nanoparticles: Synthesis and Rotational Dynamics Under Applied Magnetic Fields[J]. *Langmuir*, 2005, 21(24): 11500-11509.
- [8] Lou Xiongwen, Lynden A Archer, Yang Zichao. Hollow Micro-Nanostructures: Synthesis and Applications[J]. *Adv. Mater.*, 2008, 20 (21): 3987-4019.
- [9] Zhao Yong, Lei Jiang. Hollow Micro/Nanomaterials with Multilevel Interior Structures[J]. *Adv. Mater.*, 2009, 21 (36): 3621-3638.
- [10] Li Zhenmin, Wang Hong, Dan Mao, et al. General Synthesis of Homogeneous Hollow Core-Shell Ferrite Microspheres[J]. *J. Phys. Chem. C*, 2009, 113 (7): 2792-2797.
- [11] Zhu Yufang, Toshiyuki Ikoma, Nobutaka Hanagata, et al. An Efficient Route to Rattle-Type  $\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2$  Hollow Mesoporous Spheres Using Colloidal Carbon Spheres Templates[J]. *Chem. Mater.*, 2009, 21 (12): 2547-2553.
- [12] Yu Jiaguo, Huang Baibiao, Zhang Xiaoyang, et al. Hydrothermal Synthesis and Visible-Light Photocatalytic Activity of Novel Cage-Like Ferric Oxide Hollow Spheres[J]. *Cryst. Growth Des.*, 2009, 9 (3): 1474-1480.

- [13] Kwangjin An, Mi Hyun Park, Hyon Bin Na, et al. Synthesis of Uniform Hollow Oxide Nanoparticles through Nanoscale Acid Etching[J]. *Nano Lett.*, 2008, 8 (12): 4252-4258.
- [14] Cheng Kai, Xu Chenjie, Sun Shouheng, et al. Porous Hollow  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  Nanoparticles for Targeted Delivery and Controlled Release of Cisplatin[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, 131(30): 10637-10644.
- [15] Jin Ho Bang, Kenneth S Suslick. Sonochemical Synthesis of Nanosized Hollow Hematite [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129 (8): 2242-2243.
- [16] Piao Yuanzhe, Jaeyun Kimi, Hyon Bin Na, et al. Wrap-Bake-Peel Process for Nanostructural Transformation from Beta- $\text{FeOOH}$  Nanorods to Biocompatible Iron Oxide Nanocapsules[J]. *Nat. Mater.*, 2008, 7 (3): 242-247.
- [17] Cong Yuanhua, Xiong Menghua, Huang Youju, et al. A Facile Interfacial Reaction Route to Prepare Magnetic Hollow Spheres with Tunable Shell Thickness[J]. *Langmuir*, 2008, 24(13): 6624-6629.
- [18] Hye Young Koo, Suk Tai Chang, et al. Emulsion-Based Synthesis of Reversibly Swellable, Magnetic Nanoparticle-Embedded Polymer Microcapsules[J]. *Chem. Mater.*, 2006, 18(14): 3308-3313.
- [19] Gong Xiuqing, Wen Weijia, Ping Sheng. Microfluidic Fabrication of Porous Polymer Microspheres: Dual Reactions in Single Droplets[J]. *Langmuir*, 2009, 25(12): 7072-7077.
- [20] Yang Song, Liu Huarong, Zhang Zhicheng. A Facile Route to Hollow Superparamagnetic Magnetite/Polystyrene Nanocomposite Microspheres Via Inverse Miniemulsion Polymerization[J]. *J. Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 2008, 46 (12): 3900-3910.
- [21] Wang Leyu, Wang Lun, Zhang Fang, et al. One-Pot Synthesis and Bioapplication of Amine-Functionalized Magnetite Nanoparticles and Hollow Nanospheres[J]. *Chem. Eur. J.*, 2006, 12 (24): 6341-6347.
- [22] Wu Wei, Xiao Xiangheng, Zhang Shaofeng, et al. One-Pot Reaction and Subsequent Annealing to Synthesis Hollow Spherical Magnetite and Maghemite Nanocages[J]. *Nanoscale Res. Lett.*, 2009, 4 (8): 926-931.
- [23] Zheng Rongbo, Tang Fangqiong, Ren Jun, et al. A General, One-Step and Template-Free Route to Rattle-Type Hollow Carbon Spheres and Their Application in Lithium Battery Anodes[J]. *J. Phys. Chem. C*, 2009, 113(30): 13065-13069.
- [24] Zhu Luping, Zhang Weidong, Yang Guo, et al. One-Pot Template-Free Synthesis of Monodisperse and Single-Crystal Magnetite Hollow Spheres by a Simple Solvothermal Route [J]. *Cryst. Growth Des.*, 2008, 8 (3): 957-963.
- [25] Li X H, Zhang D, H, Chen J, S. Synthesis of Amphiphilic Superparamagnetic Ferrite/Block Copolymer Hollow Submicrospheres[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, 128 (26): 8382-8283.
- [26] Wang Zhenxuan, Chen Min, Zhou Shuxue, et al. Facile Synthesis of Superparamagnetic Fluorescent  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ZnS}$  Hollow Nanospheres[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, 131 (32): 11276-11277.
- [27] Hu Peng, Zuo Ahui, Guo Chenyi, et al. Fabrication of Monodisperse Magnetite Hollow Spheres[J]. *J. Phys. Chem. C*, 2009, 113 (3): 900-906.
- [28] Du Dejuan, Cao Minhua. Ligand-Assisted Hydrothermal Synthesis of Hollow  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  Urchin-Like Microstructures and Their Magnetic Properties[J]. *J. Phys. Chem. C*, 2008, 112 (29): 10754-10758.
- [29] Guan N, Sun D, Xu J, et al. A Simple One-Pot Synthesis of Single-Crystalline Magnetite Hollow Spheres From a Single Iron Precursor[J]. *Nanotechnol.*, 2009, 20 (10): 1056031-1056038.
- [30] Tu K N, Gösele U. Hollow Nanostructures Based on The Kirkendall Effect: Design and Stability Considerations[J]. *Appl. Phys. Lett.*, 2005, 86 (9): 0931111-0931113.
- [31] Huang Jing, Zhao Wei, Li Yaoqi, et al. One-Dimensional Chainlike Arrays of  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  Hollow Nanospheres Synthesized by Aging Iron Nanoparticles in Aqueous Solution[J]. *J. Phys. Chem. C*, 2009, 113 (28): 12067-12071.
- [32] Yin Yadong, Can K Erdonmez, Steven Hughes, et al. Formation of Hollow Nanocrystals Through the Nanoscale Kirkendall Effect[J]. *Sci.*, 2004, 304 (5671): 711-714.
- [33] Peng Sheng, Sun Shouheng. Synthesis and Characterization of Monodisperse Hollow  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  Nanoparticles[J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, 46 (22): 4155-4158.
- [34] Kaluza K, Vile R G. Magnetic Cells for Cancer Therapy: Adopting Magnets for Cell-Based Cancer Therapies[J]. *Gene Therapy*, 2008, 15 (23): 1511-1512.
- [35] Cao Shaowen, Ma Mingyan, Li Liang, et al. Hierarchically Nanostructured Magnetic Hollow Spheres of  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  and  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ : Preparation and Potential Application in Drug Delivery [J]. *J. Phys. Chem. C*, 2008, 112 (6): 1851-1856.
- [36] Shi Yu, Gan Moog Chow. Carboxyl Group ( $\text{CO}_2\text{H}$ ) Functionalized Ferrimagnetic Iron Oxide Nanoparticles for Potential Bio-Applications[J]. *J. Mater. Chem.*, 2004, 14 (18): 2781-2786.
- [37] Ding Yin, Hu Yong, Zhang Leyang, et al. Synthesis and Magnetic Properties of Biocompatible Hybrid Hollow Spheres [J]. *Biomacromolecules*, 2006, 7(6): 1766-1772.
- [38] Fan H M, Yi J B, Yang Y, et al. Single-Crystalline  $\text{MFe}_2\text{O}_4$  Nanotubes/Nanorings Synthesized by Thermal Transformation Process for Biological Applications[J]. *Nano.*, 2009, 3 (9): 2798-2808.
- [39] Samir Mitragotri, Joerg Lahann. Physical Approaches to Biomaterial Design[J]. *Nat. Mater.*, 2009, 8(1): 15-23.

(责任编辑: 廖友媛)