

Synthesis and Characterization of $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{CePO}_4:\text{Tb}$ Magnetic-Fluorescent Composite Particles for Tumor Target Thermoradiotherapy

Wei Wang

College of Materials Science and Engineering, Qingdao University of Science & Technology, Qingdao, China

Email: wangwei@qust.edu.cn

Abstract: $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{CePO}_4:\text{Tb}$ magnetic-fluorescent composite particles for tumor target thermoradiotherapy were fabricated via combination of Fe_3O_4 magnetic nanoparticles and $\text{CePO}_4:\text{Tb}$ fluorescent particles, in which Fe_3O_4 can be used in thermotherapy and CePO_4 involves radioactive elements, i.e., Ce and P elements, and can be used in radiotherapy. The products were characterized by XRD, SEM, TEM, magnetometer and fluorescence spectrophotometer, respectively.

Keywords: tumor target therapy; thermoradiotherapy; magnetism; fluorescence

肿瘤靶向热放疗 $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{CePO}_4:\text{Tb}$ 磁性-荧光复合粒子的制备及性能研究

王 玮

青岛科技大学, 材料科学与工程学院, 青岛, 中国, 266042

Email: wangwei@qust.edu.cn

摘 要: 本文将具有肿瘤热疗功能的 Fe_3O_4 磁性纳米粒子与具有肿瘤放疗功能的含 Ce、P 两种放射性核素的 $\text{CePO}_4:\text{Tb}$ 粒子复合在一起, 制备出可实现肿瘤靶向联合热放疗的 $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{CePO}_4:\text{Tb}$ 磁性-荧光复合粒子。采用 XRD、FTIR、SEM、TEM 等手段对产物的成分和形貌进行了分析, 采用荧光光谱仪和磁性能测量系统对产物的荧光性能和磁性能进行了表征。

关键词: 肿瘤靶向治疗; 联合热放疗; 磁性; 荧光

1 引言

肿瘤纳米热磁疗法近年来引起了人们的广泛关注, 其原理是通过将磁性纳米粒子注射或植入肿瘤组织, 利用磁性粒子在外加磁场下产生的热量而杀死肿瘤细胞。正常细胞由于血液供给比肿瘤组织充足, 热量扩散较快, 而避免了被损伤。由于肿瘤细胞对于磁性纳米粒子的吸收具有高效性, 使得热磁疗具有其它方式热疗所不具备的均一、高效杀伤肿瘤细胞的优点。随着生物医学与材料学科的学科交叉, 具有高度磁靶向性的磁性纳米颗粒越来越多地被人们应用到了肿瘤热磁疗中, 并逐渐形成了磁靶向热疗技术。

利用磁热效应治疗肿瘤, 所采用的纳米粉体多为 Fe_3O_4 或 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 磁粉。此种粉体具有较高的磁热能和

良好的生物相容性, 在体液环境中不会释放出有毒元素, 无致畸、致突变作用; 同时还具有良好的抗氧化性和热稳定性, 在热疗领域已逐渐得到应用。但是这种单一的热疗治癌无法使癌症的治愈率进一步提高^[1]。

放疗是除化疗、热疗之外又一种肿瘤治疗方法。其原理是利用放射性物质所释放出的高能射线杀死癌细胞, 清除癌组织。在各种用于放疗的材料中, 含有能够释放出 β -射线的钇 (Y)、磷 (P)、铈 (Ce) 等放射性核素的物质逐渐受到人们的青睐。钇-90、磷-32 和铈-144 均为纯 β 射线发射体, 相较于 γ 射线, β 射线在组织内射程较短, 对正常组织杀伤较小, 且具有较高的能量, 因此, 含有 Y、P、Ce 元素的物质非常适合于癌症的介入治疗^[2-6]。1984 年, 美国人首先制得了含钇的玻璃微球 (USP4,789,501)^[7], 经动物实验后于 1989 年进入人体临床试用, 显示出良好的疗效, 并

资助信息: 国家自然科学基金资助项目 (50672039, 50902077); 山东省自然科学基金重点资助项目 (2009ZRB01420)

于 2000 年被美国食品药品监督管理局列入正式使用药品。但此后, 这种单一的放疗治癌并无法使癌症的治愈率进一步提高。

由于热疗和放疗之间具有相互增强和协同互补作用, 近年来, 科学家们逐渐将目光从单一热疗或单一放疗转向热疗和放疗的联合应用。研究表明, 热放疗联合使用可以使肿瘤细胞在较低的温度 ($<42^{\circ}\text{C}$) 作用下被杀灭, 同时, 热作用也可以使细胞对射线更加敏感。此外, 热疗与放疗联合应用, 还存在直接的热细胞毒效应, 对正常组织的损伤极小, 对肿瘤细胞的抑制作用却较强, 具有优势互补的协同作用或相加作用, 可明显提高疗效。临床研究表明, 与单独放疗相比, 热疗与放疗联合应用, 可使许多难以控制的转移性肿瘤、复发性肿瘤或局部晚期肿瘤的局部控制率得到明显提高^[1]。

由此可见, 若能将用于热疗的物质与用于放疗的物质复合在一起, 必将获得一种能显著提高疗效的可实现热放疗联合使用的肿瘤治疗新材料。

本文将具有热疗功能的 Fe_3O_4 磁性纳米粒子与具有放疗功能的含 Ce、P 两种放射性核素的 CePO_4 粒子复合在一起, 并通过稀土元素 Tb 的掺杂, 制备出具有荧光特性的 $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{CePO}_4: \text{Tb}$ 肿瘤靶向热放疗复合粒子。

2 实验

2.1 $\text{CePO}_4: \text{Tb}$ 荧光粒子的制备

(1) 取适量 CeO_2 和 Tb_4O_7 (Tb 与 Ce 摩尔比为 1: 20), 用浓硝酸和过氧化氢混合溶液溶解, 所得澄清溶液记作溶液 A。

(2) 取适量 $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ (PO_4^{3-} 与 Ce 摩尔比为 1: 1) 和 0.1 g 抗坏血酸, 加入 5 ml 蒸馏水, 磁力搅拌至溶解, 得无色澄清溶液 B。

(3) 将溶液 A 缓缓滴入溶液 B 中, 之后, 向混合溶液中加入 35 ml 乙二醇和 0.1 g PEG-1500, 混合均匀后装入 50 ml 反应釜中, 放入烘箱中 180°C 反应 18 h。所得白色产物离心、洗涤后重新分散于 10 ml 蒸馏水中。

2.2 $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{CePO}_4: \text{Tb}$ 磁性-荧光复合粒子的制备

(1) 取上步制备的 $\text{CePO}_4: \text{Tb}$ 荧光纳米粒子水溶液 2 ml, 加入 20 ml 蒸馏水, 超声分散均匀后向其中滴加适量 0.1 mol/L 的 FeCl_3 溶液, 常温下磁力搅拌 4

小时, 令 Fe^{3+} 充分附着于 $\text{CePO}_4: \text{Tb}$ 荧光粒子。

(2) 搅拌结束后, 将产物离心并重新分散于 50 ml 蒸馏水中, 然后加入适量 FeSO_4 (Fe^{3+} 与 Fe^{2+} 摩尔比为 2: 1), 在氮气保护下, 滴加适量氨水, 令溶液的 pH=10, 室温搅拌 15 min, 所得棕色产物离心、洗涤。

2.3 产物表征

采用日本理学株式会社 D/MAR-2500 型 X-射线衍射仪 (XRD) 和英国牛津仪器公司 X 射线能谱仪 (EDS) 分析样品组成; 采用日本电子公司 (JEOL) JEM-2000EX 透射电子显微镜 (TEM) 和 JSM-6700F 型扫描电子显微镜 (SEM) 分析样品形貌; Hitachi F-4600 荧光光谱仪分析样品荧光性能; 采用 Quantum Design MPMS (SQUID) XL-5 磁学测量系统研究样品的磁性能。

3 结果及讨论

3.1 $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{CePO}_4: \text{Tb}$ 磁性-荧光复合粒子的成分分析

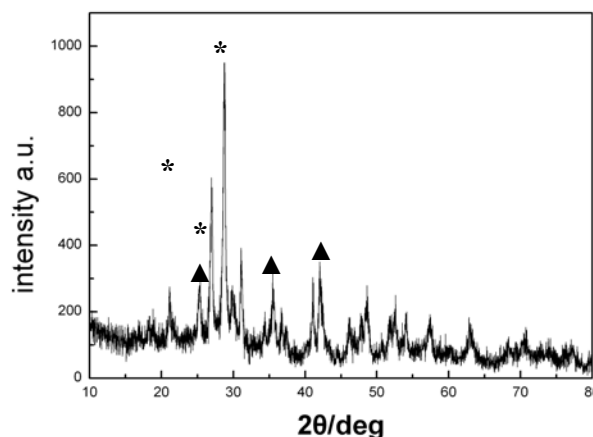


Figure 1. XRD pattern of $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{CePO}_4: \text{Tb}$ magnetic-fluorescent composite particles

图 1. $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{CePO}_4: \text{Tb}$ 磁性-荧光复合粒子的 XRD 图谱

图 1 为 $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{CePO}_4: \text{Tb}$ 磁性-荧光复合粒子的 XRD 图谱, 各主要衍射峰分别对应于 CePO_4 (JCPDF 84-0247) 与 Fe_3O_4 (JCPDF 84-3854)。

图 2 为 $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{CePO}_4: \text{Tb}$ 磁性-荧光复合粒子的 EDS 谱图, 从中可以证明 Ce、O、P、Fe、Tb 各种元素的存在。

3.2 $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{CePO}_4: \text{Tb}$ 磁性-荧光复合粒子的形貌分析

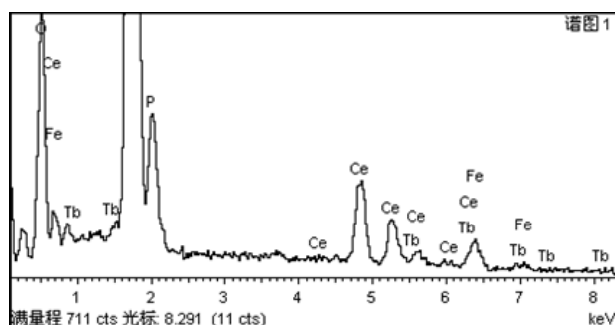


Figure 2. EDS pattern of $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{CePO}_4:\text{Tb}$ magnetic-fluorescent composite particles

图 2. $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{CePO}_4:\text{Tb}$ 磁性-荧光复合粒子的能谱图

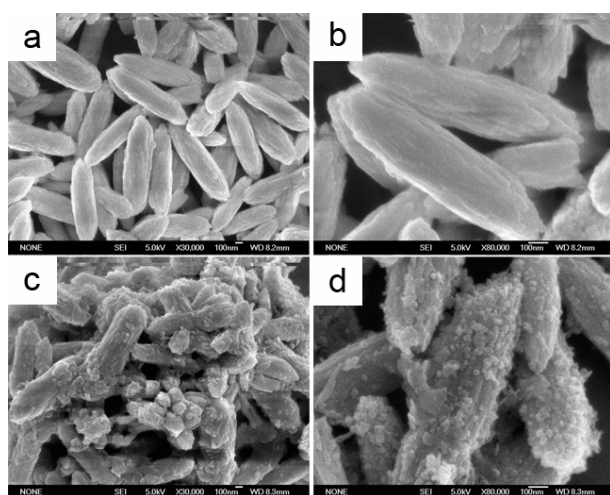


Figure 3. SEM images of (a, b) $\text{CePO}_4:\text{Tb}$ fluorescent particles and (c, d) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{CePO}_4:\text{Tb}$ magnetic-fluorescent composite particles

图 3. (a, b) $\text{CePO}_4:\text{Tb}$ 荧光粒子和 (c, d) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{CePO}_4:\text{Tb}$ 磁性-荧光复合粒子的 SEM 照片

水热法制备的 $\text{CePO}_4:\text{Tb}$ 荧光粒子的形貌如图 3 (a, b) 所示。可以看到其外形呈纺锤体，长度大概为 $2\ \mu\text{m}$ ，最宽处直径大约为 $500\ \text{nm}$ 。由 $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{CePO}_4:\text{Tb}$ 磁性-荧光复合粒子的 SEM 照片(图 3c, d) 可见，复合粒子基本保持了 $\text{CePO}_4:\text{Tb}$ 的纺锤体外观，但与 $\text{CePO}_4:\text{Tb}$ 荧光粒子相比，复合粒子的表面明显较为粗糙，有颗粒和不规则片状物附着于纺锤体表面。由复合粒子的 TEM 照片(图 4)可清楚的看到纺锤体的表面有明显的衬度差别。结合 XRD、EDS 和 SEM 测试结果，可以判断纺锤体表面的颗粒和不规则片状物应当是 Fe_3O_4 。

3.3 $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{CePO}_4:\text{Tb}$ 磁性-荧光复合粒子的性能分析

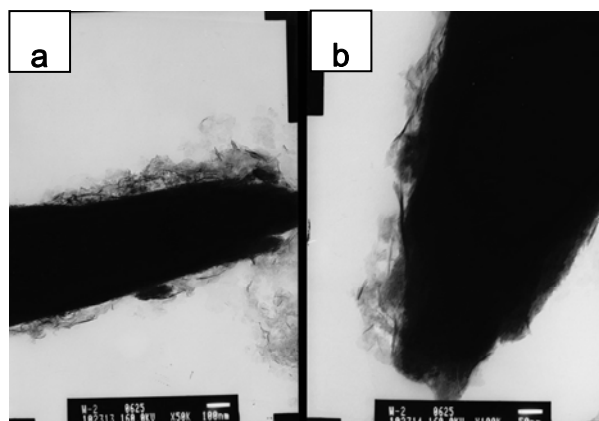


Figure 4. TEM images of $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{CePO}_4:\text{Tb}$ magnetic-fluorescent composite particles (a) $\times 50,000$ (b) $\times 100,000$

图 4. $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{CePO}_4:\text{Tb}$ 磁性-荧光复合粒子的透射电镜照片 (a) $\times 50,000$ (b) $\times 100,000$

3.3.1 荧光性能分析

图 5 (a) 是 $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{CePO}_4:\text{Tb}$ 磁性-荧光复合粒子的荧光光谱。由图可知，在 $282\ \text{nm}$ 紫外光的激发下，复合粒子在波长为 490 、 546 、 586 和 $622\ \text{nm}$ 处有四个明显的发光峰，这与 Tb^{3+} 的特征发光为非常吻合，分别对应于 Tb^{3+} 的 $^5\text{D}_4\text{-}^7\text{F}_j$ ($j = 6, 5, 4, 3$) 电子跃迁。由此可以推断， Tb^{3+} 成功的掺杂到 CePO_4 粒子中。

3.3.2 磁性能分析

图 5 (b) 为 $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{CePO}_4:\text{Tb}$ 磁性-荧光复合粒子的室温磁滞回线。由图可知，随着外加磁场强度的增大，样品的磁化强度值相应增大；当外加磁场增大到 $5000\ \text{Oe}$ 左右时，继续增大外加磁场强度，样品磁化强度值保持不变，即达到磁饱和。此外，磁化曲线为一条过原点的单一曲线，说明当外加磁场为 0 时，此样品几乎没有剩磁和矫顽力，即具有超顺磁性。通过外推法求得所制备样品的饱和磁化强度 $1.5\ \text{emu/g}$ ，剩磁几乎为零。

3.4 $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{CePO}_4:\text{Tb}$ 磁性-荧光复合粒子的形成机理分析

根据以上结果，可对 $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{CePO}_4:\text{Tb}$ 磁性-荧光复合粒子的形成机理做如下推测：首先， Fe^{3+} 通过与 PO_4^{3-} 之间的配位作用而吸附于 $\text{CePO}_4:\text{Tb}$ 荧光粒子表面，随后 Fe^{2+} 在碱性条件下与 Fe^{3+} 发生共沉淀反应，而在 $\text{CePO}_4:\text{Tb}$ 粒子表面形成 Fe_3O_4 包覆层，并最终形成 $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{CePO}_4:\text{Tb}$ 磁性-荧光复合粒子。

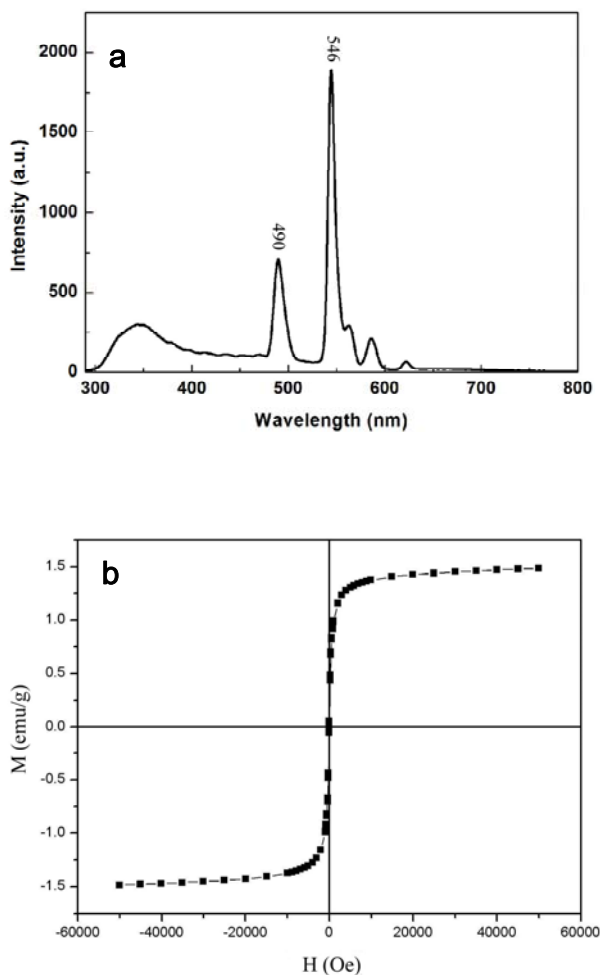


Figure 5. (a) The fluorescence spectrum ($\lambda_{\text{EX}}=282$ nm) and (b) room temperature hysteresis loop of $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{CePO}_4:\text{Tb}$ magnetic-fluorescent composite particles

图 5. $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{CePO}_4:\text{Tb}$ 磁性-荧光复合粒子的 (a) 荧光光谱 ($\lambda_{\text{EX}}=282$ nm), (b) 室温磁滞回线

4 结语

本文将具有热疗功能的 Fe_3O_4 磁性纳米粒子与具有放疗功能的含 Ce、P 两种放射性核素的 CePO_4 纳米粒子复合在一起, 并通过稀土元素 Tb 的掺杂, 制备出具有荧光特性的 $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{CePO}_4:\text{Tb}$ 肿瘤靶向热放疗复合粒子。从理论上讲这种复合粒子可以磁靶向进入目标肿瘤, 并在肿瘤部位局部大量放射 β -射线, 能够将热疗和放疗化疗有机结合为一体, 在靶向热放疗过程中实现对目标细胞的多重杀伤。Tb³⁺ 的掺杂赋予该复合粒子以荧光特性, 令其能够对细胞和组织进行荧光标识, 可对组织被杀伤过程进行实时监测, 充当手术前后诊断病情或疗效的介质, 可实现更为精确的肿瘤靶向治疗。

References (参考文献)

- [1] Wenshan Huang, Deping Wang, Nai Zhou, et al. Preparation of Microparticles Capable of Thermotherapy and Radiotherapy [P]. CN101284161 (Ch). 黄文岳, 王德平, 周奈, 等. 具有放疗和温热疗双重功能的微粒及其制备方法. CN101284161.
- [2] M J Hyatt, D E Day. Glass Properties of Yttria-Alumina-Silica System [J]. *Journal of The American Ceramic Society*, 1987, 70: 283-287.
- [3] I Wollner, C Knutsen, P Smith, et al. Effects of Hepatic Arterial Yttrium 90 Glass Microspheres in Dogs [J]. *Cancer*, 1988, 61 (7): 1336-1344.
- [4] S Houle, T K Yip, F A Shepherd, et al. Hepatocellular Carcinoma: Pilot Trial of Treatment with Y-90 Microspheres [J]. *Radiology*, 1989, 172: 857-860.
- [5] M A Burton, B N Gray, C Jones, et al. Intraoperative Dosimetry of 90Y in Liver Tissue [J]. *The Journal of Nuclear Medicine*, 1989, 16: 495-498.
- [6] E M Erbe, D E Day. Chemical Durability of $\text{Y}_2\text{O}_3\text{-Al}_2\text{O}_3\text{-SiO}_2$ Glasses for the In Vivo Delivery of Beta Radiation [J]. *Journal of Biomedical Materials Research*, 1993, 27: 1301-1308.
- [7] D E Day, G J Ehrhardt. Glass Microspheres [P]. USP 4789501