

粉体的功能与应用——生物医学

李 冷, 陈玲莉, 曹光明

(武汉理工大学材料科学与工程学院, 湖北 武汉 430070)

摘 要: 论述了超微颗粒与生物的关系, 并着重介绍了功能超微颗粒在细胞染色、细胞分离、药剂载体、肿瘤治疗及尘肺诊断等医学领域中的应用。

关键词: 粉体; 超微颗粒; 生物医学

中图分类号: TB383, Q819 **文献标识码:** A

文章编号: 1008-5548(2002)04-0024-06

Application of Function Powder to Bio-medicine

LI Leng, CHEN Ling-li,
CAO Guang-ming

(Institute of Material Science and Engineering,
Wuhan University of Technology, Wuhan, 430070, China)

Abstract: The intimate relationship between supermicro-particle and biology is presented. The application of function inorganic supermicro-particle on the cell dyeing, cell separation, medicine carrier, cancer medical treatment and examination in lungs, are discussed emphatically.

Key words: powder; super-microparticle; bio-medicine

超微颗粒与生物的关系是多种多样的, 随着生命在地球上的诞生, 作为生命的摇篮同时作为刺激剂, 长久以来相互作用, 密切结合。随着粉体科学的发展、粉体技术的确立、功能粉体颗粒设计的深入及超微颗粒在生物医学领域中的应用, 大大推动了现代医学的发展。

1 超微颗粒和生物

通常, 超微颗粒是指指数纳米到 100 nm 大小的颗粒。在考虑粒径非常小的物质和生物的相互关系时, 表示生物领域中颗粒尺寸的基准, 如血液的主要成分, 红血球的大小, 成年人 7.5 μm ; 一般的细菌

大肠杆菌, 长为 2~3 μm 、粗细为 1 μm , 这些都比起超微颗粒大得多。所有的细胞被厚度为 8~10 nm 的细胞膜包围, 细胞膜厚度在超微颗粒的范围。细胞内部有贮存消化酶的溶酶体, 为袋状物, 这种“袋”的直径为 0.2~0.4 μm , 属于细胞内组织的最小类别。担负蛋白质合成的核糖核蛋白是核糖核酸-蛋白质复合体, 粒径为 15~20 nm 的颗粒。

微细颗粒尺寸范围的物质和生物相互作用时, 多作为气溶胶分散在大气中, 或作为胶体分散在溶剂中尤其水中。例如烟尘刺伤眼睛, 烟气是从 10 nm 到 1 000 nm 的超微颗粒, 它附着在眼角膜等粘膜上, 给予细胞以刺激, 通过神经使泪腺活动。

爬虫类、鸟类、哺乳类具有将侵入生体组织的微细颗粒异物排除体外的自身防卫系统。如上述的流泪现象, 可以说是动物和微细颗粒的相互作用, 这种能力是生物在进化过程中获得的。和微细颗粒相互作用的现象不只是眼睛。生物实际上和各种各样的超微颗粒相接触。颗粒通常, 以雾、烟、霭等的气溶胶形式进入到肺里。城市交通的地下铁内空气中的铁、氧化铁粉尘含量为外界大气的数十倍。这些超微颗粒大部分以自然状态通过肺, 也有一部分通过消化器官和皮肤进入体内。

微细颗粒的粒径不同, 如花粉(25~100 μm)各孢子(10~30 μm)大小的颗粒在鼻咽喉部位可被捕捉, 也有到达支气管、细支气管, 再到达肺泡的。如图 1 所示, 越微细的颗粒越进入到深部, 超微颗粒在肺泡沉积的几率高。气管和支气管捕捉的较大颗粒, 由于覆盖分泌物的纤毛上皮运动而被阻挡, 随唾液、痰, 或随咳嗽排出, 或进入到食道, 经消化道排出。

在肺泡上没有纤毛上皮, 沉积的颗粒受到肺泡巨噬细胞的吞噬作用, 而进入到细胞内。吞噬颗粒的巨噬细胞因阿米巴运动而从肺泡排出, 上升到气管。这样一来进入到肺内的超微颗粒大部分排出体外, 但一部分颗粒接受吞噬作用后, 从间质组织进入到淋巴系, 长期滞留。另外, 也有长期滞留在肺泡

收稿日期: 2002-02-26

第一作者简介: 李玲(1946-), 女, 教授

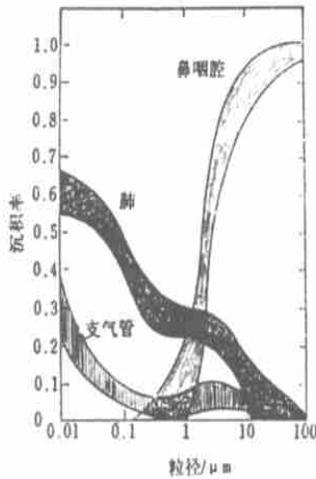


图1 各种粒径的微颗粒在呼吸系统各部位的沉积率

的颗粒。这是未被巨噬细胞吞噬的颗粒,对肺细胞有不良影响,将引起尘肺斑、尘肺结核。特别是石棉粉尘有致癌性,未经巨噬细胞外理的石棉将引起肺组织病变,形成称作石棉体的包裹物,使肺的组织发生纤维化,自暴露开始经20~30年的质变形成癌。

除此之外,超微颗粒大小的物质和生体相互作用不可忽视的是病毒。病毒有许多种类,从能杀死细菌的噬菌体,到流感病毒、癌病毒等等。病毒的大小有的20 nm到大的450 nm,恰为超微颗粒的范围。流感病毒有各种各样类型,其直径相当大,为80~120 nm的球状。鼠的致癌病毒脊髓灰质炎病毒,呈直径为45 nm的正二十面体;小儿麻痹病毒更小为24~30 nm。

关于病毒侵入体内的感染机理已进行了广泛的研究。由病毒引起的感染不单限于异物侵入,还由于它在细胞内开始增殖,在一些情况下将自身具有的遗传子和作为寄主(宿主)的动物、植物的正常遗传子相置换,由此而发生严重疾病。而且其特异性也决不只取决于颗粒的大小。例如,因烟草而感染的烟草叶斑病毒,能进入到烟叶和西红柿叶子的细胞,但不能侵入到动物的细胞。鼠的致癌病毒不侵入人体,反过来人的致癌病毒不能导致鼠感染癌。这些特异性是基于蛋白质多达20种的氨基酸的排列和种类极多的细胞表面糖链的排列现象。

2 金属颗粒的毒性

关于金属的毒性,以水银、铅、砷、镉为主研究人员进行了广泛的调查。就微颗粒状金属的毒性,典型的例子是硫化镍颗粒的毒性,关于致癌的分子机

理已有研究。

美国医学界致力于这一问题的研究,有关于镍化合物颗粒被吞噬细胞作用和毒性的关系,吞噬作用后颗粒的变化,毒性和颗粒的表面荷电关系的详细报道。其中有如下引起人们注意的现象。

单结晶硫化镍颗粒有致癌性,非晶态颗粒不如前者强。这个差距取决于表面电荷,结晶 α -NiS, ξ 电位为-27 mV,带负电;相反的非晶态NiS,为+9 mV,带正电。由于在被细胞吞噬作用中,具有负电的 α -NiS易于被包围,被包围的颗粒在细胞内溶解,成为Ni离子而与致癌有关

以上所述的超微颗粒对于一般生体是有害的,应该排出的。但是也并非没有起着有益功能的超微颗粒。人体中存在最多的是金属铁,健康的成年人具有4 g的铁,其中67%以血色素(血液中的红色素)存在于血液中,担负氧气的输送。血色素分子的分子量为64 500,呈聚四铁组成,具有4个铁作原子。铁作为2价离子在卟吩环的中心结合,与氧分子结合。剩余的33%之中的27%以超微颗粒形式存在铁蛋白(铁的贮藏体)中。铁蛋白广泛地存在于动物界、植物界中。而在人体中分布于肝脏、脾脏、骨髓中,能包围对人体有害的3价铁离子,以安全的形式储存,并为合成血色素等含铁的蛋白质供给铁。铁蛋白中心的具有高电子密度、7.3 nm大小的核,其四周包围有蛋白质壳。根据X-射线衍射数据可知壳的直径为12.2 nm。

核中含有大量铁,是成分为 $(\text{FeOOH})_8(\text{FeO}:\text{OPO}_3\text{H}_2)$ 的微结晶集合体。一个铁蛋白颗粒大约含4 000~4 500个铁原子。由脾脏提炼出精制的铁蛋白可作为电子显微镜观察用的记号。关于作为记号使用的情况,在下面的金超微颗粒一节叙述

除此之外,作为生物体内具有超微颗粒的现象,还有细菌的磁性指南针事例和与生物磁性感觉相关的现象在最后一节叙述。

以上是从自然科学的角度所看到的超微颗粒与生物关系。以下从工程角度介绍超微颗粒在生物一医学中的主要应用。

3 金超微颗粒的细胞内部染色应用

金是人类最早得到的纯金属,但是与生物的关系不太多。金有化合物被用于治疗风湿性关节炎,放射性同位素 ^{198}Au 的胶体,直径为3~7 nm的颗粒可作为抗肿瘤剂使用。关于金超微颗粒用于细胞生物学的研究实例,如把金胶体作为光学显微镜和电

子显微镜观测试样的标记^[3]。细胞内部存在有线粒体和核、小胞体等各种细胞内组织。还有, 称作为细胞骨骼系的 6、10、20 nm 粗细有 3 种丝纵横交织, 控制细胞形态的保持、变化、运动、细胞分裂、细胞内组织的运动、原生质流动等, 使其内部随着时间发生变化。

用光学显微镜或电子显微镜观察这种细胞内部时, 因为固有的光学密度、电子密度低, 所以给特定的成分染色或用记号作标志是有利的手段。为此开发应用了荧光抗体法(光学显微镜)、铁蛋白抗体法、过氧化酶染色法(电子显微镜)等。下述的方法是使抗体和金超微颗粒结合, 由此可得到分辨率更高、更清晰画面。

金超微颗粒是用通常的金溶胶制造法制备的。用黄磷的饱和乙醚溶液还原氯金酸(HAuCl_4)水溶液可得到 3~5 nm 粒径的颗粒。若改变还原方法, 使用抗坏血酸或柠檬酸钠作为还原剂, 则可得到粒径为 40 nm 的更大颗粒。

将制得的金超微颗粒和预先精制的抗体或单克隆抗体混合, 而形成金超微颗粒-抗体复合体。这种结合不是共价键结合, 而是与 pH 值、离子强度等有关的静电结合, 但选择适当的条件能得到十分稳定的复合体, 可用作细胞内特定成分的标志。若进行固定处理, 将结合抗体的金超微颗粒撒在细胞膜破损的试样上, 因抗体只和特异的抗原结合, 则研究对象便能被金超微颗粒进行染色。

染色对象在电子显微镜下呈电子密度高的集合体, 所以可清楚地观察到; 在光学显微镜下于明视野呈红色, 于是能清晰观察到。着色原因, 可认为是金超微颗粒的光散射与波长有关及金的导带电子的等离子体吸收, 或和溶液界面的相互作用而位移, 但是 20 nm 以下的金胶体颗粒可见光的散射影响小, 着色主要是后者吸收的缘故^[4]。

这种和抗体相结合大小为 5~40 nm 的各种金超微颗粒制品已进入商品市场。

4 磁性超微颗粒-高分子复合体的细胞分离及药剂载体应用

制备磁性超微颗粒-高分子复合体, 可用于细胞分离及作为药剂载体。

将磁性超微颗粒埋在球状高分子聚合物中, 或将磁性颗粒用高分子材料包覆, 使其表面具有活性基, 进行和抗体结合的处理, 从体处通过磁性控制

药剂投入, 使药剂集中到患部, 或有效地进行细胞分离等等的研究报道已引起医学界的关注。

例如粒径为 10~50 nm 的磁铁矿(Fe_3O_4)超微颗粒存在条件下, 制造聚异丁烯氰基丙烯酸酯聚合物, 并形成平均粒径为 0.22 μm 的磁性颗粒, 使其吸附结合致癌剂更生霉素(放线菌素 D), 对鼠进行静脉给药。然后, 从体外用 8 500 Oe 的钷永久磁石将药剂集中到肾脏^[5]。这种高分子经过一定时间, 能在体内完全分解。同样地, 作为磁性载体, 已经制造出能在体内分解的葡聚糖(右旋糖酐)-磁铁矿(Fe_3O_4)复合体。这是一种粒径为 10~40 nm 的磁铁矿超微颗粒作为核, 周围包覆有糖的聚合物(葡聚糖)的复合体, 已用于细胞分离技术和作为药剂载体。

仍然以磁铁矿超微颗粒(粒径 50 nm)为核, 其周围包覆有甲基丙烯酸的聚合物, 而制得磁性复合体。使用这种磁性颗粒, 根据神经芽肿细胞(未分化完全的有癌化神经细胞)的表面糖链不同而进行分离^[6]。在这种情况下, 因采用的包覆方法不同而具有各自特征。从直径为 50 nm 的磁铁矿颗粒溶解出微量的亚铁离子(Fe^{2+}), 和作为聚合引发药剂而加入的过硫酸铵反应, 将其还原, 生成自由基, 使聚合反应开始。

聚合反应仅发生在未被覆盖的磁铁矿超微颗粒表面, 因此能够有效地包覆。可得到具有磁性的颗粒, 产率高达 99%。聚合反应能在溶液中进行, 以羟基甲基丙烯酸酯为主要单体和架桥剂 N, N-二甲基二丙烯酰胺、烯丙胺等共聚合。为保护烯丙胺的活性基不受聚合反应的影响, 所以事先结合荧光素异硫氰酸酯(FITC), 然后使被包覆的磁性颗粒结合霍乱毒素。命名为 C1300 的外胚叶的神经芽肿细胞, 其中 10% 的细胞表面具有含神经节苷脂 Cm1 唾液酸的糖脂质复合体, 其余的细胞表面不具有。因为霍乱毒素和神经节苷脂密切结合, 所以若把上述的磁性颗粒和细胞混合, 则磁性颗粒只与表面具有糖链的细胞结合。将混合物注入消毒灭菌过的管中, 同时使其流过磁极端部磁场梯度为 10^3 Oe/cm 的电磁铁之间, 应用此方法, 可以迅速地将所需细胞完好地、迅速地成功分离。将该法应用到治疗癌患者的临床实验研究已有报道。

癌的化学治疗法和与其并用的放射线治疗法, 它们不仅对癌细胞, 就是对正常细胞也有杀伤作用, 因此投入药量、照射剂量都有极限, 副作用也很严重。特别是作为血液系、免疫细胞基础的骨髓干细

胞受伤害最大。因此,在治疗时可将骨髓液抽出,疗后再返还体内。

但是,几乎所有恶性肿瘤多见已向骨髓转移。因此返还的骨髓液,有使癌扩散的危险性,这种方法也有限制,最新的研究报道,使用磁性颗粒先将抽出的骨髓液中存在的癌细胞除去,然后再返回到体内。使用有磁性颗粒是含有约20%的磁铁矿超微颗粒、直径为3 μm的聚苯乙烯颗粒,是将聚苯乙烯和二乙烯基苯在磁性超微颗粒存在条件下聚合而制成的。将聚苯乙烯磁性颗粒和羊的抗鼠Fc抗体(亚氨球蛋白)混合,使相互结合(参照图2)。而对于从患者身上抽出的骨髓液,将其和与神经芽肿瘤细胞相对应的鼠的抗神经芽肿单一克隆抗体相混合,抗体只和骨髓液中的癌细胞相结合。

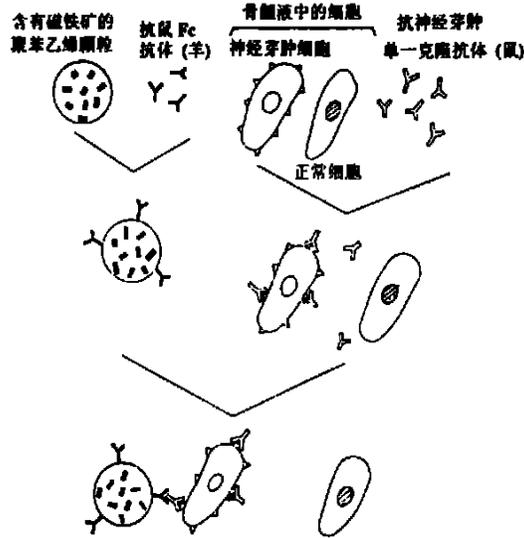


图2 使含有磁铁矿微粒的聚苯乙烯颗粒和骨髓液中癌细胞结合的模式图

若在这样处理过的骨髓细胞中加入用抗鼠Fc抗体标记了的磁性颗粒,磁性颗粒只和癌细胞结合,再将混合液加入到如图3的磁性分离装置中,用此法可以除去99.9%以上的癌细胞。

分离装置经彻底灭菌消毒,由聚碳酸酯和聚硅氧烷橡胶管组成。第1个分离容容量为22 mL,小块钕钴永久磁石(10 mm×10 mm×0.3 mm)从外侧埋入槽内。第2个分离容器3 mL,安装了2个同样的永久磁石。最后为了完全,在1.0 T(10⁴ Oe)的电磁铁端部之间安装有第3个容器。细胞和磁性颗粒在其中以1.5 mL/min的流速流动而被分离。

这种方法的优点是不把磁性超微颗粒加入到体内就可以进行细胞分离。这一点是使用金属磁性超

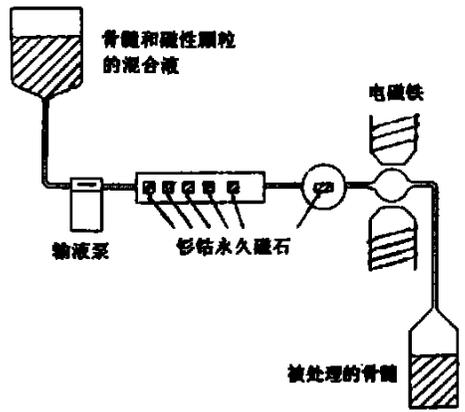


图3 磁性分离装置

微颗粒进行诊断、治疗时,确保人身安全最重要的研究课题,是必须解决的重点。因此,对金属超微颗粒进行覆盖时,覆盖材料多选择使用本来在生物体中就存在的成分,或在体内能够分解的物质。

但是,若加入到体内的覆盖材料被分解,金属超微颗粒由于巨噬细胞等的吞噬作用而被吸收,沉积在肝脏和脾脏,长期滞留。铁是比较安全的金属,尽管如此,但把铁-碳氢化合物复合体加入到鼠类、兔子皮下或腹腔内,致使鼠类、兔子等产生肿瘤的实验研究报道也有^[7]。另外,镍和钴的各自的致癌性已得到证实,所以不能加入人体内使用。到目前为止,把施行覆盖的磁性超微颗粒加入到皮下,腹腔或静脉的研究,只是在动物体进行实验。唯一例外的用人体的是下一节要介绍的肺的清除功能。

另外,含有磁铁矿(Fe₃O₄)超微颗粒的人血清蛋白微粒结合了能和抗体反应的蛋白质A(抗A)的药剂及含有磁铁矿微粒的聚苯乙烯微粒已有商品出售。

5 玻璃陶瓷磁性超微颗粒与磁场的癌症治疗法

癌的治疗方法之一是温热疗法,其原理是:大多癌变的情况下,和正常细胞相比,癌细胞更怕热,所以可利用热杀死癌细胞。温热疗法中有将整个身体加热的方法和只加热肿瘤部分的方法,还有只给血液加热的方法。加热的方法,有用热水加温,有用电磁波加温,有使用超声波加温等方法。

以下介绍的是使用具有磁性的微颗粒对局部加温的方法。将磁性颗粒加入到体内肿瘤处,施加交流磁场(10 kHz, 500 Oe),由于磁滞损耗使温度上升。使用磁性颗粒是平均粒径为1.5 μm、比超微颗

粒稍大些的含氧化铁的陶瓷玻璃颗粒。将分散在生理盐水中的微颗粒注入到肿瘤处,通过施加交流磁场,使局部温度升高到 43.5°C ,有成功地治疗鼠的癌病报道^[8]。在使用电磁波和超声波的情况下,多采用从复数照射源集中到一点进行局部加温的方法,但对于体内深部的情况下相当困难。而相比之。交流磁场能达到深部位,而且只在加入磁性颗粒的部位发生能量吸收,所以可在限定的部位局部加温。可以说这一点和其它加温法相比较是显著的优点。

6 磁性超微颗粒的诊断

如前所述,通过呼吸进入不到肺中的微颗粒,有的能在数日内较快地排除体外,可是也有长期滞留在肺泡和淋巴结中的。为了净化这些颗粒也有需要数月或1年以上时间。为了长期地调查肺的这样的净化功能,可以使用氧化铁颗粒。

若吸入磁铁矿粉末 1 mg ,并在胸的前后施加 660 Oe 磁场持续 20 s ,肺中的磁铁矿颗粒将依磁性定向排列。切断磁场后立即测定残留磁矩,则可知肺内磁性微粒的量。因为残留磁性非常弱,所以测定是在实施了磁屏蔽的房间,用称作 SQUID (superconducting quantum interference device; 超导体量子干涉素子) 高感度磁束计进行测量的,根据调查肺中磁性颗粒量随时间的变化,可以诊断某人的肺净化功能。

若用此方法,对吸烟者和非吸烟者进行比较,发现非吸烟者的肺中磁铁矿超微颗粒的量,5个月后降低到最初的 20% ,10年后降低到 10% ,而对比之,吸烟者即使经过10年,只降低约 50% 如图4所示^[9]。

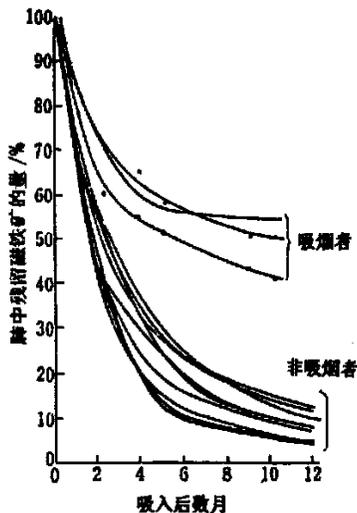


图4 肺的净化功能磁性测定法评价

最初这种方法不是人为地吸入磁性颗粒,而是对于矿山工人和焊接工等在粉尘多的作业环境中工作的人员的肺中残留粉尘,针对其中含有的磁性微粒,根据磁性测定作为推断手段而采用的一种方法,近年来由于地下铁的发展,铁质粉尘在肺中的残留、蓄积也用同样的方法^[10]。

若对吸入到肺中的磁铁矿超微颗粒残留磁性进行测定,则切断外部磁场后即刻磁性开始减少,发生磁性缓和。这种变化比起布朗运动引起的缓和迟得多,可以认为主要是由于被肺泡巨噬细胞摄取磁性微粒在细胞内的运动,或由于巨噬细胞自身在肺中运动的结果。实际仓鼠的肺中,加入磁性超微颗粒后,若进行肺清洗取出肺泡巨噬细胞时,磁铁矿超微颗粒已被该细胞摄取,测定这种细胞的磁性缓和,能得到和在肺中的同样结果。另外,若加入某种阻滞剂,以使细胞的能量物质腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)减少,则磁性缓和变慢,磁性缓和现象与细胞的能量有关,这一点已被证明^[11]。还有,同样地对蓄积在兔子肝脏中的磁性微粒进行磁性缓和的测定,可以调查生体肝脏的细胞活性^[12]。

7 制造磁性超微颗粒的细菌

在湖泊、沼泽或海底的积泥中,有许多种类的土壤微生物和土壤细菌在繁殖,其中有体内携带氧化铁(磁铁矿)超微颗粒的细菌。

这种细菌体长 $2\sim 3\ \mu\text{m}$,其体内具有 $20\sim 30$ 个直径约为 40 nm 的高电子密度的微粒。这些微粒的形状通常呈立方体或正八面体,且表面被电子密度低的有机物皮膜(厚度为 6 nm) 包覆,纵向连接存在。处于这种细菌体内的氧化铁超微颗粒所起的作用,是使细菌感受到磁性。这种细菌即使在地球磁场(约 0.5 G) 这样的弱磁场中也能感受到地磁,而沿着磁力线的方向游动。这种性质称作走磁性,这一性质和细菌体内具有磁铁矿超微颗粒的现象完全对应。表现出走磁性的细菌,已发现数种,它们的形态和游泳方式不同。但总之,都具有氧化铁超微颗粒。

未表现出走磁性的细菌类,也未发现体内有这种超微颗粒存在。另外,若将表现出走磁性的某种细菌,在铁组分少的(0.5 mg/L 以下)培养基中进行培养,则不具有超微颗粒的细菌增殖起来。这种细菌已不显示出走磁性。若在该培养液中再加入铁组分($1\sim 2\text{ mg/L}$) 继续培养,则可确认,具有超微颗粒的细菌增殖,对于磁性的感觉也复活。即,氧化铁超微颗粒给予细胞磁感性这一点是很明确的^[13]。

磁性细菌具有的超微颗粒是氧化铁磁铁矿这一事实经几种分析得到充分证明,第一种分析是使用在电子显微镜中安装的。射线微区分析装置的测试仪,分析走磁性细菌具有的超微颗粒,可知含有大量的铁。第二种是对于冻结干燥的走磁性细菌试样,取其⁵⁷Fe的穆斯堡尔谱,它和磁铁矿的波谱完全一致。

另外,用高分辨率电子显微镜观测细菌具有的磁铁矿超微颗粒的晶格构造,可以观测到相当于磁铁矿晶格(1,1,1)面和 $(\bar{1},1,1)$ 面间隔的4.8?晶面间距。由此可知是磁铁矿的结晶,而且磁性颗粒是单结晶^[14]。

磁铁矿显示铁氧体磁性。而且可知大小在从40 nm到100 nm范围的磁铁矿超微颗粒在常温下为稳定的单磁畴,具有非常大的磁矩,走磁性细菌具有磁铁矿超微颗粒是单磁畴这一点,可以通过以下两个观测证明,首先,可观测到走磁性细菌的游动方向是一定的。在北半球的细菌,通常以磁极S指向北方游动。可是若施加一反向的超过500 Oe的强脉冲磁场,则细菌反转指南游动。其次,可观测到,即使在交流磁场中试使细菌消磁,走磁性也不消失,向北的,向南的各有一半。

这些细菌感受磁性的目的是和地磁力线伯特克矢量具有的磁倾角有关的,走磁性细菌是厌氧菌,愿在水底游动,为了避开氧浓度高的水面,而使用磁受性。

8 结束语

超微颗粒在生物和医学中的应用历史不长,关于超微颗粒和有机物、生物体成分的相互作用资料数据尚不充分。但是关于超微颗粒的设计研究近年来逐渐广泛深入,关于其表面的形状和反应性的研究也不断发展起来,提供了充分的线索。

超微颗粒和生物的相互关系是多种多样的,在生物医学中的应用不断在深入,除上述之外,还有作为酶固定化的一种方法,使酶和磁性颗粒结合的例子,及将磁性颗粒和细菌、或和酵母结合,将它们进行培养,在发酵装置中进行有效地分离回收等相当广泛。但是,关键是确立能得到粒径均匀、分散性好

的超微颗粒的制备技术和包覆技术。特别是利用磁性时,颗粒的磁性相互作用和颗粒的分散相矛盾。为了克服这一点,若把颗粒粒径再缩小,且达到超常磁性,为了控制必须达到超电导电磁石程度,则磁矩变小。上面最后叙述的走磁性细菌,是生物出色地利用单磁畴超微颗粒的生动的事例。大自然给人们以启迪,粉体科学与技术的发展使人们更加深刻地认识生物世界改造生物世界,加深对生物医学界探索。

[参考文献]

- [1]U·S·Department of Health·Education and Welfare·Air Quality Criteria for Particulate Matter[R]·National Air Poll·Contr·Administ·Publ, AP-49, 1969.
- [2]Abbraccio M P, Costam J·Cytoplasmic dissolution of phagocytized crystalline nickel sulfide particles—a prerequisite for nuclear uptake of nickel[J]·Toxicol Environ Health, 1982, 9, 663.
- [3]Shelley K, Mcpherson A·Spatially filtered images of B·Subtilis α -amylase crystals[J]·Microscopy, 1981, 123, 201.
- [4]北原康夫·分散乳化系の化学[M]·东京:工学图书株式会社, 1999, 251.
- [5]Ibrahim A, Courerur P, Roland M·New magnetic drug carrier[J]·J Pharm Pharmacol, 1983, 35, 59.
- [6]Kronick P L, Campbell G L, Joseph K·Magnetic microspheres prepared by redox polymerization used in a cell separation based on gagliosides[J]·Science, 1978, 200, 1074.
- [7]Beliles P L·新毒性学的基础及应用[M]·东京:日本メディカルセンター, 1997.
- [8]Luderer A A, Borrelli N F, Panzarino J N, et al·Glass-ceramic-mediated, magnetic-field-induced localized hyperthermia; response of a murine mammary carcinoma[J]·Radiation Res, 1983, 94, 190.
- [9]Cohen D, Arai S F, Brain J D·Smoking impairs long-term dust clearance from the lung[J]·Science, 1979, 204, 514.
- [10]Kalliomaki K, Aittoniem K, Markku Moilanen M·Measurement of lung-retained contaminants in vivo among workers exposed to metal aerosols[J]·Am Ind Hyg Assoc J, 1981, 42, 234
- [11]Munro P A, Dunnill P, Lilly M D·Casein hydrolysis in stirred tank reactors using chymotrypsin immobilized on magnetic supports[J]·Biotech & Bioengineer, 1981, 23, 677.
- [12]Gehr P, Brain J D, Bloom S B, et al·Magnetic particles in the liver: a probe for intracellular movement[J]·Nature, 1983, 302, 336.
- [13]Richard P B·Magnetotactic bacteria[J]·Ann Rev Microbiol, 1982, 36, 217.
- [14]Matsuda T, Endo J, Nomura T A, et al·Morphology and structure of biogenic magnetite particles[J]·Nature, 1983, 302, 411.