



磁性氧化铁纳米颗粒的生物相容性研究进展

林晓芬, 陈爱政, 王士斌*

华侨大学生物工程与技术系, 生物材料与组织工程研究所, 厦门 361021

* 联系人, E-mail: sbwang@hqu.edu.cn

2011-03-01 收稿, 2011-06-08 接受

国家自然科学基金(51103049, 81171471, 31170939)和福建省自然科学基金(2010J05027, 2011501223)资助项目

摘要 磁性氧化铁纳米颗粒的生物相容性是其应用于临床研究的前提之一. 生物相容性一般是指材料与宿主之间的相容性, 包括组织相容性和血液相容性. 目前认为, 对生物材料的生物相容性研究与评价应从整体、细胞和分子这 3 个水平全方位进行. 本文主要将近期通过细胞、分子和整体水平相关试验进行的磁性氧化铁纳米颗粒生物相容性评价工作的进展及其研究中存在的问题作一综述.

关键词

磁性氧化铁
纳米颗粒
生物相容性
RT-PCR
胞质分裂阻滞
微核试验

磁性纳米颗粒是一种处于纳米级(1~100 nm)的磁性材料, 目前使用以 γ - Fe_2O_3 , Fe_3O_4 和铁氧体等铁系氧化物居多. 磁性氧化铁纳米颗粒可形成以磁性材料为中心包被生物高分子的核壳结构, 具备良好的磁导向性. 20 世纪 80 年代, Widder 等人^[1]提出磁控靶向传递系统的概念, 即磁性药物导向. 同时, 磁性纳米颗粒还被应用于肿瘤磁过热疗法^[2]、MRI 的对比增强^[3~5]、生物传感器^[6]、环境生物学的快速分离^[7]以及特异靶点(如细菌、白细胞、蛋白质)的浓度示踪等^[8].

磁性纳米颗粒(主要是 Fe_3O_4 , γ - Fe_2O_3)在生物科技领域中的应用前景广泛, 具有粒径小、比表面积高、磁敏等特性. 磁性纳米颗粒具备独特的理化性质, 因此在进入临床试验阶段前对其进行生物相容性研究很有必要. 然而, 生物医用材料的生物相容性优劣取决于评价方法的科学性. 本文将对磁性氧化铁纳米颗粒生物相容性评价的研究进展作一综述, 介绍现今用于磁性材料生物学评价的方法, 并在此基础上探讨磁性材料生物学评价发展的关键问题.

1 磁性介质生物相容性评价研究的发展

1.1 生物相容性

生物相容性是生物材料研究中始终贯穿的主题^[9]. 根据 ISO 会议的解释, 生物相容性是指生命体组织对非活性材料产生反应的一种性能, 一般是指材料与宿主之间的相容性, 包括组织相容性和血液相容性^[10]. Holgate^[11]对诸多研究的总结表明, 纳米物质可能具有与常规尺寸物质不同的毒性, 建议在应用前对纳米生物材料必须进行全面的生物学评价. 近年, 磁性纳米颗粒已经在肿瘤定位、靶向给药等方面表现出应用潜力^[12,13], 其生物相容性决定了磁性纳米介质的实际使用范围和应用前景.

1.2 评价指标和评价方法

生物材料的生物学评价标准化研究自 20 世纪 70 年代后期开展, 至今已形成从细胞水平到整体动物较完整的评价框架, 国际标准化组织(ISO)以 10993 编号发布了 17 个相关标准. MTT 试验和溶血试验是大部分磁性介质的生物相容性评价工作采用的 2 种

基本试验项目. 此外, 采用微核试验对 Fe_2O_3 磁性纳米颗粒的生物相容性进行研究^[14]是近年研究者针对磁性纳米介质遗传毒性评价所采用的方法. 微核试验^[15]是一种检测材料致畸致突变作用的方法, 能够简便快速地检测样品的短期遗传毒性.

随着生物材料的广泛使用, 生物相容性评价方法向多元化发展. 1995年, Chou 等人^[16]提出分子生物相容性的概念, 并通过分子生物学方法揭示了生物材料的某些特性能够影响细胞调节. 对生物材料生物相容性的研究与评价不仅要从整体水平来观察材料对机体的影响, 从细胞水平来观察材料对细胞的数量、形态及分化的影响, 更要深入到分子水平来观察生物材料对细胞、DNA、RNA、细胞调控及细胞外基质相关基因表达水平等方面的影响. 近年来, 研究者们通过检测与材料作用后细胞中的重要蛋白质及一些特殊物质的变化来反映材料的相容性^[17,18], 利用 RT-PCR 技术检测前炎症因子的表达^[19], 还通过研究生物材料对机体新陈代谢的影响来分析其生物相容性^[20].

2 磁性氧化铁纳米颗粒的生物相容性研究现状

2.1 细胞水平评价磁性氧化铁纳米颗粒的生物相容性

细胞培养法检测材料的生物相容性是一种快速、简便、重复性佳且价廉的方法. 近年来细胞毒性试验从形态学方法检测细胞损伤、细胞生长和细胞代谢特性等角度提出了不少试验方法, 并从定性评价逐渐向定量测定发展. 超顺磁性铁氧纳米颗粒 (superparamagnetic iron oxide nanoparticles, SPION) 的细胞毒性首先取决于其表面特性^[21]. Prijic 等人^[22]使用 MTS 法和克隆形成实验, 将 SK-MEL-28, L929 和 MeT-5A 三种细胞与平均粒径为 12 nm、具硅涂层 (厚度为 2 nm) 的磁性铁氧核心 (平均粒径为 8 nm) 的 SPION 接触, 评价其细胞毒性. MTS 法评价结果发现, 在孵育时间为 72 h 内, 与浓度不超过 200 $\mu\text{g/mL}$ 的 SPION 接触, SK-MEL-28 和 L929 细胞的存活率几乎不受影响; 而与浓度超过 100 $\mu\text{g/mL}$ 的 SPION 接触后, MeT-5A 细胞的存活率在 IC_{50} 以下. 克隆形成实验结果显示, 浓度不超过 200 $\mu\text{g/mL}$ 的 SPION 能保证 SK-MEL-28 和 L929 细胞的活力, 而浓度大于 50

$\mu\text{g/mL}$ 的 SPION 会显著减低 MeT-5A 细胞的活力. Kekkonen 等人^[23]在制备 3 种平均粒径为 90, 120 和 10 nm 的磁性糖基(D-葡萄糖酸、乳糖酸及聚蔗糖)铁氧纳米颗粒后, 采用 WST(water-soluble tetrazolium salts)法评价其细胞毒性, 证明糖基涂层的磁性铁氧纳米颗粒对 L929 细胞的潜在毒性低. 此外, 为探究 SPION 经双亲性嵌段共聚物 PAA-PEO 及 PAA-PAMPEO 表面涂层后的隐身性, Aqil 等人^[24]则利用体外总补体溶血活性(CH50)测定发现, 涂层 PAA-PEO 及 PAA-PAMPEO 外壳的 SPION 可阻滞补体系统激活反应, 增强颗粒的稳定性.

与此同时, Mahmoudi 等人^[25]使用 L929 和 K562 细胞, 以 MTT 法评价聚乙烯醇 PVA 涂层 SPION 的生物相容性, 实验表明, 浓度不超过 20 mmol/L 的 SPION 与 2 种细胞在接触 48 h 内能保证细胞的活力, 并发现除 SPION 与细胞的接触时间和使用浓度可以影响细胞生存率外, SPION 的物理性质也可影响细胞生存率. 在研究过程中, 体内复杂的代谢情况易导致体内外细胞毒性评价结果不一致, 为使体内外评价 SPION 毒性获得更准确的结果, Mahmoudi 等人^[26]认为, 在体外评价试验中, SPION 对于细胞培养液物化特性的影响必须被探究, 由此提出一种新的体外确定细胞毒性的方法, 即将具备、不具备 PVA 涂层的 2 类 SPION 与 L929 细胞共培养, 在 Zeta 电位仪和紫外可见分光光度计监测下获取 SPION 引起细胞介质 DEME 成分变化的情况, 并在此基础上以 MTT 法评价 SPION 引起的细胞毒性. 该方法在一定程度上降低了常规体外细胞毒性评价所带来的误差, 提高了细胞毒性评价的准确性.

由氧诱发的自由基(reactive oxygen species, ROS)是含氧且有高度化学活性的几种分子的总称, 主要包括超氧阴离子、羟自由基、过氧化氢等. Arbab 等人^[27,28]指出, 纳米颗粒代谢会引起 ROS 反应. Nel 等人^[29]也提出, ROS 的生成和氧化应激反应是纳米材料引起多种生物毒性效应的主要机制. ROS 反应会造成细胞膜脂质过氧化、DNA 裂解以及蛋白质氧化等. 最近, Hou 等人^[30]将乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)检测和 WST-1 法共同使用, 评价了共沉淀法制备的二水合磷酸氢钙(dicalcium phosphate dihydrate, DCPD)磁性铁氧纳米颗粒(粒径为 130~200 nm)产生的 ROS 反应对细胞生长的影响. Díaz 等人^[31]则将 3 种不同的铁氧纳米颗粒(平均粒径分别为 80,

200 和 600 nm)置于多种细胞系,在进行体外毒性评价的试验过程中把传统体外细胞毒性试验与 ROS 表达检测相结合,进一步提高了结果准确性.本课题组曾采用 MTT 法考察以超临界二氧化碳流体强制分散法制备的含纳米 Fe_3O_4 (粒径为 10~30 nm)的磁性聚乳酸微球的细胞毒性,结果表明该磁性微球无体外细胞毒性,具有良好生物相容性^[32].

2.2 分子水平评价磁性氧化铁纳米颗粒的生物相容性

随着分子生物学的发展和新材料的不断涌现,陆续有文献^[33]报道,分子生物学方法检测生物材料的生物相容性具有很高的敏感性和实用性.

细胞因子(cytokine)是活细胞分泌的可溶性蛋白的总称,它们作为细胞间的信使分子,可与靶细胞上的受体结合产生特定的生物学效应,因此可通过检测细胞因子来研究生物材料分子的生物相容性.Chen 等人^[34]采用酶联免疫吸附法(ELISA)定量分析了巨噬细胞 TNF- α 和 IL-1 β 的分泌,结果显示 MRI 造影剂,即羧基葡聚糖涂层 SPION (厚度为 45~60 nm)的浓度超过 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的情况下, TNF- α 和 IL-1 β 的分泌量与对照组相比差异显著.此外,进一步采用反转录 PCR 技术(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)检测巨噬细胞 TNF- α , IL-1 β , IL-6 以及 iNOS 的 mRNA 表达情况,结果验证在浓度超过 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的情况下,该造影剂会显著引起细胞前炎症反应因子的释放. Pfaller 等人^[35]为研究铁氧纳米颗粒(平均粒径为 7.3 nm)对人天然免疫反应的影响,通过 RT-PCR 分别检测与磁性氧化铁纳米颗粒接触 24 h 后, Caco-2 细胞和人单核细胞中 IL-18 和 caspase-1 的基因表达,结果表明掺入的铁氧纳米颗粒不会明显刺激与人体天然免疫有关的基因和细胞因子的表达.

细胞胞质分裂阻滞微核试验(cytokinesis block micronucleus, CBMN)相较于传统的单细胞凝胶电泳(single cell gel electrophoresis, SCGE),是目前发展起来的一种较理想的检测 DNA 损伤和染色体损伤的试验方法,其特点是在一个试验中能观察多个试验终点,可用于检测染色体损伤和基因突变^[36]. Pfaller 等人^[35]利用该方法检测铁氧纳米颗粒的基因毒性,从获得的双核细胞微核率及其细胞毒性参数值来看,高浓度 SPION ($>6.0 \times 10^{12}$ 个纳米粒子/mL)对人外周白细胞表现出低毒性,但数据处理结果不具有统计

学意义.

细胞外基质(extracellular matrix, ECM)是细胞合成并分泌表达细胞表面和细胞之间的交联网状大分子,主要是黏连蛋白、糖胺聚糖(glycosaminoglycan)和纤维蛋白等,能控制和促进细胞与其他细胞的相互作用^[37]. 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是细胞外基质的非胶原蛋白,是一类在正常组织分化和重塑过程中负责降解细胞外基质的重要含锌酶^[38]. Chen 等人^[39]应用 Western blotting 技术检测与 MRI 造影剂,即羧基葡聚糖涂层 SPION 接触过的骨髓间充质干细胞(human mesenchymal stem cells, hMSCs) MMPs 的表达,结果显示总蛋白中 MMPs 的表达水平显著提高,通过 Zymography 技术(酶谱法)还证明 SPION 具有诱发产生成骨正分化的 hMSCs 中 MMPs 活性表达的能力.

生物材料植入人体后可影响植入部位的组织细胞发生增殖或凋亡,局部细胞数增殖与否是由细胞增殖、分化及凋亡所构成的动态平衡过程决定的,而细胞增殖与凋亡则是由细胞周期决定的,因此生物材料对所接触细胞的细胞周期影响是其生物相容性评价的重要方面. Huang 等人^[40]利用流式细胞仪分析与 MRI 造影剂 SPION 接触后 hMSCs 细胞周期的分布情况,通过对 S 期和 G2/M 期观察, SPION 会加速细胞周期,其对细胞周期的影响促进了细胞生长.同时,采用 Western blotting 分析 SPION 对细胞周期素 cyclins 和细胞周期素依赖性激酶 CDKs 表达的影响,结果显示, SPION 显著提高细胞中 cyclin B, cyclin D1 和 CDK4 的表达,同时还增强 pRb 蛋白的磷酸化,这一系列调节细胞周期的调控因子表达的提高进一步说明, SPION 在一定程度上可促进细胞增殖.

在采用分子生物学方法评价磁性氧化铁纳米颗粒对细胞调控的研究中, Nel 等人^[41]还总结出大部分 SPION 可通过调理素对接调节巨噬细胞和多形核白细胞上受体的信号传导过程.

2.3 整体水平评价磁性氧化铁纳米颗粒的生物相容性

整体水平生物学评价主要是通过动物体内实验研究磁性氧化铁纳米颗粒的生物相容性,可从磁性氧化铁纳米颗粒在生物体内聚集、分布与代谢,最高使用剂量,全身急性、慢性毒性以及是否致癌等方面开展研究. Park 等人^[42]采用平均粒径为 5.3 ± 3.6 nm、表

面电荷为 23.14 mV 的无机氯化铁溶于磷酸盐缓冲液制备铁氧纳米粒子, 对 ICR 雄性小鼠单剂量气管滴注该纳米粒子(250, 500 和 1000 $\mu\text{g/kg}$), 采用流式细胞术、免疫组学分析和 RT-PCR 等技术, 检测到支气管肺泡灌洗(bronchoalveolar lavage, BAL)流体内细胞的谷胱甘肽(glutathione, GSH)量较低, 细胞生长 S 期显著减弱. BAL 流体和血液中的前炎性因子(IL-1, TNF- α 和 IL-6)在滴注 1 d 后呈剂量性递增. 在滴注 28 d 后, IL-1, TNF- α 和 IL-6, IL-2, IL-12, IL-4, IL5 及 TGF- β , IgE 等浓度呈时间性递增, 同时引起众多与炎症相关基因的显著性表达, 如热休克蛋白(heat shock protein, HSP)、基质金属蛋白酶(MMPs)、金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs)及血清淀粉样蛋白-A, 并造成组织损伤. 在进一步研究中, 从肺泡腔观察到慢性炎症反应的标志物微型肉芽肿的形成. 此外, 淋巴血液中 B 细胞和 CD8+T 细胞在 28 d 中的分布量也显著升高. 基于上述组织学与分子生物学分析试验的结果可知, 单一剂量气管滴注铁氧纳米粒子后, 对小鼠产生氧化应激性, 可引起亚慢性炎症反应. Sun 等人^[43]对健康野生型小鼠注射聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)涂层、平均粒径为 13.5 nm 的磁性氧化铁纳米颗粒后, 进行血液毒性检测和免疫组学分析, 从肝脏血清酶浓度、全血细胞计数水平及组织切片分析结果获知, PEG 涂层磁性氧化铁纳米颗粒不会引起明显的毒性和副作用.

目前, 对磁性纳米介质生物相容性整体性研究的报道较少, 基于先前对药物载体生物相容性研究的工作基础^[32,44], 我们发现, 仅从细胞水平或分子水

平评价磁性药物载体的生物相容性, 其评价结果存在全面性不足、准确性不高等缺点. 现在开展的以超临界二氧化碳流体强制分散法^[45~47]制备的磁性药物载体的生物学评价工作中, 我们试图通过细胞、分子及整体 3 个水平, 将传统评价方法与新型评价技术相结合, 全面整体性评价磁性药物载体, 以利于进一步的临床研究.

3 结语与展望

磁性氧化铁纳米颗粒的生物相容性评价是其应用于生物医学和生物科学领域的前提, 近年来这一生物材料的生物相容性接受了不同程度的评价研究. 生物相容性研究的开展结合细胞生物学、免疫学、临床医学、分子生物学等不同领域的技术, 但是由于评价标准还不完善, 以及动物体内的复杂性和多样性, 使得评价工作多集中于体外条件或局限于小动物模型, 导致评价过程的作用机理不清晰. 此外, 类似磁性氧化铁纳米颗粒诱发 ROS 反应机制是否由于纳米颗粒影响体内 p450 及其他辅酶等有关问题需要被进一步深入探究, 以促进生物相容性评价的准确性、科学性. 在未来的研究中, 研究者们应力求突破传统的研究方法, 适时利用新方法新技术, 如通过生物材料对细胞周期的影响, 掌握生物材料对整体细胞增殖水平的影响, 采用胞质分裂阻滞微核试验(cytokinesis block micronucleus, CBMN)法多试验终点检测基因毒性等, 开展从经典整体水平到细胞、分子细胞水平全方位结合的生物材料评价研究, 进一步完善磁性纳米材料的生物学评价标准.

参考文献

- 1 Widder K J, Senyei A E, Ranney D F. *In vitro* release of biologically active adriamycin by magnetically responsive albumin microspheres. *Cancer Res*, 1980, 40: 3512–3517
- 2 Evanochko W T, Ng T C, Glickson J D. Application of *in vivo* NMR spectroscopy to cancer. *Magn Reson Med*, 1984, 1: 508–534
- 3 Harisinghani M G, Barentsz J, Hahn P F, et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med*, 2003, 348: 2491–2499
- 4 武新英, 张景峰, 林冰影, 等. RGD 标记纳米氧化铁的肿瘤血管生成分子影像学. *科学通报*, 2010, 55: 1891–1899
- 5 杨芳, 李熠鑫, 陈忠平, 等. 超声、磁共振多功能微气泡造影剂的制备和应用. *科学通报*, 2009, 54: 1181–1186
- 6 Baselt D R, Lee G U, Natesan M, et al. A biosensor based on magnetoresistance technology. *Biosens Bioelectron*, 1998, 13: 731–739
- 7 Gu H W, Xu K M, Xu C J, et al. Biofunctional magnetic nanoparticles for protein separation and pathogen detection. *Chem Commun*, 2006, 941–949
- 8 Lewin M, Carlesso N, Tung C H, et al. Tat peptide-derivatized magnetic nanoparticles allow *in vivo* tracking and recovery of progenitor cells. *Nat Biotechnol*, 2000, 18: 410–414
- 9 杨晓芳, 奚廷斐. 生物材料生物相容性评价研究进展. *生物医学工程学杂志*, 2001, 18: 123–128

- 10 ISO 10993-1: 1992. Biological evaluation of medical devices—Part 1: Evaluation and testing
- 11 Holgate S T. Exposure, uptake, distribution and toxicity of nanomaterials in humans. *J Biomed Nanotechnol*, 2010, 6: 1–19
- 12 Jain T K, Richey J, Strand I, et al. Magnetic nanoparticles with dual functional properties drug delivery and magnetic resonance imaging. *Biomaterials*, 2008, 29: 4012–4021
- 13 郑元青, 童春义, 王贝, 等. 叶酸-磁性淀粉纳米颗粒的研制及其肿瘤靶向磁热疗效分析. *科学通报*, 2009, 54: 2065–2070
- 14 颜士岩, 张东生, 顾宁, 等. 肿瘤热疗用 Fe_2O_3 纳米磁性颗粒的生物相容性研究. *东南大学学报(医学版)*, 2005, 24: 8–12
- 15 Sadeghiani N, Barbosa L S, Silva L P. Genotoxicity and inflammatory investigation in mice treated with magnetite nanoparticles surface coated with polyaspartic acid. *J Magn Magn Mater*, 2005, 289: 466–468
- 16 Chou L S, Firth J D, Uitto V J, et al. Substratum surface topography alters cell shape and regulates fibroectin mRNA level, mRNA stability, secretion and assembly in human fibroblasis. *J Cell Sci*, 1995, 108: 1563–1573
- 17 Shi X, Wang Y, Varshney R R, et al. *In-vitro* osteogenesis of synovium stem cells induced by controlled release of bisphosphate additives from microspherical mesoporous silica composite. *Biomaterials*, 2009, 30: 3996–4005
- 18 Denise N, Johnson L, Kimberly P, et al. Fullerenol cytotoxicity in kidney cells is associated with cytoskeleton disruption, autophagic vacuole accumulation, and mitochondrial dysfunction. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2010, 248: 249–258
- 19 Dilnawaz F, Singh A, Mohanty C, et al. Dual drug loaded superparamagnetic iron oxide nanoparticles for targeted cancer therapy. *Biomaterials*, 2010, 31: 3694–3706
- 20 Barrett D G, Yousaf M N. Design and applications of biodegradable polyester tissue scaffolds based on endogenous monomers found in human metabolism. *Molecules*, 2009, 14: 4022–4050
- 21 Brunner T J, Wick P, Manser P, et al. *In vitro* cytotoxicity of oxide nanoparticles: Comparison to asbestos, silica, and the effect of particle solubility. *Environ Sci Technol*, 2006, 40: 4374–4381
- 22 Prijic S, Scancar J, Romih R, et al. Increased cellular uptake of biocompatible superparamagnetic iron oxide nanoparticles into malignant cells by an external magnetic field. *J Membr Biol*, 2010, 236: 167–179
- 23 Kekkonen V, Lafreniere N, Ebara M. Synthesis and characterization of biocompatible magnetic glyconanoparticles. *J Magn Magn Mater*, 2009, 321: 1393–1396
- 24 Aqil A, Vasseur S, Duguet E, et al. PEO coated magnetic nanoparticles for biomedical application. *Eur Polym J*, 2008, 44: 3191–3199
- 25 Mahmoudi M, Shokrgozar M A, Simchi A, et al. Multiphysics flow modeling and *in vitro* toxicity of iron oxide nanoparticles coated with poly (vinyl alcohol). *J Phys Chem C*, 2009, 113: 2322–2331
- 26 Mahmoudi M, Simchi A, Imani M, et al. A new approach for the *in vitro* identification of the cytotoxicity of superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Colloids Surf B*, 2010, 75: 300–309
- 27 Arbab A S, Bashaw L A, Miller B R, et al. Characterization of biophysical and metabolic properties of cells labeled with superparamagnetic iron oxide nanoparticles and transfection agent for cellular MR imaging. *Rdiology*, 2003, 229: 838–846
- 28 Arbab A S, Wilson L B, Ashari B, et al. A model of lysosomal metabolism of dextran coated superpara-magnetic iron oxide (SPIO) nanoparticles: Implications for cellular magnetic resonance imaging. *NMR Biomed*, 2005, 18: 383–389
- 29 Nel A, Xia T, Madler L, et al. Toxic potential of materials at the nanolevel. *Science*, 2006, 311: 622–627
- 30 Hou C H, Chen C W, Hou S M, et al. The fabrication and characterization of dicalcium phosphate dihydrate-modified magnetic nanoparticles and their performance in hyperthermia processes *in vitro*. *Biomaterials*, 2009, 30: 4700–4707
- 31 Díaz B, Sánchez-Espinel C, Arruebo M, et al. Assessing methods for blood cell cytotoxic responses to inorganic nanoparticles and nanoparticle aggregates. *Small*, 2008, 11: 2025–2034
- 32 Chen A Z, Kang Y Q, Pu X M, et al. Development of Fe_3O_4 -poly(L-lactide) magnetic microparticles in supercritical CO_2 . *J Colloid Interface Sci*, 2009, 330: 317–322
- 33 Chou L S, Firth J D, Nathanson D, et al. Effect of titanium on transcriptional and post-transcriptional regulation of fibronectin in huamn fibroblasts. *J Biomed Mater Res*, 1996, 31: 209–217
- 34 Chen H Y, Hsiao J K, Wang J L, et al. Immunological impact of magnetic nanoparticles (Ferucarbotran) on murine peritoneal macrophages. *J Nanopart Res*, 2010, 12: 151–160
- 35 Pfaller T, Renato C, Inge N, et al. The suitability of different cellular *in vitro* immunotoxicity and genotoxicity methods for the analysis of nanoparticle-induced events. *Nanotoxicology*, 2010, 4: 52–72
- 36 Fenech M. Cytokinesis-block micronucleus cytome assay. *Nat Protoc*, 2007, 2: 1084–1104
- 37 Springer T A. Adhesion receptors of the immune system. *Nature*, 1990, 346: 425–434
- 38 Risinger G M Jr, Hunt T S, Updike D L, et al. Matrix metalloproteinase-2 expression by vascular smooth muscle cells is mediated by both stimulatory and inhibitory signals in response to growth factors. *J Biol Chem*, 2006, 281: 25915–25925

- 39 Chen Y C, Hsiao J K, Liu H M, et al. The inhibitory effect of superparamagnetic iron oxide nanoparticle (Ferucarbotran) on osteogenic differentiation and its signaling mechanism in human mesenchymal stem cells. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2010, 245: 272–279
 - 40 Huang D M, Hsiao J K, Chen Y C, et al. The promotion of human mesenchymal stem cell proliferation by superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Biomaterials*, 2009, 30: 3645–3651
 - 41 Nel A E, Madler L, Velegol D, et al. Understanding biophysicochemical interactions at the nano-bio interface. *Nat Mater*, 2009, 8: 543–557
 - 42 Park E J, Kim H, Kim Y, et al. Inflammatory responses may be induced by a single intratracheal instillation of iron nanoparticles in mice. *Toxicology*, 2010, 275: 65–71
 - 43 Sun C, Du K, Fang C, et al. PEG-mediated synthesis of highly dispersive multifunctional superparamagnetic nanoparticles: Their physicochemical properties and function *in vivo*. *ACS Nano*, 2010, 4: 2402–2410
 - 44 Wang S B, Xu F H, He H S, et al. Novel alginate-poly(L-Histidine) microcapsules as drug carriers: *In vitro* protein release and short-term stability. *Macromol Biosci*, 2005, 5: 408–414
 - 45 Chen A Z, Li Y, Chau F T, et al. Microencapsulation of puerarin nanoparticles by poly(L-lactide) in a supercritical CO₂ process. *Acta Biomater*, 2009, 5: 2913–2919
 - 46 Chen A Z, Li Y, Chen D, et al. Development of core-shell microcapsules by a novel supercritical CO₂ process. *J Mater Sci Mater Med*, 2009, 20: 751–758
 - 47 Chen A Z, Li Y, Chau F T, et al. Application of organic nonsolvent in the process of solution-enhanced dispersion by supercritical CO₂ to prepare puerarin fine particles. *J Supercrit Fluids*, 2009, 49: 394–402
-

Research progress in biocompatibility of magnetic iron oxide nanoparticles

LIN XiaoFen, CHEN AiZheng & WANG ShiBin

Department of Biological Engineering and Technology, Institute of Biomaterials and Tissue Engineering, Huaqiao University, Xiamen 361021, China

Biocompatibility of magnetic iron oxide nanoparticles is one of the preconditions for clinical research. Generally, biocompatibility implies compatibility between materials and living hosts, including tissue and blood compatibility. At present, methods for evaluating biocompatibility must be implemented via three omni-directional levels: integrated, cellular and molecular. This article mainly reviews the recent research concerned with biocompatibility of magnetic iron oxide nanoparticles through the three omni-directional levels. Unresolved problems in evaluation of magnetic iron oxide nanoparticles are also covered.

magnetic iron oxide nanoparticles, biocompatibility, RT-PCR, cytokinesis block micronucleus

doi: 10.1360/972010-2264