

特约专栏

生物医学诊疗用磁性微纳材料

蔡晓巍^{1,2}, 阮晓博^{1,2}, 房坤^{1,2}, 杨芳^{1,2}, 顾宁^{1,2}

(1. 东南大学生物电子学国家重点实验室, 江苏南京 210009)

(2. 江苏省生物材料与器件重点实验室, 江苏南京 210096)

摘要: 磁性微气泡是由包膜微气泡和磁性纳米粒子组成的微纳复合结构, 由于其具有超声对比剂和核磁共振对比剂的双重特性, 已被应用于双模造影领域。声致穿孔现象 (Sonoporation) 使得磁性微气泡能介导多种生物学效应, 使其在药物输运和基因转染等方面有潜在的应用价值, 而磁性微气泡与各种生物分子 (抗体、肿瘤标记物等) 的偶联, 又扩展了磁性微气泡的应用领域, 可用于分子影像诊断和靶向治疗肿瘤等方面, 可以说磁性微气泡是新一代的生物医学诊疗用磁性微纳材料。总结了磁性微气泡的制备方法, 磁性纳米颗粒与微气泡的结合方式, 磁性微气泡的功能扩展, 以及磁性微气泡在生物医学诊疗领域的实验研究, 最后对磁性微气泡在未来的发展方向提出了一些构想, 展望了磁性微气泡在诊疗学上广阔的应用前景。

关键词: 磁性微气泡; 诊疗学; 微纳复合结构

中图分类号: O631 文献标识码: A 文章编号: 1674-3962(2012)06-0001-06

Biological Magnetic Micro/Nano Materials for Theranostics

CAI Xiaowei^{1,2}, RUAN Xiaobo^{1,2}, FANG Kun^{1,2}, YANG Fang^{1,2}, GU Ning^{1,2}

(1. State Key Laboratory of Bioelectronics, Southeast University, Nanjing 210009, China)

(2. Jiangsu Key Laboratory for Biomaterials and Devices, Nanjing 210096, China)

Abstract: Magnetic microbubble is a micro/nano binary structure composed of encapsulated microbubble and magnetic nanoparticles. Magnetic microbubbles have been used in dual-mode imaging for the double properties of ultrasound imaging and magnetic resonance imaging. Sonoporation makes magnetic microbubbles to conduct enormous bio-effects, which have great potential application value in drug delivery and gene transfection. The coupling of magnetic microbubbles to other biomolecules (antibodies, tumor markers and so on) expands the applications of magnetic microbubbles, such as molecular imaging and targeted tumor therapy. So it is proposed that magnetic microbubbles can be potentially applied as a new generation of biological magnetic micro/nano materials for theranostics. This review summarizes the methods to generate magnetic microbubbles, the forms of nanoparticles binding to microbubbles, the functional expanding of magnetic microbubbles and the experimental studies of magnetic microbubbles for biomedical theranostics. In the end, this review raises some ideas of the future development for magnetic microbubbles, and looks forward to the extensive prospects of magnetic microbubbles for theranostics.

Key words: magnetic microbubbles; theranostics; micro/nano binary structure

1 前言

近年来, 随着以信息学电子学为主导的高新技术的发展, 医学也有了长足的发展, 一种新型的医学概念——诊疗学 (Theranostics) 应运而生, 诊疗学是指运用特定的技术或手段, 针对明确的应用目标而将诊断与治疗紧密结合在一个过程中的科学及相关技术。诊疗学一个主要的研究问题是诊疗用微纳器件或系统^[1]。微纳米

技术, 包括相关的功能材料、微纳制造装配技术等, 成为诊疗器件的重要基础。

磁性微气泡是由微米级的包膜气泡和纳米级的磁性颗粒结合在一起的一种新型诊疗用微纳材料。近年来, 各种材料 (表面活性剂, 聚合物, 脂质体等) 包覆的微气泡制备技术已经相当成熟, 广泛应用于超声成像诊断领域^[2-5]。另外, 借助于“声致穿孔”现象^[6-8], 微气泡已广泛应用于药物转运和基因转染系统, 对于肿瘤治疗有一定的指导意义, 达到了一定的肿瘤杀伤效果^[9-12]。以铁氧体纳米粒子为代表的磁性纳米粒子可以用作核磁共振对比剂^[13-14], 由于其本身所独具的细胞毒性, 基因毒性作用和热效应及磁性纳米粒子, 也可以成为潜在的抗肿瘤药物^[15-17]。磁性微气泡结合了两种材料的优

收稿日期: 2012-03-29

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (Nos: 50872021, 31000453)

作者简介: 蔡晓巍, 男, 1987年生, 硕士

通讯作者: 顾宁, 男, 1964年生, 教授, 博士生导师

点, 成为一种新型的高效诊疗器件。

2 磁性微气泡中磁性纳米粒子和微气泡的结合方式

根据磁性纳米粒子和微气泡的结合方式, 我们可以大致将磁性微气泡分为如图 1 所示的 3 个大类^[18]: (1) 磁性纳米粒子包覆在微气泡表面(图 1a); (2) 磁性纳米粒子镶嵌在微气泡膜壳内(图 1b); (3) 磁性纳米粒子结合在微气泡的内油相层(图 1c)。微气泡与磁性纳米粒子结合通常采用静电吸附作用、相似相溶原理和化学偶联法。

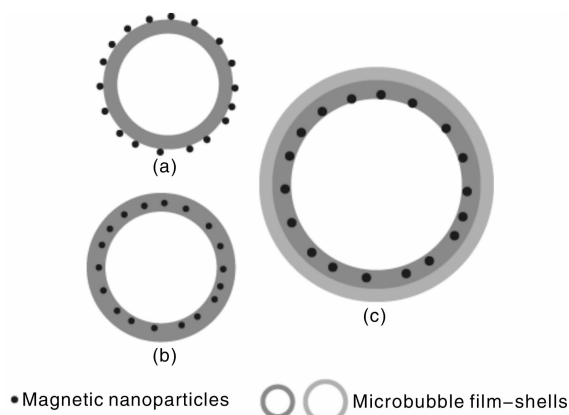


图 1 不同磁性微气泡的结构示意图

Fig. 1 Schematic diagram of different magnetic microbubble constructs

2.1 静电吸附作用

在构成物质粒子之间相互作用中, 阴、阳离子间通过静电作用所形成的强烈的相互作用是静电吸附作用, 是各种物质粒子相互作用中最强的一种作用力, 因而粒子之间的结合比较紧密。所以我们可以通过不同的化学修饰方法, 使得微气泡和磁性纳米粒子带上相应的电荷。

磁性纳米粒子经过一定的修饰之后会呈不同的电性: 用二巯基丁二酸 (Dimercaptosuccinic Acid, DMSA) 修饰 γ - Fe_2O_3 纳米粒子, 可以使其表面带上羧基而呈现负电性。用 3-氨丙基三乙氧基硅烷 (3-Aminopropyltriethoxysilane, APTS) 修饰则可以使其表面带上氨基而呈现正电性。微气泡的修饰, 也可以通过一定的化学反应使其带上相应的电荷, 有些微气泡在制备的过程中, 固有的一些化学反应使其本身呈现一定的电性, 如图 2 所示。带电微气泡与带电磁性纳米粒子之间有如下两种结合方式。(1) 如果两者电性不同, 则可以直接通过静电吸附作用连接起来(图 2a)。Park 等^[19]将负电性的 Fe_3O_4 纳米粒子、溶菌酶素和海藻酸钠混合到水溶液中, 连同 CO_2 一起通过一个三通道的微流道, 形成初级的包裹 CO_2 的单分散性的磁性微气泡悬液, 这时的微气

泡不稳定, 微气泡中的 CO_2 持续溶解到悬液中, 使得微气泡收缩变小, 同时导致悬液酸度增加, 使得原先带负电的溶菌酶素带上正电荷, 就能通过静电吸附作用, 牢牢地结合上负电性的 Fe_3O_4 纳米粒子, 而负电性的海藻酸盐与带上正电荷的溶菌酶素通过静电吸附, 使得整个微气泡结构更加稳定(图 3)。(2) 如果两者电性相同, 则可以通过偶联与两者电性不同的化学偶联剂连接起来(图 2b): Soetanto 等^[20]用阴离子型表面活性剂, 修饰磁性纳米粒子使其带上负电荷, 他们制备的表面活性剂微气泡也是负电性的, 最后用 Ca 离子作为偶联剂, 将负电性的纳米粒子加载到微气泡表面。

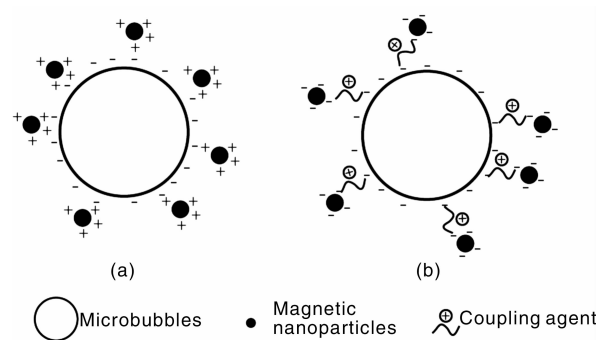


图 2 微气泡和磁性纳米粒子通过静电吸附结合的不同方式: (a) 微气泡和磁性纳米粒子电性不同, (b) 微气泡和磁性纳米粒子电性相同

Fig. 2 Two different forms of magnetic nanoparticles binding to a microbubble: (a) the microbubble and the nanoparticles are differently charged and (b) the microbubble has the same electricity property of the magnetic nanoparticles

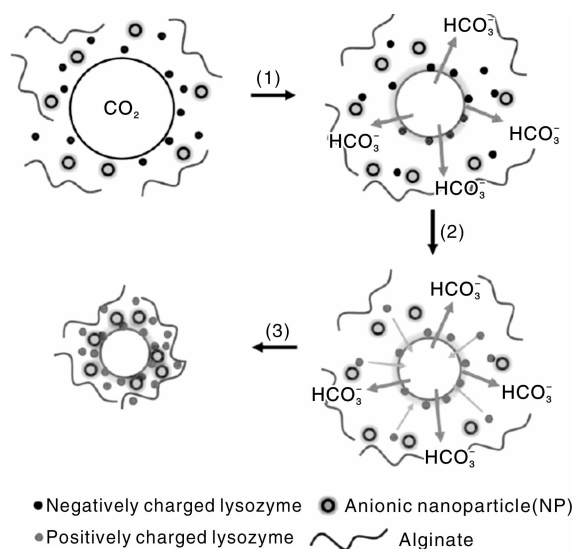


图 3 通过静电吸附方法制备磁性微气泡的示意图

Fig. 3 Schematic diagram of magnetic microbubbles prepared by electrostatic attraction

2.2 相似相溶原理

相似相溶原理,是指由于极性分子间的电性作用,使得极性分子组成的溶质,易溶于极性分子组成的溶剂,难溶于非极性分子组成的溶剂;非极性分子组成的溶质,易溶于非极性分子组成的溶剂,难溶于极性分子组成的溶剂。磁性纳米粒子经过一定的化学修饰之后会呈现不同溶解性,比如用油酸包裹的 Fe_3O_4 纳米粒子为油性,可以均匀分散于同样属于油溶性的有机膜材中,这样,在制备微气泡的时候,纳米粒子就自然地嵌入膜材中,成为磁性微气泡的一部分。用双亲性分子修饰过的磁性纳米粒子,就能均匀分散于脂溶性物质中,这是制备磁性脂质体微气泡(图 1b)的一个主要的方法。

杨芳等^[21]将油酸包裹的 Fe_3O_4 纳米粒子,溶入到 PLLA(聚乳酸)中,采用声振空化法制备出含有 Fe_3O_4 纳米粒子的初级 PLA 微气泡,再在其表面包裹上一层 PVA,就形成了 PLA-PVA 双层聚合物微气泡,此时, Fe_3O_4 纳米粒子均匀地镶嵌在微气泡的内油相层(如图 1c 所示);类似的,Chow 等^[22]制备了内部接载单晶铁氧体纳米粒子的聚合物微气泡。

Vlaskou 等^[23]用 Tween60(一种非离子型的表面活性剂)修饰磁性纳米粒子,使其成为双亲性的粒子,将它们溶于脂质分子,采用机械振荡的方法,纳米粒子就均匀地分布到脂质体微气泡的膜壳中,形成磁性脂质体微气泡(图 1b)。

2.3 化学偶联法

化学偶联法,是指采用化学偶联剂,将两个分子通过化学反应连接到一起的方法。何闻等^[24]制备的空白 PLA-PVA 双层微囊,由于在制备过程中 PVA 被过碘酸钠和亚氯酸钠氧化后表面带羧基,他们采用的磁性纳米粒子为 APTS 修饰的 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 纳米粒子,表面带多个氨基。PLA-PVA 双层微囊经 EDC-NHS 活化后,与 APTS 修饰的 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 纳米粒子发生氨基羧基交联反应,最终制备得到表面接载 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 纳米粒子的磁性微气泡。

综上所述,我们不难看出,静电吸附和化学偶联法,主要是用于制备表面接载纳米粒子的磁性微气泡(图 1a),这种方式比较复杂,因为要对微气泡和磁性纳米粒子分别修饰,使其带上相应的电荷,但微气泡和磁性纳米粒子的结合十分紧密,结构十分稳定。而相似相溶原理制备磁性微气泡相对比较简单,只是用一定的溶剂修饰磁性纳米粒子,再溶入相应的膜材中,通过原先制备空白微气泡的方式即可将磁性纳米粒子均匀镶嵌入微气泡中(图 1b, c),形成磁性微气泡。磁性纳米粒子和微气泡的结合方式不同,其潜在的应用方向也会有所不同,对不同结合方式制备的磁性微气泡的功能扩展

也有所差异,这都是由磁性微气泡的应用要求所决定的。当然,除了以上几种主要的结合方式以外,对微气泡的表面修饰,还可以通过生物素-亲和素偶联的方式^[8],不过,这种方式容易引入新的蛋白质类物质,有可能会改变原有微气泡的免疫原性,继而改变微气泡的生物相容性,因此,在使用时一定要选择与生物体组织相容性极好的生物材料。

3 磁性微气泡的功能扩展

单纯的磁性微气泡,由磁性纳米粒子和微气泡构成,磁性纳米粒子在多年的临床实践中,已成为广泛使用的一种核磁共振对比剂,而微气泡则是很好的超声成像对比剂,另外,由于微气泡对外加磁场能形成一种扰动,因而可以成为潜在的磁感应对比剂^[25],有研究表明,磁性微气泡中的磁性纳米粒子的加入,可以显著增强微气泡对磁感应强度的扰动,因而磁性微气泡可以成为有效的核磁共振对比剂^[22]。因此,磁性微气泡一个最主要的应用,就是用于超声-核磁双模造影^[21-22,26]。

对磁性微气泡进行一定的修饰,可实现磁性微气泡功能的扩展,如接载上抗体分子、肿瘤标志物等,可以使微气泡具有靶向性,可以实现对病变部位的分子影像检查,以及对肿瘤部位诊断和治疗作用。在磁性微气泡内部加入药物分子,可以利用声致穿孔作用,使微气泡成为药物运输的载体,实现对病变部位的靶向治疗作用。

3.1 多模式造影对比剂

尽管磁性微气泡在多模式造影方面的应用,现在还很少见,但是,磁性微气泡超强的扩展性能,使得多模式造影成为可能。可以将碘油等 X 光检测对比剂,装载到磁性微气泡内,在实现超声-核磁共振双模式造影的同时,微气泡的振动释放出碘油,增强 X 光检测的效果,这对于用超声和核磁共振无法完美诊断的器官组织的检查,是一个很好的补充,可以提供更多有用的信息,提高影像诊断的准确性。

另外,还可以在磁性微气泡中引入荧光分子探针,实现荧光分子断层成像,荧光分子断层成像(FMT)利用特异性的荧光分子探针标记分子或细胞,以标记的特定分子或细胞作为成像源,在体观测它们在细胞与分子水平的变化。FMT 通过图像重建,为研究荧光标记物在生物组织内的活性,提供标记物的药物分布等三维信息,克服了平面成像的局限性,有助于疾病的早期诊断与生命机理的分析,促进药物研制。柯亨特等^[27]通过静电吸附层层自组装技术在 Span60-Tween80 表面,活性剂微气泡表面接载上荧光量子点,实现了超声-荧光双模

造影,由此我们可以从中看出,引入荧光造影是有可能的。

3.2 分子影像对比剂

血管生成,在肿瘤治疗和其他血液疾病(如心血管疾病)治疗中,具有重要意义。采用可以靶向到与血管生成相关的分子标记物(VEGFR-2,整合素 $\alpha_v\beta_3$,内皮因子等)的微气泡的超声影像技术,已经成为一种评估肿瘤血管生成的富有吸引力的影响手段。

尽管传统影像手段可以在小微血管的粥样硬化、血管生成以及炎症的检测上发挥出色^[4-5],但是对于大血管(如主动脉)的成像学不尽如人意,这是由于大血管中血流速度相对较大(高剪切压),超声对比剂不能有效的结合在这些大血管的内表面。而借助于磁性微气泡的分子影像,可以有效地解决这个问题:在磁场的引导下,磁性微气泡可以在感兴趣区域聚集,微气泡表面的靶向分子,则特异性地与相应的受体结合,磁力以及配体-受体结合力协同作用,将靶向微气泡牢牢地粘在血管的内表面,在相对较大的剪切压下,微气泡也能很好地结合在血管内表面,从而得到很好的超声成像效果。

Wu 等^[28]用抗-VCAM-1(血管细胞粘附分子)抗体连接到磁性微气泡表面,当这种复合微气泡在血管内流动时,微气泡表面的抗体就和血管内皮上的血管细胞粘附分子特异性地结合,外加一个磁场,微气泡就在磁力的作用下吸附到血管内皮上,这样,在抗原抗体作用力及磁力的双重作用下,微气泡就能更有效地吸附到血管内皮上,即使在血流速度很大(例如主动脉,冠状动脉)的情况下,依然有大量微气泡吸附到血管内皮上,这样就使得分子影像的效果更加优异,这种微气泡可望用于主动脉冠状动脉血管分子造影上(图4),该研究组还采用抗-小鼠P-选择素进行了类似的实验,结果与抗-VCAM-1类似^[29]。

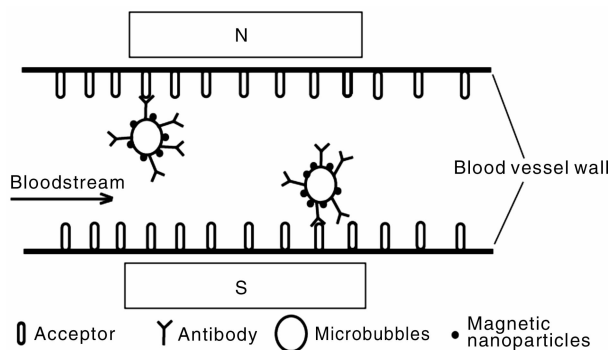


图4 使用靶向微气泡的分子影像示意图

Fig. 4 Schematic of molecular imaging with targeted ultrasound contrast agents

3.3 肿瘤靶向诊疗制剂

声致穿孔(Sonoporation)现象,使得微气泡成为一种很好的药物输送系统,一定强度的超声辐射作用于细胞,会造成细胞膜通透性发生短时增强,形成纳米级孔洞,这些孔洞在撤去超声场后会重新修复。在体系中加入微气泡超声对比剂,会增强声穿孔现象^[6-8]。在反应体系中加入质粒DNA、荧光分子、药物分子或者在微气泡超声对比剂上连接上述分子,可以利用声穿孔的形成和重新修复过程,将目标分子截留在细胞内部,从而增加转载效率。

磁性微气泡可以成为一种有效的药物输送系统,因为它除了能够介导声致穿孔现象外,还能在外磁场的指引下,将药物输送到靶向位置,提高药物输送的效率。另外,磁性纳米粒子本身具有肿瘤热疗的效果,在一定强度的超声场作用下,磁性微气泡中的磁性纳米粒子会释放出来,进入肿瘤细胞中,发挥一定的生物效应^[30]。

如果在磁性微气泡表面偶联肿瘤靶向分子,比如RGD,就是一种高效的肿瘤靶向短肽,由于肿瘤细胞表达的RGD受体量,通常远远高于正常组织,利用RGD就可以特异性靶向到肿瘤组织,再连接上肿瘤坏死因子(Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand, TRAIL),或在磁性微气泡的内部,包裹上肿瘤抑制剂,则可以靶向杀伤肿瘤组织。

3.4 基因转染工具

基因转染治疗肿瘤,已成为肿瘤治疗手段中极具吸引力的一大策略。近年来,基因转染工具有很多种,但它们本身就具有细胞毒性,有些转染工具的基因转染效率不高,使得基因转染治疗肿瘤的策略,不能大规模推广到临床实践中去。

Vlaskou 等^[23]通过自组装,将核酸与磁性微气泡偶联起来,研究了外场下磁性微气泡对基因转染的影响,实验结果表明,与空白微气泡相比,磁性微气泡能使得基因转染效率大大提高,主要是由于磁场对磁性微气泡的引导,可有效地控制微气泡在感兴趣区域聚集,在一定超声场作用下,微气泡爆破,从而提高了基因转染效率。

当然,磁性微气泡除了具有上述的一些优势以外,微气泡和磁性纳米粒子的结合,有可能会改变原有微气泡的物理振动性能以及细胞毒性等,何闻等^[24]发现,在微气泡表面接载上磁性纳米粒子后,微气泡对超声显影增强的作用会相应增加,而在微气泡的内部接载上磁性纳米粒子之后,微气泡对超声成像的增强作用反而比空白微气泡弱,这是由于磁性纳米粒子接载到微气泡内部后,会限制微气泡的振动,从而降低了超声显影的增

强作用。杨芳等^[30]发现, 利用超声场作用于磁性微气泡后, 对细胞凋亡的影响反而不如空白微气泡, 因为微气泡在超声场下振动过程中, 释放出其中的磁性纳米粒子, 对细胞形成保护作用。因此, 在制备磁性微气泡时, 要充分考虑到这些不利因素, 针对不同的诊疗目的, 选择合适的接载方式, 才能达到扩展微气泡功能的效果。

4 结 语

作为一种新型的生物诊疗学材料, 磁性微气泡由于其自身独特的性质, 它可以作为一种优异的超声-核磁共振双模式造影剂, 而其超强的扩展性能, 使得磁性微气泡在多模式造影、分子影像诊断、肿瘤靶向治疗、基因转染等方面, 具有巨大的应用潜力, 在临床前诊断和治疗领域扮演着一个重要的角色^[31]。但现今对磁性微气泡的研究还只是局限于模拟研究、细胞研究和小动物研究方面^[30], 距离临床应用还有相当遥远的距离。相信随着微气泡制备方法的改进, 磁性纳米粒子的发展, 磁性微气泡一定能在未来的生物医学诊疗学上展现极为广阔的应用前景。

参考文献 References

- [1] Gu Ning(顾宁). 一个值得十分关注的新方向——诊疗学[J]. *Journal of Southeast University (Medicine Edition)*, 2011(6): 939-941.
- [2] Wink M H, Wijkstra H, Rosette J J, *et al.* Ultrasound Imaging and Contrast Agents: A Safe Alternative to MRI[J]. *Minimally Invasive Therapy*, 2006, 15(2): 93-100.
- [3] Yang F, Li L, Li Y, *et al.* Superparamagnetic Nanoparticle-Inclusion Microbubbles for Ultrasound Contrast Agents[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2008(53): 6 129-6 141.
- [4] Lindner J R, Song J, Jayaweera A R, *et al.* Microvascular Rheology of Definity Microbubbles after Intra-Arterial and Intravenous Administration[J]. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2002, 15(5): 396-403.
- [5] Ismail S, Jayaweera A R, Camarano G, *et al.* Relation between Air-Filled Albumin Microbubble and Red Blood Cell Rheology in the Human Myocardium: Influence of Echocardiographic Systems and Chest Wall attenuation[J]. *Circulation*, 1996, 94(3): 445-451.
- [6] Wu J, Ross J P, Chiu J F. Reparable Sonoporation Generated by Microstreaming[J]. *Journal of Acoustical Society of America*, 2002(111): 1 460-1 464.
- [7] Yang F, Gu N, Chen D, *et al.* Experimental Study on Cell Self-Sealing during Sonoporation[J]. *Journal of Controlled Release*, 2008(131): 205-210.
- [8] Lentacker I, Geers B, Demeester J, *et al.* Design and Evaluation of Doxorubicin-Containing Microbubbles for Ultrasound-Triggered Doxorubicin Delivery: Cytotoxicity and Mechanisms Involved[J]. *Molecular Therapy*, 2010(18): 101-108.
- [9] Ohta S, Suzuki K, Ogino K, *et al.* Gene Transduction by Sonoporation[J]. *Development of Growth Differentiation*, 2008(50): 517-520.
- [10] Deckers R, Moonen C T. Ultrasound Triggered, Image Guided, Local Drug Delivery[J]. *Journal of Controlled Release*, 2010(148): 25-33.
- [11] Larina I V, Evers B M, Esenaliev R O. Optimal Drug and Gene Delivery in Cancer Cells by Ultrasound-Induced Cavitation[J]. *Anticancer Research*, 2005(25): 149-156.
- [12] Reslan L, Mestas J L, Herveau S, *et al.* Transfection of Cells in Suspension by Ultrasound Cavitation[J]. *Journal of Controlled Release*, 2010(142): 251-258.
- [13] Laurent S, Forge D, Port M, *et al.* Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis, Stabilization, Vectorization, Physicochemical Characterizations, and Biological Applications[J]. *Chemical Reviews*, 2008(108): 2 064-2 110.
- [14] Gupta A K, Gupta M. Synthesis and Surface Engineering of Iron Oxide Nanoparticles for Biomedical Applications[J]. *Biomaterials*, 2005(26): 3 995-4 021.
- [15] Konczol M, Ebeling S, Goldenberg E, *et al.* Cytotoxicity and Genotoxicity of Size-Fractionated Iron Oxide (Magnetite) in A549 Human Lung Epithelial Cells: Role of ROS, JNK, and NF- κ B[J]. *Chemical Research Toxicology*, 2011(24): 1 460-1 475.
- [16] Silva A C, Oliveira T R, Mamani J B, *et al.* Application of Hyperthermia Induced by Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles in Glioma Treatment[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2011(6): 591-603.
- [17] Yu M, Park J, Jon J. Targeting Strategies for Multifunctional Nanoparticles in Cancer Imaging and Therapy[J]. *Theranostics*, 2012(2): 1-42.
- [18] Cai X, Yang F, Gu N. Applications of Magnetic Microbubbles for Theranostics[J]. *Theranostics*, 2012(1): 103-112.
- [19] Park J I, Jagadeesan D, Williams R, *et al.* Microbubbles Loaded with Nanoparticles: a Route to Multiple Imaging Modalities[J]. *ACS Nano*, 2010(4): 6 579-6 586.
- [20] Soetanto K, Watarai H. Development of Magnetic Microbubbles for Drug Delivery System (DDS) [J]. *Japanese Journal of Applied Physics*, 2000(39): 3 230-3 232.
- [21] Yang F, Li Y, Chen Z. Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticle-Embedded Encapsulated Microbubbles as Dual Contrast Agents of Magnetic Resonance and Ultrasound Imaging[J]. *Biomaterials*, 2009(30): 3 882-3 890.
- [22] Chow A M, Chan W Y, Cheung J S, *et al.* Enhancement of Gas-Filled Microbubble R2* by Iron Oxide Nanoparticles for MRI[J]. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2010(63): 224-229.

- [23] Vlaskou D, Mykhaylyk O, Krotz F, *et al.* Magnetic and Acoustically Active Lipospheres for Magnetically Targeted Nucleic Acid Delivery[J]. *Advanced Functional Materials*, 2010(20): 3 881 – 3 894.
- [24] He W, Yang F, Wu Y, *et al.* Microbubbles With Surface Coated by Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles[J]. *Materials Letters*, 2012(68): 64 – 67.
- [25] Wong K K, Huang I, Kim YR, *et al.* In Vivo Study of Microbubbles as an MR Susceptibility Contrast Agent[J]. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2004(52): 445 – 452.
- [26] Liu Z, Lammers T, Ehling J, *et al.* Iron Oxide Nanoparticle-Containing Microbubble Composites as Contrast Agents for MR and Ultrasound Dual-Modality Imaging[J]. *Biomaterials*, 2011(32): 6 155 – 6 163.
- [27] Ke Hengte(柯亨特), Xing Zhanwen(邢占文), Yue Lei(岳磊), *et al.* 新型荧光 – 超声双功能复合成像剂的制备和表征[J]. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*(中国组织工程研究与临床康复), 2009, 13(29): 5 798 – 5 800.
- [28] Wu J, Poi H L, Bin J, *et al.* Efficacy of Contrast-Enhanced US and Magnetic Microbubbles Targeted to Vascular cell Adhesion Molecule-1 for Molecular Imaging of Atherosclerosis[J]. *Radiology*, 2011(260): 463 – 471.
- [29] Bin J, Wu J, Yang L, *et al.* In Vivo Assessment of Novel Magnetic Microbubbles Targeted to P-Selectin for Inflammatory Molecular Imaging in High-Shear flow[J]. *Circulation*, 2009(120): S327.
- [30] Yang F, Zhang M, He W, *et al.* Controlled Release of Fe₃O₄ Nanoparticles in Encapsulated Microbubbles to Tumor Cells via Sonoporation and Associated Cellular Bioeffects[J]. *Small*, 2011(7): 902 – 910.

钛铝合金(TiAl)应用现状及发展趋势

TiAl 基合金密度低, 弹性模量高, 综合性能指标优于传统高温合金, 韧性又高于普通的陶瓷材料, 在航空航天材料中展现出令人瞩目的发展前景, 成为新一代高温材料的代表之一, 被当做高推重比先进军用飞机发动机高压压气机及低压涡轮叶片的首选材料。欧美和日本等国已相继在钛铝合金向先进航空发动机上的应用研究方面取得深入的进展, 运用先进的工艺方法, 相继研发出高压压气机叶片等零部件, 并已交付发动机装配测试。

TiAl 基合金目前实际应用的最大障碍一方面是该类合金的室温脆性、难变形加工, 另一方面则是 850 ℃ 以上的抗氧化性不足, 制约了 TiAl 基合金的应用和推广。近期内发展起来的高 Nb-TiAl 系金属间化合物在高温强度及抗氧化性方面已取得了很大进展, 高熔点组元 Nb 的加入提高了合金的熔点和有序温度, 从而使合金的使用温度达到 900 ℃ 以上, 使得该体系合金显示出具有代替镍基合金的潜能。然而, 高铌合金化在大大提高 TiAl 合金的室温和高温强度的同时, 也进一步降低了其室温和高温塑性, 尤其是高温塑性比普通 TiAl 基合金更低。

20 世纪 90 年代以来, 世界各国的研究者都把热塑性加工技术的研究和开发作为 TiAl 基合金的研究重点, 长期以来 TiAl 基合金的热塑性加工及其相关领域的研究十分活跃。对 TiAl 合金进行大变形量热塑性加工, 可以大幅提高 TiAl 合金的室温塑性, 而经过塑性加工后的锻坯, 由于具有细小而均匀的显微组织, 也能够进一步满足等温锻造成形的需要。进过热塑性加工的 TiAl 合金, 通过一定的热处理工艺, 可以获得各种不同的综合性能, 从而满足工程应用。

美国 GE 公司将铸造的全套 98 件低压涡轮叶片安装在大型商用运输机 CF6-80C2 发动机上, 通过了 1 000 个飞行周期的考核试车。蒂森(Thyssen)与罗罗公司(Rolls-Royce)成功的锻造出发动机高压压气机叶片, 所使用的合金成分为 Ti47Al3.7(Nb, Cr, Mn, Si)0.5B; 日本三菱公司采用包套锻成形出了 Ti-42Al-10V 合金叶片, 该合金具有较好的高温塑性, 该公司还开发了 Ti42Al5Mn 合金, 并且采用锻造后机械加工的方式制造出涡轮叶片等零件; 罗罗使用 TNB 合金系生产出了高压压气机叶片, 并且将这种叶片交付发动机装配进行测试。

钛铝合金在航空航天用材料中展现出令人瞩目的发展前景, 成为先进军用飞机发动机高压压气机及低压涡轮叶片的首选材料。GE 公司计划在 GE90 发动机中用钛铝合金叶片代替镍基合金, 将减轻发动机重量 200 ~ 300kg 以上。空中客车和波音公司正致力于提高发动机的推比, 低压涡轮减重潜力最大, 在不久的将来涡轮后部转子叶片将采用钛铝合金叶片。分析表明, 未来发动机市场对 γ -TiAl 低压涡轮叶片的年需求量高达一百万件, 将代替目前先进涡轮发动机最后一级较重的镍基叶片。NASA 报告指出, 到 2020 年钛铝基合金及其复合材料的用量在航空、航天发动机中将占有 20% 左右的份额。

(来源: 中航黎明发动机公司)