

特约专栏

磁性纳米颗粒作为基因递送载体的研究进展

郭大伟, 朱玲英, 顾宁

(东南大学生物科学与医学工程学院, 江苏 南京 210096)

摘要: 基因递送是实现基因治疗的关键, 基因的有效递送有赖于发展安全有效的递送载体。理想的基因递送载体应具备递送效率高、细胞毒性低、对正常细胞生理影响小以及易于使用和重复等特性。纳米材料独特的理化性质使其在药物和基因递送领域具有潜在的应用, 尤其是磁性纳米颗粒, 其兼具纳米效应和超顺磁性, 是一种非常有应用前景的载体材料。然而磁性纳米颗粒的基因递送效率受多种因素的影响, 包括纳米颗粒的类型、粒径、表面特性和外加磁场等。因此, 为了能够进行有效基因递送, 应综合考虑设计磁性纳米颗粒。目前, 磁性纳米颗粒已经成功应用于基因的体外转染, 成为细胞生物学研究的重要工具, 然而, 其在体内基因递送的应用方面还存在着诸多问题, 有待进一步深入研究。

关键词: 磁性纳米颗粒; 基因递送; 磁转染; 载体

中图分类号: Q78 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-3962(2013)10-0605-06

Progress on Magnetic Nanoparticles as Gene Delivery Carrier

GUO Dawei, ZHU Lingying, GU Ning

(School of Biological Science & Medical Engineering, Southeast University, Nanjing 210096, China)

Abstract: Effective gene delivery is critical for gene therapy and depends on the development of safe and effective delivery carrier. Ideal gene delivery carrier should possess plenty of good properties, including high delivery efficiency, low cytotoxicity, less effect on physiological function of normal cells, and ease of use and duplication. Nanomaterials have potential applications in the field of drug and gene delivery due to their unique physical and chemical properties. Especially, magnetic nanoparticles (MNPs) with nano-effect and superparamagnetic properties are very promising carrier for gene delivery. However, gene delivery efficiency of MNPs is affected by multiple factors, including the types, sizes and surface properties of nanoparticles and external magnetic field, which should be considered synthetically for designing MNPs so as to achieve higher gene delivery efficiency. Currently, MNPs have been successfully used for in vitro gene transfection as a powerful tool in cellular and molecular biology. However, many problems about in vivo gene therapy of MNPs still exist, which remain to be further studied.

Key words: magnetic nanoparticles; gene delivery; magnetofection; carrier

1 前言

基因疗法是一种有望用于癌症治疗的新技术, 其通过载体将外源性遗传物质导入癌细胞并使某些特异性蛋白的表达升高或降低, 从而杀伤癌细胞^[1]。此外, 基因治疗对许多遗传病和其他一些不治之症也具有潜在的治疗价值^[2-4]。基因递送是实现基因治疗的关键步骤之

一, 而基因的成功递送有赖于发展有效的、安全的递送载体。目前, 基因递送载体分为病毒载体和非病毒载体。病毒载体是最为常用的基因递送工具, 基于病毒载体的基因传递, 可以实现更高的转导效率和长期基因表达, 但同时又可能伴有一些缺点, 如致癌性、免疫原性、缺乏细胞靶向性、不能传送大尺寸基因和成本高等^[5-6]。而非病毒载体具有相对安全、毒性小、无免疫原性和致癌性、易于制备、能递送大尺寸基因等优势, 更具有应用前景^[7-8]。传统的非病毒载体多为阳离子多聚物和脂质体衍生物, 其最大的缺陷是基因递送效率低, 尤其在体内, 容易被细胞内水解酶消化, 且缺少组织特异性, 并具有一定的细胞毒性^[9]。

收稿日期: 2013-06-18

基金项目: 科技部 973 计划项目 (2011CB933503)

第一作者: 郭大伟, 男, 1985 年生, 博士研究生

通信作者: 顾宁, 男, 1964 年生, 教授, 博士生导师

DOI: 10.7502/j.issn.1674-3962.2013.10.05

理想的基因递送载体应具备递送效率高、细胞毒性低、对正常细胞生理影响小以及易于使用和重复性好等特性。纳米材料由于具有独特的理化性质,在药物和基因递送领域具有广泛的应用潜力^[10]。为此,许多基因载体和技术在过去一些年中得以快速发展。作为一种新型基因递送载体,纳米材料具有许多优势,如通过吸附核酸形成纳米材料与核酸复合物,从而保护 DNA 分子免受核酸酶的降解,还可以偶合特定靶分子实现靶向递送,达到 DNA 控制释放,并可以延长作用时间^[11]。目前,许多纳米材料被用作药物和基因递送的载体,如纳米金、磁性纳米颗粒、量子点、二氧化硅纳米颗粒、富勒烯和碳纳米管等^[12-13]。磁性纳米颗粒兼具纳米效应和超顺磁性。作为基因递送载体,其优势主要包括以下几个方面:①作为非病毒载体,无免疫原性;②铁元素在人体内广泛分布,磁性纳米颗粒也具有较好的生物相容性;③比表面积大,有助于提高与遗传物质的结合,且使其能够装载大尺寸 DNA;④在磁场作用下能运送基因到特定组织、器官或细胞,即能够进行磁性靶向;⑤可以与磁性纳米颗粒的 MRI 和热疗作用相结合,实现诊疗的双重作用;⑥外加磁场可以诱导其携带的 DNA 移动、富集到靶组织和细胞,从而显著提高基因递送效率^[13-16]。

2 影响磁性纳米颗粒基因递送的主要因素

2.1 磁性纳米颗粒的种类

磁性纳米颗粒种类繁多,如铁的氧化物(Fe_3O_4 、 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 和 $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$)以及铁与过渡金属钴、镍和锰的混合氧化物(CoFe_2O_4 、 NiFe_2O_4 和 MnFe_2O_4)等。和其他磁性材料相比, CoFe_2O_4 、 NiFe_2O_4 和 MnFe_2O_4 纳米颗粒显示出更强的磁性^[17-18],然而其细胞毒性较强,因此限制了它们在生物医学领域的应用^[19-20]。目前,在生物医学上最为常用的是 Fe_3O_4 和 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 纳米颗粒,其不仅拥有良好的超顺磁特性,还具有良好的生物安全性,已在临床上用作磁共振成像造影剂^[21]。同样, Fe_3O_4 和 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 纳米颗粒也是最常用基因递送载体^[22]。由于纳米颗粒尺寸小、比表面积大、活性高,铁氧体纳米颗粒也具有潜在的毒性作用。作者小组最近证实了这种毒性作用依赖于铁氧体纳米颗粒所处的环境^[23]。无论 Fe_3O_4 纳米颗粒还是 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 纳米颗粒均能剂量依赖性地诱导 U251 细胞内过氧化氢增高,最终导致细胞死亡。在酸性条件下,铁氧体纳米颗粒能够催化过氧化氢产生羟基自由基,且 Fe_3O_4 强于 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$,而在碱性条件下产生氧气和水(图 1)。这些结果表明,酸性环境有助于羟基自由基的产生,产生更强的细胞毒性,同时也提供了一

种降低磁性纳米颗粒细胞毒性的策略,即使其通过非溶酶体依赖的途径进入细胞。

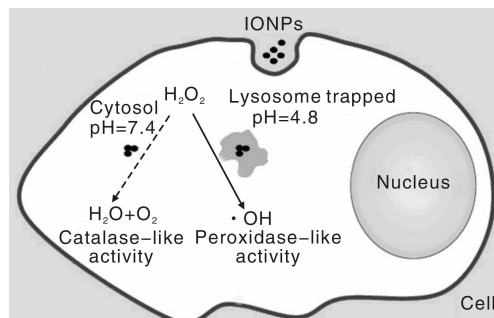


图 1 氧化铁纳米颗粒的双酶活性与其细胞毒性关系的示意图^[23]

Fig. 1 Schematic illustration of peroxidase-like activity-induced cytotoxicity by IONPs^[23]

2.2 磁性纳米颗粒表面特性

表面特性是影响磁性纳米颗粒进行基因递送的关键因素,它不仅影响纳米颗粒的生物相容性,也影响基因递送效率。由于磁性纳米颗粒表面特性对基因递送效率的重要影响,很多有机或无机材料被用作磁性纳米颗粒的包覆物,以提高基因递送效率^[24-25]。阳离子聚合物是研究最多的非病毒基因递送载体,具有较高的递送效率^[26]。聚乙烯亚胺(PEI)是一种阳离子聚合物,本身即作为一种高效的非病毒基因递送载体,其易于通过静电吸附作用与带阴性电荷的核酸结合,且 PEI 能够通过质子海绵作用使核酸从内含体释放进入细胞质,最后定位于细胞核^[26-27]。最近,卢艳敏等^[28]利用 PEI 包覆的磁性纳米颗粒作为基因载体,然后与质粒 DNA 结合形成磁性纳米颗粒/DNA 复合物,在外加磁场作用下,质粒沉降加快并在细胞表面富集,随后进入细胞内部,该方法在加快转染速度的同时又大大提高了转染效率。壳聚糖是 N-乙酰葡萄糖胺和葡萄糖胺的共聚物,在酸性 pH 值下可溶,且氨基使其在酸性条件下带正电荷,可以与带负电荷的 DNA 结合。壳聚糖作为一种非病毒载体,其能够凝集核酸形成稳定的复合物,保护 DNA 免受核酸酶的降解^[26, 29-30],作为一种可生物降解的材料,壳聚糖的毒性弱于 PEI。陈朝婷等^[31]利用壳聚糖包覆的磁性纳米颗粒(磁聚糖)耦合 eNOS 基因并在外加磁场下进行转染,结果表明浓度低于 20 mg/mL 的磁聚糖对血管平滑肌细胞无生长抑制作用,能成功介导 eNOS 基因的转染,延缓受损后血管平滑肌细胞的增生周期。阳离子聚合物作为基因递送载体的最大缺陷是毒性大,这种毒性作用具有剂量依赖性。有研究报道,阳离子聚合物与磁性纳米颗粒结合可以降低其毒性^[32]。为了降低细胞毒性,很多具有良好生物相容性的有机与无机材料被用作

磁性纳米粒的包覆剂,如表面活性剂、聚合物、碳水化合物、蛋白质、硅、金等^[22]。这些材料通常与 PEI 等阳离子聚合物结合使用以达到提高转染效率、降低细胞毒性的作用,这也是一种发展趋势^[33]。Kievit 等^[26]使用 PEI-PEG-Chitosan 共聚物包覆磁性纳米颗粒用于基因递送,结果证实它是一种有效的体内外基因递送载体。重要的是,这种载体无显著毒性,且递送到 C6 异种移植小鼠内的质粒 DNA 表达水平高,是一种有望用于体内基因治疗的安全的递送载体。最近作者小组与苏州大学毛新良教授课题组合研究了 APTES@ MNPs 与商业化的阳离子转染试剂 Lipofectamine 或 TurboFect 结合使用对 DNA 和 siRNA 的体外递送作用^[34]。Lipofectamine 或 TurboFect 本身的毒性和低转染率问题限制了它们的进一步应用,然而当与 APTES@ MNPs 结合使用时,能够显著提高其结合基因的能力、保护基因免受核酸酶的降解,提高对 DNA 和 siRNA 的递送效率(图 2)。重要的是,形成的这种复合物也可用于悬浮细胞的基因递送。

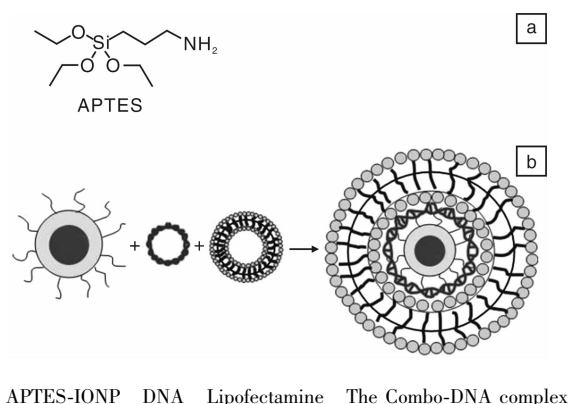


图 2 组合基因递送系统的“三明治”模式图^[34]

Fig. 2 The proposed “Sandwich” model of the combo gene delivery system^[34]

2.3 磁性纳米颗粒的粒径

粒径影响磁性纳米颗粒的体内分布,并在很大程度上决定它们在血液循环的半衰期^[35]。一般情况下,根据粒径大小可以分为超小铁氧体颗粒(UPSIO)和超顺磁铁氧体纳米颗粒(SPION)。当它们被注入体内时,SPI-ON 被单核细胞、巨噬细胞等网状内皮细胞吞噬,自发蓄积在淋巴结、肝或脾^[36],可以利用大尺寸纳米颗粒在这些部位被动靶向作用进行相应疾病的基因治疗。然而,更小尺寸的 USPIO 不能在网状内皮系统中蓄积,显示出更长的血液循环时间^[36],这为进行磁性靶向或其他靶向作用提供了充足的时间。因此,在进行体内基因递送治疗时,应结合具体情况选用不同尺寸的颗粒。此外,表面修饰以及携带的遗传物质均影响纳米颗粒的尺寸。在设计磁性纳米颗粒载体时,必须考虑这些因素的

影响。通过表面修饰的方式也可以延长载体在血液循环的时间^[37]。类似于纳米颗粒表面特性,粒径也是影响纳米颗粒进入细胞途径的重要因素之一^[38]。磁性纳米颗粒载体通常以内吞途径进入内含体,继而从内含体中释放进入细胞质,最后进入细胞核发挥作用。如果载体携带遗传物质直接进入细胞质,然后再进入细胞核,避免了内含体的作用,将会进一步提高转染效率。Kamei 等^[39]研究发现,金/铁氧体复合物在磁场作用下直接穿过细胞膜进入细胞,其递送的基因表达效率是腺病毒基因递送载体的 1 000 倍。

2.4 磁场

超顺磁性是磁性纳米颗粒作为基因递送材料的优势所在。在无磁场作用下,磁偶极子作用使颗粒间不易聚集,这一点在体内应用中尤为重要,因为颗粒聚集可能会导致脉管系统中栓塞的形成。超顺磁性在基因递送中的另一个优势是在磁场作用下可以将基因转移到特定的组织、器官或细胞,从而实现靶向治疗的作用^[15, 40]。此外,利用磁场还可以进一步提高磁性纳米颗粒的基因递送效率,降低载体的使用量及细胞毒性。Zhou 等^[32]利用 PEI 功能化磁性纳米颗粒(PEI@ MNPs)作为载体递送 DNA,结果发现,PEI@ MNPs 的细胞毒性弱于 PEI,且静磁场作用能进一步降低 PEI@ MNP 的细胞毒性,普鲁士蓝染色实验进一步证实静磁场能够促进磁性纳米颗粒的摄取,因此,在静磁场作用下,体外基因转染效率得到显著提高。磁场的作用归因于以下 3 个方面的原因:①提高了沉积速率;②提高了纳米颗粒与细胞的接触机会,从而提高了纳米颗粒的内化;③提高了质粒在细胞内的释放^[32]。Kuang 等^[41]也证实磁场有助于提高基因转染效率。他们制备了两种生物可降解聚合物(壳聚糖和聚乙二醇)修饰的磁性纳米颗粒(CTS@ Fe₃O₄ 和 PEG@ Fe₃O₄)作为质粒递送载体,结果发现这两种复合材料细胞毒性低,且与传统方法相比具有更高的转染效率。在静磁场作用下,转染效率进一步提高。Zhang 等^[42]研究发现磁场作用下 PEI@ MNPs 能够很快透过胶原递送 siRNA 和质粒 DNA 进入三维细胞环境中,干扰目的基因的表达,从而达到治疗的目的(图 3)。一些

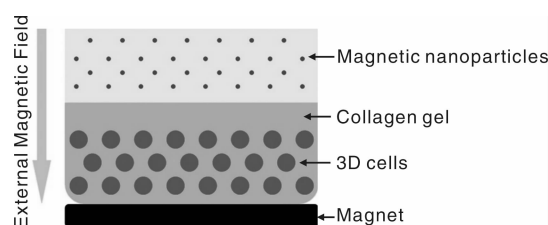


图 3 磁性纳米颗粒进行三维细胞基因递送的示意图^[42]

Fig. 3 Delivery of magnetic nanoscale transfection complexes into collagen-based 3D cell cultures^[42]

研究发现, 振荡磁场有希望进一步提高磁性纳米颗粒的基因递送效率^[43-44]。Jenkins 等^[45]研究了利用静磁场和振动磁场提高磁性纳米颗粒对大鼠少突胶质前体细胞基因转染效率的可行性, 结果显示, 静磁场和振动磁场均能显著提高基因的转染效率, 后者的作用更强, 且具有频率依赖性, 4 Hz 时能够获得最佳效果。

3 结 语

近年来, 磁性纳米颗粒作为基因递送载体的研究得到了很大发展。磁转染已成为一种广泛使用的研究工具, 几乎适用于任何类型的核酸和任何种类的非病毒或病毒载体, 且可以提高在许多应用中的基因传递效率。磁转染有助于建立模型、识别病毒病原体感染机制, 也可以将质粒 DNA 或外源性 siRNA 有效地递送到原代细胞和细胞系, 成为生化机制和信号通路研究的一个重要工具, 尤其对很多难以转染细胞的生物机制研究具有重要意义。磁转染已成为近年来神经科学研究中的一个重要工具。众所周知, 神经元非常难以进行转染且对毒性非常敏感。对于这些细胞, 转染效率和毒副作用之间的平衡是其生物学和电生理学的一个难题。磁性纳米颗粒已被证明可以成功转染各种各样的神经元, 且转染效率高、不良作用小^[46-47]。

尽管大量的体外研究表明磁性纳米颗粒是一种非常具有临床应用前景的基因递送载体, 然而要达到最终的临床应用, 还有待于进一步深入研究。磁场有助于提高磁性纳米颗粒的基因递送效率, 但是体内的磁性靶向作用并不明显。因此, 有必要对携带基因的磁性纳米颗粒再连接特异性的抗体或配体, 从而实现双重或多重靶向作用^[48]。此外, 为了达到有效的靶向作用, 还必须延长磁性纳米颗粒载体的血液循环时间, 如通过粒径的控制、表面的修饰等。机体内的生物屏障系统(如血脑屏障、血睾屏障等)限制了治疗基因递送到相应靶位。设计合适的载体使其透过生物屏障系统是某些疾病得以有效进行基因治疗的前提^[49-50]。基因进入细胞核是发挥有效治疗作用的关键, 而目前的研究主要集中在磁性纳米颗粒载体如何携带基因进入细胞, 对基因在细胞内的过程以及如何进入细胞核的机理报道较少^[51]。磁性纳米颗粒本身具有较好的生物相容性。然而为了提高其基因递送效率, 常使用一些具有毒副作用的聚合物进行修饰。因此, 寻找具有生物相容性好、转染率高的包覆材料也是亟待解决的问题。

参考文献 References

[1] Ortiz R, Melguizo C, Prados J, *et al.* New Gene Therapy Strate-

gies for Cancer Treatment: a Review of Recent Patents [J]. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 2012, 7 (3): 297-312.

[2] Martinez T, Wright N, Lopez-Fraga M, *et al.* Silencing Human Genetic Diseases with Oligonucleotide-Based Therapies [J]. *Hum Genet*, 2013, 132 (5): 481-493.

[3] Evans C H, Ghivizzani S C, Robbins P D. Arthritis Gene Therapy and Its Tortuous Path into the Clinic [J]. *Transl Res*, 2013, 161 (4): 205-216.

[4] Southerland K W, Frazier S B, Bowles D E, *et al.* Gene Therapy for the Prevention of Vein Graft Disease [J]. *Transl Res*, 2013, 161 (4): 321-338.

[5] Thomas C E, Ehrhardt A, Kay M A. Progress and Problems with the Use of Viral Vectors for Gene Therapy [J]. *Nat Rev Genet*, 2003 (4): 346-358.

[6] Wang W, Li W, Ma N, *et al.* Non-Viral Gene Delivery Methods [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2013, 14 (1): 46-60.

[7] Li S D, Huang L. Gene Therapy Progress and Prospects: Non-Viral Gene Therapy by Systemic Delivery [J]. *Gene Ther*, 2006, 13 (18): 1313-1319.

[8] Mellott A J, Forrest M L, Detamore M S. Physical Non-Viral Gene Delivery Methods for Tissue Engineering [J]. *Ann Biomed Eng*, 2013, 41 (3): 446-468.

[9] De Laporte L, Cruz Rea J, Shea L D. Design of Modular Non-Viral Gene Therapy Vectors [J]. *Biomaterials*, 2006, 27 (7): 947-954.

[10] Jin S, Ye K. Nanoparticle-Mediated Drug Delivery and Gene Therapy [J]. *Biotechnol Prog*, 2007, 23 (1): 32-41.

[11] Vijayanathan V, Thomas T, Thomas T J. DNA Nanoparticles and Development of DNA Delivery Vehicles for Gene Therapy [J]. *Biochemistry*, 2002, 41 (48): 14085-14094.

[12] Katragadda C S, Choudhury P K, Murthy P N. Nanoparticles as Non-Viral Gene Delivery Vectors [J]. *Indian J Pharm Educ Res*, 2010, 44 (2): 109-120.

[13] Xiang J J, Nie X M, Tang J Q, *et al.* In Vitro Gene Transfection by Magnetic Iron Oxide Nanoparticles and Magnetic Field Increases Transfection Efficiency [J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2004, 26 (2): 71-74.

[14] Fouriki A, Farrow N, Clements M A, *et al.* Evaluation of the Magnetic Field Requirements for Nanomagnetic Gene Transfection [J]. *Nano Rev*, 2010, (1): 5167.

[15] Delyagina E, Li W, Ma N, *et al.* Magnetic Targeting Strategies in Gene Delivery [J], *Nanomedicine*, 2011, 6 (9): 1593-1604.

[16] Schwerdt J I, Goya G F, Calatayud M P, *et al.* Magnetic Field-Assisted Gene Delivery: Achievements and Therapeutic Potential [J]. *Curr Gene Ther*, 2012, 12 (2): 116-126.

[17] Makarewicz M, PodsiadAlyb M, BaAlandaa M. Magnetic Investigation of Carbon Coated Co-, Ni- and Fe-Nanoparticles [J]. *Acta Phys Pol A*, 2009, 115 (2): 568-571.

- [18] Tomitaka A, Kobayashi H, Yamada T, *et al.* Magnetization and Self-Heating Temperature of NiFe_2O_4 Nanoparticles Measured by Applying Ac Magnetic Field [J]. *J Phys: Conf Ser*, 2010, 200 (12): 122 010.
- [19] Cho W S, Duffin R, Poland C A, *et al.* Differential Pro-Inflammatory Effects of Metal Oxide Nanoparticles and Their Soluble Ions in Vitro and in Vivo; Zinc and Copper Nanoparticles, but not Their Ions, Recruit Eosinophils to the Lungs [J]. *Nanotoxicology*, 2012, 6 (1): 22–35.
- [20] George S, Xia T, Rallo R, *et al.* Use of a High-Throughput Screening Approach Coupled with in Vivo Zebrafish Embryo Screening to Develop Hazard Ranking for Engineered Nanomaterials [J]. *ACS Nano*, 2011, 5 (3): 1 805–1 817.
- [21] Akbarzadeh A, Samiei M, Davaran S. Magnetic Nanoparticles: Preparation, Physical Properties, and Applications in Biomedicine [J]. *Nanoscale Res Lett*, 2012, 7 (1): 144.
- [22] Kami D, Takeda S, Itakura Y, *et al.* Application of Magnetic Nanoparticles to Gene Delivery [J]. *Int J Mol Sci*, 2011, 12 (6): 3 705–3 722.
- [23] Chen Z, Yin J J, Zhou Y T, *et al.* Dual Enzyme-Like Activities of Iron Oxide Nanoparticles and Their Implication for Diminishing Cytotoxicity [J]. *ACS Nano*, 2012, 6 (5): 4 001–4 012.
- [24] Morishita N, Nakagami H, Morishita R, *et al.* Magnetic Nanoparticles with Surface Modification Enhanced Gene Delivery of HVJ-E Vector [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 334 (4): 1 121–1 126.
- [25] Pan B, Cui D, Sheng Y, *et al.* Dendrimer-Modified Magnetic Nanoparticles Enhance Efficiency of Gene Delivery System [J]. *Cancer Res*, 2007, 67 (17): 8 156–8 163.
- [26] Kievit F M, Veiseh O, Bhattarai N, *et al.* PEI-PEG-Chitosan Copolymer Coated Iron Oxide Nanoparticles for Safe Gene Delivery: Synthesis, Complexation, and Transfection [J]. *Adv Funct Mater*, 2009, 19 (14): 2 244–2 251.
- [27] Lungwitz U, Breunig M, Blunk T, *et al.* Polyethylenimine-Based Non-Viral Gene Delivery Systems [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2005, 60 (2): 247–266.
- [28] Lu Yanming (卢艳敏), Cui Haixing (崔海信), Cui Jinhui (崔金辉), *et al.* 磁性纳米颗粒作为基因转染载体的研究 [J]. *Biotechnology Bulletin* (生物技术通报), 2012, (8): 199–204.
- [29] Wang B, Zhang S, Cui S, *et al.* Chitosan Enhanced Gene Delivery of Cationic Liposome Via Non-Covalent Conjugation [J]. *Biotechnol Lett*, 2012, 34 (1): 19–28.
- [30] Kuang Y, Yuan T, Zhang Z, *et al.* Application of Ferri-ferrous Oxide Modified by Chitosan in Gene Delivery [J]. *J Drug Deliv*, 2012, (2012): 920 764.
- [31] Chen Chaoting (陈朝婷), Gao Feng (高峰), Lu Ping (陆平), *et al.* 磁性壳聚糖纳米介导 eNOS 基因转染受损平滑肌细胞初探 [J]. *Journal of Southeast University* (Medical Science Edition) (东南大学学报(医学版)), 2011, 30 (6): 827–831.
- [32] Zhou Y, Tang Z, Shi C, *et al.* Polyethylenimine Functionalized Magnetic Nanoparticles as a Potential Non-Viral Vector for Gene Delivery [J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2012, 23 (11): 2 697–2 708.
- [33] Prijic S, Prosen L, Cemazar M, *et al.* Surface Modified Magnetic Nanoparticles for Immuno-Gene Therapy of Murine Mammary Adenocarcinoma [J]. *Biomaterials*, 2012, 33 (17): 4 379–4 391.
- [34] Zhang Z B, Song L N, Dong J L, *et al.* A Promising Combo Gene Delivery System Developed from (3-Aminopropyl) Triethoxysilane-Modified Iron Oxide Nanoparticles and Cationic Polymers [J]. *J Nnanopart Res*, 2013, 15 (4): 1–11.
- [35] Chouly C, Pouliquen D, Lucet I, *et al.* Development of Superparamagnetic Nanoparticles for MRI: Effect of Particle Size, Charge and Surface Nature on Biodistribution [J]. *J Microencapsul*, 1996, 13 (3): 245–255.
- [36] Yan K, Li P, Zhu H, *et al.* Recent Advances in Multifunctional Magnetic Nanoparticles and Applications to Biomedical Diagnosis and Treatment [J]. *RSC Adv*, 2013, 3 (27): 10 598–10 618.
- [37] Ruiz A, Salas G, Calero M, *et al.* Short-Chain PEG Molecules Strongly Bound to Magnetic Nanoparticle for MRI Long Circulating Agents [J]. *Acta Biomater*, 2013, 9 (5): 6 421–6 430.
- [38] Huang J, Bu L, Xie J, *et al.* Effects of Nanoparticle Size on Cellular Uptake and Liver MRI with Polyvinylpyrrolidone-Coated Iron Oxide Nanoparticles [J]. *ACS Nano*, 2010, 4 (12): 7 151–7 160.
- [39] Kamei K, Mukai Y, Kojima H, *et al.* Direct Cell Entry of Gold/Iron-Oxide Magnetic Nanoparticles in Adenovirus Mediated Gene Delivery [J]. *Biomaterials*, 2009, 30 (9): 1 809–1 814.
- [40] Dobson J. Gene Therapy Progress and Prospects: Magnetic Nanoparticle-Based Gene Delivery [J]. *Gene Ther*, 2006, 13 (4): 283–287.
- [41] Kuang Y, Yuan T, Zhang Z, *et al.* Application of Ferri-ferrous Oxide Modified by Chitosan in Gene Delivery [J]. *J Drug Deliv*, 2012, (2012): 920 764.
- [42] Zhang H, Lee M Y, Hogg M G, *et al.* Gene Delivery in Three-Dimensional Cell Cultures by Superparamagnetic Nanoparticles [J]. *ACS Nano*, 2010, 4 (8): 4 733–4 743.
- [43] McBain S C, Griesenbach U, Xenariou S, *et al.* Magnetic Nanoparticles as Gene Delivery Agents: Enhanced Transfection in the Presence of Oscillating Magnet Arrays [J]. *Nanotechnology*, 2008, 19 (40): 405 102.
- [44] Kamau S W, Hassa P O, Steitz B, *et al.* Enhancement of the Efficiency of Non-Viral Gene Delivery by Application of Pulsed Magnetic Field [J]. *Nucleic Acids Res*, 2006, 34 (5): e40.

- [45] Jenkins S I, Pickard M R, Granger N, *et al.* Magnetic Nanoparticle-Mediated Gene Transfer to Oligodendrocyte Precursor Cell Transplant Populations is Enhanced by Magnetofection Strategies [J]. *ACS Nano*, 2011, 5 (8): 6 527 – 6 538.
- [46] Plank C, Zelphati O, Mykhaylyk O. Magnetically Enhanced Nucleic Acid Delivery. Ten Years of Magnetofection-Progress and Prospects [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011, 63 (14 – 15): 1 300 – 1 331.
- [47] Adams C F, Pickard M R, Chari D M. Magnetic Nanoparticle Mediated Transfection of Neural Stem Cell Suspension Cultures is Enhanced by Applied Oscillating Magnetic Fields [J]. *Nanomedicine*, 2013, 9 (6): 737 – 741.
- [48] Hu S H, Hsieh T Y, Chiang C S, *et al.* Surfactant-Free, Lipopolymerosomes Stabilized by Iron Oxide Nanoparticles/Polymer Interlayer for Synergistically Targeted and Magnetically Guided Gene Delivery [J]. *Adv Healthc Mater*, 2013 doi: 10. 1002/adhm. 2013 00 122.
- [49] Kong S D, Lee J, Ramachandran S, *et al.* Magnetic Targeting of Nanoparticles Across the Intact Blood-Brain Barrier [J]. *J Control Release*, 2012, 164 (1): 49 – 57.
- [50] Kuang Y, An S, Guo Y, *et al.* T7 Peptide-Functionalized Nanoparticles Utilizing RNA Interference for Glioma Dual Targeting [J]. *Int J Pharm*, 2013, 454 (1): 11 – 20.
- [51] Wang X, Chen B, Yang X, *et al.* Functionalized Superparamagnetic Nanoparticles for Highly-Efficient Gene Delivery [J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2013, 13 (2): 746 – 750.

第四届联合利华 – 英国皇家化学会功能化学材料科学国际研讨会 在中科院上海硅酸盐研究所召开

2013 年 9 月 27 日, 第四届联合利华 – 英国皇家化学会功能化学材料科学国际研讨会 (4th Unilever – RSC International Symposium on Functional Materials Science) 在中国科学院上海硅酸盐研究所成功召开。本次研讨会是联合利华 – 英国皇家化学会在中国年度会议的第 3 站会议, 前两站分别在北京和合肥举办。上海硅酸盐所是上海站会议的承办单位。该系列研讨会是由英国皇家化学会和英国联合利华集团联合发起并赞助。会议由上海硅酸盐所生物材料与组织工程研究中心主任常江研究员担任大会主席并主持开幕式, 上海硅酸盐所副所长黄政仁致开幕词。

大会分别由来自美国 University of Florida、英国 Sheffield University、Strathclyde University、上海交通大学、华东理工大学和上海硅酸盐所的学者作邀请报告。上海交通大学、同济大学、华东理工大学、上海大学、上海理工大学和上海硅酸盐所的研究人员及研究生约 150 人参加了此次会议。大会报告围绕绿色高分子材料、生物活性硬组织植入材料、智能仿生材料及用于肿瘤治疗和可控药物传输的纳米介孔材料等方面进行展开了热烈的讨论。

报告后, 由来自联合利华、昊海生科、美国 University of Florida、英国 Sheffield University、Strathclyde University, 上海硅酸盐所及英国驻上海领事馆等企业、学术界及政府部门的专家学者围绕“学术研究和企业研发”等实际问题展开了专题讨论, 并回答了在场的年轻学者和研究生的问题。

同时, 本次会议还为学生开设了墙报 (Poster) 专场, 评选出来自上海交通大学和上海硅酸盐研究所 3 个优秀墙报, 并为获奖学生颁发了证书。

联合利华 – 英国皇家化学会“化学国际研讨会”是联合利华中国研发部与英国皇家学会联合创建的系列国际学术会议, 旨在研讨功能化材料科学前沿及应用领域面临的挑战, 以及加强产学研的联合与合作。会议每年在中国 3 个城市举行 3 站的学术研讨会, 每站由英国皇家学会邀请在国际上有重要影响的中国教授作为主席, 目前已举办 3 届。2013 年研讨会以“功能化材料科学”为主题, 三站分别为北京大学, 中国科技大学和上海硅酸盐研究所。

(中科院上海硅酸盐研究所供稿)

