

学校编码: 10384

分类号 _____ 密级 _____

学号: 20520120153480

UDC _____

廈門大學

博 士 学 位 论 文

基于氧化铁纳米颗粒的高性能磁共振造影
剂基础研究

Engineering on Iron-Oxide-Based Nanoparticles for
High-Performance Magnetic Resonance Imaging

周子健

指导教师姓名: 高 锦 豪 教 授

专 业 名 称: 化 学 生 物 学

论文提交日期: 2015 年 6 月

论文答辩时间: 2015 年 7 月

学位授予日期: 2015 年 月

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: _____

2015 年 7 月



Engineering on Iron-Oxide-Based Nanoparticles for High-Performance Magnetic Resonance Imaging

A Dissertation Submitted to the Graduated School in Partial Fulfillment
of the Requirements for the Degree of Doctor Philosophy

By

Zijian Zhou

Supervised by

Prof. Jinhao Gao

Department of Chemistry

Xiamen University

June, 2015

厦门大学博硕士学位论文摘要库

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为()课题(组)的研究成果,获得()课题(组)经费或实验室的资助,在()实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

2015 年 月 日

厦门大学博硕士学位论文摘要库

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

（ ） 1.经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，
于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

（ ） 2.不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

2015 年 月 日

厦门大学博硕士学位论文摘要库

摘要	I
ABSTRACT.....	III
第一章 绪论	1
1.1. 分子影像技术简介	1
1.2. 磁共振成像技术	2
1.3. 磁共振成像造影剂	8
1.3.1. 纵向弛豫 (T_1) 造影剂	10
1.3.2. 横向弛豫 (T_2) 造影剂	15
1.3.3. 双模式 (T_1 - T_2) 造影剂	21
1.4 氧化铁纳米颗粒的合成和表面功能化	24
1.4.1 基于氧化铁纳米颗粒的合成方法	24
1.4.2 基于氧化铁纳米颗粒的表面功能化	27
1.5 本论文选题依据及研究内容	31
1.6 参考文献	34
第二章 四氧化三铁纳米片中的 T_1 和 T_2 弛豫缩短效应	50
2.1 引言	50
2.2 实验部分	52
2.2.1 实验仪器	52
2.2.2 实验试剂	53
2.2.3 实验步骤	53
2.2.4 样品表征	55
2.3 结果与讨论	56
2.3.1 Fe_3O_4 纳米片的合成与表征	56
2.3.2 Fe_3O_4 纳米片中的 T_1 和 T_2 弛豫缩短效应	59
2.3.3 Fe_3O_4 纳米片与球形纳米颗粒的 MRI 弛豫效能研究	61
2.3.4 表面包裹对 Fe_3O_4 纳米片弛豫效能的影响	68

2.4 本章小结	71
2.5 参考文献	72
第三章 一种协同增强的 T_1-T_2 双模式磁共振造影剂.....	77
3.1 引言	77
3.2 实验部分	79
3.2.1 实验仪器	79
3.2.2 实验试剂	80
3.2.3 实验步骤	80
3.2.4 样品表征	83
3.3 结果与讨论	84
3.3.1 GdIO 纳米颗粒的合成和表征	84
3.3.2 两亲树状化合物用于纳米颗粒转水相	89
3.3.3 GdIO 纳米颗粒的 MRI 弛豫性能测试	92
3.3.4 活体肝脏和原位肝癌模型的 T_1 - T_2 双模式 MRI 造影成像	94
3.4 本章小结	98
3.5 参考文献	99
第四章 小尺寸氧化铁纳米颗粒的改性作为增强的 T_1 造影剂.....	104
4.1 引言	104
4.2 实验部分	107
4.2.1 实验仪器	107
4.2.2 实验试剂	107
4.2.3 实验步骤	108
4.2.4 样品表征	110
4.3 结果与讨论	111
4.3.1 USGdIO 纳米颗粒的合成和表征	111
4.3.2 USGdIO 纳米颗粒的 MRI 性能	115
4.3.3 两性离子 ZDS 包裹纳米颗粒的表征	116
4.3.4 活体和皮下肿瘤模型 MRI 性能测试	119
4.4 本章小结	124

4.5 参考文献	125
第五章 一种新型高效的磁共振血管成像造影剂.....	130
5.1 引言	130
5.2 实验部分	132
5.2.1 实验仪器	132
5.2.2 实验试剂	132
5.2.3 实验步骤	133
5.2.4 样品表征	134
5.3 结果与讨论	135
5.3.1 钆掺杂氧化铁纳米片的合成和表征	135
5.3.2 表面结构与磁共振造影性能研究	140
5.3.3 表面修饰与纳米-生物界面研究	144
5.3.4 活体小鼠 MRI 造影成像	150
5.3.5 活体大鼠 MRA 造影成像	152
5.4 本章小结	153
5.5 参考文献	154
第六章 非球形氧化铁纳米材料的合成以及弛豫缩短效应研究	159
6.1 引言	159
6.2 实验部分	160
6.2.1 实验仪器	160
6.2.2 实验试剂	161
6.2.3 实验步骤	161
6.2.4 样品表征	163
6.3 结果与讨论	164
6.3.1 氧化铁纳米片、削角八面体和四面体的合成	164
6.3.2 氧化铁纳米片、削角八面体和四面体的物性表征	168
6.3.3 氧化铁纳米立方体、内凹立方体、组装结构和多齿结构的合成	169
6.3.4 氧化铁纳米立方体、内凹立方体、组装结构和多齿结构的物性表征	173
6.3.5 氧化铁纳米颗粒的弛豫效能缩短效应研究	174

6.4 本章小结	176
6.5 参考文献	177
第七章 结论与展望	182
7.1 结论	182
7.2 展望	183
博士期间取得研究成果情况	186
致 谢	188

厦门大学博硕士学位论文摘要库

Abstract in Chinese	I
Abstract in English.....	III
Chapter 1 Introduction	1
1.1. Introduction to molecular imaging	1
1.2. Overview of magnetic resonance imaging	2
1.3. Contrast agents for magnetic resonance imaging	8
1.3.1. Longitudinal (T_1) contrast agents	10
1.3.2. Transverse (T_2) contrast agents	15
1.3.3. Dual-modal (T_1 - T_2) contrast agents.....	21
1.4 Synthesis and surface functionalization of iron oxide nanoparticles.....	24
1.4.1 Synthesis of iron oxide nanoparticles.....	24
1.4.2 Surface functionalization of iron oxide nanoparticles.....	27
1.5 Objectives and conception of this thesis.....	31
1.6 References	34
Chapter 2 The T_1 and T_2 shortening effects in Fe_3O_4 nanoplates	50
2.1 Introduction	50
2.2 Experimental part	52
2.2.1 Experimental equipments	52
2.2.2 Experimental reagents	53
2.2.3 Experimental procedures	53
2.2.4 Characterizations	55
2.3 Results and discussion.....	56
2.3.1 Synthesis and characterizations of Fe_3O_4 nanoplates	56
2.3.2 T_1 and T_2 shortening effects in Fe_3O_4 nanoplates.....	59
2.3.3 Comparison study of MRI relaxivities between Fe_3O_4 nanoplates and spherical nanoparticles.....	61

2.3.4 Study on surface coating effect to relaxivities of Fe ₃ O ₄ nanoplates	68
2.4 Summary	71
2.5 References	72

Chapter 3 A synergistically enhanced T₁-T₂ dual-modal contrast

agents.....77

3.1 Introduction	77
3.2 Experimental part	79
3.2.1 Experimental equipments	79
3.2.2 Experimental reagents	80
3.2.3 Experimental procedures	80
3.2.4 Characterizations	83
3.3 Results and discussion	84
3.3.1 Synthesis and characterizations of GdIO nanoparticles	84
3.3.2 Amphiphilic dendrons for nanoparticles transferring into water	89
3.3.3 MRI relaxivity and phantom study of GdIO nanoparticles	92
3.3.4 Dual-modal T ₁ -T ₂ MRI of <i>in vivo</i> liver and liver cancer model	94
3.4 Summary	98
3.5 References	99

Chapter 4 Engineering on small-sized iron oxide nanoparticles as

enhanced T₁ contrast agents104

4.1 Introduction	104
4.2 Experimental part	107
4.2.1 Experimental equipments	107
4.2.2 Experimental reagents	107
4.2.3 Experimental procedures	108
4.2.4 Characterizations	110
4.3 Results and discussion	111
4.3.1 Synthesis and characterizations of USGdIO nanoparticles	111

4.3.2 MRI relaxivity and phantom study of USGdIO nanoparticles	115
4.3.3 Characterizations of ZDS coated nanoparticles.....	116
4.3.4 MRI of <i>in vivo</i> liver and subcutaneous cancer model.....	119
4.4 Summary	124
4.5 References	125
 Chapter 5 A highly efficient magnetic resonance angiography	
contrast agents	130
5.1 Introduction	130
5.2 Experimental part	132
5.2.1 Experimental equipments	132
5.2.2 Experimental reagents	132
5.2.3 Experimental procedures	133
5.2.4 Characterizations	134
5.3 Results and discussion.....	135
5.3.1 Synthesis and characterizations of gadolinium-embedded iron oxide nanoplates	135
5.3.2 Study on the surface structure and MRI relaxivities	140
5.3.3 Study on the surface coating and nano-bio interface.....	144
5.3.4 MRI study in a mouse model.....	150
5.3.5 MRA study in a rat model	152
5.4 Summary	153
5.5 References	154
 Chapter 6 Controlled synthesis and relaxation shortening effects of	
non-spherical iron oxide nanoparticles	159
6.1 Introduction	159
6.2 Experimental part	160
6.2.1 Experimental equipments	160
6.2.2 Experimental reagents	161
6.2.3 Experimental procedures	161

6.2.4 Characterizations	163
6.3 Results and discussion	164
6.3.1 Synthesis of iron oxide nanoplates, truncated octahedrons, and tetrahedrons.....	164
6.3.2 Characterizations of iron oxide nanoplates, truncated octahedrons, and tetrahedrons	168
6.3.3 Synthesis of iron oxide nanocubes, concaves, assembled structures and multi-branches	169
6.3.4 Characterizations of iron oxide nanocubes, concaves, assembled structures and multi-branches	173
6.3.5 Proton relaxation shortening effects of iron oxide nanostructures	174
6.4 Summary	176
6.5 References	177
Chapter 7 Conclusions and outlook.....	182
7.1 Conclusions	182
7.2 Outlook.....	183
List of publications	186
Acknowledgements.....	188

摘要

第一章，我们简要介绍了 MRI 的技术背景、MRI 造影剂的研究背景以及基于磁性氧化铁纳米材料的合成和生物功能化应用，主要探讨了 MRI 造影剂材料的研究现状和潜在问题。我们分析了磁性材料（包括分子螯合物配合物类和纳米颗粒类）作为 MRI 造影剂的关键因素，勾勒出了对于磁性材料的优化设计及其 MRI 应用的重要切入点。最后，我们简单探讨了氧化铁纳米材料的合成以及表面生物功能化对于其生物医学应用的重要性。

第二章，我们研究了一种独特磁铁矿型超顺磁氧化铁纳米片，这种纳米片可以通过合成调控得到厚度不同的样品，表现出增强的而且具有相互作用性的 T_1 和 T_2 造影性能。我们阐明了氧化铁纳米片中增强的 T_1 造影性能主要与水质子在富含金属离子裸露的 $Fe_3O_4\{111\}$ 面上的化学交换有关，而增强的 T_2 造影性能可以归因于固有的超顺磁性以及相比于球形纳米颗粒而言更大的有效半径。有趣的是，厚度不同的氧化铁纳米片表现出尺寸依赖性的 T_1 和 T_2 造影行为的平衡，而且可以通过调控形貌、表面结构和表面包裹等因素进行调节。这一研究为更好的理解磁性纳米颗粒中的 T_1 和 T_2 弛豫效应提供重要的依据，将可能对发展高效的 MRI 造影剂的研究具有重要指导意义。

第三章，我们探索了钆内嵌的氧化铁（GdIO）纳米颗粒可以作为一种协同增强的 T_1 - T_2 双模式 MRI 造影剂。钆内嵌的纳米结构可以有效的增强周围磁场的非均匀性，形成协同增强的 MRI 弛豫效能和造影效果。磁共振弛豫性能测试显示 GdIO 纳米颗粒具有超高的 r_1 和 r_2 值，分别为 $69.5 \text{ mM}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ (Gd) 和 $146.5 \text{ mM}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ (Fe)。活体小鼠的 MRI 实验显示，静脉注射的 GdIO 纳米颗粒在肝脏部位富集并在 T_1 和 T_2 成像模式下分别产生 54% 和 75% 信号变化。这一研究结果表明，所设计的 GdIO 纳米颗粒在体外和体内实验中均有良好的 T_1 - T_2 双模式造影性能，将可能为疾病的诊断提供更好准确性和精确性。

第四章，我们发展了一种小尺寸的两性离子包裹钆内嵌氧化铁（GdIO）纳米颗粒具有增强的 T_1 造影性能，并且可以有效的通过肿瘤增强渗透和保留效应被动靶向到肿瘤部位并成像。小尺寸 GdIO 纳米颗粒所表现的 T_1 造影性能可以归因于两方面的贡献，增强的内部自旋-紊乱效应和 T_1 造影材料在纳米体中的聚

Degree papers are in the “[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)”.

Fulltexts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.