

DOI 10.3724/SP.J.1096.2010.00902

基于氧化铁纳米材料特性的生物分离和生物检测

杜崇磊^{1,2} 杜伟^{*1} 汪冰^{*2} 丰伟悦² 王卓¹ 赵宇亮²¹(烟台大学环境与材料工程学院, 烟台 264005)²(中国科学院纳米生物效应与安全性重点实验室, 北京 100049)

摘要 氧化铁纳米粒子是一种新型的磁功能材料,被广泛应用于生物、材料以及环境等众多领域。本文介绍了超顺磁氧化铁纳米粒子的制备方法,比较了各种方法的优缺点;评述了磁性氧化铁纳米粒子在细胞、蛋白质和核酸分离及生物检测中的应用,对多功能复合磁性氧化铁纳米粒子的构建,在生物医学领域中的应用具有的指导意义。

关键词 超顺磁性氧化铁纳米粒子;制备;生物分离;生物检测;评述

1 引言

磁性纳米粒子是近年来发展起来的一种新型材料,因其具有独特的磁学特性,如超顺磁性和高矫顽力,在生物分离和检测领域展现了广阔的应用前景^[1]。同时,因磁性氧化铁纳米粒子具有小尺寸效应、良好的磁导向性、生物相容性、生物降解性和活性功能基团等特点^[2~4],在核磁共振成像、靶向药物、酶的固定、免疫测定等生物医学领域表现出潜在的应用前景^[5~7]。但由于其较高的比表面积,强烈的聚集倾向,所以通常对其表面进行修饰,降低粒子的表面能,能得到分散性好、多功能的磁性纳米粒子。对磁性纳米粒子的表面进行特定修饰,如果在修饰后的粒子上引入靶向剂、药物分子、抗体、荧光素等多种生物分子,可以改善其分散稳定性和生物相容性,以实现特定的生物医学应用。此外,适当的表面修饰或表面功能化还可以调节磁性纳米粒子表面的反应活性^[8],从而使其应用在细胞分离、蛋白质纯化、核酸分离和生物检测等领域。本文介绍了磁性氧化铁纳米粒子的制备方法,比较了各种制备方法的优缺点,并对其在生物分离及检测中应用的最新进展进行了评述。

2 磁性氧化铁纳米粒子的合成方法

磁性纳米粒子的制备是其应用的基础。目前已发展了多种合成和制备方法,如共沉淀法、水热合成法、溶胶凝胶法和微乳液法等,上述方法均可制备高分散、粒度分布均匀的纳米粒子,并能方便地对其表面进行化学修饰,这些方法的优点和缺点见表 1。

在这些合成方法当中,共沉淀法是水相合成氧化铁纳米粒子最常用的方法。该方法制备的磁性纳米颗粒具有粒径小,分散均匀,高度生物相容性等优点,但制得的颗粒存在形状不规则,结晶差等缺点。通过在反应体系中加入柠檬酸,可得到形状规则、分散性好的纳米粒子。利用这种方法合成的磁性纳米材料被广泛应用在生物化学及生物医学等领域^[9]。微乳液法制备纳米粒子,产物均匀、单分散,可长期保持稳定,通过控制胶束、结构、极性等,可望从分子规模来控制粒子的大小、结构、特异性等。微乳液合成的磁性纳米粒子仅溶于有机溶剂,其应用受到限制。通常需要在磁性纳米粒子的表面修饰上亲水分子,使其溶于水,从而能应用于生物、医学等领域。

热分解法是有机相合成氧化铁纳米粒子最多也是最稳定的方法。利用热分解法制备的纳米 Fe_3O_4

2009-09-18收稿;2009-12-12接受

本文系国家自然科学基金项目(Nos. 10975148, 50802081, 10905064)资助

* E-mail dw311@yeah.net wangbing@hep.ac.cn

颗粒产物具有好的单分散性,且呈疏水性,可以长期稳定地分散于非极性有机溶剂中。该方法合成的氧化铁纳米粒子虽然具有粒径均一的特点,但必须在其表面偶联亲水性及生物相容性好的生物分子或制备成核壳结构,才可用于生物医学领域。

表 1 磁性氧化铁纳米粒子的制备方法

Table 1 Preparation methods of magnetic iron oxide nanoparticles

制备方法 Preparation methods	优点 Merit	缺点 Defect	参考文献 References
共沉淀法 Coprecipitation method	制备过程简单便捷,产率高、成本低 Simple convenient, high yield and low cost	产物易团聚、易被氧化 Prone to agglomeration and susceptible to oxidation	[9~ 12]
水解法 Hydrolysis method	工艺流程简单,产物纯度高,粒子分散性较好 Simple, high purity, and good particle dispersion	工艺参数不易控制 Difficult to control the process parameters	[13 14]
水热法 Hydrothermal method	原料易得、粒子纯度高、分散性好、晶形好 Readily available raw materials, high purity, good dispersibility and good crystal shape	对设备的要求较高 More demanding on the equipments	[15 16]
微乳液法 Microemulsion method	粒径分布窄、形态规则、分散性好 Narrow size distribution, morphological rules and good dispersibility	纳米粒子晶型结构不完整,粒子表面易被污染物 Imperfect Crystal structure and susceptible to contaminant on the surface	[17 18]
溶胶凝胶法 Sol-gel method	反应温度较低,纳米粒子粒径很小,且粒径分布均匀,晶型和粒度可控 Lower reaction temperature, small particle size, monodispersion and controllable crystal type and particle size controlled	产物干燥后收缩大,后期应用困难 Prone to shrinkage after drying	[19 20]
热分解法 Pyrolysis method	粒径可控且表面无污染 Controllable particle size and clear surface	成本较高,制备条件较难控制 High cost and uncontrollable prepared condition	[21 22]
超声化学法 Sonochemical method	纳米粒子具有多功能性 Multifunction properties	条件要求较复杂 More complex preparation conditions	[23~ 25]
微波水热法 Microwave hydrothermal method	粒径分布窄、形态均一 Narrow size distribution and uniform shape	制备工艺还不成熟 Immature preparation process	[26 27]

此外,绿色化学和生物方法合成氧化铁纳米粒子也备受关注^[28 29]。磁性氧化铁纳米粒子除具有的表面效应、小尺寸效应、量子效应、宏观量子隧道效应等纳米粒子基本特性外,它同时还具有超顺磁特性、类酶催化特性和生物相容性等特殊性质,因此在医学和生物技术领域中的应用引起了人们的广泛兴趣。

3 磁性氧化铁纳米材料在生物分离与生物检测的应用

3.1 磁性氧化铁纳米材料在生物分离的应用

磁性氧化铁纳米粒子可以通过外界磁场来控制纳米粒子的磁性能,从而达到分离的目的,如细胞分离^[30 31]、蛋白分离^[32]和核酸分离^[33]等。此外磁性氧化铁纳米粒子由于兼有纳米、磁学和类酶催化活性等性能,不仅能够实现被检测物的分离和富集,而且能够使检测信号放大,在生物分析领域也都具有很好的应用前景^[34 35]。磁性纳米粒子(MNP)能够应用于这些领域主要基于它的表面化学修饰,包括非聚合物有机固定、聚合物有机固定、无机分子固定及靶向配体修饰等^[36](图 1)。纳米粒子表面功能化修饰是目前研究的热点。

3.1.1 磁性氧化铁纳米材料在细胞分离方面的应用 细胞分离技术的目的是快速获得所需目标细胞。传统细胞分离技术主要根据细胞的大小、形态以及密度的差异进行分离,如采用微滤、超滤以及超离心等方法。这些方法操作简单,但是特异性差,而且存在纯度不高、制备量偏小、影响细胞活性等缺点,因此未能被广泛地用于细胞的纯化研究^[37]。近年来,随着对磁性纳米粒子研究的深入,人们开始利用磁性纳米粒子来分离细胞^[38 39]。如磁性氧化铁纳米粒子在其表面接上具有生物活性的吸附剂或配体(如抗体、荧光物质、外源凝集素等),利用它们与目标细胞的特异性结合,在外加磁场的作用下将细胞分离、分类以及对其种类、数量分布进行研究。张春明等^[40]运用化学连接方法将单克隆抗体 CD133

连接到 $\text{SiO}_2/\text{Fe}_3\text{O}_4$ 复合粒子的表面得到免疫磁性 Fe_3O_4 纳米粒子, 利用它分离出单核细胞和 CD133 细胞。经培养后可以看出, 分离出来的 CD133 细胞与单核细胞一样, 具有很好的活性, 能够正常增殖形成集落, 并且在整个分离过程中对细胞的形态以及活性没有明显的毒副作用, 这与 Kuhara 等^[30] 报道的采用磁分离技术分离 CD19⁺ 和 CD20⁺ 细胞的结果一致。Chatterjee 等^[39] 采用外源凝集素分别修饰聚苯乙烯包被的磁性 Fe_3O_4 微球和白蛋白磁性微球, 利用凝集素与红细胞良好的结合能力, 快速、高效的分离了红细胞。此外, 磁性粒子在分离癌细胞和正常细胞方面的动物实验也已获得成功。

3.1.2 磁性氧化铁纳米材料在蛋白质和核酸分离中的应用 利用传统的生物学技术 (如溶剂萃取技术等) 来分离蛋白质和核酸程序非常繁杂, 而磁分离技术是分离蛋白、核酸及其他生物分子便捷而有效的方法。目前在外磁场作用下, 超顺磁性氧化铁纳米粒子已广泛应用于蛋白质和核酸的分离。

Liu 等^[41] 利用聚乙烯醇等表面活性剂存在下制备出共聚磁性高分子微球, 表面用乙二胺修饰后用于分离鼠腹水抗体, 得到很好的分离效果。Xu 等^[42] 在磁性氧化铁纳米粒子表面偶联多巴胺分子, 用于多种蛋白质的分离纯化。多巴胺分子具有二齿烯二醇配体, 它可以与氧化铁纳米粒子表面配位不饱和的 Fe 原子配位, 形成纳米颗粒-多巴胺复合物, 此复合物可以进一步偶联次氨基三乙酸分子 (NTA), NTA 分子可特异整合 Ni^{2+} , 对于具有 6×His 标签的蛋白质的分离纯化方面表现出很高的专一性。Liu 等^[43] 用硅烷偶联剂 (AEAPS) 对核壳结构的 $\text{SiO}_2/\text{Fe}_2\text{O}_3$ 复合粒子的表面进行处理, 研究复合磁性粒子对牛血清白蛋白 (BSA) 的吸附情况, 结果表明 BSA 与磁性复合粒子之间是通过化学键作用被吸附的, 复合粒子对 BSA 的最大吸附量达 86 mg/g 显示出在白蛋白的分离和固定上有很大的应用潜力。Herd 等^[44] 利用羧基修饰的吸附/解离速度快的核壳型 ($\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{PAA}$) 磁性纳米颗粒与 Cu^{2+} -亚氨基二乙酸 (IDA) 共价交联, 通过 Cu^{2+} 与组氨酸较强的亲和能力实现了组氨酸标记蛋白的选择性分离, 分离过程如图 2 所示。

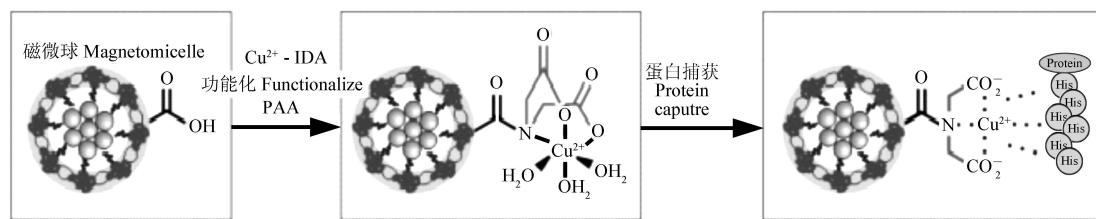


图 2 蛋白结合磁性微球示意图^[44]

Fig 2 Schematic illustration of protein-magnetomicelle bioconjugation^[44]

磁性纳米粒子也是核酸分子分离的理想载体^[45]。DNA/mRNA 含有单一碱基错位, 它们的富集和分离在人类疾病诊断学、基因表达研究方面有着至关重要的作用。Zhao 等^[46] 合成了一种磁性纳米基因捕获器, 用于富集、分离、检测痕量的 DNA/mRNA 分子。这种材料以磁性纳米粒子为核, 包覆一层具有生物相容性的 SiO_2 保护层, 表面再偶联抗生素蛋白-维生素 H 分子作为 DNA 分子的探针, 可以将 10^{-15} mol/L DNA/mRNA 有效地富集, 并能实时监控产物。Taylor 等^[47] 用硅酸钠水解法、正硅酸乙酯水解法制备 $\text{SiO}_2/\text{Fe}_2\text{O}_3$ 磁性纳米粒子并对 DNA 进行了分离。结果表明, SiO_2 功能化的 Fe_2O_3 磁性纳米粒子对 DNA 的吸附分离效果明显好于单独 Fe_2O_3 磁性纳米粒子的分离效果, 但是其吸附机理有待进一步研究。

3.2 磁性氧化铁纳米材料在生物检测中的应用

3.2.1 基于磁学性能的生物检测 磁性氧化铁纳米粒子因其特有的磁导向性、小尺寸效应及其偶联基

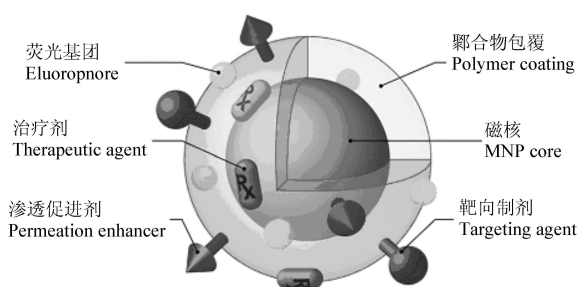


图 1 表面偶联多个配体的多功能磁性纳米粒子构建示意图^[36]

Fig 1 Schematic illustration of magnetic nanoparticles (MNP) possessing various ligands to enable multifunctionality from a single nanoparticle platform^[36]

团的活性,兼有分离和富集地作用,使其在生物检测领域有广泛的应用。当检测目标为低含量的蛋白分子时,不能通过聚合酶链反应(PCR)对其信号进行放大,而磁微球与有机染料或量子点荧光微球结合可以对某些特异性蛋白、细胞因子、抗原和核酸等进行多元化检测,实现信号放大的作用。Yang等^[48]采用一对分子探针分别连接荧光光学条码(彩色)和磁珠(棕色),对DNA(顶端镶板)和蛋白质(底截镶板)生物分子进行目标分析(图3)。如果目标DNA序列或蛋白存在,它将与两个磁珠结合在一起,形成了一个三明治结构,经过磁选,光学条码可以在单磁珠识别目标水平下,通过分光光度计或是在流式细胞仪读出。通过此方法检测目标分子是基于数百万个荧光基因组成的微米尺寸光学条码信号的扩增而检测出来,其基因和蛋白的检出限可达到 amol/L 量级,甚至更低。

Nan等^[49]利用多孔微粒法(每个微粒可填充大量条形码DNA)和金纳米微粒为基础的比色法生物条形码检测技术检测了人白细胞介素2(IL-2),检出限可达到 30amol/L ,比普通的酶联免疫分析技术的灵敏度高3个数量级。Oh等^[50]利用荧光为基础的条形码放大方法检测了前列腺特异性抗原(PSA)的水平,其检出限也低于 300amol/L ,而且实现了快速检测。

在免疫检测中,磁性纳米粒子作为抗体的固相载体,粒子上的抗体与特性抗原结合,形成抗原抗体复合物,在磁力作用下,使特异性抗原与其它物质分离,克服了放免和酶联免疫测定方法的缺点。这种分离具有灵敏度高、检测速度快、特异性高、重复性好等优点。Yang等^[51]通过反相微乳液法制备了粒径很小的 SiO_2 包覆的 Fe_3O_4 磁性纳米粒子,生物分子通过诱导这些高单分散的磁性纳米粒子可用于酶的固定和免疫检测。Lange等^[52]采用直接或三明治固相免疫法(生物素基化抗IgG抗体和共轭连接链霉素的磁性纳米粒子组成三明治结构)和超导量子干涉法(SQUID),研究它们在确定抗原、抗体相互作用免疫检测中的应用,结果表明特异性键合的磁性纳米颗粒的弛豫信号大小依赖于抗原(人免疫球蛋白G, IgG)的用量,这种磁弛豫(Magnetic relaxation)免疫检测方法得到的结果与广泛使用的ELISA方法的结果相当。

因磁性纳米粒子独特的性能,在生物传感器上也有潜在的应用前景。Fan等^[53]在磁珠上偶联被检测物的一级抗体,在金纳米颗粒上连接二级抗体,两者反应后,利用 HCl-NaCl-Br_2 将Au氧化为 Au^{3+} ,催化发光胺(Luminol)化学发光,人免疫球蛋白G(IgG)的检出限可达 $2 \times 10^{-10}\text{mol/L}$,实现了磁性纳米颗粒-化学发光-免疫结合的方法对IgG进行生物传感分析(图4)。

3.2.2 类酶催化特性在生物检测中的应用 Cao等^[54]发现 Fe_3O_4 磁性纳米粒子能够催化 H_2O_2 氧化3,3',5,5'-四甲基联苯胺(TMB)、3,3'-二氨基联苯胺四盐酸盐(DAB)和邻苯二胺(OPD),使其发生显色反应,具有类辣根过氧化物酶(HRP)活性(图5),而且其催化活性比相同浓度的辣根过氧化物酶高40倍。并且 Fe_3O_4 磁性纳米粒子可以运用磁分离手段进行重复性利用,显著降低了生物检测的实验成本,利用此特性可进行多种生物分子的检测。

Wei等^[55]利用葡萄糖氧化酶(GOx)与 Fe_3O_4 磁

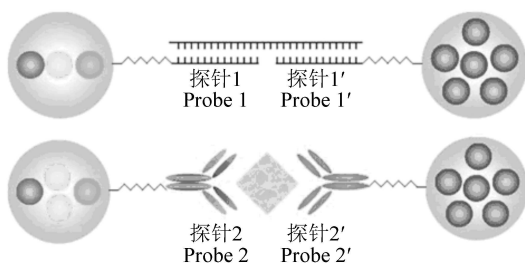


图3 利用磁光夹心结构筛选DNA和蛋白示意图^[48]
Fig 3 Schematic illustration of DNA and protein screening applications of magneto-optical sandwich assay^[48]

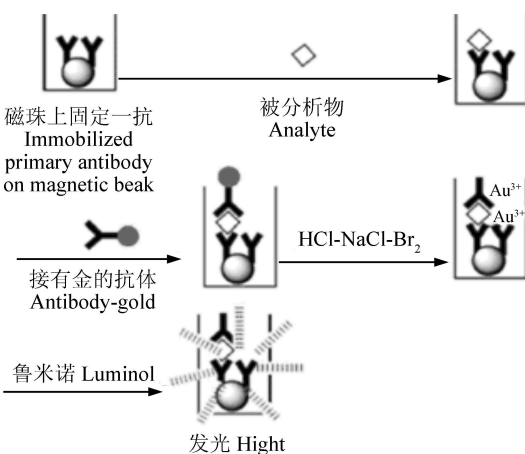
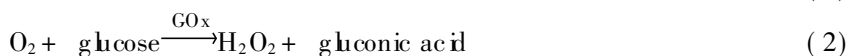


图4 基于磁珠和金标记的化学发光与免疫分析技术检测人免疫血球蛋白G^[53]

Fig 4 Schematic Illustration of noncompetitive chemiluminescent immunoassay by using magnetic beads and colloidal gold label for detecting Human IgG^[53]

性纳米粒子催化葡萄糖的反应(见式(1)和(2)),通过比色法检测葡萄糖,其检测的灵敏度达到 $5 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^{-3}$ mol/L。由于 Fe_3O_4 磁性纳米粒子制备简单、稳定性好、活性高,成本低,因而比普通酶更有竞争优势,这也为葡萄糖的检测提供了高灵敏度和选择性的分析方法,在生物传感领域的应用上展现了巨大的潜能,为糖尿病人疾病的诊断提供了快速、灵敏的检测方法。然而要提高检测灵敏度,合成催化效率高的 Fe_3O_4 磁性纳米粒子及多功能磁性纳米粒子是关键。Peng 等^[56]用电化学方法比较了不同尺寸 Fe_3O_4 纳米粒子的催化活性发现,随着尺寸的变小,磁性纳米粒子的催化活性变高。Wang 等^[57]制备的单分散哑铃型 $\text{Pt-Fe}_3\text{O}_4$ 纳米粒子,由于本身尺寸和结构特点,可更大限度地提高催化活性。本研究组已经合成了分散性好和磁性高的氧化铁纳米粒子并对其进行了表征,利用其磁学和催化特性,已开展了葡萄糖等生物分子的检测,该方法的检出限达到 $1 \mu\text{mol/L}$,具有灵敏度高、操作简便和成本低等优点^[58]。



总之, Fe_3O_4 磁性氧化铁纳米粒子不但具有显著的超顺磁性,而且具有类辣根过氧化物酶催化特性,可通过使用过氧化物敏感染料,设计了一系列(如乙肝病毒表面抗原等)的免疫检测模型^[59],因此超顺磁性纳米粒子在生物分离和免疫检测领域具有广阔的应用前景。

4 结 语

随着纳米技术的迅速发展,磁性氧化铁纳米粒子的开发及其在生物医学、生物分析、生物检测等领域的潜在应用已经越来越受到重视,但同时也面临很多挑战和问题。(1)构建并制备尺寸小、粒径均一、分散性和生物相容性好及催化性能高的多功能磁性纳米粒子;(2)根据被检测生物分子的特点设计多功能磁性氧化铁纳米粒子,实现高灵敏度、特异性检测;(3)利用纳米氧化铁颗粒作为分子探针进行实时、在线、原位、活体和细胞内生物分子的检测。这些问题不仅是纳米材料在生物分子检测领域应用需要解决的难点,也是目前其进行生物分子检测研究的热点和重点。

References

- Perez JM, Simeone F J, Saeki Y, Josephson L, Weissleder R. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003** 125(34): 10192~10193
- Kim G J, O'Regan R M, Nie S M. **2005 27th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society**, **2005** 1-7: 714~716
- LIU Jun-Tao(刘军涛), LU Ru-Ping(刘儒平), WANG Mi-Xia(王蜜霞), LIU Chun-Xiu(刘春秀), LUO Jin-Ping(罗金平), CAI Xi-Xia(蔡新霞). *Chinese J. Anal. Chem.* (分析化学), **2009**, 37(7): 985~988
- Lang C, Schuler D, Faivre D. *Macromol Biosci*, **2007** 7(2): 144~151
- Silva G A. *Surg. Neurol.*, **2007**, 67(2): 113~116
- Comt C, Robert P, Idee J M, Port M. *Adv Drug Delivery Rev.*, **2006**, 58(14): 1471~1504
- Kohler N, Sun C, Wang J, Zhang M Q. *Langmuir*, **2005**, 21(19), 8858~8864
- LI Bao-Yu(李宝玉). *Biomaterial Nanomaterials*(纳米生物医药材料). Beijing(北京): Chemical Industry Press(化学工业出版社), **2004** 141
- Tartaj P, Morales M P, Gonzalez-Carreno T, Veintemillas-Verdaguer S, Serna C J. *J. Magn. Magn. Mater.*, **2005**, 290: 28~34

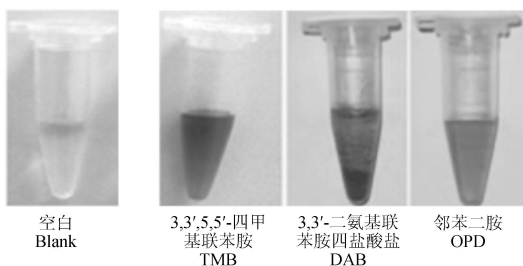


图 5 氧化铁磁性纳米粒子催化氧化多种过氧化物底物显色^[54]

Fig 5 The Fe_3O_4 MNPs catalyzed oxidation of various peroxidase substrates in the presence of H_2O_2 to produce different color reactions^[54]

- 10 ZHANG Xi-n(张鑫), LI Xi-n-Gang(李鑫钢), JIANG Bin(姜斌). *Chinese Chem. Industry. Eng.* (化学工业与工程), **2006**, 23(1): 45~48
- 11 Wu JH, Ko SP, Liu HL, JungMH, Lee JH, Ju JS, Kim YK. *Colloids Surf A*, **2008**, 313/314: 268~272
- 12 CHENG Hai-Bin(程海斌), LIU Gui-Zhen(刘桂珍), LI Li-Chun(李立春), GUAN Jian-Guo(官建国), Yuan Run-Zhang(袁润章). *J. Wuhan University of Technology*(武汉理工大学学报), **2003**, 25(5): 4~6
- 13 QU Xing-Ping(邱星屏). *J. Xiamen University: Natural Science*(厦门大学学报:自然科学版), **1999**, 38(5): 711~715
- 14 Mao BD, Kang ZH, Wang EB, Lian SY, Gao L, Tian CG, Wang CL. *Mater. Res Bull.*, **2006**, 41(12): 2226~2231
- 15 Fan R, Chen XH, Gui Z, Liu L, Chen ZY. *Mater. Res Bull.*, **2001**, 36(3~4): 497~502
- 16 Wang HW, Lin HC, Yeh YC, Kuo CH. *J. Magn Magn Mater.*, **2007**, 310(2): 2425~2427
- 17 Harris LA, Goff JD, Camichael AY, Riffle JS, Harburn JJ, St Pierre TG, Saunders M. *Chem. Mater.*, **2003**, 15(6): 1367~1377
- 18 SONG Li-Xian(宋丽贤), LU Zhong-Yuan(卢忠远), LIAO Qi-Long(廖其龙). *J. Funct Mater* (功能材料), **2005**, 36(11): 1762~1768
- 19 Itoh H, Sugimoto T. *J. Colloid. Interface Sci.*, **2003**, 265(2): 283~295
- 20 Xu J, Yang HB, Fu WY, Du K, Sui YM, Chen JJ, Zeng Y, Li MH, Zou G. *J. Magn Magn Mater.*, **2007**, 309(2): 307~311
- 21 Li Z, Wei L, Gao MY, Lei H. *Adv Mater.*, **2005**, 17(8): 11301~11305
- 22 Sun SH, Zeng H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124(28): 8204~8205
- 23 Bang JH, Suslick KS. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129(8): 2242
- 24 Vijayakumar R, Kolypin Y, Feher I, Gedanken A. *Mater Sci Eng. A*, **2000**, 286(1): 101~105
- 25 Pinkas J, Reichova V, Zboril R, Monavec Z, Bezdicka P, Matejkova J. *Ultrason. Sonochem.*, **2008**, 15(3): 257~264
- 26 Kholam YB, Dhage SR, Potdar HS, Deshpande SB, Bakare PP, Kukamisd, Date SK. *Mater. Lett.*, **2002**, 56(4): 571~577
- 27 HAI Yan-Bing(海岩冰), YUAN Hong-Yan(袁红雁), XIAO Dan(肖丹). *Chinese Chem. Res Appl* (化学研究与应用), **2006**, 18(6): 744~746
- 28 Jun YW, Huh Y. M, Choi JS, Lee JH, Song HT, Kim S, Yoon S, Kim KS, Shin JS, Suh JS, Cheon J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127(16), 5732~5733
- 29 Bharde AA, Parikh RY, Baidakova M, Jouen S, Hannover B, Enoki T, Prasad BLV, Shouche YS, Ogale S, Sastri M. *Langmuir*, **2008**, 24(11): 5787~5794
- 30 Kuhara M, Takeyama H, Tanaka T, Matsunaga T. *Anal Chem.*, **2004**, 76(21): 6207~6213
- 31 Y. G. *Biofunctionalization of Nanomaterials* Wiley-VCH: Weinheim **2005**
- 32 Safarik IM. *S. Biomagn Res Technol.*, **2004**, 2(1): 7
- 33 Yoza B, Arakaki A, Mantani K, Takeyama H, Matsunaga T. *J. Biosci Bioeng.*, **2003**, 95(1): 21~26
- 34 Tanaka T, Matsunaga T. *Anal Chem.*, **2000**, 72(15): 3518~3522
- 35 Matsunaga T, Nakayama H, Okochi M, Takeyama H. *Biotechnol Bioeng.*, **2001**, 73(5): 400~405
- 36 Sun C, Lee JSH, Zhang MQ. *Adv Drug Delivery. Rev.*, **2008**, 60(11): 1252~1265
- 37 GAN Zhi-Feng(甘志锋), JIANG Ji-Sen(姜继森). *Progress in Chemistry*(化学进展), **2005**, 17(6): 978~986
- 38 WEI Yan-Chao(魏衍超), YANG Lian-Sheng(杨连生). *Chinese J. Magn Mater Dev* (磁性材料及器件), **1999**, 30(6): 18~21
- 39 Chatterjee J, Hak Y, Chen C. *J. Magn Magn Mater.*, **2001**, 225(1~2): 21~29
- 40 ZHANG Chun-Ming(张春明), ZHAO Geng-Ming(赵梗明), SI QING Su-Du(斯庆苏都), XIE Xiang-Hua(谢湘华), TAN Ling(谭玲), DONG Ya-Ming(董亚明). *J. Shanghai Normal University*(上海师范大学学报), **2008**, 37(3): 291~295
- 41 Liu XQ, Guan YP, Yang Y, Ma ZY, Wu XB, Liu HZ. *J. Appl Polym. Sci.*, **2004**, 94(5): 2205~2211
- 42 Xu CJ, Xu KM, Gu HW, Zheng RK, Liu H, Zhang XX, Guo ZH, Xu B. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126(32): 9938~9939

- 43 Liu X Q, Ma Z Y, Xing J M, Liu H Z. *J. Magn. Magn. Mater.*, **2004**, 270(1-2): 1~6
- 44 Hecht A R, Kin B S, Taton T A. *Bioconj. Chem.*, **2007**, 18(1): 183~189
- 45 Gu H W, Xu K M, Xu C J, Xu B. *Chem. Commun.*, **2006**, 9: 941~949
- 46 Zhao X J, Tapee-Dytico R, Wang K M, Tan W H. *Anal. Chem.*, **2003**, 75(14): 3476~3483
- 47 Taylor J I, Hurst C D, Davies M J, Sachinger N, Bruce I J. *J. Chromatogr. A*, **2000**, 890(1): 159~166
- 48 Yang J, Gunn J, Dave S R, Zhang M Q, Wang Y A, Gao X H. *Analyst*, **2008**, 133(2): 154~160
- 49 Nan J M, Wise A R, Groves J T. *Anal. Chem.*, **2005**, 77(21): 6985~6988
- 50 Oh B K, Nan J M, Lee S W, Mirkin C A. *Small*, **2006**, 2(1): 103~108
- 51 Yang H H, Zhang S Q, Chen X L, Zhuang Z X, Xu J G, Wang X R. *Anal. Chem.*, **2004**, 76(5): 1316~1321
- 52 Lange J, Kotitz R, Haller A, Tralms L, Semmler W, Weischie W. *J. Magn. Magn. Mater.*, **2002**, 252(1-3): 381~383
- 53 Fan A P, Lau C W, Lu J Z. *Anal. Chem.*, **2005**, 77(10): 3238~3242
- 54 Gao L Z, Zhuang J, Nie L, Zhang J B, Zhang Y, Gu N, Wang T H, Feng J, Yang D L, Perrett S, Yan X. *Nature Nanotech.*, **2007**, 2(9): 577~583
- 55 Wei H, Wang E. *Anal. Chem.*, **2008**, 80(6): 2250~2254
- 56 Peng F F, Zhang Y, Gu N. *Chinese Chem. Lett.*, **2008**, 19(6): 730~733
- 57 Wang C, Dainon H, Sun S H. *Nano Lett.*, **2009**, 9(4): 1493~1496
- 58 Li Shao-Xi(李绍霞), Wang Bing(汪冰), Meng Qiang(孟强), Feng Wei-Yue(丰伟悦), Kuire-Xi(奎热西), Qian Hai-Jie(钱海杰), Wang Ji-Ou(王嘉鸥). *Nuclear Techniques(核技术)*, **2009**, 32: 251~255
- 59 Perez J M. *Nature Nanotech.*, **2007**, 2(9): 535~536

Bioseparation and Bioassay Based on Iron Oxide Nanomaterials Properties

DU Chong-Le^{1,2}, DU Wei¹, WANG Bing², FENG Wei-Yue², WANG Zhuo¹, ZHAO Yu-Liang²

¹(School of Environment and Materials Engineering, Yantai University, Yantai 264005)

²(Laboratory for Biomedical Effects of Nanomaterials and Nanosafety and Key Laboratory of Nuclear Analytical Techniques, Institute of High Energy Physics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049)

Abstract Superparamagnetic iron oxide nanomaterials have been widely used in the biotechnology, materials and environmental chemistry, etc. In this review, the synthesis methods of superparamagnetic iron oxide, the merits and defects of these methods, and their application in cell, protein, nucleic acid separation and bioassay were reviewed.

Keywords Superparamagnetic iron oxide nanoparticles; Synthesis; Bioseparation; Bioassay; Review

(Received 18 September 2009; accepted 12 December 2009)