

动脉粥样硬化靶向性磁共振造影剂的合成及理化特性鉴定

林静燕¹, 严鹏科^{1,2*}, 张超³, 吴仲洪¹, 马文聪¹, 黄汉辉¹(1.广州医科大学附属第三医院药学部, 广州 510150; 2.广东省产科重大疾病重点实验室, 广州 510150; 3.广州医科大学, 广州 510182)

摘要: 目的 将具有动脉粥样硬化病变靶向性的寡核苷酸适配子与超顺磁性氧化铁颗粒偶联, 合成新型靶向性纳米磁共振造影剂。方法 采用壳聚糖共沉淀法包裹 Fe_3O_4 ; 傅里叶变换红外光谱法判断包裹效果后, 与寡核苷酸适配子偶联; 聚丙烯酰胺凝胶电泳考察偶联情况; 透射电镜法、X 射线衍射分析法和 MPMS XL-7 磁学性质测量法评估其理化性质。结果 壳聚糖包裹形成的超磁性纳米 Fe_3O_4 颗粒能高效与寡核苷酸适配子偶联; 形成的纳米颗粒粒径为 10~20 nm; T_2 弛豫率为 $0.284 \times 10^6 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, 质量饱和磁化强度为 $108 \text{ emu} \cdot \text{g}^{-1} \text{ Fe}$ 。结论 超顺磁性氧化铁与具有动脉粥样硬化病变靶向性的适配子偶联, 形成的靶向性纳米体系符合磁共振造影剂的要求。

关键词: 动脉粥样硬化; 靶向诊断; 超顺磁性氧化铁; 适配子

中图分类号: R943

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2014)04-0433-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.04.012

Synthesis and Physicochemical Characterization of Atherosclerotic Targeted Magnetic Resonance Contrast Agents

LIN Jingyan¹, YAN Pengke^{1,2*}, ZHANG Chao³, WU Zhonghong¹, MA Wencong¹, HUANG Hanhui¹(1.Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Department of Pharmacy, Guangzhou 510150; 2.Key Laboratory for Major Obstetric Diseases of Guangdong Province, Guangzhou 510150, China; 3.Guangzhou Medical University, Guangzhou 510182, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To synthesis chitosan-coated ultrasmall superpara-magnetic iron oxide (USPIO) nanoparticles and cross-link with atherosclerosis-target-aptamer. **METHODS** First, Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR) was used to identify the composition of nanoparticles. Aptamer was cross-linked with particles and polyacrylamide gel electrophoresis (PAGE) was used to identify the connection rate. Later on, the obtained nanoparticles were characterized by X-ray powder diffraction(XRD), transmission electron microscopy(TEM), vibrating sample magnetometer(VSM, MPMS XL-7 system). **RESULTS** The USPIO were successfully synthesized and could be connect with aptamer in a high degree. The diameter of USPIO ranged from 10 to 20 nm. T_2 relaxivity was $0.284 \times 10^6 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ and saturation magnetization was $108 \text{ emu} \cdot \text{g}^{-1} \text{ Fe}$. **CONCLUSION** The USPIO linked with aptamer as an atherosclerosis targeting chitosan nanocarrier is successful, the natures fit the requirements for iron contrast agent in MRI.

KEY WORDS: atherosclerosis; targeted diagnosis; ultrasmall superpara-magnetic iron oxide(USPIO); aptamer

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)已成为威胁人类健康的第一杀手^[1]。AS 的发生和发展是个慢性的、渐进的过程, 典型 AS 病变可见于青壮年, 病情不易察觉, 往往迁延数十年或几十年才出现严重临床表现。早期诊断和干预对于 AS 患者的病情发展及预后至关重要。

磁共振血管造影(magnetic resonance angiography, MRA)是磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)中应用于血管疾病诊断的一种成像技术, 但用于冠状动脉疾病的检查仍存在一定的挑战, 主要原因是冠状动脉管径细小, 走行迂曲,

易受呼吸和心率影响, 扫描时间超长, 空间分辨率低。针对冠状动脉进行 MRI 成像及斑块性质分析目前的瓶颈问题在于如何提高磁共振图像的分辨率^[2-3]。

超顺磁性氧化铁(ultrasmall superparamagnetic iron oxide, USPIO)作为一种选择性磁共振成像对比剂, 毒性低、灵敏度高和粒子直径小, 具有良好的生物安全性、表面可修饰性, 在生物体内的应用方面展现了巨大的应用价值^[4-7]。

笔者实验室在以往的工作中已建立了 SELEX 技术平台, 并且已筛选出了与 AS 病变特异性结合

基金项目: 广州市荔湾区科技计划项目资助(20121214024); 广州市科技项目(2013J4100040)

作者简介: 林静燕, 女, 硕士 Tel: (020)81292706 E-mail: 824506501@qq.com *通信作者: 严鹏科, 男, 博士, 主任药师, 硕士 Tel: (020)81292706 E-mail: yanpk988@126.com

的适配子^[8-9]。该适配子为 23 号适配子,是一单链寡核苷酸,长为 81nt。本研究旨在将具有 AS 靶向性的寡核苷酸适配子与 USPIO 颗粒连接,合成一种靶向 AS 病变的纳米 MRI 造影剂。

1 材料与方法

1.1 试剂

硫酸亚铁、三氯化铁和氨水购自阿拉丁试剂(上海)有限公司;壳聚糖寡糖(低聚壳聚糖,分子量 3 000~6 000 Da,购自合肥博美生物科技有限责任公司);Acrylamide 丙烯酰胺、*N,N'*-甲叉双丙烯酰胺、100 bp DNA Mark、6×Glycerol DNA Loading Buffer、过硫酸铵、四甲基二乙胺(MEDTA)、50×TAE 和寡核苷酸适配子均购自生物工程(上海)股份有限公司。

1.2 仪器

DF-101S 集热式恒温加热磁力搅拌器(巩义于华仪器制造厂);日立 H-300 型透射电镜(EM-100CX II 型,日本日立);D/Max-IIIAX-射线粉末(多晶)衍射仪(日本理学电机);MPMS XL-7 磁学性质测量系统(美国 Quantum Design 公司);6700 FT-IR 傅里叶变换红外光谱仪(Thermo Scientific Nicolet);JY92 II D 超声波破碎仪(宁波新芝生物科技股份有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 Fe_3O_4 的合成 参照文献[10-11],称取 1.8 g 的 $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 和 3.0 g 的 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 于 100 mL 的三颈圆底烧瓶中,加入 30 mL 的去离子水搅拌溶解,在 N_2 保护下,冷凝回流,温度升高至 30 °C,缓慢滴加氨水,至 $\text{pH}>9$,熟化 30 min,温度立刻升至 60 °C,持续 1 h。停止反应,放置室温,拆除装置,取反应液于 100 mL 烧杯,磁铁分离,去上清液,用去离子水洗。合成的 Fe_3O_4 分为 2 份,一份真空干燥用于理化性质测试,一份备用与靶向适配子偶联。

1.3.2 壳聚糖包裹 Fe_3O_4 的制备 参照文献[9-10],称取干燥后的 Fe_3O_4 粉末 0.5 g 和 1.0 g 壳聚糖于 100 mL 的圆底烧瓶中,加入 50 mL 的去离子水搅拌溶胀,在 N_2 保护下,冷凝回流,温度快速升高至 70 °C,持续 1 h。停止反应,放置室温,拆除装置,取反应液于 100 mL 烧杯,磁铁分离,去上清液,用去离子水洗,重复 3 次,细胞破碎机最大功率(900 W)下破碎 99×3 次,4 000 r·min⁻¹ 离心 15 min,去沉淀。上清液分为 2 份,一份真

空干燥,一份留用。

1.3.3 壳聚糖包裹 Fe_3O_4 颗粒与靶向适配子的偶联 参照文献[9-10],分别取 0.1, 0.2, 0.5, 1 mL 上述上清液于 1.5 mL 的 EP 管中,各自加入 33 μg 的靶向适配子,振摇 1 h。

1.3.4 傅里叶变换红外光谱仪(FT-IR)鉴定合成产物的成分 溴化钾(KBr)粉末(仪器配置)于灯光干燥器中干燥 3 h,取干燥的 Fe_3O_4 和壳聚糖包裹的 Fe_3O_4 粉末,分别分散于 KBr 粉末中,研磨,压片,采用 Thermo Scientific Nicolet 6700 FT-IR 傅里叶变换红外光谱仪在 4 000~400 cm⁻¹ 内扫描,记录红外光谱。

1.3.5 壳聚糖包裹 Fe_3O_4 颗粒与靶向适配子偶联的聚丙烯酰胺凝胶电泳鉴定 称取聚丙烯酰胺 1.45 g, *N,N'*-甲叉双丙烯酰胺 0.05 g,混合,加 5 mL 的去离子水,37 °C 下溶解。称取过硫酸铵 0.10 g,溶于 1 mL 的去离子水,取 100 μL 加入上述溶解液中,再加入 2 mL 去离子水,最后,加入 4 μL MEDTA,充分搅拌,灌模,放置 2 h,置于 0.5×TAE 中,所有样品与上样缓冲液混合后加入加样孔,依次为:100 bp Mark、靶向适配子、0.1, 0.2, 0.5, 1 mL 的壳聚糖包裹 Fe_3O_4 与 33 μg 的靶向适配子的最终产物、壳聚糖包裹 Fe_3O_4 。

1.3.6 偶联适配子 Fe_3O_4 颗粒的晶体成分 真空干燥后的壳聚糖包裹 Fe_3O_4 颗粒粉末,研细,置于 D-MAX 2200 VPC 进行扫描,测定条件为:30 kV, 30 mA,扫描速度:4°·min⁻¹,扫描范围:10°~100°。将所得的图谱与国际粉末衍射标准联合会出版的 PDF 标注卡片进行比较,以确定样品成分。

1.3.7 壳聚糖包裹 Fe_3O_4 颗粒的粒径大小鉴定 透射电镜:铜网制膜,样品分散于去离子水中,滴于铜网上,用滤纸吸去边缘多余的液体,自然晾干,置于透射电镜观察孔下,观察样品的核心粒径、分布等。

2 结果

2.1 Fe_3O_4 的 FT-IR 鉴定

Fe_3O_4 的 FT-IR 结果见图 1A。593 cm⁻¹ 归属于 Fe-O 的伸缩振动,3 439 cm⁻¹ 的归属于 -OH 和 -FeOO- 伸缩振动引起,这表明此合成颗粒为 Fe_3O_4 纳米粒子,且表面存在一些活性 -OH 基团。提示该物质为 Fe_3O_4 。

2.2 壳聚糖包裹 Fe_3O_4 的 FT-IR 鉴定结果

壳聚糖包裹 Fe_3O_4 的 FT-IR 结果见图 1B。

3 441 cm^{-1} 是壳聚糖中 $-\text{NH}_2$ 和 $-\text{OH}$ 的伸缩振动峰, 2 925 cm^{-1} 是糖残基上的甲基和次甲基的 C-H 伸缩振动吸收峰, 1 410 cm^{-1} 是糖中 CH_3 的 C-H 变形振动吸收, 1 637 cm^{-1} 是 C=N 的特征吸收峰, 说明 DNA 和壳聚糖的氨基之间发生了交联反应, 1 053 cm^{-1} 左右出现的吸收峰, 是多糖的 β 构型糖苷键的特征峰。提示壳聚糖包裹 Fe_3O_4 成功。

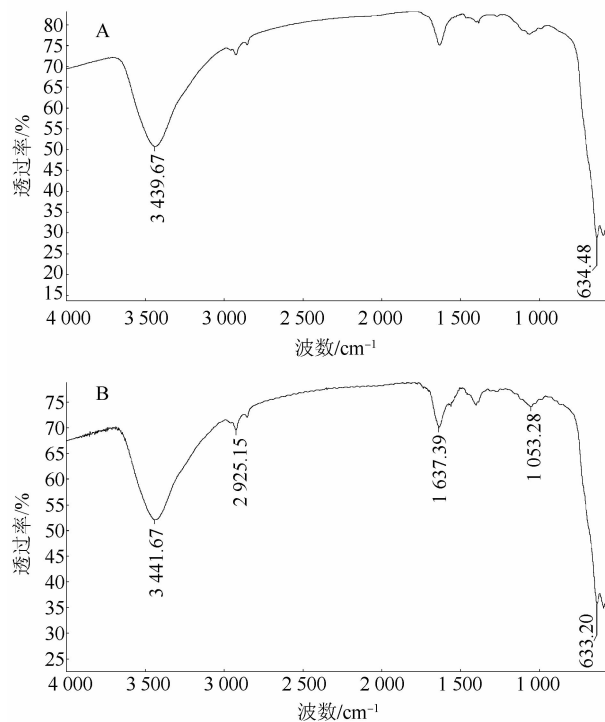


图 1 FT-IR 图谱

A- Fe_3O_4 ; B-壳聚糖包裹 Fe_3O_4

Fig 1 The FT-IR of synthetic products

A- Fe_3O_4 ; B-chitosan coated- Fe_3O_4

2.3 壳聚糖包裹的 Fe_3O_4 与靶向适配子的偶联后电泳结果

壳聚糖包裹的 Fe_3O_4 与靶向适配子的偶联后电泳结果见图 2。壳聚糖与适配子正负电荷吸附有饱和现象, 随着磁珠用量加大, 游离适配子条带逐渐减少, 大于 0.5 mL 的磁珠能把 33 μg 适配子基本全部吸附, 几乎未见游离适配子条带。提示该方法能实现该磁性纳米颗粒与适配子的有效偶联。

2.4 晶体成分鉴定结果

用 X 射线衍射分析壳聚糖包裹 Fe_3O_4 的成分, 与国际图谱对照, 分析其晶体成分: X 射线衍射显示在 $2\theta=30.08, 35.44, 43.12, 53.44, 56.96, 62.72$ 区域出现主要衍射峰, 与标准卡片上 Fe_3O_4 的位置一致, 提示样品成分为 Fe_3O_4 。结果见图 3。

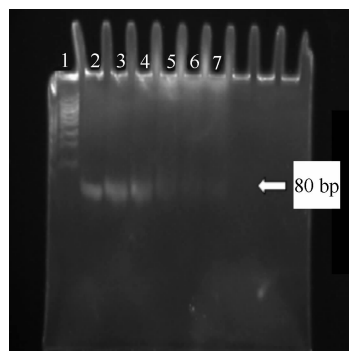


图 2 壳聚糖包裹 Fe_3O_4 聚丙烯酰胺电泳

1-100 bp mark; 2-靶向适配子; 3-6-0.1, 0.2, 0.5, 1 mL 的壳聚糖包裹 Fe_3O_4 与 33 μg 的靶向适配子偶联的最终产物; 7-壳聚糖包裹 Fe_3O_4

Fig 2 The polyacrylamide gel electrophoresis of chitosan coated- Fe_3O_4

1-100 bp mark; 2-target-aptamer; 3-6-0.1, 0.2, 0.5, 1 mL of chitosan coated- Fe_3O_4 cross-linking with target- aptamer's products; 7-chitosan coated- Fe_3O_4

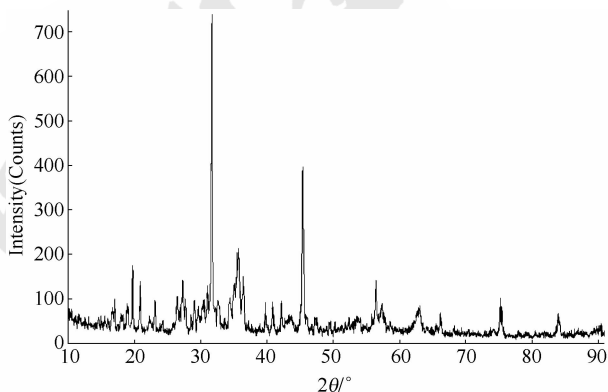


图 3 晶体的 X 射线衍射图

Fig 3 The X-ray powder diffraction of crystals

2.5 粒径大小鉴定结果

通过透射电镜观察壳聚糖包裹 Fe_3O_4 的粒径大小。15 万倍透射电镜下观察, 可以见到样品颗粒分散均匀、圆整, 60 万倍下观察, 其粒径为 10~20 nm 左右, 结果见图 4。

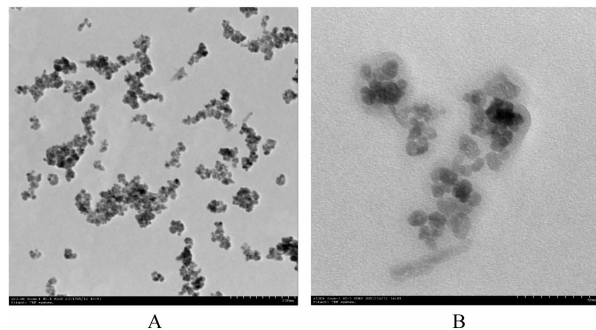


图 4 合成产物粒径大小透射电镜

A-150 000 $\times$; B-600 000 $\times$

Fig 4 The particle size of transmission electron microscopy (TEM) of synthetic products

A-150 000 $\times$; B-600 000 $\times$

3 讨论

USPIO 是由 Fe_3O_4 和 Fe_2O_3 组成的单晶体核心和外层包裹物构成。USPIO 颗粒进入外加磁场后, 呈不均匀分布, 造成局部磁场的均匀, 产生磁化效应, 从而加速了质子去相位的 T_2 弛豫, 使其所在的组织信号降低, 但对 T_1 弛豫影响较小^[12], 使之具备较好 MRI 阴性造影剂的特性。USPIO 半衰期长, $R1/R2$ 适当, 并且在正常血管中为低渗, 故可行首过成像及平衡期的高分辨扫描。

USPIO 可以被 AS 斑块中的巨噬细胞识别并吞噬, 故可标记 AS 斑块, 目前被认为是最有前景的 AS MRI 造影剂^[13]。Stillman 等^[14]将 Ferumoxtran (AMI. 227) 作为对比剂在 MRA 上观察肾动脉及冠状动脉, 结果发现该对比剂对远端血管及其分支的显影效果明显。Loubeyre 等^[15]对兔的腹部血管进行增强 MRA 也得出类似结论。Li 等^[16]研究了 Ferumoxylol 增强 MRA 的特征, 采用快速序列扫描, 首过 MRA 可获得满意的动脉增强, 通过平衡期图像与动脉影像减影也可以获得静脉影像。但近年研究发现^[17-19], USPIO 注射入体内后, 大多被网状内皮系统摄取, 故对血管具有一定靶向性但难于达到临床诊断要求。Schmitz 等^[20]在动物研究中, 621 段血管中有 121 段被错判为阳性, 其中由钙化引起的误判有 25 段, 3 例与附壁血栓有关, 余下 93 例未找到确切原因。USPIO 通过静脉注射进入体内后, 主要通过单核巨噬细胞摄取, 起效时间长, 需 24~36 h^[21]。因此如何实现 USPIO 在 AS 血管的靶向性富集, 对于提高 MRI 诊断 AS 的准确率, 就显得十分重要。

USPIO 的粒径在 0.1~40 nm 的超微粒子具有表面效应、小尺寸效应和宏观量子隧道效应等特点。USPIO 由氧化铁或 Fe_3O_4 纳米颗粒在分散剂包覆下形成。USPIO 的制备方法很多, 如机械球磨法、共沉淀法、乳化法等, 其中化学共沉淀法较为简单有效且技术成熟, 基本化学反应为: $2\text{Fe}^{3+} + \text{Fe}^{2+} + 8\text{OH}^- = 2\text{Fe}(\text{OH})_3 + \text{Fe}(\text{OH})_2 + 4\text{H}_2\text{O} = \text{Fe}_3\text{O}_4 + 4\text{H}_2\text{O}$ ^[22]。氧化铁或 Fe_3O_4 本身在分子成像中的作用受到限制, 需要与被覆物结合才能够保持稳定。为了防止聚集出现, 使 USPIO 具有稳定的特性, 大多数情况都是通过对其表面修饰来完成, USPIO 通过表面改性引进活性基团, 从而能进一步与药物、蛋白质、抗体、DNA、RNA 和细胞等偶联, 靶向各种组织器官, 对其进行特异性标记或示踪^[23]。

常用的包裹材料可分为: 无机材料、有机分子或聚合物, 其中壳聚糖^[24]可与 DNA 通过静电作用形成纳米颗粒, 其分子链上丰富的羟基和氨基使其对于金属离子、染料、蛋白质等物质有良好的亲和力, 是极具潜力的基因输送载体。壳聚糖在体内具有无毒、无抗原性、可降解, 良好的生物相容性和生物可溶解性的特性, 且价格低廉容易获得, 是一种较理想的纳米颗粒载体。安江洪等^[25]利用静电吸附作用连接壳聚糖纳米颗粒和质粒 DNA, 观察壳聚糖纳米颗粒结合 DNA 的能力及介导基因转染的效率, 壳聚糖纳米颗粒能有效地与质粒连接, 并有很高的包封率, 能保护 DNA 免受核酸酶的降解。

本研究选取壳聚糖包裹纳米 Fe_3O_4 , 形成超磁性纳米 Fe_3O_4 颗粒 (USPIO), 依据 FT-IR 图谱的特征峰判断, 包被成功^[24,26]。与靶向适配子的偶联实验中, 壳聚糖包裹的磁珠由于壳聚糖本身带有正电荷, 而适配子带有负电荷, 因此, 能通过正负电荷偶联。这一结果可用聚丙烯酰胺凝胶电泳验证。

进一步对壳聚糖包裹 Fe_3O_4 颗粒进行表征, 方法有 X 射线衍射分析、透射电镜。X 射线衍射分析能确定样品的优先生长面和构成组分, 但不容易显示其粒径大小, 透射电镜的检测精度可达 1 nm, 能清晰看到样品的形态, 并能用软件附带的丈量工具对纳米颗粒的大小进行测量。通过 X 射线衍射分析, 得出的图谱与国际标准图谱对比, 确定壳聚糖包裹的成分为 Fe_3O_4 , 透射电镜测量该颗粒的大小为 10~20 nm, 说明纳米颗粒大小适宜, 在体内可避免被网状内皮系统吞噬。研究显示, 超顺磁性氧化铁与具有 AS 病变靶向性的适配子偶联, 形成的靶向性纳米体系, 符合磁共振造影剂的要求, 为进一步开发新型 AS 磁共振造影剂奠定了基础。

REFERENCES

- [1] BHATT D L, GABRIEL S P, MAGNUS O E, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis [J]. JAMA, 2006, 295(2): 180-189.
- [2] MIKHAYLOV G, MIKAC U, MAGAEVA A A, et al. Ferri-liposomes as an MRI-visible drug-delivery system for targeting tumours and their microenvironment [J]. Nat Nanotechnol, 2011, 6(9): 594-602.
- [3] BARRTEE T, BRECHBIEL M, BERNARDO M, et al. MRI of tumor angiogenesis [J]. J Magn Reson Imaging, 2007, 26(2): 180-189.

- 235-249.
- [4] ZHANG Y D, ZHANG Y, JIANG J J, et al. Surface derivatization with spacer molecules on glutaraldehyde-activated amino-microplates for covalent immobilization of β -glucosidase [J]. Appl Surf Sci, 2011(257): 2712-2716.
 - [5] TURAL B, OZENBAS M, ATALAY S, et al. Rapid synthesis and characterization of maghemite nanoparticles [J]. J Nanosci Nanotechnol, 2008, 8(2): 861-866.
 - [6] MILANO G, MUSUMECI D, GAGLIONE M, et al. An alternative strategy to synthesize PNA and DNA magnetic conjugates forming nanoparticle assembly based on PNA/DNA duplexes [J]. Mol Biosyst, 2010, 6(3): 553-561.
 - [7] LU X Y, RAO Y F, LOU Y, et al. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles: Key physicochemical properties and biomedical applications [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2013, 30(2): 209-213.
 - [8] YAN P K, WANG J B, ZHANG H, et al. Research on the specificity of PM1 aptamer about THP-1 macrophage derived foam cells [J]. Chin J Arterioscler(中国动脉硬化杂志), 2011, 19(5): 405-408.
 - [9] YAN P K, WANG J B, ZHANG H, et al. Screening aptamers of foam cells derived from macrophages by complex SELEX [J]. Chin J Arterioscler(中国动脉硬化杂志), 2011, 19(6): 459-462.
 - [10] ALAVALA M R, BYUNG K K, HYUNG J S, et al. *In vivo* tracking of mesenchymal stem cells labeled with a novel chitosan-coated super-paramagnetic iron oxide nanoparticles using 3.0T MRI [J]. J Korean Med Sci, 2010, 25(2): 211-219.
 - [11] HYO S L, EUN H K, HUIPING S, et al. Synthesis of SPIO-chitosan microspheres for MRI-detectable embolotherapy [J]. J Magn Magn Mater, 2005, 293(1): 102-105.
 - [12] JUN Y W, LEE J H, CHEON J, et al. Chemical design of nanoparticles probes for high-performance magnetic resonance imaging [J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2008, 47(28): 5122-5135.
 - [13] TE BOEKHORST B C, VAN TILBORG G A, STRIJKERS G J, et al. Molecular MRI of inflammation in atherosclerosis [J]. Curr Cardiovasc Imaging Rep, 2012, 5(1): 60-68.
 - [14] STILLMAN A E, WILKE N, LI D, et al. Ultrasmall superparamagnetic iron oxide to enhance MRA of the renal and coronary arteries: studies in human patients [J]. J Comput Assist Tomogr, 1996, 20(1): 51-55.
 - [15] LOUBEYRE P, ZHAO S, CANET E, et al. Ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles (AMI 227) as a blood pool contrast agent for MR angiography: experimental study in rabbits [J]. J Magn Reson Imaging, 1997, 7(6): 985-962.
 - [16] LI W, TUTTON S, VU A T, et al. First-pass contrast-enhanced magnetic resonance angiography in humans using ferumoxyl, a novel ultrasmall superparamagnetic iron oxide (USPIO)-based blood pool agent [J]. J Magn Reson Imaging, 2005, 21(1): 46-52.
 - [17] JOSEPHSON L, TUNG C H, MOORE A, et al. High-efficiency intracellular magnetic labeling with novel superparamagnetic-Tat peptide conjugates [J]. Bioconjug Chem, 1999, 10(2): 186-191.
 - [18] QIAO R P, YANG C H, GAO M Y, et al. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles: From preparations to *in vivo* MRI applications [J]. J Mater Chem, 2009, 19(35): 6274-6293.
 - [19] MOGHIMI S M, HUNTER A C, MURRAY J C, et al. Long-circulating and target-specific nanoparticles: theory to practice [J]. Pharmacol Rev, 2001, 53(2): 283-318.
 - [20] SCHMITZ S A, TAUP M, WAGNER S, et al. Iron-oxide-enhanced magnetic resonance imaging of atherosclerotic plaques postmortem analysis of accuracy, inter-observer agreement, and pitfalls [J]. Invest Radiol, 2002, 37(7): 405-411.
 - [21] HYEON T. Chemical synthesis of magnetic nanoparticles [J]. Chem Commun(Camb), 2003, 21(8): 927-934.
 - [22] PORT M, COROT C, RAYNAL I, et al. Novel compositions magnetic particles covered with gem-bisphosphonate derivatives [P]. US, 0253181 A1.
 - [23] CHASTELLAIN M, PETRI A, GUPTA A, et al. Superparamagnetic silica-iron oxide nanocomposites for application in hyperthermia [J]. Adv Eng Mater, 2004, 6(4): 235-241.
 - [24] NSOURI S, LAVIGNE P, CORSI K, et al. Chitosan-DNA nanoparticles as non-viral vectors in gene therapy: strategies to improve transfection efficacy [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2004, 57(1): 1-8.
 - [25] AN J H, AO X J, QIAN X, et al. Chitosan-DNA nanoparticles as gene carriers [J]. J Med Postgraduates(医学研究生学报), 2008, 21(8): 790-794.
 - [26] SHANTA R B, REMANT B K, SUN Y K, et al. *N*-hexanoyl chitosan stabilized magnetic nanoparticles: Implication for cellular labeling and magnetic resonance imaging [J]. J Nanobiotechnology, 2008; 6: 1. Doi:10.1186/1477-3155-6-1

收稿日期: 2013-04-20

超声波促进盐酸利多卡因经皮渗透的研究

梁哲浩^{1a}, 梁文权², 孙华琴^{1b*} (1.浙江省中医院超声科, a.超声科; b.麻醉科, 杭州 310006; 2.浙江大学药物制剂研究所, 杭州 310058)

摘要: 目的 研究低频超声波对盐酸利多卡因凝胶经皮渗透的促进作用。方法 制备2.5%盐酸利多卡因凝胶;应用单室扩散池和乳猪皮肤,测定盐酸利多卡因凝胶在20 kHz超声波作用下,利多卡因的经皮渗透性能,并以复方利多卡因乳膏作为对照品,用HPLC测定接受液中的盐酸利多卡因浓度;考察超声强度和作用持续时间等因素的影响。结果 超声波能明显促进盐酸利多卡因的经皮渗透,且随着超声强度的增加和超声作用持续时间的延长,促渗效果明显增强;功率为

基金项目:浙江省医药卫生研究计划(2011KYA120)

作者简介:梁哲浩,男,主治医师 Tel: (0571)87068001 E-mail: drugabc@163.com *通信作者:孙华琴,女,硕士,副主任医师 Tel: (0571)87070321 E-mail: sunhhqq@163.com