科学通报 2010 年 第 55 卷 第 23 期：2312 ~ 2320
论 文 www.scichina.com csb.scichina.com
《中国科学》杂志社 SCIENCE CHINA PRESS

马脾铁蛋白磁性纳米颗粒的低温磁学性质研究

田兰香[①②], 曹长乾[①②], 刘青松[①②], 潘永信[①②*]

① 中国科学院地质与地球物理研究所地球深部重点实验室, 北京 100029;
② 中法生物矿化与纳米结构联合实验室, 北京 100029
* 联系人, E-mail: yxpan@mail.iggcas.ac.cn

2010-02-28 收稿, 2010-05-13 接受
国家自然科学基金(40821091, 40904017)和中国科学院创新团队国际合作伙伴计划资助项目

摘要 系统地认识铁蛋白内核磁性纳米颗粒的磁学性质, 对于建立和完善以铁蛋白为基础的磁共振成像技术以及环境磁学研究具有重要意义. 马脾铁蛋白具有反铁磁性的纳米内核. 结合透射电子显微镜和低温磁学测量技术, 研究马脾铁蛋白内核的磁学性质与温度、外加磁场大小、内核粒度以及观测频率之间的关系. 在 5 K 下, 等温剩磁获得曲线(IRM)和直流退磁曲线(DCD)的交点(R=0.46)表明铁蛋白颗粒间具有很弱的静磁相互作用. 磁滞回线、磁化率和剩磁结果都一致地表明, 室温条件下铁蛋白纳米颗粒表现为超顺磁性, 在低于其阻挡温度 T_b(~12 K)时, 由于纳米颗粒表面出现未补偿自旋磁矩或者由于内部晶格缺陷而产生未补偿磁矩, 铁蛋白会呈现出寄生铁磁性和反铁磁性两种特征, 因而具有载磁能力和磁滞现象, 出现稳定单畴(SD)的性质. 超顺磁性铁蛋白的热弛豫过程遵循 Néel-Arrhenius 方程, 通过频率(AC)磁化率计算获得马脾铁蛋白颗粒的平均有效能垒 E_a 为(5.52±0.16)×10^{-21} J; 磁各向异性能常数 K_{eff} 为(4.65±0.14)×10^4 J/m^3; 前指数频率因子 f_0 为(4.52±2.93)×10^{11} Hz. 这些新结果对于深入理解纳米尺度的反铁磁性颗粒的磁性机制以及在医学上的潜在应用都具有重要意义.

关键词
铁蛋白
超顺磁性
AC 磁化率
低温磁学

铁是生命体所必需的金属元素之一. 生命体内大部分铁离子通过与多种蛋白质、酶类紧密结合来参与细胞的基本生命活动, 对于维持细胞的正常生长和代谢起着重要作用. 然而, 过量的游离态的二价铁又会与体内过氧化物发生 Fenton 氧化还原反应, 产生多种活性自由基, 从而会对细胞脂膜、DNA 链以及其他生物大分子产生致命的毒性. 因此细胞需要依靠一种储铁蛋白质(铁蛋白)来维持胞内铁的平衡. 多余的二价铁离子在铁蛋白壳内被矿化合成三价铁的水合氧化铁内核, 这样既保证能够提供一定的铁源, 又可限制多余铁离子引发的自由基毒性反应. 因此, 铁蛋白具有重要的解毒和暂时储铁的双重功能[1,2].

近年研究还发现铁蛋白还与多种神经退化性疾病和癌症相关, 例如, 在阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病等病人的脑组织中, 都曾发现有铁异常性沉淀[3,4]. 在这些疾病的脑组织中, 除含有正常的血红素铁外, 还含有许多小于 20 nm 的亚铁磁性矿物沉淀[5,6]. 目前认为这些异常的铁沉淀主要是来自功能异常的铁蛋白[7]. 已发现病变脑组织中的铁蛋白含量增多, 且含有磁铁矿或磁赤铁矿等亚铁类矿物相的内核比例增大[8~10]. 铁蛋白的增多可能是机体限制自由基对神经元的氧化应激作用的结果[11,12]. 另外, 在多种类型的肿瘤细胞中也观测到异常表达的铁蛋白, 铁蛋白已被作为神经母细胞瘤和其他癌症的一个标志物和免疫治疗的目标[13]. 磁共振成像(MRI)是首选的、无创伤性检测脑神经退化性疾病和人体肿瘤的影像学手段, 可以定量地检测组织内铁的含量和以及病变组织损伤程度[14,15]. 脑组织和肿瘤组织内铁蛋白等含铁磁性物质的变化则是影响 MRI 质子弛

英文版见: Tian L X, Cao C Q, Liu Q S, et al. Low-temperature magnetic properties of horse spleen ferritin. Chinese Sci Bull, 2010, 55, doi: 10.1007/s11434-010-4025-3

豫和影像对比度的关键因素[16~18], 是肿瘤和神经退化性疾病早期影像诊断的一个重要标记[6,19]. 因此, 对铁蛋白磁性纳米颗粒磁学性质的全面测量和认识是建立和完善以铁蛋白为基础的磁共振成像早期诊断技术的重要基础[20,21]. 铁蛋白的磁学性质研究除了在生物医学上具有极其重要的意义外, 在环境磁学和岩石磁学的研究中也具有重要价值. 由于铁蛋白外部有蛋白壳的包裹, 它提供了一种无磁相互作用的水合氧化铁纳米颗粒的磁学研究理想材料[22~24].

目前, 几乎还没有综合多种磁学参数全面分析铁蛋白磁学性质的相关研究. 本文以马脾铁蛋白为研究对象, 通过低温磁学分析和透射电子显微镜的观测, 探讨马脾铁蛋白纳米颗粒的磁学性质与温度、磁场、粒度以及观测频率之间的关系.

1 材料与方法

马脾铁蛋白(85 mg/mL, 0.15 mol/L NaCl 保存)购自 Sigma-Aldrich 公司. 实验前先将铁蛋白对去离子水透析, 去除盐离子. 用去离子水将铁蛋白浓度稀释到 1.0 mg/mL, 然后用微量进样器取约 10 μL 的蛋白液滴到附着有 formvar 膜的铜网上, 等待 5 min 后用滤纸将多余的溶液吸干备用. 另取部分铁蛋白溶液进行冷冻干燥, 制备成干粉状(德国 Christ 冻干机). 然后称量 8 mg 铁蛋白干粉装到无磁性塑料小胶囊中进行低温磁学测量.

铁蛋白颗粒的电子显微镜照片、晶体结构和选区电子衍射分析(SAED)都在 JEOL JEM2010 透射电子显微镜上进行, 实验加速电压为 200 kV. 铁蛋白内核粒径的测量在电子显微镜照片上进行, 对于形状不规则的颗粒, 测量沿最大直径方向进行.

低温磁性测量在 MPMS XP-5 低温磁性测量系统(美国 Quantum Design)上完成, 该仪器的灵敏度为 5.0×10^{-10} A·m^2. 本实验中主要进行下列磁学参数的测量. (1) 低场直流磁化率. 首先将样品从 300 K 零场降温到 5 K, 然后施加一个 5 mT 的直流磁场, 测量从 5~300 K 的升温过程和从 300~5 K 的降温过程中的感应磁化强度. (2) 在 5 K 温度下测量等温剩磁(IRM)获得曲线和直流场退磁曲线(DCD). 样品从室温 300 K 零场降到 5 K, 然后开始逐渐递加外场, 每步等待约 600 s, 撤掉外场测量样品获得的剩磁, 获得样品的 IRM 获得曲线. 在获得最大场的剩磁后, 又逐渐递加反向直流退磁场, 测量样品的剩磁, 获得样品的 DCD 曲线. (3) 在不同温度点(2, 3, 4, 5, 10, 21 和 300 K)下的一系列磁滞回线, 测量区间为± 5.0 T. (4) 5 个不同测量频率(30, 100, 330, 1000, 1400 Hz)下的交流频率磁化率(AC susceptibility), 温度区间从 5~300 K, 控温模式为 settle 方式. (5) 5 T 外场下获得剩磁, 测量从 5~300 K 的热退磁曲线. 样品先经零场从 300 K 降到 5 K 后, 施加一个 5 T 的高场磁化, 撤销外磁场后样品获得剩磁(IRM_{5T_5K}), 然后测量从 5~300 K 的热退磁曲线(零场冷却 ZFC 曲线). 然后同一样品在 5 T 外磁场下, 从 300 K 降温到 5 K, 然后撤销外磁场, 测量从 5~300 K 的热退磁曲线(有场冷却 FC 曲线).

2 实验结果

2.1 铁蛋白内核的粒度统计及矿物成分

在透射电子显微镜下, 铁蛋白内核呈电子致密的球形颗粒, 颗粒分散性好, 颗粒间没有相互聚集(图 1). 颗粒直径分布范围为 2~8 nm, 平均直径为(6.1±1.0) nm. 颗粒直径呈现明显的偏正态分布, 其中大约有 40%~50%的颗粒分布在 6~7 nm 之间(图 2). 通过电感耦合等离子体质谱仪(ICP-MS)测量铁原子含量, 估计每个铁蛋白内核的平均含铁量为 1527 个铁原子.

铁蛋白的选区电子衍射(SAED)花样出现 5~6 个清晰的衍射环. 晶格间距 *d*(d-spacings)与标准矿物 6-

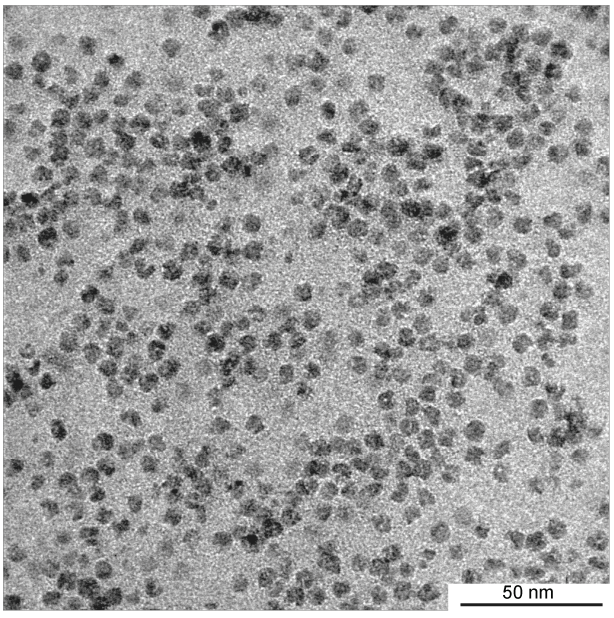

图 1 马脾铁蛋白颗粒的电子显微镜照片

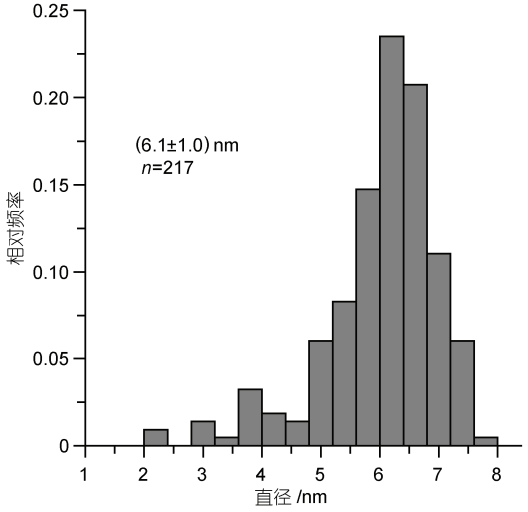

图 2 马脾铁蛋白颗粒的粒度分布图

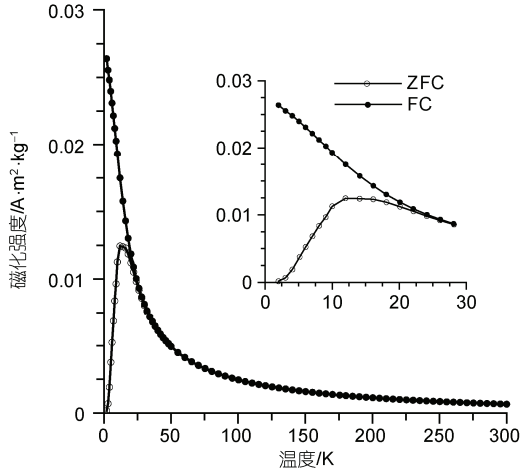

图 3 马脾铁蛋白在 5 mT 直流场下的零场冷却(ZFC)曲线和有场冷却(FC)曲线

小插图为曲线在温度区间(5~30 K)的放大图

线水合氧化铁矿的晶格间距(来自前人发表的 X 射线衍射数据和电子衍射数据)的对比结果见表 1. 其中 0.15 和 0.25 nm 这两个晶格间距对应的衍射环强度最强. 对比显示铁蛋白内核的晶格间距与 6-线水合氧化铁具有很好地一致性, 说明马脾铁蛋白内核的成分为水合氧化铁矿物.

2.2 5 mT 直流场(DC)磁化率

直流场磁化率能够反映磁性纳米颗粒磁畴状态随温度的变化趋势. 在降温过程中, 由于热能扰动逐渐减弱, 内核颗粒获得的感应磁化强度增大. 当零场冷却温度降到足够低的温度时, 部分颗粒的磁矩被冻结而呈现单畴(SD)状态. 在其升温过程中, 峰尖所对应的温度 12 K 基本与样品的平均阻挡温度(T_b)相当(图 3). 而在有场降温(FC)样品通过 T_b 的过程中, 在外场作用下, 样品获得的磁化强度迅速升高(相当于热剩磁性质), 磁化方向与外磁场一致[28,29]. 其升温过程中在 T_b 温度解阻, 剩磁强度快速降低(图 3). ZFC 曲线和 FC 曲线在大约 24 K 重合, 对应着样品的最大阻挡温度. 24 K 之上, 所有的铁蛋白颗粒基本全部解阻, 呈现超顺磁特性(SP), 其磁学行为符合居里-外斯定律[30].

表 1 通过选区电子衍射花样(SAED)获得的马脾铁蛋白内核晶格间距与 6-线水合氧化铁矿物晶格间距的比较

马脾铁蛋白的晶格间距 d/nm(来自 SAED 数据)	6-线水合氧化铁矿物的晶格间距 d/nm(来自 SAED 数据)[a)]	6-线水合氧化铁矿物的晶格间距 d/nm(来自 XRD 数据)[a)]
—		0.456
—	0.30~0.32	0.321
0.253	0.25~0.26	0.252
0.228	0.227	0.222
0.205	0.202	0.196
0.178	0.176	0.170
0.154	0.145~0.158	0.147, 0.149
0.108	0.107	—

a) 引自文献[25~27]

2.3 等温剩磁获得曲线(IRM)和直流场退磁曲线(DCD)

在低于阻挡温度时, 颗粒的磁化可以被阻挡而呈现 SD 行为, 样品的静磁相互作用可以通过等温剩磁获得曲线和直流退磁曲线评估. 在没有相互作用时, 两条曲线的交点 R 值为 0.5[31]. 图 4 显示马脾铁蛋白的 IRM 获得曲线和 DCD 曲线的交点 R 为 0.46. 在 Henkel 图中, 实验结果也相当接近 Wohlfarth 理论直线. 这一结果说明铁蛋白内核水合氧化铁颗粒间仅存在极弱的相互作用, 这可能与蛋白壳隔离有关. 另外, 我们发现样品剩磁的中值破坏场(MDF)值很高, 约为 836 mT, 支持马脾铁蛋白存在高矫顽力水合氧化铁内核.

2.4 低温磁滞回线

图 5 是马脾铁蛋白在一系列温度点下测量的磁滞回线结果. 在 5 T 的强外加磁场下, 所有的磁滞回线都表现为不饱和状态; 并且回线在很高外场 3 T 附

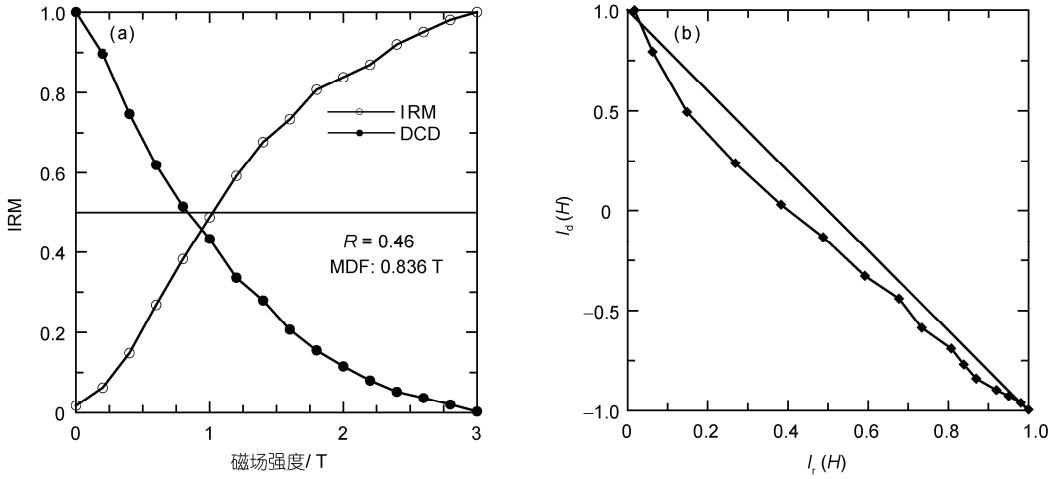

图 4　5 K 温度下, 马脾铁蛋白的等温剩磁获得曲线 I_r (*H*)和直流场退磁曲线 I_d (*H*)

I_d (*H*)以 0.5(1+I_d (*H*)/SIRM)进行换算[31], I_r(*H*)和 I_d (*H*)都以 IRM_{3T}作归一化(a)和 Henkel 图[32](b). (a)中的 *R* 是等温剩磁获得曲线和直流场退磁曲线的交点, MDF 指中值破坏场; (b)中的直线是 Wohlfarth 理论方程 I_d (*H*)=1−2 I_r(*H*)(无相互作用)[33]

近才闭合, 也支持内核为高矫顽力水合氧化铁. 磁滞回线的形状随测量温度的升高呈现明显地变化, 即细腰型结构逐渐显著. 对比多个磁学参数剩余磁化强度(M_r)、矫顽力(H_c)和 5 T 高场磁化强度(M_{5T})可以清楚地发现, 随着温度的逐渐升高(2~21 K), M_{5T}, M_r 以及 H_c 值都在逐渐减小. 其中 2, 3 和 4 K 的 M_r, M_{5T} 以及 H_c 基本一致, 变化很小. 但是到 5 K 温度点时, 突现明显的细腰结构, M_r, M_{5T} 和 H_c 都明显降低. 到 10 K 温度点时, 由于接近样品的平均阻挡温度, 细腰趋势更加明显, 且剩磁和矫顽力陡降. 21 K 时(高于样品的平均阻挡), 由于热能的扰动, 颗粒几乎全部解阻为超顺磁状态, H_c 基本降为零, 磁滞现象消失. 在室温 300 K 时, 所有颗粒都呈现典型的顺磁特征, 磁滞回线基本上为一过原点的直线(图 5(a)~(g)).

2.5　不同频率下的交流(AC)磁化率

在交变磁场下, 磁化率 $\chi=\chi'+i\chi''$, 其中实部 χ'(in-phase susceptibility)为铁磁介质在恒定磁场中的磁化率, 它决定磁性材料中储存的磁能, 虚部 χ''(out-of-phase susceptibility)反映交变磁场能在磁性材料中的损耗[34]. 图 6(a)和(b)分别显示马脾铁蛋白在不同测量频率下的χ'和χ''结果. 在两种磁化率曲线中都出现一个峰, 峰尖最大值所对应的温度(T_{max})与样品的平均阻挡温度(T_b)和粒度分布相关[35]. 在χ'曲线中 T_{max} 为 17~22 K; 在 30 K 之下, T_{max} 具有频率依赖性, 随观测频率的增高而增大. 在 30 K 之上, χ'不再具有频率依赖性, 这与χ''曲线中降为零值的温度点相一致. 因此, 30 K 基本对应于所测量样品的最大阻挡温度. 对于一个无相互作用的单轴各向异性颗粒来说, 其热弛豫过程遵循下面的 Néel-Arrhenius 方程[36]:

$$\tau=1/f_0 \exp(E_a/kT), \quad (1)$$

其中, τ是颗粒磁矩的弛豫时间; f_0 是前指数频率因子; E_a是颗粒的平均有效能垒; k 是 Boltzman 常数; T 是温度. 对于一个单轴各向异性的颗粒来说, $E_a=K_{eff}V$, 其中 K_{eff} 是磁各向异性能常数, V 是颗粒的体积[37]. 由于铁蛋白颗粒基本无相互作用, 因此根据方程(1)和 Néel-Arrhenius 图(图 6(a)中小插图)可以从χ'数据计算出颗粒的平均有效能垒 E_a 为(5.52±0.16)×10^{-21} J. 通过电子透射显微镜粒度统计得出颗粒平均直径(图 2), 计算出磁各向异性能常数 K_{eff} 为(4.65±0.14)×10^4 J/m^3. 前指数频率因子 f_0 为(4.52±2.93)×10^{11} Hz.

在χ''曲线中 T_{max} 大约为 10~12 K, 基本与低场直流磁化率中所反映的平均阻挡温度一致. 非零χ''信号通常表示外加磁场的变化与样品中部分颗粒磁化强度的变化存在一定的时间延迟, 延迟的时间与测量频率的倒数在同一数量级, χ''为零说明在这个温度点之上样品中所有颗粒的磁化强度都完全解阻. 所以当温度大于 30 K 时, 铁蛋白样品表现为超顺磁行为, 因此不再具有χ''信号.

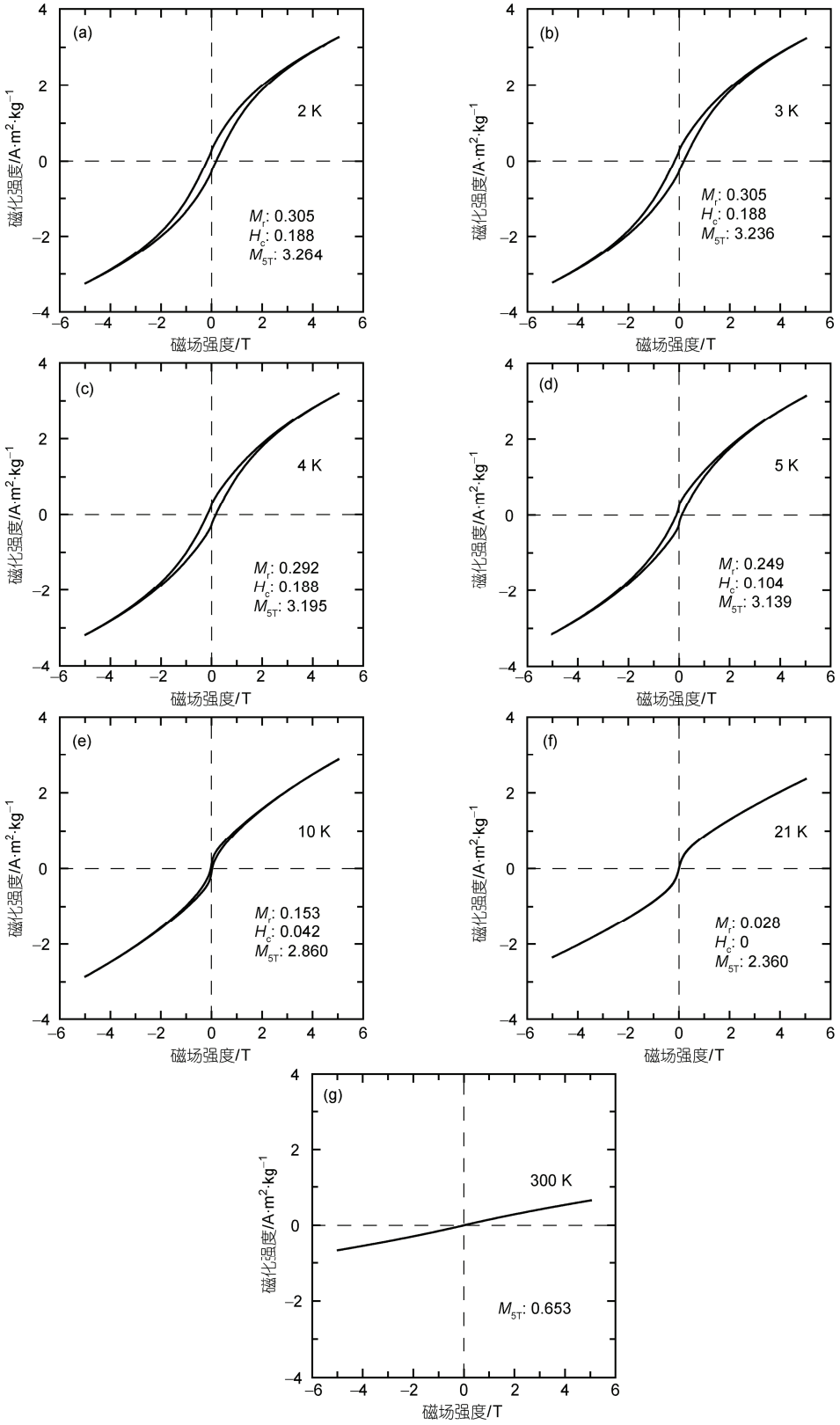

图 5 马脾铁蛋白在一系列不同温度点下的磁滞回线

曲线没有经过顺磁校正

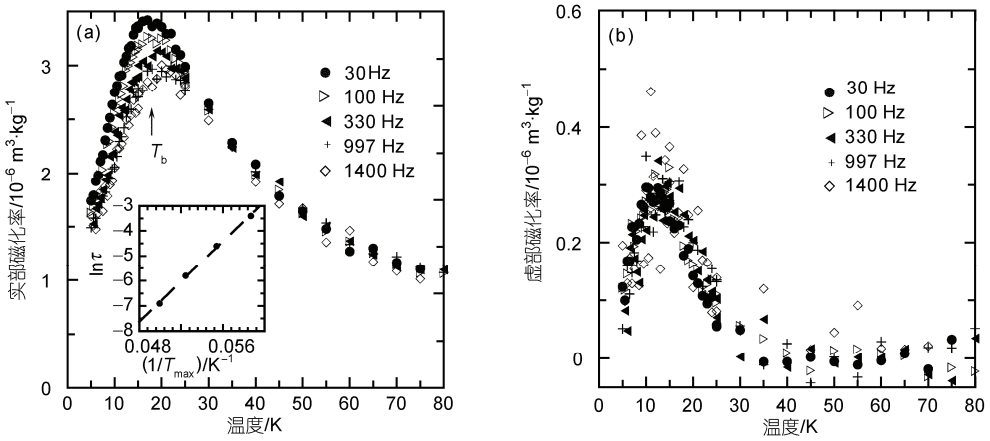

图 6　马脾铁蛋白在不同频率下的实部磁化率和虚部磁化率结果

(a) 实部磁化率; (b) 虚部磁化率; T_b 指示阻挡温度; (a)中小插图为 Néel-Arrhenius 图, 显示 $\ln\tau$ 与铁蛋白的阻挡温度 T_{max} 的倒数呈现很好的线性关系

2.6　低温 IRM_{5T_5K} 的热退磁曲线

图 7 是铁蛋白样品在低温 5 K 下, 施加 5 T 外场所获得的剩磁(IRM_{5T_5K})的热退磁曲线. 随着温度的升高, IRM_{5T_5K} 迅速衰减. 在低于 20 K 的温度区间内, ZFC 和 FC 剩磁曲线没有完全重合, 说明 5 T 的强场并没有使马脾铁蛋白样品获得饱和磁化. 相对于零场冷却(ZFC), 在有场冷却(FC)过程中, 样品在通过阻挡温度时获得热剩磁, 因此造成 FC 后 IRM_{5T_5K} 高于 ZFC 后 IRM_{5T_5K}. 当温度高于 30 K 时, IRM_{5T_5K} 基本都降为零. 对 ZFC 和 FC 曲线分别作一阶求导反映 T_b 的分布. 对于纯的铁蛋白来说, T_b 的分布主要与体积 V 的分布有关. 一阶导数曲线峰尖对应着样品的平均阻挡温度, 即多数颗粒由 SD 向 SP 的转换温度. 阻挡温度 T_b 与观测时间有关, 由于本研究中不同磁学参数的观测时间不同, 因而获得的平均阻挡温度、最大阻挡温度等会稍微有所差别.

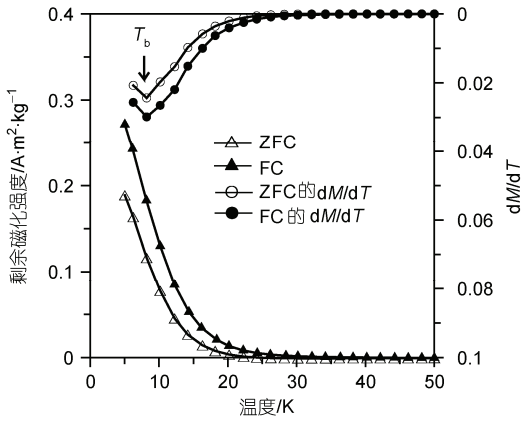

图 7　马脾铁蛋白的 IRM_{5T_5K} 热退磁曲线

上部的圆心曲线为对应的一阶求导曲线, T_b 为阻挡温度

3　讨论

电子显微镜分析结果表明, 马脾铁蛋白的内核直径分布范围为 2~8 nm, 平均直径为(6.1±1.0) nm, 这说明铁蛋白内核的生长受到蛋白壳的制约. 铁蛋白内核受细胞内铁离子浓度, 以及空壳铁蛋白在转录、翻译等多级多时空地调控而缓慢结晶生长, 其粒度分布比体外重构铁蛋白的稍宽[24]. 选区电子衍射花样的分析表明马脾铁蛋白内核的成分主要为 6-线水合氧化铁. 在 5 K 温度下, 等温剩磁获得曲线和直流场退磁曲线的交点 R 值接近 0.5, 反映出内核之间的静磁相互作用很弱. 这与电子显微镜观测到铁蛋白间无聚集、分散性好相一致. 正是这种弱相互作用, 为铁蛋白的磁学参数分析提供了有利条件[22,24]. 通过交流磁化率并结合铁蛋白的平均粒径, 计算获得了马脾铁蛋白的 f_0, E_a 和 K_{eff}, 这些参数是建立以铁蛋白为基础的磁共振成像技术以及穆斯堡尔谱检测的重要参考值.

在温度低于马脾铁蛋白阻挡温度(12 K)的条件下, 磁滞回线和等温剩磁获得曲线的结果都一致表明, 随着外加磁场的增加, 铁蛋白获得的感磁和剩磁也在逐渐增强. 在 5 T 的强外加场下, 样品仍未饱和. 通常理想的反铁磁性矿物由于内部存在两种反方向的磁矩互相抵消, 因此宏观的自发磁化强度应该为

零[38]. 但是像铁蛋白这样直径小于 10 nm 的磁性颗粒, 由于粒度极小会导致在颗粒表面存在未补偿自旋磁矩, 从而产生一种寄生铁磁性或者由于颗粒有晶格缺陷或杂质也会致使自旋方向斜交而产生寄生铁磁性[39,40]. 因此在外加磁场的作用下, 样品会呈现一定的宏观磁化强度. 由于水合氧化铁属于矫顽力极高的矿物, 其纳米颗粒表面存在着未补偿的小磁矩导致铁蛋白在更高的外加强磁场中仍表现为不饱和[41,42].

通常细腰型磁滞回线出现的原因主要有两种: (1) 两种粒度(SP+SD)分布的同一矿物相样品混合; (2) 两种矫顽力不同矿物相的混合[43,44]. 通过前面的磁学分析发现: 5 mT 低场下的 ZFC 和 FC 曲线在低温区间(5~24 K)并没有重合, 且 ZFC 曲线中出现一个峰尖(图 3). 这清楚地表明, 随着温度的升高, 铁蛋白磁性颗粒逐渐由 SD 状态解阻为 SP 状态, 并且在大多数颗粒 SD/SP 的转换温度点, 即平均阻挡温度(T_b), 出现最大磁化率. ZFC 和 FC 曲线重合的温度点对应着样品的最大阻挡温度. 因此, 在低于最大阻挡温度区间内, 所测量样品实际上为 SD+SP 的混合样品. 图 7 中的剩磁求导曲线也说明由于颗粒粒径具有一定的分布, 因而在低于最大阻挡温度的任何一温度点, 样品中都会有部分颗粒处于 SD 状态; 而部分颗粒却处于 SP 状态. 在 $T < 5$ K 的温度区间, 多数颗粒处于 SD 状态, 磁滞回线的形状接近纯 SD 的回线形状; 当 T=5 K 时, 由于样品中较多颗粒由 SD 解阻为 SP, 叠加在 SD 的磁滞回线上, 表现为典型的细腰结构; 在 5 K< T< 21 K 时, 更多颗粒逐渐解阻呈现 SP 状态, 而使细腰特征更加明显, 随着 SD 颗粒完全解阻, 磁滞回线变为 SP 和顺磁性特征. 这一变化规律得到低温 IRM_{5T_5K} 的热退磁曲线结果的印证.

鉴于铁蛋白粒径极小, 观测十分困难, 无法完全排除其他磁性矿物相的存在. 但是, 从磁学分析看, 即使存在低矫顽力矿物相(如磁铁矿或磁赤铁矿), 它们的含量可忽略不计. 鉴于这类低矫顽力矿物具有很强的磁性, 即使有很低的含量就会对剩磁有主导作用, 因此样品在低场下就会获得饱和磁化, 低温 ZFC 和 FC 曲线应该基本重合, 而这与我们的观测结果不符: 铁蛋白样品在室温 5 T 的强场下都没有获得饱和, 因此样品在有场降温通过 T_b 的过程中又获得了热剩磁, 从而造成 ZFC 和 FC 曲线的分叉(图 7). 所以我们认为, 粒度差异是细腰型磁滞回线出现的原因.

4 结论

马脾铁蛋白水合氧化铁内核的粒度均一、基本无静磁相互作用, 是研究反铁磁性纳米颗粒的理想的材料. 马脾铁蛋白颗粒的平均直径为(6.1±1.0) nm. 直流场磁化率结果表明, 它们的平均阻挡温度约为 12 K. 通过 Néel-Arrhenius 方程计算获得的平均有效能垒 E_a 为 $(5.52\pm0.16)\times10^{-21}$ J; 磁各向异性能常数 K_{eff} 为 $(4.65\pm0.14)\times10^{4}$ J/m^3; 前指数频率因子 f_0 为 $(4.52\pm2.93)\times10^{11}$ Hz, 这些参数为建立和完善以铁蛋白为基础的磁共振成像早期诊断技术提供重要的实验依据. 此外, 本研究也展示出低温磁学测量技术是研究超顺磁性纳米颗粒的有效手段, 能快速、灵敏地揭示样品中磁颗粒成分、粒度、磁畴状态、矫顽力以及静磁相互作用等, 尤其是对不能加热的生物样品具有不可替代的优点, 可在生物磁学研究领域中发挥重要作用.

致谢 杨新安、李金华和孙磊在透射电子显微镜观测方面给予了热情帮助, 在此一并表示衷心感谢.

参考文献

1 Harrison P M, Arosio P. The ferritins: Molecular properties, iron storage function and cellular regulation. Biochim Biophys Acta, 1996, 1275: 161—203
2 Schneider B D, Leibold E A. Regulation of mammalian iron homeostasis. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2000, 3: 267—273
3 Gotz M E, Double K, Gerlach M, et al. The relevance of iron in the pathogenesis of Parkinson's disease. Ann Ny Acad Sci, 2004, 1012: 193—208
4 Sofic E, Riederer P, Heinsen H, et al. Increased iron(Ⅲ) and total iron content in post-mortem substantia nigra of parkinsonian brain. J Neural Transm, 1988, 74: 199—205
5 Snyder A M, Connor J R. Iron, the substantia nigra and related neurological disorders. Biochim Biophys Acta, 2009, 1790: 606—614

6 Martin W R W, Wieler M, Gee M. Midbrain iron content in early Parkinson disease—A potential biomarker of disease status. Neurology, 2008, 70: 1411—1417

7 Pankhurst Q, Hautot D, Khan N, et al. Increased levels of magnetic iron compounds in Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis, 2008, 13: 49—52

8 Quintana C, Lancin M, Marhic C, et al. Initial studies with high resolution TEM and electron energy loss spectroscopy studies of ferritin cores extracted from brains of patients with progressive supranuclear palsy and Alzheimer disease. Cell Mol Biol, 2000, 46: 807—820

9 Quintana C, Cowley J M, Marhic C. Electron nanodiffraction and high-resolution electron microscopy studies of the structure and composition of physiological and pathological ferritin. J Struct Biol, 2004, 147: 166—178

10 Quintana C, Bellefqih S, Laval J Y, et al. Study of the localization of iron, ferritin, and hemosiderin in Alzheimer's disease hippocampus by analytical microscopy at the subcellular level. J Struct Biol, 2006, 153: 42—54

11 Kaur D, Rajagopalan S, Andersen J K. Chronic expression of H-ferritin in dopaminergic midbrain neurons results in an age-related expansion of the labile iron pool and subsequent neurodegeneration: Implications for parkinson's disease. Brain Res, 2009, 1297: 17—22

12 Arosio P, Ingrassia R, Cavadini P. Ferritins: A family of molecules for iron storage, antioxidation and more. Biochim Biophys Acta, 2009, 1790: 589—599

13 Sabbah E N, Kadouche J, Ellison D, et al. In vitro and in vivo comparison of DTPA- and DOTA-conjugated antiferritin monoclonal antibody for imaging and therapy of pancreatic cancer. Nucl Med Biol, 2007, 34: 293—304

14 Bartzokis G, Tishler T A. MRI evaluation of basal ganglia ferritin iron and neurotoxicity in Alzheimer's and Huntingon's disease. Cell Mol Biol, 2000, 46: 821—833

15 Hammond K E, Metcalf M, Carvajal L, et al. Quantitative in vivo magnetic resonance imaging of multiple sclerosis at 7 tesla with sensitivity to iron. Ann Neurol, 2008, 64: 707—713

16 周建华, 黄绿, 王伟伟, 等. 基于聚乙二醇-聚乙烯亚胺与超顺磁性氧化铁的前列腺癌靶向核磁共振显像纳米探针. 科学通报, 2009, 54: 1330—1337

17 Gossuin Y, Muller R N, Gillis P. Relaxation induced by ferritin: A better understanding for an improved MRI iron quantification. NMR Biomed, 2004, 17: 427—432

18 Gottesfeld Z, Neeman M. Ferritin effect on the transverse relaxation of water: NMR microscopy at 9.4 T. Magn Reson Med, 1996, 35: 514—520

19 Cohen B, Dafni H, Meir G, et al. Ferritin as an endogenous MRI reporter for noninvasive imaging of gene expression in C6 glioma tumors. Neoplasia, 2005, 7: 109—117

20 House M J, St Pierre T G, Kowdley K V, et al. Correlation of proton transverse relaxation rates (R2) with iron concentrations in postmortem brain tissue from Alzheimer's disease patients. Magn Reson Med, 2007, 57: 172—180

21 Gilad A A, Winnard P T, van Zijl P C M, et al. Developing MRI reporter genes: Promises and pitfalls. NMR Biomed, 2007, 20: 275—290

22 Allen P D, St Pierre T G, Street R. Magnetic interactions in native horse spleen ferritin below the superparamagnetic blocking temperature. J Magn Magn Mater, 1998, 177: 1459—1460

23 Kilcoyne S H, Cywinski R. Ferritin: A model superparamagnet. J Magn Magn Mater, 1995, 140-144: 1466—1467

24 Cao C, Tian L, Liu Q, et al. Magnetic characterization of non-interacting, randomly oriented, nanometer—Scale ferrimagnetic particles. J Geophys Res, 2010, 115, doi:10.1029/2009JB006855

25 Drits V A, Sakharov B A, Salyn A L, et al. Structural model for ferrihydrite. Clay Min, 1993, 28: 185—207

26 Janney D E, Cowley J M, Buseck P R. Transmission electron microscopy of synthetic 2- and 6- line ferrihydrite. Clay Clay Min, 2000, 48: 111—119

27 Towe K M, Bradley W F. Mineralogical constitution of colloidal "hydrous ferric oxides". J Colloid Interface Sci, 1967, 24: 384—392

28 Moskowitz B M, Frankel R B, Walton S A, et al. Determination of the preexponential frequency factor for superparamagnetic maghemite particles in magnetoferritin. J Geophys Res, 1997, 102: 22671—22680

29 Liu Q S, Torrent J, Yu Y J, et al. Mechanism of the parasitic remanence of aluminous goethite [alpha-(Fe, Al)OOH]. J Geophys Res, 2004, 109: 0148—0227

30 Bedanta S, Kleemann W. Supermagnetism. J Phys D: Appl Phys, 2009, 42, doi: 10.1088/0022-3727/42/1/013001

31 Cisowski S. Interacting vs non-interacting single domain behavior in natural and synthetic samples. Phys Earth Planet Inter, 1981, 26: 56—62

32 Henkel O. Remanenzverhalten und wechselwirkungen in hartmagnetischen teilchenkollektiven. Phys Stat Sol, 1964, 7: 919—929

33 Wohlfarth E P. Relations between different modes of acquisition of the remanent magnetization of ferromagnetic particles. J Appl Phys, 1958, 29: 595—596

34 刘青松, 邓成龙, 潘永信. 磁铁矿和磁赤铁矿磁化率的温度和频率特性及其环境磁学意义. 第四纪研究, 2007, 27: 955—962

35 Mørup S, Madsen D E, Frandsen C, et al. Experimental and theoretical studies of nanoparticles of antiferromagnetic materials. J Phys: Condens Matter, 2007, 19, doi: 10.1088/0953-8984/o19/21/213202
36 Néel L. Influence des fluctuations thermiques sur laimantation de grains ferromagnetiques tres fins. Compt Rendus Hebdomad Sean Acad Sci, 1949, 228: 664—666
37 Gittleman J I, Abeles B, Bozowski S. Superparamagnetism and relaxation effects in granular Ni-SiO_2 and Ni-Al_2O_3 films. Phys Rev B, 1974, 9: 3891—3897
38 Dunlop D J, Özdemir Ö. Rock Magnetism-fundamentals and Frontiers. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 1997
39 Allen P D, St Pierre T G, Chua anusorn W, et al. Low-frequency low-field magnetic susceptibility of ferritin and hemosiderin. Biochim Biophys Acta-Mol Basis Dis, 2000, 1500: 186—196
40 Evans M E, Heller F. Environmental Magnetism: Principles and Applications of Enviromagnetics. New York: Academic Press, 2003
41 Guertin R P, Harrison N, Zhou Z X, et al. Very high field magnetization and ac susceptibility of native horse spleen ferritin. J Magn Magn Mater, 2007, 308: 97—100
42 Silva N J O, Millán A, Palacio F, et al. Temperature dependence of antiferromagnetic susceptibility in ferritin. Phys Rev B, 2009, 79, doi: 10.1103/PhysRevB.79.104405
43 Tauxe L, Mullender T A T, Pick T. Potbellies, wasp-waists, and superparamagnetism in magnetic hysteresis. J Geophys Res, 1996, 101: 571—583
44 Roberts A P, Cui Y, Verosub K L. Wasp-waisted hysteresis loops: Mineral magnetic characteristics and discrimination of components in mixed magnetic systems. J Geophys Res, 1995, 100: 17909—17924