磁性微球的制备及应用

罗成, 李艳*

宜春学院医学院, 宜春 336000

*通讯作者, E-mail: liyanycxy@163.com

收稿日期: 2018-07-20; 接受日期: 2018-09-13; 网络版发表日期: 2018-11-20

国家自然科学基金(编号: 31600817, 51763024)和江西省教育厅科学技术(编号: GJJ151023)资助项目

摘要 磁性微球在生物医学和分离工程等多个领域都有广泛的应用, 如固定化酶、靶向药物载体、核磁共振成像、细胞标记及分离、核酸和蛋白质分离纯化、环境治理等。近年来随着纳米新材料及制备工艺的创新, 磁性微球的制备及应用都取得了大量进展。磁性微球的制备方法主要可以分为4类: (1) 包裹法, 在微球生成的同时将磁性纳米颗粒包裹在微球基质内, 又可以细分为异质聚合、乳化-溶剂挥发法、膜乳化和微流控技术、反相乳液-交联法、Stober法、聚合诱导胶体聚集法等; (2) 模板组合法, 在模板微球内部或表面组装磁性纳米颗粒, 包括溶胀法、吸附法和静电自组合法等; (3) 模板原位生成法, 在模板微球的内部或表面原位生成磁性纳米颗粒, 包括共沉淀、沉淀-氧化法、有机前驱体热分解法等; (4) 溶剂(水)热法, 以有机溶剂或水为介质, 密闭体系中的反应物在一定的温度和溶液的自生压力下反应得到磁性微球。本文按照制备方法对近几年来磁性微球领域的研究进展进行了总结, 包括反应原理、磁性微球的性质、表面功能化和应用介绍。

关键词 磁性微球, 包裹法, 模板法, 溶剂(水)热法

1 引言

磁性微球因具有独特的磁响应性、比表面积大、生物相容性好以及表面易功能化等特点, 在生物医学和分离工程等多个领域都具有广泛的应用, 如固定化酶、靶向药物载体、核磁共振成像(MRI)、细胞标记及分离、核酸和蛋白质分离纯化、环境治理等。为满足不同的应用需求, 多种磁性微球的制备方法被开发, 具有不同结构和表面功能化的磁性微球相继被报道。特别是近年来纳米新材料及制备工艺的创新, 新的磁性微球制备、表面修饰工艺及应用不断涌现。磁性微球的制备方法主要可以分为4种: (1) 包裹法, 在

微球生成的同时将磁性纳米颗粒包裹在微球基质内; (2) 模板组合法, 在模板微球内部或表面组装磁性纳米颗粒; (3) 模板原位生成法, 在模板微球的内部或表面原位生成磁性纳米颗粒; (4) 溶剂(水)热法。本文按照制备方法对近几年来磁性微球领域的研究进展进行了总结, 包括反应原理、磁性微球的性质、表面功能化和应用介绍。

2 包裹法

该类方法通过在微球制备体系中加入磁性纳米颗粒, 微球生成的同时将磁性纳米颗粒包裹在微球基质

引用格式: Luo C, Li Y. Preparation and applications of magnetic microspheres. *Sci Sin Chim*, 2019, 49: 218–229, doi: 10.1360/N032018-00166

内, 主要包括异质聚合法、乳化-溶剂挥发法、膜乳化法及微流控技术、反相悬液-交联法、Stober法、聚合诱导胶体聚集法等。

2.1 异质聚合法

通过在单体溶液中加入磁性纳米颗粒, 单体聚合生成微球的同时将磁性纳米颗粒包裹在微球内部, 包括悬浮聚合、乳液聚合、沉淀聚合以及分散聚合。在异质聚合法中, 磁性纳米颗粒在单体聚合形成微球的过程中被动包裹在微球内部, 一定程度上会使微球粒径分布变宽。

2.1.1 悬浮聚合

悬浮聚合是最早开发也是最简单的异质聚合技术, 混合有引发剂、单体的溶液在搅拌的作用下形成分散的液滴, 因此悬浮聚合可以看作是微小液滴内进行的本体聚合。Tai等^[1]通过悬浮聚合制备了磁性多孔聚(甲基丙烯酸甲酯-二乙烯基苯)微球, 微球的比表面积受单体比例、制孔剂和 Fe_3O_4 的浓度影响, 并用于水溶液中苯酚的分离。Zhou等^[2]通过悬浮聚合制备磁性聚二乙烯基苯微球(Q80), 利用 FeCl_3 催化微球内部残余悬挂双键反应, 得到超高交联的磁性微球(Q100), Q80和Q100微球的直径均为100~200 μm , 比表面积分别为776.8和1153.8 m^2/g , 比饱和磁化强度分别为5.8和4.7 emu/g , 并将微球用于四环素的固相分离。

悬浮聚合制备的磁性微球表面为疏水性, 为了获得亲水性磁性微球, 研究者开发了反相悬浮聚合技术。Xue等^[3]向制备 Fe_3O_4 纳米颗粒的共沉淀体系中加入聚合单体、油相和引发剂, 通过“一锅”(one-pot)反相悬浮聚合制备亲水性多孔磁性微球。微球粒径为100~200 μm , 比饱和磁化强度为5.44 emu/g , 表面固定青霉素酰化酶用于阿莫西林的制备。

由于操作成本低以及容易大规模制备的优势, 悬浮聚合在工业生产中具有广泛的应用。悬浮聚合法制备的微球粒径通常在50~1000 μm 。反应过程中需要持续地机械搅拌来保证液滴的良好分散, 由于液滴的持续碰撞和分裂, 悬浮聚合法制备的磁性微球粒径往往分布较宽。

2.1.2 乳液聚合

乳液聚合, 顾名思义为单体溶液在水溶液中乳化

为乳液, 聚合反应在乳液中进行。与悬浮聚合不同的是, 乳液聚合中引发剂通常溶解于连续相中。乳液聚合通常适用于制备纳米到一微米尺寸的磁性微球。乳液聚合又可以分为微乳液聚合、细乳液聚合、无皂乳液聚合、反相乳液聚合及种子乳液聚合等。

张等^[4]采用细乳液聚合法一步合成了内部结构不对称磁性聚苯乙烯微球, 微球平均粒径为0.8 μm , 磁含量为46.67%, 比饱和磁化强度为23.20 emu/g 。Liu等^[5]利用细乳液聚合制备表面带有羧基的磁性聚(苯乙烯-丙烯酸)微球, 动态光散射法测量的微球粒径为205.3 nm, 比饱和磁化强度为26.5 emu/g , 在 $\text{pH}=4.7$ 时对BSA的吸附容量为105 mg/g 。Zhu等^[6]利用Pickering水/油/水双乳液聚合制备联苯菊酯印迹的多孔磁性微球, Fe_3O_4 纳米颗粒稳定内部水相, 纤维素纳米微晶稳定外部油相, 该磁性微球可以用于联苯菊酯的选择性吸附。

乳液聚合制备的磁性微球粒径分布较为均匀, 缺点在于颗粒粒径较小, 且微球表面容易残留乳化剂及助乳化剂等。为了解决乳液聚合制备的磁性微球表面乳化剂残留的问题, 研究者研发了无皂乳液聚合技术。刘等^[7]利用无皂乳液聚合制备了磁性聚(苯乙烯-甲基丙烯酸缩水甘油酯)微球, 微球比饱和磁化强度为16.6 emu/g 。Zhang等^[8]利用无皂乳液聚合制备同时负载 Fe_3O_4 纳米颗粒和稀土配合物 $\text{Gd}(\text{AA})_3\text{Phen}$ 、 $\text{Eu}(\text{AA})_3\text{-Phen}$ 的磁性微球, 该微球能够同时用于 T_1 - T_2 双模式MRI和荧光成像, 在肿瘤诊断领域具有潜在应用价值。Yuan等^[9]利用无皂乳液聚合制备磁性聚(甲基丙烯酸缩水甘油酯-丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯)微球, 并在表面负载Pd纳米颗粒, 微球的比饱和磁化强度为8.26 emu/g , 对丙烯酸和芳基碘的Heck反应具有很高的催化效率。Guo等^[10]利用1,1-二苯基乙烯为自由基控制剂, 通过无皂乳液聚合制备磁性聚(丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯-苯乙烯)微球, 微球粒径为591 nm, 比饱和磁化强度为18.43 emu/g 。该课题组还利用类似的方法制备了磁性聚(甲基丙烯酸缩水甘油酯-丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯)微球, 并在微球表面负载Pd纳米颗粒用于催化铃木反应^[11], 或在微球表面交联偕胺胍基, 用于铀离子的吸附分离^[12]。

2.1.3 沉淀聚合

与以上讨论的两种聚合方式不同, 沉淀聚合是指生成的聚合物不溶于其单体, 或者单体和引发剂能溶

于反应介质, 而生成的聚合物不能溶于反应介质, 聚合物生成后就从反应体系中沉淀出来. 该方法无需表面活性剂及稳定剂, 但微球产率低. Chen等^[13]利用左旋或右旋樟脑磺酰氯取代乙炔单体的沉淀聚合制备手性磁性聚合物微球, 微球粒径为600 nm左右, 比饱和磁化强度为7.1 emu/g, 内部聚乙炔链采取单手螺旋结构, 该微球可以用于D-、L-丙氨酸的拆分结晶.

2.1.4 分散聚合

分散聚合可以看作是一种特殊类型的沉淀聚合, 初始时反应体系为均一的溶液, 单体、引发剂、稳定剂等分散在溶液中, 随着聚合反应进行, 达到一定分子量的聚合物链不溶于溶液而析出为核, 随着聚合反应的进一步进行最终成为微球. 分散聚合适用于制备粒径为1~10 μm 的微球, 且微球粒径分布较为均匀.

陈等^[14]利用分散聚合制备磁性聚(苯乙烯-甲基丙烯酸缩水甘油酯)微球, 微球粒径约为1 μm , 比饱和磁化强度为51 emu/g. Trojánec等^[15]利用分散聚合制备磁性聚(甲基丙烯酸-2-羟基乙酯-甲基丙烯酸缩水甘油酯)微球, 微球粒径为1.0 μm , Fe含量为6.6%. 微球表面的羟基氧化为羧基后, 被用于13种蔬菜和植物加工食品包括玉米片、巧克力、腌红甜菜根中DNA的提取. Zhao等^[16]利用两步分散聚合制备磁性聚(苯乙烯-甲基丙烯酸缩水甘油酯)微球, 微球粒径为1.5 μm , 比饱和磁化强度为8.23 emu/g. 微球表面结合亚氨基二乙酸- Cu^{2+} 基团, 对牛血红蛋白的吸附能力为190.66 mg/g, 是牛血清白蛋白的3.2倍, 有望在蛋白质分离和纯化方面进行应用.

2.2 乳化-溶剂挥发法

聚合物和磁性纳米颗粒分散在有机溶剂中, 与含有乳化剂的水相混合后, 通过搅拌、超声、高速匀质等方式形成水包油(O/W)乳液, 挥发有机溶剂后得到磁性聚合物微球.

胡等^[17]利用乳化-溶剂挥发法制备了聚乳酸-聚乙二醇三嵌段共聚物(PLLA-PEG-PLLA)磁性微球, 并考察了其在交变磁场下的磁热性能. Correia等^[18]利用乳化-溶剂挥发法制备磁性聚L-乳酸微球, 控制离心速率和时间得到了粒径为0.8~2.2 μm 的磁性微球. Li等^[19]利用乳化-溶剂挥发法制备磁性聚(3-羟基丁酸酯-co-3-羟基戊酸酯)微球, 该微球在较宽浓度范围内对细胞无

毒, 负载盐酸四环素后在靶向药物载体和MRI领域具有应用前景.

Jia等^[20]利用乳化-溶剂挥发法制备同时负载阿霉素(DOX)和 Fe_3O_4 纳米颗粒的聚(乳酸-羟基乙酸)磁性微球(DOX-MNPs), 该微球对DOX的释放具有pH敏感性, 可以被小鼠Lewis肺癌细胞内吞并诱导细胞凋亡. 动物实验证明DOX-MNPs比游离DOX能够更有效地抑制肿瘤生长, 且与无磁场条件相比, 磁场下DOX-MNPs的抗肿瘤活性更高, 肿瘤体积更小且转移发生率更低.

Gao等^[21]利用双乳化-溶剂挥发法制备羧基化的聚己内酯-聚乙二醇-聚己内酯三嵌段共聚物磁性微球, 调节二次乳化时的搅拌速率可以得到不同粒径(207、144、102、83、35 μm)的磁性微球, 微球表面交联抗CD40抗体后有望用于高表达CD40的细胞分离.

乳化-溶剂挥发法操作简单、适用性广, 缺点在于搅拌、超声、高速匀质等乳化方法剪切压力大、颗粒粒径分布宽且重现性较差.

2.3 膜乳化法及微流控技术

为了克服传统乳化法的缺点, 近几年来兴起了膜乳化法及微流控技术, 通过微孔膜或微流体通道生成分散的液滴, 对液滴的尺寸和分布具有较好的可控性, 液滴经溶剂挥发、热交联、离子交联等处理后形成微球.

2.3.1 膜乳化法

在膜乳化法中, 预先混合的溶液在一定压力下通过具有均匀孔径的多孔膜, 形成微小的液滴进入分散相中. 膜乳化法与传统剪切乳化法相比耗能少, 对乳液的剪切压力和热压力小, 同时乳液液滴的尺寸和分布具有较好的可控性. Chang等^[22]将 Fe_3O_4 纳米颗粒分散在己烷中作为分散相, 0.1 wt%十二烷基硫酸钠水溶液作为连续相, 通过膜乳化法得到O/W乳液, 挥发己烷后得到粒径为100~300 nm的 Fe_3O_4 纳米颗粒聚集体, 在表面包裹二氧化硅壳层后得到磁性微球.

Dou等^[23]利用膜乳化法制备磁性-荧光编码微球. 含有量子点、磁性纳米颗粒和聚(苯乙烯-顺丁烯二酸酐)的甲苯溶液作为分散相, 在氮气压力下通过介孔玻璃膜成为均匀的乳液液滴, 甲苯挥发后聚合物固化生成微球, 实现量子点和磁性纳米颗粒在微球内部的共

同包裹(图1).

2.3.2 微流控技术

微流控技术具有传质和传热速率高、混合速度快、反应条件可控等优点, 利用微流体通道内两种不混溶液体间的剪切作用生成液滴. 混合有磁性纳米颗粒的分散相在微流体通道内形成分散的液滴, 经固化处理后形成磁性微球. 微流控技术除了可以对液滴的尺寸和分散性进行控制外, 还可以应用于多组分、复杂结构特别是对不对称结构微球的制备. Bokharaci等^[24]将 Fe_3O_4 纳米颗粒、聚L-乳酸分散在氯仿中作为分散相, 2% (w/v) 聚乙烯醇水溶液作为连续相, 利用微流控技术获得不同粒径的分散相液滴, 氯仿挥发后获得磁性聚L-乳酸微球. Kim等^[25]将海藻酸钠、负载抗肿瘤药物MEAN的磁性纳米簇、金纳米棒分散在水中作为分散相, 利用微流控技术获得分散相液滴后与氯化钙溶液混合, 得到集 T_2 增强MRI/CT成像和药物载体于一体的多功能海藻酸钙微球, 微球粒径为25 μm , 体内MRI/CT成像证明该复合微球通过肝动脉内导管成功到达肿瘤区域.

2.4 反相悬液-交联法

该方法通常用于磁性壳聚糖微球的制备. 壳聚糖溶解在醋酸溶液中, 与含有表面活性剂(通常为Span-80)的油相(通常为石蜡)混合, 得到W/O悬液, 利用戊二醛交联壳聚糖分子后得到壳聚糖微球. 将 Fe_3O_4 纳米颗粒分散在壳聚糖溶液或油相中, 都可以制备得到磁性壳聚糖微球.

Li等^[26]利用反相悬液-交联法制备磁性壳聚糖微球, 表面共价结合活性红120后用于鸡蛋清中溶菌酶的提取. Chen等^[27]首先将壳聚糖和Zr(IV)配位得到Zr(IV)-壳聚糖溶液, 之后利用反相悬液-交联法得到

Zr(IV)交联的磁性壳聚糖微球, 并用于水溶液中Cr(VI)的分离. Tolessa等^[28]利用反相悬液-交联法制备磁性壳聚糖微球, 并用于环境中银纳米颗粒的固相萃取. 在银纳米颗粒浓度为0.86~8.70 $\mu\text{g/L}$ 时提取率可以达到84.9%~98.8%, 与电感耦合等离子体质谱连用, 对3种银纳米颗粒的检测限为0.016~0.023 $\mu\text{g/L}$. Xu等^[29]制备磁性壳聚糖微球后, 在微球表面利用甲基丙烯酸二甲氨乙酯接枝聚合得到聚合物修饰的磁性微球, 修饰后微球对阴离子染料如酸性绿25和活性蓝19的吸附容量大幅度增加. 该课题组还用环己烷代替石蜡制备磁性壳聚糖微球, 并在微球表面利用丙烯酸、2-丙烯酰胺-2-甲基丙磺酸进行接枝聚合, 该聚合物接枝磁性微球对亚甲基蓝的吸附容量可以达到925.9 mg/g ^[30].

Li等^[31]以3-氯-2-羟丙基三甲基氯化铵(CTA)接枝的壳聚糖为原料, 利用反相悬液-交联法制备磁性CTA-壳聚糖微球, 微球的比饱和磁化强度为22.1 emu/g , 由于CTA的强正电性, 与未接枝CTA的磁性壳聚糖微球相比, 磁性CTA-壳聚糖微球对甲基橙和Cr(VI)的吸附容量有了大幅度提高. 该课题组还制备了聚丙烯酰胺接枝的磁性壳聚糖微球^[32], 并考察了其对于 Cu^{2+} 、 Pb^{2+} 、 Hg^{2+} 离子的吸附性能, 与未接枝磁性壳聚糖微球相比, 接枝的微球对3种离子的吸附容量都有所增加, 同时对 Hg^{2+} 的选择性明显提高.

2.5 Stober法

正硅酸乙酯(TEOS)在碱性条件下发生水解和缩聚反应, 在反应体系中加入 Fe_3O_4 纳米颗粒, 二氧化硅微球生成的同时将纳米颗粒包裹在内, 得到磁性二氧化硅微球. 该方法制备的磁性微球粒径通常在几百纳米, 且比饱和磁化强度不高.

Yang等^[33]利用Stober法制备磁性二氧化硅微球, 利用微球表面的Si-O-Si键将离子液体键合到磁性微

图1 膜乳化制备磁性-荧光编码微球的过程示意图^[23] (网络版彩图)

Figure 1 Schematic illustration of fabricating fluorescent encoded magnetic microspheres via the membrane emulsification-solvent evaporation approach^[23] (color online).

球表面, 微球粒径为600 nm左右, 用于高效液相色谱分析前3种氯酚的磁性固相萃取, 检测限为0.20~0.35 mg/L. Dai等^[34]利用类似的方法制备咪唑类离子液体修饰的磁性二氧化硅微球, 微球表面结合DNA分子后利用离子液体和TEOS的溶胶-凝胶(sol-gel)反应在微球表面生成DNA印迹壳层, 该印迹磁性微球对DNA的吸附容量为162 mg/g, 印迹指数为6.6, 可以用于DNA的预浓缩、分离和识别等.

Xu等^[35]利用Stober法制备磁性二氧化硅微球后表面修饰甲基丙烯酸3-三甲氧基硅丙酯, 利用氯化胆碱-甲叉丁二酸在微球表面聚合, 得到低共熔溶剂修饰的磁性微球, 并将该微球用于胰蛋白酶的提取, 循环8次后萃取容量仍然可以达到233 mg/g. Wen等^[36]利用Stober法制备磁性介孔二氧化硅微球, 并在微球表面生成聚甲基丙烯酸壳层, 微球粒径为 225 ± 20 nm, 比饱和磁化强度介于 $3.15 \sim 0.73$ emu/g, 负载药物后表面聚合物壳层作为pH响应性开关控制药物在不同pH下的释放.

2.6 聚合诱导胶体聚集法

与其他包裹法中磁性纳米颗粒的被动包裹不同, 聚合诱导胶体聚集法(PICA)中聚合物生成后结合在纳米颗粒表面, 聚合物进一步生长、团聚并与纳米颗粒共同聚集形成微球. 因此磁性纳米颗粒占微球的比重较高, 微球的比饱和磁化强度通常较高.

Chen等^[37]以 Fe_3O_4 和二氧化硅纳米颗粒为原料, 利用PICA法制备有机/无机复合磁性脲醛树脂微球, 加热除去脲醛树脂, 得到 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (Fe_3O_4 氧化产物)和二氧化硅纳米颗粒组成的磁性微球, 粒径为 $1.72 \mu\text{m}$, 比饱和磁化强度为17.22 emu/g, 比表面积为 $240 \text{ m}^2/\text{g}$, 介孔尺寸为6.62 nm, 微球表面修饰二氧化硅壳层后用于豌豆

和青椒中DNA的提取. Li等^[38]利用PICA法制备包裹 Fe_3O_4 纳米颗粒的磁性脲醛树脂微球, 对微球进行二氧化硅修饰后加热除去脲醛树脂, 得到二氧化硅修饰的磁性微球. 微球的比饱和磁化强度为61.38 emu/g, 生物相容性良好, 可以用于细胞内部长期的MRI成像造影剂. 该课题组还在磁性微球表面包裹不同荧光染料标记的三聚氰胺甲醛树脂壳层, 得到磁性荧光编码微球, 有望用于多种生物分子的高通量分析^[39].

2.7 其他

Zhuang等^[40]将 CaCl_2 、 Fe_3O_4 纳米颗粒混合后与 Na_2CO_3 反应, 得到磁性 CaCO_3 微球, 通过离子交换制备磁性羟基磷灰石微球, 并用于 Pb^{2+} 的分离. Han等^[41]利用类似的方法制备磁性 CaCO_3 微球后, 在微球表面和孔隙中修饰聚多巴胺, 在乙二胺四乙酸二钠溶液中去除 CaCO_3 , 得到介孔磁性聚多巴胺微球(图2), 表面固定酵母乙醇脱氢酶后用于催化甲醛向甲醇的转变, 乙醇脱氢酶固定在微球表面比游离状态活性更高, 比活力从97.6增加到162.3 U/mg.

Joshi等^[42]利用葡萄糖氧化酶(GOx)和氧气敏感染料三(4,7-联苯-1,10-邻菲罗啉)二氯化钇(Rudpp)用于葡萄糖检测, 双氯芬酸钠(Diclo)作为抗炎药, 柠檬酸修饰 Fe_3O_4 纳米颗粒作为MRI成像对比增强剂, 将GOx、Diclo、 Fe_3O_4 纳米颗粒与海藻酸钠溶液混合, 通过气动液滴发生器生成液滴后分散入 CaCl_2 溶液, 得到10和 $60 \mu\text{m}$ 两种尺寸的海藻酸钙微球, 比饱和磁化强度分别为1.368和2.09 emu/g, 微球可以通过静电作用结合阳离子性Rudpp. 该复合体系对0~10 mM浓度范围内的葡萄糖检测成好的相关性, 回归系数为0.974, 体外药物释放研究表明该体系可以实现30天的药物控释.

图2 介孔磁性聚多巴胺微球的制备示意图^[41] (网络版彩图)

Figure 2 Schematic illustration of the preparation process of porous magnetic polydopamine microspheres ^[41] (color online).

3 模板组合法

包裹法中磁性纳米颗粒参与微球生成过程, 因而容易对微球的粒径大小和分布产生影响. 模板组合法以已有的微球为模板, 通过在模板微球内部或表面组装磁性纳米颗粒制备磁性微球, 微球粒径分布通常不受影响, 包括溶胀法、吸附法、静电自组合法等.

3.1 溶胀法

该方法将聚合物微球在有机溶剂中溶胀, 使微球结构变疏松, 磁性纳米颗粒可以扩散浸入微球内部, 去除有机溶剂后微球结构收缩, 从而将纳米颗粒包裹在微球内, 得到磁性聚合物微球.

Chaleawlerlert-umpon等^[43]将聚(甲基丙烯酸缩水甘油酯-二乙烯基苯)微球分散在含有 Fe_3O_4 纳米颗粒的氯仿溶液中溶胀, 之后去掉氯仿得到磁性微球, 微球的比饱和磁化强度为 14.7 emu/g , 微球表面交联抗CD4单克隆抗体MT4后, 可以与 CD4^+ 淋巴细胞特异性结合, 有望应用于疾病的诊断和监测.

Hu等^[44]利用溶胀法将绿色荧光CdSe/ZnS量子点包裹在聚(苯乙烯-丙烯酰胺)微球内部制备绿色荧光微球, 利用同样方法将红色荧光CdSe/ZnS量子点和 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 纳米颗粒同时包裹在微球内得到红色荧光磁性微球, 两种微球粒径均为 200 nm 左右, 与 $3 \mu\text{m}$ 磁性微球(Bangs Laboratories)组合得到不同磁性性能和荧光特性的微球, 表面交联不同抗体后, 成功用于3种凝集素混合液的分离.

3.2 吸附法

该方法利用疏水性 Fe_3O_4 纳米颗粒与微球聚合物基质的疏水相互作用, 使 Fe_3O_4 纳米颗粒吸附到微球内部来制备磁性微球. 该方法操作简单, 但是微球的稳定性较差, 容易受到外界因素如有机溶剂的影响.

Tolmacheva等^[45]将 Fe_3O_4 纳米颗粒和超高交联聚苯乙烯微球分散在甲醇中, 利用微球对 Fe_3O_4 纳米颗粒的吸附作用制备磁性微球, 并将磁性微球用于四环素的吸附富集.

Wang等^[46]以多孔聚(甲基丙烯酸缩水甘油酯-乙二醇二甲基丙烯酸酯)微球为模板, 利用 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 纳米颗粒与聚合物的强疏水作用吸附到微球内, 得到磁性介孔微球, 之后在微球内部孔道生成二氧化硅纳米颗粒,

得到磁性聚合物/二氧化硅复合微球, 加热除去聚合物后得到介孔磁性二氧化硅微球, 该微球粒径为 $3.5 \mu\text{m}$, 比表面积为 $195.1 \text{ m}^2/\text{g}$, 比饱和磁化强度为 8.2 emu/g , 对BSA的吸附容量为 260 mg/g .

3.3 静电自组合法

该方法利用磁性纳米颗粒与带有相反电荷微球间的静电结合作用制备磁性微球.

Song等^[47]以酵母为模板, 表面静电组装相反电荷 Fe_3O_4 纳米颗粒, 得到覆盆子样磁性材料, 以阳离子染料亚甲基蓝为例考察该材料的吸附和再生性能. 染料被磁性材料吸附后, 可以通过 Fe_3O_4 纳米颗粒催化的Fenton反应进行降解, 实现磁性吸附材料的再生利用.

Fang等^[48]首先制备负载DOX的聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)微球, 微球表面依次结合正电性聚乙烯亚胺和负电性二巯基丁二酸修饰的 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 纳米颗粒, 得到磁性微球(DOX-MMS). 磁性纳米颗粒在交变磁场中产生磁热效应, 增加微球内部DOX的释放速度, 细胞实验和裸鼠移植瘤实验均证明交变磁场下DOX-MMS微球能够更有效地杀死肿瘤细胞.

Ma等^[49]以二氧化硅修饰的三聚氰胺甲醛树脂微球为模板, 将聚烯丙胺盐酸盐和咖啡酸修饰的 Fe_3O_4 纳米颗粒交替组装在模板微球表面, 经二氧化硅包裹后加热除去内部模板微球, 得到空心的磁性二氧化硅微球. 调整模板微球尺寸和组装层数, 制备的磁性二氧化硅微球粒径($0.5\sim 5.0 \mu\text{m}$)和比饱和磁化强度($4\sim 30 \text{ emu/g}$)可调, 微球表面可以负载金纳米颗粒或胰蛋白酶用于催化反应.

Du等^[50]将聚苯乙烯微球磺酸化处理后, 通过静电作用依次结合海藻酸钠和壳聚糖, 之后将柠檬酸修饰的 Fe_3O_4 纳米颗粒和壳聚糖交替结合在微球表面, 经戊二醛固定并交联叶酸后溶解内部聚苯乙烯微球, 得到磁性叶酸双靶向中空微球(图3), 直径为 457.5 nm , 比饱和磁化强度为 9.46 emu/g , 负载阿霉素后能够实现pH响应性释放. 与未进行叶酸修饰的对照微球相比, 叶酸修饰后微球能够更有效地降低HepG2细胞活力.

静电自组合法的优点在于材料适用性广, 通过调整磁性纳米颗粒的组装次数可以对微球的磁性性能进行调节, 缺点在于操作繁琐, 需要大量重复的组装、分离操作.

图3 静电自组装法制备磁性叶酸双靶向中空微球的示意图^[50] (网络版彩图)

Figure 3 Schematic illustration of the fabrication of the magnetic and molecular dual-targeting polyelectrolyte hybrid hollow microspheres^[50] (color online).

4 模板原位生成法

该方法利用共沉淀、沉淀-氧化法、有机前驱体热分解法等,在模板微球的内部或表面原位生成磁性纳米颗粒。与模板组装法相似,该方法对模板微球的粒径分布通常没有影响。缺点在于微球制备过程较为繁琐。

4.1 共沉淀法

该方法利用 NH_4OH 或 NaOH 在微球内部沉淀 Fe^{2+} 和 Fe^{3+} 离子原位生成磁性纳米颗粒。

利用该方法的一个典型例子是Dyna公司的磁性微球, Han等^[51]利用氨基功能化的磁性Dynabeads M270 (直径为 $2.8\ \mu\text{m}$)为模板,表面结合Au纳米颗粒后利用种子介导的Ag生长制备具有Ag壳层的磁性 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Ag}$ 微球(图4),以孔雀石绿为分析物,考察了该微球用作表面增强拉曼散射(SERS)基质的可能,利用螺线管在微流控芯片上产生磁场,将磁性微球在微流控通道内定向排列,利用激光共焦拉曼光谱仪对SERS信号进行检测,该微球有望应用于样品的微环境分析。Ünal等^[52]同样以表面氨基化的Dynabeads M270为模板,表面通过静电作用结合多壁碳纳米管,该复合微球能够通过非共价作用大量结合单链DNA,从而用于指数富集配体系统进化技术(SELEX)中适配体的选择。

Usta等^[53]利用共沉淀法制备磁性多孔聚(3-氯-2-羟丙基甲基丙烯酸酯-co-乙二醇二甲基丙烯酸酯)微球,结合Au纳米颗粒后通过种子介导生成法制备Ag壳

图4 磁性 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Ag}$ 微球的制备示意图。(a) 氨基功能化的磁性Dynabeads M270微球; (b) 表面结合Au种子的磁性微球; (c) 具有Ag壳层的磁性 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Ag}$ 微球^[51] (网络版彩图)

Figure 4 Schematic illustration of the fabrication process for $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Ag}$ core/shell microspheres. (a) Amine-modified Fe_3O_4 , (b) Au NP-seeded Fe_3O_4 , (c) Ag-coated Fe_3O_4 ^[51] (color online).

层修饰的磁性聚合物微球,表面结合4-巯基苯硼酸后与对氨基苯硫酚修饰的Ag纳米颗粒组成夹心式SERS检测体系,用于糖化血红蛋白(HbA1c)的检测。Ag纳米颗粒和Ag壳层之间的等离子体耦合可以大大增加SERS的信号强度,对HbA1c的检测浓度可以低至 $50\ \text{ng/mL}$ 。

Salimi等^[54]利用共沉淀法制备磁性介孔的聚(甲基丙烯酸-乙二醇二甲基丙烯酸酯)微球,在微球内部生成二氧化硅凝胶后加热得到单分散的磁性二氧化硅微球,表面经二氧化硅进一步修饰后交联亚氨基二乙酸基团,并与 Ni^{2+} 形成金属螯合物,比饱和磁化强度为 $22.1\ \text{emu/g}$,利用该微球对大肠杆菌溶菌产物中组氨酸标记绿色荧光蛋白进行分离,吸附容量可以达到 $87\ \text{mg/g}$,纯度 $>95\%$,分离率可以达到 68% 。

Sun等^[55]利用共沉淀法制备磁性聚甲基丙烯酸缩水甘油酯微球,微球表面共价结合聚乙烯亚胺后用于 Cr(VI) 的去除,最大吸附容量为 $492.61\ \text{mg/g}$, Cl^- 、 NO_3^- 、 H_2PO_4^- 、 HPO_4^{2-} 等共存阴离子对 Cr(VI) 吸附基本没有影响。

4.2 沉淀-氧化法

该方法利用氨水、氢氧化钠等在微球内部和表面沉淀 Fe^{2+} 生成 Fe(OH)_2 ,继而通过空气或氧化剂等氧化生成 Fe_3O_4 纳米颗粒,得到磁性微球。重复沉淀次数可以提高微球的磁性性能。

Yu等^[56]利用电喷雾法制备聚醚砜微球,之后通过沉淀-氧化法制备磁性聚醚砜微球(图5),微球比饱和磁化强度最高可以达到 $23.96\ \text{emu/g}$ 。与聚醚砜微球相比,磁性聚醚砜微球对双酚A具有更高的吸附容量。

Horák等^[57]利用类似方法制备磁性大孔交联聚(甲基丙烯酸缩水甘油基酯)微球,重复2次沉淀过程使

图 5 沉淀-氧化法制备磁性聚醚砜微球的示意图^[56] (网络版彩图)

Figure 5 Schematic illustration of the fabrication process for magnetic polyethersulfone microspheres^[56] (color online).

Fe_3O_4 含量达到30 wt%. 微球表面吸附人血清白蛋白并利用戊二醛进行交联, 以减少微球的非特异性吸附, 之后交联上皮细胞黏附分子的抗体, 成功在Ephesia芯片上对乳腺癌MCF7细胞进行分离.

de la Escosura-Muñiz等^[58]利用类似方法制备磁性聚(甲基丙烯酸羟乙酯-[2-(甲基丙烯酰氧基)乙氧基]乙酸-乙二醇二甲基丙烯酸酯)微球, 微球粒径为3.7 μm , Fe含量为23.1 wt%, 表面交联抗体后与结合检测抗体的Au纳米颗粒联合, 利用Au纳米颗粒的电催化特性用于阿尔兹海默症患者脑脊液、血清和血浆样品中 β 淀粉样蛋白和载脂蛋白e的检测.

4.3 热分解法

该方法首先将铁盐前驱体吸附到微球内部, 之后通过高温加热使前驱体分解得到 Fe_3O_4 纳米颗粒. 反应通常需要较高的温度以及惰性气体保护, 成本较高.

Jiang等^[59]以聚苯乙烯微球为模板, 吸附油酸铁后在氮气保护下加热到310°C, 油酸铁热分解得到 Fe_3O_4 纳米颗粒, 微球粒径为5.1 μm , 比饱和磁化强度为12.6 emu/g.

Amara等^[60]利用多孔的聚二乙烯基苯微球依次吸附醋酸钠和二茂铁, 之后在惰性气体下300°C煅烧2 h, 得到磁性聚二乙烯基苯微球, 微球粒径为5.5 μm , 比饱和磁化强度为9.8 emu/g. 继续在氮气氛下500或700°C加热磁性聚二乙烯基苯微球可以得到铁磁性碳微球.

Wu等^[61]在中空介孔二氧化硅微球内部浸透 $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ 后, 在氮气氛中加热得到磁性微球, 通过sol-gel法或液相沉积法在微球表面修饰二氧化钛, 用于 α -酪蛋白胰蛋白酶消化产物中磷酸肽的富集, 结果表明液相沉积法制备的微球体系对磷酸肽具有更高的选择性.

5 溶剂(水)热法

溶剂热与水热法原理相似, 是在密闭体系如高压釜内, 分别以有机溶剂(乙二醇、丙酮等)或水为介质, 反应物在一定的温度和溶液的自生压力下进行反应的一种合成方法, 该方法合成的产物纯度高、晶粒发育好、粒径分布窄, 调整溶剂、表面稳定剂的种类和浓度可以对产物形貌进行调节, 被广泛应用于各种纳米材料的制备. 缺点在于无法直观观察材料合成的过程, 设备要求较高且安全性较差.

5.1 溶剂热法

Deng等^[62]利用溶剂热法制备单分散铁氧体微球, 典型过程如下: FeCl_3 、醋酸钠和聚乙二醇溶解在乙二醇中, 搅拌均匀后置于高压反应釜中200°C反应8~72 h. 调节初始反应物浓度和反应时间, 可以得到不同粒径(200~800 nm)的微球, 随着铁氧体种类的不同, 微球的比饱和磁化强度也有所改变, Fe_3O_4 、 MnFe_2O_4 、 ZnFe_2O_4 、 CoFe_2O_4 分别为81.9、53.2、60.0、61.6 emu/g. 该方法被广泛用于亚微米磁性微球的制备, 表面进行功能化修饰后得到不同形状和功能的复合微球, Guo等^[63]对此进行了综述, 在此不再赘述.

An等^[64]利用二茂铁、过氧化氢在丙酮中的溶剂热反应得到 Fe_3O_4 @C微球, 微球表面生成Ag纳米颗粒后通过电流置换反应得到 Fe_3O_4 @C@Ag-Au复合微球, 以4-硝基苯酚为例考察该微球的催化性能(图6). Cheng等^[65]利用相似的方法制备 Fe_3O_4 @C微球, 并将该微球用于药物载体和MRI成像对比增强剂. Zeng等^[66]以二氧化硅微球为核, 利用该反应制备 SiO_2 @ Fe_3O_4 @C微

图 6 Fe_3O_4 @C@Ag-Au复合微球的制备及催化4-硝基苯酚还原示意图^[64] (网络版彩图)

Figure 6 Fabrication schematic diagram of the Fe_3O_4 @C@Ag-Au composite microspheres and the reduced protocol of 4-nitrophenol by NaBH_4 using Fe_3O_4 @C@Ag-Au composite microspheres as catalyst^[64] (color online).

球, 用氨水溶解掉部分二氧化硅核心后, 在微球内部空隙和表面生成Au纳米颗粒, 并将该体系用于硝基苯酚的催化还原。

Xu等^[67]利用溶剂热法得到酒石酸亚铁前驱体微球, 之后通过氮气气氛中400℃或空气中320℃加热分别得到介孔的 Fe_3O_4 和 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 微球, 比表面积分别为122.3和138.6 m^2/g 。将两种微球用作锂离子电池阳极材料, 在电流密度为0.2 C时, Fe_3O_4 和 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 微球都具有很高的首次放电容量, 分别为1307和1453 mA h/g , 重复充放电110次循环后仍然可以达到450和697 mA h/g 。

Wang等^[68]利用溶剂热法制备铁醇盐前驱体微球, 之后在氮气气氛下450℃加热2 h得到纳米片状结构组成的中空 Fe_3O_4 微球, 微球粒径为5 μm , 用作锂离子电池负极材料具有良好的锂储存能力和高的可逆容量, 充放电100次循环后仍达到80 mA h/g 。

5.2 水热法

Cai等^[69]利用 $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ 、 $\text{Co}(\text{Ac})_2$ 、尿素和 NH_4F 的水热反应, 得到蒲公英花粉状多孔 CoFe_2O_4 微球, 微球直径为1 μm 左右, 表面存在100~200 nm的孔结构, 比饱和磁化强度达到62.4 emu/g , 负载抗肿瘤药物DOX后利用交变磁场下的磁热效应可以实现DOX的可控释放。

Wu等^[70]利用羧甲基纤维素和乙酸镍的水热反应得到前驱体碳球, 之后氮气气氛下高温碳化制备磁性介孔碳微球, 微球粒径为1~3 μm , 镍以粒径为2~5 nm的金属镍和氧化镍颗粒形式分散在微球内部。该介孔微球对维生素 B_{12} 具有很高的吸附能力, 最高可以达到103 mg/g 。

Ding等^[71]以氯化铁、柠檬酸三钠、聚乙烯吡咯烷酮、葡萄糖和碳酸钠为原料, 利用水热法制备层次多孔的 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{C}$ 复合微球, 微球平均粒径为12 μm , 由直径为68 nm的开放孔结构和厚度为21 nm的碳壁组成(内含8.1 nm Fe_3O_4 纳米颗粒)。该微球具有优越的电化学性能, 用作锂离子电池负极材料, 重复100次循环后可逆容量为1231.3 mA h/g (电流密度为0.5 A/g), 重复500次循环后仍然高达1017.2 mA h/g (电流密度为

1 A/g)和601.9 mA h/g (电流密度为5 A/g)。

Chen等^[72]利用水热法制备了甘油酸铁/钴前驱体微球, 之后通过高温煅烧得到蛋黄-蛋壳(yolk-shell)结构的 CoFe_2O_4 微球。微球粒径为300~600 nm, 比饱和磁化强度为35.6 emu/g , 该微球可以激活过一硫酸盐生成硫酸根自由基($\text{SO}_4^{\cdot-}$), 用于废水中丁羟苯甲酸酯的降解。

6 总结及展望

磁性微球在生物医学和分离工程等多个领域都具有广泛的应用。本文按照制备方法对近几年来磁性微球领域的研究进展进行了分类介绍, 突出磁性微球的性质、表面修饰和应用, 有利于读者对磁性微球的研究现状进行全面的了解。

尽管当前磁性微球领域取得了较多研究进展, 然而磁性微球的大多数应用研究仍处于实验室阶段, 主要原因有以下三个方面。(1) 不同的磁性微球制备方法通常适用于特定粒径范围和磁性性能的微球制备, 通用性较差, 难以对磁性微球的性能进行准确要求。如悬浮聚合法制备的磁性微球粒径通常在50~1000 μm , 但比饱和磁化强度较低, 溶剂热法制备的磁性微球比饱和磁化强度较高, 但粒径通常在几百纳米。(2) 磁性微球特别是有机基质磁性微球的稳定性(如耐溶剂性、耐热性、机械稳定性等)不足, 使用过程中容易发生破损、溶胀/收缩以及磁性性能丢失等, 在一定程度上限制了实际应用。(3) 对磁分离领域而言, 微球应同时具有强磁响应性和高比表面积, 而强磁响应性和高比表面积往往是矛盾的, 目前通常通过增加微球粒径的方式获得强磁响应性微球, 而粒径的增加使其比表面积大幅降低。

综上, 磁性微球领域的后续发展仍面临多重困难。今后的研究方向应着重开发具有广泛适用性、微球性能可定制、易于规模化的磁性微球制备方法, 以实现磁性微球的批量制备, 同时提升磁性微球的稳定性、生物相容性等。相信随着纳米材料新技术的涌现以及与其他功能材料的复合, 磁性微球必将获得越来越广泛的应用。

参考文献

- 1 Tai Y, Wang L, Gao J, Amer WA, Ding W, Yu H. *J Colloid Interface Sci*, 2011, 360: 731–738

- 2 Zhou Q, Li Z, Shuang C, Li A, Zhang M, Wang M. *Chem Eng J*, 2012, 210: 350–356
- 3 Xue P, Gu Y, Su W, Shuai H, Wang J. *Appl Surf Sci*, 2016, 362: 427–433
- 4 Zhang H, Zhang Q, Zhang B, Fan X, Li X. *Acta Chima Sin*, 2012, 70: 140–146 (in Chinese) [张和鹏, 张秋禹, 张宝亮, 范新龙, 厉向杰. 化学学报, 2012, 70: 140–146]
- 5 Liu XY, Zheng SW, Hong RY, Wang YQ, Feng WG. *Colloids Surfs A*, 2014, 443: 425–431
- 6 Zhu W, Ma W, Li C, Pan J, Dai X. *Chem Eng J*, 2015, 276: 249–260
- 7 Liu H, Wen S, Wang J, Xu Z, Chen W, Chen Y, Zheng P. *Acta Chima Sin*, 2010, 18: 1930–1934 (in Chinese) [刘宏波, 温绍国, 王继虎, 徐郑旭, 陈慰祖, 陈渊, 郑鹏鹏. 化学学报, 2010, 18: 1930–1934]
- 8 Zhang L, Liang S, Liu R, Yuan T, Zhang S, Xu Z, Xu H. *Colloids Surfs B*, 2016, 144: 344–354
- 9 Yuan D, Zhang Q, Dou J. *Catal Commun*, 2010, 11: 606–610
- 10 Guo F, Zhang Q, Zhang B, Zhang H, Zhang L. *Polymer*, 2009, 50: 1887–1894
- 11 Yuan D, Zhang H. *Appl Catal A-Gen*, 2014, 475: 249–255
- 12 Yuan D, Chen L, Xiong X, Yuan L, Liao S, Wang Y. *Chem Eng J*, 2016, 285: 358–367
- 13 Chen H, Li L, Liu D, Huang H, Deng J, Yang W. *RSC Adv*, 2014, 4: 63611–63619
- 14 Chen W, Yu D, Zhang J, Xie Y. *Acta Chima Sin*, 2009, 11: 1247–1251 (in Chinese) [陈炜, 于德梅, 张晶, 解云川. 化学学报, 2009, 11: 1247–1251]
- 15 Trojánec Z, Kovarik A, Španová A, Marošiová K, Horák D, Rittich B. *J Food Process Preserv*, 2017, 42: e13384
- 16 Zhao XW, Guan YP, Xia CF, Xia TT, Qiu XL, Wang CH, Guo C. *J Appl Polym Sci*, 2016, 133
- 17 Hu X, Dong Q, Hao H. *Polym Mater Sci Eng*, 2017, 8: 32–37 (in Chinese) [胡晓霞, 董乾, 郝红. 高分子材料科学与工程, 2017, 8: 32–37]
- 18 Correia DM, Sencadas V, Ribeiro C, Martins PM, Martins P, Gama FM, Botelho G, Lanceros-Méndez S. *J Colloid Interface Sci*, 2016, 476: 79–86
- 19 Li W, Jan Zaloga W, Ding Y, Liu Y, Janko C, Pischetsrieder M, Alexiou C, Boccaccini AR. *Sci Rep*, 2016, 6: 23140
- 20 Jia YH, Yuan M, Yuan HD, Huang XL, Sui X, Cui XM, Tang FQ, Peng J, Chen JY, Lu SB, Xu WJ, Zhang Li, Guo QY. *Int J Nanomed*, 2012, 7: 1697–1708
- 21 Gao X, Kan B, Gou ML, Zhang J, Guo G, Huang N, Zhao X, Qian ZY. *J Biomed Nanotechnol*, 2011, 7: 285–291
- 22 Chang EP, Hatton TA. *Langmuir*, 2012, 28: 9748–9758
- 23 Wang G, Leng Y, Guo H, Song S, Jiang Z, Yuan X, Wang X, Sun K, Sun K, Dou H. *J Mater Chem B*, 2014, 2: 8310–8313
- 24 Bokharai M, Schneider T, Dutz S, Stone RC, Mefford OT, Häfeli UO. *Microfluid Nanofluid*, 2016, 20: 6
- 25 Kim DH, Li W, Chen J, Zhang Z, Green RM, Huang S, Larson AC. *Sci Rep*, 2016, 6: 29653
- 26 Li Z, Cao M, Zhang W, Liu L, Wang J, Ge W, Yuan Y, Yue T, Li R, Yu WW. *Food Chem*, 2014, 145: 749–755
- 27 Chen X, Zhang W, Luo X, Zhao F, Li Y, Li R, Li Z. *Chemosphere*, 2017, 185: 991–1000
- 28 Tolessa T, Zhou XX, Amde M, Liu JF. *Talanta*, 2017, 169: 91–97
- 29 Xu B, Zheng H, Zhou H, Wang Y, Luo K, Zhao C, Peng Y, Zheng X. *J Mol Liquids*, 2018, 256: 424–432
- 30 Xu B, Zheng C, Zheng H, Wang Y, Zhao C, Zhao C, Zhang S. *RSC Adv*, 2017, 7: 47029–47037
- 31 Li K, Li P, Cai J, Xiao S, Yang H, Li A. *Chemosphere*, 2016, 154: 310–318
- 32 Li K, Wang Y, Huang M, Yan H, Yang H, Xiao S, Li A. *J Colloid Interface Sci*, 2015, 455: 261–270
- 33 Yang F, Shen R, Long Y, Sun X, Tang F, Cai Q, Yao S. *J Environ Monit*, 2011, 13: 440–445
- 34 Dai Q, Wang Y, Xu W, Liu Y, Zhou Y. *Microchim Acta*, 2017, 184: 4433–4441
- 35 Xu K, Wang Y, Li Y, Lin Y, Zhang H, Zhou Y. *Anal Chim Acta*, 2016, 946: 64–72
- 36 Wen H, Guo J, Chang B, Yang W. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013, 84: 91–98
- 37 Chen F, Shi R, Xue Y, Chen L, Wan QH. *J Magn Magn Mater*, 2010, 322: 2439–2445
- 38 Li Y, Wu Y, Luo C, Yang F, Qin L, Fu T, Wei G, Kang X, Wu D. *J Mater Chem B*, 2013, 1: 4644–4654
- 39 Li Y, Wu Y, Luo C, Wang B, Wu D. *J Mater Chem C*, 2015, 3: 8262–8271
- 40 Zhuang F, Tan R, Shen W, Zhang X, Xu W, Song W. *J Alloys Compd*, 2015, 637: 531–537
- 41 Han P, Jiang Z, Wang X, Wang X, Zhang S, Shi J, Wu H. *J Mater Chem B*, 2015, 3: 7194–7202
- 42 Joshi A, Solanki S, Chaudhari R, Bahadur D, Aslam M, Srivastava R. *Acta Biomater*, 2011, 7: 3955–3963

- 43 Chaleawlerl-umpon S, Pimpha N. *Colloids Surfs A*, 2012, 414: 66–74
- 44 Hu J, Xie M, Wen CY, Zhang ZL, Xie HY, Liu AA, Chen YY, Zhou SM, Pang DW. *Biomaterials*, 2011, 32: 1177–1184
- 45 Tolmacheva VV, Apyari VV, Ibragimova BN, Kochuk EV, Dmitrienko SG, Zolotov YA. *J Anal Chem*, 2015, 70: 1313–1321
- 46 Wang Y, He J, Chen J, Ren L, Jiang B, Zhao J. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2012, 4: 2735–2742
- 47 Song R, Bai B, Puma GL, Wang H, Suo Y. *Reac Kinet Mech Cat*, 2015, 115: 547–562
- 48 Fang K, Song L, Gu Z, Yang F, Zhang Y, Gu N. *Colloids Surfs B*, 2015, 136: 712–720
- 49 Ma J, Wu Y, Zeng Y, Li Y, Wu D. *J Mater Chem A*, 2015, 3: 16762–16773
- 50 Du P, Zeng J, Mu B, Liu P. *Mol Pharm*, 2013, 10: 1705–1715
- 51 Han B, Choi N, Kim KH, Lim DW, Choo J. *J Phys Chem C*, 2011, 115: 6290–6296
- 52 Ünal H, Niazi JH. *J Mater Chem B*, 2013, 1: 1894–1902
- 53 Usta DD, Salimi K, Pinar A, Coban İ, Tekinay T, Tuncel A. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8: 11934–11944
- 54 Salimi K, Usta DD, Koçer İ, Çelik E, Tuncel A. *RSC Adv*, 2017, 7: 8718–8726
- 55 Sun X, Yang L, Xing H, Zhao J, Li X, Huang Y, Liu H. *Chem Eng J*, 2013, 234: 338–345
- 56 Yu T, Peng M, Yang J, Huang X, Long S, Zhang G, Wang X, Yang J. *RSC Adv*, 2017, 7: 52729–52737
- 57 Horák D, Svobodová Z, Autebert J, Coudert B, Plichta Z, Kráľovec K, Bilková Z, Viovy JL. *J Biomed Mater Res*, 2013, 101A: 23–32
- 58 de la Escosura-Muñiz A, Plichta Z, Horák D, Merkoçi A. *Biosens Bioelectron*, 2015, 67: 162–169
- 59 Yang C, Shao Q, He J, Jiang B. *Langmuir*, 2010, 26: 5179–5183
- 60 Amara D, Margel S. *J Mater Chem*, 2011, 21: 15764–15772
- 61 Wu JH, Li XS, Zhao Y, Gao Q, Guo L, Feng YQ. *Chem Commun*, 2010, 46: 9031–9033
- 62 Deng H, Li X, Peng Q, Wang X, Chen J, Li Y. *Angew Chem*, 2005, 117: 2842–2845
- 63 Guo J, Yang W, Wang C. *Adv Mater*, 2013, 25: 5196–5214
- 64 An Q, Yu M, Zhang Y, Ma W, Guo J, Wang C. *J Phys Chem C*, 2012, 116: 22432–22440
- 65 Cheng K, Sun Z, Zhou Y, Zhong H, Kong X, Xia P, Guo Z, Chen Q. *Biomater Sci*, 2013, 1: 965–974
- 66 Zeng T, Zhang X, Wang S, Ma Y, Niu H, Cai Y. *J Mater Chem A*, 2013, 1: 11641–11647
- 67 Xu JS, Zhu YJ. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2012, 4: 4752–4757
- 68 Wang B, Wu HB, Zhang L, Lou XWD. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52: 4165–4168
- 69 Cai B, Zhao M, Ma Y, Ye Z, Huang J. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7: 1327–1333
- 70 Wu Q, Li W, Tan J, Nan X, Liu S. *Appl Surf Sci*, 2015, 332: 354–361
- 71 Ding C, Zeng Y, Cao L, Zhao L, Zhang Y. *J Mater Chem A*, 2016, 4: 5898–5908
- 72 Chen C, Zuo WQ, Yang JCE, Cui HJ, Fu ML. *RSC Adv*, 2016, 6: 101361–101364

Preparation and applications of magnetic microspheres

Cheng Luo, Yan Li^{*}

School of Medicine, Yichun University, Yichun 336000, China

**Corresponding author (email: liyanyxy@163.com)*

Abstract: Magnetic microspheres are widely applied in many fields such as biomedicine and separation engineering, such as immobilizing enzyme, targeting drug carrier, nuclear magnetic resonance imaging, cell labeling and isolation, nucleic acid and protein purification, environmental management etc. With the constant update of new nanomaterials preparation technology, much progress has been made in both the preparation and applications of magnetic microspheres. The preparation methods for magnetic microspheres could be divided into four categories. (1) Embedding. Magnetic nanoparticles are embedded in the microsphere matrix while the microspheres are generated, which could be subdivided into heterogeneous polymerization, emulsification-solvent evaporation, membrane emulsification and microfluidic method, reversed phase suspension cross-linking, Stober method, polymer-induced colloidal aggregation, etc. (2) Template-mediated assembly. Magnetic nanoparticles are assembled inside or on the surface of the template microspheres, including swelling method, adsorption method and electrostatic self-assembly method. (3) Template-mediated in situ generation. Magnetic nanoparticles are in situ generated by coprecipitation, precipitation-oxidation and organic precursor thermolysis in the interior or on the surface of the template microspheres. (4) Solvo(hydro)thermal method. Magnetic microspheres are formed in Teflon-lined stainless steel container under high temperature and pressure. The research progress of magnetic microspheres in recent years are reviewed in this paper according to preparation methods. The preparation process, characters, surface modification and applications of magnetic microspheres are also introduced.

Keywords: magnetic microspheres, embedding method, template method, solvo(hydro)thermal method

doi: [10.1360/N032018-00166](https://engine.scichina.com/doi/10.1360/N032018-00166)