

مروری جامع بر کاربرد نانوذرات مغناطیسی به عنوان عوامل کنتراست در تصویر برداری تشدید مغناطیسی MRI

زینب امیری فر^{۱*}، عرفان محمدزاده^۲

۱- دانشجوی مقطع کارشناسی زیست شناسی سلولی و مولکولی، amirifarzeinab@gmail.com

۲- کارشناسی ارشد مهندسی و علم مواد، گرایش استخراج فلزات، erfan.mohamadzadeh22@sharif.edu

خلاصه

تصویر برداری تشدید مغناطیسی (MRI) یکی از پیشرفته ترین و پرکاربرد ترین روش های تصویربرداری پزشکی است که به دلیل قدرت تفکیک بافت نرم بالا، عدم استفاده از پرتو های یونیزان و قابلیت تصویر برداری چند بعدی، نقش کلیدی در تشخیص و پایش بیماری ها ایفا می کند. با این حال، کارایی این روش در بسیاری از کاربرد های بالینی وابسته به استفاده از عوامل کنتراست است. عوامل متداول، به ویژه ترکیبات مبتنی بر Gadolinium، اگرچه موجب افزایش کنتراست سیگنال در توالی های T1 می شوند، اما با محدودیت هایی نظیر سمیت وابسته به دوز، خطر بروز نفروپاتی سیستمیک و نگرانی های مربوط به تجمع در بافت ها همراه هستند. این چالش ها ضرورت توسعه نسل جدیدی از عوامل کنتراست ایمن تر و کارآمد تر را بر جسته می سازد. در این میان، نانوذرات مغناطیسی، به ویژه ذرات اکسید آهن سوپرپارامغناطیس، به عنوان گزینه ای نوین و امید بخش مطرح شده اند. این نانوذرات با تأثیرگذاری بر زمان های آسایش T1 و T2 و ایجاد ناهمگنی های موضعی در میدان مغناطیسی، موجب بهبود قابل توجه کنتراست تصویری می شوند. ویژگی هایی نظیر زیست سازگاری مناسب، قابلیت عامل دارسازی سطحی، امکان هدفمند سازی مولکولی و پتانسیل استفاده در سامانه های چند عملکردی (Theranostics) موجب شده است که این نانوساختارها در مطالعات پیش بالینی و برخی کاربرد های بالینی مورد توجه گسترده قرار گیرند. این مقاله مروری با هدف ارائه تصویری جامع از مبانی فیزیکی MRI، مکانیسم عملکرد عوامل کنتراست، انواع نانوذرات مغناطیسی، روش های سنتز، کاربرد های بالینی و پیش بالینی، ملاحظات ایمنی زیستی و چالش های ترجمه به بالین تدوین شده است. همچنین، نسل های جدید نانوذرات چند منظوره و سیستم های پاسخ گو به محرک های زیستی مورد بررسی قرار می گیرند. در مجموع، توسعه نانوذرات مغناطیسی می تواند افق های نوینی در بهبود دقت تشخیصی، تصویر برداری هدفمند و پزشکی شخصی سازی شده در MRI بگشاید.

کلمات کلیدی: تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI)، نانوذرات مغناطیسی، عوامل کنتراست، نانوذرات اکسید آهن سوپرپارامغناطیس (SPIONs)، ایمنی زیستی و سمیت

۱ - دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهر قدس، دانشکده علوم پایه

۲- دانشگاه صنعتی شریف، دانشکده مهندسی و علم مواد

۱. مقدمه

تصویربرداری تشدید مغناطیسی (Magnetic Resonance Imaging, MRI) یکی از پرکاربردترین و دقیق‌ترین روش‌های غیرتهاجمی در تصویربرداری پزشکی است که به دلیل تفکیک‌پذیری بالای بافت‌های نرم، عدم استفاده از پرتوهای یونیزان و توانایی بررسی ساختارهای پیچیده بدن در سه بعد، نقش مهمی در تشخیص بیماری‌ها، پایش روند درمان و مدیریت بالینی بیماران ایفا می‌کند. با این حال، حساسیت ذاتی MRI در برخی کاربردها برای تفکیک بهتر بافت‌های سالم از پاتولوژیک محدودیت دارد و به همین دلیل استفاده از عوامل کنتراست برای بهبود تفکیک‌پذیری سیگنال در توالی‌های T_1 و T_2 ضروری است. عوامل کنتراست مرسوم معمولاً بر پایه کمپلکس‌های نشان‌دار شده از عناصر پارامغناطیس مانند گادولینیوم هستند که باعث افزایش شدت سیگنال در تصاویر T_1 می‌شوند و از گذشته تا امروز در بسیاری از تشخیص‌های بالینی به کار رفته‌اند. با این وجود، نگرانی‌های مرتبط با سمیت وابسته به دوز، خطرات ناشی از تجمع طولانی مدت این ترکیبات در بافت‌ها، و محدودیت‌های کلیوی به ویژه در بیماران با اختلال عملکرد کلیه، به موضوعات مهمی بدل شده‌اند که توسعه عوامل کنتراست ایمن‌تر را در اولویت تحقیقات قرار داده‌اند [۱-۲].

پیشرفت‌های سریع در فناوری نانو، به ویژه توسعه نانوذرات مغناطیسی (Magnetic Nanoparticles)، فرصت‌های جدیدی را برای طراحی نسل بعدی عوامل کنتراست MRI فراهم کرده است. این نانوذرات، به دلیل خواص مغناطیسی قابل تنظیم، سطح بزرگ مخصوص به خود، و قابلیت‌های سطحی شدن، می‌توانند اثرات قوی بر زمان‌های آسایش پروتون‌ها (T_1 و T_2) داشته باشند و موجب بهبود چشمگیر کنتراست تصویری شوند. همچنین، طراحی‌های پیشرفته امکان ایجاد کنتراست دو حالتی (T_1/T_2) در یک پلتفرم نانویی را فراهم می‌کند که می‌تواند تشخیص‌های دقیق‌تر و اطلاعات غنی‌تر از بافت‌های هدف ارائه دهد [۳-۴]. مهم‌ترین مزیت نانوذرات مغناطیسی نسبت به عوامل سنتی، افزایش زیست‌سازگاری و کاهش خطرات مرتبط با عناصر سنگین و سمیت سیستمیک است؛ به طوری که نانوذرات اکسید آهن و مشتقات آن به عنوان گزینه‌های امیدوارکننده برای جایگزینی با گادولینیوم در بسیاری از کاربردها مطرح شده‌اند. علاوه بر این، امکان عامل‌دارسازی سطحی با لیگاند‌های هدفمند، پوشش‌های پلیمری زیست‌سازگار، یا ترکیب با مولکول‌های بیولوژیکی، این پتانسیل را فراهم می‌آورد که نانوذرات نه فقط به عنوان عوامل کنتراست، بلکه به عنوان ابزارهای تصویربرداری مولکولی و شخصی سازی شده عملکرد کنند [۵]. تحقیقات اخیر نشان داده‌اند که استفاده از نانوذرات مغناطیسی می‌تواند علاوه بر افزایش حساسیت تصویربرداری، امکان تصویربرداری چند منظوره (Multi-modal Imaging) و تلفیق MRI با روش‌های دیگر را نیز فراهم آورد که این موضوع به ویژه در زمینه‌های تحقیقاتی، تصویربرداری تومور، یا ردیابی سلولی اهمیت دارد. همچنین کارهای اخیر به بررسی مسائل ایمنی، مسیرهای دفع بیولوژیکی، و ملاحظات کلینیکی این سیستم‌ها پرداخته‌اند که نشان می‌دهد حرکت به سوی کاربردهای واقعی در بالین نه تنها از نظر علمی بلکه از لحاظ مقرراتی و ایمنی نیز در حال تکامل است [۴].

با توجه به این پیشرفت‌ها، بررسی جامع نقش نانوذرات مغناطیسی به عنوان عوامل کنتراست MRI از مبانی فیزیک MRI گرفته تا سنتز، کاربردهای بالینی و چالش‌های ایمنی زیستی برای درک پتانسیل و محدودیت‌های این فناوری نوظهور ضروری به نظر می‌رسد. این مقاله مروری تلاش می‌کند تصویری کامل از وضعیت فعلی دانش در این حوزه ارائه دهد و چشم‌اندازهای آینده را نیز مورد بحث قرار دهد.

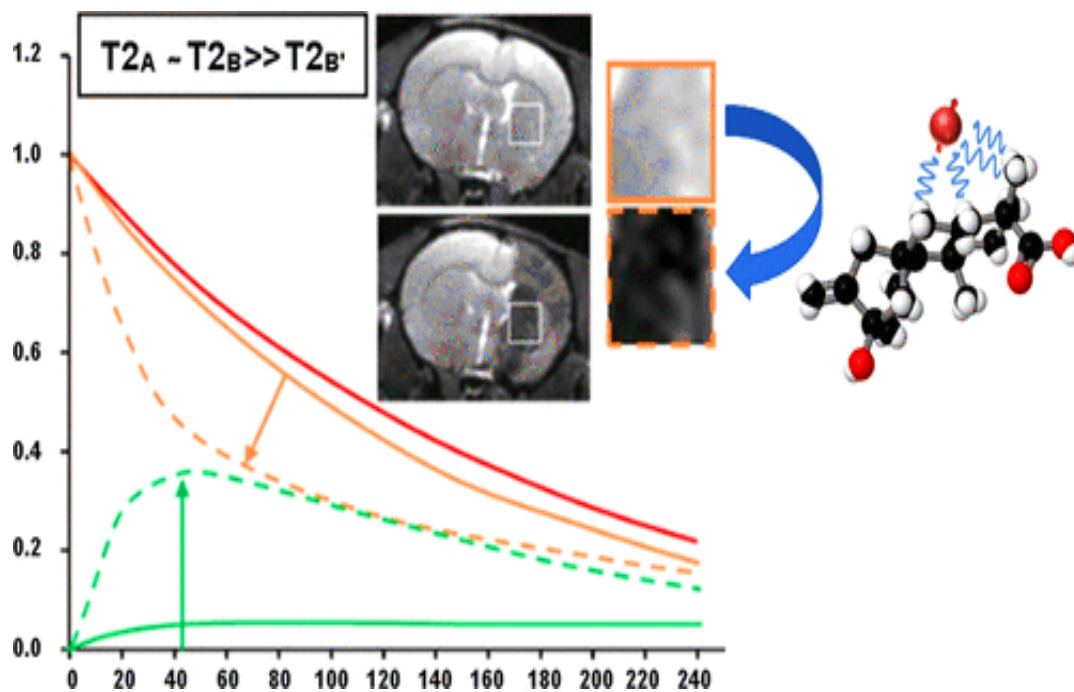
۲. مبانی فیزیکی MRI

برای درک عملکرد نانوذرات مغناطیسی به عنوان عوامل کنتراست، شناخت مبانی فیزیکی تصویر برداری تشدید مغناطیسی (MRI) ضروری است. در این بخش، اصول بنیادی MRI، زمان های آسایش (Relaxation Times) و مکانیسم ایجاد کنتراست توضیح داده می‌شود.

۲-۱- اصول تشدید مغناطیسی هسته‌ای:

MRI بر پایه پدیده تشدید مغناطیسی هسته‌ای (NMR) استوار است؛ هنگامی که بافت ها در میدان مغناطیسی قوی قرار می‌گیرند، هسته های پروتون (به ویژه هسته هیدروژن) که اسپین دارند، جهت می‌گیرند و پس از اعمال پالس های فرکانس رادیویی (RF) تحریک می‌شوند. این هسته ها پس از حذف پالس RF، به حالت تعادل باز می‌گردند و سیگنال هایی را منتشر می‌کنند که توسط آنتن دریافت شده و به تصویر تبدیل می‌شود [۶]. بر اساس بررسی های انجام شده توسط محققان، پس از اعمال پالس RF، دو فرآیند زمانی مستقل در سیستم رخ می‌دهد:

زمان آسایش طولی (T_1 یا Spin-Lattice Relaxation): این پارامتر، بر اساس شکل ۱، زمان لازم برای بازگشت مغناطش طولی (در جهت میدان مغناطیسی اصلی) به ۶۳٪ مقدار تعادلی را نشان می‌دهد. این فرآیند با تبادل انرژی بین هسته ها و محیط اطراف آن ها (شبکه مولکولی) مرتبط است [۷].



شکل ۱- شماتیک تغییرات مغناطش طولی با تغییرات زمان [۷].

زمان آسایش عرضی (T_2 یا Spin-Spin Relaxation): این پارامتر، زمان لازم برای فروپاشی هماهنگی فازی بین اسپین ها در صفحه عرضی را نشان می‌دهد، که باعث کاهش سیگنال می‌شود. چون تعاملات بین اسپین ها موجب از بین رفتن فاز جمعی آن ها می‌شود، T_2 عموماً کوتاه تر از T_1 است [۸].

تفاوت این دو فرآیند همزمان، پایه فیزیکی ایجاد کنتراست در MRI است؛ با تغییر وزن دهی پالس ها می‌توان تصویری با تأکید بر T_1 یا T_2 به دست آورد که تفاوت های بافتی را برجسته می‌کند [۷].

۲-۲- مکانیسم ایجاد کنتراست در MRI:

کنتراست در MRI به تفاوت های زمانی T_1 و T_2 بافت ها بستگی دارد. عواملی مانند چگالی پروتون، حرکت مولکولی و محیط شیمیایی می‌توانند این زمان ها را تغییر دهند. نانوذرات مغناطیسی، مانند سوپر پارامگناطیس ها یا ترکیبات پارامگناطیسی، با ایجاد میدان های مغناطیسی محلی، می‌توانند نرخ $relaxivity$ را تغییر دهند و به این ترتیب کنتراست مثبت (افزایش روشنایی در تصاویر T_1) یا کنتراست منفی (تیره شدن در تصاویر T_2) ایجاد کنند. عوامل کنتراستی که بر T_1 اثر می‌گذارند باعث تسریع بازگشت مغناطش طولی می‌شوند و در نتیجه سیگنال در تصاویر با وزن T_1 افزایش می‌یابد؛ در مقابل، نانوذرات سوپر پارامگناطیس بیشتر باعث افزایش نرخ فروپاشی فازی (کاهش T_2) می‌شوند که به نواحی تیره در تصاویر T_2 منجر می‌گردد [۹]. به طور خلاصه، MRI از تعامل بین اسپین هسته‌ای و میدان مغناطیسی بهره می‌برد و زمان های آسایش T_1 و T_2 به عنوان پارامتر های کلیدی در کنترل کنتراست تصویر عمل می‌کنند. درک این مبانی برای توضیح چگونگی تاثیر نانوذرات مغناطیسی بر کنتراست MRI اهمیت زیادی دارد [۱۰].

۳. عوامل کنتراست در MRI

در تصویر برداری تشدید مغناطیسی (MRI)، عوامل کنتراست (contrast agents) نقش تعیین کننده‌ای در بهبود وضوح و تمایز بافت ها دارند. این عوامل با تأثیر بر زمان های آسایش T_1 و T_2 ، تفاوت شدت سیگنال را بین بافت های مختلف افزایش می‌دهند و امکان تشخیص بهتر پاتولوژی ها را فراهم می‌سازند [۱].

۳-۱- عوامل کنتراست مثبت (T_1 Agents):

عوامل کنتراست مثبت باعث کوتاه تر شدن زمان آسایش طولی (T_1) می‌شوند و در نتیجه در تصاویر با وزن T_1 موجب افزایش روشنایی سیگنال در بافت های هدف می‌گردند. سنتی ترین عوامل T_1 ، ترکیبات گادولینیوم (Gd-based contrast agents) هستند. این ترکیبات، به دلیل داشتن تک الکترون های جفت نشده زیاد، قادر به افزایش نرخ $relaxivity$ هستند و برای تصویربرداری عروقی یا تشخیص ضایعات با افزایش جریان خون به کار می‌روند. با این حال، خطر تجمع گادولینیوم در مغز، پوست و سایر بافت ها و احتمال بروز نفروپاتی سیستمیک فیبروز (NSF) در بیماران با اختلال عملکرد کلیوی، سبب شده تا توسعه جایگزین های ایمن تر در دستور کار باشد [۱].

نانوذرات مغناطیسی نیز می‌توانند به عنوان عوامل T_1 عمل کنند. به عنوان نمونه، نانوذرات اکسید آهن که معمولاً به عنوان عوامل T_2 شناخته می‌شوند، در اندازه ها و پوشش سطحی خاص نشان داده‌اند که می‌توانند اثر T_1 نیز ایجاد کنند و به عنوان عوامل کنتراست دوگانه (dual-mode) عمل کنند [۱۱]. علاوه بر این، طراحی نانوذرات با افزودن یون های پارامگناطیس دیگر مانند منگنز (Mn) می‌تواند کارایی T_1 را بهبود دهد [۱۲].

۳-۲- عوامل کنتراست منفی (T_2 Agents):

عوامل کنتراست منفی موجب کوتاه تر شدن زمان آسایش عرضی (T_2) می‌شوند و در تصاویر با وزن T_2 باعث کاهش سیگنال (تیره شدن) در نواحی دارای این عوامل می‌گردند. رایج ترین گروه در این دسته نانوذرات اکسید آهن سوپر پارامگناطیس (Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles, SPIONs) هستند که به ویژه برای تصویربرداری از بافت هایی با ساختار متراکم یا برای نمایش مرز های تومور ها مفید هستند. SPIONs به دلیل خاصیت سوپر پارامگناطیس (عدم

باقی ماندن مغناطش پس از حذف میدان مغناطیسی خارجی)، می‌توانند میدان های مغناطیسی محلی شدیدی ایجاد کنند که موجب افزایش نرخ فروپاشی فازی پروتون ها شده و در نتیجه T_2 relaxivity را به طور قابل توجهی افزایش می‌دهند [۹].

۳-۳- عوامل کنتراست دوگانه (T_1 - T_2 Dual-Mode Agents):

در سال های اخیر، طراحی عوامل کنتراست که بتوانند همزمان T_1 و T_2 را تحت تأثیر قرار دهند مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است. این نوع عوامل موجب می‌شوند که در توالی های مختلف MRI، تصویر به صورت همزمان اطلاعات مکملی ارائه دهد. برای دستیابی به چنین عملکردی، استراتژی های طراحی شامل:

۱- مهندسی ساختار هسته-پوسته (core-shell) برای کنترل توزیع یون های پارامغناطیس و نانو ذرات مغناطیسی در یک پلتفرم واحد.

۲- تنظیم نسبت r_2/r_1 relaxivity در بازه مناسب برای ایجاد سیگنال مثبت در توالی های T_1 و سیگنال منفی در توالی های T_2 .

۳- و مهندسی رابط بین اجزاء برای افزایش اشتراک اثرات relaxivity.

از جمله این رویکرد ها می‌توان به نانوذرات $FePt@Fe_3O_4$ اشاره کرد که در آنها تغییر طراحی باعث بهبود همزمان T_1 و T_2 شده است و در مطالعات تومور در مدل های حیوانی T_1 - T_2 دوگانه عملکرد مناسبی نشان داده‌اند [۱۳].

بر اساس جدول ۱، به طور خلاصه، عوامل کنتراست MRI به سه دسته اساسی تقسیم می‌شوند:

جدول ۱- عوامل موثر بر کنتراست MRI [۹].

عامل	نقش
توالی های T_1	اغلب از ترکیبات پارامغناطیسی سنتی یا نانوذرات مغناطیسی با طراحی خاص استفاده می‌کنند.
توالی های T_2	عمدتاً با نانوذرات سوپرپارامغناطیس اکسید آهن انجام می‌شوند.
عوامل دوگانه (T_1/T_2)	می‌توانند همزمان ویژگی های این دو روش را فراهم کنند.

پیشرفت های جدید در طراحی نانوذرات مغناطیسی، نظیر بهینه سازی سایز، پوشش و ترکیب شیمیایی، به بهبود عملکرد کنتراست MRI، کاهش سمیت و افزایش هدفمند شدن کمک کرده و افق های تازه‌ای را در کاربرد بالینی این مواد پیش روی پژوهشگران قرار داده است.

۴. نانوذرات مغناطیسی: انواع و ویژگی ها برای کاربرد در MRI

نانو ذرات مغناطیسی به دلیل خواص ریلکسیویتی منحصر به فرد، پایداری شیمیایی و قابلیت مهندسی سطح پیشرفته، به یکی از اجزای اصلی در توسعه عوامل کنتراست نسل جدید برای تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI) تبدیل شده‌اند. این عوامل عمدتاً با کوتاه کردن زمان ریلکسیشن عرضی پروتون های آب (T_2 و T_2)، کنتراست منفی (تاریک کننده) ایجاد می‌کنند که برای تشخیص ضایعات، التهاب و ردیابی سلولی بسیار ارزشمند است. جدول ۲، اشاره ای بر استفاده این نانوذرات دارد:

جدول ۲- نانوذرات تایید شده توسط سازمان های نظارتی.

کاربرد	اندازه	نوع پوشش	نام نانو ذره
تایید شده برای تصویربرداری کبد و طحال	۱۵۰-۱۲۰ نانومتر	پوشش دکستران	فروموکسید
تایید شده برای تصویربرداری کبد	۶۰-۴۵ نانومتر	پوشش کربوکسی دکستران	فروکاربوتان
تایید شده برای تصویر برداری گوارشی		پوشش سیلوکسان	فروموکسیل
تایید شده برای درمان کم خونی فقر آهن در بیماران کلیوی و به Off-label صورت برای آنژیوگرافی عروقی	۳۰-۱۷ نانومتر	کربوکسی متیل دکستران	فروموکسیتول
برای درمان گلیوبلاستوما با هایپرترمی مغناطیسی		پوشش آمینوسیلان	نانوترم

۴-۱- نانوذرات اکسید آهن

نانو ذرات اکسید آهن، شامل فاز های مگنتیت (Fe_3O_4) و مگهمایت ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$)، پیشگامان حوزه عوامل کنتراست بر پایه آهن هستند. مکانیسم عمل آن ها مبتنی بر ایجاد ناهمگنی موضعی در میدان مغناطیسی است که منجر به از دست رفتن فاز سریع اسپین های پروتون مجاور و در نتیجه کاهش شدید سیگنال در تصاویر وزن دار T_2/T_2^* می شود. تحقیقات اخیر نه تنها بر بهینه سازی سنتز، بلکه بر افزایش هوشمندی و هدفمندی این نانوذرات متمرکز است. پیشرفت در سنتز و کنترل ویژگی های فیزیکوشیمیایی، کلید دستیابی به عملکرد تصویر برداری قابل تکثیر و کارآمد، کنترل دقیق پارامتر هایی مانند اندازه، یکنواختی، کریستالینیتی و پوشش سطحی است. مطالعات جدید نشان می دهند که روش های سنتز گرمایی (hydrothermal) یا تجزیه حرارتی (thermal decomposition) با بهینه سازی پارامتر هایی مانند دما، زمان و نسبت مواد اولیه، می توانند نانوذراتی با اندازه ی بسیار یکنواخت (پراکندگی کمتر از ۵٪) تولید کنند. این یکنواختی مستقیماً بر ضریب ریلکسیویتی ویژه (T_2) تأثیر می گذارد. پوشش دهی متعاقب با لیگاند های دوستدار آب مانند اسید های دی هیدروکسی بنزوئیک یا کوپلیمر های پلی اتیلن گلیکول (PEG) نه تنها پایداری کلئیدی در محیط های با قدرت یونی بالا (مانند خون) را تضمین می کند، بلکه زمان گردش خون را افزایش داده و پاسخ ایمنی ناخواسته را کاهش می دهد. یک مطالعه جامع در سال ۲۰۲۳ نشان داد که نانو ذرات Fe_3O_4 با اندازه ۱۲ نانومتر و پوشش PEGylated، در مقایسه با نمونه های تجاری موجود، افزایش ۴۰٪ در نسبت سیگنال به نویز (SNR) در تصاویر T_2 -weighted مدل های تومور موش ایجاد می کنند [۱۴]. کاربرد هدفمند در تصویر برداری از التهاب و سیستم رتیکولوآندوتلیال، یکی از مزایای ذاتی برخی IONP های پوشش دار (مثلاً با دکستران)، جذب ترجیحی توسط ماکروفاژ های سیستم رتیکولوآندوتلیال (RES) به ویژه در کبد، طحال و غدد لنفاوی است. این ویژگی آن ها را به عوامل کنتراست ایده آل برای ارزیابی عملکرد کبد (MRI کبدی) تبدیل کرده است. تحول جدیدتر، استفاده از این نانو ذرات برای تصویربرداری از التهاب فعال در بیماری هایی مانند آترواسکلروز، آرتریت روماتوئید و ام اس است. ماکروفاژ های فعال شده در کانون التهاب، این نانوذرات را به طور موثر فاگوسیتوز می کنند. یک مقاله مروری-تحلیلی در سال ۲۰۲۴ به بررسی طراحی نانوذرات اکسید آهن با پوشش های خاص (مانند پلی سوربات ها) پرداخته که قادر به عبور از سد خونی-مغزی آسیب دیده و برچسب زنی ماکروفاژ های میکروگلیال فعال در مدل های حیوانی ام اس هستند، که امکان ردیابی غیرتهاجمی پیشرفت بیماری را فراهم می کند [۱۵].

۴-۲- نانوذرات سوپر پارامغناطیس

اصطلاح SPION معمولاً به نانوذرات اکسید آهن با اندازه‌ی به اندازه‌ی کوچک (معمولاً زیر ۲۵-۲۰ نانومتر) اشاره دارد که در دمای اتاق رفتار سوپر پارامغناطیس از خود نشان می‌دهند. این بدان معناست که در غیاب میدان مغناطیسی خارجی، مغناطش خالص آن‌ها صفر است. این ویژگی از تجمع و تشکیل لخته‌های بزرگ به دلیل نیروهای مغناطیسی دافعه‌ای جلوگیری می‌کند، که برای کاربرد های زیست پزشکی حیاتی است، زیرا خطر آمبولی را کاهش می‌دهد و پایداری کلونیدی را افزایش می‌دهد. مهندسی ساختار برای تقویت کارایی ریلکسیویتی، اگرچه اندازه کوچک برای سوپر پارامغناطیس بودن مطلوب است، اما می‌تواند مقدار T_2 ذره منفرد را محدود کند. یک راهبرد نوآورانه که در سال‌های اخیر مورد توجه فراوان قرار گرفته، آرایش دادن SPION های منفرد در ساختار های کلوخه‌ای (clustered) یا زنجیره‌ای با طراحی کنترل شده است. در این ساختار ها، میدان های مغناطیسی القایی ذرات مجاور با هم جمع می‌شوند و یک "ابر-دپیل" مغناطیسی تشکیل می‌دهند که دامنه ناهمگنی میدان مغناطیسی ایجاد شده را به طور نمایی افزایش می‌دهد. یک مطالعه کلیدی در سال ۲۰۲۳ نشان داد که کلوخه های کروی متشکل از ۸-۱۰ SPION منفرد ۸ نانومتری، محصور شده در یک ماتریکس سیلیکای متخلخل، ضریب T_2 معادل $389 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ در ۱.۵ تسلا ارائه می‌دهند که تقریباً چهار برابر ذرات منفرد با اندازه کل مشابه است. این "نانوکلوخه ها" به عنوان عوامل کنتراست با حساسیت فوق العاده بالا شناخته می‌شوند [۱۶-۱۷]. پلتفرم اصلی برای ترانوستیک، ماهیت سوپر پارامغناطیس و سطح شیمیایی فعال، SPION ها را به یک پلتفرم نانوترانوستیک ایده‌آل تبدیل کرده است. ترانوستیک به ادغام قابلیت تشخیص (معمولاً MRI) و درمان در یک سامانه واحد اشاره دارد. در این پارادایم، SPION نقش هسته تشخیصی را ایفا می‌کند. مطالعات متعدد در سال ۲۰۲۳ بر روی اتصال کووالانسی یا جذب فیزیکی عوامل درمانی مختلف بر روی سطح SPION ها متمرکز شده‌اند. این عوامل می‌توانند دارو های شیمی درمانی (مانند دوکسوروبیسین)، siRNA برای خاموشی ژن، یا حتی عوامل حساس به گرما باشند. یک مقاله مروری سیستماتیک در همین سال، پیشرفت ها در طراحی "میکروروبوت" های مبتنی بر SPION را برجسته کرد که می‌توانند با هدایت یک میدان مغناطیسی خارجی به سمت بافت هدف هدایت شده و همزمان تصویربرداری و رهایش دارو را انجام دهند [۱۸].

۴-۳- نانوذرات هسته-پوسته

این دسته پیشرفته ترین معماری در طراحی نانوذرات مغناطیسی برای MRI را نشان می‌دهد. در این ساختار، یک هسته (core) با خواص مغناطیسی مطلوب (عمدتاً Fe_3O_4 یا SPION) با یک پوسته (shell) از جنس متفاوت پوشانده می‌شود. این پوسته اهداف چندگانه‌ای دارد. محافظت از هسته در برابر اکسیداسیون یا انحلال در محیط اسیدی، بهبود زیست سازگاری، کاهش سمیت، ارائه سکو هایی برای اتصال مولکول های هدف گیر، و افزودن قابلیت های کاملاً جدید (نوری، حرارتی). ساختار های هسته-پوسته $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Au}$ (طلا)، در این ترکیب، پوسته طلا چندین مزیت کلیدی ارائه می‌دهد: (۱) زیست سازگاری عالی و سمیت بسیار پایین، (۲) امکان کنژوگاسیون آسان و پایدار با مولکول های هدف گیر (مانند آنتی بادی ها، پپتید های RGD) از طریق پیوند قوی طلا-گوگرد (Au-S)، و (۳) خواص نوری منحصر به فرد مانند جذب قوی در ناحیه فروسرخ نزدیک (NIR). این آخرین ویژگی امکان فتوترمال تراپی را فراهم می‌کند. یک مطالعه پیشگامانه در سال ۲۰۲۴ نانو ساختار های $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Au}$ را گزارش کرد که با یک پپتید هدف گیرنده EGFR عامل دار شده بود. این نانو ساختار به طور موثر در مدل گلیوبلاستوما موش تجمع یافته، کنتراست MRI T_2 عالی ایجاد کردند و تحت تابش لیزر NIR، گرمای موضعی کافی برای از بین بردن سلول های توموری تولید نمودند. این رویکرد، تصویربرداری تشخیصی، هدف یابی و درمان فوتوترمال را در یک سامانه واحد ادغام می‌کند [۱۹].

ساختار های هسته-پوسته $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{mSiO}_2$ (سیلیکای متخلخل)، پوسته سیلیکای متخلخل (mesoporous Silica) یا mSiO_2 به دلیل سطح داخلی بسیار بالا، تخلخل یکنواخت و پایداری شیمیایی، یک حامل ایده‌آل برای بارگذاری مقادیر زیاد مولکول های مختلف است. نوآوری اخیر، استفاده از این تخلخل برای بارگذاری عوامل کنتراست گادولینیوم (Gd^{3+}) است. گادولینیوم یک عامل کنتراست مثبت (T_1 -شتاب ده) است که سیگنال را روشن می‌کند. در مطالعه‌ای در سال ۲۰۲۳، محققان کمپلکس های Gd(III)-DOTA را در حفره های یک پوسته mSiO_2 که بر روی هسته Fe_3O_4 رشد داده شده بود، بارگذاری کردند. این نانوذره ترکیبی یک عامل کنتراست دو-حالت (Dual-Mode) ایجاد کرد. هسته آهن مسئول کنتراست T_2 (تاریک کننده) برای بافت های اطراف و گادولینیوم بارگذاری شده مسئول کنتراست T_1 (روشن کننده) برای خود تومور بود. این ترکیب امکان دقیق تر شدن حاشیه‌ی تومور را فراهم آورد، زیرا مناطق مختلف بافت های سرطانی ممکن است به هر دو عامل پاسخ متفاوتی بدهند [۲۰]. هسته های آلیاژی و پوسته های پلیمری پاسخگو به محرک، برای غلبه بر محدودیت های ریلکسیویتی اکسید آهن خالص، هسته های آلیاژی از فلزات واسطه مانند منگنز (Mn)، کبالت (Co) یا روی (Zn) مورد بررسی قرار می‌گیرند. به عنوان مثال، جایگزینی بخشی از یون های آهن با منگنز در ساختار اسپینل (مثلاً $\text{Mn}_x\text{Fe}_{3-x}\text{O}_4$) می‌تواند گشتاور مغناطیسی اشباع را افزایش دهد و در نتیجه T_2 را بهبود بخشد. پوشش دهی این هسته های پیشرفته با پلیمر های هوشمند پاسخگو به محرک، لایه دیگری از عملکرد را اضافه می‌کند. یک مطالعه در سال ۲۰۲۳ از یک پلیمر کو-بلوک حساس به pH (مانند پلی‌اتیلن‌گلیکول-ب-پلی‌آسپاراتات) به عنوان پوسته استفاده کرد. در pH فیزیولوژیکی طبیعی (۷.۴)، این پلیمر یک ساختار فشرده تشکیل می‌دهد و داروی شیمی درمانی بارگذاری شده را به دقت در خود نگه می‌دارد. هنگامی که نانو ذره وارد محیط اسیدی تر یک تومور (pH ~6.5-6.8) می‌شود، پلیمر متورم شده و دارو را به صورت کنترل شده رها می‌کند. این سیستم، MRI تشخیصی، هدف یابی غیرفعال (EPR effect) و رهایش داروی فعال شونده توسط محیط تومور را یکپارچه می‌سازد [۲۱].

۵. روش های سنتز نانوذرات مغناطیسی

۵-۱- روش هم رسوبی (Co-precipitation):

این روش مبتنی بر اختلاط هم زمان محلول های آبی حاوی یون های فلزی (Fe^{2+} و Fe^{3+} با نسبت مولی ۱:۲) و یک عامل قلیایی قوی (معمولاً آمونیاک یا سدیم هیدروکسید) در شرایط کنترل شده دما و هم زنی است. تشکیل هسته های نانوذرات و رشد آن ها به سرعت و در محیط آبی اتفاق می‌افتد [۲۲].

۵-۲- روش تجزیه حرارتی (Thermal Decomposition):

این یک روش سنتز غیرآبی (ارگانیک) است که در آن پیش ماده های فلزی آلی در حلال های با نقطه جوش بالا و در حضور سورفکتانت ها تجزیه می‌شوند تا اکسید فلزی تشکیل شود. این روش برای تولید نانوذرات با کیفیت بسیار بالا (از نظر یکنواختی، تبلور و کنترل شکل) شناخته شده است [۲۳].

۵-۳- روش هیدروترمال / سولوترمال (Hydrothermal/Solvothermal):

در این روش، واکنش گر ها در یک حلال (آب یا آلی) در یک راکتور فولادی ضد زنگ بسته (اتوکلاو) با پوشش تفلون قرار می‌گیرند و تا دمایی بالاتر از نقطه جوش حلال در فشار خود گرم می‌شوند. فشار بالا و دمای بالا، حلالیت پیش ماده ها را افزایش داده و سینتیک واکنش را تسریع می‌کنند و رشد بلور های با کیفیت بالا را امکان پذیر می‌سازند [۲۴].

۵-۴- روش میکروامولسیون (Microemulsion):

میکروامولسیون‌ها سیستم‌های نانو ساختار شفاف، ایزوتروپ و ترمودینامیکی پایدار از آب، روغن و یک سورفکتانت (و اغلب یک کو-سورفکتانت مانند الکل) هستند. در سنتز نانوذرات، از میکروامولسیون آب در روغن (W/O) بیشتر استفاده می‌شود، که در آن قطرات ریز آب (حفره‌های آبی) توسط یک لایه سورفکتانت احاطه شده و در فاز روغنی پیوسته پراکنده شده‌اند. این حفره‌های آبی به عنوان نانوراکتور هایی عمل می‌کنند که اندازه نهایی ذره را محدود می‌کنند [۲۵].

۶. کاربرد های بالینی و پیش‌بالینی نانوذرات مغناطیسی در MRI

بر اساس گزارش Guo و همکاران [۲۶]، فرمولاسیون‌های متعددی از نانوذرات اکسید آهن تأییدیه سازمان‌های نظارتی معتبر را دریافت کرده‌اند. برای نمونه، فروموکسیل (Lumirem®) به عنوان عامل کنتراست گوارشی، فروکاربوتان (Resovist®) برای تصویربرداری کبد و طحال، و فروموکسیتول (Feraheme®) برای درمان کم‌خونی کمبود آهن در بیماران کلیوی تأیید شده‌اند. قابلیت فروموکسیتول در ایجاد کنتراست طولانی مدت عروقی، آن را به گزینه‌ای مناسب برای آنژیوگرافی تشدید مغناطیسی (MRA) تبدیل کرده است. علاوه بر این، نانوترم (NanoTherm®) به عنوان اولین پلتفرم هایپرترمی مغناطیسی برای درمان گلیوبلاستوما تأییدیه اروپا (EMA) را دریافت کرده است.

۶-۱- تصویربرداری کبد

مکانیسم اصلی تصویربرداری کبد با SPION‌ها بر پایه جذب ترجیحی آن‌ها توسط سلول‌های کوپفر (ماکروفاژهای ساکن کبد) استوار است [۲۶، ۲۷]. این فرآیند باعث تضعیف شدید سیگنال در بافت سالم کبد در تصاویر وزنی T2 می‌شود، در حالی که ضایعات بدخیم فاقد این سلول‌ها بوده و به صورت نواحی روشن (هایپر اینتنس) نمایان می‌گردند [۱، ۲۸]. مطالعات بالینی فاز II با نانوذرات اکسید آهن پوشش داده شده با m-PEGsilane، حساسیت ۱۰۰٪ را در سطح بیمار برای تشخیص کارسینوم هپاتوسلولار (HCC) نشان داده است [۲۶]. ترکیب این روش با آنالیز بافت (Texture Analysis) می‌تواند به مرحله بندی دقیق فیبروز کبدی با دقت ۸۹٪ کمک کند.

۶-۲- تصویر برداری غدد لنفاوی

در MRI تقویت شده با SPION، غدد لنفاوی سالم به دلیل فعالیت ماکروفاژی بالا، نانوذرات را جذب کرده و در تصاویر T2 تیره دیده می‌شوند، در حالی که غدد درگیر با متاستاز روشن باقی می‌مانند [۲۶]. این اصل به روشی غیرتهاجمی و بدون تشعشع برای مرحله بندی سرطان تبدیل شده است. کارآزمایی‌های بالینی متعدد، کارایی این روش را در تشخیص متاستاز غدد لنفاوی در سرطان‌های پروستات، پستان و معده تأیید کرده‌اند [۲۶، ۲۷]. استفاده از حسگرهای مغناطیسی دستی (magnetometer) برای تشخیص غده لنفاوی نگهبان، نرخ تشخیص بالای ۹۷٪ را با حذف کامل تشعشعات رادیواکتیو به همراه داشته است.

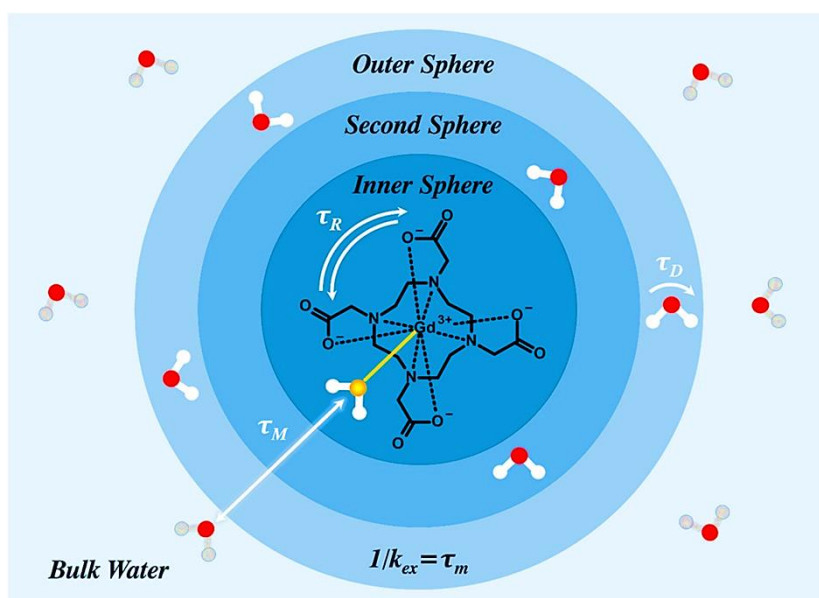
۶-۳- تصویر برداری عروقی

فروموکسیتول به دلیل نیمه عمر طولانی در خون، امکان تصویربرداری با وضوح بالا در هر دو فاز اولیه و پایدار (First-pass و Steady-state) را فراهم می‌کند [۲۶]. این ویژگی برای بیماران کلیوی که نمی‌توانند از گادولینیوم استفاده کنند، بسیار حیاتی است. در یک مطالعه پیش‌بالینی نوآورانه، Shen و همکاران [۲۹] نشان دادند که SPION‌های پوشش داده شده با PEG در میدان مغناطیسی بسیار پایین (۰.۵ میلی‌تسلا) قادر به ایجاد کنتراست مثبت در اندام‌هایی نظیر طحال و

پانکراس هستند. علاوه بر این، با استفاده از نقشه‌های فاز باز سازی شده از تصاویر SPGR، توانستند سیستم عروقی موش را با وضوح بالا تصویربرداری کنند. این رویکرد جدید، پتانسیل بالایی برای تصویر برداری عروقی با دستگاه‌های MRI قابل حمل و کم هزینه دارد.

۴-۶- ایمنی زیستی و سمیت

مهم‌ترین مزیت SPION ها نسبت به GBCAs، عدم سمیت کلیوی آن‌ها است [۲۶، ۲۷]. با این حال، بررسی ایمنی زیستی آن‌ها به دلیل تعاملات پیچیده با سیستم‌های بیولوژیک ضروری است [۳۰]. پس از تزریق، نانوذرات توسط سیستم فاگوسیتی تک هسته‌ای (MPS) در کبد و طحال جذب می‌شوند [۲۶، ۳۰، ۳۱]. Guo و همکاران [۲۶] مسیر متابولیک این نانوذرات را به تفصیل شرح داده‌اند، پس از ورود سلولی از طریق اندوسیتوز، نانوذرات به درون اندوزوم‌ها و سپس لیزوزوم‌ها هدایت می‌شوند. در محیط اسیدی لیزوزوم (pH حدود ۴.۵)، پوشش سطحی تخریب شده و هسته اکسید آهن حل می‌شود. یون‌های آهن آزاد شده (Fe^{2+}/Fe^{3+}) از طریق ناقل‌هایی مانند DMT1 وارد سیتوزول شده و به چرخه متابولیک آهن بدن می‌پیوندند. این بدان معناست که SPION ها نه تنها عوامل کنتراست هستند، بلکه منبعی از آهن زیست فعال نیز محسوب می‌شوند. بر اساس شکل ۲، مطالعه Shen و همکاران [۳۲] نشان می‌دهد که میزان جذب و توزیع نانوذرات به شدت تحت تأثیر پوشش سطحی آن‌هاست. پوشش PEG با طول زنجیر متفاوت (PEG2K با نیمه عمر ۳.۶ ساعت و PEG20K با نیمه عمر ۱۳.۷ ساعت) منجر به الگوهای توزیع بافتی متفاوتی می‌شود. نانوذرات پوشش داده شده با PEG2K کاهش ۸۲٪ سیگنال در کبد و افزایش ۱۸٪ در طحال ایجاد کردند، در حالی که این مقادیر برای PEG20K به ترتیب ۵۲٪ و ۱۲٪ بود. این یافته‌ها اهمیت مهندسی سطح را در کنترل سرنوشت *in vivo* نانوذرات نشان می‌دهد. با این حال، تجمع طولانی مدت در کبد و طحال، به ویژه در دوزهای مکرر، نیاز به ارزیابی‌های سیستماتیک سمیت مزمن دارد.



شکل ۲- شماتیک مولکول‌های آب که می‌توانند یا مستقیماً با مرکز پارامغناطیس (کره داخلی) هماهنگ شوند، یا به طور ضعیف با لیگاند کیلیت ساز برهمکنش داشته باشند (کره دوم)، یا آزادانه تر پخش شوند (کره بیرونی).

زمان همبستگی چرخشی (یا نرخ غلتش مولکولی) با τ_R ، زمان همبستگی تبادل آب با τ_M (k_{ex}) = نرخ تبادل آب) و زمان همبستگی انتشار با τ_D نشان داده می‌شود [۳۲].

۷. نتیجه‌گیری

نانوذرات مغناطیسی، به ویژه نانوذرات اکسید آهن سوپرپارامغناطیس (SPIONs)، به عنوان نسل جدیدی از عوامل کنتراست هوشمند، پتانسیل فوق العاده‌ای برای تحول در تصویربرداری پزشکی و محقق ساختن پزشکی دقیق دارند. کاربرد های بالینی تثبیت شده این نانوذرات در تصویربرداری از سیستم رتیکولاندوتلیال، از جمله تشخیص ضایعات کبدی، نقشه برداری از غدد لنفاوی و آنژیوگرافی، همراه با قابلیت های نوظهوری مانند امکان تصویربرداری در میدان های مغناطیسی بسیار پایین و تقویت تکنیک های حساس به حساسیت مغناطیسی (مانند SWI)، پایه های محکمی برای نفوذ بیشتر این فناوری در کلینیک فراهم کرده‌اند. با این حال، مسیر ترجمه کامل تحقیقات به کاربرد های بالینی گسترده با چالش های مهمی روبرو است. مسائل مربوط به مقیاس پذیری و تکرار پذیری روش های سنتز پیشرفته، نیاز به تضمین پایداری کلوئیدی و زیستی در محیط های پیچیده درون تن، و لزوم ارزیابی جامع ایمنی بلند مدت و سرنوشت نانوذرات در بدن، از موانع کلیدی پیش رو هستند که مستلزم توجه و سرمایه‌گذاری تحقیقاتی هدفمند می‌باشند. با عبور از مرز های تصویر برداری صرف، نسل های آینده نانوذرات مغناطیسی در حال تکامل به سمت عوامل چند عملکردی و هوشمند هستند. توسعه عوامل کنتراست دو حالتی (T_1/T_2) امکان کسب اطلاعات تصویری غنی‌تر و متقابل را فراهم می‌سازد. مهم‌تر از آن، یکپارچه سازی قابلیت های هدف‌گیری مولکولی، رهایش دارو و پاسخ به محرک های درون تنی، افق ترانوستیک (تشخیص-درمان همزمان) را به روی این فناوری گشوده است. این پیشرفته‌ها به ویژه در حوزه انکولوژی امید بخش هستند، چرا که راه را برای تشخیص زود هنگام، درمان هدفمند و پایش پاسخ به درمان با دقت بی سابقه‌ای هموار می‌کنند. تحقق این چشم انداز روشن در گرو همکاری عمیق بین رشته‌ای و پیشرفت موازی در چند جبهه است. از یک سو، توسعه روش های سنتز سبز، مقرون به صرفه و کاملاً مقیاس‌پذیر که قادر به تولید نانوذراتی با کیفیت یکنواخت و بالا باشند، یک ضرورت فنی است. از سوی دیگر، طراحی مطالعات پیش بالینی جامع و کارآزمایی های بالینی هوشمند برای اثبات ایمنی و کارایی برتر این عوامل نوین نسبت به استاندارد های فعلی، کلید پذیرش نهایی توسط جامعه پزشکی خواهد بود. در نهایت، با تلفیق این تلاش ها، به نظر می‌رسد شاهد افزایش پذیرش بالینی نانوذرات مغناطیسی هوشمند خواهیم بود. این فناوری نه تنها به عنوان یک ابزار تصویر برداری پیشرفته، بلکه به عنوان یک سکوی چند منظوره برای پزشکی شخصی شده، قادر است سهم تعیین کننده‌ای در بهبود دقت تشخیص، اثربخشی درمان و در نهایت کیفیت زندگی بیماران ایفا کند.

۱۲. مراجع

1. Lv, J., Roy, S., Xie, M., Yang, X., & Guo, B. (2023). Contrast agents of magnetic resonance imaging and future perspective. *Nanomaterials*, 13(13), 2003.
2. Zhang, D., Zhang, J., Bian, X., Zhang, P., Wu, W., & Zuo, X. (2024). Iron oxide nanoparticle-based T1 contrast agents for magnetic resonance imaging: a review. *Nanomaterials*, 15(1), 33.
3. Luo, G. F., & Zhang, X. Z. (2024). Magnetic nanoparticles for use in bioimaging. *Biomaterials Science*, 12(24), 6224-6236.
4. Lapusan, R., Balmus, A., Fechete, R., Neamtu, B. V., Ponti, J., Borlan, R., & Focsan, M. (2025). From fundamentals to applications: magnetic nanoparticles for MRI imaging and NIR-induced thermal activation in tissue-mimicking environments. *Journal of Materials Chemistry B*, 13(38), 12056-12072.
5. Lapusan, R., Borlan, R., & Focsan, M. (2024). Advancing MRI with magnetic nanoparticles: a comprehensive review of translational research and clinical trials. *Nanoscale Advances*, 6(9), 2234-2259.
6. Gaeta, M., Galletta, K., Cavallaro, M., Mormina, E., Cannizzaro, M. T., Lanzafame, L. R. M., ... & Granata, F. (2024). T1 relaxation: Chemo-physical fundamentals of magnetic resonance imaging and clinical applications. *Insights into imaging*, 15(1), 200.
7. Alzola-Aldamizetxebarria, S., Fernández-Méndez, L., Padro, D., Ruíz-Cabello, J., & Ramos-Cabrer, P. (2022). A comprehensive introduction to magnetic resonance imaging relaxometry and contrast agents. *ACS omega*, 7(42), 36905-36917.
8. Souza, F. F., D'Amato, G., Jonczak, E. E., Costa, P., Trent, J. C., Rosenberg, A. E., ... & Subhawong, T. K. (2023). MRI T2 mapping assessment of T2 relaxation time in desmoid tumors as a quantitative imaging biomarker of tumor response: preliminary results. *Frontiers in oncology*, 13, 1286807.
9. Geraldes, C. F. (2024). Rational design of magnetic nanoparticles as T1–T2 dual-mode MRI contrast agents. *Molecules*, 29(6), 1352.
10. Gaeta, M., Galletta, K., Cavallaro, M., Mormina, E., Cannizzaro, M. T., Lanzafame, L. R. M., ... & Granata, F. (2024). T1 relaxation: Chemo-physical fundamentals of magnetic resonance imaging and clinical applications. *Insights into imaging*, 15(1), 200.
11. Oberdick, S. D., Jordanova, K. V., Lundstrom, J. T., Parigi, G., Poorman, M. E., Zabow, G., & Keenan, K. E. (2023). Iron oxide nanoparticles as positive T1 contrast agents for low-field magnetic resonance imaging at 64 mT. *Scientific Reports*, 13(1), 11520.
12. Deka, K., Deshpande, G. A., Ghodke, N. P., Fischer, J., Bock, M., Khot, P., ... & Mathe, V. L. (2024). Thermal plasma synthesized Mn₃O₄ nanoparticles as T1 and T2 MRI contrast agents. *Ceramics International*, 50(17), 29518-29527.
13. Zhao, D., Peng, S., Xiao, H., Li, Q., Chai, Y., Sun, H., ... & Ma, L. (2023). High-Performance T1–T2 Dual-Modal MRI Contrast Agents through Interface Engineering. *ACS Applied Bio Materials*, 6(6), 2137-2144.

14. Nistor, M., Balan, V., Pui, A., Zara-Danceanu, C. M., Postu, P. A., Grigoras, M., ... & Dragoi, B. (2025). Precise-engineering of monodisperse magnetite nanoparticles with low-level of cobalt doping for enhanced MRI contrast performance. *Materials & Design*, 115386.
15. Lapusan, R., Borlan, R., & Focsan, M. (2024). Advancing MRI with magnetic nanoparticles: a comprehensive review of translational research and clinical trials. *Nanoscale Advances*, 6(9), 2234-2259.
16. Zhao, Z., Zhou, Z., Bao, J., Wang, Z., Hu, J., Chi, X., ... & Gao, J. (2013). Octapod iron oxide nanoparticles as high-performance T₂ contrast agents for magnetic resonance imaging. *Nature communications*, 4(1), 2266.
17. Gao, J., Chen, X., & Zhao, Z. (2018). U.S. Patent No. 9,974,868. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
18. Gupta, G. H., Parmar, K., Ghosh, S., Gupta, S., Aherwar, V., Kadam, S., ... & Kapusetti, G. (2025). Transformative progress of SPIONs in cancer theranostics: A comprehensive review on recent advances in SPIONs technology. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 115372.
19. Hu, Y., Wang, R., Wang, S., Ding, L., Li, J., Luo, Y., ... & Shi, X. (2016). Multifunctional Fe₃O₄@ Au core/shell nanostars: a unique platform for multimode imaging and photothermal therapy of tumors. *Scientific reports*, 6(1), 28325.
20. Li, Z., Guo, J., Zhang, M., Li, G., & Hao, L. (2022). Gadolinium-coated mesoporous silica nanoparticle for magnetic resonance imaging. *Frontiers in chemistry*, 10, 837032.
21. Silva, A. B. et al. (2023). pH-Responsive Polymer-Coated (Mn,Zn)Fe₂O₄ Nanoparticles for Combined Magnetic Resonance Imaging and Controlled Drug Delivery. *Journal of Controlled Release*, 357, 423-435.
22. Haeussler, A., Abanades, S., Julbe, A., Jouannaux, J., Drobek, M., Ayrat, A., & Cartoixa, B. (2020). Remarkable performance of microstructured ceria foams for thermochemical splitting of H₂O and CO₂ in a novel high-temperature solar reactor. *Chemical Engineering Research and Design*, 156, 311-323.
23. Lopez-Ortega, E., Choi, J. Y., Hong, I., Roth, R. H., Cudmore, R. H., & Hugarir, R. L. (2024). Stimulus-dependent synaptic plasticity underlies neuronal circuitry refinement in the mouse primary visual cortex. *Cell reports*, 43(4).
24. Guo, L., Xu, X., Zhang, X., Chen, Z., He, R., & Ma, H. (2023). Application of simultaneous ultrasonic curing on pork (*Longissimus dorsi*): Mass transport of NaCl, physical characteristics, and microstructure. *Ultrasonics Sonochemistry*, 92, 106267.
25. Mandal, T., Rahaman, S. M., Khatun, N., Patra, A., Karmakar, K., Mudi, P. K., & Saha, B. (2025). Precision-engineered nanomaterials: unlocking the potential of water-in-oil microemulsions for the controlled synthesis, morphology design, and future innovations. *Tenside Surfactants Detergents*, 62(3), 211-236.
26. Guo, Z., Liu, D., Zhang, H., Yu, W., Li, Y., & Gu, N. (2025). Superparamagnetic iron oxide nanoparticles in clinical applications: current status and future perspectives. *EBioMedicine*, 122.

27. Luo, G. F., & Zhang, X. Z. (2024). Magnetic nanoparticles for use in bioimaging. *Biomaterials Science*, 12(24), 6224-6236.
28. Geraldes, C. F. (2024). Rational design of magnetic nanoparticles as T1–T2 dual-mode MRI contrast agents. *Molecules*, 29(6), 1352.
29. Shen, S., Koonjoo, N., Boele, T., Lu, J., Waddington, D. E., Zhang, M., & Rosen, M. S. (2024). Enhancing organ and vascular contrast in preclinical ultra-low field MRI using superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Communications Biology*, 7(1), 1197.
30. Almatroudi, A. (2025). Advances in Mesoporous Silica and Hybrid Nanoparticles for Drug Delivery: Synthesis, Functionalization, and Biomedical Applications. *Pharmaceutics*, 17(12), 1602.
31. Aram, E., Moeni, M., Abedizadeh, R., Sabour, D., Sadeghi-Abandansari, H., Gardy, J., & Hassanpour, A. (2022). Smart and multi-functional magnetic nanoparticles for cancer treatment applications: clinical challenges and future prospects. *Nanomaterials*, 12(20), 3567.
32. Duncan, A. M., Ellis, C. M., Smith, J. P., Leutloff, L., Langton, M. J., & Davis, J. J. (2025). Organic functionality in responsive paramagnetic nanostructures. *Frontiers in Chemistry*, 13, 1605538.