

磁感应热疗恶性肿瘤技术研究进展

张丽敏¹, 余小刚¹, 贾凯云¹, 吴承伟¹, 张伟¹, 陈震¹, Ravi Silva²

1. 大连理工大学工程力学系, 大连 116024
2. 英国萨里大学先进技术研究院, 吉尔福德 GU2 7XH

摘要 磁感应热疗恶性肿瘤是一种基于交变磁场辐照磁介质并通过磁感应产热杀死肿瘤病变组织的新兴技术。20世纪60年代, 磁感应热疗技术兴起, 围绕提高热疗效果、开发兼具多重疗效的磁性介质和优化温度场分布, 开展了大量研究工作, 取得了显著效果。本文总结了铁磁热籽、磁流体、磁性脂质体、磁性微晶玻璃、磁性骨水泥等的实验研究与临床应用近期进展, 指出进一步提高疗效、优化治疗区热场分布中存在的问题。

关键词 磁感应热疗; 铁磁热籽; 磁流体; 磁性脂质体; 磁性微晶玻璃; 磁性骨水泥

2015年美国肿瘤协会最新一次统计数据显示, 仅2012年全球有约820万癌症死亡病例和1410万癌症新发病例^[1]。中国抗癌协会报告显示癌症已成为中国公民死亡的第一大原因^[2]。虽然传统的癌症治疗方法(外科手术、放疗和化疗)具有一定的疗效, 但外科手术主要适用于早期癌症患者, 通常会给患者带来疼痛, 且术后易扩散, 而放疗和化疗又具有明显的毒副作用; 因此发展绿色、安全、高效的癌症新疗法是大势所趋。

磁感应热疗的概念最早是Gilchrist等^[3]于1957年提出的, 是一种物理疗法, 具有安全高效、生物相容性好、靶向性高和毒副作用小等特点。磁介质在交变磁场作用下, 会由于涡流损耗或者磁滞损耗而产热。磁感应热疗就是利用这一特点, 将磁介质植入或导入到肿瘤组织内, 然后置于外加交变磁场中使其产热升温, 利用肿瘤细胞和正常细胞的温敏性差异(42~45℃可使肿瘤细胞坏死、凝固或碳化, 而正常细胞则不会受到损伤), 达到抑制或杀死肿瘤细胞的目的(图1)。磁感应热疗还能够进一步激发正常组织的主动免疫功能, 因此近年来受到人们的广泛关注, 成为生物医疗、物理、材料等交叉学科研究的热点。

磁介质材料的研发, 是磁感应热疗技术发展的关键之一。人们最先研发的是铁磁热籽(毫米级金属棒或金属支架), 但铁磁热籽在植入时造成的手术损伤较大。为减少植

入损伤, 人们研发了可注射磁流体。为进一步提高热疗联合其他疗法如化疗的治疗效果, 人们采用脂质体囊泡包裹磁性纳米颗粒和抗癌药物, 制备出了磁性脂质体。为使磁介质材料能够重复使用, 将嵌入了磁性颗粒的溶胶-凝胶玻璃制成可长期滞留体内的磁性微晶玻璃(也称磁性玻璃陶瓷); 类似的, 人们将磁介质材料引入到修复和重建骨缺损的骨水泥中, 将骨内部填充材料作为加热源, 从而将热疗引入到骨癌治疗上, 为防治骨癌复发提供了新思路。

本文主要综述近年铁磁热籽、磁流体、磁性脂质体、磁性微晶玻璃和磁性骨水泥等磁介质材料的磁感应热疗实验研究和临床应用方面的研究进展, 并总结存在的问题和挑战。

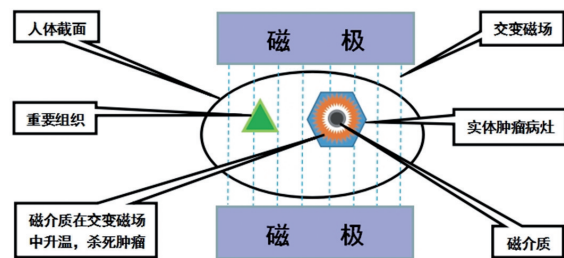


图1 磁感应热疗的工作原理
Fig. 1 Schematic diagram of magnetic induction hyperthermia

收稿日期: 2016-06-27; 修回日期: 2017-02-17

基金项目: 辽宁省自然科学基金项目(2015020198); 国家自然科学基金项目(11572080)

作者简介: 张丽敏, 硕士研究生, 研究方向为磁感应热疗中温度场的数值模拟, 电子信箱: zhanglimin@mail.dlut.edu.cn; 张伟(通信作者), 副教授, 研究方向为磁感应热疗恶性肿瘤, 电子信箱: wei.zhang@dlut.edu.cn

引用格式: 张丽敏, 余小刚, 贾凯云, 等. 磁感应热疗恶性肿瘤技术研究进展[J]. 科技导报, 2017, 35(10): 44-51; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2017.10.006

1 实验研究进展

1.1 铁磁热籽

铁磁热籽一般为软磁合金材料,在具有铁磁性的金属基体中掺杂非磁性元素(如铜、硅等)制成。铁磁热籽一般经皮穿刺术植入肿瘤组织后,外加交变磁场进行加热,图2^[4]展示了典型的金属棒状热籽的外观形态及植入影像^[4]。常用的铁磁热籽金属棒长5~10 mm,直径约1 mm。

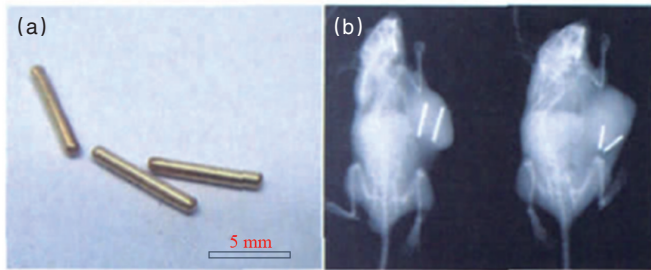


图2 表面镀金的合金热籽(a)和肿瘤内植入铁磁热籽的荷瘤小鼠(b)

Fig. 2 Gold-plated thermoseeds (a) and tumor-bearing mouse with the ferromagnetic thermoseeds implanted for magnetic induction hyperthermia treatment (b)

铁磁热籽是应用较早的磁感应热疗介质,诸多学者先后研究了热籽磁感应热疗对不同肿瘤细胞的治疗效果。Ouyang等^[6]将热籽植入鼠乳腺原位移植瘤内,外加磁场后发现,凡植入热籽的实验组大鼠,14 d后肿瘤细胞都有坏死和凋亡。在对照组肿瘤体积生长约为原体积600%时,实验组肿瘤体积反而较未治疗之前减小约20%。Xia等^[9]研究了铁磁热籽对黑色素瘤的治疗效果,体外实验表明,热籽具有良好的热效应,能够有效杀死黑色素瘤细胞,在 $(56.5\pm 0.5)^{\circ}\text{C}$ 下持续加热25 min,无黑色素瘤细胞存活;活体实验显示,热籽磁感应热疗能产生坏死区域,抑制了60%实验大鼠的黑色素瘤细胞生长。Wang等^[7]研究了热籽热疗对癌肉瘤的抗肿瘤效应及热疗温度对增强远位抗肿瘤效应的影响。实验结果显示,42~46 $^{\circ}\text{C}$ 和50~55 $^{\circ}\text{C}$ 的热疗都能显著抑制肿瘤的生长。在50~55 $^{\circ}\text{C}$ 时,不仅能抑制肿瘤细胞的生长,而且还能有效提高机体的远位抗肿瘤效应和刺激机体自身的免疫效应。

为对腔道结构部位的肿瘤(如食管癌)进行热疗,人们设计了具有支架结构的热籽,通常称为磁性支架,图3^[4]展示了典型的金属支架的外观形态及植入影像^[4],常用支架长15~40 mm,直径约5 mm。Liu等^[8]利用金属支架对人的食管鳞状细胞癌进行了磁感应热疗。热疗温度分别设定为43、48和53 $^{\circ}\text{C}$,热疗30 min。结果显示,43 $^{\circ}\text{C}$ 组细胞死亡率可以忽略不计;48 $^{\circ}\text{C}$ 组和53 $^{\circ}\text{C}$ 组,热疗5 min后,细胞死亡率分别为20%和60%,热疗30 min后,细胞死亡率均在80%左右。Liu等^[9]利用兔子食管癌肿瘤模型对磁性支架热疗食管癌进行了研究,治疗前,对照组和热疗组的肿瘤体积分别为 $(286.3\pm 174.5)\text{ mm}^3$ 和 $(195.0\pm 162.7)\text{ mm}^3$,热疗温度为46 $^{\circ}\text{C}$,热疗10 min。1周后

观察,热疗组的肿瘤体积变为 $(415.0\pm 228.1)\text{ mm}^3$,而对照组的肿瘤体积则变为 $(917.3\pm 404.0)\text{ mm}^3$ 。显然,磁性支架热疗对肿瘤生长有显著的抑制效果。

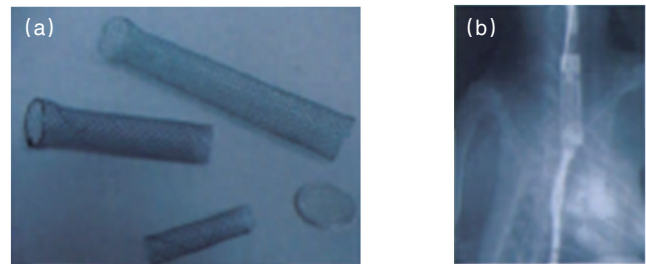


图3 磁感应热疗用支架(a)和食管中植入合金支架的大鼠(b)

Fig. 3 Esophagus stents for induction hyperthermia treatment (a) and barium meal imaging of the alloy stents implanted in the esophagus of rat (b)

热籽植入肿瘤区域后难以进行适时调整。若植入肿瘤区域的热籽分布不合理,易导致局部温度过高或者过低,无法达到理想疗效。为制定植入计划,人们通常考虑组织密度和导热率、血液比热容、血液灌注率等生物物性参数的影响,采用经典的生物热传导Pennes模型^[10]进行术前温度场数值模拟。蔡东阳等^[11]研究了热籽轴向与外加磁场平行、垂直及任意角度的产热效率,结果表明,产热效率与磁场方向和热籽轴向夹角存在依赖性。产热率0 $^{\circ}$ 最大,90 $^{\circ}$ 接近于零,当夹角从0 $^{\circ}$ 增加到20 $^{\circ}$ 时,产热效率缓慢下降约10%;当夹角大于20 $^{\circ}$ 时,产热效率随夹角增加迅速下降。卓子寒等^[12]研究了2种不同排列热籽阵列(4 \times 4 \times 3、3 \times 3 \times 6)的三维温度分布情况,发现不同热籽排布产生的温度场在轴状面、矢状面和冠状面上的形状都不相同,对热籽的适形植入具有指导意义。

在热疗过程中,随着温度的升高组织密度和导热率、血液比热容等变化幅度不明显,但癌变组织的血液灌注率在高热状态下不升反降,变化较大,将影响癌变组织中温度场。孟萃等^[13]将计算模型的血液灌注率从0.1升高到10 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{s}^{-1}$,发现当血液灌注率小于0.5 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{s}^{-1}$ 时受温度影响不大,当血液灌注率大于0.5 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{s}^{-1}$ 时,与温度变化联系密切,当灌注率相差一个量级时,温度可差6~8 $^{\circ}\text{C}$ 。卓子寒等^[12]讨论了血液灌注率对温度场分布的影响,数值分析结果表明,当血液灌注率大于1 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{s}^{-1}$ 时,热疗的有效治疗区域随着血液灌注率增大而减小。Pennes模型是数值模拟中常使用的理论模型,但该模型将血液与组织之间的热量交换不确定性因素都简化到血液灌注项中,忽略了不同尺寸血管的传热差异性。Chen和Holmes模型^[14]在Pennes模型的基础上考虑了大尺寸血管和多数量小尺寸分支血管的传热项。由于血管空间几何分布信息的采集较为困难,加大了Chen和Holmes模型的使用难度。

铁磁热籽是最早研发的磁感应热疗磁介质,尽管其对肿

瘤的疗效方面已取得许多有意义的研究成果,且已逐步用于临床,但是,铁磁热籽对一些形状不规则的肿瘤较难适形植入,治疗过程中容易出现过热点和过冷点,不利于全面有效的杀死肿瘤细胞。因此,在铁磁热籽的适形植入方面还有待进一步深化。

1.2 磁流体

为减少手术植入热籽带来的组织损伤,人们仿照注射式给药方式,研发出磁流体。磁流体是指含有磁性纳米颗粒的胶体溶液或悬浊液,由磁性纳米粒子、载液和表面活性剂组成,具有铁磁热籽不具备的流动性,既可用于单独磁感应热疗,也可以联合其他疗法(如化疗、基因治疗、栓塞治疗)进行多模式治疗,协同杀伤肿瘤细胞。

Hilger等^[15]将 Fe_3O_4 纳米磁流体注入小鼠人乳腺癌细胞移植瘤内,交变磁场加热4 min后发现,肿瘤区中心温度最高可达 $70^{\circ}C$,平均肿瘤体积由 $(354 \pm 120) mm^3$ 减小至 $(316 \pm 40) mm^3$ 。Johannsen等^[16]将磁流体注入大鼠前列腺癌移植瘤内,经交变磁场加热后发现,肿瘤内最高温度达到 $58.7^{\circ}C$,肿瘤边缘为正常细胞可耐受的 $42.7^{\circ}C$,磁热疗后的大鼠肿瘤体积为对照组的 $48.3\% \sim 55.9\%$ 。为进一步增强磁流体治疗效果,可用磁流体中纳米颗粒担载抗癌药物或结合抗癌基因,实现磁流体热疗、化疗或基因治疗的协同作用。徐云钊等^[17]利用顺铂可抑制癌细胞DNA复制的特点,将顺铂与 Fe_3O_4 纳米颗粒包入明胶,制备出磁性纳米颗粒-顺铂磁流体,以卵巢癌skov-3细胞作为研究对象进行了对照实验,结果表明磁热组、裸药组、磁热-化疗联合组中,细胞凋亡率分别为 28.50% 、 42.90% 、 59.66% ,磁热-化疗联合组治疗效果优于磁热组。Kossatz等^[18]制备出添加阿霉素的磁流体,用于联合化疗治疗小鼠皮下移植乳腺癌肿瘤,使肿瘤体积减小为原来的 40% ,而单独热疗的小鼠肿瘤体积为原体积的 60% 。赵成桂等^[19]制备了载有肝癌治疗基因的p[5HRE]AFPp-p53/PEI- Fe_3O_4 磁性纳米颗粒磁流体,以研究磁热疗联合基因治疗效果。单独磁流体热疗、单独基因治疗和联合治疗后的肝癌细胞抑制率分别为 35.22% 、 42.92% 、 76.11% ,显而易见,联合治疗组效果最为显著。

磁流体中的磁性纳米颗粒可穿透血脑屏障在特定部位的血管处聚集形成栓塞,影响机体对肿瘤组织处的血液供应,进而使肿瘤组织因缺氧和缺乏营养物质而消退。王晓明等^[20]在 Fe_3O_4 磁流体中加入壳聚糖,通过静脉注射注入大鼠体内。在大鼠脑部外加交变磁场,取经交变磁场作用后的大鼠脑部组织并利用普鲁士蓝染色法观察脑部微血管的栓塞情况,发现该纳米颗粒在血管内出现了凝聚现象,导致了微血管的栓塞,在热疗抑制肿瘤细胞增殖的基础上通过栓塞微血管起到了进一步抑制作用。孙宏亮等^[21]设置碘油栓塞组与碘油栓塞-磁热疗联合组治疗兔肝癌模型,栓塞2 d后开始同时外加交变磁场,发现治疗14 d后碘油栓塞组肿瘤体积增加倍数大于碘油栓塞-磁热疗联合组,磁热疗联合栓塞治疗的方法对肿瘤的生长抑制作用强于单纯的栓塞疗法。

磁流体热疗能够有效减小铁磁热籽植入带来的组织损伤,且较铁磁热籽而言更有利于适形加热。此外,将磁流体热疗与其它疗法联合,可进行多模式治疗,实现一种介质、多种功效、协同增敏,显著提高疗效,但磁性纳米颗粒生理毒性以及在体内的代谢过程、代谢机理等仍需进一步探究。

1.3 磁性脂质体

脂质体是由脂质膜包围水相空间而自发形成的一种囊泡。最早由Bangham发现,随后,脂质体逐渐被用于介入治疗的药物输送,许多特异性脂质体(如热敏性、pH值敏感性、阳离子脂质体等)被研发出来以增强药物传输能力^[22]。磁感应热疗的出现,使脂质体的应用得到了进一步的提升,也使得热疗联合化疗具备了可能性。磁性脂质体也应运而生,该脂质体一般由铁磁性颗粒、脂质体和抗癌药物复合而成,主要应用于磁热疗联合化疗协同杀死肿瘤细胞。

陈万瑛等^[23]制备磁性隐形阿霉素脂质体进行卵巢癌细胞磁感应热疗实验。发现热疗联合化疗后,效果变得更为显著,细胞凋亡率达到 78.1% ,高于化疗组 56.7% 。为更好地联合化疗,进一步增强磁性脂质体的药物输送能力,很多团队^[24-26]进一步研究了磁性脂质体的热敏特性。正常体温下,亲水性药物很难透过脂质体膜扩散出来,温度升高使膜结构发生变化,亲水性药物易于透过脂质体膜扩散出来。利用这一特点,Kulshrestha等^[27]研发了具有热敏性的磁性脂质体,并将紫杉醇(主要适用于卵巢癌和乳腺癌)封装于该磁性脂质体中,分别在 $37^{\circ}C$ (人体温度)和 $43^{\circ}C$ (该磁性脂质体的热疗温度)下进行释药实验,30 min后发现, $37^{\circ}C$ 下该磁性脂质体只能释放 1.2% 的紫杉醇,而 $43^{\circ}C$ 下能够释放 55.58% 的紫杉醇,热敏性好。此外,他们还利用Hela细胞(子宫颈癌传代细胞)进行了体外热疗实验,置于交变磁场中加热30 min后发现,未封装紫杉醇组杀死 37% 的癌细胞,而封装紫杉醇组则杀死了 89% 的癌细胞,热疗联合化疗效果更显著。相似的,Upadhyay等^[28]也分别在 $37^{\circ}C$ 和 $45^{\circ}C$ (所用磁性脂质体的热疗温度)下进行了磁性脂质体的热敏性释药研究,4 h后,所用磁性脂质体在 $37^{\circ}C$ 和 $45^{\circ}C$ 下分别释放了约 70% 和 95% 的药物。

刺激响应性脂质体的药物输送能力和特性为磁流体联合化疗提供了新方向,但目前磁性脂质体的尚处在基础阶段,如何进一步提高磁性脂质体的药物负载量、靶向性、药物释放速率的可控性以及阐释热-化疗联合作用的生物学机制等方面都有巨大的探索空间。

1.4 磁性微晶玻璃

为研发可长期滞留体内可重复使用的磁介质,人们通常采用析晶法,即将基础玻璃经过核化、晶化等热处理过程析出铁磁矿晶相,制备出磁性微晶玻璃,将铁磁性与生物活性很好的结合起来^[29]。目前,用于磁感应热疗的磁性微晶玻璃多为铁钙硅系,由于在其中添加少量的磷能显著提高其生物活性,所以在磁感应热疗中常选用含磷的铁钙硅系的磁性微晶玻璃。

Lee等^[30]将磁性微晶玻璃加入KB细胞(人口腔表皮样癌细胞)和L929细胞(正常细胞)的培养液中,磁感应加热后发现3/5的癌细胞死亡,而正常细胞只死亡了1/5。之后他们又将该磁性微晶玻璃植入小鼠肿瘤并置于交变磁场中进行热疗,从外观上可观察到大的肿瘤有明显减小的趋势,而未植入磁性微晶玻璃的小鼠肿瘤未见明显减小。Alcaide等^[31]制备了含磷的铁钙硅系磁性微晶玻璃,并将其置于人骨肉瘤细胞培养液中,使其在交变磁场作用下产热升温。20 min后细胞凋亡了8%,无磁性微晶玻璃组的细胞凋亡率为5%。

为在磁感应热疗中能够更好的修复、替代和再生机体组织,人们开始研究磁性微晶玻璃的生物活性。Bretcanu等^[32]将磁性微晶玻璃浸泡在37℃模拟体液(simulated body fluid, SBF)中,经浸泡实验观察,发现微晶玻璃表面有羟基磷灰石层形成,表明磁性微晶玻璃是具有生物活性。Danewalia等^[33]发现,添加MnO₂能够增加磁性微晶玻璃中Na⁺的析出和Ca²⁺的吸收,促进羟基磷灰石层的形成,提高了该磁性微晶玻璃的生物活性。

磁性微晶玻璃具有较好的生物活性,能够满足生物相容性的要求,目前已有一定的研究成果。但磁性微晶玻璃产热率通常偏低,需要进一步提升。

1.5 磁性骨水泥

将磁性材料加入到临床医用骨水泥中,人们研发了磁性骨水泥,在修复重建骨缺损的同时联合磁感应热疗杀伤肿瘤细胞。Ikenaga等^[34]于1993年首次将磁性纳米粒子加入磷酸钙骨水泥(calcium phosphate bone cement, CPC)中,提出了磁性骨水泥的概念。

Matsumine等^[35]将磁性纳米颗粒加入CPC中制备了磁性骨水泥,用以对15例病患的16处转移骨损伤进行了临床治疗,取得了较好的治疗效果(具体疗效见后文临床研究部分3.2)。但CPC骨水泥的固化时间长,抗压能力低,适用于不承载的骨修复,限制了它的广泛应用^[36]。且磁性粒子加入到骨水泥中可能会影响骨水泥的结构,特别是当磁性材料分布不均匀、磁性颗粒与骨水泥界面相容性不佳时,会进一步降低骨水泥的抗压强度,影响骨修复后的承载能力。聚甲基丙烯酸甲酯(polymethylmethacrylate, PMMA)骨水泥抗压强度要强于CPC^[37],因此Kawashita等^[38]将Fe₃O₄磁性粒子均匀分散到PMMA骨水泥中制成磁性骨水泥,并对其相关性质进行了研究。发现加入Fe₃O₄后的磁性骨水泥抗压强度约为90 MPa,满足国际标准中临床应用的要求(≥70 MPa),且其在120 Oe(频率100 kHz)的磁场下,温度能够升高到48℃。通过向PMMA骨水泥中添加Fe₃O₄纳米颗粒,Tang等^[39]制备了不同Fe₃O₄含量的磁性骨水泥,发现Fe₃O₄含量增加时抗压强度下降。当Fe₃O₄含量由10%增加至20%时,抗压强度由约90 MPa降至约80 MPa,但仍能满足临床应用的要求。这2种磁感应骨水泥在125 Gs(频率500 kHz)的磁场下,温度都能够超过43℃,满足治疗温度的要求。为了提高磁性骨水泥的生物活性,Bruno等^[40-41]将含磷的铁钙硅系磁性微晶玻璃加入PMMA骨

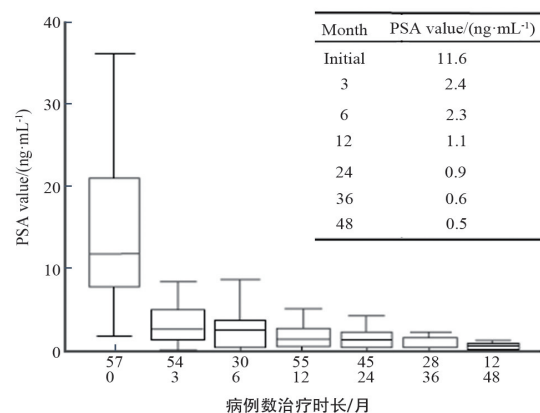
水泥中,制备出了具有生物活性的磁性骨水泥,并对其相关性质进行了研究。发现抗压强度虽略有降低,但都很明显高于70 MPa,且在430 Gs(频率220 kHz)的磁场下,温度有明显的上升,磁性微晶玻璃质量分数在20%时温度能够上升到40℃以上。在生物活性实验中,发现磁性骨水泥表面有羟基磷灰石层形成,生物活性好。

磁性骨水泥在骨癌治疗上蕴藏着广阔的应用前景,目前已取得了显著的成就,但关于磁性颗粒自身组成、形状、尺寸、表面物理化学性能等对骨水泥力学性能的影响规律和机制方面仍需进一步深化研究。在骨水泥中加入磁性微晶玻璃后,虽然能够增强磁性骨水泥的生物活性,但温度较难达到理想的热疗温度。

2 临床研究进展

2.1 铁磁热籽磁感应热疗

铁磁热籽磁感应热疗的早期临床试验主要用在脑瘤、前列腺癌、乳腺癌等上。Deger等^[42]将热籽植入57位前列腺癌患者体内,在交变磁场的作用下肿瘤组织内平均温度达到42~46℃。如图4^[42],经过2年临床观察,有12位患者平均前列腺特异抗原(prostate specific antigen, PSA)值由11.6 ng/mL的高含量降低至0.5 ng/mL的正常水平,前列腺癌分泌的PSA含量降到了安全值以内。为研究磁感应热疗是否对正常组织产生负面影响,Tucker^[43]将铁磁热籽植入15例前列腺癌患者体内,利用交变磁场加热后发现肿瘤组织有明显坏死,而对正常组织未发现明显副作用。人体食道为一条长约20~25 cm的通道,传统上治疗食道癌常采用支架姑息治疗,鉴于此,人们将磁性支架用于食道癌治疗,同时实现磁感应热疗功能。Akiyama等^[44]将磁性支架热疗与传统化疗结合,在17例接受治疗的病患中,其中1例的肿瘤完全消除,12例的肿瘤情况得到控制,共占治疗患者的76%,说明磁性支架热疗能够有效提高食道癌的治疗效果。



横坐标第1行和第2行分别表示该PSA含量时的病例数和
治疗时长

图4 PSA下降过程

Fig. 4 PSA follow-up

虽然国内肿瘤磁感应热疗的研究起步较晚,但是发展迅速。清华大学、东南大学、上海交通大学、中南大学、北京科技大学等单位较早开展基础研究并已取得显著成果。中国首套磁感应热疗临床试验系统(包括第三代磁感应热疗设备)就是由清华大学医学物理与工程研究所研发而成。2010年初,清华大学联合福建省肿瘤医院和湖南省肿瘤医院完成了前4例磁感应热疗临床试验,开辟了国内肿瘤磁感应热疗的先河^[45-46]。针对颈部淋巴结复发不宜手术的情况,2012年中南大学湘雅医学院联合湖南省肿瘤医院对27例不易手术的颈部淋巴结复发病例进行了磁感应热疗联合放疗治疗,治疗结束后3个月时,27例中有55.6%的患者肿瘤完全缓解(肿瘤病变完全消失),37%的肿瘤部分缓解(肿瘤病变面积缩小50%以上),3.7%的肿瘤无明显缓解,3.7%的肿瘤有增大或出现新病灶。且治疗后6个月随访均未发现远处转移病灶,且无明显不良反应,证明了磁感应热疗治疗复发性颈部淋巴结安全有效^[47]。

2.2 其他磁介质的临床研究

随着磁感应热疗技术的快速发展,磁流体和磁性骨水泥在临床应用中也取得了一定发展,目前主要集中在前列腺癌、脑胶质瘤和骨癌等恶性肿瘤的治疗上。

Johannsen等^[48]发表了第一份临床使用纳米粒子治疗癌症的报告。他们在超声和X射线透视影像指导下将磁流体注入复发的前列腺癌患者肿瘤区域,并在外界交变磁场作用下加热治疗,CT图像可见肿瘤体积减小,证明了这种治疗方法的可行性。Maier-Hauff等^[49]将磁流体注入14例脑胶质细胞瘤患者颅内,利用核磁共振成像观察了纳米颗粒在肿瘤中的分布,如图5所示^[49],磁性颗粒高密度聚集区与肿瘤形状基本吻合,外加交变磁场热疗后患者肿瘤体积减小为治疗前的24%,磁流体热疗较好抑制了肿瘤细胞的生长并起到了杀伤作用。Matsumine等^[50]采用磁性CPC对15例病患的16处转移

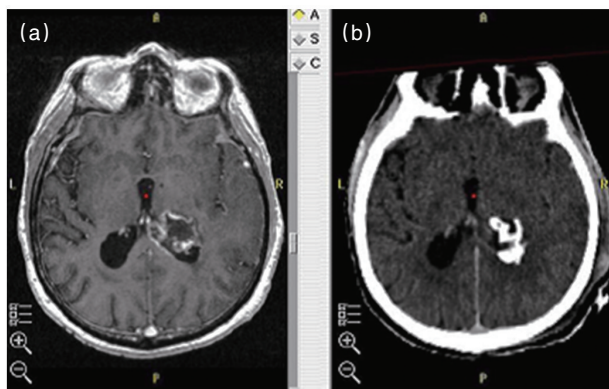


图5 术前右心室胶质细胞瘤磁共振成像(a)和术后磁感应纳米颗粒在肿瘤组织的高密度聚集区(b)

Fig. 5 Preoperative MRI with glioblastoma multiforme infiltrating the right posterior horn of the ventricle (a) and the postoperative CT showing the magnetic nanoparticles as hyperdense areas within the tumor tissue (b)

性骨病灶进行了磁感应热疗,结果显示,8处病灶(50%)减小,且有明显的新骨生成,6处病灶(37%)未见扩散,2处病灶(13%)发生扩散。Matsumine等^[50]研究了23例25个转移性骨病灶。图6^[50]所示为膀胱癌肱骨转移患者X光图片,图6(a)清晰可见肿瘤转移后肱骨的病灶坏死区域,图6(b)为手术刮除病灶组织后填充磁性骨水泥,热疗3个月后新骨长成如图6(c)所示。术后跟踪治疗显示,8个(32%)病灶坏死区域明显减小且有新骨生成,16个(64%)病灶坏死区域减小但无新骨生成,只有一个(4%)病变区显示还需继续治疗。



(a) 膀胱癌肱骨转移 (b) 用磁感应CPC填充骨质 (c) 磁感应3个月后新骨长成(箭头所指)

图6 膀胱癌肱骨转移治疗各阶段X光图片

Fig. 6 Stages of X-ray images of a bladder cancer metastasized to the humerus in the process of treatment

3 结论

磁感应热疗技术已经获得长足发展,仍存在一系列问题需要深化研究。在磁性材料方面,研发临床应用许可的磁场条件下的高差热率磁性材料、调控材料的居里点实现热疗温度的自控温、深化材料的生物毒性研究、揭示材料的体内代谢机理、提高治疗的靶向性等方面都有较大的探索空间。在温度场分布方面,采用适形性热疗以避免对周围正常组织带来伤害的研究目前仍存在局限性;满足一定精度要求的温度场分布模拟计算过程过于复杂,耗时较多,计算效率有待提高。此外,在人工智能化飞速发展的大背景下,通过肿瘤形状大小和位置等信息逆向推导满足更高精度要求的适形温度场的肿瘤治疗计划报告将成为大趋势。这需要医学影像、计算机、人工智能、优化算法等多领域技术协同合作实现。

作为一种新型的肿瘤治疗技术,磁感应热疗是在感应升温技术的基础上发展起来的,国内外关于磁感应热疗技术的研究已有半个世纪的历史,成果颇丰,部分技术已经临床应用,展示出巨大的应用前景。随着癌症病发率的不断攀升和

人们对生活质量要求的不断提高,作为一种绿色疗法,磁感应热疗技术必将获得更广泛的应用。

参考文献(References)

- [1] 丁香园肿瘤. 全球癌症统计: 一年 1410 万发病 820 万死亡[EB/OL]. 2015-04-17[2016-06-30]. <http://oncol.dxy.cn/article/103894>. Lilac Garden Tumor. Figures: Cancer claims 8,200,000 lives out of 14, 100,000 people who suffer from it each year globally[EB/OL]. 2015-04-17[2016-06-30]. <http://oncol.dxy.cn/article/103894>.
- [2] 搜狐新闻. 癌症已成为我国死亡第一大原因, 死亡人数占全球癌症死亡人数四分之一[EB/OL]. 2016-01-06[2016-06-30]. <http://mt.sohu.com/20160106/n433676194.shtml>. Sohu News. Cancer has become the main culprit in people's death in China in which people dying of cancer accounts for a quarter of global cancer death toll[EB/OL]. 2016-01-06[2016-06-30]. <http://mt.sohu.com/20160106/n433676194.shtml>.
- [3] Gilchrist R K, Medal R, Shorey W D, et al. Selective inductive heating of lymph nodes[J]. *Annals of Surgery*, 1957, 146(4): 596-606.
- [4] 王旭飞, 王晓文, 赵凌云, 等. 磁感应治疗研究和临床试验[J]. *科技导报*, 2010, 28(16): 97-105. Wang Xufei, Wang Xiaowen, Zhao Lingyun, et al. Magnetic induction hyperthermia treatments by using multiple magnetic materials[J]. *Science & Technology Review*, 2010, 28(16): 97-105.
- [5] Ouyang W W, Gao F P, Wang L F, et al. Thermoseed hyperthermia treatment of mammary orthotopic transplantation tumors in rats and impact on immune function[J]. *Oncology Reports*, 2010, 24(4): 973-982.
- [6] Xia Q S, Liu X, Xu B, et al. Feasibility study of high-temperature thermoseed inductive[J]. *Oncology Reports*, 2011, 25: 953-962.
- [7] Wang H, Zhang L, Shi Y R, et al. Abscopal antitumor immune effects of magnet-mediated hyperthermia at a high therapeutic temperature on Walker-256 carcinosarcomas in rats[J]. *Oncology Letters*, 2014, 7: 764-770.
- [8] Liu J Y, Zhao L Y, Wang Y Y, et al. Magnetic stent hyperthermia for esophageal cancer: An in vitro investigation in the ECA-109 cell line [J]. *Oncology Reports*, 2012, 27(3): 791-797.
- [9] Liu J Y, Li N, Li L, et al. Local hyperthermia for esophageal cancer in a rabbit tumor model: Magnetic stent hyperthermia versus magnetic fluid hyperthermia[J]. *Oncology Letters*, 2013, 6: 1550-1558.
- [10] Pennes H H. Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm [J]. *Journal of Applied Physiology*, 1948, 1(2): 93-122.
- [11] 蔡东阳, 曹欣荣, 卓子寒, 等. 磁感应热疗植入热籽产热功率分析与实验验证[J]. *清华大学学报(自然科学版)*, 2012, 52(12): 1741-1745. Cai Dongyang, Cao Xinrong, Zhuo Zihan, et al. Analysis and experimental verification of the heat generation by an implanted thermoseed in magnetic induction hyperthermia[J]. *Journal of Tsinghua University (Science and Technology)*, 2012, 52(12): 1741-1745.
- [12] 卓子寒, 王婕, 翟伟明, 等. 热籽介导磁感应热疗稳态温度场仿真[J]. *清华大学学报(自然科学版)*, 2014, 54(5): 638-642. Zhuo Zihan, Wang Jie, Zhai Weiming, et al. Numerical simulations of steady-state temperature distributions during thermoseed mediated magnetic induction hyperthermia[J]. *Journal of Tsinghua University (Science and Technology)*, 2014, 54(5): 638-642.
- [13] 孟萃, 唐劲天, 程建平, 等. 铁磁热籽热疗中温度场稳态分布的三维数值研究[C]//第十一届中国体视学与图像分析学术年会论文集. 宁波: 中国体视学学会, 2006: 505-509. Meng Cui, Tang Jintian, Cheng Jianping, et al. Three-dimensional simulation of the temperature research for ferromagnetic hyperthermia [C]//The 11th China stereology and image analysis of academic conference proceedings. Ningbo: Chinese Society for Stereology, 2006: 505-509.
- [14] Chato J C. Fundamentals of bioheat transfer[M]. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1989: 9-61.
- [15] Hilger I, Hiergeist R, Hergt R, et al. Thermal ablation of tumors using magnetic nanoparticles an in vivo feasibility study[J]. *Investigative Radiology*, 2002, 37(10): 580-586.
- [16] Johannsen M, Thiesen B, Gneveckow U, et al. Thermotherapy using magnetic nanoparticles combined with external radiation in an orthotopic rat model of prostate cancer[J]. *Prostate*, 2006, 66(1): 97-104.
- [17] 徐云钊, 奚庆华, 张玉泉. 磁性纳米顺铂微球联合磁流体热疗对卵巢癌skov-3 细胞增殖、凋亡及侵袭的影响[J]. *山东医药*, 2013, 53(28): 13-16. Xu Yunzhao, Xi Qinghua, Zhang Yuquan. Effects of magnetic nanocisplatin microspheres combined with magnetic fluid hyperthermia on the proliferation, apoptosis and invasion of skov-3 cell line of ovarian cancer[J]. *Shandong Medical Journal*, 2013, 53(28): 13-16.
- [18] Kossatz S, Grandke J, Couleaud P, et al. Efficient treatment of breast cancer xenografts with multifunctionalized iron oxide nanoparticles combining magnetic hyperthermia and anti-cancer drug delivery[J]. *Breast Cancer Research*, 2015, 66: 1-17.
- [19] 赵成桂, 袁晨燕, 吴国球, 等. p[5HRE]AFPp-p53/PEI-Fe3O4 磁性纳米颗粒联合磁流体热疗对肝癌细胞的抑制作用[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2016, 23(1): 44-51. Zhao Chenggui, Yuan Chenyan, Wu Guoqiu, et al. p[5HRE]AFPp-p53/PEI-Fe3O4 magnetic nanoparticle combined with magnetic fluid hyperthermia inhibit hepatoma cells[J]. *Chinese Journal of Cancer Biotherapy*, 2016, 23(1): 44-51.
- [20] 王晓明, 傅相平, 李安民, 等. 顺磁性纳米微粒的磁靶向微血管栓塞研究[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2014, 19(6): 274-276. Wang Xiaoping, Fu Xiangping, Li Anmin, et al. Magnetic targeted microvascular embolization by paramagnetic nanoparticles[J]. *Chinese Journal of Minimally Invasive Neurosurgery*, 2014, 19(6): 274-276.
- [21] 孙宏亮, 许林锋, 唐劲天, 等. 兔 VX2 肝癌模型纳米磁微粒栓塞热疗初步研究[J]. *中华临床医师杂志*, 2014, 8(18): 3328-3334. Sun Hongliang, Xu Linfeng, Tang Jintian, et al. Hyperthermia after nano magnetic particles embolization rabbit VX2 rabbit liver tumor model[J]. *Chinese Journal of Clinicians*, 2014, 8(18): 3328-3334.
- [22] Kong G, Dewhirst M W. Review hyperthermia and liposomes[J]. *International Journal of Hyperthermia*, 1999, 15(5): 345-370.
- [23] 陈万瑛, 陈玉, 杨蕊, 等. 磁性隐形阿霉素脂质体的制备及其对 SKOV-3 细胞影响初步研究[J]. *中国实验诊断学*, 2014, 18(6): 880-883. Chen Wanying, Chen Yu, Yang Rui, et al. The preparation of doxorubicin-loaded Fe₃O₄ magnetic nanoparticles modified with PEG and the effect of SKOV-3[J]. *Chinese Journal of Laboratory Diagnosis*, 2014, 18(6): 880-883.
- [24] He Y N, Zhang L H, Zhu D W, et al. Design of multifunctional mag-

- netic iron oxide nanoparticles/mitoxantrone-loaded liposomes for both magnetic resonance imaging and targeted cancer therapy[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2014, 9: 4055-4066.
- [25] Chen Y J, Chen Y, Xiao D, et al. Low-dose chemotherapy of hepatocellular carcinoma through triggered-release from bilayer-decorated magnetoliposomes[J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2014, 116: 452-458.
- [26] Spera R, Petralito S, Liberti M, et al. Controlled release from magnetoliposomes aqueous suspensions exposed to a low intensity magnetic field[J]. *Bioelectromagnetics*, 2014, 35(4): 309-312.
- [27] Kulshrestha P, Gogoi M, Bahadur D, et al. In vitro application of paclitaxel loaded magnetoliposomes for combined chemotherapy and hyperthermia[J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2012, 96: 1-7.
- [28] Upadhyay D, Scalia S, Vogel R, et al. Magnetised thermo responsive lipid vehicles for targeted and controlled lung drug delivery[J]. *Pharmaceutical Research*, 2012, 29: 2456-2467.
- [29] 刘建安, 张梅梅, 刘常富, 等. 共沉淀-熔融法制备铁磁性微晶玻璃及其表征[J]. *山西大学学报(自然科学版)*, 2011, 34(1): 85-89.
Liu Jianan, Zhang Meimei, Liu Changfu, et al. Preparation and characterization of ferri-magnetic glass-ceramics by coprecipitation-melting method[J]. *Journal of Shanxi University(Science and Technology)*, 2011, 34(1): 85-89.
- [30] Lee Y K, Lee S B, Kim Y U, et al. Effect of ferrite thermoseeds on destruction of carcinoma cells under alternating magnetic field[J]. *Journal of Materials Science*, 2003, 38(20): 4221-4233.
- [31] Alcaide M, Ramírez-Santillán C, Feito M J, et al. In vitro evaluation of glass-glass ceramic thermoseed-induced hyperthermia on human osteosarcoma cell line[J]. *Journal of Biomedical Materials*, 2012, 100A: 64-71.
- [32] Bretcanu O, Miola M, Bianchi C L, et al. In vitro biocompatibility of a ferrimagnetic glass-ceramic for hyperthermia application[J]. *Materials Science & Engineering C*, 2016, doi: 10.1016/j.msec.2016.12.105.
- [33] Danewalia S S, Singh K. Magnetic and bioactive properties of MnO₂/Fe₂O₃ modified Na₂O-CaO-P₂O₅-SiO₂ glasses and nanocrystalline glass-ceramics[J]. *Ceramics International*, 2016, 42(10): 11858-11865.
- [34] Ikenaga M, Ohura K, Yamamuro T, et al. Localized hyperthermic treatment of experimental bone tumors with ferromagnetic ceramics[J]. *Journal of Orthopaedic Research*, 1993, 11(6): 849-855.
- [35] Matsumine A, Kusuzaki K, Matsubara T, et al. Novel hyperthermia for metastatic bone tumors with magnetic materials by generating an alternating electromagnetic field[J]. *Clinical & experimental metastasis*, 2007, 24(3): 191-200.
- [36] 王晓文, 胡研文, 李利亚, 等. 应用于肿瘤磁感应热疗技术的磷酸钙磁性骨水泥介质的研究[J]. *科技导报*, 2014, 32(30): 40-44.
Wang Xiaowen, Hu Yanwen, Li Liya, et al. Novel magnetic bone cement for tumor magnetic hyperthermia[J]. *Science & Technology Review*, 2014, 32(30): 40-44.
- [37] Drosos G I, Babourda E, Magnissalis E A, et al. Mechanical characterization of bone graft substitute ceramic cements[J]. *Injury*, 2012, 43: 266-271.
- [38] Kawashita M, Kawamura K, Li Z. PMMA-based bone cements containing magnetite particles for the hyperthermia of cancer[J]. *Acta Biomaterialia*, 2010, 6: 3187-3192.
- [39] Tang Z H, Wang X W, Pan L. Preparation and characterization of PMMA-based cements containing magnetic nanoparticles for the magnetic hyperthermia[J]. *Advanced Materials Research*, 2013, 647: 155-159.
- [40] Bruno M, Miola M, Bretcanu O, et al. Composite bone cements loaded with a bioactive and ferri-magnetic glass-ceramic. Part I: Morphological, mechanical and calorimetric characterization[J]. *Journal of Biomedical Materials*, 2014, 29(2): 254-267.
- [41] Verné E, Bruno M, Miola M, et al. Composite bone cements loaded with a bioactive and ferrimagnetic glass-ceramic: Leaching, bioactivity and cytocompatibility[J]. *Materials Science and Engineering: C*, 2015, 53: 95-103.
- [42] Deger S, Taymoorian K, Boehmer D, et al. Thermoradiotherapy using interstitial self-regulating thermoseeds: An intermediate analysis of a phase II trial[J]. *European Urology*, 2004, 45(5): 574-580.
- [43] Tucker R D. Use of interstitial temperature self-regulating thermal rods in the treatment of prostate cancer[J]. *Journal of Endourology*, 2004, 17(8): 601-607.
- [44] Akiyama S, Kawasaki S, Kodera Y, et al. A new method of thermochemotherapy using a stent for patients with esophageal cancer[J]. *Surgery Today*, 2006, 36(1): 19-24.
- [45] 曾益新. 磁感应热疗技术为中国创造的希望和契机[J]. *科技导报*, 2010, 28(19): 3.
Zeng Yixin. The technique of magnetic induction hyperthermia—A hope and opportunity for innovative meditech in China[J]. *Science & Technology Review*, 2010, 28(19): 3.
- [46] 王宇瀛, 赵凌云, 王晓文, 等. 磁感应热疗治疗肿瘤研究进展和临床试验[J]. *科技导报*, 2010, 28(20): 101-107.
Wang yuying, Zhao Linyun, Wang Xiaowen, et al. Research progress and clinical trials of magnetic induction hyperthermia for cancer treatment[J]. *Science & Technology Review*, 2010, 28(20): 101-107.
- [47] 师颖瑞, 刘珈, 杨镭, 等. 磁感应热疗联合放疗治疗颈部淋巴结复发的临床观察[J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14(1): 132-135.
Shi Yingrui, Liu Jia, Yang Pei, et al. Clinical observation on the magnetic induction therapy combined with radiotherapy in the treatment of recurrent cervical lymph nodes[J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2014, 14(1): 132-135.
- [48] Johannsen M, Gneveckow U, Eckelt L, et al. Clinical hyperthermia of prostate cancer using magnetic nanoparticles: Presentation of a new interstitial technique[J]. *International Journal of Hyperthermia*, 2005, 21(7): 637-647.
- [49] Maier-Hauff K, Rothe R, Scholz R, et al. Intracranial thermotherapy using magnetic nanoparticles combined with external beam radiotherapy: Results of a feasibility study on patients with glioblastoma multiforme[J]. *Journal of Neuro-Oncology*, 2007, 81(1): 53-60.
- [50] Matsumine A, Takegami K, Asanuma K, et al. A novel hyperthermia treatment for bone metastases using magnetic materials[J]. *International Journal of Clinical Oncology*, 2011, 16: 101-108.

Advance of magnetic induction hyperthermia for malignant tumor

ZHANG Limin¹, YU Xiaogang¹, JIA Kaiyun¹, WU Chengwei¹, ZHANG Wei¹, CHEN Zhen¹, SILVA Ravi²

1. Department of Engineering Mechanics, Dalian University of Technology, Dalian 116024, China

2. Advanced Technology Institute, University of Surrey, Guildford GU2 7XH, UK

Abstract The magnetic induction hyperthermia for malignant tumor is a kind of new techniques where the heat is generated to kill the tumor lesion tissues through the magnetic media by the application of alternating magnetic fields. Since the development of the inductive heat treatment in the 1960s, many attempts were made to improve the effect of the heat treatment, to develop magnetic mediums with multimodality function and to optimize the temperature field distribution, for achieving numerous excellent results. This paper reviews the experimental studies and clinical applications of several magnetic materials, such as the ferromagnetic thermal seed, the magnetic liquid, the magnetic liposomes, the magnetic glass ceramic and the magnetic bone cement. In the meantime, the challenges in improving the efficiency of therapy and optimizing the heat field are also discussed.

Keywords magnetic-induction hyperthermia; ferromagnetic thermal seed; magnetic liquid; magnetic liposomes; magnetic glass ceramic; magnetic bone cement

(责任编辑 王媛媛)