

# 磁感应热疗治疗肿瘤研究进展和临床试验

王宇瀛<sup>1,3</sup>, 赵凌云<sup>1</sup>, 王晓文<sup>1</sup>, 王旭飞<sup>4</sup>, 张晓冬<sup>1</sup>, 高福平<sup>1</sup>, 唐劲天<sup>1,2</sup>

1. 清华大学物理工程系医学物理与工程研究所, 北京 100084
2. 清华大学; 粒子技术与辐射成像教育部重点实验室, 北京 100084
3. 北京中医药大学生物制药系, 北京 100102
4. 复旦大学现代物理研究所; 应用离子束物理教育部重点实验室, 上海 200433

**摘要** 靶向磁感应治疗癌症在肿瘤治疗方面是一项突破性的技术, 该技术基于磁感应热疗 (MIH) 应用于癌症的治疗, 具有广阔的发展前景。德国、美国及日本在该领域的研究已有显著成果, 并进入临床试验。中国在该领域经过十多年的探索, 一些研究所已进入国际前沿。其中, 清华大学在磁感应热疗方面得到了许多成果, 尤其是将磁感应热疗系统应用于临床试验。本文概述磁感应热疗用于癌症治疗方面的研究进展。

**关键词** 磁感应热疗; 热籽; 磁流体; 磁性纳米粒子; 动脉栓塞热疗

**中图分类号** R730.55

**文献标识码** A

**文章编号** 1000-7857(2010)20-0101-07

## Research Progress and Clinical Trials of Magnetic Induction Hyperthermia for Cancer Treatment

WANG Yuying<sup>1,3</sup>, ZHAO Lingyun<sup>1</sup>, WANG Xiaowen<sup>1</sup>, WANG Xuifei<sup>4</sup>, ZHANG Xiaodong<sup>1</sup>, GAO Fuping<sup>1</sup>, TANG Jintian<sup>1,2</sup>

1. Institute of Medical Physics and Engineering, Department of Engineering Physics, Tsinghua University, Beijing 100084, China
2. Key Laboratory of Particle & Radiation Imaging, Ministry of Education, Tsinghua University, Beijing 100084, China
3. Department of Biopharmaceuticals, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China
4. Applied Ion Beam Physics Laboratory, Ministry of Education; Institute of Modern Physics, Fudan University, Shanghai 200433, China

**Abstract** Targeted magnetic induction cancer therapy is expected to offer a new breakthrough in tumor treatment. Magnetic induction hyperthermia (MIH) for cancer treatment is a technique that has undergone extensive research and development. Recent studies in Germany, the United States and Japan have made significant progress and led to clinical trials. Furthermore, some research institutions in China have conducted in-depth research. In particular, with more than 10 years of relentless effort and exploration, Tsinghua University has many achievements in the research and development of MIH in China, particularly in terms of the hyperthermia system used for MIH in clinical trials. This paper summarizes the international and local research and development of MIH for cancer treatment.

**Keywords** magnetic induction hyperthermia; thermoseed; magnetic fluid; magnetic nanoparticles; arterial embolization hyperthermia

收稿日期: 2010-04-07; 修回日期: 2010-09-20

基金项目: 国家高技术研究发展计划(863计划)项目(2007AA021805)

作者简介: 王宇瀛, 硕士研究生, 研究方向为生物医学工程, 电子信箱: meiguidu@sohu.com; 唐劲天(通信作者, 中国科协所属全国学会个人会员登记号: S090800253M, E190003065S), 教授, 研究方向为肿瘤学, 电子信箱: tangjt@mail.tsinghua.edu.cn

0 引言

磁感应热疗 (Magnetic Induction Hyperthermia, MIH) 在肿瘤治疗领域是一项新突破, 靶向磁感应治疗的目的是将磁性介质注入或放置于肿瘤内。经过交变磁场辐照 (AMF), 磁介质通过磁感应产热, 从而在肿瘤中心 (图 1) 形成一个高温区 (大约 50°C)。这一过程可直接快速准确地杀死局部肿瘤细胞, 同时激活免疫系统攻击远端的肿瘤区域, 在癌症治疗中这一现象被称为远位效应。

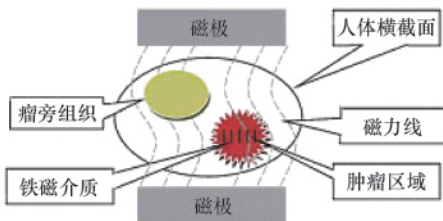


图 1 磁感应热疗的工作原理

Fig. 1 Illustration of the working mechanism of MIH

MIH 的概念最早是 Gilchrist 在 1960 年提出的, 他证明了可以将磁性粒子选择性地放置于肿瘤区域, 并且在 AMF 下能够显著地加热肿瘤组织<sup>[1]</sup>, 从而实现对肿瘤的局部高温治疗。经过 30 年的探索, 日本在全球范围内首次实施热籽介导的 MIH 临床试验。Kida 等<sup>[2-5]</sup>进行的脑癌治疗临床试验, 收到了很好的疗效。受此启发, MIH 被进一步用于前列腺癌和食道癌靶向肿瘤治疗的临床试验中。前列腺癌和食道癌的治疗结果表明热籽介导的 MIH 是切实可行的, 且病人的耐受性良好<sup>[5-12]</sup>。利用支架作为磁性介质, 支架热疗可以提高联合治疗的效果, 抑制局部肿瘤生长, 并且长期增强病人生活质量<sup>[13]</sup>。

近年来, 纳米技术的突飞猛进使其在医学领域具有挑战性的创新。新型的纳米热疗是一项对深部组织热疗的全新方法。通过纳米级磁流体可以达到均一温度场, 且癌细胞吸经表面修饰后的纳米粒要比正常细胞高 10 倍, 因此“细胞内热疗”使癌症靶向治疗从组织或器官水平到细胞水平得以实现<sup>[14]</sup>。可以说, 磁流体热疗 (MFH) 兼具高选择性和热均一性的优势, 在当今传统热疗中是无可比拟的。最近, 世界首次以磁纳米颗粒为基础的脑肿瘤治疗有 MFH 或正在进行二期临床试验的 Nano-Cancer<sup>[15]</sup>, 初步结果显示有局部疗效和减少副作用的效果。除了临床试验, 体外和动物实验同样可以用 MFH 实现。表 1 概括了 MIH 发展的重要事件。

与其他传统热疗如超声、微波、射频等相比, MIH 独一无

二的优势在于它在实现肿瘤区精确定位热疗的同时有效地杀死肿瘤细胞, 并激发机体的免疫系统。磁感应热疗区仅在肿瘤区域, MIH 实现高温热疗, 而不是严格按照传统的 43°C 热疗温度, 因此大大增强了治疗肿瘤的效果。根据磁性介质的不同通路, MIH 可以被分为 4 个类型: 动脉栓塞热疗 (AEH)、直接注射热疗 (DIH)、细胞内热疗 (IH) 和间质植入热疗 (I IH)<sup>[28]</sup>。根据磁性介质的尺寸可以被分为毫米级 (铁磁合金热籽、金属支架), 微米级 (磁性微球) 和纳米级 (磁流体)。表 2 显示不同尺寸磁性介质 MIH 的主要结构和临床试验。

表 1 与 MIH 相关的临床试验和研究进展的重要事件  
Table 1 Major events associated with the research development and clinical trials of MIH

年份	事件
1957	Gilchrist 等首次提出 MIH 概念 <sup>[1]</sup>
1959	磁颗粒植入兔腹股沟淋巴模型且热靶向成功 <sup>[6]</sup>
1976	Rand 等最早报导了狗肾模型的 AEH <sup>[17]</sup>
1979	Gondon 等首次提出细胞内热疗概念 <sup>[18]</sup>
1990	Kida 等在日本进行热籽介导的 MIH 治疗恶性胶质瘤一期临床试验 <sup>[2]</sup>
1992	Stea 等在美国完成热籽介导的 MIH 治疗恶性胶质瘤一期临床试验 <sup>[11]</sup>
1993	Jordan 等出版首部用于热疗的磁流体潜力的著作 <sup>[19]</sup>
2004	Deger 等在德国进行热籽介导的 MIH 治疗前列腺癌一、二期临床试验 <sup>[8-9]</sup>
2003—2005	MagForce Nanotechnology AG 在德国进行 MFH 的一期临床试验 <sup>[20-23]</sup>
2005	MagForce Nanotechnology AG 在德国进行 MFH 的二期临床试验 <sup>[24]</sup>
2006	Akiyama 等在日本进行磁支架热疗临床试验 <sup>[13]</sup>
2008	Gazeau 首次提出纳米热疗概念 <sup>[25]</sup>
2008	Tang 等在中国研发 MIH 治疗系统并应用于临床
2009	经磁感应纳米热疗后患者尸检报告首次发表 <sup>[26]</sup>
2009	MFH 治疗脑癌的伦理学著作出版 <sup>[27]</sup>
2010	热籽介导的 MIH 一期临床试验首次在中国进行

1 MIH 研究进展与临床试验

1.1 热籽和金属支架介导的 MIH 热疗研究进展

大量动物实验已证明热疗是癌症治疗的一种有效手段, 但热疗被用于临床的进展却很慢。这种研究与利用的不一致

表 2 不同尺寸磁性介质 MIH 的主要结构和临床试验

Table 2 Main features and clinical trails of MIH with magnetic agents of different scales

治疗介质尺寸	技术名称	应用	组成	临床试验
毫米级	热籽或热棒	I IH	铁磁合金、金属支架	一期/二期
微米级	磁性微球	AEH	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 或 γ-Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 聚合	
纳米级	磁流体	IH 和 AEH	壳包被的磁性粒子或其他磁性微球	一期/二期

性可以用如下原因来解释,其中温度场的分布不均匀和热量精确的温度测定是很主要的因素。热籽介导的 MIH 可以作为一种解决办法,其本质是使用低居里点达到热性质的自我调节,因此可免除热疗过程的温度测量。

治疗过程中,热籽适形分布于肿瘤组织中,经交变磁场辐照后,整个肿瘤区域的温度会达到设定的治疗温度,以达到靶向热疗癌症的目标。Lilly 等<sup>[29]</sup>研发了一种用于 IIH 治疗的自控温热籽。合金热籽成分为 70.4% 镍和 29.6% 铜,居里温度 50℃。当暴露在 AMF (90kHz, 500e) 中,温度高于居里温度时,热籽的产热率快速衰减,证明在治疗过程中存在温度自控。随后,Rehman 等成功地将铁磁性自控温热籽植入原位从而实现组织热消融<sup>[30]</sup>。他们设计出居里温度为 70℃ 的钽-钴自控温合金热籽,将其置于 16 只猪的肾脏、肝脏、子宫和胰腺,结果显示,整齐排列的热籽在高温 (>50℃) 可到达所有组织,组织学评估表明热籽周围 2mm 出现坏死。Rehman 解释可能的原因是由于技术上热籽排列不齐,他们对每只猪的多个器官进行治疗,结果证明适当对齐的热籽可在治疗区域内很好地定位坏死区域而无遗漏区域。另外,热籽可以随时被活化,同位周期性损伤可以重复治疗。

铁磁热籽的研究着重于热疗效果,热籽的性能在治疗过程中起着决定性的作用。Ferguson 等的工作显示重结晶(包括退火时间和温度)在改变热籽的热性能方面起决定性作用<sup>[31]</sup>。延长退火和冷却时间增加最大加热温度(居里温度)是可能的,其他因素如合金成分和涂层温度同样影响加热性质。

组织内植入的热疗可通过棒状铁磁合金热籽实现,任何金属医疗设备都可产热,AMF 可被作为局部“热源”靶向治疗癌症,例如圆柱形金属支架由合金线构成。Shoi 等在磁性支架的可行性研究是领先的<sup>[32]</sup>,他们对胆管狭窄的 SD 大鼠进行体内研究,支架在 157kHz 的磁场下照射,结果表明磁性支架在 45℃ 时是可耐受的。

## 1.2 热籽和金属支架的 MIH 临床试验

1990 年,世界首例热籽 MIH 临床试验在日本实施,Kida 等报导了首例临床试验:铁磁热籽在居里温度 68℃ 治疗恶性脑瘤<sup>[2-3]</sup>。他们设计的 AMF 发生器能在直径为 30cm 的感应线圈中心产生高频(240kHz)磁场(1640A/m)(图 2)。尽管结果是初步的,但总体响应率是 34.8%。在坏死细胞周围发现肿瘤细胞退化、出血、血管停滞并形成血栓。两年后,Stea 等进行了间质透射 X 射线疗法治疗神经胶质瘤的一期研究<sup>[4-5]</sup>,主要目的是测试热籽 MIH 的可行性和毒性。在 28 个病人中有 22 个病人一经确诊就通过组织内植入 Ir-192 的放疗,6 个周期性复发肿瘤的病人只接受组织内植入,在短程疗法之前和之后用医用导管进行 60min 的热疗。热疗通常可耐受,初步的存活分析显示 28 个病人中有 16 个死亡,从诊断到死亡之间的存活期是 20.6 个月。Stea 得出结论铁磁体植入脑肿瘤进行间质内热疗是可行的,由于这类病人的预后较差,有很大但可接受的发病率。随后,他们联合热疗和放疗与单用放疗对比,结果联合治疗对 25 个病人中大约 50% 的人的大部分肿瘤是有

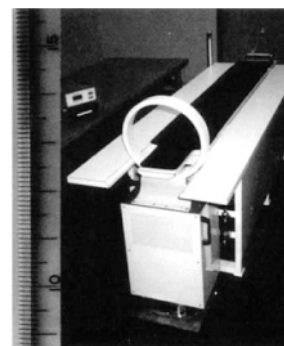


图 2 临床用于治疗 GBM 的 MIH 加热系统  
Fig. 2 Heating system of MIH for clinical use of GBM treatment by Kida *et al.*

效的,MIH 是与病人生存期较相关的因素之一 ( $P < 0.05$ )。

恶性脑瘤的临床试验得到了很好的结果,热籽 MIH 用于靶向治疗前列腺癌的临床试验。2000 年 Tucker 等用热籽 MIH 消融前列腺癌<sup>[6-9]</sup>,他们用居里温度为 55, 60, 70℃ 的热籽,当分离的热籽产生少量或不均一的坏死时,70℃ 的热籽每相距 1cm 排放使两热籽之间肿瘤发生坏死。随着阵列边缘温度快速下降,他们建议将热籽安放在 2mm 的胶囊中靠近直肠的位置使治疗更具安全性。基于上述发现,他们得出结论高温(70℃)阵列可用于组织切除,低温阵列可用于热疗协同放疗。随着治疗过程的简单和方便操作,他们进一步提出将 MIH 应用于门诊病人。连续的临床试验由相同组进行,用钴热籽在居里温度 70℃ 研究疗效。热籽植入间距小于 1cm,经 MIH 后引起植入区连续坏死,在远离热籽的地方没有观测到坏死,前列腺抗体水平显著增加,治疗后八周抗体水平较治疗前显著降低。

最近,基于各种试验和一期临床数据,证明 MIH 和放疗有协同作用。来自德国洪堡大学的 Deger 等报导了二期试验确定可行性,急性中毒和透热放疗法对胰腺癌的效果。临床试验在 1997—2000 年间 57 个患局部前列腺癌的病人中进行,在治疗期间前列腺内部温度在 42~46℃ 且无明显副作用<sup>[10,11]</sup>。随后又进行了 36 个月的随访。二期临床试验有力地证明了热籽 MIH 的可行性,良好的耐受性以及前列腺特异性抗原(PSA)值的急剧下降。联合 MIH 和适形放疗可作为治疗前列腺癌的一个激动人心的新方法。

金属支架热疗的临床试验在日本开展。Akiyama 等用一种金属食管支架进行磁感应热疗进行可行性研究<sup>[13]</sup>。共计 18 位吞咽困难的食道癌患者被选入本临床试验。二、三、四阶段分别有 1、10、7 个病例,其中 13 个病人接受 MIH 作为辅助化疗,5 个病人接受 MIH 辅助放射化疗。经过全部治疗过程后,病人表现出极好的耐受性,仅在治疗部位感受到轻微的温暖,没有观测到并发症的出现。与传统的管状热疗相比,网状支架增加了肿瘤暴露区的热度。MIH 在肿瘤治疗中提高温度以提高治疗效果。表 3 概括了热籽 MIH 的临床试验。

清华大学唐劲天研究组也对热籽磁感应热疗进行了长

表 3 热籽 MIH 临床试验

Table 3 Clinical trials of MIH by thermoseeds

研究所	癌症类型	病人数	铁磁合金	磁场参数/kHz	居里温度/°C
日本名古屋大学	恶性胶质瘤	24	Fe-Pt	240	68
美国爱荷华大学	前列腺癌	20	Co-Pa	240	70
德国洪堡大学	前列腺癌	57	Co-Pa	240	55
美国加利福尼亚 综合癌症中心	前列腺癌	14	Co-Pa	50	
美国亚利桑那大 学放射肿瘤科	胶质瘤	28			
日本名古屋大学	食道癌	18	Fe-Pt 金属支架		

期的研究,前临床试验已完成,临床试验于 2010 年开始。

### 1.3 磁性纳米粒(MNPs)介导的 MFH 研究进展

超顺磁氧化铁纳米粒(SPIONs)经过适当的表面涂层或修饰后被广泛地应用于核磁共振成像(MFH),组织修复,免疫测定,药物传递,磁转染,细胞分离和最前沿的磁流体热疗(MFH)<sup>[31]</sup>。高磁化、小尺寸(<100nm)、窄粒度分布、生物相容性是 SPIONs 用于生物医学和生物工程的前提条件。为此 SPIONs 的合成在近年来得到发展,包括共沉淀、有机相合成、溶剂热合成等<sup>[34-36]</sup>。由于操作简便和条件温和,共沉淀法成为合成 SPION 的最常用方法。

合成的 SPIONs 成胶体状态(铁磁流体或 MF),有很大的比表面积,它们很容易聚集成簇,因此特殊的表面涂层或修饰可改善磁流体的性能,如稳定性,生物相容性和感应加热特性,因此着重于为 SPIONs 选择合适的涂层或功能性修饰。表 3 总结了适合 SPIONs 表面修饰的涂层材料<sup>[33]</sup>。

除了 SPIONs 的合成和表面修饰,大量在 MIH 上的体外和体内试验已在进行。Jordan 研究小组开展了对 MFH 的综合性研究<sup>[19,37-40]</sup>,对比了葡聚糖和氨基硅烷修饰的 MNPs 在人的恶性和正常细胞体外的胞吞作用。观察发现经 MFH 后的集落生存率比恒温水槽中的大量减少。对比结果得出结论葡聚糖修饰的 MNPs 并不适用于 MFH 法。体内试验用 120 只患有 GR-2 恶性胶质瘤的雄性费希尔小鼠,结果显示氨基硅烷修饰的 MNPs 在治疗后的生存期延长了 4.5 倍,而葡聚糖包被的颗粒没有表现出优势<sup>[40]</sup>。他们还观察到硅烷修饰的粒子其瘤内沉积很稳定,这样就保证了在施行重复热疗并无重复注入磁流体之虞。Wada 等也研究了葡聚糖修饰 MNPs,证明在金仓鼠半边舌注射 MF 后,调节交变电场强度可以使局部组织温度保持在 43~45°C<sup>[41]</sup>。随后,Wada 将磁流体注 DMBA 引发的金仓鼠舌癌。在 500kHz 交变磁场下,舌癌得到了有效控制。

最近,磁流体主动靶向的发展是具有前景的。主动靶向要求治疗剂通过结合治疗剂(本研究小组实验用 MNPs)得到用于组织或细胞特异性配体。用葡聚糖包被的纳米粒经抗 Her-2 神经膜单克隆抗体调整,Hilger 等证明共培养的乳腺细胞具有特定的细胞素结合能力和良好的升温效果<sup>[42]</sup>。配体如抗 CEA 单克隆抗体、叶酸、LDL、LRH 和鸟苷酸环化酶等用

于主动靶向研究来修饰磁性纳米颗粒。靶向磁性纳米粒的能力和与特异组织,肿瘤细胞的结合已被证实。

近几年,MFH 在中国的研究是突飞猛进的。东南大学、上海交通大学和苏州大学研究出用于 MIH 的各种表面修饰的均一的磁性纳米颗粒<sup>[30,43-45]</sup>。体外和体内研究表明这些磁性纳米粒在感应加热过程中是生物相容的。这些成绩提供了治疗剂并有力地支持了一期临床试验很快会在中国进行。

### 1.4 MFH 的临床试验

通过 MF 的 MIH 是由德国柏林大学医学院在 2003 年 3 月至 2005 年 1 月进行世界首次一期临床试验的,试验对象是 14 位患多形性胶质细胞瘤(GBM)的病人<sup>[21-23]</sup>。值得注意的是快速启动临床研究是由于 MNPs 是已批准医疗设备不含药物的一部分,因此缩短了冗长的药物审批过程<sup>[27]</sup>。全身麻醉后瘤内注射氨基硅烷修饰的氧化铁纳米粒与肿瘤的 3D 图像是一致的。热疗期间病人即无须固定也不用麻醉而且整个治疗过程只需要两个小时。最高瘤内温度约为 44.6°C,病人进行 6 次治疗(一周两次)。MIH 被全部病人接受,很少或无副作用例如头疼、恶心、呕吐,过敏反应和神经功能缺损,在治疗途中或治疗后无出血,脑肿胀或者颅内压升高的发生。局部肿瘤控制的标志已观测到,生存期在 14.5 个月是很有希望的。一期临床试验显示了 MFH 的可行性,耐受性以及有效性。除了多形性胶质细胞瘤,MFH 的一期临床试验已在前列腺癌和其他实体瘤上进行。

随着一期试验的成功,2005 年 1 月开始二期试验<sup>[24]</sup>。65 位患复发性多形性胶质瘤的患者直到现在仍然接受有效性评估。另一项临床研究有 22 个未切除肿瘤且大量处理复发的病人,联合放疗和/或化疗。所有试验表明 MF 介导的 MIH 能够被应用且没有出现并发症。

### 1.5 动脉栓塞热疗(AEH)的研究进展和临床试验

动脉栓塞热疗(AEH)是一种热疗的试验模式,包括用铁磁粒子置于 AMF 下产热选择性地栓塞肿瘤和周围组织<sup>[46]</sup>。AEH 作为一种高温靶向治疗肿瘤的方法,特别是对肝肿瘤,已被公认的是肝肿瘤的供给是靠肝动脉系统,然而正常肝组织主要是由门静脉系统供给<sup>[47]</sup>。

Moroz 等进行了一系列体内试验,用铁磁颗粒动脉栓塞

兔 VX2 肝肿瘤和猪肾动脉<sup>[48-52]</sup>。发现 AEH 能高温 (>42°C) 靶向大型动物 (猪) 的深层血管组织, 治疗是安全可耐受的。升温速率与铁浓度存在线性关系。肿瘤模型的体内研究证明铁磁颗粒的 MIH 对肝肿瘤有很好的靶向性。评估肿瘤对 AEH 和 DIH 的应答, 表明 AEH 的适度升温比 DIH 更有效, 可能是由于颗粒分布的更广泛, 使肿瘤的治疗更加广泛和全面。

然而, Moroz 等没有将他们的试验应用到临床是由于发热能力不足和/或未证明磁颗粒在人体内的安全性。2008 年, Shigeyuki 等报导了 AEH 可行性研究, 将纳米微粒 (铁羧葡胺) 植入兔<sup>[53]</sup>。从德国 MagForce 和 Schering 公司购买的铁羧葡胺作为 AEH 剂, 它是一种葡聚糖磁铁矿混合物, 现作为 MRI 造影剂广泛地应用于日常临床试验, 尤其是已建立铁羧葡胺在人体内的容许剂量。他们证明了肾脏的升温率, 铁羧葡胺可使升温显著, 在 AEH 组中肿瘤可被选择性地加热。

尽管 Shigeyuki 等证明了 AEH 选用可商购的磁性颗粒用于临床的结果, 但是 Jones 认为用于 AEH 的粒子应该是微米级的以确保沉积在肿瘤周围的毛细血管床内而不是通过静脉循环<sup>[54]</sup>。因此, Moroa 等用的颗粒是纳米级磁性氧化铁颗粒 ( $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ , 100nm), 包裹在聚合物内形成直径 32 $\mu\text{m}$  的微粒内。正如之前提到的, 材料的安全性是临床试验最关心的。最近, 本研究组评估了羧基铁粉作为 AEH 新的中介物的可行性<sup>[55]</sup>。由于 ICP (商品名 Ferronyl<sup>®</sup>, ISP 制药) 的低毒性和良好的生物相容性, 已经被 FDA 批准作为口服补铁食物<sup>[9]</sup>, 它含铁量高而且有很强的抗氧化性, 典型的平均粒径约为几微米。细胞毒性研究证明 CIP 具有良好的生物相容性, 体外和体内的加热曲线显示出 CIP 在 AMF 下有理想的感应加热特性。发现表明 CIP 是一种用于临床很有前景的 AEH 候选中介物。

对比热籽 MIH 和磁流体 MIH, 系统性临床试验没有在 AEH 中开展。Jordan 等报导了他们的临床试验以证明选择性动脉灌注超顺磁性氧化铁 (SPIO) 给肝癌 (HCC) 病人的可行性<sup>[56]</sup>。13 位进行改性肝动脉栓塞化术 (TACE) 的肝癌病人参与研究, 其中 6 位病人接受同时注射 Ferucarbotran (德国 Bayer Schering, Resovist) 到肿瘤供血动脉, 其他 6 位病人接受 MNPs (德国 MagForce, Nanotechnologies) 的注射, 两个分散含铁量 3.92mg。选择性动脉灌注超顺磁性氧化铁 (SPIO) 粒子导致瘤内信号强度 T1 加权显著降低 ( $P < 0.0001$ ), 灌注 MagForce 的比灌注 Resovist 的大 ( $P = 0.002$ )。在癌旁正常肝实质中发现极少粒子分散其中, 当无铁磁粒子时瘤内信号强度没有变化。该临床试验结果证明选择性动脉注射超顺磁性氧化铁 (SPIO) 的肝动脉栓塞化术 (TACE) 可被用于肝癌 (HCC) 患者的肿瘤精确靶向, MagForce 优于 Resovist。

## 2 MIH 设备研究进展

2000 年底, 第一个临床用 MFH 治疗系统在柏林查理特学院临床放射肿瘤系建立。AMF 发生器作为治疗系统的核心部分, 随着 MIH 的快速发展而发展。1960 年, 美国一些研究小组进行了肿瘤热疗设备的探索性研究。感应线圈工作时频

率为 100~500kHz。随后研究在德国、美国、日本、澳大利亚和韩国开展, 其中德国洪堡大学 Jordan 研究组仍然走在世界前沿。1999 年, Jordan 组将 AMF 设备用于体内和体外研究, 两个磁极间距只有 20mm。工作频率范围 0~500kHz, 磁场强度升高到 10kA/m。2000 年, 设计了一个交变磁场热疗系统, 工作频率为 100kHz, 磁场强度为 0~15kA/m; 2003 年, 发明了磁感应加热设备用于医学实验, 两个磁极间距从 21~45cm 不等, 工作频率为 100kHz, 磁场强度为 0~15kA/m。通过上述实验装置的修改, 他们与德国 MagForce Nanotechnologies AG 联合完善了磁感应热疗仪器 (模型 MFH-300F) 用于临床, 工作频率为 100kHz, 磁场强度为 12~18kA/m (图 3(a))。

最近几年, 很多中国机构进行了热疗设备研究。2004 年, 东南大学开发了一种小规模实验模拟热疗装置。清华大学研究组于 2004 年设计了一台用于大型动物肿瘤的热疗机。该装置两极间距为 300mm, 工作频率为 40kHz, 磁场强度为 0~20kA/m; 2007 年成功研制了第三代磁感应热疗临床应用设备, 进一步修改了参数使之更适合 MIH 临床试验 (图 3(b))。

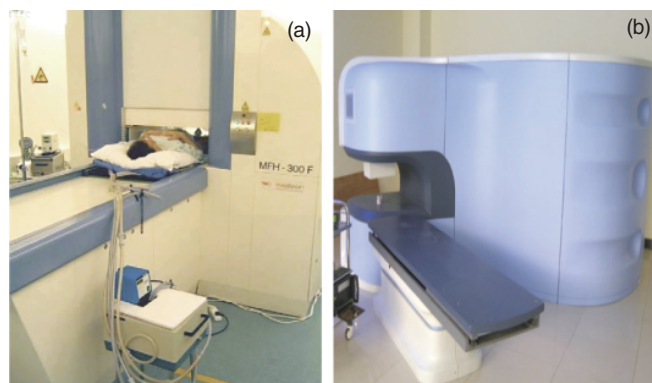


图 3 MagForce Nanotechnology AG 磁感应热疗装置 ((a), 文献[15]) 和清华大学唐研究组的磁感应热疗设备 (b)

Fig. 3 Magnetic induction hyperthermia device of MagForce Nanotechnology AG ((a), ref. [15]) and magnetic induction hyperthermia device by the Tang's group at Tsinghua University (b)

## 3 中国临床试验实例介绍

2010 年 2 月 2 日至 3 月 12 日, 磁感应治疗技术在福建省肿瘤医院和湖南省肿瘤医院完成了前 4 例临床试验, 这项技术的应用在国内尚属首次, 自此开辟了中国肿瘤磁感应热疗的先河。患者在治疗前一天经过预先的摆位, 确定穿刺植入热籽时的体位。手术实施当天, 在患者摆位和卡具安装完成之后, 首先进行肿瘤区域的 CT 扫描, 用 TPS 分析处理 CT 扫描文件, 勾画肿瘤靶区后确定热籽的位置和深度, 完成植入计划; 热籽植入后再次进行 CT 扫描观察热籽的真实植入情况, 利用 TPS 根据真实的热籽植入情况进行验证, 确定是否满足治疗温度场需要, 是否需要补植热籽; 植入全部完成

后,患者接受磁感应加热治疗。4位患者的肿瘤部位和病情不尽相同,加热治疗的时间和达到的温度也不相同。在治疗过

程中,患者十分配合,无不能耐受情况发生。治疗之后,加热局部和全身生命体征也未见异常(表4)。

表4 磁感应热疗临床试验患者情况

Table 4 Patients' status under clinical trials of MIH

患者	年龄	性别	诊断	治疗次数	治疗最高温度	临床观察	处理措施
1	67	男	右肺小细胞肺癌右肺门、纵膈淋巴结、右锁骨上淋巴结转移化放疗后未控;鼻咽嗅神经母细胞瘤放疗后	6	43.7℃	加热部位酸胀,全身发热出汗	无
2	59	女	左大腿恶性神经鞘瘤术后复发,左侧闭孔肌及右侧坐骨海绵体旁肿块影,考虑为转移肿瘤	6	52.6℃	全身发热出汗	无
3	55	男	左中下颈及左锁骨上多发实性占位,尺寸约4.6cm×3.3cm×2.1cm,倾向淋巴结肿大,大者考虑为转移肿瘤	1	43.6℃	加热部位灼热疼痛,全身发热出汗	体表冰敷
4	46	女	左乳癌综合治疗后左胸壁复发(浸润性导管癌)	1	46℃	加热部位灼热疼痛	体表冰敷

4 展望

基于目前的研究进展和临床试验,为实现磁感应热疗在临床肿瘤治疗中的实际应用,还有一些关键问题需要进一步解决。在治疗设备的工程技术方面,中频交变磁场的精确测量是一个重要的要求。热疗过程的热剂量学定量评价仍然需要进一步深入研究。精确、实时、无损的靶区温度场测量技术对于提高热疗精确性,优化治疗效果至关重要。此外,为实现治疗过程的计算机辅助分析与控制,还需要发展高效、精确的治疗计划系统。作为磁感应热疗的物理基础,不同类型和尺度的磁介质感应产热机制,生物传热以及磁性纳米介质在体内的传质过程等问题还需要进一步研究。在磁性介质研制方面,提高材料的产热能力,实现治疗温度自动调控性能是一个重要方向。对于纳米尺度的磁性介质而言,增强材料磁性和功能化修饰,以实现纳米磁感应热疗和药物、基因联合治疗具有重要意义。与此同时,对于磁性纳米载体的临床应用,纳米材料毒理学的相关研究刚刚起步,还需要更深入开展。在磁感应热疗相关的生物医学问题研究中,为获得最佳治疗效果,需要突破传统的40~45℃治疗温度,对更宽的治疗温区,特别是50~55℃温区开展热剂量学的扩展研究和应用。为获得并充分利用热疗激发的抗肿瘤免疫效应,还需要对热激发免疫机制进行深入研究。

参考文献 (References)

[1] Gilchrist R K, Medal R, Shorey W D, et al. Selective inductive heating of lymph nodes[J]. *Ann Surg*, 1957, 146(4): 596-606.  
 [2] Kida Y, Mori Y, Hattori T, et al. Interstitial hyperthermia of malignant gliomas with implant heating system [J]. *Neurol Surg*, 1990, 18 (11): 1007-1014.  
 [3] Stea B, Kittelson J, Cassady J R, et al. Treatment of malignant gliomas with interstitial irradiation and hyperthermia [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992, 24: 657-667.  
 [4] Mack C F, Stea B, Kittelson J M, et al. Interstitial thermoradiotherapy with ferromagnetic implants for locally advanced and recurrent neoplasms

[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993, 27: 109-115.  
 [5] Kobayashi T, Kida Y, Tanaka T, et al. Interstitial hyperthermia of malignant brain tumors by implant heating system: clinical experience[J]. *Neuro Oncol*, 1991, 10: 153-163.  
 [6] Tucker B D, Huidobro C, Larson T, et al. Use of permanent interstitial temperature self-regulating rods for ablation of prostate cancer [J]. *Endourol*, 2000, 14: 511-517.  
 [7] Tucker B D. Use of interstitial temperature self-regulating thermal rods in the treatment of prostate cancer[J]. *Endourol*, 2003, 17: 601-607.  
 [8] Tucker B D, Huidobro C, Larson T. Ablation of stage T-1/T-2 prostate cancer with permanent interstitial temperature self-regulating rods [J]. *Endourol*, 2005, 19: 865-867.  
 [9] Tucker B D, Platz C E, Huidobro C, et al. Interstitial thermal therapy in patients with localized prostate cancer: histologic analysis [J]. *Urology*, 2002, 60: 166-169.  
 [10] Deger S, Taymoorian K, Boehmer D, et al. Thermoradiotherapy using interstitial self-regulating thermoseeds: An intermediate analysis of a phase II trial[J]. *Eur Urology*, 2004, 45: 574-580.  
 [11] Deger S, Boehmer D, Turk I, et al. Interstitial hyperthermia using self-regulating thermoseeds combined with conformal radiation therapy [J]. *Eur Urology*, 2002, 42: 147-153.  
 [12] Master V J, Shinohara K, Carroll P R. Ferromagnetic thermal ablation of locally recurrent prostate cancer: Prostate specific antigen results and immediate/intermediate morbidities[J]. *Urol*, 2004, 172: 2179-2202.  
 [13] Akiyama S, Kawasaki S, Kodera Y, et al. A new method of thermochemotherapy using a stent for patients with esophageal cancer [J]. *Surg Today*, 2006, 36: 19-24.  
 [14] Jordan A, Scholz R, Wust P, et al. Endocytosis of dextran and silanecoated magnetite nanoparticles and the effect of intracellular hyperthermia on human mammary carcinoma cells *in vitro* [J]. *Magn Mater*, 1999, 194: 185-196.  
 [15] <http://www.magforce.de/english/home1.html>.  
 [16] Medal R, Shorey W D, Gilchrist R K, et al. Controlled radiofrequency generator for production of localized heat in intact animal[J]. *Arch Surg*, 1959, 79: 427-431.  
 [17] Rand R W, Snyder M, Elliot D, et al. Selective radiofrequency heating of ferrosilicone occluded tissue[J]. *Bull LA Neurol Soc*, 1976, 41: 154-159.  
 [18] Gondon R T, Hines J R, Gordon D. Intracellular hyperthermia -

- biophysical approach to cancer treatment via intracellular temperature and biophysical alterations[J]. *Med Hypothesis*, 1979, 5: 83-102.
- [19] Jordan A, Wust P, Fahling H, *et al.* Inductive heating of ferromagnetic particles and magnetic fluids: Physical evaluation for their potential for hyperthermia[J]. *Int J Hyperthermia*, 1993, 9: 51-68.
- [20] Hauff-Maier 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]. *Neurooncol*, 2007, 81: 53-60.
- [21] Johannsen M, Gneveckow U, Thiesen B, *et al.* Thermotherapy of prostate cancer using magnetic nanoparticles: feasibility, imaging, and three-dimensional temperature distribution [J]. *Eur Urol*, 2007, 52: 1653-1662.
- [22] Johannsen M, Gneveckow U, Taymoorian K, *et al.* Morbidity and quality of life during thermotherapy using magnetic nanoparticles in locally recurrent prostate cancer: Results of a prospective Phase I trial[J]. *Int J Hyperthermia*, 2007, 23: 315-323.
- [23] Wust P, Gneveckow U, Johannsen M, *et al.* Magnetic nanoparticles for interstitial thermotherapy: Feasibility, tolerance and achieved temperatures[J]. *Int J Hyperthermia*, 2006, 22: 673-685.
- [24] <http://obsolet.cc-nanochem.de/1-media.php2004>.
- [25] Gazeau F, Levy M, Wilhelm C. Optimizing magnetic nanoparticle design for nanothermotherapy[J]. *Nanomedicine*, 2008, 3: 831-844.
- [26] Landeghem F K H, Maier-Hauff K, Jordan A, *et al.* Post-mortem studies in glioblastoma patients treated with thermotherapy using magnetic nanoparticles[J]. *Biomaterials*, 2009, 30: 52-57.
- [27] Müller S. Magnetic fluid hyperthermia therapy for malignant brain tumours—An ethical discussion[J]. *Nanomedicine Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 2009, 5: 387-393.
- [28] Moroz P, Jones S K, Bray B N, *et al.* Magnetic mediated hyperthermia: Current status and future directions. *Int J Hyperthermia*, 2002, 18: 267-284.
- [29] Lilly M B, Brezovich I A, Atkins W J, *et al.* Hyperthermia induction with thermally self-regulated ferromagnetic implants [J]. *Radiology*, 1985, 154: 243-244.
- [30] Rehman J, Landman J, Tucker B D, *et al.* Ferromagnetic self-regulating reheatable thermal rod implants for in situ tissue ablation [J]. *Endourol*, 2002, 16: 523-531.
- [31] Ferguson S D, Paulus J A, Tucker R D, *et al.* Effect of thermal treatment on heating characteristics of Ni-Cu alloy for hyperthermia: Preliminary studies[J]. *Appl Biomater*, 1993, 4: 55-60.
- [32] Shoi H, Ozu Y, Sato F, *et al.* Thermotherapy with metallic stent heated by external magnetic excitation [J]. *IEEE Trans Magn*, 2005, 41: 4167-4169.
- [33] Gupta A K, Gupta M. Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications [J]. *Biomaterials*, 2005, 26: 3995-4021.
- [34] Massat R. Preparation of aqueous magnetic liquids in alkaline and acidic media[J]. *IEEE Trans Magn*, 1981, 17: 1247-1248.
- [35] Sun S H, Zeng H. Size-controlled synthesis of magnetite nanoparticles [J]. *Am Chem Soc*, 2002, 124: 8204-8205.
- [36] Ge J P, Hu Y X, Biasini M, *et al.* One-step synthesis of highly water-soluble magnetite colloidal nanocrystals[J]. *Chem Eur*, 2007, 13: 7153-7161.
- [37] Lage H, Jordan A, Scholz R, *et al.* Thermosensitivity of multidrug resistant human gastric and pancreatic carcinoma cells [J]. *Int J Hyperthermia*, 2000, 16: 291-303.
- [38] Jordan A, Scholz R, Maier-Hauff K, *et al.* Presentation of a new magnetic field therapy system for the treatment of human solid tumors with magnetic fluid hyperthermia[J]. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2001, 225: 118-126.
- [39] Jordan A, Scholz R, Wust P, *et al.* Magnetic fluid hyperthermia (MFH): Cancer treatment with AC magnetic field induced excitation of biocompatible superparamagnetic nanoparticles [J]. *Magn Magn Mater*, 1999, 201: 413-419.
- [40] Jordan A, Scholz R, Maier-Hauff K, *et al.* The effect of thermotherapy using magnetic nanoparticles on rat malignant glioma[J]. *J Neuro-Oncol*, 2006, 78: 7-14.
- [41] Wada S, Yue L, Tazawa K, *et al.* New local hyperthermia using dextran magnetite complex (DM) for oral cavity: experimental study in normal hamster tongue[J]. *Oral Dis*, 2001, 7: 192-195.
- [42] Hilger I, Dietmar E, Linß W, *et al.* Developments for the minimally invasive treatment of tumors by targeted magnetic heating [J]. *Journal of Physics: Condensed Matter*, 2006, 18: 2951-2958.
- [43] Hong R Y, Li J H, Wang J, *et al.* Comparison of schemes for preparing magnetic Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles[J]. *China Particul*, 2007, 5: 186-191.
- [44] Wang X M, Gu H C, Yang Z Q, *et al.* The heating effect of magnetic fluids in an alternating magnetic field[J]. *Magn Magn Mater*, 2005, 293: 334-340.
- [45] Ge Y Q, Zhang Y, Xia J, *et al.* Effect of surface charge and agglomerate degree of magnetic iron oxide nanoparticles on KB cellular uptake in vitro[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2009, 73(2): 294-301.
- [46] Moroz P, Pardoe H, Jones S K, *et al.* Arterial embolization hyperthermia: Hepatic iron particle distribution and its potential determination by magnetic resonance imaging[J]. *Phys Med Biol*, 2002, 47: 1591-1602.
- [47] Stribley K V, Gray B N, Chimel R, *et al.* Internal radiotherapy for hepatic metastases: The blood supply of hepatic metastases[J]. *Surg Res*, 1982, 33: 25-32.
- [48] Moroz P, Jones S K, Gray B. Tumor response to arterial embolization hyperthermia and direct injection hyperthermia in a rabbit liver tumor model[J]. *Surg Oncol*, 2002, 80: 149-156.
- [49] Moroz P, Jones S K, Gray B N, *et al.* Arterial embolization hyperthermia in porcine renal tissue[J]. *Surg Res*, 2002, 105: 209-214.
- [50] Moroz P, Jones S K, Metalf C, *et al.* Hepatic clearance of arterially infused ferromagnetic particles[J]. *Int J Hyperthermia*, 2002, 19: 23-34.
- [51] Moroz P, Metcalf C, Gray B N. Histologic analysis of liver tissue following hepatic arterial infusion of ferromagnetic particles in a rabbit tumour model[J]. *Biomaterials*, 2003, 16: 455-464.
- [52] Moroz P, Jones S K, Gray G N. The effect of tumor size on ferromagnetic embolization hyperthermia in a rabbit liver tumor model [J]. *Int J Hyperthermia*, 2002, 18: 129-140.
- [53] Takamatsu S, Matsui T G, Kobayashi S, *et al.* Selective induction hyperthermia following transcatheter arterial embolization with a mixture of nano-sized magnetic particles (ferucarbotran) and embolic materials: feasibility study in rabbits[J]. *Radiat Med*, 2008, 26: 179-187.
- [54] Pardoe H, Clark P R, Pierre T G, *et al.* A magnetic resonance imaging based method for measurement of tissue iron concentration in liver arterially embolized with ferromagnetic particles designed for magnetic hyperthermia treatment of tumors [J]. *Magn Reson Imaging*, 2003, 21: 483-488.
- [55] Zhao L Y, Jiang W, Jin Y J, *et al.* Application of carbonyl iron powder as a novel mediator for arterial embolization hyperthermia - Q1 feasibility investigation [C]. World Congress on Medical Physics and Bioengineering, Munich, Germany, September 9-12, 2009.
- [56] Dudeck O, Bogusiewicz K, Pinkernelle J, *et al.* Local arterial infusion of superparamagnetic iron oxide particles in hepatocellular carcinoma: A feasibility and 3.0 T MRI study [J]. *Invest Radiol*, 2006, 41 (6): 527-537.

(责任编辑 王芷)