

## • 学术动态 •

## 磁感应治疗肿瘤新技术研究现状

夏启胜 耿传营 唐劲天\*

(中日友好医院临床医学研究所, 北京 100029)

中图分类号: R-332

文献标识: A

文章编号: 1009-6604(2007)11-1017-06

传统的治疗方法如手术、放射治疗和化学药物治疗仍是当今国际医学界治疗恶性肿瘤的三大支柱。热疗是近年来发展较快的一种肿瘤治疗手段,是指用加热的方法使人体癌变处的局部温度升高从而杀死癌细胞的一种治疗方法<sup>[1]</sup>,目前,局部热疗按治疗时所产生的温度可以分为三大类<sup>[1,2]</sup>,即温热疗法(42~46℃)、高温疗法(46~70℃)和热切除(>70℃)。热疗作为一种物理治疗方法,同化疗、放疗相比较少受副作用的限制,这使得热疗可以多次重复,而不用像化疗、放疗那样考虑毒性副作用在体内的积累,因而在肿瘤治疗中具有良好的应用前景<sup>[3]</sup>。

目前,局部加温治疗主要是通过超声、微波、射频等来加温的,但各自都存在一些缺点,超声不能穿过含气空腔,存在骨反射、骨吸收等问题;微波加热深度较浅,对用电偶、热敏电阻的测温有干扰,治疗部位常有烫伤,医务人员需要防护;射频加温目前已经在局部热疗中广泛应用,但容性加热时的射频电场较为发散,不能做到仅对肿瘤区域进行准确而均匀的加热,加热能力受各种因素的影响,而且脂肪过热严重。热切除由于达到的治疗温度较高,可以使大量肿瘤组织瞬间坏死,这些坏死肿瘤组织释放的各种物质入血可以引起休克综合征,因而热切除时引起并发症的风险较大<sup>[3]</sup>。

## 1 磁感应肿瘤治疗技术的兴起

磁感应肿瘤治疗技术属新型加温治疗范畴,有望克服射频加热及其它一些加温方法的各种缺点,已经成为引起人们广泛关注。它是指在影像学或其他方法引导下,使磁介质适形的分布于患者肿瘤组织中,在外部交变磁场作用下,使局部快速形成与肿瘤适形的高温区,达到瞬间杀灭临床肿瘤的目的。

### 1.1 发展简史

Gilchrist 等在 1957 年最早开展这方面应用的研究,当时是为了治疗大肠癌的淋巴结转移灶,他们将直径为 0.02~0.1 μm 铁磁颗粒注射到狗肠壁浆

膜下层,发现每克淋巴结组织聚集了 5 mg 的磁性颗粒,置于强度为 200~240 奥斯特(Oe)的交变磁场中,可以在 3 min 升温 14℃。该研究小组后续又做了一些更深入的研究,均有力的证明在动物活体内使用磁介质诱导加温治疗选择性栓塞和加热组织是可行的。随后,这一治疗方法在各方面都有了较大发展,但由于动物模型不适当,温度测量不准确以及较差的交变磁场参数等方面的原因,除了毫米级磁介质的组织间植入热疗有一些临床试验外,其他材料或方法的热疗基本上都还处在基础实验和动物实验阶段,离临床应用还较远。

### 1.2 分类

按照不同的方法可有不同的分类形式, Moroz 等<sup>[3]</sup>按照磁性材料进入组织的途径及部位将磁感应肿瘤治疗分为四类:动脉栓塞热疗(arterial embolization hyperthermia, AEH)、直接注射热疗(direct injection hyperthermia, DIH)、细胞内热疗(intracellular hyperthermia, IH)、组织间植入热疗(interstitial implant hyperthermia, IIH)。按照所使用的磁性材料的几何特点则又可以将其分为 3 个级别:毫米级磁介质、微米级磁介质、纳米级磁介质。

本文将就这一分类方法对这 3 个级别的磁介质的实验研究和临床试验研究情况做简要介绍。

### 1.3 基本原理

#### 1.3.1 产热机制

在交变磁场中的金属物体会在其内部产生感应电流,也即涡流。涡电流的大小同交变磁场的特性,金属物体的大小、形状以及金属材料的组成等因素密切相关,如果金属是磁性的(如铁、镍、钴等铁磁材料)并且其尺寸较大则金属材料产热的能力将大大增强。

铁磁质中,相邻铁原子间存在着非常强的交换耦合作用,形成自发磁化达到饱和状态的微小区域,这些自发磁化的微小区域称为磁畴。铁磁材料在交变的磁场中反复磁化,磁畴间相互摩擦,产生损耗,这种损耗称为磁滞损耗。此外,铁磁体反复磁化时磁矢量(magnetic vector)旋转和颗粒本身的状态不

\* 通讯作者(清华大学医学物理与工程研究所,北京 100084)

断改变,也导致温度升高,这种在反复磁化过程中能量的损失叫做奈尔松弛(Neel relaxation)及布朗松弛(Brown relaxation)。

一般情况下,将一个磁性材料置于交变磁场内时,当其长轴在毫米(mm)水平时,其产热主要是靠涡流;然而对于直径在微米( $\mu\text{m}$ )级别的磁性颗粒来说,其产热机制有些轻微的差别,磁滞产热成为主要因素;对于纳米(nm)磁性颗粒来说,这 2 种产热机制都减弱,取而代之的是铁氧化物颗粒的磁矢量旋转和颗粒本身的物理旋转,即奈尔松弛和布朗松弛<sup>[10,11]</sup>。

**1.3.2 温度控制** 毫米级磁介质(铁磁热籽)是一种特别的混合物或合金,由非磁性金属和磁性金属组成。这种合金有特性就是可以限制其最高温度,即居里点现象(Curie point phenomenon),因而达到自动控温的目的。而微米级和纳米级磁介质由于居里点现象不明显,需要通过其它参数来控制磁性材料的产热功率,比如:磁场参数(频率、功率、强度),时间参数,磁介质的量等参数来控制。

**1.3.3 磁场频率与强度的选择** 磁感应肿瘤治疗时所采用的磁场范围主要在中低频范围(10 ~ 100 kHz),选择这一范围主要是考虑到过低频率的交变磁场易产生神经肌肉刺激症状,而过高的频率(如射频所在频率范围)则可产生涡流加热,使正常组织温度也升高<sup>[3,4]</sup>。

## 2 磁感应肿瘤治疗技术研究进展

磁感应肿瘤治疗技术最近已有较大发展,各种不同的磁性材料在基础实验和临床试验方面的广泛研究,取得了不少令人振奋的结果。

### 2.1 利用毫米级磁介质进行加温的磁感应肿瘤治疗

**2.1.1 简介** 毫米级磁介质包括可植入肿瘤组织内的铁磁热籽和可置入腔道内的金属支架,其在交变磁场下产热主要是因为感应涡流,这一类材料多用于组织间植入热疗和腔内热疗。金属棒直径一般为 1 mm,长 1 ~ 7 cm,多为镍-铜、铁-铂、钯-钴、镍-锆等,或 2 种以上的合金材料,有的表面镀一层对人体无害的包膜以防止有害金属材料对组织的腐蚀,一般用来加热深部肿瘤。金属支架则可用于腔管肿瘤如食道癌等消化系统肿瘤,通常根据实际需要制成不同的大小和形状,具有产热和姑息扩张治疗(对症治疗)双重功能。

对于不同的加温温度的要求,如温热疗法、高温疗法和热切除等要求的温度,可以根据热籽材料成

分的不同设计出满足要求的具有不同居里点的金属棒或支架。

**2.1.2 进入组织的途径** 金属棒可以用非常小的针,利用一个定位模板,在影像学的引导下经皮植入肿瘤组织(如前列腺)并按照一定距离排列。植入过程通常是微创的,同近距离放射性粒子的植入非常相似。病人是在局麻或脊椎麻醉下植入金属棒或支架,所以整个过程基本无痛苦,这些金属棒或支架植入或置入体内,没有治疗次数的限制,因而治疗可以多次重复。

**2.1.3 实验与临床研究进展** Burton 等在 1971 年首先开展这方面的实验研究,并探索了铁磁热籽在脑部肿瘤应用的可能性。目前的基础研究主要集中在不同材料构成的热籽产热性能的比较、使温度分布更加均匀、减少热籽的毒性和提高荷瘤动物治疗效果等方面的研究(表 1)。

毫米级磁介质是在 3 种磁介质中进行临床试验较多的一种,已经在临床试验中取得了较好的消退率,而且比较安全。理论上,利用这种材料的加温治疗对任何局部的能够植入热籽的实体瘤均有治疗效果,但目前的临床试验主要还是集中在脑部肿瘤以及前列腺癌,其他部位的肿瘤仍在临床前期试验和动物实验阶段。目前,美国 ATI Medical 公司已经开发出一种可对前列腺癌进行热籽加温治疗的设备,但还在临床试用阶段(表 2)。

### 2.1.4 优势以及局限性

**2.1.4.1 优势** 热籽由于其居里点自动控温这一特性,减少对侵入性测温的需求,降低治疗的侵袭与创伤性;由于热籽最高温度受居里点控制,所以可以避免组织烧焦和炭化,因而提高治疗的安全性;具有生物相容性的热籽可以永久植入并供以后重复治疗;植入热籽可以在影像学指导下进行,因而避免开放性手术。

**2.1.4.2 尚存在的问题** 热籽在组织中可能会因为磁场的作用力或其他方面的原因而移位;此外,有些材料对人体组织有腐蚀性,因而需要仔细选择适当的合金,或对材料进行镀金(或其它金属)处理;植入的热籽为金属,会对一些影像学检查(如磁共振)产生干扰,不宜做这些检查;对于一些形状很不规则的肿瘤要想完全加热是很难的,还有些肿瘤热籽是较难植入的;加热肿瘤组织内温度分布不均和可能存在冷点也是一个问题;要达到较大的加热功率铁磁热籽必须按照磁场方向排列,这在有些情况下是较难达到的。

表 1 毫米级磁介质近 5 年实验研究情况

作者	年代	动物及肿瘤部位	热介质	磁场参数	治疗效果
Park 等 <sup>[5]</sup>	2002	兔正常肝组织	双重不锈钢热籽 L 形, 直径 0.23 mm	114 kHz, 5.4 kW	有明显的组织病理学变化
Rehman 等 <sup>[6]</sup>	2002	16 头猪的正常脏器	钯-钴热籽,居里点 70 °C	50 kHz, 50 高斯	有明显的组织坏死出现

表 2 毫米级磁介质近 5 年临床研究情况

作者	年代	疾病	热介质	磁场参数	治疗效果
Tucker 等 <sup>[1]</sup>	2002	4 例前列腺癌疾病	钆-钴热籽, 居里点 70 ℃	不详	热籽间距小于 1 cm 可在植入区域产生连续的坏死区, 热籽阵列外部几乎未见坏死区
Tucker 等 <sup>[8]</sup>	2003	15 例前列腺癌疾病, 临床 I 期	钆-钴热籽, 直径 1 mm, 长 14 mm	文献未提供	明显坏死区, 副作用轻微
Master 等 <sup>[9]</sup>	2004	14 例局部复发的前列腺癌疾病	钆-钴热籽, 长 14 mm, 居里点 70 ℃	不详	肿瘤内温度比较均一的达到 50 ℃, 而直肠和尿道温度在 44 ℃ 以下, 57% 的患者 PSA 明显下降
Deger 等 <sup>[10]</sup>	2004	57 例前列腺癌疾病, 临床 II 期	钆-钴热籽, 直径 1 mm, 长 14 mm, 居里点 55 ℃	文献未提供	肿瘤内温度达到 42 ~ 46 ℃, 治疗有效且可耐受, PSA 明显下降

## 2.2 利用微米级、纳米级磁介质进行的磁感应肿瘤治疗

2.2.1 简介 微米级磁介质多用于 DIH 和 AEH 的实验研究。AEH 将要进入临床试验, 这种技术比较适合于肝脏恶性肿瘤, 原因在于肝脏恶性肿瘤的绝大部分血供都来自肝动脉系统, 而正常组织则有一部分来自门静脉系统, 所以栓塞肝动脉系统将有可能阻断肿瘤的血液供应和更好地将磁性颗粒定位于肿瘤血管内。

尺寸在纳米级别的磁介质属于亚畴类 (sub-domain), 纳米级材料同毫米级一样也可用于 AEH 和 DIH, 但与微米级材料不同的是, 如果纳米级材料外面有一层包裹或有某种抗体, 通过动脉或直接注射进入肿瘤内能被肿瘤细胞吞噬, 而正常细胞则吞噬较少, 这便是 IH<sup>[3]</sup>。

2.2.2 磁性微/纳米颗粒的应用种类及其特点 磁性微/纳米颗粒根据其特性, 又可分别制成磁流体、磁性脂质体和磁性玻璃陶瓷微/纳米颗粒等<sup>[11]</sup>。

2.2.2.1 磁流体 (magnetic fluids, MF) MF 是把用表面活性剂处理过的超细铁磁性或超顺磁性颗粒高度分散在基液中形成的一种磁性胶体溶液或悬浊液, 主要由基液、表面活性剂和磁性粒子组成。目前, 应用最多的磁性材料是  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  和  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ , 在交变磁场作用下磁流体可吸收电磁波能量转化为热能<sup>[12,13]</sup>。

2.2.2.2 磁性脂质体 (magnetic liposome, ML) ML 是含有磁性颗粒的脂质体囊泡的悬浊液, 一般由磁性材料、脂质及药物等组成。目前, 多用  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  为磁性载体, 随着对磁流体研究的深入, 一些新型磁性载体也开始得到人们的重视。

2.2.2.3 磁性玻璃陶瓷微/纳米颗粒 普通铁不能与玻璃陶瓷混合, 当  $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$  融化后快速冷却时可与胶性玻璃混合<sup>[14]</sup>。外加磁场诱导涡流可使磁性玻璃陶瓷微/纳米颗粒温度升高<sup>[15]</sup>。

2.2.3 进入组织的途径 磁性微/纳米颗粒进入体内的方法主要有经皮注射导入、动脉导入和静脉导入, 具体可以分为 DIH、AEH、IH, 这一过程同样是在

影像学的导引下进行的, 大大增加磁介质导入的准确性。

2.2.4 实验与临床研究进展 基础研究主要集中在磁介质材料的研制与筛选, 不同材料组成的磁介质产热性能比较, 毒性和生物相容性, 磁介质在交变磁场内加热时温度分布情况, 以及提高荷瘤动物治疗效果和机制等方面的实验研究<sup>[16]</sup>。Jordan 的研究小组利用他们自己研制的交变磁场样机进行了一些利用磁流体的磁感应治疗, 结果显示磁感应治疗能在肿瘤区域达到足够的温度, 并抑制大鼠肿瘤的生长, 但要进一步增加治疗效果还需要深入的实验研究<sup>[17]</sup>。Kawai 的研究小组利用磁性阳离子脂质体 (magnetite cationic liposomes, MCLs) 在大鼠移植瘤上进行的动物实验也显示出了较好的治疗效果, 同时他们的实验结果还提示利用 MCLs 的磁感应治疗不仅是通过加热起作用的, 肿瘤加热后导致的免疫反应也是促进肿瘤治愈的重要因素之一。纳米及微米级磁介质还处在基础实验和动物实验阶段 (表 3), 仅德国报道过 1 次临床试验 (表 4)。

### 2.2.5 优势及存在的问题

2.2.5.1 优势 使用动脉栓塞或直接注射等方法可增加磁性颗粒在肿瘤部位的沉积, 提高产热效率; 毫米级材料颗粒较大在实施动脉栓塞时可以更好的对肿瘤的供养血管及其分支进行栓塞; 导入的热介质短时间内仍可以有较多的残留在肿瘤区域, 因此在需要重复加热时不需要再次导入磁介质或只需少量补充; 纳米级磁介质外可以包被上肿瘤特异性抗体, 增加对肿瘤细胞的靶向性, 因此, 对微小转移灶也有有望达到杀伤的目的。

2.2.5.2 局限性 目前的研究还是处在实验研究阶段, 性能良好的纳米、微米磁介质还在继续研制中; 磁介质导入机体后的重新分布、清除以及毒性情况还有待深入研究; 比较大的或不规则的肿瘤导入磁介质难度较大, 而且需要的磁介质质量也较大; 微米级磁性材料属于多畴磁性颗粒, 在交变磁场下产热效率较低, 要提高其产热效率需要强交变磁场 (较高的频率和磁场强度)。

表 3 纳米、微米磁介质近 5 年实验研究情况

作者	年代	铁氧化物	实验模型	磁场参数	实验结果
Wada 等 <sup>[14]</sup>	2001	葡聚糖包裹的 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 颗粒 (DM), 5~10 nm	金黄色仓鼠正常舌部	500 kHz, 7 kW	DM 注射区温度可维持在 43~45℃, 而对照区和直肠升温不明显
Hilger 等 <sup>[19]</sup>	2002	超顺磁性特氧化物 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , 10~200 nm	45 只接种了人乳腺癌 SCID 小鼠	400 kHz, 6.5 kA/M	加热 4 min, 肿瘤区温度达到 63℃, 组织学检查出现了凝固坏死
Moroz 等 <sup>[20]</sup>	2002	$\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 微囊 32 $\mu\text{m}$ , 核心 150 nm, 1% 吐温悬浮	3 头猪的正常肾组织	20 kHz, 340 Oe	靶区升温率与磁介质浓度存在量效关系, 对照侧肾脏无升温, 治疗过程安全且可耐受
Ohno 等 <sup>[21]</sup>	2002	棒状羧甲基纤维素铁氧化物	大鼠 T9 脑瘤	88.9 kHz, 380 Oe	治疗有效且能明显延长大鼠的生存期, 磁介质在肿瘤区域均匀扩散
Kusaka 等 <sup>[22]</sup>	2002	内含磁性颗粒 (13 $\mu\text{m}$ ) 的骨水泥	种植于兔胫骨的 VX2 肉瘤	100 kHz	热疗组肿瘤出现消退, 对照组多数出现病理性骨折, 骨皮质破坏
Shinkai 等 <sup>[23]</sup>	2002	磁性阳离子脂质体 (MCLs)	大鼠股骨肉瘤	8 MHz 射频	注射了 MCLs 的肿瘤部位温度可达 43℃ 以上, 而对照处只到 41℃, 注射组大鼠 71% 肿瘤生长受到抑制
Suzuki 等 <sup>[24]</sup>	2003	磁性阳离子脂质体 (MCLs), 10 nm	C57 小鼠 B <sub>16</sub> 黑色素瘤	118 kHz	治疗组 90% 小鼠瘤体消失, 再接种实验有 66% 不生长
Wada 等 <sup>[25]</sup>	2003	葡聚糖包裹的 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 颗粒	金黄色仓鼠诱发性舌癌	500 kHz, 7 kW	肿瘤加热至 43~45℃ 30 min, 加热组肿瘤生长明显抑制, 生存期延长
Moroz 等 <sup>[26]</sup>	2003	碘化油悬浮的 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (150 nm), 吐温悬浮的 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 微囊 (32 $\mu\text{m}$ )	猪的正常肝组织	无	肝内铁氧化物 28 d 后减少不明显, 吐温悬浮的铁氧化物颗粒安全性更好些
Ito 等 <sup>[27]</sup>	2003	磁性阳离子脂质体, 10 nm	57 小鼠 B <sub>16</sub> 黑色素瘤	118 kHz	肿瘤处温度达到 43℃ 维持 30 min, 同时合并 IL-2 或 GM-CSF 瘤内注射, 肿瘤 CR 率分别达到 75% 和 40%, 而各对照均未见消退
Hamaguchi 等 <sup>[28]</sup>	2003	中性磁性脂质体, 94.1 nm, 核心 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , 10 nm	日本大白兔 25 只, VX7 舌癌及其子宫颈转移灶, 分成 3 组	118 kHz, 384 Oe	治疗组淋巴结温度达到了 44℃, 坏死区域明显多于对照组, 凋亡指数 (AI) 增高
Ito 等 <sup>[29]</sup>	2003	磁性阳离子微脂质体 (MCLs), 10 nm	C3H 小鼠 MM46 移植性乳腺癌	118 kHz	肿瘤边缘温度达到 45℃ 并维持 30 min, 肿瘤不消退则继续重复加热至消退为止, 最终所有的小鼠 CR 并获得抗肿瘤免疫
Ito 等 <sup>[30]</sup>	2003	$\text{Fe}_3\text{O}_4$ 脂质体, 核心 10 nm	C57 小鼠 B <sub>16</sub> 黑色素瘤	118 kHz, 384 Oe	肿瘤内温度达到 43℃ 并维持 30 min, 合并 HSP70 基因治疗时能明显抑制肿瘤生长, 30% 的肿瘤消失, 治愈后小鼠获得抗肿瘤免疫
Ito 等 <sup>[31]</sup>	2004	外连接 HER-2 抗体的纳米 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 脂质体, 核心 10 nm	SKBr3 及 MDA-MB-231 人乳腺癌细胞, 前者高表达 HER-2, 后者低表达	360 kHz, 120 Oe	SKBr3 细胞吞噬了 60% 的磁性颗粒, 在磁场中可加热到 42.5℃, 并导致细胞杀伤效应
Matsuoka 等 <sup>[32]</sup>	2004	磁性阳离子脂质体, 10 nm	仓鼠骨肉瘤	118 kHz	肿瘤区域可加热到 42℃ 以上, 而周围正常组织则升温较小, 热疗组肿瘤 100% 消退, 而对照组无消退
Johannsen 等 <sup>[33]</sup>	2004	纳米磁流体	20 只大鼠移植性前列腺癌	100 kHz, 0~18 kA/m	肿瘤部位温度可维持在 50℃ 以上, 4 d 后 79% 的磁介质仍留在肿瘤部位
Tanaka 等 <sup>[34]</sup>	2005	磁性阳离子脂质体	C57 小鼠移植性 EL4 T 淋巴瘤	118 kHz, 384 Oe	肿瘤边缘温度达到 45℃ 并维持 30 min, 合并树突状细胞, 免疫治疗组 CR 达 75% (6/8), 而单独热疗组仅 12.5 (1/8)
Ivkov 等 <sup>[35]</sup>	2005	无	37 只裸鼠分成 2 组做交变磁场安全性评估	153 kHz, 400~1300 Oe	在场强为 700 Oe 时没有发现明显的副作用, 即使连续开机 20 min, 场强超过 950 Oe 时可能有害

续表

作者	年代	铁氧化物	实验模型	磁场参数	实验结果
Sonvico 等 <sup>[36]</sup>	2005	叶酸修饰的纳米铁氧化物颗粒	细胞实验	108 kHz	观察了细胞对修饰后纳米磁介质的吞噬情况
Yan 等 <sup>[37]</sup>	2005	Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 纳米颗粒	人 SMMC-7721 肝癌细胞及裸鼠种植性肝癌	不详	细胞实验显示 MFH 明显增加肿瘤细胞的凋亡,抑制其增殖,动物实验显示肿瘤生长明显抑制
Tanaka 等 <sup>[38]</sup>	2005	磁性阳离子脂质体,核心 10 nm	细胞实验和 C57 小鼠黑色素瘤	118 kHz, 384 Oe	细胞实验显示热疗可促使 DC 细胞成熟分化,瘤内加热至 43 ℃ 合并 DC 瘤内注射后 60% 的小鼠肿瘤消退
Kawai 等 <sup>[39]</sup>	2005	磁性阳离子脂质体	大鼠皮下接种的 PLS10 前列腺癌	360 kHz	肿瘤部位温度达到 45 ℃,而体温仍维持在 38 ℃,加热组部分大鼠肿瘤消退,抗肿瘤免疫细胞增多
Hilger 等 <sup>[40]</sup>	2005	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 磁流体	细胞实验和小鼠移植性腺瘤,	400 kHz, 8.8 kA/m	细胞实验显示热切除要使肿瘤细胞消灭,温度至少应该达到 55 ℃,体内实验中的肿瘤细胞 DNA 损伤更大
Jordan 等 <sup>[41]</sup>	2006	右旋糖苷或氨基硅烷包裹的磁性纳米颗粒	120 只大鼠脑胶质瘤模型,分成 10 组	100 kHz, 0 ~ 18 kA/m	氨基硅烷包裹的磁性颗粒治疗组同对照组相比生存期明显延长,而右旋糖苷包裹组延长不明显,导入肿瘤内的磁介质可稳定存在
Kawai 等 <sup>[42]</sup>	2006	磁性阳离子脂质体	种植在裸鼠的人前列腺癌	360kHz	肿瘤内可取得足够的升温,经过多次重复治疗后,治疗组肿瘤均消退
Johannsen 等 <sup>[43]</sup>	2006	纳米磁流体	96 只移植性前列腺癌大鼠,分成 8 组	100 kHz, 0 ~ 18 kA/m	肿瘤中心温度最高可达 58.7 ℃,合并放射治疗效能明显增强,注射后的磁流体后 20 d 仍大部分留在原位

表 4 纳米、微米磁介质近 5 年临床研究情况

作者	年代	患者	热介质	交变磁场参数	治疗效果
Johannsen 等 <sup>[44]</sup>	2005	前列腺癌	纳米磁流体	100 kHz, 0 ~ 18 kA/m	最高可达到 48.5 ℃,治疗过程无需麻醉也可耐受

3 展望

磁感应肿瘤治疗技术从提出到现在已经有 50 多年的历史,随着材料学、磁场设备、生物技术等学科的发展,有可能在近期获得突破性进展。这一治疗方法的一个突出的优点便是大大提高加热的特异性,可以充分减少对正常组织的加热,有望创造一种崭新的治疗模式克服传统热疗方法加温特异性差和副作用多等缺陷,提高肿瘤深部加温治疗疗效。但我们也必须清楚还有一些影响磁感应肿瘤治疗技术在肿瘤治疗中进一步应用的因素和若干关键问题尚待解决,主要集中在磁介质的研制和磁感应交变磁场机的研制等方面。目前,国内外学者正在致力于这方面的研究,国际上在肿瘤磁感应治疗设计理论及设备开发方面均有较大进展,已有学者提出了设备的初步设计方案,我们相信在不久的将来磁感应肿瘤治疗技术一定会有更大的应用和发展。

参考文献

1 Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, et al. Hyperthermia in combined treatment of cancer. *Lancet Oncol*, 2002, 3: 487-497.  
2 Falk MH, Isaacs RD. Hyperthermia in oncology. *Int J Hyperthermia*, 2001, 17: 1-18.  
3 Moroz P, Jones SK, Gray BN, et al. Magnetic mediated hyperthermia;

current status and future directions. *Int J Hyperthermia*, 2002, 18: 267-284.  
4 Benjamin LT, David BG, Alberto CG, et al. Histological changes of minimally invasive procedure for the treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer; clinical implications. *J Urol*, 2003, 170: 12-19.  
5 Park BH, Koo BS, Kim YK, et al. The induction of hyperthermia in rabbit liver by means of duplex stainless steel thermoseeds. *Korean J Radio*, 2002, 3: 98-104.  
6 Rehman J, Landman J, Tucker RD, et al. Ferromagnetic self-regulating reheatable thermal rod implants for in situ tissue ablation. *J Endourol*, 2002, 16: 523-531.  
7 Tucker RD, Platz CE, Huidobro C, et al. Interstitial thermal therapy in patients with localized prostate cancer: histologic analysis. *Urology*, 2002, 60(1): 166-169.  
8 Tucker RD. Use of interstitial temperature self-regulating thermal rods in the treatment of prostate cancer. *J Endourol*, 2003, 17(8): 601-607.  
9 Master VA, Shinohara K, Carroll PR. Ferromagnetic thermal ablation of locally recurrent prostate cancer: prostate specific antigen results and immediate/intermediate morbidities. *J Urol*, 2004, 172(6 Pt 1): 2197-2202.  
10 Deger S, Taymoorian K, Boehmer D, et al. Thermoradiotherapy using interstitial self-regulating thermoseeds: an intermediate analysis of a phase II trial. *Eur Urol*, 2004, 45(5): 574-580.  
11 吕永钢, 刘 静. 基于肿瘤靶向热疗的磁性微/纳米颗粒研究进展. *纳米材料与结构*, 2004, 9: 22-28.  
12 贾秀鹏. 磁流体在肿瘤治疗领域的应用进展. *国外医学·肿瘤分*

- 册, 2002, 29(3): 187-190.
- 13 李德才, 主编. 磁性液体理论及应用. 北京: 科学出版社, 2003. 280-346.
  - 14 何跃明. 恶性肿瘤的磁靶向热疗. 国外医学·物理医学与康复学分册, 2003, 23(2): 96-100.
  - 15 Arcos D, Real R, Vallet M, et al. A novel bioactive and magnetic biphasic material. *Biomaterials*, 2002, 23(10): 2151-2158.
  - 16 Ito A, Shinkai M, Honda H, et al. Medical application of functionalized magnetic nanoparticles. *J Biosci Bioeng*, 2005, 100(1): 1-11.
  - 17 Gneveckow U, Jordan A, Scholz R, et al. Description and characterization of the novel hyperthermia-and thermoablation-system MFH? 300F for clinical magnetic fluid hyperthermia. *Med. Phys*, 2004, 31(6): 1444-1451.
  - 18 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. *Oral Dis*, 2001, 7(3): 192-195.
  - 19 Hilger I, Hiergeist R, Hergt R, et al. Thermal ablation of tumors using magnetic nanoparticles: an in vivo feasibility study. *Invest Radiol*, 2002, 37(10): 580-586.
  - 20 Moroz P, Jones SK, Gray BN. Arterial embolization hyperthermia in porcine renal tissue. *J Surg Res*, 2002, 105(2): 209-214.
  - 21 Ohno T, Wakabayashi T, Takemura A, et al. Effective solitary hyperthermia treatment of malignant glioma using stick type CMC-magnetite. In vivo study. *J Neurooncol*, 2002, 56(3): 233-239.
  - 22 Kusaka M, Takegami K, Sudo A, et al. Effect of hyperthermia by magnetite cement on tumor-induced bone destruction. *J Orthop Sci*, 2002, 7(3): 354-357.
  - 23 Shinkai M, Ueda K, Ohtsu S, et al. Effect of functional magnetic particles on radiofrequency capacitive heating: an in vivo study. *Jpn J Cancer Res*, 2002, 93(1): 103-108.
  - 24 Suzuki M, Shinkai M, Honda H, et al. Anticancer effect and immune induction by hyperthermia of malignant melanoma using magnetite cationic liposomes. *Melanoma Res*, 2003, 13(2): 129-135.
  - 25 Wada S, Tazawa K, Furuta I, et al. Antitumor effect of new local hyperthermia using dextran magnetite complex in hamster tongue carcinoma. *Oral Dis*, 2003, 9(4): 218-223.
  - 26 Moroz P, Jones SK, Metcalf C, et al. Hepatic clearance of arterially infused ferromagnetic particles. *Int J Hyperthermia*, 2003, 19(1): 23-34.
  - 27 Ito A, Tanaka K, Kondo K, et al. Tumor regression by combined immunotherapy and hyperthermia using magnetic nanoparticles in an experimental subcutaneous murine melanoma. *Cancer Sci*, 2003, 94(3): 308-313.
  - 28 Hamaguchi S, Tohnai I, Ito A, et al. Selective hyperthermia using magnetoliposomes to target cervical lymph node metastasis in a rabbit tongue tumor model. *Cancer Sci*, 2003, 94(9): 834-839.
  - 29 Ito A, Tanaka K, Honda H, et al. Complete regression of mouse mammary carcinoma with a size greater than 15 mm by frequent repeated hyperthermia using magnetite nanoparticles. *J Biosci Bioeng*, 2003, 96(4): 364-349.
  - 30 Ito A, Matsuoka F, Honda H, et al. Heat shock protein 70 gene therapy combined with hyperthermia using magnetic nanoparticles. *Cancer Gene Ther*, 2003, 10(12): 918-925.
  - 31 Ito A, Kuga Y, Honda H, et al. Magnetite nanoparticle-loaded anti-HER2 immunoliposomes for combination of antibody therapy with hyperthermia. *Cancer Lett*, 2004, 212(2): 167-175.
  - 32 Matsuoka F, Shinkai M, Honda H, et al. Hyperthermia using magnetite cationic liposomes for hamster osteosarcoma. *Biomagn Res Technol*, 2004, 25, 2(1): 3.
  - 33 Johannsen M, Jordan A, Scholz R, et al. Evaluation of magnetic fluid hyperthermia in a standard rat model of prostate cancer. *J Endourol*, 2004, 18(5): 495-500.
  - 34 Tanaka K, Ito A, Kobayashi T, et al. Heat immunotherapy using magnetic nanoparticles and dendritic cells for T-lymphoma. *J Biosci Bioeng*, 2005, 100(1): 112-115.
  - 35 Ivkov R, DeNardo SJ, Daum W, et al. Application of high amplitude alternating magnetic fields for heat induction of nanoparticles localized in cancer. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(19 Pt 2): 7093-7103.
  - 36 Sonvico F, Mornet S, Vasseur S, et al. Folate-conjugated iron oxide nanoparticles for solid tumor targeting as potential specific magnetic hyperthermia mediators: synthesis, physicochemical characterization, and in vitro experiments. *Bioconjug Chem*, 2005, 16(5): 1181-1188.
  - 37 Yan S, Zhang D, Gu N, et al. Therapeutic effect of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles combined with magnetic fluid hyperthermia on cultured liver cancer cells and xenograft liver cancers. *J Nanosci Nanotechnol*, 2005, 5(8): 1185-1192.
  - 38 Tanaka K, Ito A, Kobayashi T, et al. Intratumoral injection of immature dendritic cells enhances antitumor effect of hyperthermia using magnetic nanoparticles. *Int J Cancer*, 2005, 116(4): 624-633.
  - 39 Kawai N, Ito A, Nakahara Y, et al. Anticancer effect of hyperthermia on prostate cancer mediated by magnetite cationic liposomes and immune-response induction in transplanted syngeneic rats. *Prostate*, 2005, 64(4): 373-381.
  - 40 Hilger I, Rapp A, Greulich KO, et al. Assessment of DNA damage in target tumor cells after thermoablation in mice. *Radiology*, 2005, 237(2): 500-506.
  - 41 Jordan A, Scholz R, Maier-Hauff K, et al. The effect of thermotherapy using magnetic nanoparticles on rat malignant glioma. *J Neurooncol*, 2006, 78(1): 7-14.
  - 42 Kawai N, Ito A, Nakahara Y, et al. Complete regression of experimental prostate cancer in nude mice by repeated hyperthermia using magnetite cationic liposomes and a newly developed solenoid containing a ferrite core. *Prostate*, 2006, 66(7): 718-727.
  - 43 Johannsen M, Thiesen B, Gneveckow U, et al. Thermotherapy using magnetic nanoparticles combined with external radiation in an orthotopic rat model of prostate cancer. *Prostate*, 2006, 66(1): 97-104.
  - 44 Johannsen M, Gneveckow U, Eckelt L, et al. Clinical hyperthermia of prostate cancer using magnetic nanoparticles: presentation of a new interstitial technique. *Int J Hyperthermia*, 2005, 21(7): 637-647.

(收稿日期: 2007-01-15)

(修回日期: 2007-07-27)

(责任编辑: 李贺琼)