

· 学术动态 ·

磁感应肿瘤热疗术中磁介质研究现状

白雪 夏启胜^① 刘继光 唐劲天*

(佳木斯大学口腔医学院, 佳木斯 154002)

中图分类号: R-332

文献标识: A

文章编号: 1009-6604(2007)11-1023-04

磁感应加温治疗恶性肿瘤是近年来发展的一种加温治疗新方法, 是利用铁磁性物质能在交变磁场中升温的物理特性, 将铁磁性物质作为热介质引入肿瘤组织, 磁介质在外加交变磁场作用下升温并将热量传递给周围的肿瘤组织。当瘤组织温度 $> 43^{\circ}\text{C}$ 时发生凋亡或坏死, 这种加温方法增加加温治疗针对恶性肿瘤的特异性, 并保护瘤组织周围的正常组织。加温方法的独特性和高度靶向性是其他治疗方法无法比拟的, 因此, 越来越受到人们的关注。本文对在磁感应肿瘤热疗术中磁介质的研究现状做简要介绍。

1 磁感应加温治疗中热介质的种类

磁介质按物理尺寸可以分为 3 个级别: 毫米(mm)级热籽、微米(μm)级铁氧化物和纳米(nm)级磁流体。近年来, 也有学者将研究的磁介质材料分为磁性微晶玻璃、低居里点铁氧体、铁磁合金热籽和磁流体^[1]。本文主要是按照物理尺寸分类介绍铁磁热籽和磁性微/纳米颗粒。

2 磁介质在磁感应加温治疗中的基本原理

2.1 铁磁热籽(thermoseed)

2.1.1 铁磁热籽的组成 铁磁热籽是一种特殊的合金, 由非磁性材料和磁性金属组成。铁磁热籽材料包括可植入肿瘤组织内的金属棒(或粒子)和可置入腔道内的金属支架。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, 一般用来加热较深的肿瘤。金属支架则可用于腔道肿瘤如食管癌等消化系统肿瘤, 通常要根据实际需要制成不同的大小和形状, 这种金属支架有产热和姑

息扩张治疗(对症治疗)的双重功能, 如对于食管癌在加温治疗的同时又可减轻病人的食管阻塞症状。

2.1.2 铁磁热籽的产热机制 任何交变磁场中的金属物体都会在其内部产生感应电流, 也即涡流。涡电流的大小与交变磁场的特性、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。铁磁热籽的产热主要是涡流损耗和磁滞损耗, 涡流损耗与磁场的强度和频率有关, 磁滞损耗与磁滞回线的面积成正比。

2.1.3 铁磁热籽的温度控制 热籽材料是一种特殊的合金, 这种合金的特点是可以限制其最高温度, 即居里点现象。将热籽置于交变磁场中, 它们开始感应加热, 当温度升高并达到居里点时, 热籽便失去磁性, 丧失进一步加热升温的能力; 当温度下降至居里点以下时, 热籽又恢复磁性而升温, 并最终使要加热的区域达到同热籽居里点相近的温度, 从而达到对肿瘤热疗的自动控温和升温, 这对深部肿瘤的热疗具有重要意义。对于不同加温温度的要求, 如温热疗法($40\sim 43^{\circ}\text{C}$)、高温疗法($43\sim 70^{\circ}\text{C}$)和热切除($> 70^{\circ}\text{C}$)等各自要求的温度, 可以设计出满足要求的具有不同居里点的热籽。

2.2 磁性微/纳米颗粒

2.2.1 磁性微/纳米颗粒的作用原理 在利用磁性微/纳米铁磁体颗粒的热疗中, 直径在微米(μm)级别的磁性颗粒主要是通过磁滞损耗来大量吸收电磁波能量产热的; 对于纳米(nm)级别的磁性颗粒来说, 其产热机制是磁性颗粒的磁矢量旋转和颗粒本身的物理旋转, 即奈尔松弛(Neel relaxation)。磁性微/纳米颗粒在交变磁场中的磁滞损耗产热与颗粒的微观结构(例如晶格空位、晶界、纯度)和固有本质(例如磁晶体各向异性)以及颗粒形状和尺度有关。同一种磁性微/纳米颗粒的磁滞损耗产热随着

① (中日友好医院临床医学研究所, 北京 100029)

* 通讯作者(清华大学工物系医学物理与工程研究所, 北京 100084)

外加磁场强度的减小急剧减少,实际热疗过程中外加磁场的振幅不会过高,不能使磁性微/纳米颗粒磁化。

铁磁体的 B-H 磁滞回线与磁性颗粒的尺寸相关^[2],颗粒尺度较大时(微米尺度或更大)存在多种畴基态,移动畴壁所需要的能量越小,因此,B-H 磁滞回线所围的面积也较小(图 1 中虚线所示)。对于较小尺度的磁性微/纳米颗粒,则只存在单一的畴基态,B-H 磁滞回线所围的面积较大(图 1 中实线所示)。但是当磁性微/纳米颗粒小到一定程度(约 10 nm 或更小),尺度就可以和亚畴状态相比拟,其磁化矢量自发磁化至饱和,故有自发磁化的特性。其磁矩呈任意取向,呈现超顺磁性,其磁化强度随磁场强度的增大而上升,甚至在高磁场情况下也很难趋于饱和,并无磁滞现象,矫顽力和剩磁均为零。磁化-退磁-磁化过程的曲线呈“S”形状(图 2)。

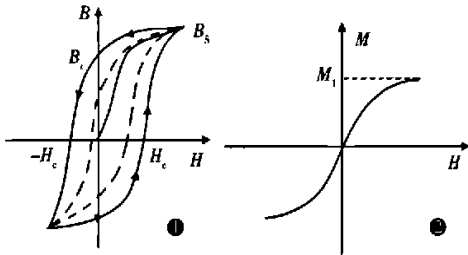


图 1 磁滞回线

图 2 超顺磁体的磁化特性曲线

应用于肿瘤热疗中的颗粒尺寸一般都在 10 nm 以下,10 nm 左右的磁性纳米粒子由于其特有的表面效应和(单畴)小尺寸效应,在交变磁场下具有远远高于其相应的体相材料的能量吸收率,升温效果更明显^[3]。实验研究表明,热疗过程中超顺磁性材料所需外加电磁场的强度要比铁磁体小得多,更有利于提高肿瘤热疗的效果。磁性微/纳米颗粒不象铁磁热针可以通过居里点现象实现自控温,纳米级别的磁性颗粒呈超顺磁性,我们主要是通过调节磁性微/纳米颗粒的量、磁场参数和时间参数来实现控温。

2.2.2 磁性微/纳米颗粒的应用种类及其特点 磁性微/纳米颗粒的剩磁和矫顽力都依赖于颗粒的微结构,产热效果也会因微结构和制作方法的不同而有差别。从目前研究的情况看,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^[2]。

2.2.2.1 磁流体 (magnetic fluids, MF) 磁流体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。基液决定磁流体的用途,表面活性剂起中间介质的作用。磁流体的磁性由磁性粒子提供,目前应用最多的磁性材料是 Fe_3O_4 。磁流体既具有固体磁性材料的磁性,又能像液体一样流动,其流动可由外加磁场定向定位;在交变磁场作用下磁流体可吸收电磁波能量转化为热能^[4]。

王煦漫等^[5,6]研究证实粒径较大的 Fe_3O_4 粒子在交变磁场中具有较大的产热比功率(SAR:单位质量的磁性材料在单位时间内产生的热量,用来表征其热效应的大小)。 Fe_3O_4 粒子经过表面处理后 SAR 显著增加,并且 SAR 随表面活性剂的不同而不同;此外,提高交变磁场的强度能够显著增加磁流体的热效应,SAR 与磁场强度的平方成正比,而与 Fe_3O_4 粒子的浓度以及分散介质的黏度无关。制备磁流体的方法很多,例如机械研磨、热分解、解胶法、水溶液-有机相分散法、更选母液球磨法、电解法、真空蒸镀法、气相液相反应法等^[7]。

2.2.2.2 磁性脂质体 (magnetic liposome, ML) 磁性脂质体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 Fe_3O_4 为磁性载体,最近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,例如某些金属磁性微粉和某些非金属微粉,它们都具有强烈吸收电磁波产热的特性。

施锋等^[8]通过实验表明磁性脂质体在交变磁场作用下使周围升温,升温速度及平稳时的温度和磁性脂质体的含量、磁场强度及周围介质有关。通过调节磁场强度和磁性脂质体的量可达到所需要温度值。

磁性脂质体是磁导向药物传递系统中的一种新型药物导向载体,目前,其制备方法多采用薄膜法^[9]、逆向蒸发法^[10]和超声法^[11]。

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^[12]。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^[13]。以铁钙硅磁微晶玻璃为例,将组成设计在合适的范围内,可以制得含有 Fe_3O_4 的铁磁性微晶玻璃。在外界交变磁场的作用下, Fe_3O_4 产生磁滞损耗而将电磁能转化为热能^[1]。陈建华等^[14]在铁钙硅磁微晶玻璃中添加少量的 B_2O_3 、 P_2O_5 ,证实制得的铁磁体微晶玻璃可以具有良好的生物活性。铁磁体微晶玻璃可以将磁滞生热所需的强磁性良好的生物相容性相结合,即使长期滞留在人体内也无不良影响。

3 磁介质在磁感应肿瘤治疗中的实验研究进展

3.1 铁磁热籽的实验研究进展

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^[15]。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^[16]、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^[17]。熊国欣等^[18]将直径 1 mm,居里点为 60 ℃ 的镍-铜热籽植入昆明小鼠 S180 肉瘤内,在 180 kHz、6 mT 的交变磁场中加热,显示出了较好的治疗效果。

3.2 磁流体的实验研究进展

Jordan 等^[19,20]采用了纳米技术和热疗相结合的新疗法——磁流体热疗(MFH)。Jordan 等将磁流体注入 C₃H 大鼠乳腺癌移植瘤瘤内,经交变磁场局部照射,磁性微粒吸收能量升温至 47 ℃,结果肿瘤得到有效控制。Jordan 等研究结果还表明,含纳米微粒的肿瘤细胞在分裂时仍然含有微粒。磁流体热疗还具有重要的“热旁观者效应”。

Wada 等^[21]将磁流体直接注射到金黄仓鼠的舌部一侧,通过改变交变磁场的强度可以使舌的一侧温度保持在 43.0 ~ 45.0 ℃。在随后的研究中,Wada 等^[22]又将磁流体注射到金黄仓鼠的 DMBA 诱发舌癌中,置于频率为 500 kHz 的交变磁场下,结果显示磁流体治疗舌癌是一种可行的方法。德国 MagForce 公司推出了纳米磁流体 MagForce® Nanoparticles 产品上市,据报道该产品已应用在临床实验中,成功治疗 25 例患者。

3.3 磁性脂质体的实验研究进展

Shinkai 等^[23]使磁性脂质体带上正电,从而可与带负电的细胞膜表面紧密结合,其与细胞膜的结合能力要比中性情况下强 10 倍。Shinkai 等^[24]又将抗体 G250 的 Fab 片段交联到脂质体膜上而成功制备了免疫磁性脂质体(G250-FML),实验结果显示,G250-FML 与小鼠肾细胞癌的结合能力比单纯磁性脂质体与其结合能力分别高 6 和 27 倍。

Yanase 等^[11,25]制备了带正电的磁性脂质体(MCL),将 MCL 注射到 T-9 大鼠的神经胶质瘤模型内,在外加交变磁场作用后,发现 MCL 热疗还可以增强宿主免疫反应。Suzuki 等^[26]用鼠的 B₁₆ 恶性黑色素瘤做了实验,结果表明 90% 大鼠瘤体完全消退,而且治愈的大鼠对恶性黑色素瘤细胞有抗肿瘤免疫反应。因此,作者认为 MCL 不但可以通过磁感应加热而且能通过触发免疫反应来杀死肿瘤细胞。Ito 等^[27]的实验同样证实了上述观点,而且发现将

铁磁性阳离子脂质体和 HSP70 基因联合治疗恶性肿瘤是一种可行的方法。

3.4 磁性玻璃陶瓷微/纳米颗粒的实验研究进展

有研究报道,在兔子的大腿骨髓移植瘤部位,插入一磁性微晶玻璃针,将其置于 100 kHz,23880 A/m 的交变磁场中 50 min,3 周后 X 线照片显示:骨髓处的癌细胞全部杀死,骨头恢复原来的形状和功能。另有资料认为铁磁体材料产生的磁场能加速新骨的形成^[15]。

铁磁体微晶玻璃还可以作为肿瘤治疗的辅助手段,Kawashita^[28]研究表明含有大量钇或磷的玻璃陶瓷微粒能通过吸收中子撞击产生的能量,被激活成为 P-放射性物质,它可以辅助放疗治疗,降低杀死肿瘤细胞所需要的放射剂量。铁磁体微晶玻璃的一个突出优点就是其中的硅灰石和硅酸盐溶解下来以后与体液中的磷酸盐进行化学反应,可在微晶玻璃表面形成一层磷灰石,从而使其与骨头牢固结合,生物相容性比较好^[29]。

4 小结

铁磁性物质作为磁介质加温方法的特异性以及对肿瘤细胞的高度靶向性比其他加温方法无法比拟的,具有一些自身的特点。

铁磁热籽感应加温治疗的特点见表 1。磁性微/纳米颗粒感应加温治疗的特点见表 2。

表 1 铁磁热籽感应加温治疗的特点

优点	尚需解决的问题
①可以实现对深部肿瘤的内加热	①热籽可能会因各方面的原因而发生移位
②具有自动控温的特性	②热籽为金属不能进行一些影像学检查
③热籽无放射性,可实现重复加热	③不规则的肿瘤很难实现运行加热
④人体组织在中低频交变磁场中基本不产热	④植入时设计不好会出现加热区温度分布不均而存在冷点

表 2 磁性微/纳米颗粒感应加温治疗的特点

优点	尚需解决的问题
①10 nm 左右的磁性颗粒具有高的能量吸收率	①磁性材料的选择问题
②磁流体能实现对肿瘤的细胞内加热	②磁性颗粒表面分子修饰材料的选择
③磁流体热疗中的“热旁观者效应”	③交变磁场的选择
④肿瘤细胞的子代中仍含有磁性微/纳米微粒	④磁性材料治疗后残留的问题
⑤具有极小的毒副作用和较好的生物相容性	⑤对正常组织影响的研究

磁介质诱导加温治疗恶性肿瘤已有近 40 年的历史,近 20 年来获得较快的发展,相信随着现代科学技术的飞速发展,交叉学科的日新月异,磁感应加温治疗中热介质的研究会取得更大的成果。随着纳米技术的发展、磁性微粉吸收剂的研究、电磁学、生物学、药剂学各方面学者的共同努力,磁感应加温治疗恶性肿瘤作为一种新的治疗手段,必将会在肿瘤治疗领域中发挥越来越大的作用,进一步确立加温治疗在恶性肿瘤治疗中的地位,使加温治疗能够作为独立的抗肿瘤方法,真正为肿瘤患者带来福音。

参考文献

- 李培荣,吴知方,唐小亮. 温热疗法治疗材料现状. 玻璃与搪瓷,2005,33(1):52-55.
- 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.
- 陈 琨,马 明,顾 宁. 采用纳米磁性材料肿瘤热疗技术. 中国医疗器械杂志,2003,27(4):276-278.
- 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.
- 王煦漫,古宏晨,杨正强,等. 磁流体在交变磁场中的热效应研究. 功能材料,2005,36(4):507-512.
- 王煦漫,古宏晨,杨正强,等. 磁热疗用 Fe_3O_4 在交变磁场中的热效应. 上海交通大学学报,2005,39(2):275-278.
- 李德才,主编. 磁性液体理论及应用. 北京:科学出版社,2003. 280-346.
- 施 锋,张苗青,吴 敏,等. 脂质磁流体的体外发热研究. 中华医学丛刊,2001,5:94-98.
- Kuznetsov A, Filippov V, Alyautdin R, et al. Application of magnetic liposomes for magnetically guided transport of muscle relaxants and anti-cancer photodynamic drugs. J Magn Magn Mater,2001,225(1-2):95-100.
- Kubo T, Sugita T, Shimose S, et al. Targeted delivery of anticancer drugs with intravenously administered magnetic liposomes in osteosarcoma-bearing hamsters. Oncol,2000,17(2):309-315.
- Yanase M, Shinkai M, Honda H, et al. Intracellular hyperthermia for cancer using magnetic cationic liposomes: an in vivo study. Jpn J Cancer Res,1998,89(4):463-469.
- 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.
- Arcois D, Real R, Vallet M, et al. A novel bioactive and magnetic biphasic material. Biomaterials,2002,23(10):2151-2158.
- 陈建华,杨南如. 铁钙硅铁磁体微晶玻璃——一种治癌生物材料. 玻璃与搪瓷,1999,27(1):44-48.
- 夏启胜,刘 轩,唐劲天,等. 热敏感应加温治疗肿瘤的实验与临床研究进展. 中华物理医学与康复杂志,2005,27(6):380-382.
- Le U, Tucker R, Park J. The effects of localized cold work on the heating characteristics of thermal therapy implants. J Biomed Mater Res,2002,63:24-30.
- Rehman J, Landman J, Tucker R, et al. Ferromagnetic self-regulating reheatable thermal rod implants for in situ tissue ablation. J Endourol,2002,16:523-531.
- 熊国欣,李 伟,王光志,等. 温敏磁性材料居里点效应治疗肿瘤的研究. 中华医学物理学杂志,2000,17:101-102.
- Jordan A, Wust P, Scholz R, et al. Cellular uptake of magnetic fluid particles and their effects on human adenocarcinoma cells exposed to AC magnetic fields in vitro. Int J Hyperthermia,1996,12(6):705-722.
- Jordan A, Scholz R, Wust P, et al. Effects of magnetic fluid hyperthermia (MFH) on C3H mammary carcinoma in vivo. Int J Hyperthermia,1997,13(6):587-605.
- 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.
- 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.
- Shinkai M, Yanase M, Suzuki M, et al. Mintracellular hyperthermia for cancer using magnetic cationic liposomes. J Magn Magn Mater,1999,194(1-3):176-184.
- Shinkai M, Le B, Honda H, et al. Targeting hyperthermia for renal cell carcinoma using MN antigen-specific magnetoliposomes. Jpn J Cancer Res,2001,92(10):1138-1145.
- Yanase M, Shinkai M, Honda H, et al. Anticancer immunity induction by intracellular hyperthermia using magnetic cationic liposomes. Jpn J Cancer Res,1998,89(7):775-782.
- Suzuki M, Shinkai M, Honda H, et al. Anticancer effect and immune induction using magnetic cationic liposome. Melanoma Res,2003,13(2):129-135.
- 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.
- Kawashita M. Ceramic microspheres for biomedical applications. Int J Appl Cera Tech,2005,2(3):173-183.
- Kokubo T. Novel biomedical materials based on glass. Mater Sci Forum,1999,293:65-82.
- 马 明,朱 毅,张 宁,等. 四氧化三铁纳米粒子与癌细胞相互作用的初步研究. 东南大学学报,2003,33(2):205-207.
- 路新丽,张东生,顾 宁,等. 纳米锰锌铁氧体的生物相容性研究. 南京医科大学学报(自然科学版),2004,24(6):582-585.
- 颜士岩,张东生,顾 宁,等. 肿瘤热疗用 Fe_2O_3 纳米磁性粒子的生物相容性研究. 东南大学学报(医学版),2005,24(1):8-12.

(收稿日期:2007-01-15)

(修回日期:2007-07-27)

(责任编辑:李贺琼)