

影响肿瘤磁感应热疗作用效果的因素*

陈游萍 综述 王晓文^① 唐劲天^{①**} 审校

(北京中医药大学中药学院生物制药系, 北京 100102)

中图分类号: R-33

文献标识: A

文章编号: 1009-6604(2009)06-0505-04

磁感应热疗技术是近年来发展的一种新型加温治疗恶性肿瘤的方法,它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,在外部交变磁场的作用下,使局部快速形成与肿瘤适形的高温区,达到杀灭或诱导肿瘤细胞凋亡的作用,避免周边正常组织升温,并激发主动免疫的形成,从而达到治疗恶性肿瘤的效果。由于其加温的特异性和高度靶向性,这一技术将在肿瘤治疗中发挥越来越大的作用。因此,明确影响磁感应热疗肿瘤的各种因素,对于选择最佳的实验条件以及提高磁感应加温治疗肿瘤的疗效及临床安全性,具有十分重要的意义。本文将对影响肿瘤磁感应热疗作用效果的因素做一综述。

1 磁介质

磁介质是一种铁磁性物质,能在交变磁场中升温,是用于靶向导入到肿瘤区并发热以达到治疗肿瘤效果的介质,是磁感应热疗技术的关键环节,对于实现热疗肿瘤具有重要作用,因此,明确磁介质的热效应及影响因素,研究出适宜的磁介质,对于这一技术的应用和发展非常关键。

1.1 毫米级磁介质

毫米级磁介质属于热敏磁性材料,即毫米级热籽,在交变磁场下的产热机制主要是涡流效应,多用于加温深部肿瘤,有良好的热疗效果。

1.1.1 材料 热籽材料是一种特殊的合金,由非磁性材料和磁性金属组成。不同材料构成的热籽产热性能不同,如果磁性金属的尺寸较大,则产热能力将大大增加^[1]。但过大的尺寸可能会影响组织的耐受性,引起人体的不适感,故铁磁热籽的金属棒直径一般为 1 mm,长 1~7 cm,多为铜-镍、铁-铂、镍-铈等或 2 种以上的合金,表面镀一层对人体无害包膜,以防止有害金属材料对组织的毒性,一般用来加热较深的肿瘤^[2]。

1.1.2 体内排列分布 热籽必须按照预先设计的分布在肿瘤组织中,且必须按照磁场方向排列,才能达到较大的加热功率。但是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^[2],会影响肿瘤内温度分部,降低其热靶向性,有待进一步解决。热籽的排列分布要尽可能的与肿瘤组织适形,才能使温度分布更加均匀,对于一些形状很不规则的肿瘤要想完全适形加热很难,有可能造成加热肿瘤组织的温度分布不均以及冷点的存在^[3],故其加温的适形性还有待进一步的提高。

1.2 微纳米级磁介质

微米级磁介质属于多畴磁性颗粒,在交变磁场下的产热机制主要是磁滞损耗,多用于动脉栓塞热疗,具有很好的协同热疗肿瘤效果。

纳米级磁介质在交变磁场中热效应的强弱对热疗的效果影响显著,提高热效应,一方面能增强热疗的疗效,另一方面可减少加入体内的药剂量,从而减轻对人体的毒副作用。因此,磁性粒子在交变磁场中的热效应影响因素,对于磁感应肿瘤热疗具有重要作用。目前,应用较多的主要是磁流体,是一类铁磁性或超顺磁性纳米粒子,借助表面活性剂稳定地分散于载液中的胶体溶液,能够在交变磁场下将电磁波能量转化为热能^[4]。

另外,磁性纳米材料相比毫米级热籽具有更高的吸收磁场能量的性质,有良好的加热均匀性,且发热性能稳定,靶向性较高,具有重要的“热旁观者效应”,有望实现肿瘤磁感应热疗的均匀加热^[5]。

1.2.1 浓度 同一种磁粒在一定的浓度范围内,磁粒的浓度越高,温度升高的越快,峰值温度越高^[6]。贺莲香等^[7]研究了一定交变磁场下,不同浓度的 Fe₃O₄ 磁流体热疗对人肝癌细胞 HepG2 的影响,证实随磁流体浓度的增加,温度升高明显,对肝癌细胞毒性增强,细胞凋亡增加,磁流体中 Fe₃O₄ 的浓度与温度、细胞毒性作用成明显的量效依赖关系。因此,

* 基金项目:国家自然科学基金(10775085);国家自然科学基金(30571779);北京市科委(Z07000200540704);清华大学裕元基金

** 通讯作者

① (清华大学工程物理系 医学物理与工程研究所,北京 100084)

在磁感应肿瘤热疗中,可以根据治疗的需要,通过调节肿瘤区的磁介质用量来调节温度,使肿瘤组织温度控制在有效的治疗温度范围内,从而有效杀灭肿瘤。

1.2.2 粒径 应用于肿瘤热疗中的纳米磁性颗粒尺寸一般都在 10 nm 以下,产热率高,10 nm 左右的磁性粒子由于其特有的表面效应和小尺寸(单畴)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^[8]。适当增加粒子的体积,可提高其热效,从而提高肿瘤热作用的效果。王煦漫等^[9]研究证实,粒径较大的 Fe_3O_4 粒子具有较高的产热比功率(specific absorption rate, 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)。

1.2.3 表面处理 Fe_3O_4 磁性粒子经过表面处理后 SAR 可显著增加,而且 SAR 随表面活性剂不同而不同^[9],可见选择适当的化学物质对 Fe_3O_4 进行表面处理可显著提高材料的热效应。另一方面还可改善磁介质的生物相容性,因此,磁粒子的表面处理对于磁流体热疗效果具有相当重要的意义。

1.3 磁介质的居里点作用及自控温的实现

不同级数的热籽,都有其特定居里温度,可通过居里点现象,在肿瘤磁感应治疗中实现自控温的作用^[10,11]。热籽所采用的合金可以限制其最高温度,即居里点现象。热籽置于交变磁场中,开始感应加热,当其温度升高并达到居里点时,便失去磁性而导致加热升温能力急剧下降,当温度下降到居里点以下时,热籽又具有磁性而恢复加热能力,并最终使要加热的区域达到同热籽居里点相近的温度,因而达到自控温的目的。事实上,热籽的磁性变化的温度点是一个温度范围。只有居里点在一个相当窄的范围(一般几摄氏度)的热籽,在肿瘤治疗中才能较好的将肿瘤组织加热并达到一个实际需要的温度^[10]。利用居里点自控温特性,可以控制磁介质在肿瘤组织中的加热温度,从而减少肿瘤治疗中侵入性测温和控温的难度,降低了治疗的侵袭与创伤性,对最高温度的控制可以避免组织烧焦和炭化,提高了治疗的安全性。

1.4 磁介质进入组织方式的影响

磁介质是在影像学的引导下进入组织的,大大增加磁介质导入的准确性,从而使磁感应热疗具有一定的靶向性。不同的磁介质,具有不同的导入肿瘤组织的方式,因而产生不同的肿瘤热疗作用及体内靶向性^[2]。

热籽是通过外科方法,利用一个定位模板,经皮植入肿瘤组织,属于组织间植入热疗。

动脉栓塞法是将肿瘤的供养动脉作为携带微纳米磁介质进入肿瘤组织的途径,有效阻断了肿瘤的供养,并将栓塞和热疗有机的结合起来,属于血管外产热,对磁感应热疗起到协同治疗肿瘤的作用。

直接注射法使纳米级磁介质进入肿瘤组织,属于细胞外产热,可增加磁性颗粒在肿瘤部位的沉积,提高产热效率,提高肿瘤组织与正常组织间的温差;还可使磁性颗粒在肿瘤内分布更加均匀,从而能更加均匀的实现对肿瘤的加热。

通过对纳米磁介质颗粒进行修饰可以协助其被细胞摄取,属于细胞内热疗,具有极佳的靶向性。可以将磁介质外包被上肿瘤特异性抗体,大大增加了肿瘤细胞的靶向性,对微小转移病灶也有望达到杀伤的目的^[12],因此,对于提高肿瘤磁感应热疗的靶向性,具有重要的意义。Wilhelm 等^[13]研究表明清蛋白包覆纳米粒子有利于在纳米粒子表面连接抗体,通过抗体诱导与靶细胞的特异性吸附,使非特异性摄取变为受体介导的内吞,更有利于磁介质靶向进入癌细胞,有利于肿瘤的诊断及治疗,其中靶向效果的关键取决于特异抗体对靶细胞特异性结合的强弱。

2 交变磁场

交变磁场是肿瘤磁感应热疗的能量来源,其热效应与交变磁场的参数存在明显的量效关系,研制适宜的交变磁场发生器,并选择合适的磁场参数,是影响磁感应肿瘤热疗治疗效果的关键。

2.1 磁场频率与强度

磁感应热疗所采用的磁场频率范围主要在中低频范围(10 ~ 500 kHz),选择这一范围主要是考虑到过低频率的交变磁场易在人体内产生神经肌肉刺激症状,而过高的频率则可使人体组织内产生涡流加热,使正常组织温度也升高^[2]。Atkinson 等^[14]及 Stauffer 等^[15]认为当暴露在磁场中的人体组织直径在 30 cm 时,为避免人体正常组织的涡流加热,磁场强度 H 和频率 f 的乘积应小于 $4.85 \times 10^8 \text{ Am}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 。Wu 等^[16]研究表明空间均匀分布的交变磁场具有更好的升温效果和稳定性。

在实际治疗中,磁场频率随设备而定,一般为设定好的一个固定值,而磁场强度则根据不同的治疗需求而进行调节,以达到不同的加热温度和加热时间。对于毫米级热籽,其产热量与磁场频率的平方和磁场强度的平方成正比^[17],而对于纳米级磁介质,其热量正比于磁场频率 f 和磁场强度的平方^[18],可见磁场频率和磁场强度越高,磁感应治疗肿瘤的热效应越大。

Ito 等^[19]的实验结果也表明,磁介质的温升与不同电流下的场强呈直线正相关性。磁场强度越大,温升越快,平稳时温度峰值也越大。因此,我们可以通过控制场强来实现磁感应热疗的温度控制。

2.2 交变磁场的协同杀伤效应

交变磁场不仅可以作为磁感应热疗的能量达到加温治疗肿瘤的效果,它本身对于肿瘤细胞也有一定的作用^[20]。Jordan 等^[21]将人结肠腺癌细胞与磁

粒混合培养,磁场下,温度超过 43 ℃,可抑制肿瘤细胞,43 ℃和 45 ℃时细胞的生存曲线显示,磁热疗效果比水浴热疗强 3 倍。Jordan 指出热不是使细胞死亡的唯一原因。Ding 等^[22]用不同强度的 50 Hz 交变磁场作用于小鼠,能非常显著的提高巨噬细胞的吞噬百分率和吞噬指数,表明低频交变磁场能增强机体的细胞免疫功能,有可能对癌细胞起到免疫杀伤作用。Wang 等^[23]报道交变脉冲磁场强磁场有直接杀伤癌细胞,抑制肿瘤组织生长的作用,对机体的免疫功能有一定的调节作用。

由此推测,交变磁场对于磁感应加热治疗肿瘤,可能存在着协同抑制肿瘤细胞的作用,其机制可能是激发机体免疫或直接诱导肿瘤细胞凋亡,还有待进一步的研究。

3 热剂量

有效的治疗温度和作用时间,是磁感应肿瘤治疗效果的关键。41 ℃以上的温度可以有效杀伤肿瘤细胞,随着温度的升高,作用时间也在逐渐缩短。不同的肿瘤治疗需求,所需的加热温度和效果也不同^[24,25]。温热疗法:42~46 ℃,单独应用有限,一般用来增强肿瘤组织对放化疗的敏感性;高温疗法:46~70 ℃,对肿瘤细胞和正常细胞都由较强的杀伤作用,是组织和细胞发生坏死和凝固,同时刺激机体的免疫系统,增强机体对肿瘤的免疫力;热切除:温度高于 70 ℃,对肿瘤细胞以及正常细胞都有非常强的细胞毒作用,可以使肿瘤组织发生广泛的凝固、炭化。

4 体内因素影响

由于组织及血液循环散热以及热辐射造成热量流失,使肿瘤区的温度低于预先设计,以至低于治疗的有效温度,会大大降低预期的肿瘤热疗的效果;另外,不同肿瘤组织对高温的热敏感性差别很大,由此会产生不同的肿瘤热疗效果^[24,25]。对于血液供应丰富的肿瘤组织,当受到热刺激时,血管扩张,血流量增加,可带走大量的多余热量,会减轻肿瘤组织的热损伤程度及深度;而对于血供较少的肿瘤组织,随温度增加和作用时间延长,热损伤的深度和范围增加明显。因此,加热不同器官的肿瘤需要针对性的选择不同居里点的热籽或不同剂量的磁流体,并设置不同的磁场参数和加热时间。

热疗温度的损失则可以通过一定方法得到改善。Berthusen 等^[26]研制了一种用于增强植入热籽输出功率的磁场聚集设备,可置于膀胱腔内,解决临近膀胱的前列腺组织散热过高而达不到治疗温度的问题,该方法可使热籽的产热输出功率增加 13%,从而使因体内热量流失而损伤的温度得以补充,改善了磁感应热疗肿瘤的效果。

5 毒性及安全性

5.1 磁介质的组织相容性

热籽中,有些金属材料对人体有毒性或组织有一定的腐蚀性,因而要慎重选择合适的合金,或在材料表面包裹一层生物相容性较好的材料,以提高它在体内的生物相容性。纳米磁介质存在体内残留问题,长期作用可能造成毒性。因此,有必要提高磁介质的靶向性,避免对周围组织的加热作用;提高材料的生物相容性,并及时清除残留的磁性颗粒,可降低磁介质的毒副作用,从而改善磁感应热疗的局限性。如有研究表明在纳米 Fe_3O_4 粒子表面包裹聚苯胺后,它的发热曲线平稳,升温易于控制,可以减少对正常细胞的损伤,而且表面包裹聚苯胺后有望提高生物相容性^[27]。

5.2 中低频交变磁场的磁辐射影响

人体组织在加热时所用的中低频交变磁场中基本不产热,而磁介质则升温迅速,因而避免了正常组织的加热。此外,交变磁场设备所产生的磁场在线圈内是最大的,而在线圈以外则迅速降低,因而对靶组织以外的部位一般不会产生较大影响^[28]。但是由交变磁场发生器产生的中频电磁辐射可能会对对人体产生不利影响,以及由此产生的安全性影响因素,会大大限制磁感应肿瘤热疗技术在临床上的应用。目前,国内外对中频非电离辐射的危害性研究较少。在进行磁感应热疗时,是否会对人体造成危害,还有待进一步的研究。因此,确定电磁场损伤的参数,明确其是否对患者或医护人员的健康存在危害,对于提高肿瘤磁感应热疗的临床安全性,具有重要意义。

6 展望

磁感应肿瘤热疗由于其加温的特异性,是具有前途的肿瘤治疗方法。选择适宜的磁介质和适当的磁场参数,以及准确的热剂量,联合其他肿瘤治疗方法,改善治疗的毒副作用,提高其安全性,有利于磁感应热疗技术的发展和进一步应用。对于这一新兴的加温治疗技术,还有许多影响因素有待研究。明确并改善各影响因素,是研究磁感应热疗技术的关键所在。

参考文献

- 1 Moroz P, Jones SK, Gray BN, et al. Magnetic mediated hyperthermia: current status and future directions. *Int J Hyperthermia*, 2002, 18: 267-284.
- 2 夏启胜,耿传营,唐劲天.磁感应治疗肿瘤新技术研究现状.中国微创外科杂志,2007,7(11):1017-1022.
- 3 夏启胜,刘轩,李红艳,等.热籽感应加热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.
- 4 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.
- 5 Ito A, Shinkai M, Honda H, et al. Medical application of

- functionalized magnetic nanoparticles. *J Biosci Bioeng*, 2005, 100(1):1-11.
- 6 胡润磊,刘 轩,徐 波,等.肿瘤热疗用磁流体在体外的热效应研究. *中国微创外科杂志*,2007,7(11):1049-1050.
- 7 贺莲香,张阳德,何剪太,等.铁磁流体联合交变磁场对人肝癌细胞 HepG2 的影响. *中国现代医学杂志*,2007,17:1041-1045.
- 8 Ma M, Wu Y, Zhou J, et al. Size dependence of specific power absorption of Fe_3O_4 particles in AC magnetic field. *J Magn Magn Mater*, 2004, 268:33-39.
- 9 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.
- 10 Maruyama T. Heat element of magnetic hyperthermia in mouse melanoma model. *IEEE Trans Magn*,2006,10:3590-3592.
- 11 Hajime S, Kazutaka M, Aki I. Self-regulating hyperthermia induced using thermosensitive fematerial with a low Curie temperature. *Jap Cancer Assoc*,2008,99(4):805-809.
- 12 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.
- 13 Wilhelm C, Bijlotey C, Roger J, et al. Intracellular uptake of anionic super paramagnetic nanoparticles as a function of their surface coating. *Biomaterials*, 2003, 24:1001-1011.
- 14 Atkinson WJ, Brezovich IA, Charkraborty DP. Usable frequencies in hyperthermia with thermal seeds. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1984, 31:70-75.
- 15 Stauffer PR, Cetas TC, Fletcher AM, et al. Observations on the use of ferromagnetic implants for inducing hyperthermia. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1984, 31:76-90.
- 16 Wu Y, Sun JF, Gu N, et al. Development of AC magnetic heating setup for cancer therapy with magnetic fluid hyperthermia. *J Southeast University*, 2004, 34(6):794-796.
- 17 Lee YK, Lee SB, Kim Yu, et al. Effect of ferrite thermo-seeds on destruction of carcinoma cells under alternating magnetic field. *J Mater Sci*, 2003, 38:4221-4233.
- 18 Ito A, Shinkai M, Honda H, et al. Medical application of functionalized magnetic nanoparticles. *J Biosci Bioeng*, 2005, 100(1):1-11.
- 19 Ito A, Tanaka K, Kondo K, et al. Tumor regression by combined immunotherapy and hyperthermia using magnetic nanoparticles in an experiment subcutaneous murine melanoma. *Cancer Sci*, 2003, 94(3):308-313.
- 20 Sabo J, Mirossay L, Horovcak L, et al. Effects of static magnetic field on human leukemic cell line HL-60. *Bio - electrochemistry*, 2002, 56:227-231.
- 21 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.
- 22 Ding CL, Li LJ, Wang SJ, et al. Influence of low frequency time-varying magnetic field on cellular immunity function in mice. *J Jiangsu University*, 2003, 13:116-118.
- 23 Wang XJ, Lu YR, Yuan Y, et al. The growth inhibitory effect of mesenchymal stem ceus on tumor ceus in vitro and in vivo. *Cancer Biol Ther*, 2008, 7:245-251.
- 24 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.
- 25 Deger S, Taymoorian K, Boehner D, et al. Thermoradiotherapy using interstitial self-regulating thermoseeds: an intermediate analysis of a phase II trial. *Eur Urol*, 2004, 45(5):574-580.
- 26 Berthussen AH, Tucker RD, Park JB. A field-focusing device to increase power output of thermal rod trade mark implants for thermal ablation of tissue. *J Biomed Master Res*, 2002, 63:650-660.
- 27 曾宪伟,赵东林.纳米 Fe_3O_4 /聚苯胺复合粒子的制备及其在交变磁场下的发热性能. *复合材料学报*, 2005, 22:80-84.
- 28 Ito A, Matsuoka F, Honda H, et al. Antitumor effect of combined therapy of recombinant heat shock protein 70 and hyperthermia using magnetic nanoparticles in an experimental subcutaneous melanoma. *Cancer Immunol Immunother*, 2004, 53:26-32

(收稿日期:2008-12-25)

(修回日期:2009-01-13)

(责任编辑:李贺琼)