科学通报 2021 年 第 66 卷 第 26 期: 3462 ~ 3473
评 述
《中国科学》杂志社
SCIENCE CHINA PRESS

基于磁性纳米材料的肿瘤磁热疗研究进展

唐倩倩[1,2,3], 雷虹[2,3], 吴荣谦[1,2,3], 樊海明[5*], 吕毅[1,2,3,4*]

1. 西安交通大学第一附属医院Med-X研究院再生与重建医学研究所, 西安 710049;
2. 西安交通大学第一附属医院精准外科与再生医学国家地方联合工程研究中心, 西安 710061;
3. 西安交通大学第一附属医院陕西省再生医学与外科工程研究中心, 西安 710061;
4. 西安交通大学第一附属医院肝胆外科, 西安 710061;
5. 西北大学化学与材料科学学院, 西安 710127
* 联系人, E-mail: fanhm@nwu.edu.cn; luyi169@xjtu.edu.cn

2020-12-23 收稿, 2021-1-19 修回, 2021-02-05 接受, 2021-02-07 网络版发表
国家重点研发计划(2018YFC0115300, 2018YFC0117100)和国家自然科学基金(81727802, 81571809)资助

摘要 磁热疗是一种新型的肿瘤物理治疗方法, 是肿瘤纳米医学范畴的重要研究内容之一, 相对于传统的肿瘤热疗, 具有低毒、可控等优势, 已被证明其在临床肿瘤治疗中具有巨大应用潜力. 然而当前纳米氧化铁热疗剂磁热转换效率低、纳米靶向递送效率不足, 以及磁场发生设备的限制等问题, 严重制约了肿瘤治疗效果. 随着纳米材料合成技术的快速发展以及人们对于磁性纳米材料生物学效应的深入理解, 以四氧化三铁为代表的磁性纳米材料作为可介导外场的新型智能材料在肿瘤磁热疗应用方面取得了长足的发展. 鉴于此, 本文围绕如何提高肿瘤磁热疗效, 从磁性纳米材料的产热机制、优化磁热剂转换效率、提高磁纳米制剂的肿瘤靶向性、肿瘤磁热疗应用以及磁场发生设备等方面展开讨论, 综述了基于磁性纳米材料的肿瘤磁热疗最新研究进展.

关键词 磁性纳米材料, 磁热效应, 肿瘤磁热疗, 磁热设备

癌症是全球第二大死因, 根据美国癌症协会发布的2020年癌症统计数据, 预计将有180多万例癌症新发病例和60多万死亡病例[1]. 目前, 常用的癌症治疗手段为手术、化疗以及放疗, 但均存在各自的缺点, 如手术治疗被局限于原发病灶且预后较差, 化放疗的药物和辐射毒性限制了其可接受的剂量, 造成严重的毒副作用. 磁热疗(magnetic induction hyperthermia, MIH)一词是Gilchrist等人[2]在1957年首次提出来的, 它是利用肿瘤细胞较正常细胞更差的热耐受性以及磁性氧化铁纳米颗粒在外加交变磁场作用下产热的特性, 发展起来的一种新型肿瘤物理治疗方法. 其原理是将磁性纳米颗粒作为热介质定位于肿瘤部位, 在外加交变磁场作用下, 磁性纳米颗粒由于受到磁滞损耗、弛豫损耗等因素的影响而吸收外磁场能量产生热量, 使肿瘤组织局部快速升温形成高温区, 从而诱导肿瘤细胞凋亡[3~5].

近年来, 基于磁性纳米材料的肿瘤磁热疗受到了更为广泛的研究, 相对于传统的肿瘤热疗(水热、射频、超声波等), 其具有明显的优势: (1) 磁性纳米颗粒利用交变磁场产热, 无穿透深度限制, 热量不衰减, 可治疗深度肿瘤[6]; (2) 物理治疗无耐药性[7]; (3) 氧化铁为美国食品药品监督管理局(FDA)批准的可用于临床的无机纳米材料, 具有较低的毒副作用[8]; (4) 磁性纳米颗粒可入胞进行热传递提高热疗效率[3,4]; (5) 磁性纳米颗粒表面易功能化, 可进一步修饰靶向分子与肿瘤细胞过表达的受体结合, 利用肿瘤特点选择性的杀伤肿瘤[9~12]; (6) 磁性纳米颗粒磁热控制可穿越血脑屏障

引用格式: 唐倩倩, 雷虹, 吴荣谦, 等. 基于磁性纳米材料的肿瘤磁热疗研究进展. 科学通报, 2021, 66: 3462–3473
Tang Q Q, Lei H, Wu R Q, et al. Progress of magnetic hyperthermia based on magnetic nanomaterials (in Chinese). Chin Sci Bull, 2021, 66: 3462–3473, doi: 10.1360/TB-2020-1646

© 2021《中国科学》杂志社

(blood brain barrier, BBB), 可有效治疗脑肿瘤[13]; (7) 相对于宏观的埋植剂, 磁性纳米材料产热更加均匀有效[14]; (8) 磁热可控递送药物[15~17]; (9) 基于磁性纳米材料的局部磁热疗可安全/有效刺激抗肿瘤免疫效应[18~20]; (10) 磁热疗联合化疗、放疗、化学动力学疗法协同治疗肿瘤[21~23]; (11) 纳米级的空间分辨率可对局部温度进行精细控制[24]. 目前, 肿瘤磁热疗已被证明其在临床脑胶质瘤及前列腺癌治疗上的巨大潜力.

尽管磁热疗已在临床肿瘤治疗中获得应用, 但要达到较好的疗效仍面临严重的瓶颈问题, 主要包括: (1) 对于磁感应热的生物学效应与机制理解不够深入; (2) 当前纳米氧化铁热疗剂磁热转换效率低; (3) 纳米靶向递送效率较低, 无法实现精准靶向磁热疗; (4) 磁场发生设备的限制. 随着纳米材料合成技术的快速发展以及人们对于磁性纳米材料生物学效应的深入理解, 研究者通过调控粒径、形貌、组分和表面修饰等纳米特性参数, 利用"all in one"的思路显著增强了磁性纳米材料的磁热转换效率以及热疗疗效, 以四氧化三铁为代表的磁性纳米材料作为可介导外场的新型智能材料在肿瘤磁热疗应用方面取得了长足的发展. 鉴于此, 本文聚焦于磁性纳米材料的产热机制、磁热性能的优化、磁纳米药物靶向性能的提高、肿瘤磁热疗应用以及磁场发生设备等几个方面, 综述了基于磁性纳米材料的肿瘤热疗最新研究进展.

1 磁性纳米材料交变磁场下的产热机制

磁性材料具有独特的磁学特性以及远程非接触式介导磁场的能力, 在外加交变磁场作用下, 可受到涡流效应、磁滞损耗、弛豫效应等因素的影响而吸收外磁场能量产生热量. 对于纳米尺度的磁性材料, 其涡流效应的影响一般可以忽略不计, 产生的热量主要来自磁滞损耗和弛豫损耗.

对于多畴纳米材料(铁磁或亚铁磁性材料), 其产热方式主要以磁滞损耗为主. 铁磁性材料由多个磁畴所组成, 每个磁畴中的所有磁矩均平行排列且方向一致; 亚铁磁材料的每个磁畴中均存在部分反方向排列的磁矩. 在外磁场作用下, 畴壁形成并发生位移, 磁矩向易磁化的方向不断移动直到饱和, 达到饱和磁化强度. 当撤去外场, 颗粒的磁化值并未迅速减小到零, 保留部分磁化值, 此时的磁化强度称为剩余磁化. 为使磁化值降为零, 则需加一个反方向的磁场, 对应的磁场强度称为矫顽力. 铁磁性材料在交变磁场下, 磁化方向在反转过程中会经历闭合回路, 该磁化曲线称为磁滞回线. 磁滞损耗可以通过磁滞回线的积分面积来确定. 主要取决于磁场参数(强度和频率)以及材料的磁学性质, 磁纳米粒子在交变磁场下因磁滞损耗在单位体积内产生的热量为

$$P_{\mathrm{FM}} = \mu_0 f \int H \mathrm{d}M, \tag{1}$$

其中, μ_0为真空磁导率, f为交变磁场频率, H为外磁场强度, M为磁化强度. 能量转换为热主要是由磁原子间的耦合引起的.

当磁性纳米颗粒尺寸减小到一定程度时具有单畴结构, 即任意磁场下, 粒子内部磁矩都指向同一方向, 每个粒子具有单一的磁畴. 随着磁粒子的尺寸减小到某一临界值, 室温无外加磁场条件下, 热扰动能($k_{\mathrm{B}}T$)大于磁晶各向异性能(KV), 颗粒内部磁矩沿任意方向自由排列, 总体磁矩表现为零, 对外不显磁性, 该性质称为超顺磁特性. 超顺磁性纳米颗粒在交变磁场作用下主要由奈尔-布朗弛豫损耗产热, 奈尔弛豫源于颗粒内部磁矩的旋转, 即颗粒内部磁矩在每次振荡过程中均保持同外磁场方向一致的重新取向. 弛豫机制主要取决于颗粒的体积及磁晶各向异性, 弛豫所需时间被称为奈尔弛豫时间:

$$\tau_{\mathrm{N}} = \tau_0 \exp\left(\frac{KV}{k_{\mathrm{B}}T}\right), \tag{2}$$

其中, k_{B}为玻尔兹曼常数, T代表温度, K为颗粒的磁晶各向异性常数, V为颗粒的体积, τ_0为尝试时间, 通常被认为是一个在10^{-9}~10^{-13} s范围内的常数.

在布朗弛豫过程中, 粒子的磁晶各向异性足够大, 磁矩被锁定在晶体轴上并保持与外磁场方向一致. 当受到外部磁场影响时, 颗粒带动磁矩一起转动(图1). 布朗弛豫是由于颗粒自身物理旋转时与载体液体之间产生摩擦而引起的[25]. 布朗弛豫时间(τ_{B})的计算公式为

$$\tau_{\mathrm{B}} = \frac{3\eta V_{\mathrm{H}}}{k_{\mathrm{B}}T}, \tag{3}$$

其中, η是流体的黏度, V_{H}是颗粒的动力学体积, k_{B}为玻尔兹曼常数, T代表温度.

对于超顺磁纳米颗粒, 奈尔-布朗弛豫是同时发生的, 其弛豫时间τ被计算为

$$\tau = \frac{\tau_{\mathrm{N}}\tau_{\mathrm{B}}}{\tau_{\mathrm{N}} + \tau_{\mathrm{B}}}. \tag{4}$$

在超顺磁范围内, 布朗弛豫具有严格的尺寸依赖

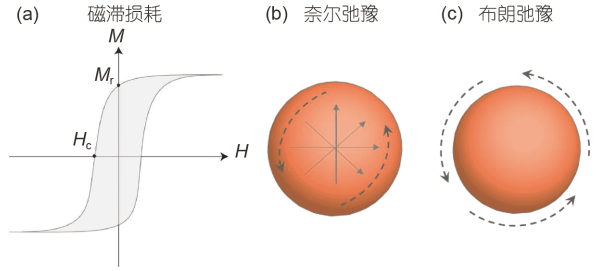


图 1 (网络版彩色)磁性纳米颗粒交变磁场下的产热机制. (a) 磁滞损耗; (b) 奈尔弛豫; (c) 布朗弛豫

Figure 1 (Color online) Thermal mechanism of magnetic nanoparticles under alter. (a) Hysteresis loss; (b) Néel relaxation; (c) Brown relaxation

性, 同时也受所处流体黏度的影响. 奈尔弛豫取决于颗粒的体积和磁晶各向异性. 值得注意的是, 奈尔弛豫时间随颗粒体积呈指数增加关系, 而布朗弛豫时间与颗粒体积呈线性相关. 当颗粒尺寸较小时, 奈尔弛豫占据主导地位, 随着颗粒尺寸增加, 布朗弛豫则起到主要支配作用[26].

2 调制磁性纳米材料提高磁热性能

原则上, 磁性纳米材料在外加交变磁场下产生单位体积能量耗散P是用比吸收率(specific absorption rate, SAR)或特定功率损耗(specific loss power, SLP)来测量的[27]:

$$\mathrm{SAR}=\frac{P}{\rho}=\pi\mu_0 x''H_0^2 f\frac{1}{\rho}, \tag{5}$$

其中, ρ为磁性材料的密度, H_0^2是材料内部的磁场强度, f是应用场的频率, $\mu_0=4\pi\times10^{-7}NA^{-2}$是自由空间的磁导率, x''磁导率的虚部:

$$x''=\mu_0 M_S^2 V\frac{\omega\tau}{k_B T[1+(\omega\tau)^2]}, \tag{6}$$

M_S、V分别是材料的饱和磁化强度和体积, ω=2πf是交变磁场的角动量, τ是有效弛豫时间.

$$\mathrm{SAR}=\frac{8\pi^3\mu_0^2 M_S^2 r^3 H_0^2 f^2\tau}{3\rho k_B T(1+2\pi f\tau)^2}. \tag{7}$$

一般来说, 理想的热疗剂应该具有较高的SAR或SLP值. 由式(7)可知, SAR值主要受材料的饱和磁化强度(M_S)、有效弛豫时间(τ)和磁场参数等因素的影响. 由式(4)可知, τ取决于材料体积V、磁晶各向异性常数K、流体黏度η以及磁场参数. 考虑到安全性问题, 磁热疗受到生物体耐受磁场范围($H\times f$<5×10^9 A/(m s))和热疗剂浓度的限制[28]. 为了提高磁热疗的有效性, 制备高磁热转换效率的磁性纳米材料成为众多研究者不断探索的目标. 近年来, 大量的研究集中在通过调控磁性纳米材料的粒径、组分、形貌以及表面修饰等物理化学特性来调节M_S、K以提高材料的热转换效率.

2.1 调节磁性纳米材料饱和磁化强度

Gilchrist等人[2]采用尺寸为100 nm的多畴结构Fe_2O_3纳米颗粒进行磁热疗, 在体外证明了其电磁场作用下产生加热的可能性. 1979年, Gordon等人[4]制备了6 nm葡聚糖修饰的Fe_3O_4磁流体, 可集中分布于肿瘤细胞内部. 接下来, Jordan等人[29]对磁流体的产热性能进行了系统的评估, 发现在低磁场频率下(≥1~3 kA/m), 即使没有修饰的磁流体(SAR=160 W/g)与多畴粒子(SAR=60 W/g)相比, 都显示出很高的SAR值. 主要原因是低场时多畴粒子难以被充分磁化, 畴壁移动很小, 因此产生的损耗就少, 而超顺磁的磁矩相对偏转容易, 所以损耗多. 随后, Gu课题组[30]对7.5~416 nm氧化铁纳米颗粒的产热性能作了系统的研究, 发现在80 kHz, 32.5 kA/m的交变磁场下, 材料的比能量吸收率具有强烈的尺寸依赖性. 当尺寸>46 nm时, 随着颗粒尺寸增加, SAR值减小; 当尺寸<46 nm时, 随着颗粒尺寸增大, SAR增加. Guardia等人[31]采用热分解法制备了不同尺寸(12~40 nm)的氧化铁纳米立方体, 研究其产热效率发现19 nm的氧化铁纳米立方体表现出最优异的产热性能; 在520 kHz, 29 kA/m的交变磁场下, SAR值可达2452 W/g_{Fe}, 是当前报道的最高值之一. 该结果也证实了Hergt等人[32]提出的假设: 当氧化铁颗粒尺寸接近于从超顺磁向铁磁过渡(约20 nm)的临界尺寸且具有窄的尺寸分布时, 表现出最高的SLP值.

对于超顺磁而言, 其SLP值与M_S呈线性相关, 且M_S随着颗粒尺寸的增加而增加. Fortin等人[33]研究了不同尺寸γ-Fe_2O_3的热转换效率, 随着颗粒尺寸从5 nm增加到10 nm, 饱和磁化强度不断增加, 在700 kHz, 24.8 kA/m的交变磁场下, SLP值从4 W/g增加到275 W/g, 后理论计算结果与实验结果一致. 实验证明对于更大的16.5 nm的颗粒, 其SLP(1650 W/g)相对于5 nm的纳米颗粒增加了3个数量级.

除了尺寸之外, 掺杂非金属阳离子也是调控M_S的一种方式. 四氧化三铁的晶体结构中存在2个四面体位点和1个八面体位点, 其磁学性质受四面体位点和八面体位点上原子类型的影响, 位于八面体位点原子的磁

自旋方向与磁场方向一致，而四面体位点原子的磁自旋呈现相反的状态. Fe^{3+}在八面体位点和四面体位点上的数量相等, 磁矩相互抵消, 因此静磁矩主要决定于剩下1个四面体位上的Fe^{2+}. 因此, 可以通过改变四面体位点上的二价过渡金属的离子类型来调节M_S. 例如Cheon课题组[34]合成了Zn^{2+}、Mn^{2+}掺杂的铁氧体纳米颗粒, 测得当x=0.4时，$(Zn_xMn_{1-x})Fe_2O_4$表现出最大的饱和磁化强度(175 emu/$g_{(Zn+Mn+Fe)}$), 在3.7 kA/m, 500 kHz的交变磁场下, SLP值为432 W/g, 是相同条件下氧化铁纳米颗粒的4倍(图2(a)). 该结果同样被Drake等人[35]证明, 其制备的13 nm $Gd_{0.02}Fe_{2.98}O_4$纳米颗粒, 在相同的磁场条件下, SAR值为同尺寸氧化铁纳米颗粒的4倍.

2.2 调节磁性纳米材料磁各向异性常数

磁各向异性常数(K)是影响磁性纳米颗粒产热性能的重要参数之一, K值可以通过调整磁晶各向异性、表面各向异性以及交换各向异性来影响SLP. Cheon课题组[36]研究表明，保持M_S为一个特定的值(M_S=100 emu/g)，SLP值与粒子的尺寸(D)以及磁晶各向异性常数(K)的三维图显示，当K值在0.5×10^4~4×10^4，颗粒尺寸在10~30 nm时，磁性纳米材料表现出1000~4000 W/g范围内高的SLP值. 磁晶各向异性是磁性纳米颗粒的固有属性，它依赖于颗粒的组成和晶体结构. 因此，可通过使用各向异性强的过渡金属阳离子代替亚铁离子来实现, 比如, Co^{2+}掺杂的铁氧体相对于氧化铁纳米颗粒 磁晶各向异性增加了20倍，而颗粒的晶体结构没有 改变[37].

纳米颗粒具有较大的比表面积，其表面效应对颗粒磁学性质的影响不可忽视. 因此, 与形状相关的表面各向异性(K_S)变得非常重要. Cheon课题组[38]进一步比较了不同形状纳米颗粒的K_S，球型(18 nm)和立方体型(22 nm)磁性$Zn_{0.4}Fe_{2.6}O_4$具有相同的组分(阳离子数均为2.4×10^4)和相似的体积(5.8×10^{-24} m^3). 结果显示, 立方体(1.6×10^{-5} J/m^2)相对于球形磁纳米粒(2.6×10^{-5} J/m^2)具有

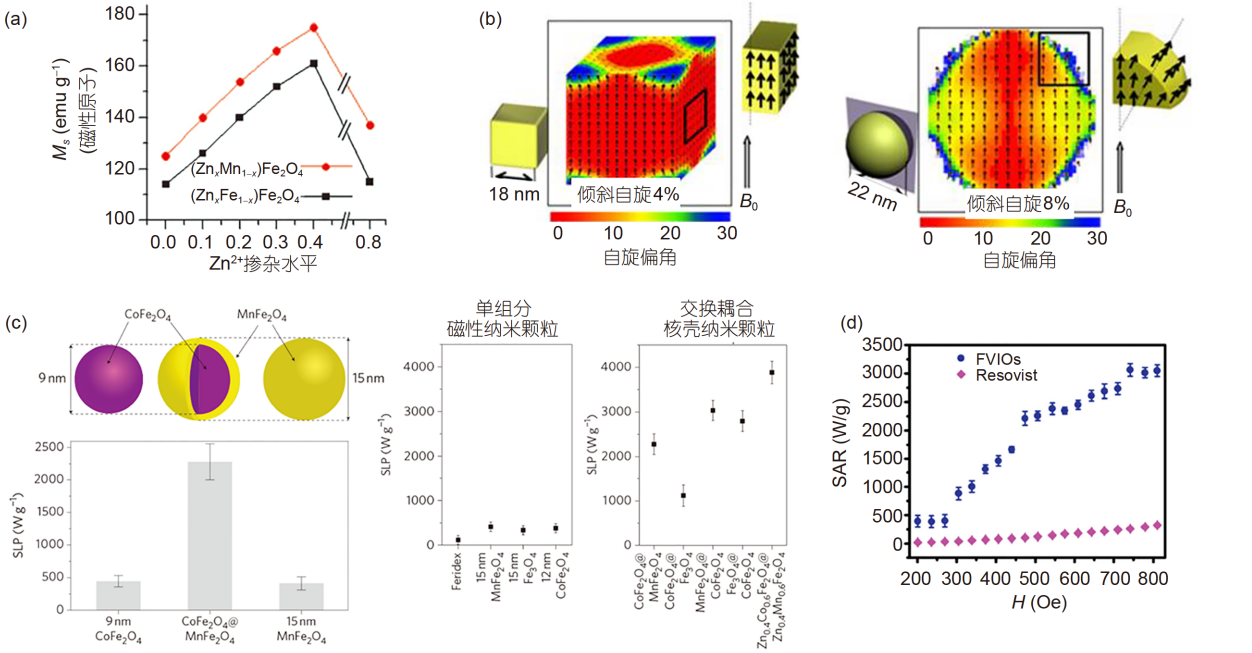


图 2 (网络版彩色)通过调控磁性纳米材料的磁学特性提高磁热转换效率. (a) $(Zn_xM_{1-x})Fe_2O_4$(M=Mn^{2+}, Fe^{2+})磁性纳米颗粒的M_S值随着Zn^{2+}掺杂水平的变化曲线图[34], Copyright © 2009 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. (b) $Zn_{0.4}Fe_{2.6}O_4$纳米球和纳米立方体的磁自旋状态的模拟图[38], Copyright © 2012, American Chemical Society. (c) 单组分磁性纳米颗粒与核壳结构磁性纳米颗粒的SLP值比较[36], Copyright © 2011, Nature Publishing Group. (d) 不同场强下FVIOs和Resovist的SAR值对比[39], Copyright © 2015, John Wiley and Sons

Figure 2 (Color online) Magnetic nanomaterials to improve the magnetothermal conversion efficiency by regulating the magnetic properties. (a) Graphs of M_S versus Zn^{2+} doping level $(Zn_xM_{1-x})Fe_2O_4$ (M=Mn^{2+}, Fe^{2+}) nanoparticles[34]. Copyright © 2009, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. (b) Simulated magnetic spin states of cube and sphere by using OOMMF(object oriented micromagnetic framework) program[38]. Copyright © 2012, American Chemical Society. (c) SLP values of single-component magnetic nanoparticles and various combinations of core-shell nanoparticles[36]. Copyright © 2011, Nature Publishing Group. (d) Comparison of SAR for FVIOs and Resovist at different fields[39]. Copyright © 2015, John Wiley and Sons

更小的表面各向异性. K_S是由于核与表面之间自旋方向的差异, 造成该差异的主要原因是立方体的表面是平的, 具有低表面能[100]晶面, 表面自旋态和核的自旋态相似, 因此表现出减小的表面各向异性. 通过理论计算, 纳米球(8%)相比纳米立方体表现出减小的表面无序自旋(4%), 与实验结果一致(图2(b)).

除了磁晶各向异性和表面各向异性, K值可通过硬磁和软磁在界面的交换耦合作用调节. 如Cheon课题组[36]用$CoFe_2O_4$(K=2.0×10^5 J/m^3)等硬磁材料为核, $MnFe_2O_4$(K=3.0×10^3 J/m^3)等软磁材料为壳, 采用种子生长方法制备15 nm $CoFe_2O_4$@$MnFe_2O_4$硬磁-软磁核壳结构的磁性纳米颗粒(图2(c)). 利用软磁和硬磁在界面处的交换耦合作用, 调节磁性纳米颗粒的磁晶各向异性能至最优(K=1.5×10^4 J/m^3), 从而进一步提高磁热转效率. 研究表明这种核壳结构的纳米颗粒具有非常显著的产热效率, 在相同交变磁场下(500 kHz, 37.3 kA/m), $CoFe_2O_4$@$MnFe_2O_4$核壳结构的纳米颗粒较9 nm $CoFe_2O_4$纳米颗粒和15 nm $MnFe_2O_4$, SLP由443和411 W/g升高至2280 W/g. 此外, 核壳纳米粒子的SLP可以通过改变核心以及外壳组分的组合来调节, 如$Zn_{0.4}Co_{0.6}Fe_2O_4$@$Zn_{0.4}Mn_{0.6}Fe_2O_4$, 其SLP值可达3886 W/g, 相比于普通的超顺氧化铁纳米颗粒(333 W/g)高出近1个数量级. 随后, 2012年, Cheon课题组[38]进一步从调节磁性纳米材料的表面各向异性和交换各向异性两个角度出发, 制备了$Zn_{0.4}Fe_{2.6}O_4$@$CoFe_2O_4$ MNPs硬磁-软磁核壳结构磁性立方体, 该立方体尺寸为60 nm, 在500 kHz, 37.3 kA/m的交变磁场下, SLP值为10600 W/g.

尽管核壳结构交换耦合纳米颗粒具有良好的磁热转换性能, 但剩磁和重金属元素的引入导致其有效性和安全性受到挑战. 此外, 值得一提的是, Fan课题组[39]从磁畴结构的角度出发, 制备了涡旋磁氧化铁(ferrimagnetic vortex-domain iron oxide nanorings, FVIOs), 并对FVIOs的磁感应加热能力作了系统的研究. 结果显示, 受益于独特的涡旋-洋葱态磁化反转机制, 这种涡旋磁氧化铁相比于超顺磁氧化铁具有更显著的磁热性能. 在相同交变磁场下(400 kHz, 740 Oe), FVIOs的比吸收率为3050 W/g, 相比于Resovist (280 W/g)高出1个数量级(图2(d)).

3 提高磁性纳米制剂的肿瘤靶向效率

基于磁性纳米颗粒的磁感应热疗已被用于脑胶质瘤临床研究, 但是该项技术被局限于瘤内注射, 通过静脉注射的肿瘤靶向磁热疗仍然是一大挑战. 对于磁热疗而言, 肿瘤部位富集足够的热疗剂是达到良好升温效果的先决条件. 目前, 体内药物递送的主要方式为依赖于肿瘤高通透性和滞留效应(enhanced permeability and retention effect, EPR)的被动靶向, 以及依赖于抗原-抗体特异性的主动靶向. 对于被动靶向, EPR效应的异质性导致纳米药物在瘤内分布差异明显, 瘤内纳米治疗剂富集有限. 为了提高被动靶向效率, 在生物医学应用时通常需要严格控制纳米粒子的生物界面, 一般采用聚乙二醇(polyethyleneglyco, PEG)或其他生物相容性分子对颗粒表面进行改性, 不仅提高了胶体稳定性, 而且可有效避免其在血液中发生二次调理作用, 减少蛋白对颗粒的非特异性吸附, 从而躲避吞噬细胞的清除以实现长循环[40]. 为了提高纳米制剂的被动靶向效率, Gu课题组[41]制备了15 nm PEG修饰的锌锰掺杂的铁氧体, 研究证明材料能有效逃逸网状内皮组织(reticuloendothelial system, RES)吞噬细胞的摄取, 具有高效的被动靶向能力, 可在肿瘤部位富集, 在12 kA/m, 390 kHz的交变磁场下作用30 min, 肿瘤表面温度达到43°C, 可有效诱导肿瘤细胞凋亡. 成昊课题组[42]发现通过表面接枝具有动态外层结构的双层聚乙二醇高分子链, 这种动态表面亦可有效减少血管内皮细胞对纳米颗粒的吞噬和清除, 极大地增强了纳米颗粒在血液中的循环时间. 对于主动靶向, 依然存在纳米靶向递送效率较低以及纳米药物传递不均匀, 无法实现精准靶向磁热疗的问题. 为了提高纳米药物的肿瘤主动靶向效率, Du等人[43]在18 nm的氧化铁纳米颗粒表面(IOs)修饰多肽CREKA靶向肿瘤细胞, 开发了一种具有生物主动靶向性能的MRI/MPI多模态纳米治疗药物用于肿瘤磁热疗. MRI和MPI成像结果均显示, 靶向药物不仅增加了纳米颗粒在肿瘤组织的聚集度, 而且进一步改善了纳米颗粒的瘤内均匀性. 后进一步对纳米药物的抗肿瘤效果进行评估, 结果表明, 与非靶向的IOs相比, IOs-CREKA获得了更有效的磁热疗效. Gu课题组[44]构建了一种具有广谱性的双特异纳米磁探针, 在被动靶向基础上主动靶向联合磁驱动的靶向策略, 磁性纳米探针可深入到肿瘤深部, 获得了显著的肿瘤成像和治疗效果.

4 磁场用设备的开发

交变磁场的参数直接影响磁性材料的升温效果, 要满足磁介导所需温度, 就需要提供相应的磁场发生

设备. 根据磁性纳米材料交变磁场下的产热机制, 在一定范围内, 场强越大, 频率越高, 则升温性能越好. 然而, 考虑到生物安全以及工程技术因素的限制, 交变磁场参数应被严格限制在$H\times f<5\times10^9$ A/(m s)安全范围内, 既具有良好的生物相容性, 又可满足材料的加热要求[28,45].

基于实验室需求, 以Jordan为首的研究团队以感应线圈作为交变磁场发生装置, 设计开发了一系列实验室用热疗设备. 1999年, Jordan等人[45]设计了工作频率为500 kHz, 磁场强度为10 kA/m的交变磁场发生设备, 该设备两个磁极间距20 mm, 可用于小动物体外和体内研究. 我国科研单位也进行了热疗设备的研制, 东南大学开发了磁场空间为3 cm×3 cm×3 cm的热疗装置, 主要应用于磁性材料产热性能的测试和基于小动物的磁热疗研究. 后为了开展大型动物的研究, Jordan课题组[46]从磁场的均匀性、磁场强度和频率的准确性以及安全性角度出发, 设计了磁场频率为100 kHz, 场强为0~15 kA/m, 两个磁极间距为30~45 cm可调的磁感应加热设备, 并将其用于临床研究中. 2003年, 该研究组与德国MagForce AG公司[47]进一步优化磁场参数, 联合完善了磁感应热疗仪器(MFH-300F)并用于临床试验. 2004年, 清华大学唐劲天课题组[48]设计了磁场频率为40 kHz, 场强为0~20 kA/m的磁热疗设备, 该装置两个磁极间距为30 cm, 可用于大型动物肿瘤治疗. 在此研究基础上, 该实验室进一步优化了设备的磁场参数、稳定性以及安全性, 2007年, 第一台临床型磁感应热疗样机被成功研制.

此外, 磁粒子成像(magnetic particle imaging, MPI)的概念被引入. MPI与MFH(magnetic fluid hyperthermia)有相似的物理性质, 可将MPI与MFH集成到一个单独的设备中, 同步的MPI-MFH设备可在成像和治疗模式之间进行无缝切换[49]. 除了选择适合的磁感应加热设备, 要达到精准的肿瘤加热, 肿瘤部位测温装置的准确度是达到理想加热水平、决定疗效的关键. 临床上大多为侵入式测温, 将测温探头置入肿瘤组织中, 测温点有限, 且不能满足实时监控的需求. 基于以上限制, 德国MagFore在针对脑胶质瘤临床试验中, 为了模拟治疗过程, 设计了一套“NanoPlan”软件, 用来模拟治疗过程. 通过计算机断层扫描(CT)给出靶点断层图, 通过求解生物热量转移方程, 可以从实际应用于治疗的磁场强度, 特定区域的纳米颗粒数量(根据CT的密度分布计算)以及颗粒的特定吸收率来测量组织内热量分布[50]. 目前所用磁热疗设备多体积大、价格高、且使用功率常超过安全范围. 为了解决这一问题, 西安交通大学Wu课题组[51]设计了一套专门用于动物的磁热疗设备, 其采用的利兹线圈水冷相对于传统铜管水冷具有更大的载流面积, 且能够更好地控制线圈的表面温度, 更重要的是设备体积小、价格低、使用功率在人体安全范围.

5 基于磁热效应的生物应用

5.1 肿瘤磁热疗

肿瘤磁热疗作为一种新型的肿瘤热疗法, 其原理是将磁性纳米颗粒作为热介质定位于肿瘤部位, 在外加交变磁场作用下产热, 使肿瘤组织局部快速升温形成高温区(41~46°C), 细胞在高温下经受热应力, 从而激活胞内或胞外降解机制. 如蛋白质变性、蛋白质折叠、永久性且不可逆转的破坏细胞膜体系和各种细胞器结构, 破坏或减弱肿瘤细胞代谢和分裂所需的酶系统以及抑制DNA的转录复制, 从而诱导肿瘤细胞凋亡; 磁热还可改变肿瘤微环境的pH、灌注以及含氧量, 抑制肿瘤的增长, 以实现治疗的目的[52].

磁性纳米材料用于肿瘤磁热疗具有良好的生物学相容性以及应用交变磁场的无创性、无限制的组织穿透深度, 可远程治疗深层组织以及低的毒副作用等优点, 已经引起了众多研究者的强烈兴趣[36,53]. 然而, 目前医用磁性纳米颗粒一般为超顺磁纳米颗粒, 尺寸通常小于20 nm, 其小尺寸及弱的磁学性质导致低的磁热转换效率(SAR值约250 W/g), 而高剂量的热疗剂破坏体内铁代谢平衡, 导致较大的毒副作用, 严重制约肿瘤疗效. 因此, 研究者致力于开发高SAR值的磁热疗剂用于肿瘤治疗. Fan课题组[39]通过热相变法制备了FVIOs纳米环, 该纳米环具有高的磁热转换效率, SAR值相对于商业化超顺磁氧化铁纳米颗粒高了近一个数量级. 后进一步对其抗肿瘤疗效进行了研究, 体内动物实验表明, FVIOs可有效抑制MCF-7乳腺癌肿瘤生长. Zhang等人[53]对黄色黏球菌中的储铁蛋白进行重组, 将其内部空腔作为纳米反应器, 利用仿生矿化法制备出高磁热转换效率的磁性纳米蛋白笼(eMIONs), 在15 kA/m, 300 kHz的交变磁场下, SAR值可达2390 W/g, 相对于临床用菲立磁(Feridex, 115 W/g)提高了近20倍; 同时eMIONs具有高效的类过氧化氢酶活性, 磁场可大幅提高其催化活性. 体内实验显示低剂量即可有效改

善肿瘤微环境, 抑制肿瘤生长.

以往研究认为, 肿瘤部位的宏观温度必须达到43°C以上才能有效杀死肿瘤细胞, 因此宏观热效应成为预测磁热疗疗效的关键指标[39,42]. 而近期多项研究表明: 即使肿瘤组织处的磁性纳米颗粒浓度不足以产生宏观加热, 在交变磁场作用下, 也能诱导肿瘤细胞凋亡[54]. 这说明磁性纳米颗粒介导的磁热效应是一种亚纳米级的微观热效应, 不断探索纳米尺度磁感应热的生物学效应与机制对于提高肿瘤磁热疗疗效具有重要的意义.

5.2 基于磁热疗的联合治疗

5.2.1 热-化/放疗联合疗法

磁性纳米材料是一类智能型多功能纳米材料, 不仅具有优异的磁学性质, 可通过精细控制纳米颗粒的理化性质调制磁热转换率; 且其表面易功能化, 可与放化疗药物结合起来构建复合型纳米制剂进行联合治疗, 以达到减轻毒副作用, 提高疗效以及良好预后的效果[55]. 大量研究表明磁热效应对化疗具有增强作用, 其作用机制主要包括: 磁热可扩张肿瘤血管, 加速化疗药物进入肿瘤组织; 降低肿瘤细胞的耐药性; 抑制肿瘤细胞DNA修复; 增加肿瘤细胞膜的通透性等[56,57]. 为了提高肿瘤疗效, Xie等人[58]合成了一种可注射、自愈的热敏性多药物磁性水凝胶(DDMH), 它包含了多烯紫杉醇(DTX)、阿霉素(DOX)两种化疗药物以及具有磁热刺激响应型能力的药物载体氧化铁. 将该磁性水凝胶注入三阴性乳腺癌(MDA-MB-231)小鼠模型中, 结果发现联合治疗组与单一化疗和单一磁热疗组相比, 抗肿瘤效果显著提高.

磁热疗在放射敏化过程中也扮演着重要的角色, 可增强肿瘤细胞和血管损伤以及干扰损伤后肿瘤DNA的修复. 低氧环境中肿瘤细胞对辐射具有抵抗响应, 而对热表现出敏感反应, 热疗可有效杀死对放疗具有抵抗力的细胞, 实现协同作用, 且该联合疗法已被应用于临床试验[59]. 2005年, MargForce公司进行了磁流体热疗的临床二期试验, 采用磁热疗-放疗联合疗法对59位多发性脑胶质瘤患者进行试验, 选用氨基硅烷修饰的超顺磁氧化铁纳米颗粒作为磁热介质, 采用瘤内注射的方式进行磁热疗, 结合立体定向放射治疗. 通过MRI和CT成像对肿瘤部位进行的三维图像进行采集. 结果表明, 接受治疗的病人中位生存期相比于传统疗法有了显著增长[60].

5.2.2 磁热-化学动力学联合疗法

一般来说, 肿瘤磁感应热疗有两个温度窗口: 肿瘤组织局部温度大于50°C的高温区以及40~45°C的低温区. 高温区可以高效地杀伤肿瘤细胞, 快速地清除肿瘤, 但易对周围正常组织造成损伤; 低温范围虽然不会对正常细胞造成损害, 但肿瘤细胞会产生对热应激的抵抗力, 导致热休克蛋白(HSPs)表达增高, 治疗效果受限[23,61].

活性氧(ROS)和ATP的竞争性消耗是防止HSPs过表达的重要指标, 磁性纳米材料不仅具有独特的磁学性质, 且优异的纳米酶催化活性为其用于肿瘤治疗提供了新的思路. 为了克服温和磁感应热疗中肿瘤细胞对热应激的耐受性问题, Wu等人[23]构建了具有剪切变稀效应和温敏相转变能力的超分子水凝胶, 在这个系统中Fe_3O_4纳米颗粒具有磁热和类过氧化物酶双重作用, 在交变磁场作用下, 颗粒产热至42°C, 肿瘤组织内产生较高浓度的过氧化氢(H_2O_2), Fe_3O_4颗粒在肿瘤微酸性环境通过芬顿反应催化H_2O_2产生OH^-杀伤肿瘤细胞. 研究表明, 热疗可增强Fe_3O_4的纳米酶活性, 产生的自由基进一步损伤热疗中高表达的热休克蛋白HSP 70, 42°C温热疗即可消退小鼠乳腺癌肿瘤. Chen课题组[62]在空心氧化铁颗粒(HIONCs)上负载葡萄糖氧化酶(GOD)组成多功能磁性纳米催化系统(HIONCs-GOD). 在此系统中, GOD介导的饥饿疗法能够使细胞内ATP降低, HIONCs具有优异的磁学性质, 可用于磁热疗, HIONCs中的Fe^{2+}通过Fenton反应可产生ROS用于化学动力学疗法. 3种疗法之间的关系具体表现为: GOD催化葡萄糖产生葡萄糖酸和H_2O_2, 导致肿瘤微环境酸度增加以及肿瘤组织中的H_2O_2积累, 联合磁热诱导的肿瘤局部温度升高, 三者共同作用使Fenton反应得到增强. 同时HIONCs的过氧化氢酶活性进一步促进H_2O_2向氧转化, 从而补充了氧水平, 在GOD的作用下循环消耗葡萄糖. 而葡萄糖的消耗和ROS的产生抑制了热休克蛋白的表达, 减轻了细胞的耐热性, 又进一步增强了HIONCs介导的磁热疗, 实现了饥饿-化学动力学-热疗的协同治疗. 体内实验表明, HIONCs-GOD能有效地抑制PC3荷瘤小鼠的肿瘤生长.

5.2.3 磁热-免疫联合疗法

热疗可明显增强机体的抗肿瘤免疫效应. Pan等人[63]开发了磁热疗法(MHT)联合检查点阻断免疫疗法, 用于原发肿瘤消融以及模拟转移瘤抑制, 首先合成了单分散、高性能的超顺磁性$CoFe_2O_4$@$MnFe_2O_4$纳米粒

子，将其用于MHT诱导的原发性肿瘤进行有效热消融. 实验进一步表明，磁热效应促进了树突状细胞(DC)和细胞毒性T细胞的成熟和活化，可有效治疗荷瘤小鼠模型中的远距离模拟转移性肿瘤，这种磁热-免疫联合疗法在对抗原发和转移瘤方面显示出巨大的潜力. Liu等人[64]利用FVIO纳米环介导的温和磁热疗结合PD-L1阻断免疫法设计了一种安全有效的方法，研究表明FVIO介导的温和热促进了钙网蛋白的表达，激活全身性肿瘤特异性T淋巴细胞的抗肿瘤免疫，可根除原发性肿瘤，抑制肺转移以及控制远距离肿瘤生长.

Fan课题组[65]提出了一种新型肿瘤治疗法-磁热动力疗法(MTD). 首先，构建了FVIO-GO杂化MTD纳米制剂(图3(a))，在365 kHz，669 Oe的交变磁场下，其SAR值可达5054 W/g，并证明磁场下产生放大的ROS水平(图3(b))．体内和体外结果显示，在低氧微环境以及小于40°C的耐受温度下，扩增的ROS是激发强烈免疫效应的主要因素(图3(c))．在动物肿瘤模型中，该疗法将FVIO的磁感应热效应和其诱导活性氧相关的免疫效应相结合，突破了传统磁热疗的局限性，可有效抑制肿瘤生长(图3(d)).

6 结论与展望

磁性纳米材料具有独特的磁学性能，近年来它作为可介导外磁场的新型智能材料在肿瘤治疗方面展现出巨大的应用潜力. 随着纳米技术的快速发展，通过调控纳米颗粒的尺寸、形貌、组分等物理性质显著提高了其磁热性能．接下来应进一步发展并完善磁性纳米材料的合成机理以及作用机制，宏量制备和缺陷控制可面向临床转化的单分散磁性纳米材料．结合磁性纳米材料表面易功能化以及良好的生物相容性的特点，设计安全、高效的新一代可靶向分子和细胞的纳米制

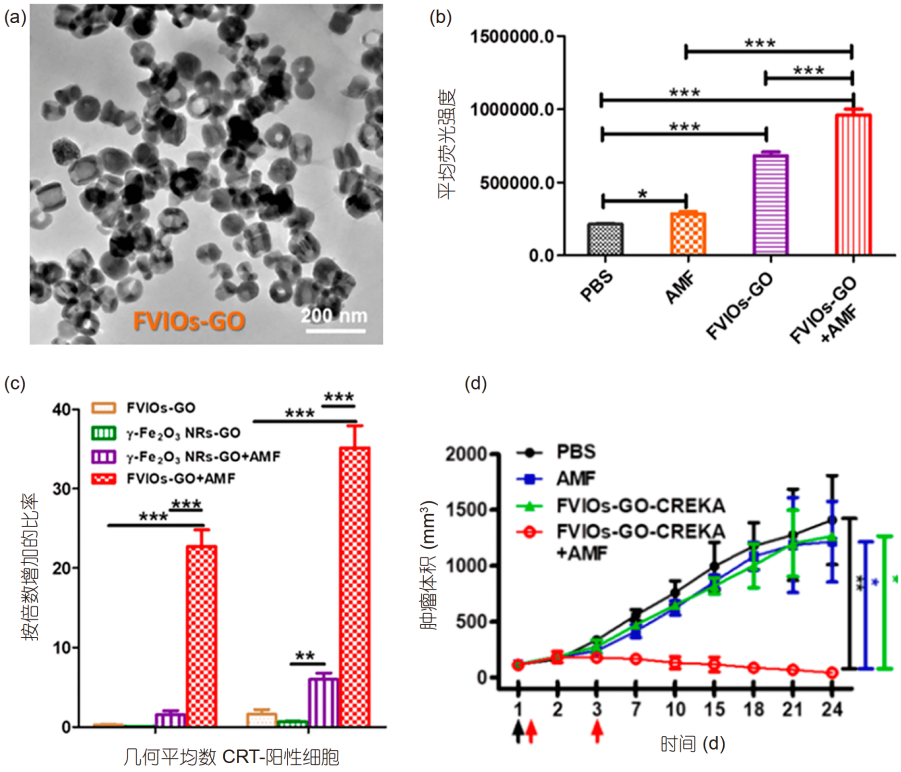


图 3 (网络版彩色)FVIO-GO在抗肿瘤治疗中的应用[65]. Copyright © 2020, American Chemical Society. (a) FVIO-GO的透射电子显微镜(TEM)图; (b) 流式细胞仪定量不同组处理后4T1乳腺癌细胞内的ROS水平; (c) 定量不同组处理后4T1乳腺癌细胞表面的CRT表达量; (d) PBS组(对照组)、AMF组、FVIO-GO-CREKA组及FVIO-GO-CREKA+AMF组处理24 d后的小鼠4T1乳腺癌肿瘤生长曲线图

Figure 3 (Color online) The application of FVIO-GO in tumor therapy[65]. Copyright © 2020, American Chemical Society. (a) TEM image of FVIOs-GO; (b) quantification of ROS generation of 4T1 breast cancer cells after treatment by flow cytometry; (c) quantification of CRT exposure on the surface of CRT-exposed 4T1 tumor cells after various treatments; (d) tumor volume in mouse 4T1 breast tumor model versus 24 days after PBS (control), AMF, FVIO-GO-CREKA and FVIO-GO-CREKA+AMF treatments

剂, 在分子水平与特定器官或组织相互作用, 提高纳米制剂的肿瘤靶向性, 为实现精准靶向磁热疗提供可能. 以往的研究主要针对单一组分或单一细胞器, 随着多学科交叉和融合, 可整合研究细胞内不同组分和结构的功能与互作机制. 同时, 联合化疗、基因治疗、化学动力学治疗以及免疫治疗等治疗手段, 达到减轻毒副作用, 提高治疗效果以及良好预后的效果. 近期研究表明, 磁性纳米氧化铁作为热源, 其表面产生的纳米尺度的热(随着纳米材料表面距离指数递减)足以在不引起宏观溶液温度的情况下诱发肿瘤细胞凋亡, 暗示纳米尺度磁热在肿瘤细胞内可能是通过调控生物大分子(蛋白、核酸、多糖等)相互作用网络、酶催化活性或改变肿瘤微环境等发挥其生物学效应. 不断探索纳米尺度磁感应热的生物学效应与机制, 设计安全、高效的智能纳米制剂, 开发新一代磁热疗设备, 将纳米技术的方法与纳米科学的原理深入地应用于肿瘤磁热疗, 在更微观的层面上理解纳米尺度磁热效应对生命活动的影响机制, 有望建立新型、精准、安全、高效的纳米磁热疗, 为未来磁性纳米材料诊疗学的构建奠定坚实的基础.

参考文献

1 Siegel R L, Miller K D, Jemal A, et al. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin, 2020, 70: 7–30

2 Gilchrist R K, Medal R, Shorey W D, et al. Selective inductive heating of lymph nodes. Ann Surg, 1957, 146: 596–606

3 Wu J P, Liu X L, Zhang H, et al. Magnetic vortex nanoparticles: An innovative magnetic nanoplatform for biomedical application (in Chinese). Prog Biochem Biophys, 2015, 42: 593–605 [吴建鹏, 刘晓丽, 张欢, 等. 涡旋磁纳米颗粒: 磁性纳米材料的生物医学应用进展. 生物化学与生物物理进展, 2015, 42: 593–605]

4 Gordon R T, Hines J R, Gordon D. Intracellular hyperthermia a biophysical approach to cancer treatment via intracellular temperature and biophysical alterations. Med Hypotheses, 1979, 5: 83–102

5 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: 705–722

6 Shin T H, Cheon J. Synergism of nanomaterials with physical stimuli for biology and medicine. Acc Chem Res, 2017, 50: 567–572

7 Jang J T, Lee J, Seon J, et al. Giant magnetic heat induction of magnesium-doped γ-Fe_2O_3 superparamagnetic nanoparticles for completely killing tumors. Adv Mater, 2018, 30: 1704362

8 Chen Q, Ma X, Xie L, et al. Iron-based nanoparticles for MR imaging-guided ferroptosis in combination with photodynamic therapy to enhance cancer treatment. Nanoscale, 2021, 13: 4855–4870

9 Sanchez C, El Hajj Diab D, Connord V, et al. Targeting a G-protein-coupled receptor overexpressed in endocrine tumors by magnetic nanoparticles to induce cell death. ACS Nano, 2014, 8: 1350–1363

10 Niethammer A G, Xiang R, Becker J C, et al. A DNA vaccine against VEGF receptor 2 prevents effective angiogenesis and inhibits tumor growth. Nat Med, 2002, 8: 1369–1375

11 Leamon C P, Pastan I, Low P S. Cytotoxicity of folate-pseudomonas exotoxin conjugates toward tumor cells. Contribution of translocation domain. J Biol Chem, 1993, 268: 24847–24854

12 Gupta A K, Gupta M. Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications. Biomaterials, 2005, 26: 3995–4021

13 Tabatabaei S N, Girouard H, Carret A S, et al. Remote control of the permeability of the blood-brain barrier by magnetic heating of nanoparticles: A proof of concept for brain drug delivery. J Control Release, 2015, 206: 49–57

14 Jordan A, Scholz R, Maier-Hauff K, et al. The effect of thermotherapy using magnetic nanoparticles on rat malignant glioma. J Neurooncol, 2006, 78: 7–14

15 Kumar C S S R, Mohammad F. Magnetic nanomaterials for hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery. Adv Drug Deliv Rev, 2011, 63: 789–808

16 N'Guyen T T T, Duong H T T, Basuki J, et al. Functional iron oxide magnetic nanoparticles with hyperthermia-induced drug release ability by using a combination of orthogonal click reactions. Angew Chem Int Ed, 2013, 52: 14152–14156

17 Li J, Qu Y, Ren J, et al. Magnetocaloric effect in magnetothermally-responsive nanocarriers for hyperthermia-triggered drug release. Nanotechnolgy, 2012, 23: 1–10

18 Bloch O, Lim M, Sughrue M E, et al. Autologous heat shock protein peptide vaccination for newly diagnosed glioblastoma: Impact of peripheral PD-L1 expression on response to therapy. Clin Cancer Res, 2017, 23: 3477–3973

19 Yanase M, Shinkai M, Honda H, et al. Intracellular hyperthermia for cancer using magnetite cationic liposomes: An *in vivo* study. Cancer Res,

1998, 89: 463–470
20 Toraya-Brown S, Sheen M R, Zhang P, et al. Local hyperthermia treatment of tumors induces $CD8^+$ T cell-mediated resistance against distal and secondary tumors. Eng Nanomater Immune Cell Funct, 2016, 3: 309–347
21 Kaur P, Hurwitz M D, Krishnan S, et al. Combined hyperthermia and radiotherapy for the treatment of cancer. Cancers, 2011, 3: 3799–3823
22 Thirunavukkarasu G K, Cherukula K, Lee H, et al. Magnetic field-inducible drug-eluting nanoparticles for image-guided thermo-chemotherapy. Biomaterials, 2018, 180: 240–252
23 Wu H, Liu L, Song L, et al. Enhanced tumor synergistic therapy by injectable magnetic hydrogel mediated generation of hyperthermia and highly toxic reactive oxygen species. ACS Nano, 2019, 13: 14013–14023
24 Xiong R, Zhang W, Zhang Y, et al. Remote and real time control of an FVIO-enzyme hybrid nanocatalyst using magnetic stimulation. Nanoscale, 2019, 11: 18081–18089
25 Tang Q Q. Nanoscale thermal effect and the theranostic performance for ferrimagnetic vortexdomain iron oxide nanorings (in Chinese). Master Thesis. Xi'an: Northwest University, 2019 [唐倩倩. 涡旋磁氧化铁的纳米尺度热效应与诊疗性能研究. 硕士学位论文. 西安: 西北大学, 2019]
26 Deatsch A E, Evans B A. Heating efficiency in magnetic nanoparticle hyperthermia. J Magn Magn Mater, 2014, 354: 163–172
27 Rosensweig R E. Heating magnetic fluid with alternating magnetic field. J Magn Magn Mater, 2002, 252: 370–374
28 Hergt R, Dutz S. Magnetic particle hyperthermia—Biophysical limitations of a visionary tumour therapy. J Magn Magn Mater, 2007, 311: 187–192
29 Jordan A, Wust P, Fähling H, et al. Inductive heating of ferrimagnetic particles and magnetic fluids: Physical evaluation of their potential for hyperthermia. Int J Hyperthermia, 1993, 9: 51–68
30 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
31 Guardia P, Di Corato R, Lartigue L, et al. Water-soluble iron oxide nanocubes with high values of specific absorption rate for cancer cell hyperthermia treatment. ACS Nano, 2012, 6: 3080–3091
32 Hergt R, Dutz S, Müller R, et al. Magnetic particle hyperthermia: Nanoparticle magnetism and materials development for cancer therapy. J Phys-Condens Matter, 2006, 18: S2919–S2934
33 Fortin J P, Wilhelm C, Servais J, et al. Size-sorted anionic iron oxide nanomagnets as colloidal mediators for magnetic hyperthermia. J Acad Chem Sci, 2007, 129: 2628–2635
34 Jang J, Nah H, Lee J H, et al. Critical enhancements of MRI contrast and hyperthermic effects by dopant-controlled magnetic nanoparticles. Angew Chem Int Ed, 2009, 48: 1234–1238
35 Drake P, Cho H J, Shih P S, et al. Gd-doped iron-oxide nanoparticles for tumour therapy via magnetic field hyperthermia. J Mater Chem, 2007, 17: 4914–4918
36 Lee J H, Jang J T, Choi J S, et al. Exchange-coupled magnetic nanoparticles for efficient heat induction. Nat Nanotechnol, 2011, 6: 418–422
37 Fantechi E, Campo G, Carta D, et al. Exploring the effect of Co doping in fine maghemite nanoparticles. J Phys Chem C, 2012, 116: 8261–8270
38 Noh S H, Na W, Jang J T, et al. Nanoscale magnetism control via surface and exchange anisotropy for optimized ferrimagnetic hysteresis. Nano Lett, 2012, 12: 3716–3721
39 Liu X L, Yang Y, Ng C T, et al. Magnetic vortex nanorings: A new class of hyperthermia agent for highly efficient *in vivo* regression of tumors. Adv Mater, 2015, 27: 1939–1944
40 Danhier F, Feron O, Préat V. To exploit the tumor microenvironment: Passive and active tumor targeting of nanocarriers for anti-cancer drug delivery. J Control Release, 2010, 148: 135–146
41 Xie J, Zhang Y, Yan C, et al. High-performance PEGylated Mn-Zn ferrite nanocrystals as a passive-targeted agent for magnetically induced cancer theranostics. Biomaterials, 2014, 35: 9126–9136
42 Zhou H, Fan Z, Li P Y, et al. Dense and dynamic polyethylene glycol shells cloak nanoparticles from uptake by liver endothelial cells for long blood circulation. ACS Nano, 2018, 12: 10130–10141
43 Du Y, Liu X, Liang Q, et al. Optimization and design of magnetic ferrite nanoparticles with uniform tumor distribution for highly sensitive MRI/MPI performance and improved magnetic hyperthermia therapy. Nano Lett, 2019, 19: 3618–3626
44 Chen L, Wu Y, Wu H, et al. Magnetic targeting combined with active targeting of dual-ligand iron oxide nanoprobes to promote the penetration depth in tumors for effective magnetic resonance imaging and hyperthermia. Acta Biomater, 2019, 96: 491–504
45 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
46 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 Magn Magn Mater, 2001, 225: 118–126
47 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: 14–51

48 Wang X F, Wang X W, Zhao L Y. et al. Magnetic induction hyperthermia treatments by using multiple magnetic materials (in Chinese). Sci Technol Rev, 2010, 28: 97–105 [王旭飞, 王晓文, 赵凌云, 等. 磁感应治疗研究和临床试验. 科技导报, 2010, 28: 97–105]

49 Tay Z W, Chandrasekharan P, Chiu-Lam A, et al. Magnetic particle imaging-guided heating *in vivo* using gradient fields for arbitrary localization of magnetic hyperthermia therapy. ACS Nano, 2018, 12: 3699–3713

50 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 Neurooncol, 2007, 81: 53–60

51 Zhang L, Liu Z, Liu Y, et al. Ultrathin surface coated water-soluble cobalt ferrite nanoparticles with high magnetic heating efficiency and rapid *in vivo* clearance. Biomaterials, 2020, 230: 119655

52 Sanz B, Calatayud M P, Torres T E, et al. Magnetic hyperthermia enhances cell toxicity with respect to exogenous heating. Biomaterials, 2017, 114: 62–70

53 Zhang Y, Wang X, Chu C, et al. Genetically engineered magnetic nanocages for cancer magneto-catalytic theranostics. Nat Commun, 2020, 11: 5421

54 Riedinger A, Guardia P, Curcio A, et al. Subnanometer local temperature probing and remotely controlled drug release based on azo-functionalized iron oxide nanoparticles. Nano Lett, 2013, 13: 2399–2406

55 Ren Y, Zhang H, Chen B, et al. Multifunctional magnetic Fe_3O_4 nanoparticles combined with chemotherapy and hyperthermia to overcome multidrug resistance. Int J Nanomed, 2012, 7: 2261–2269

56 Xue W, Liu X L, Ma H, et al. AMF responsive DOX-loaded magnetic microspheres: Transmembrane drug release mechanism and multimodality postsurgical treatment of breast cancer. J Mater Chem B, 2018, 6: 2289–2303

57 Tang Q Q, Zhang Y F, He Y, et al. Progress in biomedical applications of magnetic nanomaterials (in Chinese). Prog Biochem Biophys, 2019, 46: 353–368 [唐倩倩, 张艺凡, 和媛, 等. 磁性纳米材料的生物医学应用进展. 生物化学与生物物理进展, 2019, 46: 353–368]

58 Xie W, Gao Q, Guo Z, et al. Injectable and self-healing thermosensitive magnetic hydrogel for asynchronous control release of doxorubicin and docetaxel to treat triple-negative breast cancer. ACS Appl Mater Interfaces, 2017, 9: 33660–33673

59 Spirou S V, Basini M, Lascialfari A, et al. Magnetic hyperthermia and radiation therapy: Radiobiological principles and current practice. Nanomaterials, 2018, 8: 401–413

60 Maier-Hauff K, Ulrich F, Nestler D, et al. Efficacy and safety of intratumoral thermotherapy using magnetic iron-oxide nanoparticles combined with external beam radiotherapy on patients with recurrent glioblastoma multiforme. J Neurooncol, 2011, 103: 317–324

61 Yoo D, Jeong H, Noh S H, et al. Magnetically triggered dual functional nanoparticles for resistance-free apoptotic hyperthermia. Angew Chem Int Ed, 2013, 52: 13047–13051

62 Ying W, Zhang Y, Gao W, et al. Hollow magnetic nanocatalysts drive starvation-chemodynamic-hyperthermia synergistic therapy for tumor. ACS Nano, 2020, 14: 9662–9674

63 Pan J, Hu P, Guo Y, et al. Combined magnetic hyperthermia and immune therapy for primary and metastatic tumor treatments. ACS Nano, 2020, 14: 1033–1044

64 Liu X, Zheng J, Sun W, et al. Ferrimagnetic vortex nanoring-mediated mild magnetic hyperthermia imparts potent immunological effect for treating cancer metastasis. ACS Nano, 2019, 13: 8811–8825

65 Liu X, Yan B, Li Y, et al. Graphene oxide-grafted magnetic nanorings mediated magnetothermodynamic therapy favoring reactive oxygen species-related immune response for enhanced antitumor efficacy. ACS Nano, 2020, 14: 1936–1950

Summary for “基于磁性纳米材料的肿瘤磁热疗研究进展”

Progress of magnetic hyperthermia based on magnetic nanomaterials

Qianqian Tang[1,2,3], Hong Lei[2,3], Rongqian Wu[1,2,3], Haiming Fan[5*] & Yi Lü[1,2,3,4*]

[1] *Institute of Regenerative and Reconstructive Medicine, Med-X Institute, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China;*
[2] *National Local Joint Engineering Research Center for Precision Surgery & Regenerative Medicine, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China;*
[3] *Shaanxi Provincial Center for Regenerative Medicine and Surgical Engineering, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China;*
[4] *Department of Hepatobiliary Surgery, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China;*
[5] *College of Chemistry and Materials Science, Northwest University, Xi'an 710127, China*
* Corresponding authors, E-mail: fanhm@nwu.edu.cn; luyi169@xjtu.edu.cn

One of the important research fields in tumor nanomedicine is the novel tumor physical therapy strategy called magnetic induction hyperthermia. It was developed through the following views: Tumor cells have worse thermal tolerance than normal cells, and magnetic iron oxide nanoparticles can generate heat under the action of an alternating magnetic field (AMF). According to its principle, magnetic nanoparticles serve as a thermal medium under AMF for locating tumors and absorb the energy of the external magnetic field to generate heat through several factors, including hysteresis loss and relaxation loss; consequently, the tumor tissue locally heats up rapidly, causing tumor cell apoptosis. Compared with the traditional tumor hyperthermia therapy, magnetic induction hyperthermia has no limitation on penetration depth, has no drug resistance in physical therapy, causes minimal side effects of iron oxide nanoparticles, and is applicable in clinical tumor treatment. However, the application of tumor magnetic hyperthermia still have several bottlenecks, including the following: (1) The biological effects and mechanisms of magnetic induction heating remain poorly understood; (2) the current iron oxide hyperthermia agent has low magnetothermal conversion efficiency; (3) nano-targeted delivery efficiency is low and cannot achieve precise targeted magnetic hyperthermia; (4) the equipment generating a magnetic field is limited. Nonetheless, with the rapid advancement of nanomaterial synthesis technology and the in-depth understanding of the biological effects of magnetic nanomaterials, research on magnetic nanomaterials, especially iron oxide, has greatly improved the application of tumor magnetic hyperthermia as a new and smart strategy. Its application can mediate external fields. For instance, optimizing the size, morphology, composition, and surface modification of magnetic nanoparticles is necessary to improve magnetic hyperthermia performance. This study aimed to improve the curative effect of magnetothermal activity on tumors, further understand the heat generation mechanism of magnetic nanomaterials, optimize the conversion efficiency of thermotherapy agents, and enhance the tumor-targeting of magnetic nanoagents and magnetic field generating equipment. Herein, we review the latest research progress of magnetic nanomaterials in tumor magnetic hyperthermia and discuss the prospects for tumor magnetic hyperthermia research. The nanosized magnetic iron oxide served as a heat source. Although the nanoparticle concentration at the tumor cells does not produce macroscopic heating, magnetic nanoparticles can induce tumor cell apoptosis under AMF. The local heat shows steep exponential decays with an increasing distance from the nanoparticle surface. Thus, nanoscale magnetic heating may exert biological effects on tumor cells by regulating the interaction network of biological macromolecules (such as proteins, nucleic acids, and polysaccharides) and enzyme catalytic activity or changing the tumor microenvironment. Further investigation is required to explore the biological effects and mechanisms of nanoscale magnetic induction heating, design safe and efficient smart nanopreparations, develop new-generation magnetic hyperthermia equipment, and comprehensively apply nanotechnology methods and nanoscience principles to tumor magnetic hyperthermia. To elucidate the mechanism of nanoscale magnetothermal effect on life activities, we need to establish a new, accurate, safe, and efficient magnetic nanoparticle hyperthermia, which will build a solid foundation for the diagnosis and treatment of diseases using magnetic nanomaterials in the future.

magnetic nanomaterials, magnetothermal effect, magnetic hyperthermia, magnetic field generating equipment

doi: 10.1360/TB-2020-1646