

纳米微粒磁性靶向热疗作用的应用研究

(文献综述)

南方医科大学附属南方医院(510515)

李贵平 张 辉

中国科学院上海应用物理研究所(201800)

汪勇先

1 热疗及磁性靶向热疗的概念

将肿瘤部位加热到 41℃ 以上治疗恶性肿瘤的方法称热疗(Hyperthermia)。高温治疗肿瘤由来已久,很早就被认为是有效的疗法。近 30 年来,随着高温设备的不断更新,加热技术、测温技术的不断发展,高温疗法已成为肿瘤治疗的重要手段之一^[1]。目前常用的热疗方法如射频、微波、激光、聚焦超声、全身热疗、隔离灌注等^[2],因对肿瘤的靶向能力差,易导致周围组织的温度升高,具有一定的创伤性,其临床应用范围有限。近年来,随着纳米技术的研究进展,在纳米水平上研制纳米磁性微粒作为药物载体又引起了人们的广泛兴趣,磁性微粒不仅可以用作药物载体,而且在交变磁场下还可发热升温,引起了人们对其在肿瘤热疗方面的潜在价值的重视。磁性靶向热疗(Magnetic targeting hyperthermia, MTH)是指将磁性材料导入肿瘤区域后,置于交变磁场下使靶区温度升高到 41℃ 以上的热疗方法。与传统的热疗方法比较,磁性靶向热疗具有微创、靶向效应等优点,已成为恶性肿瘤治疗的研究热点^[3,4]。

由于磁流体中的磁粒子是纳米级大小的,当把它注入到人体血液中,它几乎可以到达体内的任何深层部位,而且纳米磁粒子可以很方便地通过最小的毛细血管。通过外加磁场或者是植入内部诱导磁场(如刺入人体内的小磁针)可以把磁粒子吸引聚集到人体的病灶部位,然后施加交变磁场,纳米磁性微粒在交变磁场作用下吸收电磁波能量,发生振动运动,产生热量,从而可以定位于癌细胞,将肿瘤细胞杀死,而对非病变部位的健康细胞没有损伤,是一种低毒高效的治疗方法,这种磁流体定位发热治疗可称为磁流体局部热疗。磁流体也可进行全身热疗,200mmol 磁粒子在全身血管中流动,而不是定位在某个特定部位,在交变磁场照射下 6min 可使全身体温升温至 42.5℃,此温度足以杀死恶性肿瘤细胞。全身热疗尤其适合于恶性肿瘤伴全身血行转移或淋巴瘤等的治疗。磁流体热疗的发热量主要取决于四个因素:交变磁场强度、作用时间、磁粒子的数量和磁化强度。这几个因素都是便于人工控制的,因此磁流体热疗可以达到相当理想的效果^[5]。

2 纳米微粒磁性靶向热疗作用的应用研究

1957 年 Gilchrist 等^[6]首次将磁性微粒用于医学应用,将 Fe₃O₄ 注射到肿瘤病人的淋巴结中,然后在外部施加一个交流磁场诱导加热,3min 内温度升高了 14℃。肿瘤病灶部位的局部高温,既能增加肿瘤抗原的表达,又可以起到直接杀死癌细胞的作用。此后又进行了大量的相关研究工作的开展,1997 年德国学者 Jordan 等^[3,4]采用了纳米技术和热疗相结合的新疗法,纳米粒子在交变磁场作用下较微米级粒子能够吸收更高的能量,这种新方法又被称为磁流体热疗法(Magnetic Fluid Hyperthermia, MFH)。磁流体是指磁性纳米微粒用表面活性剂处理后,均匀分散、悬浮在基液中构成的

一种纳米磁性胶体溶液。磁流体既有固体的磁性,又具有液体的流动性。其流动性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而辐射出热能。而磁流体热疗法是指先用体外磁场将磁流体导向肿瘤病灶靶区,而后再在靶区上施加高频交变磁场产生磁滞热效应,导致肿瘤病灶靶区部位的局部温度升高而杀伤肿瘤细胞。研究表明,人体组织中的肿瘤细胞和正常细胞对温热的感受性具有明显的差异,肿瘤组织细胞的温热敏感性比正常组织细胞高,肿瘤组织超过 42℃ 即开始出现淤血、出血,甚至凝固坏死现象^[7]。而一般情况下,正常细胞在 45℃ 下还可存活。因此,当肿瘤病变部位温度升至 42℃ 以上时,就可破坏肿瘤细胞,从而抑制肿瘤细胞的生长,达到治疗肿瘤的目的。

1997 年 Jordan 将磁流体注入 C3H 大鼠乳腺癌移植肿瘤内,然后用交变磁场局部照射,磁性微粒吸收能量后升温至 47℃,结果肿瘤得到有效控制^[3]。另外还发现,肿瘤细胞吸收纳米磁性微粒的能力是正常细胞的 8~400 倍^[4]。不仅如此,含纳米微粒的肿瘤细胞在分裂时仍然含有微粒。电镜定量显示子代细胞接受了平均 50% 纳米磁微粒,此种含纳米铁微粒的肿瘤细胞极易受到 MFH 的杀伤,这种杀伤热疗又称为细胞内热疗。它是指将 <100nm 的磁微粒通过血管注射到体内,或直接注射到瘤区,肿瘤细胞可选择性地吸收磁性微粒,产热将来自肿瘤细胞内。此疗法的优点是靶向定位升温,而肿瘤组织之外的正常组织则由于不含有磁性纳米微粒,其吸收转换电磁能量的能力远低于肿瘤组织,且血液流量大、散热快,因而不会遭到任何杀伤。

Brusentsov 等^[8]在腹水癌细胞中加入磁流体,用磁场或水浴加热到 44℃,40min 后存活的细胞分别为 1.48% 和 1.89%,而 6h 后几乎无存活细胞。将 2.6nm~6nm 的 Fe₃O₄ 经尾静脉注入乳腺癌 SD 大鼠,2d 后给予 450kHz 的磁场 12min,肿瘤的温度增加了 8℃。虽然肿瘤细胞内有磁性微粒存在,但癌旁组织及癌外组织(如肝、脾、肾等)中也存在磁性微粒。而在肺癌细胞的培养基中加入纳米磁流体,施加磁场下,温度达到 42℃~45℃。体外实验还发现,将磁性微粒通过聚乙烯二醇与肿瘤靶向特异的单抗结合后,与 BM314 细胞共同孵育,观察到每个癌细胞可吸收 90pg 的磁铁,是对照组的 4 倍,施加磁场 30s 可使 1cm³ 的肿瘤温度升高到 42℃。实验研究还发现多种人癌细胞吸收磁流体的作用可达 100h 以上,但较大粒径的磁性悬液则无细胞内热疗作用,因葡聚糖的降解,电镜下可见许多磁性微粒脱壳,聚合成更大的磁性颗粒。Jordan 将人结肠腺癌细胞与磁性微粒混合培养,磁场作用下温度超过 43℃,可抑制肿瘤细胞生长,而 43℃~45℃ 的水浴下磁性微粒对细胞无明显作用。随后 Jordan 等^[9]证实 MF 的表面结构可影响细胞的内吞作用,脑胶质细胞瘤对氨基硅烷磁性微球铁的吸收高达 400pg/细胞,纤维原细胞对葡聚糖磁性微球铁的吸收为 500pg/细胞,43℃ 和 45℃ 时细胞的生存曲线显示磁热疗细胞毒作用比水浴热疗

强 3 倍,电镜下可观察到细胞内的铁粒。

Hilger 等^[10]用体外肝切片检查磁流体注射后的分布及磁性微粒含量与温度的关系,36%的磁流体在 6mm 范围内,温度增加与磁流体的量呈线型曲线, $r=0.98$ 。而在另一实验中^[11]将磁粒悬浮在 0.3ml 含 1%吐温 80 的盐水中直接注射到离体圆柱型牛肌肉中,磁粒范围为 15mm,温度上升到 87℃,180mg 磁粒治疗的体积可达 0.131cm³。随后,在裸鼠模型中移植人乳腺癌细胞,将含有大小 10nm 磁粒的磁流体注射到移植肿瘤内,在施加磁场后肿瘤的平均温度为 63℃,组织学检查显示癌细胞完全坏死。

Yanase 等^[12]于瘤内注射热疗时发现开始时部分瘤灶的周边有癌细胞存活,但 1 个月后瘤灶完全消退,在治疗区和非治疗区均可检测到 CD4⁺CD8⁺,并持续 3 个月以上,认为热疗可提高机体特异的抗肿瘤免疫,有助于防止复发。Babincova 等^[13]将 100mmol、200mmol 的右旋糖酐纳米磁性微粒经静脉注入患者血循环中,外加高频交变磁场(250kHz)进行全身热疗。因磁流体的物理特性可达到可控升温,温度随磁性微粒浓度的增加和施与交变磁场的时间延长而升高。200mmol 磁性微粒在交变磁场作用下 6min 可升温至 42.5℃,此温度足以杀死恶性肿瘤细胞。

MFH 的特点是:“热旁观者效应”,磁流体应用于肿瘤治疗后,含磁性微粒小区的磁粒在交变磁场的作用下均匀地弥散开来,结果使被照射区体积逐渐加大,故含磁性微粒小区周围的癌细胞也可被杀死;高生物相容性的非活性悬浮体;疗效的物理转换(交变磁场导致产热);温度能协同提高药效或射线的效能。有文献报道^[14],将磁性纳米微粒热疗与基因治疗相结合(α -TNF),利用交变磁场在磁性纳米微粒上产生的热量借助压力诱导增强子 153 来启动基因表达,结果发现肿瘤细胞大片坏死,且实验区的 α -TNF 基因表达较对照区增加 3 倍。该联合疗法能有效控制裸鼠肿瘤生长 30d 以上,显示出强大的抗癌潜力。目前,MFH 的体外实验及动物实验研究已经取得了令人鼓舞的效果,但总的来说,仍处于动物实验研究阶段,有关磁性微粒的分布、清除和长期的毒副作用尚未完全明了,对磁场的耐受性、安全性也不清楚。相信随着研究的深入,将会加快纳米磁性靶向热疗推向临床应用步伐。

参考文献

[1] Zhang JG. The history and actuality of tumor hyperthermia. *Cancer*

Res Clin. 2003,15:350.

[2] Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, *et al.* Hyperthermia in combined treatment of cancer. *Lancet Oncol.* 2002,3:487.

[3] Jodan A, Wust P, Scholz R, *et al.* Effects of magnetic fluid hyperthermia (MFH) on C3H mamary carcinoma in vivo. *Int J Hyperthermia.* 1997,13:587.

[4] Jodan A, Wust, 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.

[5] Jordan A, Scholz R, Klans MH, *et al.* Presentation of a new magnetic field therapy system for the treatment of human solid tumors with magnetic fluid hyperthermia. *J Magn Mater.* 2001, 225:118.

[6] Gilchrist RK, Medal R, Shorey WD, *et al.* Selective inductive heating of lymph nodes. *Ann Surg.* 1957,146:596.

[7] Djavan B, Shariat S, Fakhari M, *et al.* Neoadjuvant and adjuvant alpha-blockade improves early results of high-energy transurethral microwave thermotherapy for lower urinary tract symptoms of benign prostatic hyperplasia: a randomized, prospective clinical trial. *Urology.* 1999,53:251.

[8] Brusentsov NA, Cogosov VV, Brusentsova TN, *et al.* Evaluation of ferromagnetic fluids and suspensions for the site-specific radiofrequency-induced hyperthermia of MX11 sarcoma cells in vitro. *J Magn Mater.* 2001,225:113.

[9] Jordan A, Scholz R, Wust P, *et al.* Endocytosis of dextran and silan coated magnetic nanoparticles and effect of intracellular hyperthermia on human mammary carcinoma cells in vitro. *J Magn Mater.* 1999,94:185.

[10] Hilger I, Bahring R, Hilger I, *et al.* Evaluation of the temperature increase with different amounts of magnetic in liver tissue samples. *Invest Radiol.* 1997, 32:705.

[11] Hilger I, Hergt R, Kaiser WA. Effects of magnetic thermoablation in muscle tissue using iron oxide particles; an in vitro study. *Invest Radiol.* 2000,35:170.

[12] Yanase M, Shinkai M, Honda H, *et al.* Antitumor immunity induction by intracellular hyperthermia using magnetic cationic liposomes. *Jpn J Cancer Res.* 1998, 89:775.

[13] Babincova M, Sourivong P, Leszczynska D, *et al.* Blood-specific whole-body electromagnetic hyperthermia. *Med Hypotheses.* 2000,55:459.

[14] Ito A, Shinkai M, Honda H, *et al.* Heat-inducible TNF- α gene therapy combined with hyperthermia using magnetic nanoparticles as a novel tumor-targeted therapy. *Cancer Gene Ther.* 2001,8:649.

(2005-09-10 收稿)

放射性肺损伤发病机理及防治研究现状*

(文献综述)

中国人民解放军总医院中医科(100853) 张利军 杨明会 窦永起

随着放射治疗在肿瘤综合治疗中的广泛应用,放射线对正常组织的损伤也日益明显地表现出来,严重时甚至加速患者的死亡^[1]。为认清放射性肺损伤的发病过程,了解其分子水平的发病机理,以便更好地为临床预防及治疗放射性肺损

伤提供理论依据,现将其发病机理、中西医防治等方面的研究现状综述如下。

1 发病机制

大量的动物实验和临床研究表明,放射性肺损伤不仅仅是单一因素损伤的结果,而是一个由多种因素共同存在,相

* 本课题受国家自然科学基金资助(课题号:30371826)