

## 磁流体热疗在中枢神经系统部分恶性肿瘤中的研究进展

姚菁青, 李云涛

南京医科大学第二附属医院神经内科, 江苏 南京 210011

**摘要:** 磁流体热疗是一种非侵入性的局部热疗纳米技术, 它是以磁性纳米粒子作为热介质, 在外加交变磁场的作用下产热至 41 ~ 46℃, 升高的温度通过多种机制杀死肿瘤细胞。与传统热疗相比较, 磁流体热疗具有生物安全性高、组织深度穿透、靶向选择性杀伤等诸多优点, 已成为纳米医学领域的一个重要课题。该文就磁流体热疗在中枢神经系统部分恶性肿瘤研究中的最新进展做一概述。

**关键词:** 中枢神经系统; 恶性肿瘤; 磁流体热疗; 磁性纳米粒子; 纳米医学

中图分类号: R739.4

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2020.04.023

### Research advances in magnetic fluid hyperthermia for malignant tumors of the central nervous system

YAO Jing-Qing, LI Yun-Tao. Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210011, China

**Corresponding author:** LI Yun-Tao (1978 -), Male, Doctor, Associate chief physician, Associate professor, Master tutor. Research fields: Prevention and treatment of cerebrovascular disease, dementia, nervous system tumor and application of nanotechnology. Email: liyuntao@njmu.edu.cn

**Abstract:** Magnetic fluid hyperthermia (MFH) is a non-invasive, nanotechnology-based local hyperthermia therapy. In MFH, magnetic nanoparticles as a heating mediator are exposed to an external alternating magnetic field and heated to 41 ~ 46°C. The high temperature kills tumor cells through a variety of mechanisms. Compared to traditional hyperthermia, MFH has several advantages including high biosafety, deep tissue penetration, targeted delivery, and selective killing, and thus has become an important topic in the field of nanomedicine. In this paper, we provide a brief review of the latest advances of MFH in the treatment of malignant tumors of the central nervous system.

**Key words:** central nervous system; malignant tumor; magnetic fluid hyperthermia; magnetic nanoparticles; nanomedicine

中枢神经系统肿瘤的年平均发病率约为 23.03/10 万人, 其中恶性脑肿瘤占 30.9%。因恶性脑肿瘤多呈浸润性生长, 手术难以完全切除, 尽管联合了其他辅助治疗, 如化疗、放疗、介入治疗、基因治疗或免疫治疗等, 但患者预后仍很差, 5 和 10 年生存率分别仅为 35.0% 和 29.3%<sup>[1-2]</sup>。近年来, 磁性纳米粒子 (magnetic nanoparticles, MNPs) 在

交变磁场 (alternating magnetic field, AMF) 下可加热升温的物理特点引起了研究者们对其在肿瘤热疗方面潜在价值的重视。MNPs 的小尺寸特性使其能够通过血脑屏障, 且热疗产生的温度能够促进血脑屏障的短暂开放, 有利于更多药物到达肿瘤组织<sup>[3]</sup>。笔者将从磁流体热疗 (magnetic fluid hyperthermia, MFH) 的发展、MNPs、磁流体热疗的作用机

**基金项目:** 2016 年江苏省“六大人才高峰”高层次人才 C 类资助项目 (2016 - WSN - 080); 2016 年江苏省高层次人才“六个一工程”资助项目 (LGY2016019); 2016 年江苏省卫计委十三五“科教强卫工程”青年医学重点人才资助项目 (QNRC2016677)

**收稿日期:** 2020 - 05 - 11; **修回日期:** 2020 - 07 - 07

**作者简介:** 姚菁青 (1993 -), 女, 硕士研究生, 研究方向: 脑肿瘤、脑卒中的临床和基础研究。

**通信作者:** 李云涛 (1978 -), 男, 博士, 副主任医师, 副教授, 硕士生导师, 研究方向: 脑血管病、痴呆、神经系统肿瘤的防治和纳米技术应用, Email: liyuntao@njmu.edu.cn。

制以及磁流体热疗在中枢神经系统部分恶性肿瘤中的研究 4 个方面进行阐述。

## 1 MFH 的概述

### 1.1 MFH 的发展

MFH 是一种非侵入性的局部热疗纳米技术,它是以 MNPs 作为热介质,在外加 AMF 的作用下通过磁滞损耗产热升温至  $41 \sim 46^{\circ}\text{C}$ ,升高的温度通过多种机制杀死癌细胞<sup>[4]</sup>。MFH 最早是由 Gilchrist 等提出的,到 1997 年,德国学者 Jordan 等将 MFH 应用于肌肉移植小鼠乳腺癌模型,效果显著,为肿瘤热疗提供了新途径<sup>[5,6]</sup>。随后几十年,研究者们致力于开发出更高比吸收率 (specific absorption rate, SAR) 的 MNPs,以期提高 MFH 的效率,并进行了 MFH 治疗癌症的基础研究和临床研究。MFH 之所以得到广泛关注,是因为其具有以下优点:①由于磁靶向和分子靶向作用,MNPs 能够选择性的到达并在肿瘤中累积;②磁场在组织中穿透能力强,能有效地对深部和难以触及的组织进行热疗;③磁性材料的表面修饰使其具有良好的生物相容性;④MNPs 作为药物运输载体能协同提高肿瘤化疗的效能<sup>[7-8]</sup>。

### 1.2 MNPs

MFH 的效率通常用 SAR 值来衡量,而 SAR 值又取决于外加磁场,纳米粒子的磁性能以及生物介质的性质<sup>[8]</sup>。由于生物安全性问题,外加磁场被严格控制在一一定的限度,加上生物介质的选择也是有限的。因此,MNPs 的性能(尺寸、形状、化学组成)在很大程度上决定了 MFH 的效率<sup>[9]</sup>。随着纳米颗粒尺寸的增大,饱和磁化强度按比例增大到一定值,研究发现  $14 \sim 16 \text{ nm}$  范围内的 MNPs 具有较高的 SAR 值;此外,不同形状的 MNPs 产热效率也不同,例如立方形 MNPs 和涡旋磁氧化铁纳米环均较球形 MNPs 的 SAR 值高;MNPs 的化学组成也会影响 SAR 值,铁氧体纳米粒子与金属离子(锰、锌、钴、镍)的掺杂是一种广泛使用的提高饱和磁化强度的方法<sup>[8,10]</sup>。

由于裸露的 MNPs 表面易氧化,在溶液中稳定性差,静脉注射后容易被网状内皮系统吸收和免疫吞噬细胞吞噬,半衰期短,因而需要对其表面进行修饰。同时,MNPs 表面修饰特异性的配体可以增强其对靶细胞和亚细胞的定位。如表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)高表达于许多癌症中,其激活可以促进肿瘤生长和进展的过程,靶向 EGFR 的 MNPs 能够提高 MNPs 对肿瘤细胞和胞内

溶酶体的选择性<sup>[11-12]</sup>。再有大多数内分泌肿瘤高表达胃泌素受体,因此,在 MNPs 表面连接胃泌素能够增强对肿瘤细胞的选择性杀伤作用<sup>[13]</sup>。

## 2 MFH 治疗癌症的作用机制

MFH 能够发挥局部抗肿瘤的作用,能抑制细胞增殖,促进细胞凋亡,减小肿瘤体积,同时还有抑制转移瘤的作用。但 MFH 抗肿瘤的作用机制十分复杂,涉及到蛋白质,凋亡与坏死,免疫调控等多方面。

### 2.1 激活线粒体凋亡途径

MNPs 经细胞内化后,通过热损伤和机械损伤的作用激活线粒体,使线粒体膜通透性增加,释放出细胞色素 C (cytochrome C, CytC),CytC 进一步激活 Caspase-9,启动下游 Caspase-3 级联信号<sup>[14-15]</sup>。

### 2.2 触发溶酶体途径的细胞死亡

累积在溶酶体内的 MNPs 在 AMF 作用下引起局部温度升高,并且发生芬顿反应( $\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^- + \text{OH}\cdot$ )产生活性氧(reactive oxygen species, ROS),ROS 致脂质过氧化又可造成溶酶体膜透化,释放出蛋白水解酶,从而启动细胞死亡程序<sup>[11,13]</sup>。

### 2.3 激活宿主免疫系统

肿瘤细胞经磁流体热消融后产生大量的肿瘤相关抗原,激活树突状细胞,活化的树突状细胞进一步提呈抗原至初始 T 细胞使其转变为细胞毒性 T 细胞( $\text{CD}8^+$ 、 $\text{CD}4^+$ ),细胞毒性 T 细胞浸润到转移瘤部位,同时促进血清中细胞因子的释放,引发免疫原性的细胞死亡。此外,研究证实联合应用 MFH 和免疫检查点阻断剂(如 PD-L1)治疗能够有效缓解 T 细胞的免疫抑制,提高细胞毒性 T 细胞的肿瘤浸润率,抑制远处肿瘤的潜在转移扩散和生长<sup>[10,16]</sup>。因此,MFH 联合免疫检查点阻断治疗在原发性和转移性肿瘤方面都显示出巨大的潜力。

## 3 MFH 在中枢神经系统部分恶性肿瘤中的应用

### 3.1 MFH

部分学者研究了 MFH 对胶质瘤的影响,体外实验证实 MFH 以浓度依赖的方式抑制胶质瘤细胞增殖,增加细胞凋亡率;体内实验证实 MFH 能够有效减小肿瘤体积<sup>[17]</sup>。Hemery 等比较了聚乙二醇化的单核(纳米球)和多核(纳米花)MNPs 治疗人胶质母细胞瘤的效率。与单核纳米粒子相比,多核纳米粒子具有更强的细胞内化能力和更高的 SAR 值,且当多核 MNPs 浓度低至  $100 \mu\text{g/mL}$  时,经 AMF 作用后 24 h 可致 80% 的癌细胞死亡,说明多

核 MNPs 能够更有效地通过 MFH 杀死癌细胞<sup>[18]</sup>。Mannucci 等研究了一种由趋磁细菌自然产生的 MNPs——磁小体,并将其应用于人胶质母细胞瘤异种移植瘤模型治疗。与对照组相比,暴露于 AMF 的小鼠肿瘤生长受到抑制。此外,磁小体较高的横向弛豫率有利于 MRI 监测其对肿瘤组织的有效传递。该研究表明自然合成的磁小体具有代替氧化铁纳米粒子的潜能来介导磁热疗<sup>[19]</sup>。

### 3.2 MFH 联合化疗

由于血脑屏障和血脑肿瘤屏障的存在使得化疗药物难以有效到达脑组织,加上肿瘤细胞的异质性也会带来药物抵抗问题<sup>[3]</sup>。MNPs 不仅是一种辅助治疗方法,还可作为药物运输载体,完成化疗药物的靶向递送。Lu 等合成了  $\text{Fe}_3\text{O}_4 @ \text{Au}$  核壳结构的纳米粒子,同时在金壳表面修饰靶向 EGFR 的单克隆抗体——C225,实现磁热疗、近红外热疗、靶向化疗一体化,发挥  $1 + 1 + 1 > 3$  的作用<sup>[12]</sup>。Dai 等将 MFH 联合甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX) 用于治疗原发性中枢神经系统淋巴瘤,合成的  $\text{Fe}_3\text{O}_4 @ \text{MTX}$  纳米复合物以油酸为载体,表面修饰普朗尼克 F127 以增加生物相容性,体内外实验均证实  $\text{Fe}_3\text{O}_4 @ \text{MTX}$  介导的磁热化疗与对照组相比能够增加 Caspase-3 的表达和 Bax/Bcl-2 凋亡指数, $\text{Fe}_3\text{O}_4 @ \text{MTX}$  介导的磁热化疗优于单药小剂量 MTX 化疗,为原发性中枢神经系统淋巴瘤的治疗提供了新的途径<sup>[15]</sup>。

替莫唑胺是目前少有的能够提高胶质母细胞瘤 (Glioblastoma, GBM) 患者生存率的化疗药物,但肿瘤细胞的异质性问题使得只有部分 GBM 患者受益于替莫唑胺<sup>[20]</sup>。Tapeinos 等将 MNPs 与替莫唑胺共同包覆于脂质体中,通过提高替莫唑胺的包封率增强肿瘤细胞的药物利用率,另外体外脑内皮细胞模型初步证实了该复合载药系统能够通过血脑屏障<sup>[21]</sup>,但 MFH 能否提高替莫唑胺体内抗肿瘤作用尚无定论。Shi 等利用温度敏感性脂质体可由固态向液态转变的特性开发了一种包封药物的磁性热敏脂质体系统 ( $\text{DOX} @ \text{P1NS/TNC-FeLP}$ ) 用于靶向递送整个血脑屏障。具体来说,就是将一种 GBM 特异性的细胞穿透肽 (P1NS) 和一种抗 GBM 抗体 (TN-C) 结合到脂质体表面进行靶向传递。另外, MNPs 和阿霉素 (Doxorubicin, DOX) 被共载在脂质体内,当施加 AMF 时,实现热触发药物释放。结果表明, P1NS/TNC-FeLPs 很容易通过体外血脑屏障模

型,并表现出热响应和 GBM 特异性的细胞摄取以及药物释放特征<sup>[22]</sup>。

### 3.3 MFH 联合放疗

MFH 联合放疗治疗中枢神经系统肿瘤的研究已进行到二期临床试验。在 Klaus 等主持的临床试验中,受试者均为复发性 GBM 患者,试验采用瘤内注射的方式将 MNPs 灌注到肿瘤组织,通过 CT 成像检测纳米粒子沉积密度。试验结果显示磁热疗产生的温度能协同提高肿瘤放疗的效能,患者耐受良好,几乎没有副作用<sup>[23-24]</sup>。

## 4 总结与展望

MFH 治疗癌症的发展迅速,为肿瘤局部热疗领域提供了新的机会,在未来的医学应用中具有巨大的价值。尽管 MFH 取得了巨大的进展,但仍有一些困难要克服:①MFH 的有效性和安全性在肿瘤治疗中至关重要,同时也是制约其向临床转化的关键要素。因此,开发出高比吸收率和良好生物相容性的 MNPs 是亟待解决的问题。②MFH 抗肿瘤的机制十分复杂,系统研究其对细胞和亚细胞死亡的生物学效应和调控机制有利于选择最佳联合治疗方式,发挥肿瘤综合治疗和联合治疗的最大效能。③血脑屏障的存在是治疗脑肿瘤的一大障碍,开发出能够透过血脑屏障的纳米粒子或制定出绕过血脑屏障的策略将有利于恶性脑肿瘤的治疗。

## 参 考 文 献

- [1] Ostrom QT, Haley G, Jordan X, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011-2015 [J]. *Neuro-oncology*, 2018, 19 ( suppl 5 ): v1-v86.
- [2] Sarah L, Arie P, Butowski NA. Primary brain tumours in adults [J]. *Lancet*, 2018, 392 ( 10145 ): 432-446.
- [3] Bredlau AL, Motamarry A, Chen C, et al. Localized delivery of therapeutic doxorubicin dose across the canine blood - brain barrier with hyperthermia and temperature sensitive liposomes [J]. *Drug Delivery*, 2018, 25 ( 1 ): 973-984.
- [4] Hergt R, Dutz S. Magnetic particle hyperthermia-biophysical limitations of a visionary tumor therapy [J]. *Magn Magn Mater*, 2007, 311 ( 1 ): 187-192.
- [5] Gilchrist RK, Medal R, Shorey WD, et al. Selective inductive heating of lymph nodes [J]. *Ann Surg*, 1957, 146 ( 4 ): 596-606.
- [6] Jordan A, Scholz R, Wust P, et al. Effects of magnetic fluid hyperthermia ( MFH ) on C3H mammary carcinoma in vivo [J]. *Int J Hyperthermia*, 1997, 13 ( 6 ): 587-605.

- [ 7 ] Fan WP, Yung B, Huang P, et al. Nanotechnology for multimodal synergistic cancer therapy [ J ]. Chem Rev, 2017, 117( 22 ): 13566-13638.
- [ 8 ] Pradip D, Miriam C, Davide P. Recent advances in magnetic fluid hyperthermia for cancer therapy [ J ]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2019, 174( undefined ): 42-55.
- [ 9 ] Liu XL, Zhang YF, Wang YY, et al. Comprehensive understanding of magnetic hyperthermia for improving antitumor therapeutic efficacy [ J ]. Theranostics, 2020, 10( 8 ): 3793-3815.
- [ 10 ] Liu XL, Zheng JJ, Sun W, et al. Ferrimagnetic vortex nanoring-mediated mild magnetic hyperthermia imparts potent immunological effect for treating cancer metastasis [ J ]. ACS Nano, 2019, 13( 8 ): 8811-8825.
- [ 11 ] Clerc P, Jeanjean P, Hallali N, et al. Targeted magnetic intra-lysosomal hyperthermia produces lysosomal reactive oxygen species and causes caspase-1 dependent cell death [ J ]. J Control Release, 2018, 270: 120-134.
- [ 12 ] Lu QL, Dai XY, Zhang P, et al. Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@ Au composite magnetic nanoparticles modified with cetuximab for targeted magneto-photothermal therapy of glioma cells [ J ]. Int J Nanomedicine, 2018, 13: 2491-2505.
- [ 13 ] Domenech M, Marrero-Berrios I, Torres-Lugo M, et al. Lysosomal membrane permeabilization by targeted magnetic nanoparticles in alternating magnetic fields [ J ]. ACS Nano, 2013, 7( 6 ): 5091-5101.
- [ 14 ] Shah BP, Pasquale N, De G, et al. Core-shell nanoparticle-based peptide therapeutics and combined hyperthermia for enhanced cancer cell apoptosis [ J ]. ACS Nano, 2014, 8( 9 ): 9379-9387.
- [ 15 ] Dai XY, Yao JQ, Zhong YJ, et al. Preparation and characterization of FeO@ MTX magnetic nanoparticles for thermochemotherapy of primary central nervous system lymphoma in vitro and in vivo [ J ]. Int J Nanomedicine, 2019, 14: 9647-9663.
- [ 16 ] Pan J, Hu P, Guo YD, et al. Combined magnetic hyperthermia and immune therapy for primary and metastatic tumor treatments [ J ]. ACS Nano, 2020, 14( 1 ): 1033-1044.
- [ 17 ] Xu HS, Zong HL, Ma C, et al. Evaluation of nano-magnetic fluid on malignant glioma cells [ J ]. Oncol Lett, 2017, 13( 2 ): 677-680.
- [ 18 ] Hemery G, Genevois C, Couillaud F, et al. Monocore: vs. multicore magnetic iron oxide nanoparticles: uptake by glioblastoma cells and efficiency for magnetic hyperthermia [ J ]. Molecular Systems Design and Engineering, 2017, 2( 5 ): 629-639.
- [ 19 ] Mannucci S, Tambalo S, Conti G, et al. Magnetosomes extracted from magnetospirillum gryphiswaldense as theranostic agents in an experimental model of glioblastoma [ J ]. Contrast Media and Molecular Imaging, 2018, 2018: 2198703.
- [ 20 ] Stupp R, Lukas RV, Hegi ME. Improving survival in molecularly selected glioblastoma [ J ]. Lancet, 2019, 393( 10172 ): 615-617.
- [ 21 ] Tapeinos C, Marino A, Battaglini M, et al. Stimuli-responsive lipid-based magnetic nanovectors increase apoptosis in glioblastoma cells through synergic intracellular hyperthermia and chemotherapy [ J ]. Nanoscale, 2018, 11( 1 ): 72-88.
- [ 22 ] Shi D, Mi GJ, Shen Y, et al. Glioma-targeted dual functionalized thermosensitive ferri-liposomes for drug delivery through an in vitro blood-brain barrier [ J ]. Nanoscale, 2019, 11( 32 ): 15057-15071.
- [ 23 ] 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 ]. J Neurooncol, 2007, 81( 1 ): 53-60.
- [ 24 ] 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 ]. J Neurooncol, 2011, 103( 2 ): 317-324.