

Advances in Animal Experiment and Clinical Research of Magnetic Induction Hyperthermia for Malignant Tumor

Luqian Yin¹, Song Luo¹, Lufang Wang², Shengfa Shu³, Weiwei Ouyang^{3*}

¹Institute of Clinical Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang Guizhou

²Department of Oncology, Anhui Provincial Hospital, Anhui Medical University, Hefei Anhui

³Department of Oncology, Guizhou Medical University and Guizhou Cancer Hospital, Guiyang Guizhou
Email: yinluxi0312@163.com, lsly520@qq.com, wanglufang121@aliyun.com, sushengfa2005@163.com,
*ouyangww103173@163.com

Received: Nov. 6th, 2015; accepted: Nov. 20th, 2015; published: Nov. 26th, 2015

Copyright © 2015 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Magnetic induction hyperthermia (MIH) is a technology which implants the magnetic medium into the target tissue, then heats up in the alternating magnetic field to achieve therapeutic goal. Its thermal effect can kill local tumor cells as well as enhance the body's immunity. This review introduces common magnetic medium of millimeter level and micro/nano level, sums up the researches about MIH curing malignancy including animal experiments and clinical trials, and forecasts the prospect of magnetic induction hyperthermia applied in the clinical treatment of malignant tumors.

Keywords

Magnetic Induction Hyperthermia, Magnetic Medium, Malignant Tumor, Thermosteeds, Magnetic Micro/Nano Particle

磁感应加温治疗恶性肿瘤 的动物实验与临床研究进展

尹露茜¹, 罗松¹, 王露方², 苏胜发³, 欧阳伟炜^{3*}

¹贵州医科大学临床医学院, 贵州 贵阳

*通讯作者。

²安徽医科大学附属省立医院化疗科, 安徽 合肥

³贵州医科大学附属医院: 贵州省肿瘤医院肿瘤科, 贵州 贵阳

Email: yinluxi0312@163.com, lsly520@qq.com, wanglufang121@aliyun.com, sushengfa2005@163.com, *ouyangww103173@163.com

收稿日期: 2015年11月6日; 录用日期: 2015年11月20日; 发布日期: 2015年11月26日

摘要

磁感应加温治疗是将磁热介质植入靶组织, 置于交变磁场中产热达到治疗目的, 因其热效应能杀灭局部肿瘤细胞, 同时增强机体免疫功能。本文介绍了常用毫米级和微纳米级磁性介质, 总结了肿瘤磁感应加温治疗的动物实验和临床试验, 展望了磁感应加温治疗技术应用于恶性肿瘤的临床治疗前景。

关键词

磁感应加温治疗, 磁热介质, 恶性肿瘤, 铁磁热籽, 磁性微/纳米粒子

1. 引言

磁感应加温治疗能够将热能集中到肿瘤部位, 使正常组织免受损伤, 具有安全性好, 升温时间短, 热分布均匀和微创等特点。目前国外开展了较广泛的基础研究并有一些研究进入临床试验。国内也已经做了很多的基础研究, 临床研究正在开展[3] [10]。应用于肿瘤磁感应动物实验与临床治疗的磁热介质主要为铁磁热籽与磁性微纳米粒子。铁磁热籽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。磁性微纳米粒子主要为磁流体、磁性脂质体和磁性玻璃陶瓷微纳米颗粒等。下面分别概述热籽磁感应加温和磁性微纳米粒子磁感应加温治疗恶性肿瘤。

2. 热籽磁感应加温治疗恶性肿瘤

2.1. 热籽的特性

热籽材料是一种特殊的合金, 由非磁性材料(如抗磁体、顺磁体)和磁性金属(如铁磁体)组成。将热籽置于交变磁场中, 其内部产生感应电流, 也即涡流(eddy current), 产热便可用于热疗。铁磁热籽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。目前研究用于热籽的合金材料有镍-铜、镍-钯、镍-硅、钯-钴、镍-锆等或两种以上的合金材料, 或者在材料外部涂覆一层生物相容性材料, 如惰性金属、陶瓷、塑料等。金属支架则可用于腔管肿瘤如食道癌等消化系统肿瘤, 具有产热和姑息扩张治疗(对症治疗)双重功能。热籽感应加温治疗已经在动物实验和临床试验研究中显示出了良好的应用前景。

2.2. 热籽磁感应加温治疗的动物实验研究

Kobayashi 等[1]在 1986 年将低居里点的镍-钯合金热籽植入大鼠脑内, 磁感应加温后发现神经胶质瘤大鼠内的热籽热传导效应是正常大鼠内的两倍, 同时发现皮下脑肿瘤在单次 45℃局部热疗 60 min 后 4 周内完全消退。Matsumoto 等[2]在 1994 年以磁铁与硅灰石制成铁磁微晶玻璃作为热籽, 琼脂模型和兔眼实验显示交变磁场中陶瓷热籽的产热效应比合金热籽更不易受影响, 7 min 内视网膜表面温度达 43.5℃时, 周围组织并不升温, 证实陶瓷热籽可成为有前景的介质用于眼部热疗。近几年国内有关这方面的研究逐渐增多。Ouyang 等[3]将 Walker-256 肿瘤细胞注射入 Wistar 大鼠乳腺内, 植入热籽, 磁感应加温疗后肿

瘤组织出现坏死及凋亡形态改变,肿瘤生长受到抑制,同时发现 CD4⁺T 淋巴细胞增加, IL-2 和 IFN- γ 水平升高,说明热疗能够激活机体免疫功能。Xia 等[4]用镍铜合金热籽磁感应加温治疗皮下注入 B16/F10 黑色素瘤细胞的 C57BL/6 大鼠,热籽周围肿瘤细胞大片坏死,60%的荷瘤大鼠肿瘤生长抑制,生存期延长。

2.3. 热籽磁感应加温的临床研究

最早的热籽磁感应加温治疗在 1990 年, Kida 等[5]用居里点为 68℃~69℃的铁-铂合金热籽植入 7 例转移性脑肿瘤患者,肿瘤组织经磁感应加温达 44℃~46℃,其中 6 例联合放射治疗,治疗后 2 例 CR, 1 例 PR, 3 例 PD。随后 Kida 和 Kobayashi 等[6]做了一个更大范围的临床试验, 23 例恶性脑肿瘤患者接受 10 周的重复热疗后总反应率为 34%,植入热籽周围形成椭圆形坏死区,坏死邻近区域出现肿瘤细胞变性,出血,血瘀和血栓。Stea 等[7]为研究铁磁植入物磁感应热疗的可行性与毒性反应,进行 I 期试验对 28 例脑胶质瘤进行植入热籽的组织间热疗,在交变磁场中达到了 42℃以上的治疗温度,多数对热疗耐受良好, 11 例出现轻微毒性反应,总的中位生存期达到 20.6 月。由于热籽要植入脑部肿瘤组织需要先穿过较多的正常脑组织,近年脑肿瘤的磁感应加温治疗临床试验较少。Tucker 等[8]对 4 例前列腺癌患者行磁感应热籽加温治疗后常规前列腺切除术,术后腺体小于 70 g,前列腺特异性抗原低于 10.0 ng/mL,经超声和荧光镜控制植入居里点为 70℃的热籽治疗后切下腺体进行组织学检查,评估热破坏程度,显示当热籽排列间距不超过 1 cm 时,产生组织融合性坏死,其中 3 例患者热疗后无残余肿瘤。Tohnai 等[9]联合热疗与化疗研究 8 例原发性口腔癌,使用居里点为 68℃的铁-铂热籽,经两个化疗疗程及每周 1 次加温治疗 45 min,结束后进行肿瘤切除, 7 例 CR, 1 例 PR,病理学检查没有发现残存肿瘤,热化疗治疗口腔癌有效。师颖瑞等[10]初探磁感应热疗技术在临床浅表实体肿瘤中的应用可行性,以 2 例乳腺癌 3 个肿瘤作为研究对象,每个肿瘤均接受了 2 次热籽植入和 4~8 次不等的加热治疗,计划治疗目标温度为 48℃~50℃、维持时间 30 min,首次疗程后患者存活时间均超过 6 个月,主毒副作用为局部疼痛、水肿和皮肤灼伤,磁感应热疗用于浅表实体瘤初步认为安全有效,具有一定的可行性。随后师颖瑞等[11]为探索磁感应热疗技术联合放疗治疗不宜手术的颈部淋巴结复发患者的疗效和安全性,选取 27 例不宜手术的颈部淋巴结复发患者,其中鼻咽癌 25 例,喉癌 2 例,磁感应治疗后 1 周内行放射治疗,治疗结束后 3 个月时, 27 例患者中 CR55.6%, PR37%, NC3.7%, PD3.7%,治疗总有效率为 92.6%,疼痛缓解有效率 92.6%,治疗结束后 6 个月未发现远处转移病例,未发生大出血、放射性食管炎、放射性骨坏死、骨髓抑制、粒子移位脱落等并发症。

3. 磁性微纳米粒子磁感应加温治疗恶性肿瘤

随着纳米技术的突飞猛进,将磁性微纳米材料应用于肿瘤热疗能够克服目前加热技术的一些不足,已成为生物医学的研究热点。磁性微纳米粒子可以携带抗癌药物及放射性物质,增加基因的转染效率等实现肿瘤的局部热化疗、栓塞热化疗、热放疗及热疗与生物免疫治疗的结合。

3.1. 磁性微纳米材料的特点

磁性材料长轴在毫米水平时交变磁场中产热是靠涡流损耗和磁滞损耗,微米级别的磁性颗粒主要为磁滞产热,而纳米磁性颗粒这两种产热机制都减弱了,取而代之的是磁性颗粒的磁矢量旋转和颗粒本身的物理旋转,即奈尔弛豫和布朗弛豫。磁性纳米载药具有靶向性、可控释性,为了提高靶向治疗效果,需要实施主动靶向策略,包括物理化学靶向和生物靶向。前者是利用磁粒的 PH 值、热敏、磁性等特点在外加磁场作用下使其密集于肿瘤部位,从而提高疗效,降低副作用。后者是利用细胞膜表面抗原、

受体、或特定基因片段表达的专一性作用，将抗体、配体结合在载体上，通过抗原-抗体、受体-配体的特异性结合，实现主动性靶向治疗。目前磁性微纳米粒子主要还处于细胞及动物实验研究阶段，临床实验只在少部分肿瘤中开展。

3.2. 磁性微纳米粒子在动物实验中的应用

3.2.1. 磁性微纳米粒子动物肿瘤热化疗研究

磁性纳米粒子应用于热化疗是近年来一个热点，相关的动物试验进行较多。Jeon 等[12]将能表达荧光酶素的人肝细胞癌(HCC)细胞植入 BALB/c 裸鼠，建立肝细胞癌模型，当肿瘤直径达 7~8 mm 时，将小鼠分为四组，A 组注射普通盐溶液，B 组单用多柔比星，C 组注射磁性纳米粒子，D 组注射多柔比星与磁性纳米粒子复合物，经交变磁场磁感应加温治疗后，测得各组肿瘤温度较前升高，A 组 $1.88^{\circ}\text{C} \pm 0.21^{\circ}\text{C}$ ，B 组 $0.96^{\circ}\text{C} \pm 1.05^{\circ}\text{C}$ ，C 组 $7.93^{\circ}\text{C} \pm 1.99^{\circ}\text{C}$ ，D 组 $8.95^{\circ}\text{C} \pm 1.31^{\circ}\text{C}$ 。14 天后病理学检查肿瘤细胞凋亡率，分别为 A 组 $11.52\% \pm 3.10\%$ ，B 组 $23.0\% \pm 7.68\%$ ，C 组 $25.4\% \pm 3.36\%$ ，D 组 $39.0\% \pm 13.2\%$ 。Du 等[13]将平均直径为 50 nm 的包裹于 As_2O_3 荚膜内的 Fe_3O_4 复合磁流体注入移植 Hela 细胞的 BALB/C 裸鼠，加热时置于轴向磁场 40 min，温度稳定在 $42^{\circ}\text{C} \sim 65^{\circ}\text{C}$ ，经热化疗后肿瘤明显缩小，同时实验结果显示 $\text{As}_2\text{O}_3/\text{Fe}_3\text{O}_4$ 复合磁流体通过抑制 CD44v6, VEGF-C 和 MMP-9 的表达产生抗肿瘤转移效应。Zhang 等[14]为研究负载 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 磁性纳米颗粒及阿霉素的海藻酸钠磁性载药微囊(DAMMs)对脑胶质瘤 C6 细胞热化联合治疗的可行性及治疗效果，将脑胶质瘤 C6 细胞荷瘤鼠瘤内注射 DAMMs 后，外加交变磁场(AMF)诱导微囊中 MNPs 升温，同时 AMF 又能诱导微囊快速释放出药物阿霉素，引起脑胶质瘤 C6 细胞在接受 DAMMs 磁热疗后凋亡率显著提高($P < 0.05$)。

3.2.2. 磁性微纳米粒子对荷瘤动物免疫功能的影响

Yanase 等[15]制备了带正电的磁性脂质体(MCL)，并在雌性小鼠双后肢建立 T-9 胶质瘤模型，实验组仅在小鼠左侧肿瘤内注射 MCL，右侧不注射 MCL，对照组注射 MCL 不进入磁场加热治疗，30 天后可见实验组双侧肿瘤均消失，而对照组未见肿瘤消失。免疫组织化学检测发现实验组双侧肿瘤组织都可见 CD^{4+} 、 CD^{8+} T 淋巴细胞，并伴随肿瘤选择性细胞毒性 T 细胞的活性明显增加，此免疫反应能被记忆 3 个月以上。对照组肿瘤组织未见明显的免疫反应。Suzuki 等[16]将注射 MCL 的 B16 恶性黑色素瘤小鼠置于交变磁场加温至 46°C 30 min 两次，90% 小鼠瘤体完全消退，而且治愈的小鼠对恶性黑色素瘤细胞有抗肿瘤免疫反应，实验结果显示 MCL 热疗作为一种治疗黑色素瘤的有效方法，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。Wang 等[17]使用胰腺癌细胞株(MPC-83)，将磁流体注入皮下种植该细胞株的雌性昆明种小鼠肿瘤内，置于交变磁场中加温 30 min，热疗后立即见肿瘤细胞凋亡、坏死，HSP70 急剧下降，14 天后皮下肿瘤消失，PCNA 下降，残余磁性纳米粒子被吞噬细胞摄取。2013 年 Ito 等[18]用功能性 NPrCAP 磁纳米粒子对 B16 黑色素瘤 C57BL/6 小鼠进行瘤内注射，并置于交变磁场中进行加温治疗，热疗后肿瘤引流淋巴结增大，DNA 序列显示肿瘤浸润 T 细胞同源扩增， $\text{V}\beta 11(+)$ T 细胞的扩增占主导。

3.3. 磁性微纳米粒子治疗肿瘤的临床研究

Maier-Hauff 等[19] 2006 年的临床试验中 14 例胶质瘤患者接受三维影像引导瘤内注射包裹氨基硅烷的氧化铁纳米粒子，然后暴露于磁场诱导粒子发热，瘤内平均最高温度达 44.6°C ，患者耐受良好，仅轻微甚至无副反应，显示使用磁性纳米粒子进行颅内深部热疗可安全应用于多形性胶质母细胞瘤。之后 Maier-Hauff 等[20]为研究使用磁性纳米粒子的瘤内热疗方案是否能延长生存期，66 名胶质细胞瘤患者(其中 59 名为复发)接受神经导航控制的瘤内灌注氧化铁磁性纳米粒子在交变磁场中热疗，并进行分次立体

定向放疗, 结果患者中位生存期延长, 副反应适度, 无严重并发症, 研究表明 MNPs 热疗联合较低量的放疗比传统疗法治疗复发胶质细胞瘤更安全有效。Johannsen 等[21]给 10 例病理学确诊局部复发且无转移的前列腺癌患者前列腺内分散注射磁性纳米粒子, 每周 1 次置于交变磁场中 60 min 加热治疗 6 周, 使用美国国立癌症研究院的普通毒性标准和欧洲癌症研究与治疗组织的 QLQ-C30 及 QLQ-PR25 评价毒性及生活质量, 同时检测 PSA, 中位随访时间为 17.5 个月, 未观察到系统毒性, 4 例有尿道狭窄病史的患者发生急性尿潴留, 治疗相关发病率较少, 生存质量仅暂时受到影响, 8 例观察到 PSA 下降。Matsumine 等[22]用含 Fe_3O_4 磁性纳米颗粒的磷酸钙治疗 15 例转移性骨肿瘤计 16 处骨病变, 7 处病灶经刮治术用金属髓内钉固定, 肿瘤内骨缺损区填充磁性骨水泥, 1 处瘤内切除后做假体重建, 其余 8 处病灶用金属髓内钉固定受累骨, 磁感应加温治疗于术后 1 周开始, 另外 8 例行单纯手术治疗, 22 例行术后放疗。3 个月后 X 线评估疗效, 术后磁感应加温治疗组有效率(13/15) 87%, 单纯手术组(3/8) 38%, 术后放疗组(20/22) 91%。术后磁感应加温治疗组有效率明显较单纯手术组高($P = 0.0042$), 术后磁感应加温治疗组与术后放疗组比较无明显差异。试验显示磁感应加温治疗对转移性骨肿瘤取得了较好的局部控制率。Dudeck 等[23]用商业化的氨基硅烷包裹的磁性纳米粒子与顺铂联合栓塞热化疗对 13 例经 TACE 的肝肿瘤患者治疗, 显示氨基硅烷包裹的磁性纳米粒子有较好的靶向性。

4. 展望

由于热疗温度场的分布不均匀, 精确测温困难, 磁颗粒长期在人体内的安全性未得到更多的证明等, 磁感应加温治疗恶性肿瘤尚未在临床上广泛应用, 但大量动物实验及开展的临床试验都显示出其在肿瘤治疗上的应用价值。毫米级磁性材料由于其植入有创性, 相关颅内肿瘤研究近年减少, 而磁性微纳粒子作为新兴热疗介质, 许多问题尚待解决, 如材料的选择及优化, 交变磁场的选择, 热剂量的确定等。磁性微纳粒子热疗进行的动物实验集中于免疫功能的影响与热化疗两方面, 磁感应热疗提高机体免疫功能, 为杀灭局部肿瘤外的辅助全身治疗提供了依据。德国率先研制出世界上第一台 MFH(R)300F 型磁感应热疗机应用于临床治疗, 清华大学唐劲天研究小组通过 10 年的实验研究也试制出了第三代磁感应热疗设备并联合湖南省肿瘤医院和福建省肿瘤医院成功开始了中国肿瘤磁感应热疗临床试验[24]。相信随着肿瘤热疗技术的发展, 磁感应加温治疗一定在临床上有更大的应用空间并将为对于传统治疗方式效果不佳的肿瘤提供新的治疗选择可能。

参考文献 (References)

- [1] Kobayashi, T., Kida, Y., Tanaka, T., *et al.* (1986) Magnetic Induction Hyperthermia for Brain Tumor Using Ferromagnetic Implant with Low Curie Temperature. I. Experimental Study. *Journal of Neuro-Oncology*, **4**, 175-181. <http://dx.doi.org/10.1007/BF00165380>
- [2] Matsumoto, M., Yoshimura, N., Honda, Y., *et al.* (1994) Ferromagnetic Hyperthermia in Rabbit Eyes Using a New Glass-Ceramic Thermoseed. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **232**, 176-181. <http://dx.doi.org/10.1007/BF00176788>
- [3] Ouyang, W., Gao, F., Wang, L., *et al.* (2010) Thermoseed Hyperthermia Treatment of Mammary Orthotopic Transplantation Tumors in Rats and Impact on Immune Function. *Oncology Reports*, **24**, 973-979.
- [4] Xia, Q.S., Liu, X., Xu, B., *et al.* (2011) Feasibility Study of High-Temperature Thermoseed Inductive Hyperthermia in Melanoma Treatment. *Oncology Reports*, **25**, 953-962.
- [5] Kida, Y., Ishiguri, H., Ichimi, K., *et al.* (1990) Hyperthermia of Metastatic Brain Tumor with Implant Heating System: A Preliminary Clinical Results. *No Shinkei Geka*, **18**, 521-526.
- [6] Kobayashi, T, Kida, Y, Tanaka, T, *et al.* (1991) Interstitial Hyperthermia of Malignant Brain Tumors by Implant Heating System: Clinical Experience. *Journal of Neuro-Oncology*, **10**, 153-163. <http://dx.doi.org/10.1007/BF00146877>
- [7] Stea, B., Rossman, K., Kittelson, J., *et al.* (1994) Interstitial Irradiation versus Interstitial Thermoradiotherapy for Supratentorial Malignant Gliomas: A Comparative Survival Analysis. *International Journal of Radiation Oncology**

- Biology*Physics*, **30**, 591-600. [http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016\(92\)90945-E](http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016(92)90945-E)
- [8] Tucker, R.D., Platz, C.E., Huidobro, C., *et al.* (2002) Interstitial Thermal Therapy in Patients with Localized Prostate Cancer: Histologic Analysis. *Urology*, **60**, 166-169. [http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295\(02\)01653-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295(02)01653-9)
- [9] Tohnai, I., Goto, Y., Hayashi, Y., *et al.* (1996) Preoperative Thermochemotherapy of Oral Cancer Using Magnetic Induction Hyperthermia (Implant Heating System: IHS). *International Journal of Hyperthermia*, **12**, 37-47. <http://dx.doi.org/10.3109/02656739609023688>
- [10] 师颖瑞, 王晖, 韩亚骞, 等. 磁感应热疗热籽植入用于浅表实体瘤的临床应用初探[J]. 医学临床研究, 2013, 30(7): 1345-1348.
- [11] 师颖瑞, 刘珈, 杨铭. 磁感应热疗联合放疗治疗颈部淋巴结复发的临床观察[J]. 现代生物医学进展, 2014(1): 132-135.
- [12] Jeon, M.J., Ahn, C.H., Kim, H., *et al.* (2014) The Intratumoral Administration of Ferucarbotran Conjugated with Doxorubicin Improved Therapeutic Effect by Magnetic Hyperthermia Combined with Pharmacotherapy in a Hepatocellular Carcinoma Model. *ExpClin Cancer Res*, **33**, 57. <http://dx.doi.org/10.1186/s13046-014-0057-x>
- [13] Du, Y., Zhang, D., Liu, H., *et al.* (2009) Thermochemotherapy Effect of Nanosized As₂O₃/Fe₃O₄ Complex on Experimental Mouse Tumors and Its Influence on the Expression of CD44v6, VEGF-C and MMP-9. *BMC Biotechnology*, **9**, 84. <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6750-9-84>
- [14] 张建超, 杨丰忠. 载药磁性微囊用于脑胶质瘤可控热化疗的研究[J]. 医学研究杂志, 2012, 41(7): 153-156.
- [15] Yanase, M., Shinkai, M., Honda, H., *et al.* (1997) Intracellular Hyperthermia for Cancer Using Magnetite Cationic Liposomes: *Ex Vivo* Study. *Japanese Journal of Cancer Research*, **88**, 630-632. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1349-7006.1997.tb00429.x>
- [16] Suzuki, M., Shinkai, M., Honda, H., *et al.* (2003) Anticancer Effect and Immune Induction by Hyperthermia of Malignant Melanoma Using Magnetite Cationic Liposomes. *Melanoma Research*, **13**, 129-135. <http://dx.doi.org/10.1097/00008390-200304000-00004>
- [17] Wang, L., Dong, J., Ouyang, W., *et al.* (2012) Anticancer Effect and Feasibility Study of Hyperthermia Treatment of Pancreatic Cancer Using Magnetic Nanoparticles. *Oncology Reports*, **27**, 719-726.
- [18] Ito, A., Yamaguchi, M., Okamoto, N., *et al.* (2013) T-Cell Receptor Repertoires of Tumor-Infiltrating Lymphocytes after Hyperthermia Using Functionalized Magnetite Nanoparticles. *Nanomedicine (Lond)*, **8**, 891-902. <http://dx.doi.org/10.2217/nnm.12.142>
- [19] Maier-Hauff, K., Rothe, R., Scholz, R., *et al.* (2007) Intracranial Thermotherapy Using Magnetic Nanoparticles Combined with External Beam Radiotherapy: Results of a Feasibility Study on Patients with Glioblastoma Multiforme. *Journal of Neuro-Oncology*, **81**, 53-60. <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-006-9195-0>
- [20] Maier-Hauff, K., Ulrich, F., Nestler, D., *et al.* (2011) Efficacy and Safety of Intratumoral Thermotherapy Using Magnetic Iron-Oxide Nanoparticles Combined with External Beam Radiotherapy on Patients with Recurrent Glioblastoma Multiforme. *Journal of Neuro-Oncology*, **103**, 317-324. <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-010-0389-0>
- [21] Johannsen, M., Gneveckow, U., Taymoorian, K., *et al.* (2007) Morbidity and Quality of Life during Thermotherapy Using Magnetic Nanoparticles in Locally Recurrent Prostate Cancer: Results of a Prospective Phase I Trial. *International Journal of Hyperthermia*, **23**, 315-323. <http://dx.doi.org/10.1080/02656730601175479>
- [22] Matsumine, A., Kusuzaki, K., Matsubara, T., *et al.* (2007) Novel Hyperthermia for Metastatic Bone Tumors with Magnetic Materials by Generating an Alternatingelectromagnetic Field. *Clinical & Experimental Metastasis*, **24**, 191-200. <http://dx.doi.org/10.1007/s10585-007-9068-8>
- [23] Dudeck, O., Bogusiewicz, K., Pinkernelle, J., *et al.* (2006) Local Arterial Infusion of Superparamagnetic Iron Oxide Particles in Hepatocellular Carcinoma: A Feasibility and 3.0T MRI Study. *Investigative Radiology*, **41**, 527-535. <http://dx.doi.org/10.1097/01.rli.0000209601.15533.5a>
- [24] 曾益新. 磁感应热疗技术为中国创造的希望和契机[J]. 科技导报, 2010, 28(19): 3.