

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.05.044

磁流体肿瘤热疗技术的研究进展*

李康 张亚萍 张秀敏[△] 蒲孝文 卢艳霞

(北京交通大学电气工程学院 北京 100044)

摘要:热疗在近年来已经成为肿瘤治疗最为重要的手段之一,但存在一定的局限性。磁流体热疗技术作为新兴发展起来的热疗手段,克服了常规热疗的缺陷,可以辅助治疗,甚至发展成独立治疗手段。本文综述了国内外近年来有关磁流体热疗基础研究及试验领域的最近进展,首先对磁流体特性、常见磁流体材料和交变磁场装置等方面进行了介绍,最后介绍了磁流体肿瘤热疗技术在体外试验、动物试验和临床研究方面的进展状况。虽然磁流体热疗逐步进入临床阶段,但仍存在不足,需要进一步的完善提高治疗效果。

关键词:磁流体热疗;材料;交变磁场;临床研究

中图分类号:R730.5;Q64 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)05-964-04

Recent Advances on Technology of Magnetic Fluid Hyperthermia*

LI Kang, ZHANG Ya-ping, ZHANG Xiu-min[△], PU Xiao-wen, LU Yan-xia

(School of Electrical Engineering, Beijing Jiaotong University, Beijing, 100044, China)

ABSTRACT: Hyperthermia has become one of the most important means for tumor therapy in recent years, but there are some limitations. Magnetic fluid hyperthermia (MFH) as a newly developed means of hyperthermia has overcome the defects of conventional hyperthermia. It can be an assisted therapy, and even developed into an independent treatment. Therefore, the recent developments in the field of basic research and experimental research on magnetic fluid hyperthermia are reviewed in this article. The magnetic fluid characters, common magnetic fluids and alternating magnetic field devices are first introduced. Then, the research on in vitro trials, animal experiments and clinical studies about magnetic fluid tumor hyperthermia are emphatically presented. Although magnetic fluid hyperthermia has gradually entered into the clinical stage, it still has various problems and needs to further improve the treatment effect.

Key words: Magnetic fluid hyperthermia; Materials; Alternating magnetic field; Clinical studies

Chinese Library Classification(CLC): R730.5; Q64 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)05-964-04

前言

热疗(hyperthermia)是指应用微波、射频等手段,将肿瘤加热至 42℃以上并维持一段时间,杀伤肿瘤而不损伤正常组织的治疗手段^[1-4]。1975年,第一届国际肿瘤热疗会议在美国召开,肿瘤热疗受到国内外的广泛关注,成为继手术、放疗、化疗和免疫疗法之后的第五大疗法^[5]。随着研究深入,传统热疗技术的弊端逐渐显露出来。例如,不能精确控制加热范围,造成正常组织损伤;加热区域无法保持恒温;难以治疗深部肿瘤等。随着纳米技术快速发展,纳米级的磁性材料不断被研制出来,并广泛应用于生物医疗等方面。1993年, Jordan 开展了磁流体在肿瘤热疗中的应用研究,发现磁流体在交变磁场中能够获得比微米级磁性颗粒更多的热量,由此率先提出磁流体热疗(Magnetic Fluid Hyperthermia, MFH)的概念^[6]。经过 20 多年的发展,磁流体热疗技术以其生物相容性好,靶向性强等优势,弥补了常规热疗技术的不足之处,成为国内外肿瘤热疗的关注热点。近年来国外在磁流体热疗基础理论研究方面的成果层出不穷,相

关磁流体材料和磁场装置也发展快速,动物体外、体内试验日趋成熟,临床研究也在进行之中。国内相关研究也取得了长足的进步。本文针对国内外近年来在磁流体热疗基础与应用研究方面的最新进展情况进行了系统综述。希望本文对于国内磁流体热疗技术的发展能够起到积极的推动作用。

1 磁流体热疗概述

磁流体热疗(MFH)技术是将纳米级的磁流体注入肿瘤组织,在外加交变磁场的作用下感应发热,升温到 42℃以上并持续一段时间,以达到杀死肿瘤而不损伤周围健康组织的目的(图 1)^[7]。

肿瘤细胞与正常细胞相比耐热性差,当温度达到 42℃时,就可以杀伤肿瘤细胞并抑制其生长,而健康细胞不受影响。进行微波、射频等常规热疗时,热量达到肿瘤前经过皮肤和外层健康组织,容易造成伤害;而且热量在传递过程产生损耗,无法治疗深层肿瘤。纳米级的磁流体可以注入身体任意部位,包括位于深部的肿瘤组织,相比常规热疗来说即有效又安全。磁流

* 基金项目:北京交通大学基本科研业务费资助项目(E14JB00130)

作者简介:李康(1990-),男,硕士,主要研究方向:磁流体肿瘤热疗基础理论及应用研究, E-mail: 12121507@bjtu.edu.cn

[△] 通讯作者:张秀敏,女,博士,讲师,主要研究方向:纳米电介质与磁性流体基础与应用研究, E-mail: xmzhang@bjtu.edu.cn

(收稿日期:2016-03-31 接受日期:2016-04-25)

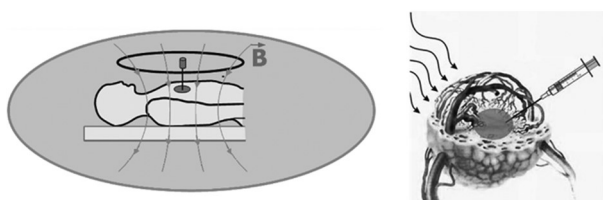


图1 磁流体热疗理念(左);肿瘤组织中注入磁流体(右)

Fig.1 Idea of magnetic fluid hyperthermia (left); feeding magnetic fluid to tumor or cancer (right)

体的磁性强、体积小、表面比多,具有许多特殊的物理特性,如产热率高、靶向性强等,而且毒性低、生物相容性好,使它成为目前最适合热疗的材料。

1.1 产热率高

磁流体作为产热材料具有超顺磁性,在外加交变磁场中通过弛豫机制产生损耗发热,在低磁场中仍具有较高的产热率。相同质量和成分,磁流体产热率较微米级磁性材料的产热率通常要高1个数量级以上^[8]。由于人体无法承受过高的磁场强度,磁流体成为热疗的最佳选择。

1.2 旁观者效应

Jordan 等人在对带有乳腺癌细胞的老鼠进行热疗实验时,发现升温过程中原本集中在一起的磁流体变得均匀分散,使周围的癌细胞也可以被杀死,这种现象就是“热旁观者效应(thermal bystander effect)”^[9]。热旁观者效应的存在使磁流体在肿瘤组织中均匀分布,温度达到均一化。我们认为,热旁观者效应是 MFH 技术得以实现的最为重要的理论基础。如何提高或改善磁性纳米粒子的热旁观者效应将是 MFH 在临床中得以实际应用的重要因素之一。

1.3 靶向性强

通过改变外磁场控制磁流体的流动或者将靶向药物与磁流体相结合,可以实现主动靶向的目的,将磁流体定位到靶器官。磁流体的靶向性不仅有利于保护健康组织,还有助于实现深部肿瘤治疗。我们认为,磁流体的靶向性是实现肿瘤细胞定向消除的重要因素。这种靶向性通常是载药磁流体在磁场的导向作用下形成的物理靶向。而如何通过对磁流体进行表面修饰等改性来实现化学靶向有可能会成为未来 MFH 技术得以临床应用的重要影响因素。

1.4 生物相容性好

磁流体通常对人体正常细胞的毒性很低,合适的表面修饰可进一步提高生物相容性,已经广泛地应用于磁靶向给药、基因治疗等生物医学领域。甚至可以安全地在体内长期存在,这样有助于重复热疗,避免对患者多次注射,而且无毒、副作用。研究表明,铁氧体磁性纳米粒子(Fe_3O_4 或 $-\text{Fe}_2\text{O}_3$)具有低毒以及生物相容性好等特性,已经通过美国食品及药物管理局(FDA)认证^[10]。

2 磁流体热疗技术进展

影响磁流体热疗技术的关键因素主要有两个:一是磁流体材料,如粒子种类、颗粒尺寸、活性剂等;二是磁场装置,如场强大小、频率等。目前,国内外对磁流体热疗的研究主要集中在磁流体材料配制和磁场装置设计。

2.1 磁流体材料

用于热疗的磁流体须满足产热率高,生物相容性好,安全稳定,靶向性强等条件。制备方法有很多,主要有机械研磨法、蒸发凝聚法、共沉淀法、微乳液法和超声化学法等^[11]。Nikam 等以三氯化铁($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$)、氯化钴($\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$)和氯化锌(ZnCl_2)原材料,以氢氧化钠(NaOH)为沉淀剂,制备出 $\text{Co}_0.5\text{Zn}_{0.5}\text{Fe}_2\text{O}_4$ 磁纳米粒子,粒径约 13 nm,表现为超顺磁性,在交变磁场中升温明显^[12]。邵慧萍等向 $-\text{Fe}_2\text{O}_3$ 磁性颗粒中加入适量的 OP-7 表面活性剂、油酸和硅油,充分搅拌后超声分散 5~30 分钟,制备出稳定的高性能 $-\text{Fe}_2\text{O}_3$ 磁流体^[13]。

磁流体的表面修饰能够改善生物相容性,提高抗氧化性及其胶体溶液的稳定性,还可以赋予特殊的表面功能,影响磁性纳米粒子的磁性。Mendes 等对碳涂覆的氧化铁磁流体进行了研究,结果证实碳涂覆的表面修饰能够提高磁流体的化学和热稳定性,减少磁间相互作用防止聚集,并且显著改变细胞毒性^[14]。Liu 等研究了经过类人胶原蛋白包被后对超顺磁性 Fe_3O_4 纳米粒子热感应特性和细胞毒性的影响,结果证实类人胶原蛋白的表面修饰虽降低了粒子的饱和磁化强度,但加快了在交变磁场中的升温速度,降低了细胞毒性,显著改善生物相容性^[15]。我们认为,磁性纳米粒子的表面修饰对于磁流体的作用是多方面的。一方面,现有工艺制备的磁性纳米粒子的粒径通常为 10~20 nm,而且具有高的比表面积,因此在储存过程中极易发生团聚。此外,对于金属磁性纳米粒子而言,其表面往往具有很高的化学活性,暴露于空气中时易于氧化,从而导致磁性降低,分散性下降。为此,实际应用中,磁性纳米粒子的表面通常需要进行接枝或涂覆表面活性剂,或者包覆无机二氧化硅或碳层。目前几乎所有商业化磁性纳米粒子均是经过表面保护的。另外,磁性纳米粒子的表面修饰还可以赋予其功能化。例如,美国内布拉斯加大学林肯分校的 Labhasetwar 等人首先采用共沉淀法制备了氧化铁纳米粒子,然后采用油酸进行包覆,经冷冻干燥(-60°C , 0.007 mmHg)后得到表面保护的磁性纳米粒子。将该粒子采用乙氧基化聚环氧丙烷(PLURONIC® F-127, BASF 公司)进行进一步保护,得到油酸/PLURONIC® F-127 稳定化的氧化铁磁性纳米粒子。随后,采用该纳米粒子进行抗癌药物的负载,实现了对肿瘤的治疗^[11]。

磁流体在交变磁场中的产热率与粒径大小、浓度、表面活性剂等相关。Lahonian M 详细分析了磁流体产热的弛豫损耗机制,包括布朗弛豫和尼尔弛豫,并推导了损耗功率公式,通过对比不同条件的磁流体在交变磁场中的损耗功率,得出产热率与磁性纳米粒子直径、体积分数、粘度系数和表面活性剂层厚度等因素有关^[8]。

2.2 磁场装置

用于磁流体热疗的交变磁场装置应满足磁场分布均匀,强度和频率在有效范围内可控,足够大的治疗平台等条件。近年来,随着电磁场、自动控制和电力电子等技术的进步,磁场装置的研究也得以快速发展。

2003 年, Jordan 研究组设计出第一台能够用于磁流体热疗临床研究的磁场发生装置,由德国 MagForce 纳米技术公司制造,型号为 MFH® 300F^[16]。装置配有两块宽 70 cm 的电极构成

热疗空间,高度在 21 cm~45 cm 间可调,通过铁氧体磁轭的谐振电路在两电极间产生 100 kHz 的均匀磁场,强度达到 18 kA/m。

2013 年, MagForce 公司获得德国联邦药物和医疗器械机构(BfArM)的批准,在德国洪堡大学查理特医学院安装了第一台 NanoActivator[®]新型磁流体热疗设备,频率为 100 kHz,磁场强度介于在 2~15 kA/m 之间,可用于治疗身体任何部位的肿瘤。目前共在德国五个城市安装了此设备,并设立两个设备研究中心。

清华大学和广东工业大学研究组在 2004 年设计出第一代交变磁场装置样机,工作空间 30 cm,频率为 40 kHz,磁场强度能达到 20 kA/m。利用这台样机进行大量热疗实验,可以达到 43 ℃ 的加温效果,肿瘤在加热 0.5~1 小时后明显坏死。2007 年,清华大学唐劲天研究组对前两代热疗样机改进后,增加了高效率、可控性和可视性等优点,研制出第三代样机,也是第一台国内可用于临床研究热疗装置^[7]。

3 磁流体热疗试验及临床研究

3.1 体外试验

2014 年 Yan 等人研究了不同浓度的 Fe_2O_3 磁流体对 SMMC-7721 肝癌细胞的体外热疗机制^[18]。用 0.9 % 的氯化钠(NaCl)溶液将磁流体分别稀释至浓度为 2 g/L、4 g/L、6 g/L 和 8 g/L,与肝癌细胞使用无菌 RPMI1640 培养基共同培养,在交变磁场中作用 60 分钟,测量温度分别升高至 39 ℃、41 ℃、43 ℃ 和 47 ℃,加热 40 分钟后温度就不再升高。结果证实磁流体热疗可以作为一种恒温热疗,浓度越高热疗效果越明显,在 8 g/L 时最大凋亡率达到了 69.33 %。

王国卿等探讨了 Fe_3O_4 磁流体对人肺癌细胞 A549 的体外热疗作用^[19]。用化学共沉淀法制成不同浓度的 Fe_3O_4 磁流体,将磁流体与人肺癌细胞 A549 在体外共同培养,在交变磁场中作用 30 分钟,结果表明 Fe_3O_4 磁流体浓度越高升温越快,而且温度峰值越高;磁流体热疗能够明显地抑制人肺癌细胞的增值,促进肺癌细胞凋亡,阻滞细胞生长周期的 S 期,并且温度越高,对肺癌细胞的抑制、凋亡和阻滞效果越显著。

Bohara 等人对 MCF7 人乳腺癌细胞进行了体外热疗实验, $\text{Co}_0.5\text{Zn}_0.5\text{Fe}_2\text{O}_4$ 磁流体与 MCF7 细胞体外培养,在交变磁场中作用 60 分钟,温度保持在 42 ℃~43 ℃,癌细胞死亡率达到 80 %,结果证实了磁流体热疗治疗乳腺癌的潜在可行性^[20]。

Lin 和 Khot 等也分别研究了结肠癌细胞和宫颈癌细胞的体外磁流体热疗试验,结果均证实了磁流体热疗可以有效杀伤癌细胞^[21,22]。

3.2 动物试验

目前已知的动物试验涉及有前列腺癌、肺癌、脑胶质瘤、黑色素瘤、胰腺癌等多种肿瘤类型,磁流体热疗对肿瘤均有显著的抑制作用,延长动物的生存期。

2012 年胡润磊等探究了磁流体热疗对小鼠 Lewis 肺癌的治疗效果^[23],将 Lewis 肺癌细胞接种到小鼠皮下培养肿瘤长到长径 0.8 cm 左右,向肿瘤内注入 50 μL 磁流体并置于交变磁场中加热,持续 30 分钟。结果表明,肿瘤温度在 5 分钟内就升

到 46 ℃,肿瘤生长抑制率达到 81.6 % 甚至部分瘤体消失,小鼠的生存期也明显延长,通过镜下观察发现磁流体分布在凋亡和坏死的肿瘤区域中,其他健康组织内未有残留。

Petryk 等研究了磁流体热疗技术联合顺铂化疗手段对鼠乳腺癌肿瘤模型的治疗效果^[24]。对小鼠注射顺铂 1 小时候后,向肿瘤内注入羧甲基淀粉包被的磁流体,在场强为 35.8 kA/m,频率 165 kHz 的交变磁场中作用 60 分钟,温度维持在 43 ℃ 左右。结果表明磁流体热疗联合化疗对肿瘤的杀伤效果是单独进行热疗的 1.4 倍,单独实施化疗的 1.7 倍,证实了磁流体热疗与化疗结合治疗肿瘤的潜在可行性。2013 年, Petryk 等对比了磁流体热疗和微波热疗对鼠乳腺癌肿瘤模型的治疗效果,用两种热疗手段对鼠肿瘤施加相同的热剂量,结果表明与微波热疗相比磁流体热疗对肿瘤的杀伤率较高,而且不会导致肿瘤周围正常组织受损,研究证实了磁流体热疗的高效性和安全性^[25]。

王桂华、王露方等也分别对小鼠乳腺癌、胰腺癌等进行了试验研究,结果均证实磁流体热疗起到了明显作用,能够杀伤并抑制肿瘤细胞,促进细胞凋亡,延长小鼠生存期,并且具有靶向治疗的效果^[26,27]。

3.3 临床研究

Johansson 等在 2007 年报导了具有前瞻性的 I 期临床研究,研究对象为 10 例局部复发性前列腺癌的患者^[28]。90 % 的前列腺肿瘤组织温度达到 38.8 ℃ 和 43.4 ℃ 之间,研究证实了临床治疗的可行性,热疗温度依赖于所施加的磁场强度,并提出一种非侵入式测温方法,有望在以后的临床研究中得以实现。在后续研究进行 17.5 个月的时候,仍可在前列腺中检测出磁流体残留,且无全身毒性反应。但是,磁流体热疗还不能完全做到选择性地杀伤肿瘤细胞而不影响周围健康组织,而且不适用于高场强,目前还不能作为肿瘤治疗的单一疗法,磁流体热疗与放疗相结合治疗前列腺癌的 II 期临床研究正在进行^[29]。

2010 年 Maier-Hauff 研究组开发了磁流体热疗结合放疗的新型肿瘤治疗技术,并对临床应用的疗效和安全性进行了研究,治疗对象是 59 例复发性胶质母细胞瘤成年患者^[30]。研究表明,在治疗过程中患者耐受性较好,只有轻微或短暂的副作用,总生存期明显增加。Maier-Hauff 表示由于磁流体的稳定性,磁流体热疗不仅可以重复治疗,在原则上可以与任何常规疗法相结合,将会发挥更大的潜力,并提出与化疗(特别是替莫唑胺)相结合。我们认为这是一种很有前途的肿瘤治疗手段,有可能会产生协同作用,值得进行下一步临床研究。

国内在磁流体热疗技术研究方面一直走在世界前列,但目前进行临床研究的条件还不够成熟。近年来,适用于各种肿瘤热疗的磁流体不断被研制出来,经过动物试验证实了具有良好的生物相容性和靶向热疗的可行性;清华大学研发的交变磁场装置理论上已经可以用于磁流体热疗临床试验,并且福建省肿瘤医院和湖南省肿瘤医院在 2010 年应用此设备首次进行了 4 例磁感应热疗的临床研究。随着理论研究的深入,磁流体材料的不断创新和磁场装置的完善,我们有理由相信中国有望在德国之后成为世界上第二个能将磁流体热疗技术应用于肿瘤临床治疗的国家。

4 结论与展望

近年来,MFH 技术在国内外均得到了快速的发展。作为一种物理、生物、化学等交叉学科的产物,MFH 技术相对于其他常规热疗手段在安全性、有效性等方面存在显著的优势,这使其成为肿瘤治疗最具应用前景的技术之一。目前德国、日本、美国、中国等国家均致力于 MFH 技术的研究,理论研究和热疗试验逐渐成熟,脑胶质瘤的 II 期临床研究已经完成,前列腺癌的 II 期临床研究也在进行,针对更多肿瘤的临床研究正全面开展。目前,MFH 技术应用于临床还存在一些问题,包括① 磁流体的发热不仅跟剂量有关,还与粒子材料、粒径有关,需针对不同肿瘤研制适用的磁流体以提高热疗效率;② 如何更好地控制磁流体在肿瘤中均匀分布,保证均匀发热;③ 发展无损测温技术,减少侵入性测温造成的伤害;④ 如何完全消除热疗过程中产生的副作用;以及⑤ 扩大临床研究范围,应对各种肿瘤。

即便如此,MFH 技术的出现和发展给肿瘤治疗这一世界性难题注入新的活力,具有美好的应用前景。随着各领域技术快速发展,相信不久后磁流体热疗技术的临床应用就能得到广泛普及。

参考文献(References)

- [1] Surguladze B V, Pichkhaia G N, Mamniashvili G I, et al. Magnetometry and Hyperthermia Study of Magnetic Fluid Preparation UNIMAG [J]. World Journal of Condensed Matter Physics, 2014, 4(1): 6-12
- [2] Perigo E A, Hemery G, Sandre O, et al. Fundamentals and advances in magnetic hyperthermia[J]. Applied Physics Reviews, 2015, 2: 041302
- [3] Broman M, Islander G, Muller CR. Malignant hyperthermia, a Scandinavian update [J]. Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 2015, 59(8): 951-961
- [4] Jeraldin AD. Automated system for ultrasound hyperthermia cancer treatment based on POF controller[J]. Biomedical Research, 2015, 26(4): 686-692
- [5] Dhull A K, Balasubramanian N, Sharma S, et al. Hyperthermia for cancer treatment: Current status and future prospects [J]. Radiation Oncology, 2007, 1(7): 11-18
- [6] 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]. Journal of Magnetism & Magnetic Materials, 2001, 225(1-2): 118-126
- [7] Miaskowski A, Krawczyk A. Magnetic Fluid Hyperthermia for Cancer Therapy[J]. Electrical Review, 2011, 87: 125-127
- [8] Lahonian M. Diffusion of Magnetic Nanoparticles Within a Biological Tissue During Magnetic Fluid Hyperthermia [M]. In: Hyperthermia, Huilgol N (ed.), Intech: Croatia, 2013, 5(15): 129-144
- [9] Jordan A, Scholz R, Wust P, et al. Effects of Magnetic Fluid Hyperthermia (MFH) on C3H mammary carcinoma in vivo[J]. International Journal of Hyperthermia the Official Journal of European Society for Hyperthermic Oncology North American Hyperthermia Group, 1997, 13(6): 587-605
- [10] 张秀敏. 磁性流体产业现状与发展趋势 [J]. 精细与专用化学品, 2012, 20(11): 8-14
Zhang Xiu-min. Current status and developing trend of magnetic fluids industry[J]. Fine & Specialty Chemicals, 2012, 20(11): 8-14
- [11] 张秀敏. 磁性流体及其关键材料研究进展[J]. 化工新型材料, 2013, 41(10): 12-14
Zhang Xiu-min. Recent progress of magnetic fluids and their key materials[J]. New Chemical Materials, 2013, 41(10): 12-14
- [12] Nikam D S, Jadhav S V, Khot V M, et al. Study of AC magnetic heating characteristics of Co_{0.5}Zn_{0.5}Fe₂O₄ nanoparticles for magnetic hyperthermia therapy [J]. Journal of Magnetism & Magnetic Materials, 2014, 349(1): 208-213
- [13] 邵慧萍, 郑航, 刘万斌, 等. 一种高性能 -Fe₂O₃ 磁流体及其制备方法: 中国, CN201410328903.2[P]. 2014-9-24
Shao Hui-ping, Zheng Hang, Liu Wan-bin, et al. High performance -Fe₂O₃ magnetic fluid and its preparation method: CN, 201410328903.2[P]. 2014-9-24
- [14] Mendes R G, Koch B, Bachmatiuk A, et al. Synthesis and toxicity characterization of carbon coated iron oxide nanoparticles with highly defined size distributions[J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects, 2014, 1840(1): 160-169
- [15] Liu X, Zhang H, Chang L, et al. Human-like collagen protein-coated magnetic nanoparticles with high magnetic hyperthermia performance and improved biocompatibility[J]. Nanoscale Research Letters, 2015, 10(1): 1-8
- [16] 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 [J]. Medical Physics, 2004, 31(6): 1444-1451
- [17] 唐劲天, 郭静, 阳兵, 等. 热疗的发展历程与展望 [J]. 科技导报, 2014, 32(30): 15-18
Tang Jin-tian, Guo Jing, Yang Bing, et al. History and Prospects of Hyperthermia[J]. Science & Technology Review, 2014, 32(30): 15-18
- [18] Yan S Y, Chen M M, Fan J G, et al. Therapeutic mechanism of treating SMMC-7721 liver cancer cells with magnetic fluid hyperthermia using Fe₂O₃ nanoparticles [J]. Brazilian journal of medical and biological research, 2014, 47(11): 947-959
- [19] 王国卿, 李洪, 胡润磊, 等. 磁流体热疗对体外人肺癌细胞 A549 的影响[J]. 中国肺癌杂志, 2011, 14(3): 181-186
Wang Guo-qing, Li Hu, Hu Run-lei, et al. Effects of Magnetic Fluid Hyperthermia Induced by An Alternative Magnetic Field on Human Carcinoma A549 Cell in vitro [J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2011, 14(3): 181-186
- [20] Bohara R A, Thorat N D, Chaurasia A K, et al. Cancer cells extinction through magnetic fluid hyperthermia treatment produced by superparamagnetic Co-Zn Ferrite nanoparticles [J]. Rsc Advances, 2015, 5(58): 47225-47234
- [21] Lin T C, Lin F H, Lin J C. In vitro feasibility study of the use of a magnetic electrospun chitosan nanofiber composite for hyperthermia treatment of tumor cells[J]. Acta Biomaterialia, 2012, 8(7): 2704-2711
- [22] Khot V M, Salunkhe A B, Ruso J M, et al. Improved magnetic induction heating of nanoferrites for hyperthermia applications: Correlation with colloidal stability and magneto-structural properties [J]. Journal of Magnetism & Magnetic Materials, 2015, 384: 335-343
- [23] Hu R, Zhang X, Liu X, et al. Higher temperature improves the efficacy of magnetic fluid hyperthermia for Lewis lung cancer in a mouse model[J]. Thoracic Cancer, 2012, 3(1): 34-39

- [4] Ferwana M, Alwan IA, Moamary MA, et al. Integration of evidence based medicine into the clinical years of a medical curriculum [J]. J Family Community Med, 2012, 19(2): 136-140
- [5] Abu-Gharbieh E, Khalidi DA, Baig MR, et al. Refining knowledge, attitude and practice of evidence-based medicine(EBM)among pharmacy students for professional challenges [J]. Saudi Pharm J, 2015, 23(2): 162-166
- [6] Kuhn TM, Ebert JS, Gracey KA, et al. Evidence-based interventions for adolescents with disruptive behaviors in school-based settings[J]. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am, 2015, 24(2): 305-317
- [7] Ahmadi SF, Baradaran HR, Ahmadi E, et al. Effectiveness of teaching evidence-based medicine to undergraduate medical students:a BEME systematic review[J]. Med Teach, 2015, 37(1): 21-30
- [8] Azer SA, Azer D. Group interaction in problem-based learning tutorials: a systematic review[J]. Eur J Dent Educ, 2015, 19(4): 194-208
- [9] AlHaqwi AI. Learning outcomes and tutoring in problem based-learning: how do undergraduate medical students perceive them [J]. Int J Health Sci(Qassim), 2014, 8(2): 125-132
- [10] Delver H, Jackson W, Lee S, et al. FM POD:an evidence-based blended teaching skills program for rural preceptors [J]. Fam Med, 2014, 46(5): 369-377
- [11] Eaton C. Evidence-based medicine: Dupuytren contracture [J]. Plast Reconstr Surg, 2014, 133(5): 1241-1251
- [12] Hassanzadeh H, Groza T, Hunter J, et al. Identifying scientific artefacts in biomedical literature: the Evidence Based Medicine use case [J]. J Biomed Inform, 2014, 1(49): 159-170
- [13] Al-Azri H, Ratnapalan S. Problem-based learning in continuing medical education: review of randomized controlled trials [J]. Can Fam Physician, 2014, 60(2): 157-165
- [14] Young T, Rohwer A, Volmink J, et al. What are the effects of teaching evidence-based health care (EBHC)?Overview of systematic reviews [J]. PLoS One, 2014, 9(1): e86706
- [15] Rutten GM, Harting J, Bartholomew LK, et al. Development of a theory- and evidence-based intervention to enhance implementation of physical therapy guidelines for the management of low back pain[J]. Arch Public Health, 2014, 72(1): 1-3
- [16] Bassir SH, Sadr-Eshkevari P, Amirikhorheh S, et al. Problem-based learning in dental education: a systematic review of the literature[J]. J Dent Educ, 2014, 78(1): 98-109
- [17] Rangachari P, Madaio M, Rethemeyer RK, et al. Role of communication content and frequency in enabling evidence-based practices[J]. Qual Manag Health Care, 2014, 23(1): 43-58
- [18] Carnes D, Homer K, Underwood M, et al. Pain management for chronic musculoskeletal conditions:the development of an evidence-based and theory-informed pain self-management course [J]. BMJ Open, 2013, 3(11): e003534
- [19] Eldredge JD, Bear DG, Wayne SJ, et al. Student peer assessment in evidence-based medicine (EBM) searching skills training: an experiment[J]. J Med Libr Assoc, 2013, 101(4): 244-251
- [20] Imai PH, Kresyman S, Asadoorian J, et al. Factors Influencing Dental Educators As They Develop Problem-Based Learning Cases [J]. J Dent Educ, 2016, 80(6): 731-740

(上接第 967 页)

- [24] Petryk A A, Giustini A J, Gottesman R E, et al. Magnetic nanoparticle hyperthermia enhancement of cisplatin chemotherapy cancer treatment[J]. International Journal of Hyperthermia the Official Journal of European Society for Hyperthermic Oncology North American Hyperthermia Group, 2013, 29(8): 845-851
- [25] Petryk A A, Giustini A J, Gottesman R E, et al. Comparison of magnetic nanoparticle and microwave hyperthermia cancer treatment methodology and treatment effect in a rodent breast cancer model[J]. International Journal of Hyperthermia, 2013, 29(8): 819-827
- [26] Wang G, Derong X U, Chai Q, et al. Magnetic fluid hyperthermia inhibits the growth of breast carcinoma and downregulates vascular endothelial growth factor expression [J]. Oncology Letters, 2014, 7(5): 1370-1374
- [27] 王露方, 唐劲天, 欧阳伟炜, 等. 磁流体靶向热疗对小鼠胰腺癌的作用[J]. 科技导报, 2014, (30): 45-49
- Wang Lu-fang, Tang Jin-tian, Ouyang Wei-wei, et al. Anticancer Effect of Magnetic Targeting Hyperthermia on Mouse Pancreatic Cancer[J]. Science & Technology Review, 2014, 32(30): 45-49
- [28] Manfred J, Uwe G, Burghard T, et al. Thermotherapy of prostate cancer using magnetic nanoparticles: feasibility, imaging, and three-dimensional temperature distribution [J]. European Urology, 2007, 52(6): 1653-1662
- [29] Manfred J, Burghard T, Peter W, et al. Magnetic nanoparticle hyperthermia for prostate cancer [J]. International Journal of Hyperthermia the Official Journal of European Society for Hyperthermic Oncology North American Hyperthermia Group, 2010, 26(8): 790-795
- [30] Klaus M H, Frank U, Dirk N, 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]. Journal of neuro-oncology, 2011, 103 (2): 317-324