

Application of Magnetic Nano-Materials in Tumor Targeted Therapy

Yong Liu¹, Wei Jiang², Fengsheng Li²

¹Lianyungang Zhongfu Lianzhong Composites Group Co., Ltd., Lianyungang

²National Special Superfine Powder Engineering Research Center, Nanjing University of Science and Technology, Nanjing
Email: liuyong@lzfrp.com

Received: Jul. 19th, 2012; revised: Aug. 8th, 2012; accepted: Aug. 14th, 2012

Abstract: The targeted drug delivery system is the combination of nanotechnology, biotechnology and magnetic targeting technology. Combined with excellent magnetic targeted property, the drug is gathered selectively at the lesion site by an external magnetic field and shows effect at the cellular or subcellular level. The application of nano-magnetic materials to tumor magnetic targeted therapy is generalized in detail and the future prospect of them is also presented in this paper.

Keywords: Magnetic Nano-Materials; Magnetic Targeting; Tumor Targeted Therap

磁性纳米材料在肿瘤靶向治疗中的应用

刘永¹, 姜炜², 李凤生²

¹连云港中复连众复合材料集团有限公司, 连云港

²南京理工大学国家特种超细粉体工程技术研究中心, 南京

Email: liuyong@lzfrp.com

收稿日期: 2012年7月19日; 修回日期: 2012年8月8日; 录用日期: 2012年8月14日

摘要: 纳米磁靶向给药系统是将纳米技术、生物技术及磁靶向技术有机结合, 借助纳米磁性材料良好的磁靶向性, 通过外加磁场定位, 将药物选择性地聚集于病灶部位, 在细胞或亚细胞水平上发挥药效作用。本文详细介绍了纳米磁性材料应用于肿瘤磁靶向治疗中的研究进展, 并对其发展前景进行了展望。

关键词: 磁性纳米材料; 磁靶向; 肿瘤靶向治疗

1. 引言

精确的靶向定位给药, 能够减少药物对正常人体组织的副作用, 提高药物的疗效。在肿瘤治疗过程中, 一些药物(如某些化疗或放疗药物)虽然有较好的药理作用, 但在体内到达不了治疗部位, 或者在治疗部位的药物浓度远低于作用浓度, 就会因为严重的不良反应而使其应用受到限制。通过共价偶联或表面吸附等方法将药物和纳米磁性粒子结合, 制备出不同的纳米磁靶向药物载体, 在磁场引导下通过静脉注射、动脉导管或口服给药等方式选择性地药物输送到

病灶部位, 不仅可以改变药物的体内分布, 提高肿瘤部位的药物浓度, 同时因载体是在磁场的导向作用下给药, 还可以避免被网状内皮系统快速清除。另外, 药物是在受控的方式下从载体释放, 然后在肿瘤组织的细胞或亚细胞水平发挥药效作用, 因而可以进一步提高药物疗效, 改善治疗效果。目前, 已被尝试的纳米磁性材料主要有: Fe₃O₄、铁(Fe)、 γ -Fe₂O₃、镍(Ni)、CoFe₂O₄、NiFe₂O₄及Co-Fe合金等^[1-4], 而纳米磁性材料在肿瘤靶向治疗领域的研究主要集中在三个方面, 即肿瘤磁靶向化疗、肿瘤磁靶向放疗和肿瘤磁靶向热疗。

2. 纳米磁性材料在肿瘤化疗中的应用

化疗是治疗恶性肿瘤的一种重要措施,但是抗肿瘤药物在体内呈全身性分布,又不具备辨别正常细胞与肿瘤细胞的能力,因此,在杀灭癌细胞的同时也损伤了正常细胞,造成全身毒副反应,如骨髓抑制等,常常导致化疗失败。肿瘤部位动脉内灌注化疗药物或直接肿瘤内注射虽可提高靶向性,但药物与肿瘤组织作用时间短,导致药物很快“漏出”。脂质体、毫微粒等靶向释药系统虽然可以改变药物在肿瘤组织与非肿瘤组织间的分布,但存在自身稳定性欠佳、靶向性分布不理想等缺点,又易被网状内皮系统的巨噬细胞所吞噬^[5-7]。如何选择性地杀死肿瘤细胞而不造成正常肌体组织细胞损伤,是医学工作者和相关学科科学工作者多年来一直追求的目标。磁性纳米微球是近年来国内外研究较多的一种新型靶向给药载体,是由磁性纳米粒子与各种高分子载体材料结合而成。此载体既具有药物载体的优势,可避免被吞噬细胞吞噬,而且具有强磁性,可以在体外磁场引导下,选择性地到达特定的生理部位、组织或细胞,并在该靶部位发挥药效。磁性纳米微球给药系统由于其良好的磁靶向性及肿瘤组织与正常组织结构上的差别,使得磁性载药微球可选择性地聚集于肿瘤组织,提高治疗部位药物浓度。从药物代谢动力学角度看,由于纳米药物载体的隔绝效果,大大降低了体内介质对药物的作用,从而延缓了药物的释放;调节纳米药物载体的结构,可使药物按一定的规律释放;选用可生物降解的材料作为纳米药物载体,使难以扩散的大分子药物通过纳米药物载体自身的降解实现控制释放。

自从1980年Widder等在国际上首次开展了磁载阿霉素(多柔比星, Doxorubicin)对Holtzman鼠的尾部恶性肿瘤的治疗研究以来,磁靶向化疗药物载体方面的研究呈现出了迅猛发展的态势^[8]。Lübbe等^[9]使用 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 作为磁核,表面覆盖多聚淀粉层,盐酸米托蒽醌与淀粉衍生物的磷酸基团连接,制成磁性纳米粒,粒径约100 nm。通过静脉注射,结合外周磁场,可在大鼠活体提睾肌观察到不可逆性的血栓形成。进一步研究发现,在人结肠腺癌及肾癌的小鼠模型中,磁靶向治疗使肿瘤症状得到完全缓解。证明磁性纳米粒不仅通过栓塞治疗起作用,且可从中释放抗癌药物起到杀灭肿瘤细胞作用。1996年,在大量动物实验的基础

上,Lübbe等^[10]第一次开展了磁性药物靶向治疗的临床试验。结果表明,磁性纳米粒能成功地将药物导向肿瘤部位,且没有明显的副作用,从而证明了磁性药物靶向治疗的安全性。2000年,Alexiou等应用磁性纳米粒靶向治疗新西兰大白兔后肋中部种植的VX₂鳞状上皮癌,经过磁靶向治疗35天后,26只模型动物的肿瘤均完全消失,且无任何副作用及肿瘤转移^[11]。任非等^[12]研究丝裂霉素聚氰基丙烯酸正丁酯磁性纳米球(MMC-PBCA-MNPS)胶体溶液对裸鼠人肝癌模型的靶向治疗效果,结果证明该胶体溶液结合体外磁场可显著提高MMC的抗癌效果,且毒副作用明显降低。Munnier等^[13]通过在体外研究药物装载、动力学传递和细胞毒性,评估化疗药物亚德里亚霉素(DOX)与超顺磁性氧化铁纳米粒子(SPION)可逆结合的功效,通过DOX-Fe²⁺键将DOX装载在磁流体上,产物中药物的质量分数高达14%,这是迄今为止报道中最高的装载量,并研究了不同pH值条件下的药物释放速度。此外,磁性纳米微球靶向给药在乳腺癌、口腔颌面癌、膀胱癌、皮肤癌、食道癌等治疗中也显示出巨大的优越性。

3. 纳米磁性材料在肿瘤放疗中的应用

放疗作为一种肿瘤局部治疗的重要手段,很少受肿瘤生理因素的影响,但传统的肿瘤放射治疗难于实现将放射性核素有效、立体地浓集在肿瘤病灶处,并在照射时使局部达到高强度照射,存在放射性核素分布不均匀、辐射随机化等问题,难免造成病灶区内肿瘤细胞杀伤不均匀及对正常组织的照射损伤。放射治疗的最终目的应是尽可能彻底地杀死肿瘤细胞,同时最大限度地保护正常组织和重要器官。为了在肿瘤放射治疗过程中使放射性核素有效、立体地浓集在肿瘤病灶处,并尽量减少放射性核素对正常组织的照射损伤,磁靶向放射治疗成为肿瘤放射治疗的一个新途径。由于以磁性粒子为靶向介质,放射性核素可以在磁场作用下实现局部浓集,从而可以使放射性核素有效、立体地浓集在肿瘤病灶处,并可以尽量减少放射性核素对病灶区周围正常组织和细胞辐射损伤,使其不同于以往的常规放疗,尤其适用于距离体表较近的肿瘤,如乳腺癌、口腔颌面癌、食管癌等。以食管癌为例,目前食管癌的放射治疗方法普遍采用外照射方法,这样可以简化放疗过程,防止内照射后残留放射

性核素对人体的伤害,但是这种方法在照射过程中难免会对照射范围内的组织器官产生辐射损伤作用。对于普通食道癌患者而言,其常规放疗的周期一般为:照射剂量为 60 Gy~70 Gy/6~7 周,在这样的照射剂量下,恶性肿瘤细胞虽可以被有效杀死,但周围正常细胞也会受到损伤,结果就会产生多种并发症,其放疗效果受到一定限制。磁靶向放疗正是借助放射性磁性复合材料在磁场中的磁敏感性,使放射性核素定向地聚集到病灶区,提高治疗增益比,同时减少放射性核素对正常组织细胞的损伤。使用负载放射性同位素的磁性载体进行放疗,放射性同位素不是被释放,而是被整体运送和储存在病灶位置去照射该区域,与采用外部放射治疗相比它的好处是可以增加放射剂量,提高癌细胞根除的几率,而不伤害附近正常的组织或器官^[14]。

目前,报道较多的是利用磁性纳米载体来携带各种放射性核素,如 ^{99m}Tc , ^{188}Re 等。常津等^[15]通过氧化还原法制备出载阿霉素的单抗+阿霉素+葡聚糖免疫磁性毫微粒(AIMN),并完成 AIMN 的 ^{99m}Tc 标记。从兔耳缘静脉给予 ^{99m}Tc -AIMN,采用 γ 显像技术,动态观察 AIMN 在体内的磁靶向定位情况。结果表明,AIMN 具有超顺磁性,在给药部位近端和远端磁区均能产生放射性聚集(约为给药量的 60%~65%),同时其在脏器的分布明显减少,证实 AIMN 具有较强的磁靶向定位功能。Babincova 等^[16]研究在外磁场作用下磁性脂质体在体内的分布,采用单极式,在靶部位(鼠的右肾)附近安置永磁体,磁场强度约为 0.35T,静脉注射用 ^{99m}Tc 标记的磁性脂质体药物,实验结果发现在靶部位放射量约为 25.92%~5.84%,而非靶部位左肾的放射含量约为 0.93%~0.05%。Goodwin 等^[17]通过动物实验研究了磁性药物载体的靶向性及在靶部位(猪的肝或肺)的滞留情况。动脉注射 ^{99m}Tc 标记的磁性载体,磁场强度为 0.025~0.1 T,磁性作用时间约为 15~30 min,通过 X 成像、磁共振成像技术检测磁粒在体内的分布情况,结果发现在磁场的作用下磁粒在靶部位高密度聚集,而且磁场移去后磁粒并没有重新分布。曹金全等^[18]将组氨酸固载到氨基化磁性纳米微粒表面。以 ^{188}Re 的面式结构三羰基配合物如 $\text{fac-}[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]$ 为放射性标记前体,对磁性纳米微粒进行了标记。固载有组氨酸的磁性纳米微粒在 70℃、pH = 6.6 下反应 40 min,标记率为(91.4% ± 0.3%),并且标

记物在 37℃ 的小牛血清中有良好的体外稳定性,72 小时后放射性仍保留 80% 以上。Häfele 等^[19]通过对活性炭包覆铁的复合载体进行 ^{188}Re 标记,标记率达 95% 以上,并研究了其在实体瘤和周围正常组织和器官中的分布情况,研究表明, ^{188}Re 标记的磁靶向载体在实体瘤中优先聚集,能有效地将放疗药物输送到实体瘤部位,并能使放疗药物尽可能地避免暴露在其他组织和器官中。

目前纳米磁性复合材料作为实现磁靶向放疗的理想载体尚处于前期探索阶段,距离真正的临床治疗还有相当长的距离,还需要开展深入而广泛的基础及应用研究。

4. 纳米磁性材料在肿瘤热疗中的应用

热疗是利用物理方法将组织加热到杀灭癌细胞的特定温度治疗恶性肿瘤的方法。热疗作为一种物理治疗方法,同化疗、放疗相比受副作用的限制较少,这使得热疗可以多次重复,而不像化疗、放疗那样考虑毒副作用在体内的积累,因而在肿瘤治疗中具有良好的应用前景。传统的热疗方法有全身体温、热液体灌注、温热水浴、射频、微波、激光、聚焦超声等^[20],这些方法多存在热场分布不均匀,加热效率低,而且创伤性大,易损伤正常组织等缺点,长期以来热疗仅作为放、化疗的辅助治疗手段而存在,发展几乎停滞不前。近年来,随着纳米技术的突飞猛进,将纳米磁性材料应用于肿瘤热疗能够克服传统热疗技术的不足,为肿瘤的治疗带来了新的契机和希望。

肿瘤磁靶向热疗,其基本原理是将纳米磁性材料通过外加磁场导入肿瘤病灶靶区,而后再在靶区上施加高频交变磁场使纳米磁性材料产生磁滞热效应,磁性材料因发热而将肿瘤病灶靶区部位加热到能杀伤肿瘤细胞的温度(41.5℃~43.5℃),并维持一定时间,利用正常组织和肿瘤细胞对温度耐受能力的差异,达到既杀灭肿瘤细胞又不损伤正常组织(正常组织细胞的温度安全界限为(45℃ ± 1℃)的目的。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。通过外加磁场或植入内部诱导磁场(如刺入人体内的小磁针)将纳米磁性粒子吸引聚集到人体的病灶部位^[21],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^[22]。

自从 1957 年 Gilchrist 等^[23]首次提出磁热疗的概念以来, 肿瘤磁靶向热疗技术最近已有较大发展, 各种纳米磁性材料在体外实验、动物实验和临床应用方面的广泛研究, 取得了不少令人振奋的结果。Jordan 等^[24]采用磁流体热疗将磁流体注入 C₃H 大鼠乳腺癌移植瘤内, 经交变磁场局部照射, 磁性微粒吸收能量升温至 47℃, 结果肿瘤得到有效控制。Yanase 等^[25]观察了磁性阳离子脂质体(MCL)在试管中对脑胶质瘤的作用。发现胶质瘤细胞对 MCL 吸收很快, MCL 与神经胶质瘤细胞培养时, 在交变磁场下 20 min, 活细胞仅 1/30, 40 min 后无活细胞。单独用磁场不加 MCL, 60 min 后, 活细胞数无变化。Jordan 等^[26]分别将葡聚糖和氨甲基硅烷修饰的磁性纳米粒子注入 Fisher 大鼠的颅内脑胶质瘤内, 在频率为 100 kHz、磁场强度为 0~18 kA/m 的磁场下加热治疗后, 发现氨甲基硅烷修饰的磁纳米粒子组较对照组生存率高 4.5 倍, 葡聚糖组较对照组无明显差别。而且利用免疫组化显示瘤内磁纳米粒子沉着有大量坏死组织, 邻近的肿瘤组织生长增值受到抑制。Wada 等^[27]将磁流体直接注射到金黄仓鼠的舌部一侧, 通过改变交变磁场的强度可以使舌的一侧温度保持在 43.0℃~45.0℃。在随后的研究中, Wada 等^[28]又将磁流体注射到金黄仓鼠的 DMBA 诱发舌癌中, 置于频率为 500 kHz 的交变磁场下, 结果显示磁流体治疗舌癌是一种可行的方法。德国 MagForce 公司推出了纳米磁流体 MagForce Nanoparticles 产品, 据报道该产品已应用在临床实验中, 成功治疗 25 例患者。随着纳米技术的发展、多功能磁性材料的研究、电磁学、生物学、药剂学各方面学者的共同努力, 磁感应致热治疗恶性肿瘤作为一种新的治疗手段, 必将会在肿瘤治疗领域中发挥越来越大的作用^[29]。

在肿瘤治疗过程中, 磁靶向热疗除可直接杀灭肿瘤细胞外, 还可以在磁性粒子表面负载化疗或放疗药物, 实现磁靶向热疗与化疗或与放疗同步治疗。磁靶向热疗与化疗同时进行, 可通过改变细胞膜的通透性及药物在组织中的分布、代谢或细胞毒作用, 达到提高肿瘤内药物浓度, 增强药物的抗癌效应, 同时可以降低化疗药物对未加热的正常组织的毒性作用, 另外, 两者并用有助于防止或推迟耐药性的产生^[30,31];

磁靶向热疗与放疗同时进行, 可通过抑制放射诱导的 DNA 损伤的修复^[32,33]、调节细胞周期的再分布^[34]、降低对放射线不敏感乏氧细胞比例^[35]或抑制内皮细胞的增殖和肿瘤新生血管的形成^[36]来增强放射治疗对细胞的效应, 从而实现优势互补、协同增敏的作用。

5. 纳米磁性材料在肿瘤治疗中的发展前景

近年来, 伴随纳米制备技术的日臻完善与发展, 纳米技术在肿瘤的治疗与诊断等领域等引起了人们越来越浓厚的研究兴趣。在传统的癌化、放疗中, 因药物和放射线对癌细胞和正常细胞的非特异性, 在治疗过程中不可避免的产生了严重的毒副作用, 治疗的效果并不理想。人们试图改变药物在体内的分布来减少治疗中的毒副作用, 不管是通过肿瘤血管局部给药来提高抗肿瘤药物浓度还是通过手术方法等都受到技术条件的限制, 难以普及, 因此以实现药物的定向输送和定点释放为目的的靶向治疗迅速成为医学——尤其是对肿瘤的介入治疗的研究热点, 具有潜在的、巨大的应用前景。将纳米磁性材料用于肿瘤靶向治疗, 是纳米技术与现代医药学相结合的产物, 有望克服传统给药系统存在的缺陷(药物无法达到特定病变位置、无法在某个局部形成较高浓度及产生毒副作用等); 此外, 随着相关合成技术的发展以及临床应用研究的需要, 人们对磁靶向载药体系的兴趣已不局限于单一的磁响应特性。与单一的磁响应性释药体系相比, 多功能释药体系将多种特性结合于一体, 如将荧光量子点与磁性粒子共同包埋于载药体系中, 可实现靶向载药与荧光标记的双重目的, 或将具有特异性反应的受体、酶或药剂与磁性粒子结合可以实现磁靶向性与生物特异性靶向性的双重靶向功能。目前, 利用纳米磁材料治疗距离表皮较近的癌症, 如乳腺癌、食道癌、膀胱癌、皮肤癌等, 已经表现出了巨大的优势。作为肿瘤磁靶向治疗的依托载体, 纳米磁性材料具有诸多优点, 可以满足磁靶向治疗的基本要求, 在肿瘤靶向治疗中展示了广阔的应用前景^[37]。

6. 结论

与传统的肿瘤治疗方法相比, 纳米磁靶向载药系统可以实现定向输送和定点释放, 大大降低药物的毒副作用, 具有潜在的、巨大的应用前景, 但现在关于纳米磁靶向载药系统的研究尚处于基础试验阶段, 仍

需大量的动物实验和人体试验予以证明,而目前关于磁性载药系统的研究多集中在体表或距离体表较近的肿瘤,对深部病灶组织的治疗还不理想。纳米磁性粒子作为载药材料时,由于其颗粒易发生聚集,使其比表面积减少,造成该体系载药量降低,因此,进一步发展新的制备方法或完善现有制备方法,开发具有特定组成、结构和性能及分散性和稳定性良好的纳米磁靶向载体系统仍是该研究领域的主要发展方向之一。但依据现在的研究成果及其发展趋势,纳米磁靶向载体系统有望克服这些局限,坚信在不久的将来,其必能集纳米技术和磁靶向技术的优点于一身,为肿瘤治疗带来新的契机。

参考文献 (References)

- [1] H. T. Chana, Y. Y. Doa, P. L. Huang, et al. Preparation and properties of bio-compatible magnetic Fe_3O_4 nanoparticles. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2006, 304: e415-e417.
- [2] Y. J. Lee, K. W. Jun, J. Y. Park, et al. A simple chemical route for the synthesis of $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ nano-particles dispersed in organic solvents via an iron-hydroxy oleate precursor. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 2008, 14(1): 38-44.
- [3] S. H. Sun, H. Zeng, D. B. Robinson, et al. Monodisperse MFe_2O_4 ($\text{M} = \text{Fe, Co, Mn}$) Nano-particles. *Journal of the American Chemical Society*, 2004, 126(1): 273-279.
- [4] A. H. Lu, E. L. Salabas and F. Schüth. Magnetic nanoparticles: Synthesis, protection, function-alization and application. *Angewandte Chemie International Edition*, 2007, 46(8): 1222-1244.
- [5] C. Alexiou, R. J. Schmid, R. Jurgons, et al. Targeting cancer cells: Magnetic nanoparticles as drug carriers. *European Biophysics Journal*, 2006, 35(5): 446-450.
- [6] N. Tobias. Superparamagnetic nanoparticles for biomedical applications: Possibilities and limitations of a new drug delivery system. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2005, 293(1): 483-496.
- [7] J. Dobson. Magnetic nanoparticles for drug delivery. *Drug Development Research*, 2006, 67: 55.
- [8] A. E. Senyei, K. J. Widder. Drug targeting: Magnetically responsive albumin microspheres—A review of the system to date. *Gynecologic Oncology*, 1981, 12(1): 1-13.
- [9] A. S. Lübbe, C. Bergemann, J. Brock, et al. Physiological aspects in magnetic drug targeting. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 1999, 194(1): 149-155.
- [10] A. S. Lübbe, C. Alexiou and C. Bergemann. Clinical applications of magnetic drug targeting. *Journal of Surgical Research*, 2001, 95(2): 200-206.
- [11] C. Alexiou, W. Arnold, R. J. Klein, et al. Locoregional cancer treatment with magnetic drug targeting. *Cancer Research*, 2000, 60(23): 6641-6648.
- [12] 任非, 陈建良, 陈志良等. MMC 聚氧基丙烯酸正丁酯磁性纳米球对 BEL-7402 人肝癌细胞裸小鼠移植瘤的作用[J]. *第四军医大学学报*, 2005, 16(26): 1510-1512.
- [13] E. Munnier, S. Cohen-Jonathan, C. Linassier, et al. Novel method of doxorubicin-SPION reversible association for magnetic drug targeting. *International Journal of Pharmaceutics*, 2008, 363(1-2): 170-176.
- [14] K. J. Widder, A. E. Senyer, D. G. Scarpelli, et al. Magnetic microspheres: A model system for site specific drug delivery *in vivo*. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 1978, 158(2): 141-146.
- [15] 常津. 具有靶向抗癌功能的纳米高分子材料-阿霉素免疫磁性毫微粒的体内磁靶向定位实验[J]. *中国生物医学工程学报*, 1996, 15(4): 354-359.
- [16] M. Babincova, V. Altanerova, M. Lampert, et al. Site-specific *in vivo* targeting of magneto-liposomes using externally applied magnetic field. *Zeitschrift Naturforschung*, 2000, 55(3-4): 278-281.
- [17] S. Goodwin, C. Peterson, C. Hoh, et al. Targeting and retention of magnetic targeted carriers (MTCs) enhancing intra-arterial chemotherapy. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 1999, 194(1-3): 132-139.
- [18] 曹金全, 汪勇先, 于俊峰等. 磁性纳米微粒的 ^{188}Re 标记[J]. *同位素*, 2004, 17(2): 84-89.
- [19] U. Häfeli, G. Pauer, S. Failing, et al. Radiolabeling of magnetic particles with rhenium-188 for cancer therapy. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2001, 225(1-2): 73-78.
- [20] P. Wust, B. Hildebrandt, G. Sreenivasa, et al. Hyperthermia in combined treatment of cancer. *The Lancet Oncology*, 2002, 3(8): 487-497.
- [21] R. Langer, J. L. Cleland and J. Hanes. New advances in microsphere-based single-dose vaccines. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1998, 28(1): 97-119.
- [22] U. O. Häfeli. Magnetically modulated therapeutic systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 2004, 277(1-2): 19.
- [23] R. K. Gilchrist, R. Medal, W. D. Shorey, et al. Selective inductive heating of lymph nodes. *Annals of Surgery*, 1957, 146: 596-606.
- [24] A. Jordan, R. Scholz, P. Wust, et al. Effects of magnetic fluid hyperthermia (MFH) on C_3H mammary carcinoma *in vivo*. *International Journal of Hyperthermia*, 1997, 13(6): 587-605.
- [25] M. Yanase, M. Shinkai, H. Honda, et al. Intracellular hyperthermia for cancer using magnetite cationic liposomes: An *in vitro* study. *Japanese Journal of Cancer Research*, 1996, 89(4): 463-469.
- [26] A. Jordan, R. Scholz, K. Maoer-Hauff, et al. The effect of thermotherapy using magnetic nanoparticles on rat malignant glioma. *Journal of Neuro-Oncology*, 2006, 78(1): 7-14.
- [27] S. Wada, L. Yue, K. Tazawak, et al. New local hyperthermia using dextran magnetite complex (DM) for oral cavity experimental study in normal hamster tongue. *Oral Diseases*, 2001, 7(3): 192-195.
- [28] S. Wada, K. Tazawak, I. Furuta, et al. Antitumor effect of new local hyperthermia using dextran magnetite complex in hamster tongue carcinoma. *Oral Diseases*, 2003, 9(4): 218-223.
- [29] A. K. Gupta, M. Gupta. Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications. *Biomaterials*, 2005, 26(18): 3995-4021.
- [30] T. L. Andresen, S. S. Jensen and K. Jorgensen. Advanced strategies in liposomal cancer therapy: Problems and prospects of active and tumor specific drug release. *Progress in Lipid Research*, 2005, 44(1): 68-97.
- [31] I. Takahashi, Y. Emi, S. Hasuda, et al. Clinical application of hyperthermia combined with anticancer drugs for the treatment of solid tumors. *Surgery*, 2002, 131(1): S78-S84.
- [32] M. Xu, R. J. Myerson, C. Hunt, et al. Transfection of human tumour cells with siRNA and the increase in radiation sensitivity and the reduction in heat-induced radiosensitization. *International Journal of Hyperthermia*, 2004, 20(2): 157-162.
- [33] M. Xu, R. J. Myerson, W. L. Straube, et al. Radiosensitization of heat resistant human tumour cells by 1 hour at 41.1 degrees C and its effect on DNA repair. *International Journal of Hyperthermia*, 2002, 18(5): 385-403.
- [34] F. Zolzer, C. Strefer. G_2 -phase delays after irradiation and/or heat treatment as assessed by two-parameter flow cytometry. *Radiation Research*, 2001, 155(1): 50-56.
- [35] K. E. Scarberry, E. B. Dickerson, J. F. McDonald, et al. Magnetic nanoparticle-peptide conjugates for *in vitro* and *in vivo* targeting and extraction of cancer cells. *Journal of the American Chemical Society*, 2008, 130(31): 10258-10262.
- [36] Y. Sawaji, T. Sato, A. Taakeuchi, et al. Anti-angiogenic action of

hyperthermia by suppressing gene expression and production of tumour-derived vascular endothelial growth factor *in vivo* and *in vitro*. *British Journal of Cancer*, 2002, 86(10): 1597-1603.

[37] X. T. Meng, H. C. Seton, L. T. Lu, I. A. Prior, et al. Magnetic CoPt nanoparticles as MRI contrast agent for transplanted neural stem cells detection. *Nanoscale*, 2011, 3(3): 977-984.