



电子、语音版

·综述·

## 磁感应热疗在脑胶质瘤治疗中的研究进展

王焱<sup>1</sup>, 张焕芝<sup>2</sup>, 彭华康<sup>1</sup>

1. 清华大学工程物理系, 北京 100084

2. 北京大学人民医院妇产科, 北京 100044

**摘要:**磁感应热疗(MIH)是一种新兴的物理治疗方案。该治疗方法通过将磁性纳米颗粒靶向输送至肿瘤区域,并利用外部交变磁场激活这些颗粒产生热量,实现对肿瘤细胞的选择性热损伤。研究表明,MIH治疗的优势在于其能够精确控制加热区域,减少对周围正常组织的损伤,同时激活热休克蛋白和免疫反应,增强抗肿瘤效果。该文综述了MIH在动物实验和临床试验中的研究进展。通过分析现有文献,发现MIH治疗在提高患者生存期和生活质量方面显示出巨大潜力,但仍需进一步研究以解决治疗参数选择、安全性评估和长期效果监测等问题。随着材料科学和生物医学工程的不断进步,MIH有望成为脑胶质瘤综合治疗策略中的重要组成部分。

**关键词:**磁感应热疗;胶质瘤;金属纳米颗粒

中图分类号:R739.41

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2025.04.007

### Research advances in magnetic induction hyperthermia in the treatment of glioma

WANG Yao<sup>1</sup>, ZHANG Huanzhi<sup>2</sup>, PENG Huakang<sup>1</sup>

1. Department of Engineering Physics, Tsinghua University, Beijing 100084, China

2. Department of Obstetrics and Gynecology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

Corresponding author: PENG Huakang, Email: canmiki@outlook.com

**Abstract:** Magnetic induction hyperthermia (MIH) is an emerging physical therapy regimen, and it can achieve selective thermal damage to tumor cells through targeted delivery of magnetic nanoparticles to tumor sites, followed by activation of these particles to generate heat under an external alternating magnetic field. Studies have shown that the advantage of MIH lies in its ability to precisely control the heating area, reduce damage to surrounding normal tissue, activate heat shock protein and immune response, and enhance the anti-tumor effect. This article reviews the research advances in MIH in animal experiments and clinical trials. The analysis of existing literature shows that MIH treatment has shown great potential in improving the survival time and quality of life of patients, but further studies are still needed to address the issues such as selection of treatment parameters, safety assessment, and long-term efficacy monitoring. With the continuous advances in material science and biomedical engineering, MIH is expected to become an important component of the comprehensive treatment strategy for glioma.

**Keywords:** magnetic induction hyperthermia; glioma; metallic nanoparticles

脑胶质瘤是中枢神经系统常见恶性肿瘤之一,其预后差,患者的5年生存期低于35%<sup>[1]</sup>。由于高级别胶质瘤具有浸润性,手术治疗难以完全切除病灶。超过80%手术后局部复发的病灶均来自手术切除腔周围2 cm内的区

域<sup>[2]</sup>。尽管近年分子靶向治疗、免疫治疗等方案取得了一些进展,但是胶质瘤患者确诊后总生存期仍然仅为15个月左右<sup>[3]</sup>,远未达到患者及家属的预期。在这样的背景下,磁感应热疗(magnetic induction hyperthermia, MIH)作为

收稿日期:2024-10-10;修回日期:2025-06-13

作者简介:王焱(1993—),男,博士,主要从事胶质瘤物理治疗方面的研究,Email:13426453645@qq.com。

通信作者:彭华康(1994—),男,助理研究员,主要从事肿瘤物理治疗方面研究,Email:canmiki@outlook.com。

近年来一种进展快速的物理治疗方案获得了学界重点关注。本文将对目前MIH治疗脑胶质瘤转向临床使用的研究进行总结,以期促进对这一项新兴技术有更好地了解。

### 1 MIH的作用机制

MIH的原理是通过一定方式将磁性纳米颗粒(magnetic nanoparticles, MNPs)导入到肿瘤靶区,通过外部交变磁场(alternating magnetic field, AMF)使MNPs发热,从而起到治疗作用(图1)<sup>[4-6]</sup>。这项技术的主要优势在于其可以只加热局部小体积范围,而不会损伤周围组织,并且治疗期间不会像放疗一样产生电离辐射。MIH的另一项显著优势在于其创伤较小,通常仅需要通过穿刺针穿刺注射或者注射器注射即可实现MNPs的导入。同时,与传统的放疗相比,MIH能够更好地将治疗范围局限在肿瘤位置,减少对周围组织的影响,减少治疗的副作用<sup>[7]</sup>。此外,这项技术也能够通过提高组织温度进而提高放疗和化疗的敏感性,增强综合治疗的效果<sup>[8]</sup>。

具体而言,MIH的作用机制分为直接作用和间接作用(图2)。直接作用在于热量对肿瘤细胞的直接影响;间

接作用则是表现在MIH治疗后产物对血管生成、免疫系统等方面的影响。研究显示,温度达到40~45℃时,胶质瘤细胞会表现出明显的热敏感性。高温会引起跨膜蛋白变性甚至是直接脱落,导致跨膜蛋白的功能障碍,引起细胞膜结构失常<sup>[9]</sup>。Calatayud等<sup>[10]</sup>利用其研制的MNPs对小鼠小胶质BV2细胞进行了MIH治疗。研究结果显示,在扫描电镜和透射电镜下MIH处理后细胞膜表面小孔及凹陷减少、细胞骨架的完整性遭到破坏。除此之外,MIH也能够通过增强细胞内应激反应,诱导热休克蛋白(heat shock proteins, HSPs)高表达,进而影响肿瘤细胞的生存和凋亡机制<sup>[11]</sup>。在间接作用方面,MIH在胶质瘤治疗中的应用显示出对肿瘤血管生成的抑制作用。研究表明,MIH能够通过加热肿瘤细胞,诱导HSPs的表达,从而影响肿瘤微环境中的血管生成因子,如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)等,进而抑制肿瘤血管的形成<sup>[12]</sup>。此外,也有研究显示MIH可以导致肿瘤细胞内的氧化应激增加,引发细胞凋亡和坏死<sup>[13]</sup>。



图1 MIH流程图

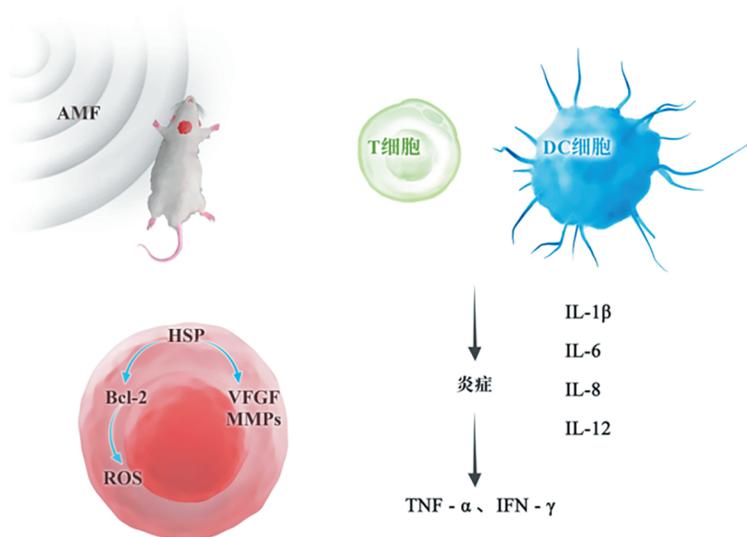


图2 MIH机制图

MIH对免疫系统有增强作用。MIH会增加T细胞的Fas配体表达,促进其增殖和浸润到肿瘤部位。同时,MHT激活核因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号通路,增强T细胞的细胞毒性和B细胞的抗体产生能力。此外,损伤相关的分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)释放,如钙网蛋白(CRT)和高迁移率族蛋白B1(HMGB1),发送“eat-me”信号,也会促进巨噬细胞和树突状细胞对肿瘤细胞的吞噬,进而启动适应性免疫应答<sup>[14]</sup>。

## 2 细胞实验研究

1996年Jordan等<sup>[15]</sup>初步证明了MIH可以在体外灭活肿瘤细胞。2014年Peters等<sup>[16]</sup>对可以用作MIH的MNP在脑细胞中的摄取、代谢和毒性进行了总结。具体而言,星形胶质细胞能有效积累MNP,且不影响其活力或代谢;小胶质细胞积累MNP的效率最高,但较高浓度的MNP会损害其活力;少突胶质细胞和其前体细胞对MNP的积累能力较低,且MNP能促进少突胶质细胞前体的增殖。2016年Lewis的研究<sup>[17]</sup>显示其制备的 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 金属纳米颗粒对小胶质细胞没有细胞毒性。细胞荧光检测到培养的小胶质细胞铁含量在MNP暴露后明显增加,同时细胞保持明显的功能活性,在可接受的生理浓度下24和48 h后几乎没有细胞毒性作用。2017年Coccini等<sup>[18]</sup>对其研制的 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 金属纳米颗粒进行生物安全性研究,其研究分为短期(4~48 h)和长期(10 d)研究。研究发现,短期和长期暴露于 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 纳米颗粒会导致线粒体功能障碍和细胞增殖能力的损害,尤其是在星形胶质细胞中。与块状 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 相比,纳米颗粒形式的 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 对星形胶质细胞的毒性更大。

## 3 动物实验研究

2006年Jordan等<sup>[19]</sup>通过将胶质瘤RG-2细胞植入120只Fisher大鼠脑组织中制备脑胶质瘤模型。实验组动物接受瘤内注射磁流体并暴露于AMF。实验全程对实验组动物进行2次,各30 min MIH治疗,治疗时瘤内最高温度可达47 °C,治疗结果显示,经治疗后的胶质瘤大鼠中位生存期是未经治疗的大鼠的4.5倍。其团队总结治疗经验时也强调了温度选择的重要性,40~45 °C的温度区间主要是改变细胞内结构功能和各种酶的活性,并使肿瘤细胞对放疗以及化疗药物更加敏感。而45 °C以上的温度则会有更直接的细胞毒性作用,比如细胞坏死和碳化<sup>[20]</sup>。2023年Paez-Muñoz等<sup>[21]</sup>将胶质母细胞瘤C6细胞植入到SCID小鼠的右侧腹部,形成肿瘤。在肿瘤内注射了球形氧化铁纳米粒子(IONPs)后,该团队通过MRI成像观察到了MNP在肿瘤部位的聚集。经过热疗后,与对照组相比,治疗组的肿瘤生长被延迟了大约50 h。

随着材料技术的进步,MNP的载药能力也逐渐得到开发。2015年Bouras等<sup>[22]</sup>研究了表皮生长因子受体抗体共轭的铁氧化物纳米颗粒(cetuximab-IONPs)对耐药性胶质母细胞瘤的放射敏感性增强作用。研究发现,将cetuximab-IONPs与单次或多次的放疗结合使用,可以提高体外和体内表皮生长因子受体变异体III(EGFRv III)过表达的人胶质母细胞瘤细胞的放疗敏感性。其机制在于这种治疗可以通过增加DNA双链断裂和活性氧(reactive oxygen species, ROS)的形成来介导放疗的增敏,从而在体外和体内模型中观察到显著的抗肿瘤效果和提高了生存率,为提高治疗效果提供了新的策略。2022年Minaei等<sup>[23]</sup>同样为了诊疗一体化,将叶酸和替莫唑胺偶联在MNP上,制备了既可以充当核磁造影剂又可以实现热疗以及放疗增敏作用的纳米颗粒。其研究结果显示T2加权相可以追踪到沉积在C6细胞中的MNP。集落形成实验表明,与单独暴露在AMF下相比,这种MNP联合AMF让抗增殖作用增强了1.94倍。与此同时,这种MNP也具有放疗增敏作用,其剂量增大系数为1.65。2023年Beola等<sup>[24]</sup>研制了负载替莫唑胺和靶向肽angiopep-2的多功能脂基磁性纳米载体(Ang-TMZ-LMNVs)。在体外研究中,这些MNP显示出良好的稳定性、血液相容性和对胶质瘤细胞的靶向能力。在体内研究中,通过将MNP局部注射到裸鼠的U-87 MG-Luc2肿瘤模型中,并在24 h后施加AMF以进行MIH疗法,结果显示这种联合疗法能抑制肿瘤生长,延长中位生存时间。

除此之外,随着技术的革新,MNP的给药方式也逐渐增多。2014年王晓朋等<sup>[25]</sup>在 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 磁流体中加入壳聚糖,通过静脉注射注入大鼠体内。在大鼠脑部外加AMF,观察AMF作用后的大鼠脑部组织并利用普鲁士蓝染色法观察脑部微血管的栓塞情况,发现该MNP在血管内出现了凝聚现象,导致了微血管的栓塞,初步验证了血管栓塞热疗的可行性。2021年Liu等<sup>[26]</sup>研制出了一种由没食子酸包覆的MNP,其不仅可以在AMF下发热,还能实现肿瘤血管靶向,优先破坏肿瘤血管系统。相关的胶质瘤小鼠动物研究结果显示经过10 min的MIH治疗后,肿瘤中心温度上升至48.4 °C。病理切片显示肿瘤血管系统明显被破坏,出现了明显的红细胞外渗和肿瘤细胞凋亡。胶质瘤小鼠的中位生存期由39 d提高到了52 d。此外,负载MNP的水凝胶因其独特的特点,如生物相容性、靶向药物递送能力以及对肿瘤微环境的响应性,在MIH中显示出巨大潜力。这种含有MNP的水凝胶材料可以通过重塑肿瘤免疫微环境,激活免疫细胞以达到抑制肿瘤生长的目的,从而在预防术后复发和延长生存率方面取得

了显著效果<sup>[27]</sup>。

#### 4 临床应用研究

Stea等<sup>[28]</sup>在1992年即探讨了MIH联合放疗的可能性。该团队招募了28例胶质瘤患者,并通过立体定向技术将由镍硫合金制备的铁磁植入物植入肿瘤,利用磁场产生的热量对肿瘤进行治疗,目标是将肿瘤组织加热至42~45℃以增强放疗效果。在22例初诊患者和6名复发患者中,通过外部射线放疗后进行铱-192植入式放疗,并在放疗前后各进行60 min的热疗,结果显示61%的核心区域和35%的边缘区域传感器达到了平均温度大于42℃,治疗期间患者耐受性良好,患者中位生存时间提升到了20.6个月。此后其团队又对25例进行了MIH-放疗联合治疗的胶质瘤患者与37例只进行了放疗的胶质瘤患者进行了对比,研究结果显示接受MIH-放疗联合治疗的患者相较于仅放疗治疗的患者,生存期显著延长。多变量分析表明,MIH、年龄和组织学类型是与生存期相关的因素;MIH-放疗联合治疗组的死亡风险是仅放疗治疗组的0.53倍,表明MIH-放疗联合治疗后患者是获益的<sup>[29]</sup>。

从2003年3月到2005年1月,世界上第一次由德国MagForce公司牵头的纳米癌症治疗的I期试验对14例多形性胶质母细胞瘤患者进行了MIH<sup>[30]</sup>。患者在全身麻醉下接受了3D图像引导下的瘤内注射氨基硅烷涂层的MNP。利用纳米计划软件(MagForce纳米技术AG)计算了每个磁场强度的预期温度分布。治疗在其团队研发的交变磁场施加器MFH 300F中进行。治疗时,瘤内中位最高温度为44.6℃。这些患者共接受了每周2次,共6次的治疗,每次治疗大约2 h。此外,患者还接受了放射治疗。所有患者对MIH耐受性良好,多数患者没有出现副作用。未观察到头痛、恶心、呕吐、过敏反应和神经功能障碍。在治疗期间或治疗后也均未发生出血、脑水肿或颅内压升高。这项I期临床试验结果显示,接受治疗的患者的中位生存期为14.5个月。在研究组的14例患者中,9例死于肿瘤进展,4例主要死于长期糖皮质激素治疗引起的不良事件。只有1例29岁的女性(肿瘤体积最小,仅5.1 mL),在再次干预后28个月的随访中仍处于缓解期。除幸存者外,研究组中所有患者的生存预后均为2.7~11.5个月。这项I期试验验证了MIH治疗的可行性和耐受性,以及局部肿瘤控制的迹象。此后Peter等<sup>[31]</sup>使用磁场发生器MFH 300F和磁流体MFL082AS研究针对22例患有重度实体瘤肿瘤复发的患者进行了可行性研究,这些患者可以接受放疗和/或化疗联合MIH。患者进行了最少1次,最多16次MIH,患者进行多次治疗期间,每次治疗中间至少间隔48 h。研究中,无论是磁性液体的注入还是MIH

的升温治疗阶段,患者都展现了良好的耐受性,验证了其团队研制的磁场发生器以及磁流体的安全性。2010年Maier-Hauff等<sup>[32]</sup>招募了66例胶质瘤患者,进行了MIH联合放射治疗胶质瘤的II期临床试验。治疗包括在CT引导控制下将MNP的水性分散液注入肿瘤内,随后在交变磁场中加热MNP,并与分次立体定向放射治疗相结合。研究的主要终点是首次肿瘤复发后的总生存期(OS-2),次要终点是自原发肿瘤诊断以来的总生存期(OS-1)。结果显示,59例复发性胶质瘤患者的中位OS-2为13.4个月,中位OS-1为23.2个月,从原发诊断到首次肿瘤复发的中位时间间隔为8.0个月。研究发现治疗的副作用适中,未观察到严重并发症。研究表明,使用MIH与降低的放射剂量相结合是安全有效的,并与常规治疗相比,会有更长的OS-2。

目前MNP的给药方式主要为静脉给药和直接给药两种。静脉给药有创伤性小的优点,但是由于血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)的存在,药物向脑部的递送会被限制<sup>[33]</sup>。BBB作为一个高度选择性的屏障,由脑微血管内皮细胞、基底膜和周细胞组成,其保护大脑免受外来物质的侵害,但是也限制了药物分子从血液进入脑实质的运输。BBB的存在使得超过98%的小分子药物和几乎所有的大分子生物制剂无法有效通过,从而限制了脑疾病治疗药物的开发和应用。仅有少数脂溶性高、分子量小的药物能够通过自由扩散的方式穿过BBB,而大多数药物需要通过特定的转运蛋白或受体介导的转运系统才能实现BBB的穿越。结合BBB的生理学特点,为了提高静脉输送MNP效率较低的问题,Shen等<sup>[34]</sup>制备了一种新型MNP(FeGd-HN@Pt@LF/RGD2),其能够穿透BBB并用于脑肿瘤的铁死亡疗法(ferroptosis therapy, FT)。这种MNP通过表面修饰的乳铁蛋白(Lactoferrin, LF)和二聚体环状精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸肽[cyclo(RGDfK)2, RGD2],利用LF受体介导的跨细胞转运机制,实现了对BBB的有效穿透,进而将参与芬顿反应的所有反应物(Fe<sup>2+</sup>、Fe<sup>3+</sup>和H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)直接递送到肿瘤部位,以加速芬顿反应产生ROS,诱导癌细胞死亡。同时,这些MNP还具备MRI显影能力,可以用于监测肿瘤对FT的反应。Alli等<sup>[35]</sup>则是利用磁共振成像引导的聚焦超声(MRgFUS)技术在不损伤组织的情况下暂时性打开BBB。研究中,通过靶向超声波与注射的微泡相互作用,增强了血管的渗透性,从而实现了BBB的开放。实验结果表明,MRgFUS能够增强药物在脑干区域的递送,同时保持了脑干的组织学和功能完整性,为治疗脑干附近胶质瘤提供了希望。此外,Liu等<sup>[26]</sup>发现提高MNP的血管靶向性也是一种提

高给药效率的途径,其团队开发了一种没食子酸包覆的三叶草状纳米颗粒(GA-MNCs),这种MNP不仅能够在AMF下发热,还能针对性地将化疗药物传递到脑肿瘤。其原理在于GA-MNCs可以通过与VEGFR2相结合实现对肿瘤血管的靶向。

在直接给药方式上,也有学者进行了探索。目前主要的给药方式是手术切除肿瘤后直接腔内植入、使用立体定向技术放置导管的对流增强输送(CED)和直接立体定向注射。其中直接术后腔内注射可以完全避免返流,同时手术视野最佳,但存在创伤较大的问题,并非所有患

者都具备手术条件。2019年Grauer等<sup>[36]</sup>研发了一种含有MNP的水凝胶膜,将其作为手术后MIH联合放疗治疗脑胶质瘤的局部治疗方式。其团队对6例复发性胶质母细胞瘤患者进行了治疗,研究结果显示,腔内MIH联合放疗后的炎症反应触发了抗肿瘤免疫反应,并且有着较好的临床耐受性。直接立体定向是最微创的选择,但是仅能支持小体积的注射,同时很难避免返流。CED是目前最常见的MIH治疗胶质瘤的给药技术,允许更大体积的输注,同时最小化反流的问题<sup>[37]</sup>。具体汇总见表1。

表1 MIH治疗的临床研究回顾

作者	发表时间	病例数/例	MNPs形式	给药方式	结果	结论	研究项目信息
Stein B, et al <sup>[28]</sup>	1992	28	镍硫合金	瘤内注射	患者中位生存时间20.6个月	证明了用铁磁植入物治疗脑肿瘤MIH的可行性	项目由美国癌症协会资助(PDT-310);亚利桑那州疾病控制研究委员会拨款(8277-00000-1-0-YR-9301)
Stein B, et al <sup>[29]</sup>	1994	62	镍硫合金	瘤内注射	在接受MIH结合放疗的死亡风险是单独放疗的0.53倍	验证了MIH联合放疗的疗效	项目由美国癌症协会资助(PDT-310);亚利桑那州疾病控制研究委员会拨款(8277-00000-1-0-YR-9301)
Wust P, et al <sup>[31]</sup>	2006	22	氨基硅烷包覆的Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 纳米颗粒	瘤内注射	86%的区域可以达到40℃	磁流体的植入和热疗治疗被患者良好耐受,仅有轻微副作用。	该临床试验获得当地伦理委员会(Charite',柏林,德国)批准
Maier-Hauff K, et al <sup>[30]</sup>	2007	14	氨基硅烷包覆的Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 纳米颗粒	瘤内注射	MNPs可达到目标温度,且患者并未出现严重不良反应	所用MNPs具有一定可行性	该临床试验获得当地伦理委员会(Charite',柏林,德国)批准
van Landeghem F K H, et al <sup>[38]</sup>	2009	3	氨基硅烷包覆的Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 纳米颗粒	瘤内注射	在脑尸检中发现,植入的MNPs限制在了肿瘤区域	验证了MIH中MNPs的分布、细胞摄取以及治疗的安全性	该临床试验获得当地伦理委员会(Charite',柏林,德国)批准
Maier-Hauff K, et al <sup>[32]</sup>	2010	66	氨基硅烷包覆的Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 纳米颗粒	瘤内注射	原发性肿瘤诊断后的总生存期为23.4个月,诊断为首次肿瘤复发后的总生存期为13.4个月	采用MNPs进行MIH治疗可以延长患者生存时间	研究获得德国联邦军队医院(Bundeswehrkrankenhaus)审查委员会批准
Grauer O, et al <sup>[36]</sup>	2019	6	水凝胶	术后腔内放置	治疗范围出现了明显炎症反应,可能引发强大的抗肿瘤免疫反应。	利用水凝胶进行腔内热疗具有一定可行性。	研究获得明斯特医科大学理论委员会批准(010-461-f-S)

5 MIH在胶质瘤上的应用前景

MIH可以将肿瘤组织的温度提高到一定程度,通过改变细胞膜功能、破坏肿瘤细胞骨架、造成线粒体凋亡、造成DNA损伤等途径实现抗肿瘤功能<sup>[39]</sup>。MIH不同于传统的热疗是因为MIH技术的核心思路就是将大范围热疗升级到精准、靶向热疗。与此同时,MIH不仅可以作为一种单独的治疗手段,也可以与化疗、放疗、免疫疗法等其他治疗策略协同结合,可进一步提高抗肿瘤治疗的效果。但是目前的研究仍然未能将这项技术全面推向临床。这项技术仍然存在诸多问题,比如治疗温度区间的选择,交变磁场各项参数的安全范围,磁性介质的安全剂

量范围,治疗时长、治疗间隔的设置等。同时,学界也需要一些相关指南的拟定对这一治疗技术进行规范。笔者相信随着现代科学技术的飞速发展,在不久的将来MIH治疗技术一定会有更大的应用和发展。

参 考 文 献

[1] LAPOINTE S, PERRY A, BUTOWSKI NA. Primary brain tumours in adults[J]. Lancet, 2018, 392(10145): 432-446.

[2] BARTHEL L, HADAMITZKY M, DAMMANN P, et al. Glioma: molecular signature and crossroads with tumor microenvironment[J]. Cancer Metastasis Rev, 2022, 41(1): 53-75.

[3] SCHAFF LR, MELLINGHOFF IK. Glioblastoma and other

- primary brain malignancies in adults: a review[J]. *JAMA*, 2023, 329(7): 574-587.
- [4] RIVERA D, SCHUPPER AJ, BOURAS A, et al. Neurosurgical applications of magnetic hyperthermia therapy[J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2023, 34(2): 269-283.
- [5] SKANDALAKIS GP, RIVERA DR, RIZEA CD, et al. Hyperthermia treatment advances for brain tumors[J]. *Int J Hyperthermia*, 2020, 37(2): 3-19.
- [6] MAHMOUDI K, BOURAS A, BOZEC D, et al. Magnetic hyperthermia therapy for the treatment of glioblastoma: a review of the therapy's history, efficacy and application in humans[J]. *Int J Hyperthermia*, 2018, 34(8): 1316-1328.
- [7] 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.
- [8] ZHANG YF, LU M. Advances in magnetic induction hyperthermia[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2024, 12: 1432189.
- [9] LEPOCK JR. Involvement of membranes in cellular responses to hyperthermia[J]. *Radiat Res*, 1982, 92(3): 433-438.
- [10] CALATAYUD MP, SOLER E, TORRES TE, et al. Cell damage produced by magnetic fluid hyperthermia on microglial BV2 cells[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 8627.
- [11] SZWED M, MARCZAK A. Application of nanoparticles for magnetic hyperthermia for cancer treatment-the current state of knowledge[J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(6): 1156.
- [12] SHIRVALILOU S, KHOEI S, ESFAHANI AJ, et al. Magnetic hyperthermia as an adjuvant cancer therapy in combination with radiotherapy versus radiotherapy alone for recurrent/progressive glioblastoma: a systematic review[J]. *J Neurooncol*, 2021, 152(3): 419-428.
- [13] CECERSKA-HERYĆ E, GLIŹNIEWICZ M, GRYGORCEWICZ B, et al. The effect of a rotating magnetic field on the antioxidant system in healthy volunteers - preliminary study[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 8677.
- [14] ZHANG Y, LI Z, HUANG Y, et al. Amplifying cancer treatment: advances in tumor immunotherapy and nanoparticle-based hyperthermia[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1258786.
- [15] JORDAN A, WUST P, SCHOLZ R, et al. Cellular uptake of magnetic fluid particles and their effects on human adenocarcinoma cells exposed to AC magnetic fields in vitro[J]. *Int J Hyperthermia*, 1996, 12(6): 705-722.
- [16] PETERS C, IRRSACK E, KOCH M, et al. Uptake and metabolism of iron oxide nanoparticles in brain cells[J]. *Neurochem Res*, 2014, 39(9): 1648-1660.
- [17] LEWIS CS, TORRES L, MIYAUCHI JT, et al. Absence of cytotoxicity towards microglia of iron oxide ( $\alpha$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) nanorhombhedra[J]. *Toxicol Res (Camb)*, 2016, 5(3): 836-847.
- [18] COCCINI T, CALONI F, RAMÍREZ CANDO LJ, et al. Cytotoxicity and proliferative capacity impairment induced on human brain cell cultures after short- and long-term exposure to magnetite nanoparticles[J]. *J Appl Toxicol*, 2017, 37(3): 361-373.
- [19] JORDAN A, SCHOLZ R, MAIER-HAUFF K, et al. The effect of thermotherapy using magnetic nanoparticles on rat malignant glioma[J]. *J Neurooncol*, 2006, 78(1): 7-14.
- [20] MÜLLER S. Magnetic fluid hyperthermia therapy for malignant brain tumors--an ethical discussion[J]. *Nanomedicine*, 2009, 5(4): 387-393.
- [21] PAEZ-MUÑOZ JM, GÁMEZ F, FERNÁNDEZ-AFONSO Y, et al. Optimization of iron oxide nanoparticles for MRI-guided magnetic hyperthermia tumor therapy: reassessing the role of shape in their magnetocaloric effect[J]. *J Mater Chem B*, 2023, 11(46): 11110-11120.
- [22] BOURAS A, KALUZOVA M, HADJIPANAYIS CG. Radiosensitivity enhancement of radioresistant glioblastoma by epidermal growth factor receptor antibody-conjugated iron-oxide nanoparticles[J]. *J Neurooncol*, 2015, 124(1): 13-22.
- [23] MINAEI SE, KHOEI S, KHOEI S, et al. Sensitization of glioblastoma cancer cells to radiotherapy and magnetic hyperthermia by targeted temozolomide-loaded magnetite triblock copolymer nanoparticles as a nanotheranostic agent[J]. *Life Sci*, 2022, 306: 120729.
- [24] BEOLA L, ITURRIOZ-RODRÍGUEZ N, PUCCI C, et al. Drug-loaded lipid magnetic nanoparticles for combined local hyperthermia and chemotherapy against glioblastoma multiforme[J]. *ACS Nano*, 2023, 17(18): 18441-18455.
- [25] 王晓朋, 傅相平, 李安民, 等. 顺磁性纳米微粒的磁靶向微血管栓塞研究[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2014, 19(6): 274-276.
- [26] LIU FY, WU HA, PENG B, et al. Vessel-targeting nanoclovers enable noninvasive delivery of magnetic hyperthermia - chemotherapy combination for brain cancer treatment[J]. *Nano Lett*, 2021, 21(19): 8111-8118.
- [27] ZHANG L, TENG F, XIN HJ, et al. A big prospect for hydrogel nano-system in glioma[J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19: 5605-5618.
- [28] STEA B, KITTELSON J, CASSADY JR, et al. Treatment of malignant gliomas with interstitial irradiation and hyperthermia[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992, 24(4): 657-667.
- [29] STEA B, ROSSMAN K, KITTELSON J, et al. Interstitial irradiation versus interstitial thermoradiotherapy for supratentorial malignant gliomas: a comparative survival analysis[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994, 30(3): 591-600.
- [30] 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.
- [31] WUST P, GNEVECKOW U, JOHANNSEN M, et al. Magnetic nanoparticles for interstitial thermotherapy--feasibility, tolerance and achieved temperatures[J]. *Int J Hyperthermia*, 2006, 22(8): 673-685.
- [32] 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.
- [33] PARDRIDGE WM. A historical review of brain drug delivery[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(6): 1283.
- [34] SHEN ZY, LIU T, LI Y, et al. Fenton-reaction-acceleratable magnetic nanoparticles for ferroptosis therapy of orthotopic brain tumors[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(11): 11355-11365.
- [35] ALLI S, FIGUEIREDO CA, GOLBOURN B, et al. Brainstem blood brain barrier disruption using focused ultrasound: a demonstration of feasibility and enhanced doxorubicin delivery[J]. *J Control Release*, 2018, 281: 29-41.
- [36] GRAUER O, JABER M, HESS K, et al. Combined intracavitary thermotherapy with iron oxide nanoparticles and radiotherapy as local treatment modality in recurrent glioblastoma patients[J]. *J Neurooncol*, 2019, 141(1): 83-94.
- [37] CHA GD, JUNG S, CHOI SH, et al. Local drug delivery strategies for glioblastoma treatment[J]. *Brain Tumor Res Treat*, 2022, 10(3): 151-157.
- [38] VAN LANDEGHEM FKH, MAIER-HAUFF K, JORDAN A, et al. Post-mortem studies in glioblastoma patients treated with thermotherapy using magnetic nanoparticles[J]. *Biomaterials*, 2009, 30(1): 52-57.
- [39] 许黄涛,任伟,潘永信. 纳米铁氧化物磁热疗相关机制研究进展[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2019, 46(4): 369-378.

责任编辑:王荣兵