纳米材料介导的磁技术在外科疾病诊疗中的应用前景

宋承华^{1,2*}, 王燕云³, 吕毅^{1,2}, 吴荣谦^{1,2}

1. 西安交通大学第一附属医院精准外科与再生医学国家地方联合工程研究中心, 西安 710061;

2. 西安交通大学第一附属医院陕西省再生医学与外科工程研究中心, 西安 710061

3. 西北大学化学与材料科学学院, 西安 710127

* 联系人, E-mail: sch871224@xjtu.edu.cn

2019-12-31 收稿, 2020-02-19 修回, 2020-03-03 接受, 2020-03-05 网络版发表

国家自然科学基金(81701814)和中央高校基本科研业务费专项(XJJ2018270)资助

摘要 外科技术的发展使得手术禁区逐渐减少, 以往不能解决的许多病症采用新技术即可得到有效治疗. 飞速发展的纳米材料和技术为外科的发展提供了新的工具和方法. 根据医学临床应用的需要, 材料科学家们已经设计和开发出各种具有特殊功能和结构的纳米材料, 实现传统材料难以达到的性能. 其中, 磁性纳米材料具有独特的磁学特性以及远程非接触式磁场可控的能力, 在生物医学领域展现了巨大的应用潜力, 是外科应用的一个不可或缺的重要发展方向. 本文将聚焦于基于纳米材料的磁技术在外科疾病诊疗中的应用前景, 主要从以下几个方面进行论述: 医用磁性纳米材料的概述; 纳米材料介导的磁技术在外科疾病诊断中的研究进展; 纳米材料介导的磁技术在外科疾病治疗中的研究进展.

关键词 纳米材料, 磁技术, 外科, 疾病诊疗

外科, 作为医学的重要组成部分之一, 主要是以研究外科疾病的发生、发展规律及其临床表现、诊断、预防和治疗科学. 外科疾病主要分为创伤、感染、肿瘤、畸形和功能障碍五大类. 由于外科的主要治疗手段是手术切除和修补, 因此术前精准诊断及评估、正确手术方式的选择、手术操作区域的绝对暴露等都是限制外科精准性发展的原因. 不断涌现的外科新医疗和新技术使得临床医生可以探索新的外科手术方式、扩展及精准化手术操作空间和操作区域以及手术方案, 进而提高手术的准确性和精准性^[1,2]. 以往不能解决的许多病症采用新技术即可得到有效治疗, 或者很大程度上降低手术风险并减少术后并发症的发生, 从而缩短病人的治疗和恢复时间^[3]. 但是, 一些组织器官

由于生理结构上的特殊性, 常规的外科操作并不能达到满意的治疗效果. 因此, 亟须引进新医疗和新技术推进外科的长足发展.

近年来, 纳米材料和技术飞速发展, 为外科的发展提供了新的工具和方法. 根据医学临床应用的需, 材料科学家们已经设计和开发出各种具有特殊功能和结构的纳米材料, 实现传统材料难以达到的性能. 这些新型纳米材料已经被广泛地应用于外科疾病诊疗的各个领域, 包括外科肿瘤及炎症病灶的精准诊断、组织感染的治疗、快速止血、骨修复和矫正、龋齿的修补、肿瘤的治疗、疼痛治疗等^[4,5]. 例如: 以羟基磷灰石纳米材料构建的人造骨和基于聚合物多肽纳米材料自塑纳米骨浆在骨科临床得到了广泛的应用^[6-8]. 具备

引用格式: 宋承华, 王燕云, 吕毅, 等. 纳米材料介导的磁技术在外科疾病诊疗中的应用前景. 科学通报, 2020, 65: 1251–1263

Song C H, Wang Y Y, Lü Y, et al. Application prospect of nanomaterials mediated magnetic technology in the diagnosis and treatment of surgical diseases (in Chinese). Chin Sci Bull, 2020, 65: 1251–1263, doi: [10.1360/TB-2019-0900](https://doi.org/10.1360/TB-2019-0900)

原位组装生长的智能纳米补牙材料^[9],以及兼具导热性好、强度高和重量轻的齿基托纳米材料等^[10-12],在口腔科展现出无可比拟的优点.高分子纳米复合材料制作的降解医用导管如心脏导管、腹腔导管等,可适应临床多样性的需要,同时在韧性、抗拉力及生物相容性方面显著优于现有导管材料^[13].此外,纳米碳材料、碳纤维、纳米银、纳米金、纳米聚合物材料等,也已在组织工程、组织感染、创伤修复等外科领域得到广泛的应用^[4,14,15].相对以上材料,磁性纳米材料具有独特的磁学特性以及远程非接触式磁场可控的能力,在生物医学领域展现了巨大的应用潜力,是外科应用的一个不可或缺的重要发展方向^[16,17].本文将基于纳米材料的磁技术在外科疾病诊疗中近期研究进展及应用前景加以介绍(图1).

1 医用磁性纳米材料的概述

磁性是材料的一个基本性质.纳米磁性材料因其丰富可调的磁学特性和良好的生物相容性,因而在科学和技术的许多重要领域,包括磁记录材料、磁流体、磁分离、磁催化、永磁材料、磁感应、磁共振成像、磁制冷、磁驱动等,特别是生物医学领域有着广阔的应用前景.按照目前临床上已采用的磁性纳米材料的种类,医用磁性纳米材料可分为硬磁材料和软磁材料两类.

在硬磁材料方面,第三代稀土钕铁硼材料因其优异的磁学性能,包括矫顽力高、磁能积高、剩磁强、稳定性好等,是迄今为止性价比最高的磁性材料^[18-20],在磁学届被誉为“永磁之王”.在外科应用方面,主要是将钕铁硼纳米或者微米磁粉采用烧结或者黏接的方法制作成各种形状,经表面涂层增加其耐腐蚀性能和生物相容性,再进行充磁制备永磁体.主要利用钕铁硼磁体间的吸引力、排斥力或者磁力制作成为外科用磁性医疗器械(包括磁性吻合器、扩张用器械、止血器械等)和磁疗产品(包括市面上各种疼痛缓解类磁疗床、磁疗颈椎牵引器、磁疗贴片等)^[21,22],主要用于疼痛相关的外科疾病的治疗、缓解以及功能恢复.在软磁材料方面,主要以氧化铁为主的金属氧化物以及其纳米复合物为主.该类材料主要通过化学合成的方法获得,包括共沉淀法、水热法和溶剂热法、热分解法、溶胶-凝胶法、超声化学反应、化学还原法、微乳反应法、化学沉积法等^[23,24].这些合成方法大多在有机溶剂中进行反应.受生物安全性的限制,目前临床上所

图1 (网络版彩色)纳米材料介导的磁技术的总体介绍

Figure 1 (Color online) The overall introduction of nanomaterials mediated magnetic technology

使用的磁性氧化铁纳米材料多采用化学共沉淀法在水相环境中合成.该类磁性纳米材料因其独特的超顺磁特性和优异的生物安全性,是目前少数获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准,可临床使用的无机功能纳米材料,在生物医学的研究和应用中发挥着至关重要的作用.目前,全世界有多家公司参与氧化铁纳米材料的研制与开发,有近10种处于不同临床阶段的产品,已有多项商品化产品上市.这些商品化的产品中,很大一部分都是用于外科肿瘤诊断的造影剂.例如, Feridex和 Resovist均用于外科肝部磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI),在外科术前肝癌的诊断过程中起到非常重要的作用; Engomagnetics公司开发的Mag-Trace™系统则已在欧洲用于乳腺外科肿瘤的前哨淋巴结清扫中,同时在外科前列腺癌的诊断中也有潜在的应用前景^[25].

此外,东南大学顾宁课题组^[26]研制了采用“一锅法”制备聚葡萄糖山梨醇羧甲醚包裹的氧化铁纳米颗粒的新策略,在保证反应产率的同时采用温和环保的反应环境.随后,该团队又与正大天晴药业公司合作开发出一种氧化铁纳米颗粒药物(商品名:瑞存),并通过了中国国家食品药品监督管理局开展临床试验研究的审批,成为目前国内唯一获准开展临床试验研究的无机纳米颗粒药物,是医药磁性纳米颗粒药物进入临床应用的标志性成果.目前该产品已经供给国内外上百个科研单位进行了使用,反馈效果良好,如表1所示.

同时,随着对磁性纳米材料用于临床的深入研究,材料的生物安全性评价显得越发重要.要进入和接触人体,安全性是首先要考虑的重要因素,任何磁性纳米材料或者技术真正应用于临床前都需通过严格的评判标准,必须符合国家关于临床药品或医疗器械的管理法规.临床医学对材料有以下基本的要求^[24,28,29]: (1) 材料本身要化学性质稳定,能够抗体液、血液及酶的作用等; (2) 材料本身要无毒性,不致癌,不致畸,不会

表 1 已获FDA批准的氧化铁类纳米材料^[27]Table 1 FDA-approved ferumoxytol^[27]

商品名称	生产公司	获批时间(年)	主要功能
GastroMark	Advanced Magnetics	1993	口服胃肠制剂
Feridex	Advanced Magnetics	1996	肝脏MRI造影剂
Resovist	Schering	2000	肝部MRI造影剂
Feraheme®	AMAG Pharmaceuticals	2009	慢性肾病成人患者的缺铁性贫血
Monofer®	Eddingpharm	2010	缺铁性贫血
NanoTherm	Magforce	2011	多形性胶质母细胞瘤、前列腺癌、胰腺癌
MagTraceTM	Engomagnetics	2018	乳腺癌淋巴活检
瑞存	正大天晴	2016	未查到

引起人体细胞的突发和组织细胞的反应; (3) 进入血液循环系统的材料要与人体组织相容性好, 不会引起中毒、溶血凝血反应、不会导致机体发热和过敏等; (4) 材料在使用过程中不能干扰临床其他设备或者治疗手段等的顺利进行^[30]. 因此, 以钆铁硼纳米磁粉为基础的硬磁材料和铁氧基为基础的软磁纳米材料, 由于其具有较好的化学稳定性、磁学性质以及生物相容性等优点, 在使用过程中得到了研究者越来越多的重视, 在外科诊疗领域展现出广阔的应用前景.

2 纳米材料介导的磁技术在外科疾病诊断上的研究进展

作为以手术为主要治疗手段的学科, 外科术前诊断和评估是保证手术效果不可缺少的步骤. 可以极大程度提高外科手术治疗的精准性、高效性、降低不良反应发生率. 同时, 精细的术前诊断可以使个性化医疗在临床上更加普及, 改善患者的生存质量, 减少患者术后并发症, 从而缩短整个治疗周期. 影像学评估在外科术前诊断中占据不可或缺的地位. 作为无创、非电离、无辐射评估的重要手段, 基于磁性纳米材料, 尤其是氧化铁纳米材料在外科各领域疾病, 特别是肿瘤、血管造影、出血、移植后恢复、早癌筛查等的诊断中发挥越来越重要的作用. 本文主要从其4种应用途径加以介绍, 分别为磁共振成像、磁粒子成像、前哨淋巴结活检术中定位的超顺磁示踪剂以及循环肿瘤细胞磁捕获用于肿瘤早期筛查.

2.1 磁共振成像

MRI是临床中一项非常有力的诊断技术, 特别是对于外科疾病中一些软组织病变的诊断^[31]. 早期MRI

主要以钆的螯合物作为造影剂, 经历了一段时间的临床应用, 人们发现人体某些区域正常组织或肿瘤组织的弛豫时间相互重叠, 使MRI诊断困难. 因此, 研究人员开始研究 MRI造影剂, 以提高MRI诊断的敏感性和特异性, 增强信号对比度和提高软组织图像的分辨率. 1996年, Advanced Magnetics公司的第一个用于肝部造影的静脉注射制剂Feridex获得美国FDA批准. 该造影剂以葡聚糖右旋糖酐包裹超顺磁氧化铁纳米晶体^[32,33]. 该材料是一种网状内皮系统特异性对比剂. 由于颗粒直径较大, 材料在血中停留时间较长, 且容易被肝脏中Kupffer细胞所吞噬, 使正常肝脏组织信号强度明显降低, 而大多数肝脏恶性肿瘤中由于缺乏或含有很少的Kupffer细胞, 其信号强度仍保持不变而呈高信号, 因此提高了病变组织与周围肝组织的对比度, 以增强成像对比度. 随后, 2000年, Schering公司用于肝部造影的Resovist在欧洲获得批准上市^[34,35], 极大地促进了肝内病灶的早期诊断、危险分层, 以及疾病进展的监测等. 但这些造影剂依然存在信噪比不够高的缺点, 很多微小肿瘤病灶不能有效地鉴别出来.

随着外科精准医疗的发展, 对疾病诊断提出更高的精准性要求, 探索新型的、具有更高信噪比、多功能化的MRI造影剂迫在眉睫. 传统超顺磁氧化铁纳米颗粒是磁共振T2造影剂, 在临床应用上存在易与低信号区产生混淆等缺陷, 导致临床诊断效果出现偏差. 近年来研究的热点主要集中在可实现T1造影特性的新型准顺磁亚纳米氧化铁材料上. 2011年, 韩国首尔国立大学Hyeon课题组^[36]采用油醇作为还原剂, 首次实现超小尺寸的氧化铁纳米颗粒(1.5~3.7 nm)的大规模合成, 并系统评估了超小氧化铁纳米颗粒在活体血管磁共振成像效果. 随后, 西北大学Fan课题组^[37]提出了一种普适

的动态同步热分解法,实现了小于4 nm的多种铁氧体纳米颗粒可控制备,并揭示了小尺寸铁氧体材料的准顺磁T1弛豫机制。除此以外,准顺磁超小氧化铁可以实现以往钆基造影剂不能实现的活体T1-T2对比增强动态可调的磁共振成像,显著增强了磁共振成像的灵敏度^[38]。该超小氧化铁材料目前已应用于大型动物模型如比格犬和灵长类动物猕猴的磁共振血管成像和脑缺血疾病影像诊断,显示了高的安全性和有效性。

纵观目前已上市的超顺磁氧化铁纳米颗粒,其形貌多为球形结构,而形貌和尺寸是影响磁性纳米材料磁学特性的重要因素。国内课题组对不同形貌的磁性氧化铁颗粒作为磁共振造影剂的可能性进行了探索。厦门大学高锦豪课题组^[39]通过在合成过程中添加不同剂量的氯离子调控氧化铁纳米颗粒的形貌,得到尺寸均一、形貌良好的内凹八角叉形状 Fe_3O_4 纳米颗粒。该材料呈现出5~6倍于普通球状颗粒的T2暗场磁共振造影效果。顾宁课题组^[40]在其合成的Mn-Zn铁氧体形貌从球形颗粒调控到多臂状团簇状结构的研究中也有类似发现。

但是,目前外科临床采用的氧化铁磁性纳米颗粒均为单一MRI造影剂^[41],已不能满足现在外科临床诊断的精准化需求。通过对氧化铁磁性纳米材料进行修饰和偶联,可以将荧光造影剂如吡啶菁绿、核素等整合到材料中,从而实现双模态甚至多模态造影,增强诊断的精准性。也有部分文献报道其作为MRI-PET双模态造影剂用于临床的探索^[42,43]。这将是未来磁性纳米颗粒在外科MRI造影方面应用的重要研究方向。

2.2 磁粒子成像

磁粒子成像(magnetic particle imaging, MPI)是一种以磁性氧化铁纳米材料作为示踪剂,利用其磁化特性的新型磁成像方法^[44]。具有可实时成像、三维成像、时间分辨率高、灵敏度高及无电离辐射等优点^[45,46]。目前,世界范围内只有小型动物MPI扫描仪上市,但采用这一新的成像方式,医学科研和外科临床工作者已经进行了一系列的临床前研究,显示该成像方式在外科疾病诊疗中具有广泛的应用前景。

MPI在外科血管成像上显示出明显优势。得益于MPI的高对比度和灵敏度,通过采用低剂量的超顺磁氧化铁纳米材料,Herz等人^[47]准确定量了不同狭窄程度的体外血管模型。Weizenecker研究组^[48]则利用铁羧葡胺作为示踪剂显示了搏动的小鼠心脏,这个三维的

MPI在体研究结果表明,MPI在临床应用上又进了一步,在心脏外科有非常广阔的应用前景,可用于先天性心脏病的诊断、心脏结构缺失的判断等。最近,有学者成功地经MPI引导对体外模型进行了实时仿真经皮腔内血管成形术^[49]。Khandhar等人^[50]采用聚乙二醇包覆的氧化铁纳米材料作为造影剂,该材料可在体内长时间循环,在几小时内成功反复进行了血管成像。这种血池示踪剂可以诊断血管闭塞、栓塞、狭窄、内出血和动脉瘤破裂出血等疾病,以及得到器官灌注信息和测量血流量等,同时也可用于外科血管瘤的诊断和血管结构剖析,为外科手术做好术前评估和判断。这些研究均表明MPI在外科血管成像和出血诊断上具有广阔的应用前景。

此外,MPI在干细胞追踪和外科肿瘤诊断中也有潜在应用。通过对磁性氧化铁纳米颗粒进行修饰,可显著延长其在活体内的血液循环半衰期,从而实现长时间的监测。Zheng等人^[51]用超顺磁氧化铁纳米材料标记人骨髓间充质干细胞,采用MPI对该细胞在小鼠体内的轨迹、生物分布及代谢清除进行了长期追踪。Wang等人^[52]首次运用MPI监测在小鼠肝和肾包膜下移植的胰岛,得到MPI的信号强度与移植的胰岛数量高度线性相关($r^2 = 0.988$)的结果。这些研究结果均表明,体内再生或组织修复中运用MPI追踪干细胞迁移和监测干细胞命运切实可行。通过示踪剂标记红细胞,MPI可以测量微血管化和血液供应,用于指导肿瘤分期和治疗评估。Du等人^[53]演示了利用磁性纳米颗粒实现MPI和MRI多模态成像,以及高效的可视化磁热疗。此外,如果全身注射靶向示踪剂特异性在肿瘤细胞中积聚,MPI则可实现肿瘤组织定量^[54],从而为外科切除提供精准的术前诊断信息。但是,目前MPI在临床上的应用还亟待科研工作者和临床医生的协作探索,一方面由于设备本身的造价昂贵,用于大动物和人体试验的设备仍旧处于研制阶段;另一方面造影剂的品质也亟待进一步优化和提高。此外,寻找最适宜MPI成像在外科应用的突破口也非常重要。

2.3 前哨淋巴结活检术中定位的超顺磁示踪剂

乳腺外科前哨淋巴结活检术是早期乳腺癌腋窝淋巴结处理的常规操作。使用核素和蓝染料示踪进行乳腺癌的前哨淋巴结活检术是目前国际及国内指南所联合推荐的手术方法,以期获得较高的成功率和较低的假阴性率。然而,传统的蓝染料及核素示踪剂均存在一

定缺陷, 新型荧光造影剂吡啶菁绿虽然价格便宜, 但穿透力有限并且靶向性较差。超声造影剂可实现动态地观察显影淋巴管和淋巴结, 但成功率和准确性相对较低。近年来, 国内外学者试图研发一款功能优化的新型示踪剂, 有助于前哨淋巴结活检术的推广。2015年, Pouw等人^[55]采用3种临床已批准的超顺磁氧化铁磁性纳米材料的造影剂Ferumoxytol, Sienna+[®]和Ferumoxide作为示踪剂, 在猪的模型上探索了其作为淋巴结活检示踪剂的可能性。具体做法是, 首先将示踪剂注射到间质组织, 示踪剂跟随淋巴液转移至最近的淋巴结, 随后用磁强探测仪探测不同部位磁力强度, 以确定该淋巴结是否需要清扫。结果发现粒径59 nm的Sienna+[®]具有最好的示踪效果。随后, 该课题组又在2016年开发出专门针对氧化铁磁性纳米材料、用于淋巴结清扫的手持式探针型磁强计^[56]。Engomagnetics公司产品淋巴结清扫示踪剂MagTrace[™]和磁强探测系统Sentimag[®]于2018年获得FDA批准^[57]。由于操作简单、无放射性、准确率高、生物相容性好, 同时还可进行MRI成像等优点, 该产品目前已在全球400多家医院的七万余名病人上进行使用, 取得了良好的示踪和预后效果。同时, 该系统在前列腺癌的诊断中也有少许临床案例。但受限于国内临床新医疗新技术审批流程, 该技术目前在国内暂时未开展。同时, 该技术在实施过程中也存在不足之处, 如在术区检测时需要采用塑料牵开器代替金属器械, 皮肤色素沉着时间较长等缺点。但是, 超顺磁

氧化铁纳米磁性材料作为前哨淋巴结示踪剂, 操作方便, 可避免医源性核素造成的污染问题, 有较好的靶向性及可视性, 有望代替核素示踪剂, 具有良好的应用前景。

2.4 循环肿瘤细胞磁捕获用于肿瘤早期筛查

循环肿瘤细胞是一种从肿瘤组织脱落进入外周血形成循环的癌细胞, 其作为肿瘤标志物, 具有完整的细胞形态和分子信息, 并且具有出现阶段早、特异性高等特点。但是其在外周血中含量极其稀少、捕获难度极高, 迫切需要新的方法来提高捕获循环肿瘤细胞的能力。2015年, Kim研究团队^[58]利用M13噬菌体构建了一种功能化的磁性粒子(图2), 这种磁性粒子即使在全血中癌细胞数量较少(25个细胞)时, 也能获得较高癌细胞捕获效率(>90%)和纯度(>45%)。与传统的表面结构相比, 这种结构能大大增强癌细胞的结合活性。此外, 所捕获的癌细胞的存活率维持在84%以上。

Vermesh等人^[59]报道了一种柔性的电磁线。电磁线穿过血管, 吸引特殊的磁性纳米颗粒, 这些纳米颗粒可以附着在肿瘤细胞上, 如果体内某个部位有肿瘤, 这些肿瘤细胞可能会在血液中漫游, 从而可以把肿瘤细胞从自由流动的血液中吸引出来。在猪的模型试验中, 相比于现有基于血液的癌症检测方法, 磁线提取的癌细胞多10~80倍。与市售的基于磁线的检测方法相比, 该线又能捕获500~5000个甚至更多的肿瘤细胞。因此, 磁

图2 (网络版彩色)Kim研究团队构建的磁性纳米粒子用于肿瘤细胞的早期筛查。(a) 磁性纳米粒子的结构示意图。(b) 纳米颗粒结构的磁性粒子捕获循环肿瘤细胞的模型。(c) 使用常规磁性粒子捕获循环肿瘤细胞的模型。(d) 采用纳米颗粒结构的磁性粒子和常规粒子在 4.0×10^6 HL-60细胞中捕获250个SK-Br3细胞的效率和纯度

Figure 2 (Color online) Magnetic nanoparticles synthesized by Kim group for the early detection of tumor cells. (a) Schematics of the nanotentacle-structured magnetic particles. (b) Proposed model for capturing CTCs using nanotentacle-structured magnetic particles. (c) Capture of CTCs using conventional magnetic particles directly. (d) Capture efficiency and purity for 250 SK-Br3 cells in 4.0×10^6 HL-60 cells

线对于相对较少以及难捕获的肿瘤细胞可能是一种更有效的癌症早期检测手段。这两项技术目前已进入临床实验阶段,并取得了很好的检测准确度。这将对癌症的早期筛查具有极大的帮助。同时,通过对磁性粒子的适当修饰,该技术将在血液透析、肾透析等领域有潜在的应用前景。

3 纳米材料介导的磁技术在外科疾病治疗上的研究进展

纳米材料介导的磁技术用于外科疾病治疗方面的应用主要从磁疗技术、磁感应热疗、冷冻器官回温、磁操控微纳机器人几方面加以介绍。

3.1 磁疗技术

在磁疗领域,主要是利用磁性纳米材料本身或者制作的永磁体的吸引力、排斥力、磁力、磁场等制作磁性医疗器械(包括磁性吻合器、扩张用器械、止血器械等)和磁疗产品(包括市面上各种疼痛缓解类磁疗床、磁疗颈椎牵引器、磁疗贴片等)等,主要用于外科吻合手术、外科胆道、消化道等管腔结构狭窄的扩张手术和重建手术、外科止血以及疼痛相关的外科疾病的治疗、缓解以及功能障碍恢复等。在口腔外科,20世纪70年代后期,磁力被引入正畸学领域,利用磁体间同极相斥、异极相吸的原理,将磁体制成托槽,利用磁力再辅以传统正畸力达到快速矫正牙齿畸形的目的。在消化外科,Torax Medical公司用于治疗胃食管反流疾病的Linx Reflux Management System和治疗大便失禁的Fenix Continence Restoration System已被美国FDA正

式批准,并可以在美国 and 欧洲很多国家开展手术^[60-63]。在骨科等领域,日本PIP株式会社、浙江和也科技有限公司、上海曼吉磁生物有限公司等医疗市场上常见的磁疗产品主要是利用钕铁硼磁体可以产生一种模拟人体磁场特点的生物磁场,通过磁体排布产生相应磁场以促进骨关节组织新陈代谢。常用来治疗脱发、失眠、神经衰弱、颈椎病、肩周炎、腰肌劳损以及腰椎间盘突出等骨关节慢性疾病,也获得相应的医疗产品注册证。在血液外科,来自血液医疗器械公司的George博士开发出一套利用磁铁的磁力将血液中的病原体、病毒、细菌以及任何可以特异性结合的东西清除掉的系统,并将其命名为Medisieve^[64](图3(a))。利用该系统,向血液中注入特异性结合目标物的磁性纳米颗粒,在血液多次循环过程中,系统中配置的磁铁就会把目标物清除,从而得到干净的血液。该系统预估2020年进入临床人体试验阶段。此系统的成功研制也为外科某些疾病的治疗,特别是器官灌注等方面提供了新的思路。近期,麻省理工的Yonatan研究组^[65]开发了一项利用磁性纳米材料的磁流体快速止血的技术(图3(b))。利用在伤口附近放置磁铁的磁力将磁流体吸附至伤口的指定区域,同时在此区域凝固以减少甚至停止血液流动。该快速止血措施可以暂时性稳定患者,减少出血量,直到他们被送达医院。此项技术在外科消化道出血以及创伤后快速止血的治疗上均有很大的应用前景。此外,西安交通大学第一附属医院吕毅团队^[16]开创性地将钕铁硼纳米磁粉用于3D打印制作外科吻合器械磁性吻合环,在外科胆肠吻合、肠肠吻合、胃肠吻合、胰肠吻合以及消化道疏通和重建等方面有潜在的应用前景,

图3 (网络版彩色)Medisieve系统^[54](a)和磁流体快速止血(b)^[55]工作原理

Figure 3 (Color online) Operating principle of Medisieve system^[54] (a) and synthesis of rapid hemostasis of magnetic fluid (b)^[55]

目前该器械已在大动物实验中取得良好的实验效果。

3.2 磁感应热疗

磁感应热疗的基本原理是利用磁性纳米材料在外加高频交变磁场作用下感应发热,使得作用区域升温而达到热治疗效果。其临床上主要用在肿瘤治疗,利用磁性纳米介质使肿瘤组织温度升高。由于肿瘤细胞,对热的耐受性较正常组织细胞差,当温度在42℃以上并持续一定的时间后,可诱导肿瘤细胞凋亡。例如:Mag-Force公司研制出一整套用于磁热疗的系统,包括NanoTherms(材料)、NanoPlans(软件)和NanoActivator(磁场发生器)三部分^[66,67]。NanoTherms是包裹一层氨基硅烷的~15 nm的氧化铁磁性纳米颗粒,通过瘤内注射至病人体内之后,该材料可在瘤内停留至少六周时间,并可多次进行热疗。目前该系统已在脑胶质瘤、前列腺癌、食管肿瘤等领域加以应用。

众所周知,癌症术后的复发和转移是导致治疗失败的主要原因。磁性纳米材料可以作为药物的载体,在术后原位植入化疗药物缓释材料,可显著降低复发的

风险。针对该问题,西北大学Fan课题组^[68]开发了一种磁性水凝胶微球,微球主要由磁性海藻酸盐/壳聚糖组成。其中,装载化疗药物阿霉素(DOX)和超顺磁氧化铁纳米颗粒(SPIO),从而实现了化疗-热疗联合治疗。荷瘤小鼠研究结果表明,该磁性水凝胶可实现磁热疗与化疗的协同增效,是治疗局部复发和转移的有效替代方法之一。此外,传统超顺磁氧化铁材料磁热效率低,为满足热化疗联合应用,通常加入高剂量磁性纳米材料,但这严重影响水凝胶自身的流变性能,从而阻碍治疗效果。因此,他们进一步采用具有高磁热转化效率的涡旋磁氧化铁纳米(FVIO)材料^[69]。通过嫁接法,FVIO被掺入基于壳聚糖的自适应水凝胶中,系统优化了水凝胶的流变和高温特性(图4)。因为FVIO可以在极低的浓度(0.6 mg/mL)实现与高浓度SPIO(10 mg/mL)同样的产热效果,此磁性水凝胶同时具有高效热转换效率和优异的流变性。其独特的pH响应性可使化疗药物定向释放,进一步提高治疗效果。这种具有自适应功能的独特磁性水凝胶制剂在预防各种癌症复发方面显示出强大的潜力。尽管磁感应热疗传统上多应用于肿瘤治疗,随

图4 (网络版彩色)Fan课题组磁性水凝胶的合成及应用。(a) 基于涡旋磁氧化铁的磁性水凝胶制备过程。(b) 磁性水凝胶的可注射、可自愈以及自保形特性。(c) 手术切除肿瘤的过程及磁性水凝胶注入缝合过程。(d) 分别用阿霉素负载的水凝胶、纳米环磁性水凝胶和阿霉素负载纳米环磁性水凝胶的处理21 d前后的荷瘤小鼠照片

Figure 4 (Color online) The synthesis and application of magnetic hydrogel of Fan group. (a) The synthesis process of magnetic hydrogel based on ferromagnetic vortex-domain iron oxide (FVIOs). (b) The injectable, self-healing, and self-conformal behaviors of the FVIOs-magnetic hydrogel (F-MH). (c) Process of surgical removal of tumor, surgical cavity that remains after the tumor removal, injection of hydrogel, and suture. (d) Photographs of tumor-bearing mice before and after 21 d of treatment with the control, DOX-hydrogel, F-MH, and DOX-F-MH, respectively.

着研究进展,它在其他外科领域也有巨大的应用潜力。如最新的研究表明:磁感应热还具有杀菌效果和抑炎效果^[70~72],根据不同细菌的耐受性的差别,可以控制磁性纳米材料升温至所需温度范围,进而选择性地杀灭某些细菌;同时也可利用其作为药物载体的特性,将抗菌药物负载至材料表面,起到双重杀菌的效果。因此,纳米氧化铁作为置留医疗器械的表面涂层有望实现远程、非接触式磁热抗菌功能。

3.3 冷冻器官回温

外科器官移植的一个最大限制就是器官从供体取出移植到受体身上,其间所引起的缺血性组织损伤和器官在经低温保存后功能恢复过程中造成的不可逆损害。一直以来,器官低温冷冻技术的发展为组织和器官修复提供可能。但是,低温贮藏对移植器官的最大耐受保存时间是有限的,心脏和肺可低温保存4 h;肝脏、肠和胰腺的移植时间为8~12 h;肾脏移植为36 h^[73]。一旦超过上述时限,移植后器官就很难恢复功能。因此,冷冻器官的回温技术一直是临床研究的热点问题。目前器官冷冻之后的回温环节仍然面临着两项关键的技术障碍:器官各部位回温不均匀和冷冻保存过程中产生的细小冰晶在回温过程中膨胀伤害细胞和器官。2017年,美国明尼苏达大学Bischof团队^[74]为器官冷冻复苏提供了一个新思路。该团队利用磁性纳米材料会在电磁场中释放热量这一原理,将二氧化硅包裹的氧化铁纳米材料注入到小块的组织中,随后将组织暴露于交变磁场中,纳米材料产生的热量以传统回温技术10~100倍的速度实现多达50 mL冷冻身体组织和液体的快速均匀回温,规避了传统回温过程中对器官的伤害。但是受到磁场大小、组织尺寸以及磁性纳米材料在组织中如何均匀分布等技术的限制,该技术目前仍处于实验室阶段。

3.4 磁操控微纳机器人

可操控的智能微纳机器人用于医疗是一个长期的科学梦想。相对于电场驱动,磁驱动是一种非接触式的操控。与光驱动相比,磁驱动不受组织穿透深度影响^[75]。此外,磁场具有较高的安全性。因此,磁操控的微纳机器人成为当前智能医疗领域的一个研究热点。近期,Liao等人^[76]研制了一款可降解诊疗机器人,机器人主体由无毒、可降解、可吸收的生物相容性材料制备,腔体可用于装载药物、影像剂等,控制单元由磁性纳

米材料制备而成。可根据外加磁场的变化产生形变、位置变化和振动,到达指定区域,进而挤压腔体,释放装载内容物。该系统利用外界磁场驱动,可精准靶向。在临床疾病的诊断、外科敷料、纳米手术机器人等领域有广阔的应用前景。德国马克斯普朗克智能系统研究所Sitti研究团队^[77]开发了一种磁控软体机器人。其主体由有机硅构成,外壳由具有磁性的钕铁硼微粒组成,其平均直径为5 μm 。机器人先被设定成单波长谐波剖面,从而可以随时间变化的磁场控制改变自身的形态,而且能根据地形的不同产生不同的运动模式。例如:游泳、攀爬、滚动、行走和越过障碍物等。这类软体磁控机器人不仅可以在超声成像引导下在肌肉组织区域滚动(图5(a)),还可以捕获物体,把它移动到指定的位置(图5(c))并释放出去(图5(d))。香港中文大学Zhang研究团队^[78]报道了一种可生物降解的纳米机器人。该机器人内部由生物可降解的螺旋藻制成,在其表面修饰上铁磁纳米涂层。通过磁场精确控制机器人在生物体内的运动以及微调机器人的降解速度。此外,简单的振荡磁场也可将超顺磁纳米颗粒重新配置成带状集群,通过调整外磁场参数,颗粒集群可以执行具有极高纵横比的可逆伸长,以及分裂和合并。该胶体微群在磁场导航下,可通过受限的通道网络向多个目标移动,具有较高的访问速率和较高的集群模式稳定性。这些研究表明通过巧妙设计微纳磁体,可以实现兼具优异操控性能和生物相容性的纳米机器人。磁驱动的微纳机器人可以在更小的尺度实现现有手术机器人无法完成的精准治疗,未来有望在外科领域带来颠覆性的突破。

4 总结与展望

纳米材料介导的磁技术在外科疾病诊疗中的应用是一个涉及材料学、化学、生命科学以及医学等多学科交叉互动的研究领域。这使得目前纳米材料介导的磁技术在外科疾病诊疗的应用中兼具机遇与挑战。一方面,纳米材料介导的磁技术在外科疾病的诊疗应用方面充满了机遇。我们可以利用磁性纳米材料的超顺磁性,可开发新型的多模态造影剂,甚至兼具诊断和治疗一体化的功能磁性纳米制剂,促进外科精准化诊断和治疗。利用磁性纳米材料的磁性、可形变、可操作塑形等特征,不仅可以开发新型外科微小手术机器人,促进外科的微创化发展,同时也可实现病灶的精准定位和治疗。利用对磁性纳米材料的磁场作用的研究,可开发出同时兼具磁疗和药物治疗多功能的磁性纳米药

图 5 (网络版彩色)医疗应用. (a) 软机器人利用运动模式组合在合成胃幻影上的导航. (b) 超声引导的运动: 机器人(用虚线标出在离体组织的隐蔽区域内滚动). (c) 机器人接近货物(尼龙, $1\text{ mm} \times 0.8\text{ mm} \times 1.5\text{ mm}$)通过在平坦的刚性表面上行走, 卷曲成C形来拾取货物, 通过滚动并保持其运输方式将货物运走. (d) 动态和选择性的货物释放. 薄棉纸($0.5\text{ mm} \times 0.5\text{ mm} \times 0.1\text{ mm}$, 作为模型药物的容器)通过一个额外的附件被绑定到机器人上.

Figure 5 (Color online) Clinical applications. (a) The soft robot navigating across a synthetic stomach phantom using a combination of locomotion modes. (b) Ultrasound-guided locomotion: The robot (marked out by dotted lines) rolls within the concealed areas of an *ex vivo* chicken tissue, as visualized by ultrasound imaging. (c) The robot approaches a cargo item (nylon, $1\text{ mm} \times 0.8\text{ mm} \times 1.5\text{ mm}$) by walking on a flat rigid surface, picks up the cargo by curling into the C-shape, transports away the cargo by rolling and maintaining its C-shape configuration, and releases the cargo by uncurling at a new position. (d) Dynamic and selective cargo release. A paper tissue ($0.5\text{ mm} \times 0.5\text{ mm} \times 0.1\text{ mm}$, used as model drug container) is bound to the robot by an extra appendage

物和纳米器件. 采用磁性纳米材料作为载体, 利用其磁性和可控药物释放的特性, 可开发具备精准、定点、定量药物释放的纳米药物等. 这些磁技术的广泛开发和应用都将推进现代外科精准性、微创化和多功能化等的长足进步和发展. 但与此同时, 纳米材料介导的磁技术在外科疾病的诊疗应用方面面临巨大挑战. 在这其中, 新型磁性纳米材料的研制是一个至关重要的步骤, 并非所有基于磁性纳米材料的磁技术都可用于外科临床. 外科学的不断发展以及精准医疗等各种理念的提出不断对磁性纳米材料提出新的个性化性能要求, 使得材料科学家要不断探索具有更好磁学性能和可加工性能的新型磁性纳米材料; 同时, 新的磁性纳米材料还需满足临床各项生物效应和安全性评价的要求, 以及通过国家各项法律政策的相关规定. 这将是一个困难重重又漫长的过程.

本文从医用磁性纳米材料的概述, 磁共振成像、

磁粒子成像、前哨淋巴结活检术中定位的超顺磁示踪剂、循环肿瘤细胞磁捕获用于肿瘤早期筛查等疾病诊断领域, 磁疗技术、磁感应热疗、冷冻器官回温、磁操控微纳机器人等疾病治疗领域对纳米材料介导的磁技术在外科的应用进展加以论述, 旨在阐明现阶段磁性纳米材料在外科应用中已有的进展及存在的各项问题等. 敦促我们要以临床为导向, 从临床实际问题出发, 有目标的设计和改进行材料, 同时保证应用中的安全性和有效性. 随着纳米技术及生物医学的不断发展, 越来越多纳米材料介导的磁技术的创新性成果将不断涌现, 外科将为这些创新性的成果提供越来越多的应用机会. 但显而易见, 目前的应用是远远不够的. 近年来, 医学和工科交叉融合不断发展, 越来越多的工科专家与医学临床相结合, 这在一定程度上也将促进工科新技术在外科领域的不断推进. 可以预见, 纳米材料介导的磁技术在外科疾病诊疗领域必将有广阔的应用前景.

参考文献

- 1 Tang Z Y, Yu Y Q, Zhou X D, et al. Progress and prospects in hepatocellular carcinoma surgery. *Ann Chir*, 1998, 52: 558–563
- 2 Wu Z Z, Wu Z H. *Surgery*. 7th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2012
- 3 Li J, Lü Y, Qu B, et al. Application of a new type of sutureless magnetic biliary-enteric anastomosis stent for one-stage reconstruction of the biliary-enteric continuity after acute bile duct injury: An experimental study. *J Surg Res*, 2008, 148: 136–142

- 4 Pelaz B, Alexiou C, Alvarez-Puebla R A, et al. Diverse applications of nanomedicine. *ACS Nano*, 2017, 11: 2313–2381
- 5 Hu Y, Hu H, Yan J, et al. Multifunctional porous iron oxide nanoagents for MRI and photothermal/chemo synergistic therapy. *Bioconj Chem*, 2018, 29: 1283–1290
- 6 Motskin M, Wright D M, Muller K, et al. Hydroxyapatite nano and microparticles: Correlation of particle properties with cytotoxicity and biostability. *Biomaterials*, 2009, 30: 3307–3317
- 7 Mann R J, Blount A L, Neaman K C, et al. Mimix hydroxyapatite cement use in the reconstruction of the craniofacial skeleton. *J Craniof Surg*, 2011, 22: 2144–2147
- 8 Tian X, Sun L, Yang S, et al. Osteogenic potential of the human bone morphogenetic protein 2 gene activated nanobone putty. *Chin Med J*, 2008, 121: 745–751
- 9 Shao C, Jin B, Mu Z, et al. Repair of tooth enamel by a biomimetic mineralization frontier ensuring epitaxial growth. *Sci Adv*, 2019, 5: eaaw9569
- 10 Xu H H K, Moreau J L, Sun L, et al. Strength and fluoride release characteristics of a calcium fluoride based dental nanocomposite. *Biomaterials*, 2008, 29: 4261–4267
- 11 Zhang L, Weir M D, Chow L C, et al. Novel rechargeable calcium phosphate dental nanocomposite. *Dental Mater*, 2016, 32: 285–293
- 12 Omokanwaye T, Wilson Jr O C, Gugssa A, et al. Biomineralization of nanoscale single crystal hydroxyapatite. *Mater Sci Eng-C*, 2015, 56: 84–87
- 13 Kim Y S, Smoak M M, Melchiorri A J, et al. An overview of the tissue engineering market in the United States from 2011 to 2018. *Tissue Eng Part A*, 2019, 25: 1–8
- 14 Zhang Y, Shareena Dasari T P, Deng H, et al. Antimicrobial activity of gold nanoparticles and ionic gold. *J Environ Sci Health Part C*, 2015, 33: 286–327
- 15 Seth D, Choudhury S R, Pradhan S, et al. Nature-inspired novel drug design paradigm using nanosilver: Efficacy on multi-drug-resistant clinical isolates of tuberculosis. *Curr Microbiol*, 2011, 62: 715–726
- 16 Hao R, Xing R, Xu Z, et al. Synthesis, functionalization, and biomedical applications of multifunctional magnetic nanoparticles. *Adv Mater*, 2010, 22: 2729–2742
- 17 Gao Y, Lim J, Teoh S H, et al. Emerging translational research on magnetic nanoparticles for regenerative medicine. *Chem Soc Rev*, 2015, 44: 6306–6329
- 18 Hopp M, Rogaschewski S, Groth T. Testing the cytotoxicity of metal alloys used as magnetic prosthetic devices. *J Mater Sci-Mater Med*, 2003, 14: 335–345
- 19 Wooten G D, Stahura D W. Application of neodymium-iron-boron (Nd-Fe-B) magnets. *J Mater Eng*, 1990, 12: 203–209
- 20 Haik Y, Chatterjee J, Jen Chen C. Synthesis and stabilization of Fe-Nd-B nanoparticles for biomedical applications. *J Nanopart Res*, 2005, 7: 675–679
- 21 Cao X M, Hou Z M. Expectation in the application of the NdFeB magnets in orthodontics (in Chinese). *Chin J Dent Mater Devices*, 2008, 17: 78–80 [曹晓明, 侯志明. 钕铁硼永磁体磁在正畸领域应用展望. 口腔材料器械杂志, 2008, 17: 78–80]
- 22 Xie Z T, Li J H, Qian J M, et al. Preparation and cytotoxicity of SiO₂/Nd-Fe-B core-shelled nanoparticles applied to surgical anastomosis (in Chinese). *J Clin Rehabil Tissue Eng Res*, 2010, 14: 7829–7834 [谢占涛, 李建辉, 钱军民, 等. 外科吻合用壳核结构磁性纳米钕铁硼的制备及其细胞毒性. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14: 7829–7834]
- 23 Ali A, Zafar H, Zia M, et al. Synthesis, characterization, applications, and challenges of iron oxide nanoparticles. *Nanotechnol Sci Appl*, 2016, 9: 49–67
- 24 Ling D, Lee N, Hyeon T. Chemical synthesis and assembly of uniformly sized iron oxide nanoparticles for medical applications. *Acc Chem Res*, 2015, 48: 1276–1285
- 25 Winter A, Chavan A, Wawroschek F. Magnetic resonance imaging of sentinel lymph nodes using intraprostatic injection of superparamagnetic iron oxide nanoparticles in prostate cancer patients: First-in-human results. *Eur Urol*, 2018, 73: 813–814
- 26 Chen B, Li Y, Zhang X, et al. An efficient synthesis of ferumoxytol induced by alternating-current magnetic field. *Mater Lett*, 2016, 170: 93–96
- 27 Bobo D, Robinson K J, Islam J, et al. Nanoparticle-based medicines: A review of FDA-approved materials and clinical trials to date. *Pharm Res*, 2016, 33: 2373–2387
- 28 Reddy L H, Arias J L, Nicolas J, et al. Magnetic nanoparticles: Design and characterization, toxicity and biocompatibility, pharmaceutical and biomedical applications. *Chem Rev*, 2012, 112: 5818–5878
- 29 Ling D S. Surface ligands in synthesis, modification and assembly of nanoparticles for biomedical applications. *Nanomed-Nanotechnol*, 2016, 12: 461
- 30 Venditto V J, Szoka Jr F C. Cancer nanomedicines: So many papers and so few drugs! *Adv Drug Deliver Rev*, 2013, 65: 80–88
- 31 Chung H J, Lee H, Bae K H, et al. Facile synthetic route for surface-functionalized magnetic nanoparticles: Cell labeling and magnetic resonance imaging studies. *ACS Nano*, 2011, 5: 4329–4336
- 32 Schwartz L H, Seltzer S E, Tempany C M C, et al. Superparamagnetic iron oxide hepatic MR imaging: Efficacy and safety using conventional and

- fast spin-echo pulse sequences. *J Magn Reson Imag*, 1995, 5: 566–570
- 33 Wei Y S, Zhao M Z, Yang F, et al. Iron overload by superparamagnetic iron oxide nanoparticles is a high risk factor in cirrhosis by a systems toxicology assessment. *Sci Rep*, 2016, 6: 29110
 - 34 Stiskal M, Demsar F, Mühler A, et al. Contrast-enhanced MR imaging of two superparamagnetic RES-contrast agents: Functional assessment of experimental radiation-induced liver injury. *J Magn Reson Imag*, 1999, 10: 52–56
 - 35 Chen F, Ward J, Robinson P J. MR imaging of the liver and spleen: A comparison of the effects on signal intensity of two superparamagnetic iron oxide agents. *Magn Reson Imag*, 1999, 17: 549–556
 - 36 Kim B H, Lee N, Kim H, et al. Large-scale synthesis of uniform and extremely small-sized iron oxide nanoparticles for high-resolution T_1 magnetic resonance imaging contrast agents. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 12624–12631
 - 37 Kim D, Kwon H J, Shin K, et al. Multiplexible wash-free immunoassay using colloidal assemblies of magnetic and photoluminescent nanoparticles. *ACS Nano*, 2017, 11: 8448–8455
 - 38 Lu J, Sun J, Li F, et al. Highly sensitive diagnosis of small hepatocellular carcinoma using pH-responsive iron oxide nanocluster assemblies. *J Am Chem Soc*, 2018, 140: 10071–10074
 - 39 Zhao Z, Zhou Z, Bao J, et al. Octapod iron oxide nanoparticles as high-performance T2 contrast agents for magnetic resonance imaging. *Nat Commun*, 2013, 4: 2266
 - 40 Xie J, Yan C, Zhang Y, et al. Shape evolution of “multibranching” Mn-Zn ferrite nanostructures with high performance: A transformation of nanocrystals into nanoclusters. *Chem Mater*, 2013, 25: 3702–3709
 - 41 Wáng Y X J, Idée J M. A comprehensive literatures update of clinical researches of superparamagnetic resonance iron oxide nanoparticles for magnetic resonance imaging. *Quant Imag Med Surg*, 2017, 7: 88–122
 - 42 Madru R, Tran T A, Axelsson J, et al. Ga-68-labeled superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs) for multi-modality PET/MR/Cherenkov luminescence imaging of sentinel lymph nodes. *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 4: 60–69
 - 43 Karakatsanis A, Christiansen P M, Fischer L, et al. The Nordic SentiMag trial: A comparison of super paramagnetic iron oxide (SPIO) nanoparticles versus Tc99 and patent blue in the detection of sentinel node (SN) in patients with breast cancer and a meta-analysis of earlier studies. *Breast Cancer Res Treat*, 2016, 157: 281–294
 - 44 Peng P, Long L L, Smith B. Magnetic particle imaging: Current developments and future clinical (in Chinese). *Chin J Radiol*, 2019, 53: 426–430 [彭鹏, 龙莉玲, Smith B. 磁粒子成像的发展与临床应用前景. *中华放射学杂志*, 2019, 53: 426–430]
 - 45 Gleich B, Weizenecker J. Tomographic imaging using the nonlinear response of magnetic particles. *Nature*, 2005, 435: 1214–1217
 - 46 Knopp T, Gdaniec N, Möddel M. Magnetic particle imaging: From proof of principle to preclinical applications. *Phys Med Biol*, 2017, 62: R124–R178
 - 47 Herz S, Vogel P, Kampf T, et al. Magnetic particle imaging for quantification of vascular stenoses: A phantom study. *IEEE Trans Med Imag*, 2018, 37: 61–67
 - 48 Weizenecker J, Gleich B, Rahmer J, et al. Three-dimensional real-time *in vivo* magnetic particle imaging. *Phys Med Biol*, 2009, 54: L1–L10
 - 49 Herz S, Vogel P, Dietrich P, et al. Magnetic particle imaging guided real-time percutaneous transluminal angioplasty in a phantom model. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2018, 41: 1100–1105
 - 50 Khandhar A P, Keselman P, Kemp S J, et al. Evaluation of PEG-coated iron oxide nanoparticles as blood pool tracers for preclinical magnetic particle imaging. *Nanoscale*, 2017, 9: 1299–1306
 - 51 Zheng B, von See M P, Yu E, et al. Quantitative magnetic particle imaging monitors the transplantation, biodistribution, and clearance of stem cells *in vivo*. *Theranostics*, 2016, 6: 291–301
 - 52 Wang P, Goodwill P W, Pandit P, et al. Magnetic particle imaging of islet transplantation in the liver and under the kidney capsule in mouse models. *Quant Imag Med Surg*, 2018, 8: 114–122
 - 53 Du Y, Liu X, Liang Q, et al. Optimization and design of magnetic ferrite nanoparticles with uniform tumor distribution for highly sensitive MRI/MPI performance and improved magnetic hyperthermia therapy. *Nano Lett*, 2019, 19: 3618–3626
 - 54 Arami H, Teeman E, Troksa A, et al. Tomographic magnetic particle imaging of cancer targeted nanoparticles. *Nanoscale*, 2017, 9: 18723–18730
 - 55 Pouw J J, Ahmed M, Anninga B, et al. Comparison of three magnetic nanoparticle tracers for sentinel lymph node biopsy in an *in vivo* porcine model. *Int J Nanomed*, 2015, 10: S76962
 - 56 Waanders S, Visscher M, Wildeboer R R, et al. A handheld SPIO-based sentinel lymph node mapping device using differential magnetometry. *Phys Med Biol*, 2016, 61: 8120–8134
 - 57 Alvarado M D, Mittendorf E A, Teshome M, et al. SentiMagIC: A non-inferiority trial comparing superparamagnetic iron oxide versus technetium-99 m and blue dye in the detection of axillary sentinel nodes in patients with early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26: 3510–3516
 - 58 Jo S M, Lee J, Heu W, et al. Nanotentacle-structured magnetic particles for efficient capture of circulating tumor cells. *Small*, 2015, 11: 1975–1982
 - 59 Vermesh O, Aalipour A, Ge T J, et al. An intravascular magnetic wire for the high-throughput retrieval of circulating tumour cells *in vivo*. *Nat*

- Biomed Eng, 2018, 2: 696–705
- 60 Kirkham E N, Main B G, Jones K J B, et al. Systematic review of the introduction and evaluation of magnetic augmentation of the lower oesophageal sphincter for gastro-oesophageal reflux disease. *Br J Surg*, 2019, 107: 44–55
- 61 Badillo R, Francis D L, DeVault K R, et al. Linx reflux management system: An early single center experience. *Gastroenterology*, 2013, 144: S854
- 62 Espinal M, DeStephano C C, Guha P, et al. Robotic placement of the FENIX continence restoration system in a patient with previous radiation to the pelvis: A case report. *J Minim Invas Gynecol*, 2018, 25: 528–532
- 63 Mohr S, Siegenthaler F, Imboden S, et al. Transvaginal excision of an eroded sacrocolpopexy mesh by using single-incision laparoscopic surgery equipment. *J Minim Invas Gynecol*, 2017, 24: 1079–1080
- 64 Yadeta D, Hailu A, Haileamlak A, et al. Prevalence of rheumatic heart disease among school children in Ethiopia: A multisite echocardiography-based screening. *Int J Cardiol*, 2016, 221: 260–263
- 65 Connor Y, Tekleab Y, Tekleab S, et al. A mathematical model of tumor-endothelial interactions in a 3D co-culture. *Sci Rep*, 2019, 9: 8429
- 66 Thiesen B, Jordan A. Clinical applications of magnetic nanoparticles for hyperthermia. *Int J Hyperther*, 2008, 24: 467–474
- 67 Jordan A, Maier-Hauff K. Magnetic nanoparticles for intracranial thermotherapy. *J Nanosci Nanotechnol*, 2007, 7: 4604–4606
- 68 Xue W, Liu X L, Ma H, et al. AMF responsive DOX-loaded magnetic microspheres: Transmembrane drug release mechanism and multimodality postsurgical treatment of breast cancer. *J Mater Chem B*, 2018, 6: 2289–2303
- 69 Gao F, Xie W, Miao Y, et al. Magnetic hydrogel with optimally adaptive functions for breast cancer recurrence prevention. *Adv Healthcare Mater*, 2019, 8: 1900203
- 70 Alumutairi L, Yu B, Filka M, et al. Mild magnetic nanoparticle hyperthermia enhances the susceptibility of *Staphylococcus aureus* biofilm to antibiotics. *Int J Hypertherm*, 2020, 37: 66–75
- 71 Guo Y P, Long T, Tang S, et al. Hydrothermal fabrication of magnetic mesoporous carbonated hydroxyapatite microspheres: Biocompatibility, osteoinductivity, drug delivery property and bactericidal property. *J Mater Chem B*, 2014, 2: 2899–2909
- 72 Thomas L A, Dekker L, Kallumadil M, et al. Carboxylic acid-stabilised iron oxide nanoparticles for use in magnetic hyperthermia. *J Mater Chem*, 2009, 19: 6529–6535
- 73 Lewis J K, Bischof J C, Braslavsky I, et al. The grand challenges of organ banking: Proceedings from the first global summit on complex tissue cryopreservation. *Cryobiology*, 2016, 72: 169–182
- 74 Manuchehrabadi N, Gao Z, Zhang J, et al. Improved tissue cryopreservation using inductive heating of magnetic nanoparticles. *Sci Transl Med*, 2017, 9: eaah4586
- 75 Li J, Esteban-Fernández de Ávila B, Gao W, et al. Micro/nanorobots for biomedicine: Delivery, surgery, sensing, and detoxification. *Sci Robot*, 2017, 2: eaam6431
- 76 Liao H N, Zhang B Y, Zhang J R. Degradable diagnostic robot. PRC Patent, CN108837286A, 2018-11-20
- 77 Hu W, Lum G Z, Mastrangeli M, et al. Small-scale soft-bodied robot with multimodal locomotion. *Nature*, 2018, 554: 81–85
- 78 Yan X H, Zhou Q, Vincent M, et al. Multifunctional biohybrid magnetite microrobots for imaging-guided therapy. *Sci Robot*, 2017, 2: eaaq1155

Summary for “纳米材料介导的磁技术在外科疾病诊疗中的应用前景”

Application prospect of nanomaterials mediated magnetic technology in the diagnosis and treatment of surgical diseases

Chenghua Song^{1,2*}, Yanyun Wang³, Yi Lü^{1,2} & Rongqian Wu^{1,2}

¹ National Local Joint Engineering Research Center for Precision Surgery & Regenerative Medicine, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China;

² Shaanxi Provincial Center for Regenerative Medicine and Surgical Engineering, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China;

³ College of Chemistry & Materials Science, Northwest University, Xi'an 710127, China

* Corresponding author, E-mail: sch871224@xjtu.edu.cn

As an important part of modern medical science, surgery is a discipline, focused mainly on the treatment of trauma, infection, tumor, malformation and dysfunction. Excision and repair are the main surgical treatment method. Therefore, the predictive diagnose and evaluation, the proper selection of operation ways and the absolute exposure of the operating area are crucial in the surgical operation. However, due to the special physiological structure of some tissues and organs, traditional surgical operation cannot treat some disease effectively. Novel surgical techniques are in urgent need now.

With the development of surgical technology, the surgical operating area is greatly increased. Many refractory diseases can be treated effectively with the new technology now. Among these new surgical techniques, nanomaterials and nanotechnology, developing rapidly and playing an increasingly important role, provide novel tools and methods for surgery. According to the needs of clinical application, materials scientists have designed and developed all kinds of nanomaterials with special functions and structure. These functions are difficult for traditional materials to achieve. These novel nanomaterials have been applied in many field of the diagnose and treatment of surgical diseases, including the accurate diagnose of surgical lesions, treatment of tissue infection, fast haemostasis, bone reconstruction, repair of decayed teeth, treatment of tumor and pain etc. Among these nanomaterials, magnetic nanomaterials, with unique magnetic properties, specific biological effects, therapeutic functions and the ability of remote control through non-contact magnetic field, show great potential in the biomedical application and surgical application. This feature article mainly focused on the application prospect of nanomaterials mediated magnetic technology in the diagnosis and treatment of surgical diseases. The following sections were included in this feature article: Overview of medical magnetic nanomaterials; advances in nanomaterials mediated magnetic technology in the diagnosis of surgical diseases; advances in nanomaterials mediated magnetic technology in the treatment of surgical diseases.

Magnetic nanomaterials used in clinical application mainly include hard magnetic materials (NdFeB materials, representatively) and soft magnetic materials (iron oxide nanomaterials and their compounds, representatively). NdFeB materials, based on their magnetic force or magnetic field, are used mainly as medical devices or for magnetic therapy; iron oxide nanomaterials, as the only inorganic nanomaterials approved by FDA, are widely used in clinical application as contrast agent, new iron-enriched agent and heat source for tumor thermal therapy. Based on iron oxide nanomaterials, there are more than 10 products in different clinical stages and many commercial products have been launched. However, there are still lots of problems during the use of magnetic nanomaterials. Lack of magnetic force, metabolism of the materials in human body, biocompatibility, toxicity, material design and synthesis, are the mainly aspects limiting the application of magnetic materials.

With the development of nanotechnology, in the future, we should firstly further investigate the synthesis of medical magnetic nanomaterials of high performance and expand the clinical applicability in surgery. What's more, the new clinical magnetic nanodrugs, nanodevices and novel contrast agent should be developed for surgery. Meanwhile, the biological effects of magnetic nanomaterials in the presence of magnetic field should be explored deeply. Recent years, more and more engineering scientists are cooperate with clinician, more and more techniques and strategies based on magnetic nanomaterials are tested for diagnosis and treatment in surgical application. We believe that the magnetic nanomaterials hold great promise for future surgical applications.

nanomaterials, magnetic technology, surgery, diagnosis and treatment of diseases

doi: [10.1360/TB-2019-0900](https://doi.org/10.1360/TB-2019-0900)