



新一代热疗技术: 纳米材料介导的微纳尺度热疗

焦王博^{3†}, 戴丽君^{4†}, 吕毅^{1,2}, 樊海明^{3,4}, 刘晓丽^{1,2,4*}

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, 陕西省磁性医学重点实验室, 西安 710061

2. 西安交通大学第一附属医院, Med-X研究院, 再生与重建医学研究所, 西安 710061

3. 西北大学化学与材料科学学院, 合成与天然功能分子教育部重点实验室, 西安 710127

4. 西北大学生命科学与医学部, 西部资源生物与现代生物技术教育部重点实验室, 西安 710069

† 同等贡献

* 联系人, E-mail: liuxiaoli0108@xjtu.edu.cn

收稿日期: 2024-05-10; 接受日期: 2024-07-04; 网络版发表日期: 2024-12-13

摘要 经典的热疗技术存在一些局限性, 如适形性不佳、治疗范围有限以及复发率高等问题. 纳米材料介导的微纳尺度热疗是新一代热疗技术, 它利用纳米材料在病灶部位将外界物理场的能量转换为热能, 以实现治疗效果, 具有高度适形、远程可控、可结合多模态诊疗等优势, 还可在肿瘤细胞内触发多种分子事件, 激活抗肿瘤免疫反应, 阻止肿瘤的复发和转移. 微纳尺度热疗不仅能毁伤目标细胞, 还可以调节细胞特定的生命活动, 特别是通过热敏离子通道调控神经系统是近年来应用的焦点. 本文回顾热疗技术的发展历程, 综述纳米材料介导的微纳尺度热疗作为新一代热疗技术的特点及其优势, 并具体阐述其在肿瘤治疗和神经调控两大领域的应用及前景.

关键词 纳米材料, 微纳尺度热疗, 近场传热, 磁感应热疗, 光热疗

热能是人类最早用于医学领域的物理能量之一. 热疗按应用部位可分为: 全身热疗、区域热疗和微纳尺度热疗, 这代表热疗技术的三个阶段. 全身热疗是热疗技术发展的初期阶段, 采用的加热手段比较原始, 如侵入式的体外加热血液和非侵入式热疗, 后者包括热水浴、热空气浴、热蜡浴等, 用于提高体温以治疗某些疾病^[1]. 然而, 全身热疗可能带来的系统性风险和副作用限制其应用范围. 随后发展的区域热疗, 即第二代热疗技术, 主要针对病变区域进行热处理, 目前已成为临床上主要的热疗形式. 射频消融和微波消融是区域热疗中的代表性技术. 射频消融通过产生高温破坏异常细胞或组织, 但在此过程中, 正常细胞可能因内

外水分蒸发、干燥而受损, 同时组织阻抗的增加限制电流的进一步传导^[2]. 此外, 射频消融的效果也受到活性电极周围几毫米范围的限制, 加之“热沉效应”的影响, 导致热量被血液流动或空气带走, 从而降低疗效^[3-6]. 相比之下, 微波消融因其系统速度更快、对“热沉效应”的敏感性较低, 能够更有效地加热较大的肿瘤体积. 微波消融另一个优点是通过使用多个天线可放大消融效果, 使得同时处理更大或多个病灶的肿瘤, 尽管这可能导致天线过热, 需要额外的冷却机制以保护天线表面^[7,8]. 然而, 微波消融在刺激局部炎症和诱导抗肿瘤免疫方面相对较弱, 存在局部复发风险^[9,10].

纳米材料介导的微纳尺度热疗标志着热疗技术的

引用格式: 焦王博, 戴丽君, 吕毅, 等. 新一代热疗技术: 纳米材料介导的微纳尺度热疗. 中国科学: 生命科学, 2025, 55: 711-721

Jiao W B, Dai L J, Lv Y, et al. The next generation of hyperthermia: nanomaterials-mediated hyperthermia at micro-nano scale (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2025, 55: 711-721, doi: 10.1360/SSV-2024-0078

第三代, 采用纳米材料作为纳米换能器产生微纳尺度的热, 在细胞内及亚细胞层面施加热。这种方法极大地提升热效应的生物可利用性, 其独特的优势包括: (i) 局部生成的热量在宏观上几乎无感, 仅在纳米至微米范围内作用于大分子, 可以作为“分子开关”以达到选择性细胞杀伤效果^[11], 热的生物利用度很高, 具有精准性、高效性和安全性; (ii) 当纳米热疗剂与抗体或其他靶向配体偶联时, 可通过特异性受体的结合实现靶向治疗^[12,13]; (iii) 可通过诱导肿瘤细胞发生免疫原性死亡, 激发机体自身的抗肿瘤免疫功能, 产生“远端效应”。微纳尺度热疗的两个重要分支是光热疗和磁感应热疗(简称: 磁热疗), 分别能够将光能和电磁能转化为热能。光热疗法(photothermal therapy, PTT)通过纳米光热剂将光能转换为热能, 每个纳米热疗剂都作为一个单独的加热单元, 实现高空间分辨率的局域热疗^[14,15]。然而, 光热疗仍面临一系列挑战, 包括组织穿透深度不足、中心和外围区域之间的散热差异以及对正常组织潜在的光毒性等^[16]。相对而言, 磁性纳米材料介导的磁热疗(magnetic hyperthermia therapy, MHT)在这些方面显示出独特优势^[17~19]。

通过将磁性纳米材料导入病灶部位并施加交变磁场, 可诱导磁性纳米材料的磁滞损耗产生升温效应^[20]。磁热疗的优势在于: (i) 磁场无组织穿透深度的限制, 可用于治疗深部病灶^[21]; (ii) 磁热疗剂以及磁场的生物安全性已被广泛认同, 且磁热疗的热疗温度为43℃左右, 比传统光热疗温度(≥50℃)更低, 对正常组织损伤更小^[19]; (iii) 磁热疗剂, 即氧化铁纳米材料能够通过类芬顿反应催化H₂O₂生成羟基自由基活性氧来杀伤肿瘤细胞^[11]。近年来, 研究者对激光或磁场辐照下的非宏观热生物效应的探索开辟新的视角。在这种模式下, 尽管外部施加光源或磁场导致的宏观温度上升微小, 但纳米材料周围的局域热效应非常显著^[22], 这种瞬时的微纳尺度热能引起生物体内多种生理、生化和功能的变化, 成为特定生物分子的“分子开关”, 并通过光/磁调控来引导生物体内关键部位的生化功能变化, 实现疾病的治疗。这为微纳尺度热疗在生物医学领域的进一步扩展应用提供理论基础。

本文首先探讨纳米材料介导的微纳尺度热传递的基本原理, 随后介绍目前对微纳尺度传热的物理认识, 并阐释微纳尺度热疗与传统热消融技术在根本机制上的显著不同。文中进一步从三个维度详述微纳尺度热

疗在肿瘤治疗中的应用, 包括直接热杀伤肿瘤细胞、通过活性氧杀伤肿瘤细胞以及激发抗肿瘤免疫反应。最后, 文中简要介绍微纳尺度热疗在神经系统调控领域的新兴应用, 特别是磁热神经调控和光热神经调控技术。本文对纳米材料介导的微纳尺度热疗进行阶段性回顾, 旨在促进微纳尺度热疗研究的进展与应用转化, 推动热疗技术的发展和升级换代。

1 微纳尺度热的传递原理

在微纳尺度下, 热的传递原理与传统的宏观层面存在显著差异, 主要体现在经典传热方式的局限性。传统上, 热传导、热对流和热辐射是描述热量在物质中传递的三种基本方式。在常规的物理热疗, 如热消融过程中, 热量在组织内的传播主要依赖热传导和热对流机制。然而, 纳米尺度上的热传递现象因其独特性, 不能完全用这些传统理论解释, 而是需要引入近场传热的概念。近场传热理论能够解释纳米材料产生的微纳尺度热量传递的特殊性。根据当前理论, 纳米热疗剂表面的热量传递可以划分为三个区域: 声子隧穿区、近场热辐射区和远场传热区(图1)。在这一分区中, 热量传递的机制和效率随着距离的增加而有所不同。

1.1 声子隧穿区

纳米热疗剂均为纳米晶体, 如用于磁热疗剂的铁氧体纳米晶体和光热疗剂的金纳米晶体等。在这些固体晶体内部或者其相接触的晶体界面上, 热传导主要是通过量子化的晶格振动, 即声子介导的^[23]。传统理论认为, 一旦界面失去接触, 晶格振动无法传递。然而, 声子作为一种量子, 可以在非接触的界面之间发生声子隧穿效应, 并传递相应的能量。研究认为, 在亚纳米尺度上, 声子隧穿是主要的传热方式^[24]。在更大的尺度上, 声子也可以通过类似卡西米尔效应的真空声子传热的方式传递热量^[25], 但这一方式传递的热量极其微弱, 对近场传热的贡献几乎可以忽略不计。

1.2 近场热辐射区

在离纳米热疗剂表面稍远的位置, 热传递的主导方式从声子转换为光子, 即电磁波。当热电磁波靠近界面内部并以小于临界角的角度入射时, 部分热电磁

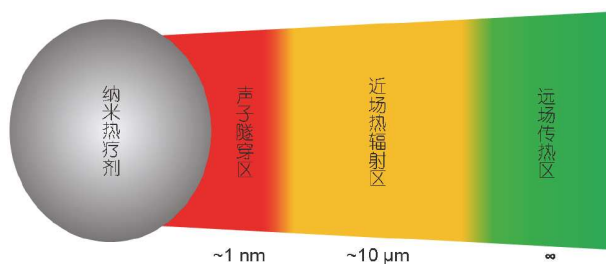


图1 纳米热疗剂表面距离从近到远的三种传热方式
Figure 1 Three modes of heat transfer from near to far distance on the surface of nano-heaters

波会以折射方式穿过界面,并在到达另一界面后再次发生折反射,被吸收的热电磁波携带的能量就是热辐射传递的能量;若入射角大于临界角,则发生全内反射,这在传统的远场热辐射中对传热无贡献。然而,在微纳尺度的近场传热条件中,全内反射现象不能忽略^[26]。全内反射时,热电磁波会在界面外侧产生隐矢波,隐矢波会在一个波长的距离内迅速衰减,如果第二界面和第一界面的距离接近或小于热电磁波的波长时,隐矢波会被第二界面捕获,即发生受抑全内反射,被捕获的隐矢波会对热辐射的能量传递起到显著的作用。维恩位移定律计算得出在常温下热电磁波的波长约 $10\ \mu\text{m}$ ^[26],意味着在纳米材料表面约 $10\ \mu\text{m}$ 内的范围,隐矢波介导的近场热辐射传热不容忽视。

1.3 远场传热区

当距离纳米材料表面足够远,近场传热的机制完全衰减,传热方式回归到经典的热传导、热对流和热辐射三大方式。除前述的远场热辐射,即不超过黑体辐射极限的经典热辐射外,从高温近场区域至低温远场区域也有热传导的贡献。远近温度差可能形成自然对流,在生物体系中也可能存在强迫对流。这些因素共同构成纳米材料产生的热在远场的传热途径,最终决定热疗过程中所观测到的宏观温度变化。

以上这些理论模型是在极端简化情况下的粗略估计,旨在帮助人们理解微纳尺度热的本质与基本原理。实际上,纳米材料的特性,如尺寸、组分、形貌与表面修饰等,都会以不同方式影响其产热及热传递能力。此外,在纳米热疗过程中,纳米材料产生的热在传递中会遇到各种分子-细胞-组织层面的不同结构,这些结构的热流学性质也不尽相同。微纳尺度传热,特别是其在纳米热疗中的应用,是极其复杂精密的一套理论,

并且仍然处于知之甚少的状态。对微纳尺度热疗机理的深入理解和明确阐述将极大地促进纳米热疗技术的发展和转化。

2 微纳尺度热在肿瘤治疗中的应用

根据中国国家癌症中心2024年2月发布的数据,2022年预计中国恶性肿瘤新发病例482.47万,恶性肿瘤死亡病例估计为257.42万,存在发病谱系复杂,发病率逐年上升的特点^[27]。在这一背景下,热疗是多种恶性肿瘤临床指南推荐的根治性治疗方法之一,特别是基于纳米材料的肿瘤热疗,成为纳米生物学工程领域的重要应用之一。纳米材料可以吸收外部能量(如光、磁),并将这些能量集中于肿瘤组织,提升局部温度,以改变肿瘤细胞的生理机能,直接杀伤肿瘤细胞^[28]或通过产生热和活性氧激发抗肿瘤免疫反应。

2.1 直接热杀伤肿瘤细胞

早在19世纪,人们发现高温可以有效抑制癌细胞的生长。这一发现激励科学家利用医疗设备人工制造高温来治疗癌症^[29,30]。当温度超过 $41\ ^\circ\text{C}$ 时,细胞会发生热应激反应,激活包括蛋白质变性、折叠、聚集以及DNA交联在内的一系列细胞内外响应机制^[31]。这种高温还会影响到肿瘤微环境,包括pH值、血液灌注和氧合等,在组织层面产生效应^[32-34]。纳米热疗剂可以借助其高分散性在肿瘤组织中扩散分布,并在外加光/磁场激励下产生热量,使肿瘤温度达到所需的热疗水平^[11,35]。与正常细胞相比,癌细胞对热疗更为敏感,部分原因是因为癌变微环境中pH值的降低导致其耐热性下降^[36]。肿瘤内部紊乱的血管网络和较低的血流量减缓肿瘤的对流冷却速率,使得肿瘤更容易过热,从而导致肿瘤细胞活性降低乃至死亡。另外,具有正常血流的健康组织能够通过传导和对流将额外的热量散发到邻近组织^[37],从而保护正常细胞^[38],实现对肿瘤的有效杀伤。

2.2 增强活性氧物种生成杀伤肿瘤细胞

目前,光热疗和磁热疗在结合活性氧(reactive oxygen species, ROS)杀伤肿瘤细胞方面进行深入研究。ROS是指一系列氧衍生的自由基和过氧化物,如超氧阴离子、羟基自由基、单线态氧等。高水平的ROS可

通过诱导氧化应激引起癌细胞死亡, 肿瘤细胞与正常细胞在氧化还原代谢上的差异导致肿瘤细胞中ROS的基础水平较高, 使其对ROS更敏感^[39]. 基于正常细胞和肿瘤细胞对ROS敏感程度的不同, 它可被用于肿瘤的高选择性治疗, 即肿瘤动力学治疗. 光热剂剂和磁热剂剂都可以用来进行热联合动力学治疗^[40,41]. 纳米材料在催化产生ROS方面展现出类酶活性, 使其在纳米热和动力学联合治疗中被称为纳米酶(nanozyme). 例如, 聚邻苯二胺修饰的金纳米材料不仅展现出类过氧化物酶活性(催化ROS生成)、类葡萄糖氧化酶活性(催化H₂O₂生成)以及消耗谷胱甘肽的能力, 还结合高光热转换效率, 实现光热-光动力的高效肿瘤治疗^[42]. 另外, 纳米氧化铁作为磁热剂剂, 本身就是一种纳米酶, 展现出类过氧化物酶活性. 它可通过类芬顿反应催化肿瘤微环境中高水平的H₂O₂产生羟基自由基. 磁热效应还可以进一步增强其类过氧化物酶活性, 从而实现肿瘤的磁热动力学治疗^[43].

2.3 抗肿瘤免疫效应

微纳尺度热不仅能直接导致肿瘤细胞死亡, 还能触发热应激和氧化应激等反应, 导致肿瘤细胞暴露或释放损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs), 如钙网蛋白(calreticulin, CRT)、高迁移率族蛋白B1 (high-mobility group box 1 protein, HMGB1)以及三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)(图2A和B)^[44,45]. 这种细胞死亡形式被定义为免疫原性细胞死亡(immunogenic cell death, ICD)^[46]. 肿瘤细胞发生免疫原性死亡之后, 释放的损伤相关分子模式会招募免疫细胞至肿瘤微环境中, 其中抗原呈递细胞会摄取肿瘤抗原, 加工处理后提呈给T淋巴细胞, 这些T细胞在浸润至肿瘤微环境之后会进一步特异性杀伤肿瘤细胞, 从而实现抗肿瘤免疫的效果^[47-50]. 此外, 微纳尺度热还可以直接调控巨噬细胞的极化过程, 诱导促肿瘤的M2型巨噬细胞转变为抗肿瘤的M1型(图2C)^[43], 增强巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬能力(图2E)^[51]. 同时, 肿瘤微环境中的肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF α), 白细胞介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β), 以及白细胞介素6 (interleukin-6, IL-6)等抗肿瘤细胞因子上调(图2D), 进一步强化抗肿瘤免疫效应^[52,53].

微纳尺度热在诱导肿瘤细胞免疫原性死亡和激发

抗肿瘤免疫方面显示出巨大潜力, 研究人员正在探索利用微纳尺度热灭活肿瘤细胞来制备肿瘤疫苗. 在小鼠模型中通过体外磁热灭活的方法制备高活性全细胞肿瘤疫苗, 已在治疗恶性肿瘤方面取得积极效果. 这种疫苗不仅有效治疗原发肿瘤, 还能预防同源肿瘤的复发(图2A)^[44,54]. 相比之下, 使用细胞外水浴热疗制备的疫苗未能展现出类似的治疗效果, 接种磁热灭活的肿瘤疫苗的小鼠肿瘤重量比接种水浴热灭活的肿瘤疫苗下降了61%. 这进一步强调微纳尺度热诱导的免疫原性细胞死亡在激活抗肿瘤免疫中的关键作用和重要性. 另外, 微纳尺度热疗诱发的抗肿瘤免疫效应与免疫检查点阻断的协同治疗也显示成功^[55]. 在本文的一项工作中, 当磁热疗与程序性死亡配体1 (programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1)阻断剂联合使用时可以表现出协同效应^[56]. 值得注意的是, 与PD-L1抗体单药治疗相比, 联合治疗组肿瘤CD8⁺ T细胞比例从34.52%上升至64.48%. 同时, 调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)和髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)的比例减少^[57]. 这种免疫细胞分布和比例的改变可以完全消除原位肿瘤, 并且在32 d内未观察到复发或转移, 为那些对免疫检查点阻断反应率低的肿瘤类型, 如原发性肝细胞癌, 提供一种潜在的治疗策略.

3 微纳尺度热在神经调控中的应用

传统上, 热疗主要通过破坏性加热作用来治疗恶性肿瘤等目标组织. 随着对热敏感离子通道, 如瞬时受体电位香草醛亚型1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)的发现和研究的, 微纳尺度热的应用逐渐扩展到生命功能调控领域, 特别是在基于纳米热介导的神经调控方面, 针对TRPV1等热敏感离子通道的研究引起广泛关注.

3.1 微纳尺度热调控神经系统的基本原理

2021年, David Julius因发现并揭示TRPV1及其他TRP家族温度敏感离子通道蛋白的功能而荣获诺贝尔生理学或医学奖. TRPV1是瞬时受体电位通道(transient receptor potential, TRP)家族的成员之一, 由四个同源亚基组成, 每个亚基均穿越细胞膜六次, 其氮端和碳端均位于细胞内部. 氮端含有锚蛋白重复序列, 而碳端

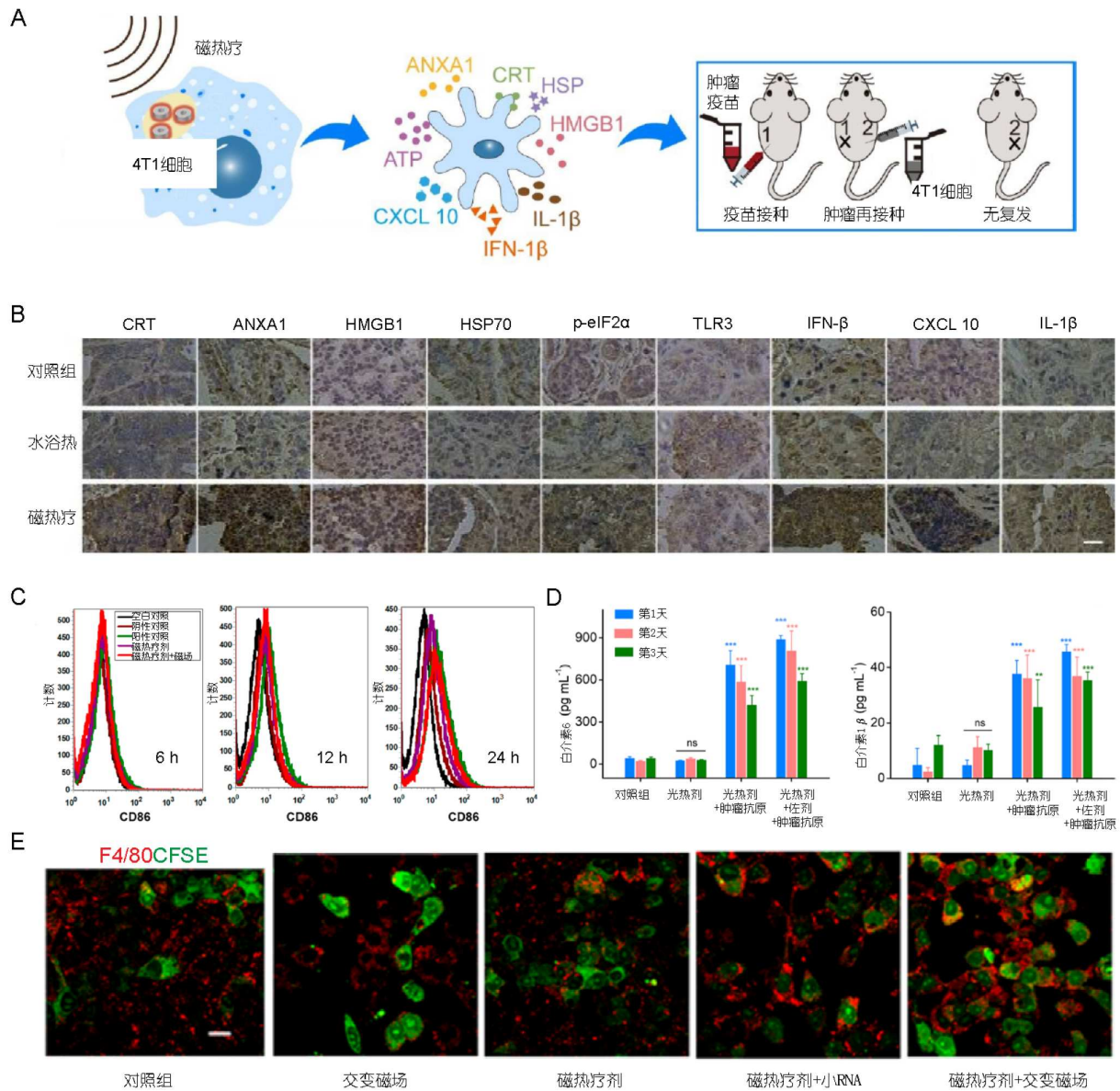


图2 纳米材料介导的热疗触发的抗肿瘤免疫效应。A: 磁热疗的胞内纳米尺度热诱导肿瘤细胞释放多种损伤相关分子模式, 造成肿瘤细胞免疫原性细胞死亡, 并成功用于小鼠的肿瘤疫苗辅助治疗; B: 在手术切除的离体人乳腺癌组织中使用磁热可以诱导肿瘤细胞释放多种损伤相关分子模式。比例尺, 20 μ m; C: 经过磁热疗处理后RAW264.7巨噬细胞的极化情况; D: 经过不同的光热疗剂处理后, 树突状细胞释放的白介素6以及白介素1 β 情况; E: 经过磁热疗处理后, 巨噬细胞(红色F4/80标记)吞噬肿瘤细胞(绿色CFSE标记)的情况。比例尺, 20 μ m。ANXA1: 膜联蛋白A1; HSP: 热休克蛋白; CXCL10: C-X-C基序趋化因子配体10; eIF2 α : 真核起始因子2 α ; TLR3: Toll样受体3; IFN- β : 干扰素 β ; CFSE: 羧基二乙酸荧光素-N-琥珀酰亚胺酯(图片修改自文献[43,44,51,53], 已获美国化学学会及英国皇家化学学会版权许可)

Figure 2 Anti-tumor immunity triggered by nanomaterials-mediated hyperthermia. A: The intracellular nanoscale heat of magnetic hyperthermia induces tumor cells to release damage-associated molecular patterns and causes immunogenic cell death of tumor cells, which has been successfully applied in adjuvant therapy as tumor vaccine in mice; B: magnetic hyperthermia induces the release of damage-associated molecular patterns from tumor cells in surgically resected *ex vivo* human breast cancer tissue. Scale bar, 20 μ m; C: polarization of RAW264.7 macrophages after treatment with magnetic hyperthermia; D: the release of interleukin 6 and 1 β from dendritic cells after treatment with different photothermal nano-agents; E: the phagocytosis of tumor cells by macrophages after treatment with magnetic hyperthermia. Scale bar, 20 μ m. ANXA1: annexin A1; HSP: heat shock protein; CXCL10: C-X-C motif chemokine ligand 10; eIF2 α : eukaryotic initiation factor-2 α ; TLR3: Toll-like receptor 3; IFN- β : interferon- β ; CFSE: carboxyfluorescein diacetate succinimidyl ester. Adapted from refs. [43,44,51,53] with copyright permission from American Chemical Society and Royal Society of Chemistry

含有保守的TRP螺旋, 这些共同构成其胞内结构域^[58]。研究表明, TRPV1感受温度的关键位于其氮端锚蛋白重复序列与跨膜结构域之间的膜近端结构域^[59]。当纳米热疗剂接近TRPV1并产生热量时, 这些热量可以通过近场传热的方式传递到TRPV1的膜近端结构域, 激活该通道并引起其构型改变, 从而允许钙离子流入细胞内部, 引发细胞膜电位去极化以及神经冲动的产生。TRPV1的热激活温度约为43℃^[60], 因此在外加光/磁场刺激下, 纳米热疗剂可以较容易地在近场区域达到这一温度。通过合理的设计, 可以实现对神经活动的精确控制, 达到调节特定生物活动的目的。

3.2 纳米磁热神经调控

纳米磁热神经调控技术是利用磁性纳米材料在外加交变磁场中产生的磁热效应(图3A), 由于其无组织穿透深度限制、潜在毒副作用低、可实现多种物理效应等优势, 以纳米磁热效应为工具的神经热调控是该领域中较为成熟和系统的研究方向。基于磁性纳米材料的微纳尺度磁热效应调控神经活动的方法在2010年被Huang等人^[61]建立之后, 该技术引起国际研究界的广泛关注。Chen等人^[62]在小鼠大脑的腹侧被盖区转染TRPV1离子通道, 随后通过纳米材料介导的磁热效应对小鼠成功实施远程深部脑刺激。使用同样的技术在纹状体施加磁热刺激来控制小鼠运动的方法也已经建立^[63]。Stanley等人^[64]通过远程神经纳米磁热调控技术控制经过转染的小鼠胰岛细胞, 从而调节小鼠的血糖水平。这些研究工作虽然依赖于蛋白质工程与基因转染, 属于研究工具而非临床工具, 但展现纳米磁热效应在神经调控方面的潜力。为将这项技术发展为真正的临床应用, Rao等人^[65]采用一种创新方法, 他们使用脂质体包裹磁性纳米材料和多巴胺受体激动剂, 首次在未经转染的动物模型上实现中枢神经活动的调控, 成功地干预小鼠的社交行为。在外周神经纳米磁热调控研究中, Rosenfeld等人^[66]通过在野生型大鼠的肾上腺注射磁性纳米材料, 并通过交变磁场激活肾上腺细胞的神经-内分泌功能, 影响肾上腺素和皮质酮的分泌从而控制大鼠的心率。此外, 通过磁热激活神经TRPV1也被证实能够促进神经的生长, 引起轴突延长以及施万细胞迁移, 有望在神经损伤再生中发挥应用潜力^[67]。除直接对温度响应的TRPV1外, 对温度变化率敏感的瞬时受体电位锚蛋白亚型1 (transient receptor potential

ankyrin 1, TRPA1)离子通道也被用于神经磁热调控。由于不需要热量累积的过程, TRPA1的响应速度比TRPV1更快, Sebesta等人^[68]利用TRPA1在黑腹果蝇上实现亚秒级的行为操纵响应, 其刺激响应时间在500 ms以内。同时, 通过对不同频率和强度的磁场有响应的磁性纳米材料的设计, 研究者们进一步增强神经磁热调控技术的多态性和泛用性, 为未来在临床治疗中的应用奠定基础。

3.3 纳米光热神经调控

在神经调控领域, 光的应用在光遗传调控方面受到关注更多。然而, 与动物体内广泛分布的TRPV1等离子通道不同, 光敏离子通道如视紫红质通道蛋白2 (channelrhodopsins 2, ChR2)仅在眼部等位置表达, 在其他部位神经的调控极度依赖基因转染技术, 这也是光遗传名词的由来, 并且ChR2敏感的光波长位于蓝光区域, 难以穿透组织^[69]。为打破光遗传的种种瓶颈, 利用近红外光热激活TRPV1的纳米光热神经调控也渐渐崭露头角。Nakatsuji等人^[70]使用具有细胞膜靶向能力的金纳米棒介导的近红外光热效应在细胞水平上证实光热能有效开启TRPV1离子通道引起钙离子内流, 而不是因为细胞膜损伤或破裂导致钙离子内流。Zhuang等人^[71]进一步在秀丽隐杆线虫上使用吖啶菁绿(indocyanine green, ICG)作为光敏剂诱导的近红外光热激活TRPV1离子通道, 实现对线虫的感觉神经元、运动神经元以及肌肉细胞的诱导兴奋, 并影响线虫的感觉与运动行为。纳米光热调控神经系统在哺乳动物上的应用也取得成功。Liu等人^[72]使用TRPV1抗体修饰来赋予金纳米材料靶向TRPV1的能力。在大鼠体内, 抗体修饰的金纳米材料可以富集在细胞膜表面的TRPV1附近, 介导近红外激光产热激活TRPV1(图3B)。这种光热神经刺激可以在活体大鼠上激发皮层下达5 mm深处的神经元。此外, Zhou等人^[73]将纳米光热神经调控技术应用于持久性局部麻醉的增强。这是通过将金纳米棒与利多卡因衍生物QX-314同时装载在水凝胶中, 利用被证实的TRPV1激活促进QX-314局部麻醉的效应, 在大鼠坐骨神经阻滞模型中实现近红外光照区域的选择性感觉功能阻滞。随着纳米光热神经调控技术在哺乳动物模型中的进一步验证与应用, 这一方法有望逐步克服传统光遗传调控的限制, 极大推动其应用的深度与广度。

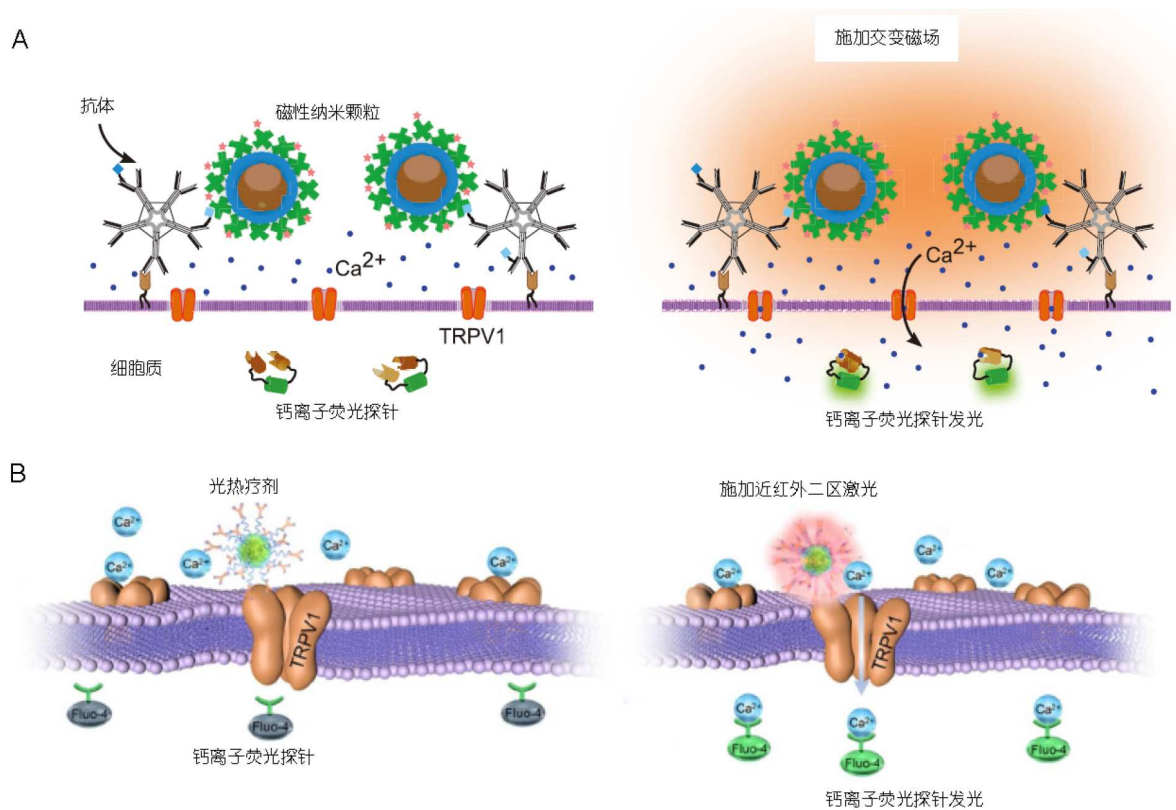


图3 纳米热可激活热敏感离子通道。A: 磁性纳米材料介导交变磁场产热打开TRPV1热敏感离子通道的机制; B: 纳米光热剂介导近红外二区激光产热打开细胞膜上TRPV1通道的机制。图片修改自文献[63,72](开放获取)

Figure 3 Nanomaterials-generated heat can activate thermosensitive ion channels. A: Mechanism of heat generation by magnetic nanomaterials under an alternating magnetic field to open TRPV1 heat-sensitive ion channels on the cell membrane; B: mechanism of heat generation by photothermal nano-agents under near-infrared-II laser irradiation to open TRPV1 channels on the cell membrane. Adapted from refs. [63,72] (Open Access)

4 总结与展望

本文基于纳米材料的微纳尺度热疗的特性及其多方面的应用进行综述。利用外加光/磁场响应性的纳米材料所产生的热进行的热疗与传统热疗方式的底层机制有着根本性的不同。纳米热疗剂可以借助其小尺寸的优势在靶区域渗透扩散, 拥有极佳的适形性, 并且纳米热疗剂产生的热通过近场传热方式在其附近的局域传递, 热量的生物利用度更高, 毒副作用更低。并且纳米热疗剂能够对生物体的更低层级, 如细胞、细胞器乃至分子水平的事件产生影响, 调控多种生命活动来实现治疗效果。此外, 纳米热疗剂还可以设计成诊疗一体化平台, 结合可视化治疗和多模态治疗方法, 进一步拓展微纳尺度热疗的应用场景。在肿瘤热疗领域, 基于纳米材料的微纳尺度热疗已相对成熟, 其中

利用磁性纳米材料作为热疗剂进行的肿瘤磁热疗已在欧洲获批进入临床用于脑胶质瘤的治疗[74]。当前, 肿瘤磁热疗领域仍然需要解决现有磁热疗剂磁热转换效率低下的问题, 一些新型磁热疗剂, 如涡旋磁氧化铁纳米环可以大大提高磁热疗剂的磁热转换效率[43]。除进一步开发高效磁热疗剂, 肿瘤磁热疗相关研究正转向探索微纳尺度热引发的分子机制、诱发抗肿瘤免疫效应以及实现诊疗一体化和联合多种疗法, 以增强肿瘤纳米热疗技术的有效性、功能性与泛用性。另外, 借助纳米材料的微纳尺度热来调控神经系统, 尤其是热敏感离子通道如TRPV1, 是一个新兴领域, 正逐渐吸引更多研究者的关注。这项技术以其精准刺激、远程可控、不依赖转染等优点, 展现出巨大的潜力。尽管这一领域还处于起步阶段, 研究人员仍需在其对神经系统的调控规律、潜在的神经毒性以及适应证范围等方

面进行深入探索, 微纳尺度热的神经调控技术将是其在未来的应用前景与发展方向。总之, 微纳尺度热疗颠覆性的优势将推动物理热疗技术向新的阶段发展,

随着微纳尺度热疗技术的逐步转化落地, 将为多种疾病治疗提供强有力的工具, 最终造福于人类卫生健康事业的发展与前进。

参考文献

- 1 Vertrees R A, Leeth A, Girouard M, et al. Whole-body hyperthermia: a review of theory, design and application. *Perfusion*, 2002, 17: 279–290
- 2 Wright A S, Sampson L A, Warner T F, et al. Radiofrequency versus microwave ablation in a hepatic porcine model. *Radiology*, 2005, 236: 132–139
- 3 Muralidharan V, Malcontenti-Wilson C, Christophi C. Effect of blood flow occlusion on laser hyperthermia for liver metastases. *J Surg Res*, 2002, 103: 165–174
- 4 Whelan W M, Wyman D R, Wilson B C. Investigations of large vessel cooling during interstitial laser heating. *Med Phys*, 1995, 22: 105–115
- 5 Milligan A J. Whole-body hyperthermia induction techniques. *Cancer Res*, 1984, 44: 4869s–4872s
- 6 Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, et al. Hyperthermia in combined treatment of cancer. *Lancet Oncol*, 2002, 3: 487–497
- 7 Lubner M G, Brace C L, Hinshaw J L, et al. Microwave tumor ablation: mechanism of action, clinical results, and devices. *J Vasc Interv Radiol*, 2010, 21: S192–S203
- 8 Wright A S, Lee Jr F T, Mahvi D M. Hepatic microwave ablation with multiple antennae results in synergistically larger zones of coagulation necrosis. *Ann Surg Oncol*, 2003, 10: 275–283
- 9 Ahmad F, Gravante G, Bhardwaj N, et al. Renal effects of microwave ablation compared with radiofrequency, cryotherapy and surgical resection at different volumes of the liver treated. *Liver Int*, 2010, 30: 1305–1314
- 10 Dong B W, Zhang J, Liang P, et al. Sequential pathological and immunologic analysis of percutaneous microwave coagulation therapy of hepatocellular carcinoma. *Int J Hyperther*, 2003, 19: 119–133
- 11 Liu X, Zhang Y, Wang Y, et al. Comprehensive understanding of magnetic hyperthermia for improving antitumor therapeutic efficacy. *Theranostics*, 2020, 10: 3793–3815
- 12 Yu S, Zhou Y, Sun Y, et al. Endogenous mRNA triggered DNA-Au nanomachine for *in situ* imaging and targeted multimodal synergistic cancer therapy. *Angew Chem Int Ed*, 2021, 60: 5948–5958
- 13 Yi W, Xiao P, Liu X, et al. Recent advances in developing active targeting and multi-functional drug delivery systems via bioorthogonal chemistry. *Sig Transduct Target Ther*, 2022, 7: 386
- 14 Chang B, Li D, Ren Y, et al. A phosphorescent probe for *in vivo* imaging in the second near-infrared window. *Nat Biomed Eng*, 2022, 6: 629–639
- 15 Smith A M, Mancini M C, Nie S. Second window for *in vivo* imaging. *Nat Nanotech*, 2009, 4: 710–711
- 16 Shen S, Qiu J, Huo D, et al. Nanomaterial-enabled photothermal heating and its use for cancer therapy via localized hyperthermia. *Small*, 2024, 20: e2305426
- 17 Jordan A, Wust P, Föhlin H, et al. Inductive heating of ferrimagnetic particles and magnetic fluids: physical evaluation of their potential for hyperthermia. *Int J Hyperther*, 1993, 9: 51–68
- 18 Ito A, Shinkai M, Honda H, et al. Medical application of functionalized magnetic nanoparticles. *J Biosci Bioeng*, 2005, 100: 1–11
- 19 Kobayashi T. Cancer hyperthermia using magnetic nanoparticles. *Biotechnol J*, 2011, 6: 1342–1347
- 20 Farzin A, Etesami S A, Quint J, et al. Magnetic nanoparticles in cancer therapy and diagnosis. *Adv Healthc Mater*, 2020, 9: e1901058
- 21 Beik J, Abed Z, Ghoreishi F S, et al. Nanotechnology in hyperthermia cancer therapy: from fundamental principles to advanced applications. *J Control Release*, 2016, 235: 205–221
- 22 Kim D H, Rozhkova E A, Ulasov I V, et al. Biofunctionalized magnetic-vortex microdiscs for targeted cancer-cell destruction. *Nat Mater*, 2010, 9: 165–171
- 23 Qian X, Zhou J, Chen G. Phonon-engineered extreme thermal conductivity materials. *Nat Mater*, 2021, 20: 1188–1202
- 24 Chiloyan V, Garg J, Esfarjani K, et al. Transition from near-field thermal radiation to phonon heat conduction at sub-nanometre gaps. *Nat Commun*, 2015, 6: 6755
- 25 Fong K Y, Li H K, Zhao R, et al. Phonon heat transfer across a vacuum through quantum fluctuations. *Nature*, 2019, 576: 243–247

- 26 Biehs S A, Messina R, Venkataram P S, et al. Near-field radiative heat transfer in many-body systems. *Rev Mod Phys*, 2021, 93: 025009
- 27 Zheng R S, Chen R, Han B F, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022 (in Chinese). *Chin J Oncol*, 2024, 46: 221–231 [郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022年中国恶性肿瘤流行情况分析. *中华肿瘤杂志*, 2024, 46: 221–231]
- 28 van Loo G, Saelens X, van Gurp M, et al. The role of mitochondrial factors in apoptosis: a Russian roulette with more than one bullet. *Cell Death Differ*, 2002, 9: 1031–1042
- 29 IJff M, Crezee J, Oei A L, et al. The role of hyperthermia in the treatment of locally advanced cervical cancer: a comprehensive review. *Int J Gynecol Cancer*, 2022, 32: 288–296
- 30 Liebl C M, Kutschan S, Dörfler J, et al. Systematic review about complementary medical hyperthermia in oncology. *Clin Exp Med*, 2022, 22: 519–565
- 31 Goldstein L S, Dewhirst M W, Repacholi M, et al. Summary, conclusions and recommendations: adverse temperature levels in the human body. *Int J Hyperther*, 2003, 19: 373–384
- 32 Hildebrandt B. The cellular and molecular basis of hyperthermia. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2002, 43: 33–56
- 33 Suto R, Srivastava P K. A mechanism for the specific immunogenicity of heat shock protein-chaperoned peptides. *Science*, 1995, 269: 1585–1588
- 34 Santos-Marques M J, Carvalho F, Sousa C, et al. Cytotoxicity and cell signalling induced by continuous mild hyperthermia in freshly isolated mouse hepatocytes. *Toxicology*, 2006, 224: 210–218
- 35 Feng S, Zhang S, Ma L Y, et al. Quaternized mesoporous carbon nanospheres for synergistic antibacterial therapy *in vivo*. *Sci Sin Vitae*, 2023, 53: 120–130 [冯闪, 张审, 马陇豫, 等. 季铵化介孔碳纳米球的合成及其在体内协同光热抗菌治疗. *中国科学: 生命科学*, 2023, 53: 120–130]
- 36 Pradhan P, Giri J, Rieken F, et al. Targeted temperature sensitive magnetic liposomes for thermo-chemotherapy. *J Control Release*, 2010, 142: 108–121
- 37 Rehman J, Landman J, Tucker R D, et al. Ferromagnetic self-regulating reheatable thermal rod implants for *in situ* tissue ablation. *J Endourol*, 2002, 16: 523–531
- 38 Torres-Lugo M, Rodriguez H L, Latorre-Esteves M, et al. Enhanced reduction in cell viability by hyperthermia induced by magnetic nanoparticles. *IJN*, 2011, 373
- 39 Tang Z M, Liu Y Y, Ni D L, et al. Biodegradable nanoprodrugs: “Delivering” ROS to cancer cells for molecular dynamic therapy. *Adv Mater*, 2020, 32: e1904011
- 40 Zhou S, Li C Q, Xie X T, et al. Synthesis and application of tellurium nanomaterials in tumor diagnosis and therapy. *Sci Sin Vitae*, 2023, 53: 1230–1238 [周隋, 李朝卿, 谢晓婷, 等. 碲纳米材料的合成及其在肿瘤诊疗中的应用. *中国科学: 生命科学*, 2023, 53: 1230–1238]
- 41 Wu C, Shen Y, Chen M, et al. Recent advances in magnetic-nanomaterial-based mechanotransduction for cell fate regulation. *Adv Mater*, 2018, 30: e1705673
- 42 Zhang Q, Zhuang T, Sun X, et al. “Four-in-one” nanozyme for amplified catalytic-photothermal therapy. *J Colloid Interf Sci*, 2024, 665: 1–9
- 43 Liu X, Yan B, Li Y, et al. Graphene oxide-grafted magnetic nanorings mediated magnetothermodynamic therapy favoring reactive oxygen species-related immune response for enhanced antitumor efficacy. *ACS Nano*, 2020, 14: 1936–1950
- 44 Yan B, Liu C, Wang S, et al. Magnetic hyperthermia induces effective and genuine immunogenic tumor cell death with respect to exogenous heating. *J Mater Chem B*, 2022, 10: 5364–5374
- 45 Peng M, Dong H, Shao M, et al. Self-heating mitochondrion-induced free radical blast for immunogenic cell death stimulation and HCC immunotherapy. *J Control Release*, 2024, 366: 694–711
- 46 Li Z, Lai X, Fu S, et al. Immunogenic cell death activates the tumor immune microenvironment to boost the immunotherapy efficiency. *Adv Sci*, 2022, 9: 2201734
- 47 Huang L, Li Y, Du Y, et al. Mild photothermal therapy potentiates anti-PD-L1 treatment for immunologically cold tumors via an all-in-one and all-in-control strategy. *Nat Commun*, 2019, 10: 4871
- 48 Mace T A, Zhong L, Kokolus K M, et al. Effector CD8⁺ T cell IFN- γ production and cytotoxicity are enhanced by mild hyperthermia. *Int J Hyperther*, 2012, 28: 9–18
- 49 Chang M, Hou Z, Wang M, et al. Recent advances in hyperthermia therapy-based synergistic immunotherapy. *Adv Mater*, 2021, 33: e2004788
- 50 Guo S, Tang D, Zhang M, et al. Spatiotemporal-controlled NIR-II immune agonist sensitizes cancer immunotherapy. *Adv Mater*, 2024, 36: e2400228

- 51 Wang S, Jiao W, Yan B, et al. Intracellular magnetic hyperthermia enables concurrent down-regulation of CD47 and SIRP α to potentiate antitumor immunity. *Nano Lett*, 2024, 24: 2894–2903
- 52 Yan B, Wang S, Liu C, et al. Engineering magnetic nano-manipulators for boosting cancer immunotherapy. *J Nanobiotechnol*, 2022, 20: 547
- 53 Lu J, Guo Z, Zheng R, et al. Local destruction of tumors for systemic immunoresponse: engineering antigen-capturing nanoparticles as stimulus-responsive immunoadjuvants. *ACS Appl Mater Inter*, 2022, 14: 4995–5008
- 54 Liu C, Yan B, Wen N, et al. Engineering energy-responsive magnetic nanomaterials to improve the efficacy of dendritic cell-based immunotherapy. *Adv Ther*, 2023, 6: 2200234
- 55 Li T, Guo L, Li J, et al. Precision USPIO-PEG-SLe^x nanotheranostic agent targeted photothermal therapy for enhanced anti-PD-L1 immunotherapy to treat immunotherapy resistance. *IJN*, 2024, 19: 1249–1272
- 56 Liu X, Zheng J, Sun W, et al. Ferrimagnetic vortex nanoring-mediated mild magnetic hyperthermia imparts potent immunological effect for treating cancer metastasis. *ACS Nano*, 2019, 13: 8811–8825
- 57 Zhang Y, Gao X, Yan B, et al. Enhancement of CD8⁺ T-cell-mediated tumor immunotherapy via magnetic hyperthermia. *ChemMedChem*, 2022, 17: e202100656
- 58 Yang F, Zheng J. Understand spiciness: mechanism of TRPV1 channel activation by capsaicin. *Protein Cell*, 2017, 8: 169–177
- 59 Zheng W, Wen H. Heat activation mechanism of TRPV1: new insights from molecular dynamics simulation. *Temperature*, 2019, 6: 120–131
- 60 Hori S, Tateyama M, Shirai T, et al. Two single-point mutations in Ankyrin Repeat one drastically change the threshold temperature of TRPV1. *Nat Commun*, 2023, 14: 2415
- 61 Huang H, Delikanli S, Zeng H, et al. Remote control of ion channels and neurons through magnetic-field heating of nanoparticles. *Nat Nanotech*, 2010, 5: 602–606
- 62 Chen R, Romero G, Christiansen M G, et al. Wireless magnetothermal deep brain stimulation. *Science*, 2015, 347: 1477–1480
- 63 Munshi R, Qadri S M, Zhang Q, et al. Magnetothermal genetic deep brain stimulation of motor behaviors in awake, freely moving mice. *eLife*, 2017, 6: e27069
- 64 Stanley S A, Sauer J, Kane R S, et al. Remote regulation of glucose homeostasis in mice using genetically encoded nanoparticles. *Nat Med*, 2015, 21: 92–98
- 65 Rao S, Chen R, LaRocca A A, et al. Remotely controlled chemomagnetic modulation of targeted neural circuits. *Nat Nanotechnol*, 2019, 14: 967–973
- 66 Rosenfeld D, Senko A W, Moon J, et al. Transgene-free remote magnetothermal regulation of adrenal hormones. *Sci Adv*, 2020, 6: eaaz3734
- 67 Bulte J W M, Wang C, Shakeri-Zadeh A. *In vivo* cellular magnetic imaging: labeled versus unlabeled cells. *Adv Funct Mater*, 2022, 32: 2207626
- 68 Sebesta C, Torres Hinojosa D, Wang B, et al. Subsecond multichannel magnetic control of select neural circuits in freely moving flies. *Nat Mater*, 2022, 21: 951–958
- 69 Lin J Y. A user's guide to channelrhodopsin variants: features, limitations and future developments. *Exp Physiol*, 2011, 96: 19–25
- 70 Nakatsuji H, Numata T, Morone N, et al. Thermosensitive ion channel activation in single neuronal cells by using surface-engineered plasmonic nanoparticles. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 11725–11729
- 71 Zhuang S, He M, Feng J, et al. Near-infrared photothermal manipulates cellular excitability and animal behavior in *Caenorhabditis elegans*. *Small Methods*, 2023, 7: e2300848
- 72 Liu J, Li J, Zhang S, et al. Antibody-conjugated gold nanoparticles as nanotransducers for second near-infrared photo-stimulation of neurons in rats. *Nano Converg*, 2022, 9: 13
- 73 Zhou C, Huang J, Yang Q, et al. Gold nanorods-based thermosensitive hydrogel produces selective long-lasting regional anesthesia triggered by photothermal activation of Transient Receptor Potential Vanilloid Type-1 channels. *Colloids Surfs B*, 2018, 171: 17–23
- 74 Gavilán H, Avugadda S K, Fernández-Cabada T, et al. Magnetic nanoparticles and clusters for magnetic hyperthermia: optimizing their heat performance and developing combinatorial therapies to tackle cancer. *Chem Soc Rev*, 2021, 50: 11614–11667

The next generation of hyperthermia: nanomaterials-mediated hyperthermia at micro-nano scale

JIAO WangBo^{3†}, DAI LiJun^{4†}, LV Yi^{1,2}, FAN HaiMing^{3,4} & LIU XiaoLi^{1,2,4*}

¹ Shaanxi Provincial Key Laboratory of Magnetic Medicine, National Local Joint Engineering Research Center for Precision Surgery & Regenerative Medicine, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

² Institute of Regenerative and Reconstructive Medicine, Med-X Institute, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

³ Key Laboratory of Synthetic and Natural Functional Molecule of the Ministry of Education, College of Chemistry and Materials Science, Northwest University, Xi'an 710127, China

⁴ Key Laboratory of Western Resource Biology and Modern Biotechnology of Ministry of Education, Department of Life Science and Medicine, Northwest University, Xi'an 710069, China

† Contributed equally to this work

* Corresponding author; E-mail: liuxiaoli0108@xjtu.edu.cn

Since ancient times, heat has served as a prevalent form of energy for physical therapy. Hyperthermia has progressed from whole-body hyperthermia to localized methods, formed a thermal therapy system centered on radiofrequency ablation and microwave ablation. It is recommended in the treatment of diseases, especially various tumors. However, classical thermal ablation techniques encounter challenges including poor conformance, limited therapeutic range, and high recurrence rates. Nanomaterials-mediated hyperthermia micro-nano scale represents a novel generation of physical therapy technology. It converts external physical field energy into heat at the lesion site through nanomaterials to achieve therapeutic effects. Micro-nano scale hyperthermia offers advantages such as high conformity, remote controllability, and multi-modal diagnosis and treatment. It can further induce various molecular events in tumor cells, resulting in immunogenic death of tumor cells and ultimately stimulating anti-tumor immunity to prevent tumor recurrence and metastasis. The heat transfer mechanism of nanomaterials-mediated hyperthermia at micro-nano scale differs fundamentally from traditional thermal ablation, in addition to damaging target cells, it can also regulate specific functions of target cells. Notably, the regulation of the nervous system via thermal-sensitive ion channels has emerged as a prominent application of micro-nano scale hyperthermia in recent years. This article reviews the technological progress from the early to the modern era, and summarizes the characteristics and advantages of nanomaterials-mediated micro-nano scale heat as a new generation of thermal therapy technology. The article also introduces the basic principles of micro-nano scale heat transfer, and specifically describes its applications and prospects in the fields of tumor therapy and neuroregulation.

nanomaterials, micro-nano scale hyperthermia, near-field heat transfer, magnetic hyperthermia, photothermal therapy

doi: 10.1360/SSV-2024-0078



刘晓丽, 教授, 博士生导师. 2015年毕业于西北大学(新加坡国立大学联合培养), 获博士学位. 先后在新加坡国立大学和国家纳米科学中心任博士后. 目前担任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副主任. 主要研究方向为医用磁性纳米材料的合成与应用, 以及肿瘤磁热疗及其抗肿瘤免疫效应.