

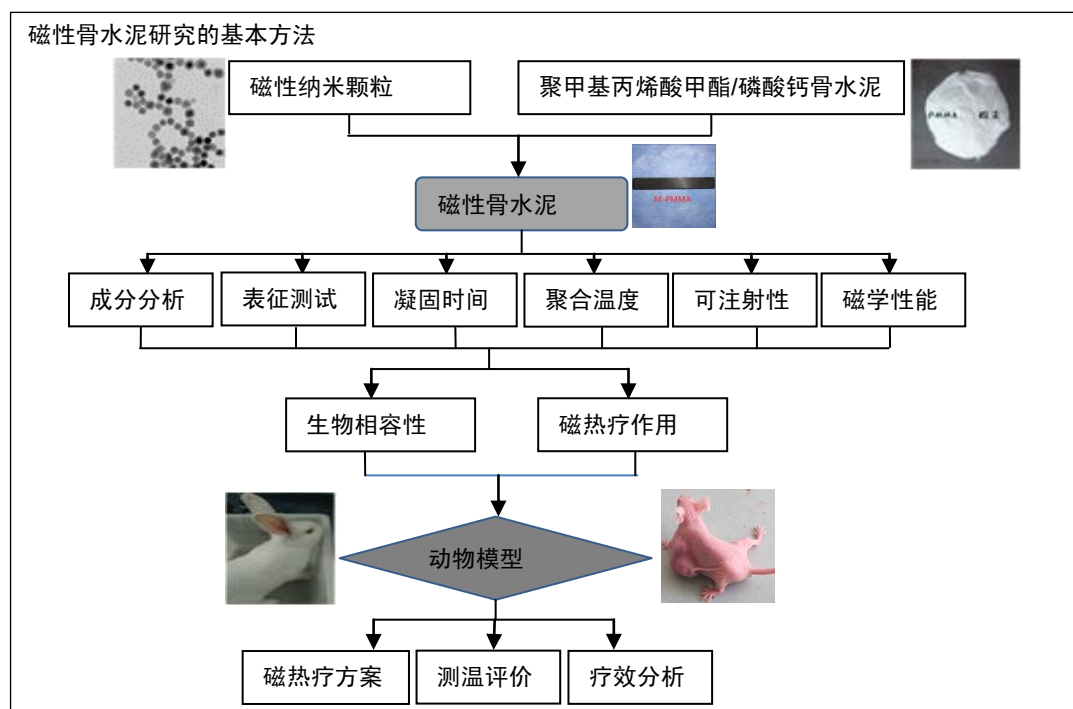
# 磁性骨水泥的材料构成及特征

王润生<sup>1,2</sup>, 刘建恒<sup>1</sup>, 毛克亚<sup>1</sup>, 唐佩福<sup>1</sup> (<sup>1</sup>解放军总医院骨科, 北京市 100853; <sup>2</sup>广西中医药大学第三附属医院骨科, 广西壮族自治区柳州市 545001)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.1735

ORCID: 0000-0003-1547-3460(王润生)

文章快速阅读:



王润生, 男, 1985年生, 安徽省六安市人, 汉族, 解放军总医院在读博士, 主治医师, 主要从事脊柱外科、骨科生物材料研究。

通讯作者: 唐佩福, 主任医师, 解放军总医院骨科, 北京市 100853

文献标识码:A

稿件接受: 2019-03-04



文题释义:

**磁性骨水泥:** 以磁响应物质与骨水泥基质合成的骨水泥, 能在修复骨缺损的同时, 利用磁响应物质在交变磁场中产热实现肿瘤局部热疗, 杀灭肿瘤细胞, 最终达到降低骨肿瘤局部复发的目的, 具有一次置入、反复使用及温度可控等优点。

**磁热疗:** 磁响应物质在交变磁场中吸收电磁波, 将电磁能转化为热能, 利用肿瘤细胞较正常细胞对热敏感的机制, 杀灭肿瘤细胞, 实现肿瘤局部热疗。

摘要

**背景:** 磁性材料是磁性骨水泥的关键组成部分, 随着磁性纳米颗粒在射频磁场中产热机制的深入研究, 生物相容性好、产热效能高的纳米颗粒成为向临床转化的研究目标, 以不同成分、比例磁性纳米颗粒与骨水泥基质合成的磁性骨水泥, 在理化性能、体外及体内生物相容性、热疗疗效等方面出现很多新的研究成果。

**目的:** 综述磁性骨水泥研究进展。

**方法:** 由第一作者应用计算机检索 PubMed、Web of science、EMbase、万方数据库关于磁性骨水泥、磁热疗研究的文章, 磁性骨水泥选择关键词为“Magnetic bone cement”, 磁热疗选择关键词为“Magnetic hyperthermia”, 两者采用逻辑运算符“AND”连接。

**结果与结论:** 磁性骨水泥由磁响应物质和骨水泥基质构成, 磁响应物质由微米级铁氧体颗粒逐渐向纳米级铁氧体颗粒发展, 其原因在于产热效能的提升, 产热效能的提高有利于降低磁性骨水泥中磁性材料的质量百分比, 相应地骨水泥的力学强度、凝固时间等理化性能, 体内、外的生物毒性、热疗疗效等也随之发生改变。低毒、高产热效能磁性骨水泥是目前研究方向, 在未来磁性骨水泥可能不仅需具有磁热疗的作用, 同时还需兼备化疗、放疗, 甚至免疫治疗作用, 多功能磁性骨水泥可能会成为骨转移瘤的新型填充材料。

**关键词:**

骨水泥; 磁性骨水泥; 磁热疗; 磁性纳米颗粒; 肿瘤热疗; 纳米级铁氧体颗粒; 骨转移瘤

中图分类号: R459.9; R318.08

基金资助:

国家自然科学基金面上项目(51772328), 项目负责人: 毛克亚; 国家自然科学基金青年基金项目(81702121), 项目负责人: 刘建恒; 军队后勤重大项目子课题(AWS17J004), 项目负责人: 刘建恒; 解放军总医院临床科研扶持基金项目(2017FC-TSYS-2006), 项目负责人: 刘建恒; 首发科研专项项目(首发 2018-4-5014), 项目负责人: 刘建恒

缩略语:

聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥: poly(methyl methacrylate), PMMA

Wang Runsheng, Doctoral candidate, Attending physician, Department of Orthopedics, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; Department of Orthopedics, Third Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Liuzhou 545001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Corresponding author: Tang Peifu, Chief physician, Department of Orthopedics, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

## Material composite and properties of magnetic bone cement

Wang Runsheng<sup>1,2</sup>, Liu Jianheng<sup>1</sup>, Mao Keya<sup>1</sup>, Tang Peifu<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Department of Orthopedics, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; <sup>2</sup>Department of Orthopedics, Third Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Liuzhou 545001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China)

### Abstract

**BACKGROUND:** Magnetic materials are the crucial part of magnetic bone cement, with the explicit investigation of the heating emission mechanism of nanoparticles in magnetic radio-frequency fields, magnetic nanoparticles with good biocompatibility and high heating efficiency may become the hotspot for clinical transformation. Magnetic bone cement consist with magnetic nanoparticles with different ingredient, ratio and bone cement matrix, there are many research progresses in physicochemical property, *in vitro* and *in vivo* biocompatibility, heating efficiency and the hyperthermia effect.

**OBJECTIVE:** To review the research progress of magnetic bone cement.

**METHODS:** The articles about magnetic bone cement and magnetic hyperthermia were retrieved from PubMed, Web of science, Embase and WanFang databases. The keywords were "magnetic bone cement, magnetic hyperthermia". The logical operator between them was "AND".

**RESULTS AND CONCLUSION:** Magnetic bone cement consists of magnetic materials and bone cement matrix, the magnetic materials were chosen from micron ferrite particles to nanoscale ferrite particles, because of the increasing of heating efficiency. Consequently, the mass percent of magnetic materials in magnetic bone cement will decrease with the increasing of heating efficiency. Then, the physicochemical property, such as, mechanical strength, and setting time, *in vitro* and *in vivo* biocompatibility, and hyperthermia effect change. The bone cements with low toxicity and high heating efficiency are the main research direction. In the future, magnetic bone cement will not only preserve the function of hyperthermia, but also have the function of chemotherapy, radiotherapy and immunotherapy. Multi-functional magnetic bone cement may become a new filling material to treat bone metastasis.

**Key words:** bone cement; magnetic bone cement; magnetic hyperthermia; magnetite nanoparticles; tumor hyperthermia; nanoscale ferrite particles; metastasis

**Funding:** the National Natural Science Foundation of China (General Program), No. 51772328 (to MKY); the National Natural Science Foundation of China for the Youth, No. 81702121 (to LJH); the Major Project of Military Logistics, No. AWS17J004 (to LJH); the Clinical Research Support Foundation of Chinese PLA General Hospital, No. 2017FC-TSYS-2006 (to LJH); the First Research Project, No. 2018-4-5014 (to LJH)

## 0 引言 Introduction

骨转移瘤引起的骨相关事件, 包括疼痛、病理性骨折、脊髓压迫症等, 是导致晚期肿瘤患者生存质量下降的主要原因<sup>[1]</sup>。随着医疗技术的飞速发展, 肿瘤患者的生存时间延长, 骨转移瘤患者有增多趋势, 文献报道美国每年大约有30万骨转移瘤患者<sup>[2]</sup>, 中国人口基数庞大, 骨转移瘤患者将更多。脊柱是骨转移瘤好发部位, 90%以上脊柱肿瘤是转移瘤, 肺癌、乳腺癌和前列腺癌占65%-80%<sup>[3]</sup>。椎体成形术自1984年Galibert等<sup>[4]</sup>首次用于治疗颈椎血管瘤以来, 逐渐成为脊柱骨转移瘤的重要微创治疗手段, 在脊柱以外的骨转移瘤治疗中, 骨水泥成形术与内固定、放疗等联合应用, 在缓解骨癌痛方面同样具有非常重要的作用<sup>[5-6]</sup>, 骨水泥是骨转移瘤治疗中不可或缺的填充材料。

1957年由Glichrist等<sup>[7]</sup>首先提出磁热疗, 磁热疗是利用磁性物质在交变磁场中产生的磁滞损耗, 将电磁能转换成热能, 进而实现组织内热疗。随着磁性纳米颗粒的成分、尺寸、形貌的深入研究, 其产热性能逐步攀升, 磁性骨水泥的制备和性能研究也出现新进展。文章综述了磁性骨水泥的研究进展。

## 1 资料和方法 Data and methods

**1.1 资料来源** 由第一作者应用计算机检索PubMed、Web of science、EMbase、万方数据库关于磁性骨水泥、磁热疗研究的文章, 磁性骨水泥选择关键词为“Magnetic bone cement”, 磁热疗选择关键词为“Magnetic hyperthermia”, 两者采用逻辑运算符“AND”连接。检

索的限设为1998年1月至2018年11月, 见图1。

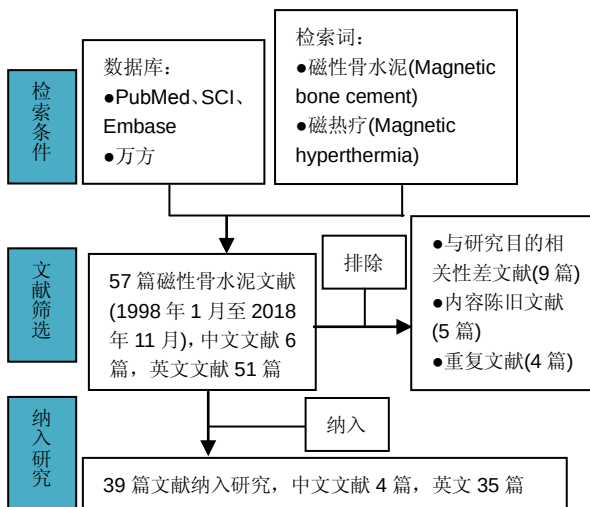


图1 文献检索流程图

### 1.2 纳入与排除标准

**纳入标准:** ①磁性骨水泥高质量文献, 磁性骨水泥主要被用于磁热疗; ②论点论据可靠的原创性文章; ③相关性且在生物材料领域具有代表性和权威性的文献。

**排除标准:** ①与本综述无关的文献; ②重复研究文献及低质量、科学性与创新性差的文献; ③尚未正式发表的文献。

**1.3 数据提取** 共检索到57篇文献, 其中中文文献6篇, 英文文献51篇, 排除与研究目的相关性差及内容陈旧重复的文献18篇, 纳入39篇符合标准的文献进行综述。

1.4 质量评价 符合纳入标准的39篇文献中,文献[1-12]探讨了磁性骨水泥的制备、理化性能,文献[13-25]探讨了磁性骨水泥的体外实验研究,文献[26-39]探讨了磁性骨水泥的体内实验研究。

## 2 结果 Results

2.1 磁性骨水泥的制备及理化性能 磁性骨水泥由骨水泥基质和磁响应物质2部分组成,骨水泥基质主要为聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥[poly(methyl methacrylate), PMMA]和磷酸钙骨水泥。磁响应物质种类的不同,导致磁性骨水泥的力学强度、凝固时间、聚合温度、可注射性等基本参数也不同。Takegami等<sup>[8]</sup>采用13  $\mu\text{m}$   $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 颗粒与PMMA制成磁性骨水泥,并测试不同质量百分比(10%, 20%, 40%, 50%, 80%)磁性骨水泥的力学性能,随着 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 质量百分比的增高,骨水泥的抗压强度和抗弯曲强度逐渐增加。质量百分比50%的磁性骨水泥抗压强度为(220 $\pm$ 15) MPa,抗弯曲强度为(120 $\pm$ 9) MPa,均达到或超过PMMA骨水泥的力学性能。

由于磷酸钙骨水泥的力学强度较PMMA低,为改善力学强度,Vlad等<sup>[9]</sup>将 $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 纳米颗粒掺入磷酸钙骨水泥中,发现不仅可提高磷酸钙骨水泥的抗压强度、可注射性、延长凝固时间,而且具有良好的生物相容性;但磁性纳米颗粒的掺入量并非与骨水泥的力学强度呈正比,含质量百分比8%纳米颗粒磷酸钙骨水泥的抗压强度较单纯磷酸钙骨水泥强,而质量百分比24%纳米颗粒磷酸钙骨水泥的抗压强度较含质量百分比8%纳米颗粒的磷酸钙骨水泥弱,均小于70 MPa,原因是由于磁性纳米颗粒所占质量百分比过高时,与磷酸钙粉末混合不均匀,凝固后会在磁性纳米颗粒含量高的区域形成力学薄弱区,从而导致强度下降。Kawashita等<sup>[10]</sup>将不同质量百分比(40%, 50%, 60%)50–500 nm的 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 磁性纳米颗粒与PMMA混合,分别制成M-40C、M-50C、M-60C磁性骨水泥,并与单纯PMMA进行对照研究,随着磁性纳米颗粒含量增加,骨水泥的凝固时间逐渐延长,但抗压强度差异不大, M-40C磁性骨水泥的抗压强度为(91.4 $\pm$ 6.1) MPa, M-50C磁性骨水泥的抗压强度为(89.2 $\pm$ 6.5) MPa,而M-60C磁性骨水泥难以成形,无法测量骨水泥的抗压强度和凝固温度。早期骨水泥掺入的磁响应物质含量均较高,质量百分比最高达到50%。近年来,重庆医科大学研究团队向PMMA与磷酸钙骨水泥2种骨水泥基质中掺入含质量百分比10%的 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 纳米颗粒,合成磁性骨水泥<sup>[11-12]</sup>,发现其具有良好的体内、外消融作用,但未行力学评价。Vlad等<sup>[9]</sup>制作的含质量百分比8%磁性纳米颗粒的磁性磷酸钙骨水泥,颗粒含量虽低,但目的在于增强磷酸钙骨水泥的力学强度和可注射性,并非用于热疗,究其原因颗粒的产热性能差,需要较高质量百分比的磁性纳米颗粒,才能在交变磁场中达到热疗所需的温度。刘义灏等<sup>[13]</sup>以PMMA为基质,掺入质量百分比5%的 $\text{Co}_{0.04}\text{Fe}_{2.96}\text{O}_4$ 纳米颗粒,其抗压强度为(77.5 $\pm$ 6.1) MPa,达到了ISO5833标准,在

390 kHz、22 kA/m的交变磁场中,3 min可达到50  $^{\circ}\text{C}$ ,满足临床热疗所需温度。

综上,少量掺入磁性纳米颗粒会增加磁性骨水泥的力学强度,但掺入量过多反而导致其力学强度的下降,过多的掺入(60%)甚至会引起骨水泥难以凝固。骨水泥凝固时间与颗粒掺入量呈正比<sup>[10]</sup>,虽然凝固时间的延长,便于临床操作,但以磷酸钙为基质的磁性骨水泥本身凝固时间较长,凝固时间的进一步延长反而增加骨水泥渗漏的风险,含量过高甚至会导致颗粒没有被完全固化而出现洗脱现象,增加生物毒性<sup>[11]</sup>。聚合温度会随着磁性纳米颗粒含量的增加而呈下降趋势,可能与单位质量内单体体积的下降有关<sup>[10]</sup>。可注射性与磁性纳米颗粒含量呈正比<sup>[12]</sup>,但同样有增加骨水泥渗漏的风险。有关磁性骨水泥的文献,见表1。

## 2.2 磁性骨水泥的体外实验

2.2.1 生物相容性 生物相容性是医用材料评价的重要指标,磁性骨水泥生物相容性评价的对象是磁性骨水泥浸提液,可参照ISO10993.12-2009标准制备骨水泥浸提液<sup>[14]</sup>。Li等<sup>[15]</sup>采用DNA定量法评价含质量百分比30% $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 纳米颗粒磁性PMMA骨水泥的生物相容性,发现孵育1, 4, 7 d 磁性骨水泥的生物相容性与对照组(空白PMMA)比较差异无统计学意义。唐正海等<sup>[16]</sup>将 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 磁性纳米颗粒分别与PMMA和磷酸钙骨水泥混合,制成不同质量百分比(10%, 20%)的磁性骨水泥,研究发现随着磁性纳米颗粒比例的增高,骨水泥的毒性逐渐增加,磁性PMMA骨水泥具有轻、中度细胞毒性,而磁性磷酸钙骨水泥生物相容性好,基本无细胞毒性。刘义灏等<sup>[13]</sup>制备了含质量百分比5% $\text{Co}_{0.04}\text{Fe}_{2.96}\text{O}_4$ 纳米颗粒的磁性PMMA,发现其生物毒性与单纯PMMA比较差异无统计学意义。Verné等<sup>[17]</sup>与Miola等<sup>[18]</sup>将磁性生物活性陶瓷粉(SC45)与PMMA按照不同质量百分比(10%, 15%, 20%)混合,制成磁性骨水泥,将其浸提液与人骨肉瘤细胞MG63细胞共孵育24, 48, 72 h, MTT法检测细胞毒性发现,含质量百分比10%, 15%, 20%磁性生物活性陶瓷粉骨水泥各时间点的细胞增殖与对照组比较无明显差异。

综上,磁性骨水泥浸提液的毒性与骨水泥基质、掺杂磁性纳米颗粒的含量密切相关,以PMMA为基质的磁性骨水泥细胞毒性要高于磷酸钙骨水泥,而掺杂的磁性纳米颗粒含量越高,骨水泥的生物相容性越差,降低磁性纳米颗粒的掺杂量,是降低骨水泥毒性、提高其生物相容性的重要途径。

2.2.2 热疗作用 热疗作用是磁性骨水泥研究的核心,高产热效能的磁性纳米颗粒,可减少颗粒质量百分比,便于量产,能更好地满足临床需求。磁性纳米颗粒在交变磁场中的产热能力通常用比吸收率来表征,是指单位质量磁性纳米颗粒产热的能力,单位是 $\text{Wg}^{-1}$ ,比吸收率与颗粒的成分、尺寸、形貌相关,会随着磁场的频率和磁场强度的增大而增加。超顺磁性纳米颗粒通过奈尔弛豫和布朗弛豫产热<sup>[19]</sup>,奈尔弛豫与颗粒的自身特征,如颗粒成分、尺寸、形貌有关,布朗弛豫与颗粒所在溶质



表 1 磁性骨水泥相关文献

| 发表年份 | 第一作者        | 磁响应物质                                                |                |               | 骨水泥基质       | 凝固时间(s)                              | 聚合温度(℃)                             | 力学(MPa)                                    |       |
|------|-------------|------------------------------------------------------|----------------|---------------|-------------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------|-------|
|      |             | 成分                                                   | 粒径             | 质量百分比         |             |                                      |                                     | 抗压强度                                       | 抗弯曲强度 |
| 1998 | Takegami Y  | Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>                       | 13 μm          | 50%           | 聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥 | 420                                  | 无相关数据                               | 220±15                                     | 120±9 |
| 2008 | Vlad MD     | α-Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>                     | 150 nm         | 8%, 24%       | 磷酸钙骨水泥      | C8: 114, C24: 38                     | 无相关数据                               | C8: 68±7, C24: 53±3                        | 无相关数据 |
| 2010 | Kawashita M | Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>                       | 100–500 nm     | 40%, 50%      | 聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥 | P40: 670±75, P50: 750±30             | P40: 85, P50: 75                    | P40: 91.4±6.1, P50: 89.2±6.5               | 无相关数据 |
| 2010 | Portela A   | Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>                       | 5 μm           | 无相关数据         | 无相关数据       | 300                                  | 无相关数据                               | 无相关数据                                      | 无相关数据 |
| 2011 | Matsumine A | Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>                       | 13 μm          | 40%           | 磷酸钙骨水泥      | 无相关数据                                | 无相关数据                               | 无相关数据                                      | 无相关数据 |
| 2012 | Li Z        | Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>                       | 300, 35, 11 nm | 30%           | 聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥 | 无相关数据                                | 无相关数据                               | C-COP 30a: 86.0±2.6                        | 无相关数据 |
| 2015 | Verné E     | SC45                                                 | 50 nm          | 10%, 15%, 20% | 聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥 | 无相关数据                                | 无相关数据                               | ≥70                                        | 无相关数据 |
| 2015 | Xu C        | Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>                       | 20–50 nm       | 5%, 10%       | 磷酸钙骨水泥      | 无相关数据                                | C5:室温(1.99±0.17), C10:室温(1.36±0.14) | 无相关数据                                      | 无相关数据 |
| 2017 | Ling Y      | Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>                       | 20–50 nm       | 5%, 10%       | 聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥 | 无相关数据                                | 无相关数据                               | 无相关数据                                      | 无相关数据 |
| 2017 | Miola M     | SC45                                                 | 20 μm          | 10%, 15%, 20% | 聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥 | P10: 711±1, P15: 720±3, P20: 735±4   | P10:49±3, P15:49±2, P20:49±2        | 无相关数据                                      | 无相关数据 |
| 2017 | 刘义灏         | Co <sub>0.04</sub> Fe <sub>2.96</sub> O <sub>4</sub> | 22 nm          | 5%, 10%, 15%  | 聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥 | P5: 680±60, P10: 710±42, P15: 780±60 | 无相关数据                               | P5: 77.5±6.1, P10: 68.4±4.9, P15: 65.7±5.0 | 无相关数据 |

表注: Cx 指以磷酸钙骨水泥为基质, 掺杂磁响应物质质量百分比为 x%的磁性骨水泥; Px 以聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥为基质, 掺杂磁响应物质质量百分比为 x%的磁性骨水泥; SC45 指 SiO<sub>2</sub>-Na<sub>2</sub>O-CaO-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>-FeO-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 复合物; C-COP 30a 指以聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥为基质, 掺杂质量百分比 30%Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 的磁性骨水泥。

的黏稠度有关, 生物体应用中布朗弛豫常被阻断, 主要依靠奈尔弛豫产热, 产热能力会降低<sup>[20]</sup>。骨水泥固化后, 磁性纳米颗粒的体转动消失, 布朗弛豫被阻断, 产热能力也会降低, 而为患者安全起见, 磁场强度和频率的乘积需小于 $5\times10^9\text{ Am}^{-1}\text{ s}^{-1}$ <sup>[21]</sup>, 而且肿瘤局部血液循环丰富, 会出现温度衰减现象, 因此, 用于合成磁性骨水泥的磁性纳米颗粒必须具有高的产热效能, 才能满足生物应用的需求。

Portela等<sup>[22]</sup>研制的掺杂磁性生物陶瓷粉磁性骨水泥, 其比吸收率值最高仅为 $2.11\text{ Wg}^{-1}$ , 难以满足临床热疗的要求。Takegami等<sup>[8]</sup>发现在800 e、100 kHz的交变磁场中, 含质量百分比80%微米级Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>磁性骨水泥的最高温度为61℃。Kawashita等<sup>[10]</sup>发现在频率为100 kHz的磁场中, 含质量百分比40%, 50%磁性纳米颗粒的磷酸钙骨水泥, 当场强为3 000 e时能在几十秒之内温度超过70℃; 当场强为1 200 e时, 在500 s之内分别可达到40, 48℃。Li等<sup>[15]</sup>研究加入不同粒径(300, 35, 11 nm)磁性纳米颗粒PMMA骨水泥的理化性能, 指出磁性骨水泥的产热能力与粒径大小及所用磁场的条件密切相关。Guardia等<sup>[23]</sup>研究发现, (19±3) nm的超顺磁性纳米颗粒比吸收率值高达 $2\,452\text{ Wg}^{-1}$ 。韩国研究小组Lee等<sup>[24]</sup>报道了具有核壳结构的交换耦合磁性纳米颗粒, 其在交变磁场中的比吸收率达到 $3\,886\text{ Wg}^{-1}$ 。贺淑莉<sup>[25]</sup>研究团队发现软磁和硬磁元素掺杂的铁氧体纳米颗粒, 可提高颗粒的比吸收率值, 22 nm的Co<sub>0.03</sub>Mn<sub>0.28</sub>Fe<sub>2.7</sub>O<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub>在交变磁场中的比吸收率值可

达到 $3\,417\text{ Wg}^{-1}$ , 以PMMA为基质的磁性骨水泥, 只需添加质量百分比1%的磁性纳米颗粒即可满足临床热疗的要求<sup>[26]</sup>, 见图2, 3。

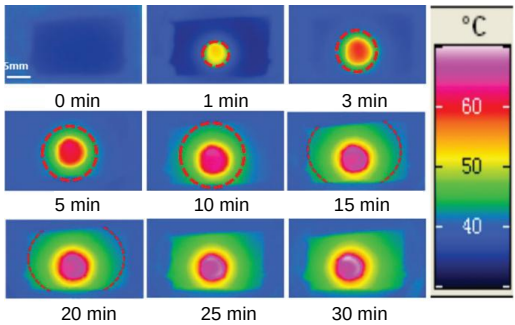


图 2 掺杂 1% 锌铁氧体磁性纳米颗粒及聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥在猪肋骨中磁热疗红外成像图谱<sup>[25]</sup>



图 3 掺杂 1% 锌铁氧体磁性颗粒聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥(黑色)与普通聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥(白色)

2.3 体内实验

2.3.1 动物模型 磁性骨水泥研究多采用免疫缺陷动物移植肿瘤模型, 采用裸鼠皮下注射肿瘤细胞悬液建立动物模型<sup>[27]</sup>, 虽然具有较高的成瘤率、位置表浅、便于观察等优点, 但用于磁性骨水泥研究, 可能存在以下问题: ①骨水泥主要用于骨肿瘤的治疗, 接种于皮下的肿瘤属软组织肿瘤, 其热疗时热传导及生物学特征与骨肿

瘤均存在很大差异,如采用骨髓腔内注射造模<sup>[28]</sup>,由于裸鼠体型小,又不便于骨水泥髓腔内注射操作;②磁热疗的优势在可运用于较深部位的肿瘤<sup>[29]</sup>,而将肿瘤接种于皮下,难以体现磁热疗的优势。日本三重大学研究团队采用VX2移植骨转移瘤模型作为磁性骨水泥磁热疗研究模型<sup>[30]</sup>,VX2细胞是人类乳头瘤病毒诱发的鳞状细胞癌,新西兰兔、日本大耳白兔等先天对其缺乏免疫,其具有成瘤率高、传代稳定、早期容易出现肺转移等特征,与临床原发性骨肿瘤(骨肉瘤)及骨转移瘤等生物学特征具有相似之处,是研究磁性骨水泥较为理想的动物模型。

**2.3.2 磁热疗方案** 磁热疗的时间、频次、疗程及温度文献报道存在很大差异。Kusaka等<sup>[31]</sup>制作了兔VX2移植骨肿瘤模型,成模1周后在兔胫骨髓腔内注射磁性骨水泥,治疗50 min,仅治疗1次。Matsumine等<sup>[30]</sup>对患者在磁性磷酸钙骨水泥注射1周后,于术后8,10,12,15,17,19,22,24,26,29 d进行磁热疗,每次治疗15 min,3例患者采用有创光纤测温,骨皮质温度最高控制在42℃。Portela等<sup>[32]</sup>制备了C57BL6恶性黑色素瘤动物模型,在磁性骨水泥注射后每次治疗30 min,间隔48 h治疗1次,肿瘤局部温度在5 min内升至38-39℃后维持30 min,但骨水泥的温升效果欠佳,未达到热疗所需的43-45℃。Xu等<sup>[12]</sup>将注射磁性磷酸钙骨水泥的裸鼠肿瘤模型置于线圈中180 s,并用红外相机检测温度变化,肿瘤局部温度达到(74.73±9.12)℃。Ling等<sup>[11]</sup>将注射磁性PMMA骨水泥的裸鼠肿瘤模型置于线圈中180 s,肿瘤局部温度达到(53.05±3.18)℃。

综上可见,磁热疗的方案存在很大差异,温度变化范围与所用磁性骨水泥的升温性能有关,但热疗指温度在41-46℃之间,而超过56℃即为热消融,而且两者治疗后的病理生理也不相同,热疗后肿瘤细胞以凋亡为主,而热消融后组织以坏死为主,组织坏死容易导致局部炎症细胞浸润,甚至出现红肿热痛等临床表现<sup>[32]</sup>。因此,热疗被更多的学者推崇,故而磁热疗过程中温度不宜过高,控制43-45℃之间为宜。

**2.3.3 测温方法** 测温是热疗的关键技术,也是确保热疗安全进行的措施,热疗的温度需控制在43-45℃之间,温度过高易造成周围正常组织被灼伤。目前测温方法主要有实时光纤测温 and 红外成像技术,这2种方法适合于表浅的肿瘤,而对于深部肿瘤,如骨肿瘤、消化道肿瘤等难以实现温度监测。虽然日本三重大学研究团队采用多通道光纤实时测温系统,对VX2移植肿瘤模型骨水泥注射的不同部位温度变化进行了间接测温<sup>[30]</sup>,但同样会对动物造成损伤;而Oliveira等<sup>[33]</sup>将光纤插入膀胱内监测腔内温度变化,操作过程均较为繁琐,且有造成动物膀胱损伤的风险。红外成像技术可实施、准确的检测温度,在光热疗过程中尤为实用<sup>[34]</sup>,但仅限于观察动物体表的温度变化,对于较深部位的骨肿瘤模型难以实施温度监控。因此,准确、实时、无创测温,将会是磁热疗面临的技术难题。热疗与肿瘤组织充分接触,是杀灭肿瘤细胞的前提,磁性骨水泥在磁场中以磁性骨水泥的中心温

度最高,热衰减的程度与距离呈负相关。Takegami等<sup>[8]</sup>通过多通道光纤测温发现,注入兔胫骨骨髓腔内的骨水泥中心温度达到50-60℃时,骨皮质表面的温度会升高至43-45℃,但在髓腔内,距离骨水泥1 cm以上时温度难以超过40℃,而采用尸体胫骨对温度在骨中传导的研究发现,所得结果与动物实验相似,但在尸体骨中升温速率更快,可能与骨水泥的体积较大有关。

**2.3.4 评价指标** 肿瘤模型采用的评价指标主要有肿瘤的体积、质量,影像学包括B超、X射线、micro-CT和核磁,血液检测指标包括肿瘤免疫指标、生化指标等,病理学包括苏木精-伊红染色,细胞凋亡TUNEL染色、免疫组织化学等。不同的动物模型需选择不同的评价指标,如肿瘤的体积、质量及B超,不适用于VX2移植骨肿瘤模型,需采用患肢肿瘤周径来评价肿瘤的进展过程<sup>[31]</sup>;而对于皮下移植的肿瘤模型,可实时动态观察肿瘤的体积,在治疗结束时可完整获得肿瘤的质量进行评价。X射线、micro-CT可评估骨质破坏及骨小梁结构变化<sup>[28]</sup>,而核磁在发现骨肿瘤是否成模方面的敏感性和特异性均较高<sup>[35]</sup>,适用于早期诊断骨肿瘤。肿瘤免疫治疗主要用于观察磁性骨水泥磁热疗后血液免疫指标的变化<sup>[36]</sup>,而生化指标主要为肝、肾功能,用于评价磁性骨水泥的体内毒性<sup>[37]</sup>。病理学苏木精-伊红染色可观察肿瘤组织热疗后的形态改变,包括坏死、凋亡、纤维化等,TUNEL染色可观察与磁性骨水泥、肿瘤组织界面不同距离细胞的凋亡指数<sup>[38]</sup>,配合免疫组织化学染色,可进一步明确磁热疗对肿瘤血管生成的影响作用。

### 3 问题与展望 Problems and prospects

目前仅日本三重大学研究团队报道磁性磷酸钙骨水泥的临床试验,主要用于四肢的骨转移瘤患者,且为回顾性研究,未见后续的大样本及在脊柱等承重部位骨转移瘤应用的报道。磁性骨水泥应用于临床仍有很多问题需要解决:①无创测温:虽然Matsumine教授团队已将磁性磷酸钙骨水泥用于四肢骨转移瘤,但磁热疗的15例患者中仅有3例进行了温度监测,而且是有创测温。未来如将磁性骨水泥应用于脊柱,由于临近椎管内神经系统,温度的快速升高会造成脊髓损伤等严重后果,如不能有效进行无创、实时测温,将难以在脊柱转移肿瘤实现磁热疗。将来如能将计算机断层扫描与热成像技术结合,可能会成为无创测温的解决途径;②磁热疗仪的改进:前列腺癌、恶性黑色素瘤磁流体热疗已开展了临床使用,并研发了相应磁热疗仪;而磁性骨水泥主要用于骨转移瘤,骨转移瘤多发生在脊柱,磁性纳米颗粒的固化和所需线圈的增大,都对新型磁热疗仪提出了挑战。

近年来,以纳米颗粒为平台构建的具有磁热、光热、化疗、放疗、免疫等多种效应的“纳米魔弹”,引起了广泛关注<sup>[39]</sup>,未来磁性骨水泥不仅需具有磁热疗作用,同时还需兼备化疗、放疗,甚至免疫增强等作用<sup>[33-35]</sup>,多功能磁性骨水泥可能会成为骨转移瘤的新型填充材料,为骨转移瘤治疗提供新的思路。

**作者贡献:** 文章设计、实施、资料收集为王润生, 评估为毛克亚、刘建恒, 王润生成文, 唐佩福审核。

**经费支持:** 该文章接受了“国家自然科学基金面上项目(51772328)、国家自然科学基金青年基金项目(81702121)、军队后勤重大项目子课题(AWS17J004)、解放军总医院临床科研扶持基金项目(2017FC-TSYS-2006)、首发科研专项项目(首发 2018-4-5014)”的资助。所有作者声明, 经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

**利益冲突:** 文章的全部作者声明, 在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

**写作指南:** 文章的撰写与编辑修改后文章遵守了《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。

**文章查重:** 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

**文章外审:** 文章经小同行外审专家双盲外审, 同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

**文章版权:** 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

**开放获取声明:** 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

## 4 参考文献 References

- [1] Owari T, Miyake M, Nakai Y, et al. Clinical Features and Risk Factors of Skeletal-Related Events in Genitourinary Cancer Patients with Bone Metastasis: A Retrospective Analysis of Prostate Cancer, Renal Cell Carcinoma, and Urothelial Carcinoma. *Oncology*. 2018;95(3):170-178.
- [2] Li S, Peng Y, Weinhandl ED, et al. Estimated number of prevalent cases of metastatic bone disease in the US adult population. *Clin Epidemiol*. 2012; 4:87-93.
- [3] Yuasa T, Urakami S. Kidney cancer: decreased incidence of skeletal-related events in mRCC. *Nat Rev Urol*. 2014;11(4): 193-194.
- [4] Galibert P, Deramond H, Rosat P, et al. Preliminary note on the treatment of vertebral angioma by percutaneous acrylic vertebroplasty. *Neurochirurgie*. 1987;33:166-168.
- [5] 田庆华, 吴春根, 顾一峰, 等. 经皮骨成形术治疗椎外转移性骨肿瘤的应用[J]. 介入放射学, 2012, 21(8): 645-650.
- [6] Kim YI, Kang HG, Kim JH, et al. Closed intramedullary nailing with percutaneous cement augmentation for long bone metastases. *J Bone Joint J*. 2016;98(5): 703-709.
- [7] Gilchrist RK, Medel R, Shorey WD, et al. Selective inductive heating of lymph nodes. *Ann Surg*. 1957;146(4): 596-606.
- [8] Takegami K, Sano T, Wakabayashi H, et al. New ferromagnetic bone cement for local hyperthermia. *J Biomed Mater Res*. 1998; 43(2):210-214.
- [9] Vlad MD, del Valle LJ, Barracó M, et al. Iron Oxide Nanoparticles Significantly Enhances the Injectability of Apatitic Bone Cement for Vertebroplasty. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(21): 2290-2298.
- [10] Kawashita M, Kawamura K, Li Z. PMMA-based bone cements containing magnetite particles for the hyperthermia of cancer. *Acta Biomater*. 2010; 6(8):3187-3192.
- [11] Ling Y, Tang X, Wang F, et al. Highly efficient magnetic hyperthermia ablation of tumors using injectable polymethylmethacrylate-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. *RSC Adv*. 2017;7(5): 2913-2918.
- [12] Xu C, Zheng Y, Gao W, et al. Magnetic Hyperthermia Ablation of Tumors Using Injectable Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/Calcium Phosphate Cement. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2015;7(25):13866-13875.
- [13] 刘义灏, 俞翔, 张力, 等. 一种新型磁性骨水泥的制备及其在交变磁场中对骨肉瘤MG-63细胞凋亡的影响[J]. 江苏大学学报(医学版), 2017, 27(1):5-9.
- [14] Frassica DA, Frassica FJ. Nonoperative management. In: Simon MA, Springfield D (eds). *Surgery for bone and soft-tissue tumors*. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998: 633-637.
- [15] Li Z, Kawamura K, Kawashita M, et al. In vitro assessment of poly(methylmethacrylate)-based bone cement containing magnetite nanoparticles for hyperthermia treatment of bone tumor. *J Biomed Mater Res Part A*. 2012;100A:2537-2545.
- [16] 唐正海, 王晓文, 张友仁, 等. 磁性复合骨水泥的体外细胞毒性[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(21):3937-3943.
- [17] Verné E, Bruno M, Miola M, et al. Composite bone cements loaded with a bioactive and ferrimagnetic glass-ceramic: Leaching, bioactivity and cytocompatibility. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2015;53:95-103.
- [18] Miola M, Laviano F, Gerbaldo R, et al. Composite bone cements for hyperthermia: modeling and characterization of magnetic, calorimetric and in vitro heating properties. *Ceram Int*. 2017;43(6):4831-4840.
- [19] Blanco-Andujar C, Walter A, Cotin G, et al. Design of iron oxide-based nanoparticles for MRI and magnetic hyperthermia. *Nanomedicine*. 2016; 11(14):1889-1910.
- [20] Di Corato R, Espinosa A, Lartigue L, et al. Magnetic hyperthermia efficiency in the cellular environment for different nanoparticle designs. *Biomaterials*. 2014;35(24): 6400-6411.
- [21] Hergt R, Dutz S. Magnetic particle hyperthermia-biophysical limitations of a visionary tumour therapy. *J Magn Magn Mater*. 2007;311(1):187-192.
- [22] Portela A, Vasconcelos M, Branco R, et al. An in vitro and in vivo investigation of the biological behavior of a ferrimagnetic cement for highly focalized thermotherapy. *J Mater Sci Mater Med*. 2010;21(8): 2413-2423.
- [23] Guardia P, Di Corato R, Lartigue L, et al. Water-soluble iron oxide nanocubes with high values of specific absorption rate for cancer cell hyperthermia treatment. *ACS Nano*. 2012;6(4): 3080-3091.
- [24] Lee JH, Jang JT, Choi JS, et al. Exchange-coupled magnetic nanoparticles for efficient heat induction. *Nat Nanotechnol*. 2011;6(7):418-422.
- [25] He S, Zhang H, Liu Y, et al. Maximizing Specific Loss Power for Magnetic Hyperthermia by Hard-Soft Mixed Ferrites. *Small*. 2018:e1800135.
- [26] 贺淑莉, 刘义灏, 俞翔, 等. 一种具有高产热效率的骨水泥[P]. 北京: CN106267330A, 2017-01-04.
- [27] Tang X, Xu Y, Chen J, et al. Intermittent time-set technique controlling the temperature of magnetic-hyperthermia- ablation for tumor therapy. *RSC Adv*. 2018;8(30):16410-16418.
- [28] Wang Y, Yang J, Liu H, et al. Osteotropic peptide-mediated bone targeting for photothermal treatment of bone tumors. *Biomaterials*. 2017;114: 97-105.
- [29] Derfus AM, von Maltzahn G, Harris TJ, et al. Remotely triggered release from magnetic nanoparticles. *Adv Mater*. 2007;19(22): 3932-3936.
- [30] Matsumine A, Takegami K, Asanuma K, et al. A novel hyperthermia treatment for bone metastases using magnetic materials. *Int J Clin Oncol*. 2011;16(2):101-108.
- [31] Kusaka M, Takegami K, Sudo A, et al. Effect of hyperthermia by magnetite cement on tumor-induced bone destruction. *J Orthop Sci*. 2002;7(3): 354-357.
- [32] Portela A, Vasconcelos M, Fernandes MH, et al. Highly focalised thermotherapy using a ferrimagnetic cement in the treatment of a melanoma mouse model by low temperature hyperthermia. *Int J Hyperthermia*. 2013;29(2):121-132.
- [33] Oliveira TR, Stauffer PR, Lee CT, et al. Magnetic fluid hyperthermia for bladder cancer: A preclinical dosimetry study. *Int J Hyperthermia*. 2013; 29(8):835-844.
- [34] He C, Duan X, Guo N, et al. Core-shell nanoscale coordination polymers combine chemotherapy and photodynamic therapy to potentiate checkpoint blockade cancer immunotherapy. *Nat Commun*. 2016;7: 12499.
- [35] Melancon MP, Appleton Figueira T, Fuentes DT, et al. Development of an Electroporation and Nanoparticle-based Therapeutic Platform for Bone Metastases. *Radiology*. 2018;286(1):149-157.
- [36] Chen Q, Xu L, Liang C, et al. Photothermal therapy with immune-adjutant nanoparticles together with checkpoint blockade for effective cancer immunotherapy. *Nat Commun*. 2016;7:13193.
- [37] Shetake NG, Kumar A, Gaikwad S, et al. Magnetic nanoparticle-mediated hyperthermia therapy induces tumour growth inhibition by apoptosis and Hsp90/AKT modulation. *Int J Hyperthermia*. 2012;31(8):909-919.
- [38] Xie J, Zhang Y, Yan C, et al. High-performance PEGylated Mn-Zn ferrite nanocrystals as a passive-targeted agent for magnetically induced cancer theranostics. *Biomaterials*. 2014; 35(33):9126-9136.
- [39] Datta NR, Krishnan S, Speiser DE, et al. Magnetic nanoparticle-induced hyperthermia with appropriate payloads: Paul Ehrlich's "magic (nano)bullet" for cancer theranostics? *Cancer Treat Rev*. 2016;50: 217-227.