

磁性液体在生物医学领域中的应用研究

钱 晨, 李德才, 赵晓光

(北京交通大学机械与电子控制工程学院, 北京 100044)

摘要 磁性液体是一种新型的纳米功能材料, 它所具有的独特性质使其能够应用于生物医学中的某些领域。在介绍磁性液体相关性质的基础上, 总结了其在生物医学领域中的应用现状及发展方向, 并展望了其应用前景。

关键词 磁性液体 生物医学 靶向给药 血管栓塞 肿瘤热疗

Application Research of Magnetic Fluid Used in Biomedical Field

QIAN Chen, LI Decai, ZHAO Xiaoguang

(School of Mechanical and Electronical Control Engineering, Beijing Jiaotong University, Beijing 100044)

Abstract Magnetic fluid is a novel type of nano functional material, which has unique properties making that this material can be used in several areas in biomedical field. Based on the introduction of some related properties, application status and development direction of magnetic fluid used in biomedical field are summarized in this paper. Besides this, its prospect is suggested.

Key words magnetic fluid, biomedical field, targeting drug delivery, vascular embolization, tumor hyperthermia

0 前言

磁性液体是由直径为纳米量级的磁性固体颗粒均匀分散到基载液中而形成的一种稳定胶状液体^[1]。它将固体的强磁性和液体的流动性紧密地结合起来, 具有许多其他材料所不具备的性质。自 1965 年磁性液体由美国国家航空和宇航局试制成功^[2]以来, 其独特的性质引起了人们极大的兴趣, 在理论和实验的研究上已经有了重大的进步, 并且在一些重要的领域得到了广泛的应用。其中磁性液体在生物医学领域中的应用越来越受到重视, 包括靶向给药、血管栓塞和肿瘤热疗等, 这些都是目前医学研究的热点。

1 与生物医学应用相关的磁性液体的性质

1.1 磁性液体的磁性

磁性液体的磁化机制包含 2 方面的因素: 一个是这些铁磁质颗粒内部的磁畴旋转而趋向于外磁场的方向; 另一个是极化的颗粒受磁场力的作用, 克服纷扰混乱的热运动而作沿外磁场方向的有序排列。

从磁性液体的整体来看, 其并不具有铁磁性物质的性质, 但它的磁性却比普通的顺磁性物质高得多, 仍然遵循顺磁性物质的基本理论, 可以用 Langevin 方程表示体系的比磁化强度:

$$\frac{\bar{m}}{m} = \coth \alpha - \frac{1}{\alpha} = L(\alpha)$$

$$\alpha = \frac{1}{k_0 T} \mu_0 m H_0$$

其中: H_0 是外磁场强度, μ_0 是真空磁导率, \bar{m} 是每个颗粒的磁矩矢量

正是由于磁性液体存在着与超顺磁性和高饱和磁化强度相联系的液体行为, 使得通过外加磁场调控磁性液体的流

动成为可能。

1.2 磁性液体的磁流变性

磁性液体的流变性主要是由其表观黏度决定的。以连续体力学的观点, 流体在流动时, 因固体粒子的存在而使其内部摩擦增强, 也就是增加了其黏度。胶体黏度因粒子含量的增加而增大。没有磁场时, 高浓度磁性液体的黏度可以用 Vand 公式表示:

$$\eta = \eta_0 \exp[(2.5\phi + 2.7\phi^2)/(1 - 0.609\phi)]$$

其中: ϕ 是固体相的体积浓度。

磁性液体的黏度与磁场有关, 这种关系是因为磁场影响磁矩的运动, 从而影响与流体有关的粒子本身。当外加磁场后, 粒子受到 $m \times H$ 的力矩作用, 从而改变粒子的转动速度, 结果产生了粒子和流体间的摩擦, 摩擦力矩为 $6\eta_0 V(\dot{\gamma} - \omega_s)$ 。如果磁场足够强, 粒子的取向就被固定住, $\omega_s = 0$, 转动黏度达到最大值。

1.3 磁性液体的磁熵热效应

具有超顺磁性的纳米磁粉在交变磁场作用下, 磁取向会产生交替的无序-有序的变化, 吸收电磁波的能量并将之转换成热能, 发生熵热效应。

根据 Rosensweig 理论, 磁性粒子在交变磁场中的功率损耗的表达式如下:

$$P = \pi \mu_0 \chi_0 H_0 f \frac{2\pi f \tau}{1 + (2\pi f \tau)^2}$$

其中: μ_0 为真空磁导率, χ_0 为平衡磁化率, H_0 为交变磁场的强度, f 为交变磁场的频率, τ 为弛豫时间。

2 磁性液体的生物医学应用

2.1 靶向给药

在传统的癌症化、放疗过程中, 因细胞毒性药物和放射

线对癌细胞和正常细胞的非特异性,在治疗过程中不可避免地产生了严重的毒副作用,治疗的效果并不理想。人们试图改变药物在体内的分布来减少治疗中的毒副作用,靶向给药治疗使之成为可能。

靶向给药又称生物炸弹,是靶向治疗的一种,它通过磁性靶向给药系统对肿瘤部位进行治疗,是将药物和适当的磁性材料及必要辅助材料制成磁性药物,配置成一种抗肿瘤磁性液体,通过血管注入人体后,再在足够强的外磁场导向作用下,随磁场沿血管移动到肿瘤的组织,药物在肿瘤组织细胞间释放,在细胞或亚细胞水平上发挥药效作用,因此对正常组织无太大影响^[1]。

Gupta 将磁性清蛋白微球作为亚德里亚霉素的靶向药物载体用于小鼠体内动物实验^[4],均取得了良好的效果。周平红等进行了磁性阿霉素脂质体在大肠癌裸鼠体内靶向定位实验^[5],结果表明,外加磁场的磁性阿霉素脂质体组肿瘤组织内阿霉素浓度明显高于其它实验组。

2.2 血管栓塞

将磁性液体的磁流变性应用于血管栓塞,磁性纳米颗粒的直径是一个重要的参数,粒径过大,会发生血管异位栓塞和滞留;粒径过小,流变性差,则达不到栓塞的效果。实际上,影响磁控栓塞的因素有很多,磁性纳米颗粒的种类、颗粒的形态、介质的流速、血管的粗细及厚薄、外磁场强度、磁性流体的给予量等均会影响栓塞的效果。

G A Flores 等提出将磁流变液应用于局部栓塞血管^[6],阻止血液的流动,使癌细胞得不到营养停止生长而死亡,进一步可应用于外科肿瘤切除手术,减少出血和活性肿瘤细胞转移的几率。国内蒋学祥等以磁性微球为栓塞剂也进行了类似研究^[7],采用磁性液体进行动脉栓塞,在外加磁场控制下,完全阻断或部分阻断血管内血液流动,显示出了良好的体内磁响应性。

2.3 肿瘤热疗

利用磁性液体的熵热效应可以将其应用于肿瘤的温热治疗中,加热治疗的过程会引起肿瘤组织温度升高。肿瘤组织内部血管极为丰富,但是由于其恶性发展导致血液的循环受到阻碍,单位时间的血流量显著低于正常组织,这就影响到肿瘤组织的血液循环散热,因此其温度要比周围正常组织高。由于肿瘤组织与正常组织间对温度敏感的差异,所以可选择性地对肿瘤组织细胞加热杀灭,肿瘤组织超过 41℃ 即开始出现淤血、出血,甚至凝固坏死现象。而一般情况下,正常细胞 42.5℃ 才达到维持生理功能的危险点^[8]。

Gordon 等首次提出,当葡聚糖改性的纳米磁性颗粒被癌细胞吸收后,可实现细胞内热疗^[9],然而因为缺少严格定义动物实验、热学计量以及适用的交流磁场发生器而使临床实验受阻。

1993 年,德国柏林洪堡大学医学院知名的 MFH 专家 Jordan 博士等利用幅度与频率皆可调的交流磁场开展此方面研究^[10],发现纳米尺寸的磁性颗粒比微米(或更大)尺寸微球有更多吸收磁场能量的性质,从而降低了对外加交流磁场的输出功率要求,或者使得对加入吸收材料的需求量减

少。他们报道了一种采用纳米材料治疗癌症的新方法,即将表面修饰了葡聚糖分子的氧化铁纳米微粒均匀分散于水溶液中,形成稳定的磁性液体,将其注入动物(老鼠)肿瘤部位,磁性纳米粒子被癌细胞摄入,在癌细胞内富集。外加交变磁场加热 30min 后,在杀死癌细胞的同时,临近的健康组织未受到明显影响。

20 世纪 90 年代中期 Mitsumori 等将磁流体经兔肾动脉灌注,不仅可栓塞肾动脉,而且磁场使肾区产生高温,所以称动脉栓塞热疗^[11]。德国 Jordan 等经过近 10 年努力,终于在 2002 年率先使磁热疗走到了临床试验阶段^[12],使这项具有划时代意义的技术朝着造福人类的方向迈出了一大步。2005 年,日本名古屋大学的 Shinkai 小组也在进行磁过热治疗的研究,并在动物的体内实验。目前,德国研究者将热疗与化疗法结合起来,利用磁靶向给药,大大降低了化疗的副作用,用药量减少到了 1/5。

3 展望

由于常规癌症疗法对人体正常组织有较大的毒副作用,利用磁性液体的独特功能,是目前肿瘤治疗的发展趋势之一。但将磁性液体应用于肿瘤治疗的临床实际应用,还有待于更多的研究,对磁性液体的生物相容性、磁性液体的细胞毒性以及顺磁性物质进入血液系统在体内的累积而引起的不良反应,都是必须解决的问题。相信在不久的将来,随着科学家们对纳米磁性颗粒、表面活性剂和载液的深入研究,可望制备获得与人体完全兼容的磁性液体并在生物医学上得到更广泛的应用。

参考文献

- 1 李德才. 磁性液体理论及应用[M]. 北京: 科学出版社, 2003
- 2 王允军, 康鸿业, 赵慕愚. [J]. 吉林大学自然科学学报, 1991, (1): 85
- 3 Thomas F Budinger, Paul C Lauterbur. [J]. Science, 1984, 226(4672): 228
- 4 Galo J M, et al. [J]. J Pharm Sci, 1989, 78(3):190
- 5 周平红, 姚礼庆, 秦新裕, 等. [J]. 中华医学杂志, 2003, 83(23): 2073
- 6 Liu J, Flores G A, Sheng R. [J]. J Magn Magn Mater, 2001, 225: 209
- 7 蒋学祥, 等. [J]. 中国医学影像技术, 1994, 11(3): 184
- 8 韦勇强, 赖琼钰. [J]. 化学研究与应用, 2003, 6: 307
- 9 何跃明. [J]. 国外医学物理医学与康复学分册, 2003, 23(2): 96
- 10 Jordan R A Wust, Fhling H, John W, et al. [J]. Int J Hyperthermia, 1993, (9):51
- 11 Mitsumori M, et al. [J]. Int J Hyperthermia, 1994, 10(7): 785
- 12 Jordan A. First clinical experience with magnetic field hyperthermia(MFH) at the University Clinic Charite [C]//5th International Conference on the Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers, Berlin, 2004