

## ·综述 General review·

## 微波响应型纳米材料及其抗肿瘤应用的研究进展

高 龙, 闫海丽, 吴 越, 王 嵘, 杜江锋, 冯对平

【摘要】微波消融(MWA)是近年来兴起的一种针对实体肿瘤的微创介入治疗技术,具有创伤较小、疗效确切、可重复性等优势。但是,当肿瘤靠近重要脏器或者大血管时,MWA 治疗往往不够彻底,由此而导致的残余肿瘤复发是影响 MWA 远期疗效的桎梏。随着纳米科学在生物医学领域的飞速发展,具有独特理化性质的微波响应型纳米材料为增强 MWA 疗效、降低瘤周正常组织的热损伤及减少肿瘤复发提供了新的可能性。本文回顾现有微波响应型纳米材料的种类,分析其响应微波并应用于抗肿瘤治疗的作用机制,以期对新型微波响应型纳米材料的构建及其在肿瘤微波治疗领域的进一步临床转化提供系统而全面的参考。

【关键词】微波响应; 纳米材料; 肿瘤消融

中图分类号:R730.5 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2022)-06-0623-04

**Research progress in microwave-responsive nanomaterials and their anti-tumor application** GAO Long, YAN Haili, WU Yue, WANG Rong, DU Jiangfeng, FENG Duiping. Department of Oncological and Vascular Intervention, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi Province 030001, China

Corresponding author: FENG Duiping, E-mail: fengdp@sxmu.edu.cn

【Abstract】Microwave ablation(MWA) is a minimally-invasive interventional therapeutic technique for solid tumors, which has been emerging in clinical practice in recent years. It has obvious advantages of less trauma, reliable efficacy and repeatability. However, usually MWA can not achieve complete and satisfactory therapeutic efficacy when the tumor is located close to the vital organs or large vessels, resulting in residual tumor recurrence, which is the main cause that affects the long-term efficacy of MWA. With the rapid development of nanoscience in biomedical field, the microwave-responsive nanomaterials that carry unique physical and chemical properties are able to provide new possibilities for enhancing MWA efficacy, reducing the thermal damage to the normal tissues around tumor and decreasing tumor recurrence. This paper aims to make a detailed review about the new available types of microwave-responsive nanomaterials, to analyze the mechanisms of their response to microwave and their therapeutic effect in anti-tumor treatment so as to provide systematic and comprehensive references for the construction of new-type microwave-responsive nanomaterials and their further clinical application in the field of microwave therapy for tumors. (J Intervent Radiol, 2022, 31: 623-626)

【Key words】microwave response; nanomaterial; tumor ablation

微波消融(MWA)是近年来兴起的一种针对实体肿瘤的微创介入治疗技术,具有创伤较小、疗效确切、可重复性等优势<sup>[1-2]</sup>。其原理是在 CT、超声等影像设备的引导下,将微波消融针精准插入肿瘤内部,肿瘤内的极性分子(主要是水分子)在局部释放

的振荡微波场作用下发生持续重排,从而在短时间内迅速升温(60~100℃)导致不可逆的凝固性坏死<sup>[3-4]</sup>。相较于射频消融(RFA),MWA 主要有以下优势:①微波穿透深度大,能够穿透并有效地加热许多低电导率、高阻抗或低热导率的组织如肺、

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2022.06.021

基金项目:山西省重点研发计划项目(201903D321188),山西省基础研究计划项目(20210302123258)

作者单位:030001 太原 山西医科大学第一医院肿瘤与血管介入科(高 龙、王 嵘、冯对平);山西医科大学医学影像学院(高 龙、闫海丽、吴 越、杜江锋)

通信作者:冯对平 E-mail: fengdp@sxmu.edu.cn

骨、烧焦干燥的组织;②微波升温速度快,微波热转换效率极高,能够迅速产生超过 100℃的高温,治疗时间短;③MWA 不良反应较小,微波治疗过程无需使用正负极产生电流,避免对机体正常电生理的影响,减少皮肤灼伤<sup>[5-7]</sup>。基于上述优势,MWA 被广泛应用于肝癌、肺癌、肾癌等实体肿瘤的局部微创治疗<sup>[8-10]</sup>。但是,当肿瘤靠近重要脏器或大血管时,由于担心周围正常组织的热损伤或者因血液流动导致的热沉效应,此时 MWA 治疗往往不够彻底,由此而导致的残余肿瘤复发是影响远期疗效的桎梏<sup>[11-14]</sup>。随着纳米材料在生物医学领域的飞速发展,具有独特理化性质的微波响应型纳米材料为增强疗效、降低瘤周正常组织的热损伤及减少肿瘤复发提供了新的可能性<sup>[15-18]</sup>。本文系统性回顾现有微波响应型纳米材料的种类并分析其抗肿瘤应用的作用机制,现综述如下。

## 1 基于限域效应的微波响应型纳米材料

限域效应的原理是在微波作用下,狭小空间内分子或离子的碰撞比自由空间内分子或离子的碰撞具有更高的产热效能<sup>[19]</sup>。常见的基于限域效应的微波响应型纳米材料可分为离子负载型和非离子负载型。

### 1.1 离子负载型

该类材料主要通过纳米颗粒内部负载离子液体,以增加基于限域效应的产热效能,常见的离子液体有氯化钠、1-丁基-3-甲基咪唑六氟磷酸盐等<sup>[20]</sup>。Du 等<sup>[21]</sup>利用凝聚法合成了包裹离子液体及四氧化三铁纳米颗粒的微胶囊,该微胶囊在微波辐照下具有良好的升温效果,且四氧化三铁能够有效地辅助 MR 成像,因此该微胶囊能够实现 MR 图像引导下的微波热疗增敏。Shi 等<sup>[22]</sup>利用模具法合成了直径约 345 nm 的中空二氧化锆纳米颗粒,并在其内部负载了具有微波增敏作用的离子液体,且由于高原子序数锆元素的存在,该材料具有辅助 CT 成像功能。经静脉注射后,该纳米材料借由 EPR(enhanced permeability and retention)效应可以富集在皮下肿瘤区域并显著地增敏微波热疗<sup>[23]</sup>,且治疗过程可以在 CT 的实时监控下进行。因此,该材料实现了 CT 图像引导下的微波热疗增敏。但是,该类材料的离子液体装载效率及不可避免的离子泄露等问题均成为其进一步临床转化的重要限制<sup>[24-25]</sup>。

### 1.2 非离子负载型

不同于在有限空间内装载更多的离子,非离子

负载型材料主要依靠自身的形貌结构实现微波作用下更多的分子或离子碰撞。Wang 等<sup>[26]</sup>合成了一种具有层状结构的二硫化钼纳米花(直径约 130 nm),该材料独特的硫-钼-硫三明治层状结构主要通过弱的范德瓦尔斯力来连接。基于这种纳米级的层状结构,更多的分子或离子可以在该层状空间内实现强烈的偶极极化和离子传导产热,该团队通过计算机模拟了材料的微波升温原理并在体外及活体水平证实了该材料具有显著的微波升温效果。Li 等<sup>[27]</sup>通过快速声化学气溶胶法合成了直径约 250 nm 的开口型纳米爆米花材料,该材料特有的开口型结构可以有效地捕获并限制更多的离子或分子,从而实现微波作用下的碰撞产热。另外,通过在其内部负载化疗药物多柔比星,该材料可以实现微波热疗联合化疗的协同抗肿瘤策略。

## 2 具有吸波属性的微波响应型纳米材料

吸波材料(microwave absorbing materials)作为一种重要的功能材料,在军事隐身、微波通信、电磁辐射屏蔽和电磁污染防治等领域得到了广泛的应用,根据原理的不同可分为磁损耗型吸波材料和介电损耗型吸波材料。

### 2.1 磁损耗型吸波材料

磁损耗型吸波材料(如铁、钴、镍及相关铁酸盐等)主要通过本身的铁磁共振和涡流效应来衰减电磁波<sup>[28-29]</sup>。郭子义等<sup>[30]</sup>通过将具有吸波能力的纳米  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  与碘油、明胶等材料于超声下共混,制备了纳米  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ -碘油-明胶复合物,体外实验证实该复合物通过对微波能的屏蔽和吸收导致材料迅速升温。进一步以免肾 VX2 肿瘤为模型,经肾动脉灌注纳米  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ -碘油-明胶复合物并序贯微波消融治疗(2 042 MHz),结果显示相较于对照组(单纯碘油栓塞),含有纳米  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ -碘油-明胶复合物的栓塞方案能够显著减少肾动脉血供并大幅提高微波能的利用率。病理分析显示纳米  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ -碘油-明胶复合物仅局限于肾动脉系统内,未向肾小球-肾小管-肾盂等处渗透,保证了其较高的生物安全性。该研究通过剥夺肿瘤血供减少热沉效应并联合吸波纳米材料增强微波产热效能,研究结果对临床经动脉栓塞联合 MWA 治疗肿瘤具有极为重要的启示意义。

### 2.2 介电损耗型吸波材料

介电损耗型吸波材料(如氧化锌、钛酸钡、碳化硅、共轭聚合物等)主要通过介电损耗和极化弛豫将微波转换为热能<sup>[31-32]</sup>。Tang 等<sup>[24]</sup>合成了一种具

有吸波属性硫锡锌铜纳米晶体,体外实验证实了其在 2.48 GHz 处具有微波吸收峰值,而该微波频率与医用微波频率(2 450 MHz)较为接近。有趣的是,该材料在微波照射下可以产生单线态氧,推测可能是由于材料捕获微波能量并诱导内部电子转移所致,该研究首次报道了一种医用微波频率响应的吸波材料介导的微波热疗联合单线态氧的协同抗肿瘤策略。一种约 180 nm 的高纯度、高品质、低氧含量、高气-固转换效率(10.46%)的石墨烯,可以响应 0.1~0.3 GHz 的微波频段,并通过介电损耗或涡流损耗将捕获的微波能量转换成热能,体外及体内实验均证实该材料可以显著地增强微波热转换效率且具有良好的生物相容性<sup>[33-34]</sup>。进一步在其表面负载热敏物质正十四醇包裹的脂溶性抗血管生成药物阿帕替尼,可高效实现微波热作用下的靶向药物控释,证实了微波热疗联合微波释药这一协同抗肿瘤策略的可行性。

### 3 具有微波动力属性的微波响应型纳米材料

类似于光动力治疗,微波动力治疗(microwave dynamic therapy, MDT)指利用微波作用下产生的活性氧(reactive oxygen species, ROS)来杀伤肿瘤的治疗策略,常见的活性氧包括过氧化氢( $H_2O_2$ )、羟基自由基( $\cdot OH$ )、氧自由基( $\cdot O_2$ )、单线态氧( $^1O_2$ )、超氧阴离子( $O_2^-$ )及臭氧( $O_3$ )等,由于该类物质含有不成对电子,因此具有很强的细胞毒性<sup>[35]</sup>。

#### 3.1 具有 $H_2O_2$ 酶活性的微波动力纳米材料

我国学者于 2017 年首次提出了微波动力治疗这一新概念,Fu 等<sup>[36]</sup>通过一步水热法合成了直径约 60 nm 锰-钨参杂金属有机框架结构的纳米立方体,该材料多孔的结构能够显著增强基于限域效应的微波增敏效果,并利用体外实验精确计算出了其微波热转换效率达 28.7%。更重要的是,该纳米立方体材料可在微波作用下催化  $H_2O_2$  产生  $\cdot OH$ ,推测可能是由于微波能量使得材料内部电子发生转移,促使更多的  $H_2O_2$  由基态转变为激发态,从而产生了大量的  $\cdot OH$ ,活体实验亦证实了该微波热疗联合微波动力治疗的协同抗肿瘤策略可以抑制小鼠皮下肿瘤的生长。

#### 3.2 具有微波催化活性的微波动力纳米材料

由于微波能量仅有  $10^{-3}eV$ ,以往多认为微波不足以破坏化学键从而诱导产生自由基。Wu 等<sup>[37]</sup>通过研究发现镓铟合金(一种典型的液态金属)超纳米粒子在微波作用下可以产生 ROS。不同于催化

$H_2O_2$  产生 ROS 的原理,镓铟合金超纳米粒子可在微波作用下直接产生 ROS,推测原理可能是由于部分微波能量通过局部谐振耦合导致材料表面产生高温热点。在这些高温热点区域,材料利用微波能量驱动电子从镓转移至水或氧气从而诱导产生  $\cdot OH$  或  $\cdot O_2$ 。进一步以介孔二氧化锆为基底,通过装载离子液体和镓铟合金构建了直径约 210 nm 的新型纳米复合体,并在小鼠皮下肿瘤及肝脏原位肿瘤模型上验证了该微波热疗联合微波动力治疗的协同抗肿瘤策略。

MWA 后的残余肿瘤复发是影响其远期疗效的桎梏,通过引入多功能微波响应型纳米材料以实现肿瘤的协同治疗是一种切实有效的抗肿瘤策略并有望突破微波消融治疗的瓶颈,但是相关的微波响应机制仍未完全明确。今后,更多关于微波响应型纳米材料的详细机制及基于微波响应型纳米材料的协同抗肿瘤策略(如联合化疗、放疗、靶向、免疫等)值得进一步探索,为新型微波响应型纳米材料的构建及其抗肿瘤治疗的临床转化提供更多理论和实验依据。

### [参考文献]

- [1] Chu KF, Dupuy DE. Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy[J]. Nat Rev Cancer, 2014, 14: 199-208.
- [2] Hinshaw JL, Lubner MG, Ziemlewicz TJ, et al. Percutaneous tumor ablation tools: microwave, radiofrequency, or cryoablation. What should you use and why? [J]. Radiographics, 2014, 34: 1344-1362.
- [3] Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Microwave ablation: principles and applications [J]. Radiographics, 2005, 25: S69-S83.
- [4] Oliver Kappe C. Microwave dielectric heating in synthetic organic chemistry [J]. Chem Soc Rev, 2008, 37: 1127-1139.
- [5] Lubner MG, Brace CL, Hinshaw JL, et al. Microwave tumor ablation: mechanism of action, clinical results, and devices [J]. J Vasc Interv Radiol, 2010, 21: S192-S203.
- [6] Singh S, Melnik R. Thermal ablation of biological tissues in disease treatment: a review of computational models and future directions [J]. Electromagn Biol Med, 2020, 39: 49-88.
- [7] 范卫君. 射频、微波、冷冻消融治疗肿瘤的临床应用及优势对比 [J]. 实用医学杂志, 2013, 29: 3447-3448.
- [8] Vietti Violi N, Duran R, Guio B, et al. Efficacy of microwave ablation versus radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: a randomised controlled phase 2 trial [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2018, 3: 317-325.



- [9] Iezzi R, Cioni R, Basile D, et al. Standardizing percutaneous microwave ablation in the treatment of lung tumors: a prospective multicenter trial (MALT study) [J]. *Eur Radiol*, 2021, 31: 2173-2182.
- [10] Yu J, Zhang X, Liu H, et al. Percutaneous microwave ablation versus laparoscopic partial nephrectomy for cT1a renal cell carcinoma: a propensity-matched cohort study of 1955 patients [J]. *Radiology*, 2020, 294: 698-706.
- [11] Nelson DB, Tam AL, Mitchell KG, et al. Local recurrence after microwave ablation of lung malignancies: a systematic review [J]. *Ann Thorac Surg*, 2019, 107: 1876-1883.
- [12] Izzo F, Granata V, Grassi R, et al. Radiofrequency ablation and microwave ablation in liver tumors: an update [J]. *Oncologist*, 2019, 24: e990-e1005.
- [13] 刘若冰, 李开艳, 罗鸿昌, 等. 大血管旁部位小肝癌的精准消融治疗 [J]. *介入放射学杂志*, 2019, 28: 440-443.
- [14] 杨业发, 伍路, 申淑群, 等. 胆管冷却技术在中央胆管旁肝癌微波消融术中的应用 [J]. *介入放射学杂志*, 2014, 23: 1048-1051.
- [15] Manthe RL, Foy SP, Krishnamurthy N, et al. Tumor ablation and nanotechnology [J]. *Mol Pharm*, 2010, 7: 1880-1898.
- [16] Wang Y, Sun S, Zhang Z, et al. Nanomaterials for cancer precision medicine [J]. *Advanced Materials*, 2018, 30: e1705660.
- [17] Pelaz B, Alexiou C, Alvarez-Puebla RA, et al. Diverse applications of nanomedicine [J]. *ACS Nano*, 2017, 11: 2313-2381.
- [18] 欧阳雪晖, 欧阳墉, 张学军. 纳米材料/技术在介入治疗中的应用现状和前景 [J]. *介入放射学杂志*, 2013, 22: 265-270.
- [19] Chen X, Tan L, Liu T, et al. Micro-nanomaterials for tumor microwave hyperthermia: design, preparation, and application [J]. *Curr Drug Deliv*, 2017, 14: 307-322.
- [20] Shi H, Liu T, Fu C, et al. Insights into a microwave susceptible agent for minimally invasive microwave tumor thermal therapy [J]. *Biomaterials*, 2015, 44: 91-102.
- [21] Du Q, Ma T, Fu C, et al. Encapsulating ionic liquid and Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles in gelatin microcapsules as microwave susceptible agent for MR imaging-guided tumor thermotherapy [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7: 13612-13619.
- [22] Shi H, Niu M, Tan L, et al. A smart all-in-one theranostic platform for CT imaging guided tumor microwave thermotherapy based on IL@ZrO<sub>2</sub> nanoparticles [J]. *Chem Sci*, 2015, 6: 5016-5026.
- [23] Yu M, Zheng J. Clearance pathways and tumor targeting of imaging nanoparticles [J]. *ACS Nano*, 2015, 9: 6655-6674.
- [24] Tang T, Xu X, Wang Z, et al. Cu<sub>2</sub>ZnSnS<sub>4</sub> nanocrystals for microwave thermal and microwave dynamic combination tumor therapy [J]. *Chem Commun (Camb)*, 2019, 55: 13148-13151.
- [25] Zhu M, Nie G, Meng H, et al. Physicochemical properties determine nanomaterial cellular uptake, transport, and fate [J]. *Acc Chem Res*, 2013, 46: 622-631.
- [26] Wang S, Tan L, Liang P, et al. Layered MoS<sub>2</sub> nanoflowers for microwave thermal therapy [J]. *J Mater Chem B*, 2016, 4: 2133-2141.
- [27] Li T, Wu Q, Wang W, et al. MOF-derived nano-poppers synthesized by sonochemistry as efficient sensitizers for tumor microwave thermal therapy [J]. *Biomaterials*, 2020, 234: 119773.
- [28] Wang W, Cao MH. Ni<sub>3</sub>Sn<sub>2</sub> alloy nanocrystals encapsulated within electrospun carbon nanofibers for enhanced microwave absorption performance [J]. *Mater Chem Phys*, 2016, 177: 198-205.
- [29] Ding D, Wang Y, Li X, et al. Rational design of core-shell Co@C microspheres for high-performance microwave absorption [J]. *Carbon*, 2017, 111: 722-732.
- [30] 郭子义, 李晓光, 金征宇. Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 纳米复合栓塞材料联合微波消融治疗兔肾 VX2 肿瘤 [J]. *中华放射学杂志*, 2016, 50: 464-468.
- [31] Wang L, Li X, Li Q, et al. Enhanced polarization from hollow cube-like ZnSnO<sub>3</sub> wrapped by multiwalled carbon nanotubes: as a lightweight and high-performance microwave absorber [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10: 22602-22610.
- [32] Xing H, Liu Z, Lin L, et al. Excellent microwave absorption properties of Fe ion-doped SnO<sub>2</sub>/multi-walled carbon nanotube composites [J]. *Rsc Advances*, 2016, 6: 41656-41664.
- [33] Sun Y, Chen Z, Gong H, et al. Continuous "snowing" therapeutic graphene [J]. *Adv Mater*, 2020, 32: e2002024.
- [34] Sun Y, Yang L, Xia K, et al. "Snowing" graphene using microwave ovens [J]. *Adv Mater*, 2018: e1803189.
- [35] Zhang C, Wang X, Du J, et al. Reactive oxygen species-regulating strategies based on nanomaterials for disease treatment [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8: 2002797.
- [36] Fu C, Zhou H, Tan L, et al. Microwave-activated Mn-doped zirconium metal-organic framework nanocubes for highly effective combination of microwave dynamic and thermal therapies against cancer [J]. *ACS Nano*, 2018, 12: 2201-2210.
- [37] Wu Q, Xia N, Long D, et al. Dual-functional suprananoparticles with microwave dynamic therapy and microwave thermal therapy [J]. *Nano Lett*, 2019, 19: 5277-5286.

(收稿日期: 2021-03-27)

(本文编辑: 俞瑞纲)