

# 磁熱治療的產熱機制及其腫瘤治療應用

## Heating Mechanisms of Magnetic Hyperthermia for Tumor Therapy

張佳瑋、盧彥蓓、陳銘福、吳昆寰、黃皓庭

Chia-Wei Chang, Yen-Pei Lu, Ming-Fu Chen, Kun-Huan Wu, Hao-Ting Huang

靶向磁熱治療在臨床上已被引入作為腫瘤局部治療的替代方案。磁熱治療透過交變磁場激發磁性奈米顆粒發熱攻擊腫瘤細胞，已被證實有諸多優勢，例如，可穿透深層組織進行治療，能選擇性地攻擊腫瘤細胞，且具有高的生物安全性。相較化學與放射治療產生的副作用較為輕微，也不會像手術治療一樣，對身體造成極大的負擔。為了探索靶向磁熱治療潛力與極限，必須進一步深入瞭解磁熱治療的產熱機制及提升腫瘤治療效率的方法。

Biologically targeted magnetic hyperthermia has been introduced clinically as an alternative therapy for the local treatment of tumors. Magnetic hyperthermia employs an alternating magnetic field to excite magnetic nanoparticles to generate heat to attack tumor cells. It has been proven to have many advantages, such as the ability to penetrate deep tissue for treatment, selectively attack tumor cells, and have a high biosafety. Compared with chemotherapy and radiotherapy, the side effects are relatively mild, and it will not cause a great burden on the body like surgery. In order to explore the potential and limits of targeted magnetic hyperthermia, it is necessary to further understand the heat generation mechanism and methods to improve the efficiency of tumor treatment.

### 一、腫瘤與癌症的成因

人體在正常狀態下，體內細胞受生理機能作用，細胞不斷地被更新並取代老化或受損細胞。這項過程由體內基因所控制，細胞井然有序的成長與凋亡。倘若人體長期暴露於污染的環境，接觸過多的有害物質，抑或長期的不良生活習慣，導致人體時常接觸到致瘤因子，進而改變細胞基因。這些基因損毀大部分來自後天因素形成，但也有一小部分的基因變異也可能來自於父母方面的遺傳。控制細胞生長的基因一旦遭受破壞，細胞就會開始過度生長。當生長速度明顯超越周圍正常組織時，則逐漸在體內集結成塊，形成腫瘤。腫瘤又可區分為良性與惡性兩種<sup>(1)</sup>。良性腫瘤一般呈現圓球狀或結節形，腫瘤細胞與正常細胞的分界明顯，且不會侵入到鄰近組織，如圖 1(a) 所示。但異常增生的組織可能會壓迫到周圍的組織器官，

併發其他疾病。良性腫瘤於手術摘除後，較不易復發或發生轉移，且容易清除乾淨。惡性腫瘤的外觀與正常組織不同，通常呈現不規則的菜花狀或結節形，如圖 1(b) 所示。這些增生的異常細胞還會釋放對人體有害的毒素，致使生理機能失常。惡性腫瘤因為沒有薄膜包覆，容易藉由循環系統，如血管、淋巴組織、或體液等方式蔓延至身體其他部位，找到合適的生長環境下附著，並開始侵入該處組織。癌症即是惡性腫瘤導致的疾病，目前仍是世界致死率最高的疾病之一，即時的診治與有效的治療方式是全世界研究者的主要目標。

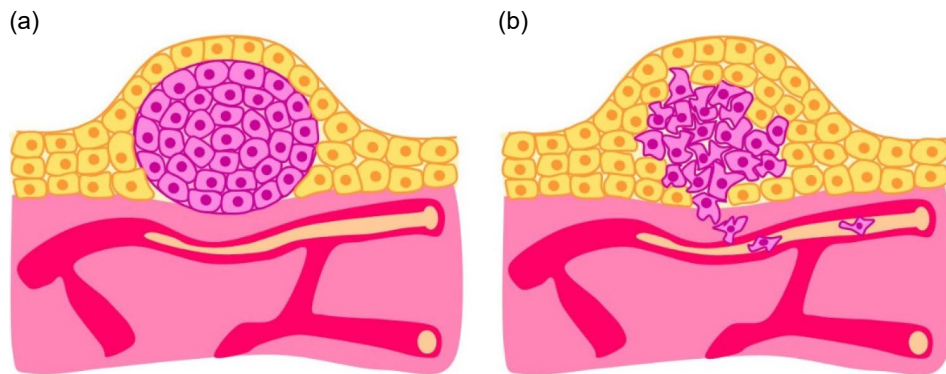


圖 1. (a) 良性與 (b) 惡性腫瘤之示意圖。惡性腫瘤生長快且容易經由血管或淋巴轉移至身體的其他部位<sup>(1)</sup>。

## 二、常見的腫瘤治療方式

目前在腫瘤治療上較為成熟的方法分別為外科療法、化學療法與放射療法等。外科療法方式是以手術清除腫瘤或切除癌細胞侵害的組織部位，通常位列腫瘤治療的第一線，多應用於病發初期。其手段簡單又明確，可立即排除任何存在於體內的腫瘤，減少遺留的可能性，並發揮實質作用。然而，手術治療視開刀部位不同，容易為患者帶來不同程度的負擔，也需要較長的時間復原。術後的傷部管理若出現問題，發炎反應更容易引發鄰近組織的沾黏問題。化學療法是以口服、靜脈注射或肌肉注射方式，將多種藥物注入體內，以抑制癌細胞的生長或殺死癌細胞。化學療法在消滅癌細胞的同時，也會影響正常細胞的生長，並且引發掉髮、嘔吐、出血等副作用。放射療法則是透過高能量的輻射光束來破壞癌細胞使其停止生長。同樣地在治療的過程中也容易影響正常細胞的發展，並且依接受治療的部位不同，可能會有噁心、腹瀉、等副作用。在現在醫療高度發展與技術不斷進步的環境下，各種新式治療癌症與減少副作用的方法一直被提出。其中以熱對腫瘤或癌細胞的治療方式，被眾多研究學者關注。利用熱能的治療方式，不需要進行手術，亦不用擔心術後的管理問題。相比放射與化學療法，熱療方式所帶來的副作用侵擾程度較低。妥善的控制熱能的分布，也可以避開正常組織部位，減少對正常細胞的影響，病患術後的恢復也較為容易。

## 三、熱治療法原理

以熱對腫瘤的治療方式，通常簡稱為熱治療。事實上很久以前臨床上就有透過熱來治療腫瘤的紀錄，研究學者對此進行剖析，並充分瞭解到相關的作用原理，但仍未能受到廣泛重

視。其因在於藥物化療與放射治療法的發展較為迅速，且病灶能在短時間內獲得改善。此外，以前的熱治療方式無法精準地對特定腫瘤治療，熱治療的範圍可能涵蓋正常細胞、癌細胞或腫瘤細胞。拜近代醫藥與化學合成技術有了飛躍式的精進，熱治療又開始浮到檯面並受到矚目。

熱治療法顧名思義是以熱能去破壞腫瘤細胞，使其逐漸凋亡或萎縮，一般狀況下，當腫瘤細胞被加溫至 39 至 41 °C 時，腫瘤細胞的生長速度開始減慢或停滯。加溫至 42 至 43 °C 左右時腫瘤細胞則開始逐漸萎縮或凋亡。熱治療的溫度與殺死腫瘤細胞的時間相關，溫度越高，殺死腫瘤細胞所需要的時間越短。溫度升高 0.5 °C 亦會對細胞活性造成重大影響，這突顯有效與均勻熱治療的重要性<sup>(2)</sup>。然而，實際用上無法無限制地提升熱治療溫度，因為正常細胞也會受到熱的影響，減緩其生長速度甚至凋亡。幸而正常細胞對熱的耐受程度較腫瘤細胞好，最高溫度大約介於 43 至 45 °C 左右。依照這個現象熱治療施作時，可將溫度調至能殺死腫瘤細胞，又不讓正常細胞受到影響的程度。上述的溫度範圍是一個大致的數值，不同的細胞對熱的耐受程度有所不同，需視實際情形調整。熱治療對細胞活性的影響，其中可能的機制為蛋白質的變性。大致上 40 °C 以上的溫度，蛋白質會開始變性，更高的溫度會誘發更大比例的蛋白質變性，這可以解釋溫度升高細胞凋亡率也會增加<sup>(3)</sup>。熱誘導的蛋白質變性會進一步引發蛋白質合成的失效，並影響細胞的週期進程與 DNA 的修復<sup>(4)</sup>。熱治療亦可能透過與蛋白質變性無關的機制影響胞器、細胞骨架，以及細胞內的運輸過程，並對 RNA 的加工處理產生不良的影響<sup>(5)</sup>。

事實上，腫瘤內部的血管分布較正常組織器官凌亂，且不會均勻分布在腫瘤上。這容易讓腫瘤在加熱過程中，不易散熱，逐漸地產生熱堆積<sup>(6)</sup>，而正常細胞則在加熱過程中，熱量容易經循環系統被帶走，導致腫瘤細胞的溫升較高。若透過靶向技術將可以發熱的奈米顆粒送至腫瘤部位，更可以針對腫瘤作局部加熱，達到有效的治療效果。熱治療結合靶向技術常見的有光熱治療法與磁熱治療法。

#### 四、光熱治療原理

光熱治療即是以光源對腫瘤細胞進行照射，這個概念或許與高能射線 (如 X-ray) 對腫瘤進行照射有點類似，但高能射線是以高能量的射束來攻擊癌細胞。光熱治療則是將光照射到對光敏感的藥物上，吸收光能的藥物再散發出熱能，以熱能攻擊癌細胞。因此，開發光熱治療的技術重點，在於找到可以收到特定波長光的光敏藥物，讓藥物可以穩定放熱。光源選用也需要避開容易被皮膚或組織器官吸收的波長範圍，才不至於治療時傷害到身體的其他部位。在不開刀的情況下，若光源要達到體內深處的患部，也並須選擇合適的波長，才能穿透外部的組織器官，因此近紅外光是較常用的光源之一。

#### 五、磁熱治療法原理

如同光熱治療透過對光敏感藥物產熱般，磁熱治療法是以磁性奈米顆粒做為產熱媒介，激發源則透過交變磁場激發。磁熱治療最顯著的優勢在於能對穿透深層組織，以及選擇性的殺死腫瘤細胞。磁熱治療的概念最早由 R. K. Gilchrist 團隊提出，該團隊將 20–100 nm 的氧化鐵奈米顆粒注入淋巴通道，以交變磁場加熱癌細胞<sup>(7)</sup>。A. Jordan 團隊則證明比起超音波與

射頻加熱技術，將磁顆粒直接注射至腫瘤部位，可以更有效地對腫瘤做選擇性加熱<sup>(8)</sup>。該團隊也在隨後以體外的實驗表明，對於某些癌細胞，如膠質母細胞瘤，比起正常細胞更容易吸收磁性奈米顆粒<sup>(9)</sup>。

任何不屬於人體的物質對身體來說都會是異物，磁性奈米顆粒也不例外，縱然使用常見的氧化鐵奈米顆粒，也會帶有輕微毒性。因此，磁性奈米顆粒的外圍通常會包覆上一層高分子，這層高分子層可以增加奈米顆粒生物相容性，使其可以應用於人體。此外可提高奈米顆粒的分散性，防止奈米顆粒團聚，團聚的奈米顆粒將難以在血管內流動。奈米顆粒的比表面積非常大，容易受外在環境影響而氧化，高分子層可有效隔絕周圍的環境。通常高分子層的外圍會修飾上特定的專一性分子，使奈米顆粒具有針對特定腫瘤的靶向效果。對應不同種類的腫瘤，需要修飾的方法與分子，皆需要特別挑選與設計，讓磁性奈米顆粒只停留在需被加熱治療的腫瘤處，不會跑到人體的其他部位。磁顆粒的靶向技術是一項重要且關鍵的技術。實際應用上可透過靜脈注射，將磁性奈米顆粒經血液循環系統送至腫瘤部位，這種方式可以將磁顆粒送至比較深層組織或器官部位，如圖 2 所示<sup>(10)</sup>。另一種較直接的方式，則是將磁顆粒注射至患部，不過通常只能用在一些淺層或看的見的部位，如前列腺癌。腫瘤的直接給藥可以讓腫瘤內的磁顆粒濃度維持在非常高的程度，有研究顯示將磁顆粒注射至前列腺癌的患部，注射 6 周後，仍然可以在電腦斷層掃描儀上看到磁顆粒的殘留，從而允許重複治療，不用再次施打<sup>(11)</sup>。其他的磁性顆粒施打方式還有腹膜、動脈、腔內、尿道等方式給藥。其中腹膜的施打方式，很適合應用在胃癌、胰腺癌、卵巢癌等，經常會擴散到腹腔的癌症。與靜脈注射相比腹腔注射的給藥方式，磁顆粒到達腫瘤部位的數量可高達 3 倍左右<sup>(12)</sup>。至於膀胱癌則可透過尿道將磁顆粒灌注至膀胱內，而熱治療完成後亦可經由尿道將磁顆粒移除，減少磁顆粒殘留於人體中<sup>(13)</sup>。雖然有許多的磁顆粒施打方式，但應用最廣泛的仍是靜脈內給藥。此外，口服方式的給藥方式較不為大家所使用，因為磁顆粒容易由糞便排出。

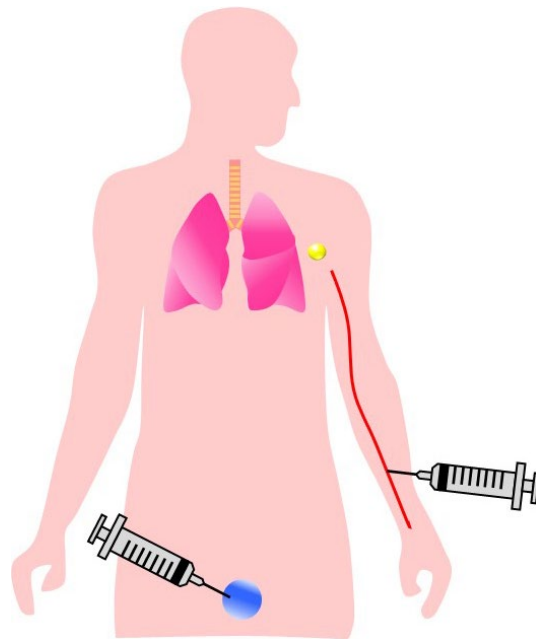


圖 2. 將磁顆粒送至腫瘤部位的兩種方法，即直接注射與藉由人體循環系統的方式抵達<sup>(10)</sup>。



最常使用的磁熱治療材料為粒徑 10–100 nm 的氧化鐵奈米顆粒。其中又以磁鐵礦 ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) 又更常被使用，其磁特性源自晶體結構中存在不同價態的鐵離子，由兩個三價鐵離子和一個二價鐵離子組成，雖然鐵離子上的磁矩相互平行且方向相反，但由於不成對，所以磁矩無法相互抵消，則產生強烈的自發磁化，磁性呈現亞鐵磁性<sup>(14)</sup>。其他的氧化鐵材料，如赤鐵礦 ( $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ) 與磁赤鐵礦 ( $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ) 則分別呈現弱鐵磁性與亞鐵磁性。在合成  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  的過程中通常也會產生少量的  $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$  與  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 。

## 六、磁性顆粒的產熱機制

磁顆粒於磁熱治療中是將外加交變磁場轉化為熱能的重要媒介，為了提高磁熱治療的效果，最基本的策略即為提升磁顆粒的熱轉換效率。磁顆粒的熱轉換效率則與材料的磁滯效應、弛豫效應、磁壁型態、磁區大小、自然共振等物理性質，有著密切的關係。磁性材料於交變磁場下的發熱機制大致可區分為磁滯損耗 (magnetic hysteresis loss)、尼爾弛豫 (Neel relaxation)、布朗弛豫 (Brownian relaxation)，以及渦電流 (eddy current) 等效應。

磁滯損耗源自於磁性材料內部磁區的變化過程，其能量正比於磁滯曲線所圍出的面積，意即磁滯損耗的產熱與交變磁場的大小、頻率，以及材料的磁化強度有關<sup>(15)</sup>。通常來說較大的磁性顆粒，在無外加磁場的情形下，內部會自動分裂成許多不同大小與磁矩方向的磁區，形成多磁區狀態 (multi-domain)，隨著粒徑變小，磁性顆粒的矯頑場逐漸變大。粒徑持續變小，磁區的數目會逐漸變少，最終會變為單磁區狀態 (single domain)<sup>(16)</sup>。在單磁區狀態下，矯頑場會隨著粒徑變小，而越來越小，直到矯頑場變零，形成超順磁狀態，如圖 3(a) 所示。在經典的氧化鐵奈米顆粒，其超順磁極限約為 25 nm<sup>(17)</sup>。在大於超順磁極限的磁性顆粒，其產熱主要來自於磁滯損耗。粒徑小於超順磁極限的磁性顆粒，由於矯頑場為零，不會有磁滯損耗。在單磁區的磁性顆粒中，受交變磁場的影響，磁性顆粒內部的磁矩會不斷的旋轉，磁矩在克服磁化易軸的同時，也會與晶格產生摩擦，進而產生熱能。這種磁矩的旋轉為尼爾弛豫 (Neel relaxation) 或尼爾旋轉 (Neel rotation)<sup>(18)</sup>，如圖 3(b) 所示。高的環境溫度與小粒徑的磁性顆粒，越容易克服能量障壁，於交變磁場下不斷地旋轉。還有一種因旋轉產生的熱，來自磁性顆粒與周圍物質的相互摩擦，這種旋轉為布朗弛豫 (Brownian relaxation) 或布朗旋轉 (Brownian rotation)<sup>(19)</sup>，如圖 3(c) 所示。一般來說，周圍流體的黏滯性越低，環境溫度越高，磁性顆粒越小，越容易在交變磁場下旋轉。

還有一種在交變磁場下，因形成渦電流產生的產熱模式。當外部磁場的強度改變，或導體與外部磁場發生相對運動，即會形成渦電流遂而產生焦耳熱。通常渦電流發熱方式會出現於導電性較好的金屬材料中。P. Wang 的團隊即使用奈米金顆粒於交變磁場下產熱，誘使水凝膠中的藥物釋放<sup>(20)</sup>。然而磁性材料的導電性通常較低，以經典的氧化鐵奈米顆粒而言，導電性又更低。此外，在實際使用上磁性顆粒的外層通常會包覆高分子，這將會加大並隔絕每個磁性顆粒的距離。因此，渦電流損耗的產熱模式通常不若前述的幾個效應高<sup>(21)</sup>。縱然渦電流的損耗，在使用磁性顆粒時通常不考慮，但在強烈的交變磁場下，仍會在正常的組織器官中產生渦電流而發熱，這個效應會對細胞作非特異性的無差別加熱，故有一部分的研究提出如何在磁熱治療時，減解渦電流對正常組織影響的熱累積<sup>(22, 23)</sup>。目前有些商用的熱治療儀器選用 100 kHz 作為交變磁場頻率，這即是為了最大幅度地將渦電流效應降低，方可提高正常細胞與腫瘤細胞間的溫度差<sup>(24)</sup>。

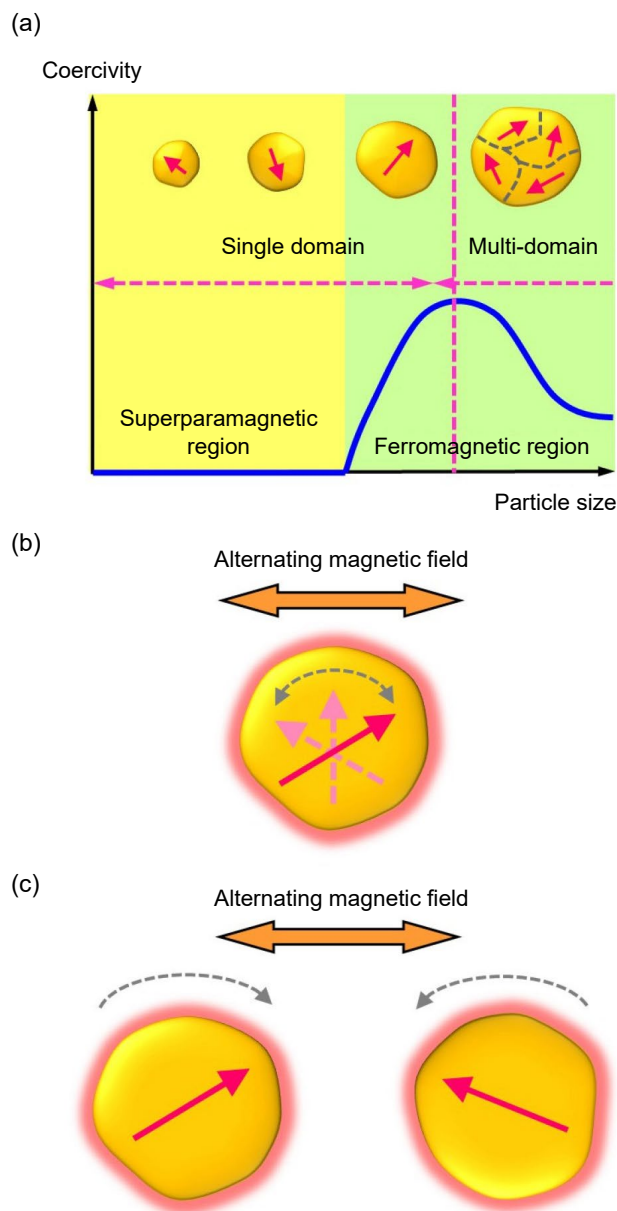


圖 3. (a) 磁性奈米顆粒粒徑與矯頑場關係。(b) (c) 磁性奈米顆粒於交變磁場下，(b) 尼爾旋轉與 (c) 布朗旋轉兩種產熱機制示意圖<sup>(16, 18, 19)</sup>。

## 七、磁熱特性的量測方式與影響因素

為了比較不同種類的磁顆粒或磁場環境下，磁顆粒的熱治療效果，需要引入一個參數用以衡量磁顆粒的產熱或升溫效率。比吸收率 (specific adsorption rate, SAR) 通常被認為是磁熱治療的核心指標，其定義為每單位質量的磁顆粒所能產生的加熱功率，如式 (1) 所示<sup>(25)</sup>。

$$SAR = \frac{P}{m_{MP}} \quad (1)$$

其中  $P$  為加熱功率， $m_{MP}$  為磁顆粒的質量。比吸收率的數值越大，表示磁顆粒越容易吸收交變磁場的能量並轉化為熱，低劑量就可以達到同樣的升溫效果。在臨床上也會用到比吸收率 SAR 這項參數，但定義稍有不同。通常表示著人體暴露在電磁場、微波，或是超音波的環境下，這些能量轉移到人體，對人體的影響程度。此時的比吸收率 SAR 為每單位質量的人體組織所承受的功耗。這兩種不同的定義，容易讓研究者或閱讀者產生混淆。因此，有些研究學者將式 (1) 的定義稱為比損耗功率 (specific loss power, SLP)、比損耗功率 (specific power loss, SPL) 或比熱功率 (specific heat power, SHP)<sup>(26)</sup>。

基本上磁顆粒的產熱與磁顆粒的材料、粒徑大小、形狀、晶格結構、磁特性，以及交變磁場的振幅、頻率與施加方式皆有相關。若能去除外部交變磁場的因素，則產熱功率剩下的部分，僅會與磁顆粒本身的磁特性有關。磁性材料的交流磁化率虛部代表對外部交變磁場的能量吸收，產熱功率與交變磁場頻率  $f$  呈線性關係，與交變磁場強度  $H$  呈二次方關係<sup>(27)</sup>。因此，磁顆粒的固有損耗功率 (intrinsic loss power, ILP) 如式 (2) 所示<sup>(28)</sup>。固有損耗功率 ILP 通常只在低振幅與低頻率的範圍內為定值<sup>(29)</sup>。由於各文獻中所使用的交變磁場設備與設定參數各有不同，因此，ILP 常用來比較不同的磁場條件下的產熱效率。

$$ILP = \frac{SAR}{fH^2} \quad (2)$$

實務上 SAR 和 ILP 都是以量測熱量的方法來確定其量值。量測產熱功率的裝置主要由交變磁場產生器、由絕熱材料隔絕的樣品室、溫度感測器等裝置所組成<sup>(30, 31)</sup>。量測過程最好在絕熱環境下進行，盡可能減少系統與外界的熱交換，讓磁顆粒的所有產熱都貢獻在系統的升溫上。在這種理想情況下，樣品的溫度僅與磁顆粒的加熱功率與樣品的熱容量相關，如式 (3) 所示<sup>(32)</sup>。

$$C \frac{dT(t)}{dt} = P \quad (3)$$

其中  $C$  為樣品的熱容， $T(t)$  為樣品溫度， $t$  為時間。然而，完全的絕熱環境較難以建構，量測也非常耗時，多數的研究文獻常在非絕熱系統下量測，於絕熱環境進行量測的文獻相對較少。在非絕熱環境下量測，即是忽略或不考慮熱量進出系統的損失，量測出來的 SAR 或 ILP 數值可能會被嚴重低估。非絕熱環境下量測的數值可能會比絕熱環境的數值還要低 20% 左右<sup>(33)</sup>。這也是通常理論與實驗數據有較大差異的因素之一。圖 4 為在絕熱和非絕熱系統中量測，所獲得之兩條升溫曲線示意圖。可以觀察到非絕熱系統下的量測，因系統的熱損失，讓升溫曲線隨溫度變高而向下彎曲<sup>(34)</sup>。

由於實際量測上很難做到絕熱環境的量測，為此必須知曉影響量測精確性的一些因素，才能針對各種因素對量測的數據進行校正。非絕熱環境下，樣品的發熱會傳遞至周圍環境散失為此式 (3) 右項的加熱功率  $P$  需要再扣除損耗至環境的熱功率。在低溫度差的情況下，環境的熱損耗會與溫度差呈線性關係。在高溫度差的情形下，環境的熱損耗則與溫度差呈非線性關係，這將會讓分析更加的複雜。此外，式 (3) 中的  $T(t)$  必須是代表樣品整個的溫度或溫度變化，通常假設樣品內的溫度呈均勻分布。然則樣品的發熱需要經由擴散與對流傳遞至整個樣品，樣品內的溫度不會是均勻分布，因此，量測樣品的溫度探針，其擺放位置相當重要，將直接影響到數據的精確性。

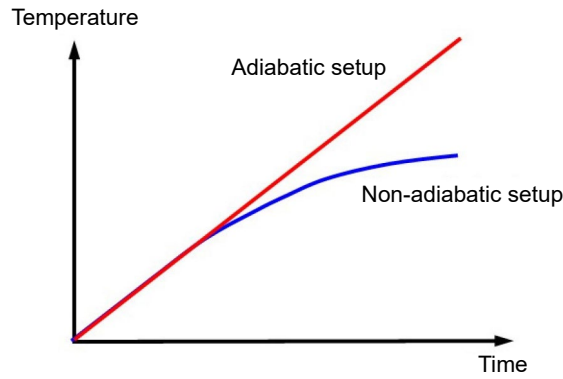


圖 4. 絕熱與非絕熱環境下，量測之溫升曲線<sup>(34)</sup>。

磁顆粒的加熱是來自於交變磁場的激發，因此，樣品所處的範圍內，交變磁場的均勻程度也會影響量測的結果。其解決方案通常是使用螺線管或亥姆霍茲線圈 (Helmholtz coil)，來增加交變磁場的均勻範圍。均勻的交變磁場才能讓樣品內所有的磁顆粒產生相同的加熱效果。激發交變磁場的線圈自體本身也會因為電流的流通而發熱，生成額外的外部熱源。線圈的熱源主要會以輻射熱形式影響量測樣品。另一種淺在的外部熱源為極性液體於交變磁場下產生的渦電流效應，但有文獻揭示這種液體中渦電流產生的熱源對樣品的溫升影響較小<sup>(32)</sup>。不管是哪種形式的外部熱源，都會影響樣品的量測精確性。只要是因為外部熱源可能會導致加熱曲線的初始斜率改變。排除外部熱源的方法可以在樣品量測後替換為去離子水，將兩者測到的溫升曲線相減扣除背景值。但兩次實驗非同時量測，量測的條件可能會有些差異。最好的方式就是能同時量測磁性與去離子水的樣品，不過這需要有夠大區域的均勻交變磁場範圍，才能有要多的空間可以同時放置。第三種扣除外部熱源的方法，可以在量測樣品之前，先將系統開啟預熱，待熱平衡後，迅速將樣品置入量測。

還有一種會導致量測誤差的因素也會發生在量測初期，當磁顆粒置於交變磁場環境下，系統通常無法立即反應出溫度變化，因為樣品內的熱擴散與對流，或是系統與溫度探頭的熱平衡，都會需要相應的響應時間。這些效應會在加熱曲線上出現產生溫升延遲的現象<sup>(35)</sup>，若以此時的作為加熱曲線的初始斜率，將會大幅低估了樣品的加熱功率，如圖 5 所示。故量測上必須注意並將此部分排除。

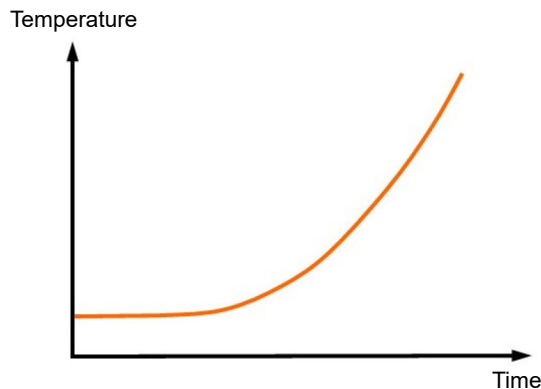


圖 5. 溫升曲線上典型的溫升延遲示意圖<sup>(35)</sup>。



## 八、提升磁熱效率的策略

眾多的研究揭示不同類型的磁顆粒，其加熱功率 SAR 可能會產生 1 至 3 個數量級的差異。加熱功率與磁顆粒固有的磁特性與處在的交變磁場參數有關。出於安全的考量，SAR 在生物醫學的應用上，有嚴格的限制，必須讓磁場強度  $H$  與頻率  $f$  控制在  $H \times f < 5 \times 10^9$  的範圍內<sup>(36)</sup>，使其不致影響細胞組織，這個數值被稱之為 Brezovich limit<sup>(37)</sup>。磁熱治療研究上，常用的頻率與磁場範圍約為 80 至 700 kHz 與 1 至 50 kA/m<sup>(38)</sup>。目前應用於臨床上的商用儀器工作頻率為 100 kHz，磁場強度可增加至 18 kA/m<sup>(9)</sup>。對於同一種磁顆粒使用的不同的磁場頻率與強度，對 SAR 的數值會有極大的差異。為此，對各種磁顆粒進行磁場頻率與場強的優化非常重要，如此比較各種磁顆粒的產熱效率才有較大的意義。最佳的磁熱治療參數在於能以最低的磁顆粒劑量，以及最低磁場頻率與場強，獲得最高的加熱功率 SAR。

在固有磁特性參數方面，許多的研究集中在選擇合適的磁性材料成分、控制磁顆粒的粒徑大小，和磁顆粒的結構與形狀上，因為這些因素會影響磁顆粒的磁化強度、磁化率、磁異向性與弛豫時間等。一般來說磁顆粒的粒徑越大，磁顆粒的磁異向性會逐漸變強，磁化率與飽和磁化強度也會慢慢變大。直至某個尺寸後，飽和磁化強度會有一個極大值。P. Guardia 團隊研究了 12 至 30 nm 各種尺寸的氧化鐵  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  的加熱能力，觀察到 19 nm 的 SAR 值約為 2277 W/g<sup>(39)</sup>。

除了磁性顆粒的粒徑尺寸外，材料組成和形狀也是調節磁性的重要環節之一。鐵、鈷，與其合金擁有較高的磁化率，容易實現較高的加熱功率，然而鐵與鐵鈷於大氣中不太穩定且容易氧化。L. M. Lacroix 團隊在鐵奈米顆粒外圍包覆上氧化鐵<sup>(40)</sup>，形成核殼結構，一方面提升穩定性，一方面可以維持較高的飽和磁化強度，如  $\text{Fe}@\text{Fe}_3\text{O}_4$  與  $\text{FePt}@\text{Fe}_3\text{O}_4$ <sup>(41)</sup>。對於鐵氧體而言，亦可摻雜一些二價的過渡金屬，用以提高材料的飽和磁化強度，J. T. Jang 團隊以  $\text{Zn}_{0.4}\text{Mn}_{0.6}\text{Fe}_2\text{O}_4$  材料製作出粒徑 15 nm 的磁顆粒，其飽和磁化強度可較氧化鐵奈米顆粒大一個數量級左右<sup>(42)</sup>。一部分研究進一步嘗試將鐵氧體材料製成核殼結構，如  $\text{MnFe}_2\text{O}_4@\text{CoFe}_2\text{O}_4$ ，其加熱功率 SAR 可達 3034 W/g 左右。核殼結構的一項特點在於可將軟磁與硬磁材料結合，讓兩層材料間產生交換耦合，調整磁顆粒的磁異向性，增加材料的磁滯損耗<sup>(43)</sup>。磁顆粒的形狀也是另一種提高加熱功率的途徑，對同體積的奈米材料而言，立方體的奈米磁顆粒相比於球形，擁有較小的表面異向性，這有助於立方體奈米磁顆粒獲得更強的飽和磁化強度，使得立方體奈米磁顆粒的加熱功率有所提升<sup>(44)</sup>。

值得注意的是雖然透過上述討論，理解到透過調整粒徑、材料成分、形狀，甚至結構，可增加整體的磁滯損耗。然而，增加磁滯損耗的同時，可能會為材料帶來較強的殘餘磁化量。這表示在無磁場的環境下，磁顆粒容易團聚。雖然可以更強地提升加熱功率，但不易分散的磁顆粒，難以實際應用於臨床治療，人體後續代謝這些磁顆粒也較為困難。此外也必須注意新材料對人體毒性的隱憂，磁性顆粒的高分散性與低毒性亦是需要評估的重點。對此，Y. Yang 團隊嘗試將結構製成磁性奈米圓盤<sup>(45)</sup>，在無磁場下，奈米圓盤的磁區會自然形成磁渦旋態，磁渦旋態不會有明顯的磁極，可以減少磁性結構間的吸引力。在交變磁場的激發下，能將加熱功率提升至相當可觀的量值。進一步將奈米圓盤置於凝膠與水的兩種不同混合液中，發現到置於水中的奈米圓盤，其發熱量較凝膠狀況來的高。水中的奈米圓盤被交變磁場影響形成平行排列，而凝膠的黏滯性較大，眾多的奈米圓盤呈現不規則排列，因而發熱量較低。X. L. Liu 團隊則測試奈米圓環的加熱效果<sup>(46)</sup>，在交變磁場作用下，磁性奈米圓環的磁化態會在渦旋態與洋蔥態不停地更替，這樣的轉變使得磁熱效應有顯著的提升。

雖然磁渦流態可以減少結構中的磁極，但仍無法有效分散奈米結構。再者，為了增加材料的生物相容性，通常仍會在奈米材料外圍包覆上高分子材料。磁性奈米顆粒外圍的高分子包覆層與周圍介質的種類，亦會因布朗旋轉導致不同程度的磁熱效果，外圍的高分子塗層也是將熱從內部傳至周圍介質的中間層。有團隊嘗試在粒徑 19 nm 的氧化鐵奈米顆粒包覆上不同分子量的甲氧基聚乙二醇 (methoxy poly (ethylene glycol), mPEG)<sup>(47)</sup>，以 mPEG 實現高分散性的磁奈米顆粒，發現到高分子塗層厚度越薄，磁熱效果越好，這歸因於布朗旋轉的熱損耗增加，以及熱傳導率的提高。雖然大粒徑的磁奈米顆粒也可以提高磁熱效應，但磁顆粒間的吸引力隨之增加，將降低高分子層的穩定性，若增加大粒徑的奈米顆粒的塗層厚度，可改善高分子層的穩定性。然而，塗層厚度的增加將導致布朗旋轉的熱損耗與熱傳導率降低。要獲得最佳的加熱效率，則需要對粒徑尺寸、表面塗層，以及磁顆粒材料的磁性進行優化<sup>(26)</sup>。

在液體的黏滯性的影響方面，J. P. Fortin 團隊透過改變懸浮液體的黏滯性與磁顆粒粒徑來觀測布朗弛豫時間，另以不同異向性與粒徑的磁顆粒觀測尼爾弛豫時間<sup>(48)</sup>。發現到在高黏滯性懸浮液中，布朗旋轉的加熱貢獻幾乎消失。高異向性的磁顆粒於低黏滯性懸浮液中，布朗旋轉貢獻主要的加熱量。在高黏滯性懸浮液中，高異向性磁顆粒的尼爾旋轉貢獻較小。這意味著高黏滯性液體中的布朗旋轉可以忽略不計，只存在尼爾旋轉的貢獻。T. E. Torres 團隊以高異向性的氧化鈷鐵  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$  在不同黏滯性的液體中實驗<sup>(49)</sup>，發現到在低黏滯性懸浮液中，加熱功率高達 1300–1400 W/g。此外，觀察到分布於細胞囊泡的高黏滯環境之磁顆粒，在細胞內布朗旋轉也幾乎完全消失。這暗示著縱然找到擁有最佳磁特性與粒徑的磁顆粒，在臨床試驗上，依照應用的方式與部位不同，加熱效率可能存在截然不同的結果。

## 九、結論

磁熱治療透過交變磁場激發磁性奈米顆粒生熱，改變細胞活性導致細胞凋亡，是一種高生物安全性且副作用較低的療法。磁場的激發相較光熱治療，更能穿透深層組織進行治療。使用靶向的磁性奈米顆粒對可增加磁熱治療對腫瘤細胞的選擇性，將熱量集中於治療的患部區域。近年受到眾多研究學者的關注，具有作為癌症治療替代選擇方案的巨大潛力。為了提高臨床上的腫瘤治療效果，應充分瞭解磁熱治療法的運作機制與提升產熱效率的方法。此外，磁性顆粒的靶向技術決定了靜脈注射後，對腫瘤的選擇性，這項技術涉及能否找到相應的專一性分子，以及修飾至磁性奈米顆粒的方法，還須考量流經血管時的狀況。因此在實際應用前，必須反覆於體內與體外環境加以評估，最終目標為實現臨床治療的可行性。

## 參考文獻

1. A. Patel *et al.*, *JAMA Oncol.*, **6**, 1488 (2020).
2. W. C. Dewey *et al.*, *Radiology*, **123**, 463 (1997).
3. J. R. Lepock, *Methods*, **35**, 117 (2005).
4. H. H. Kampinga *et al.*, *Int. J. Hyperthermia*, **20**, 131 (2004).
5. K. Richter *et al.*, *Mol. Cell*, **40**, 253 (2010).
6. G. Hegyi *et al.*, *Evid. Based Complementary Altern. Med.*, **2013**, 672873 (2013).
7. R. K. Gilchrist *et al.*, *Ann. Surg.*, **146**, 596 (1957).
8. A. Jordan *et al.*, *Int. J. Hyperthermia*, **9**, 51 (1993).
9. A. Jordan *et al.*, *J. Magn. Magn. Mater.*, **201**, 413 (1999).

10. J. Jose et al., *Environ. Sci. Pollut. Res.*, **27**, 19214 (2020).
11. M. Johannsen et al., *Int. J. Hyperthermia*, **21**, 637 (2005).
12. N. Gao et al., *Theranostics*, **7**, 1689 (2017).
13. T. R. Oliveira et al., *Int. J. Hyperthermia*, **29**, 835 (2013).
14. R. M. Cornell and U. Schwertmann, *The Iron Oxides: Structure, Properties, Reactions, Occurrences and Uses*, Weinheim: VCH, 703 (1985).
15. A. Kirschning et al., *Chem. Lett.*, **41**, 562 (2012).
16. T. K. Houlding et al., *Green Process Synth.*, **1**, 19 (2012).
17. D. Ho et al., *Accounts Chem Res.*, **44**, 875 (2011).
18. M. Suto et al., *J. Magn. Magn. Mater.*, **321**, 1493 (2009).
19. S. Ruta et al., *Sci. Rep.*, **5**, 9090 (2015).
20. P. Wang et al., *Adv Mater.*, **28**, 10801 (2016).
21. A. B. Salunkhe et al., *Curr. Top. Med. Chem.*, **14**, 572 (2014).
22. A. Balouisis et al., *Nanomaterials*, **11**, 556 (2021).
23. A. Attaluri et al., *Int. J. Hyperthermia*, **37**, 108 (2020).
24. A. Jordan et al., *J. Magn. Magn. Mater.*, **225**, 118 (2001).
25. F. Shubitidze et al., *J. Appl. Phys.*, **117**, 094302 (2015).
26. R. R. Wildeboer et al., *J. Phys. D: Appl. Phys.*, **47**, 495003 (2014).
27. S. Huang et al., *Meas. Sci. Technol.*, **23**, 035701 (2012).
28. H. Xu et al., *Nanomaterials*, **9**, 1457 (2019).
29. S. Dutz et al., *Int. J. Hyperthermia*, **29**, 790 (2013).
30. J. P. Fortin et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 2628 (2007).
31. X. L. Liu et al., *J. Mater. Chem.*, **22**, 8235 (2012).
32. R. R. Wildeboer et al., *J. Phys. D: Appl. Phys.*, **47**, 495003 (2014).
33. E. Natividad et al., *Appl. Phys. Lett.*, **92**, 093116 (2008).
34. R. Hiergeist et al., *J. Magn. Magn. Mater.*, **201**, 420 (1999).
35. E. Natividad et al., *J. Magn. Magn. Mater.*, **321**, 1497 (2009).
36. R. Hergt et al., *J Magn Magn Mater.*, **311**, 187 (2007).
37. X. Liu et al., *Theranostics*, **10**, 3793 (2020).
38. A. E. Deatsch et al., *J Magn Magn Mater.*, **354**, 163 (2014).
39. P. Guardia et al., *ACS Nano*, **6**, 3080 (2012).
40. L. M. Lacroix et al., *Nano Lett.*, **11**, 1641 (2011).
41. M. D. Yang et al., *Adv Mater.*, **30**, 1802444 (2018).
42. J. T. Jang et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **121**, 1260 (2009).
43. J. H. Lee et al., *Nat. Nanotechnol.*, **6**, 418 (2011).
44. S. Noh et al., *Nano Lett.*, **12**, 3716 (2012).
45. Y. Yang et al., *Adv Funct Mater.*, **25**, 812 (2015).
46. X. L. Liu et al., *Adv Mater.*, **27**, 1939 (2015).
47. W. Xiao et al., *CrystEngComm*, **17**, 3652 (2015).
48. J. P. Fortin et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 2628 (2007).
49. T. E. Torres et al., *Sci. Rep.*, **9**, 3992 (2019).

## 作者簡介

張佳瑋小姐為中山醫學大學生化暨生物科技研究所博士，現為國家實驗研究院台灣儀器科技研究中心助理工程師

Chia-Wei Chang received her Ph.D. in Biochemistry and Biotechnology from Chung Shan Medical University. She is currently an Assistant Engineer at Taiwan Instrument Research Institute, NARLabs.

盧彥蓓小姐為國立中興大學獸醫病理所碩士，現任國家實驗研究院台灣儀器科技研究中心副研究員。

Yen-Pei Lu received her M.S. in Veterinary Pathobiology from National Chung Hsing University. She is currently an Associate Researcher at Taiwan Instrument Research Institute, NARLabs.

陳銘福先生為國立臺灣大學機械工程碩士，現為國家實驗研究院台灣儀器科技研究中心研究員及兼任組長。

Ming-Fu Chen received his M.S. in Mechanical Engineering from National Taiwan University. He is currently a Researcher and Division Director at Taiwan Instrument Research Institute, NARLabs.

吳昆寰小姐為國立高雄應用科技大學模具工程研究所碩士，現為國家實驗研究院台灣儀器科技研究中心助理研究員。

Kun-Huan Wu received her M.S. in Mold and Die Engineering from National Kaohsiung University of Applied Sciences. She is currently an Assistant Researcher at Taiwan Instrument Research Institute, NARLabs.

黃皓庭為國立清華大學動力機械系博士，現為國家實驗研究院台灣儀器科技研究中心副研究員。

Hao-Ting Huang received his Ph.D. in Power Mechanical Engineering from National Tsing Hua University. He is currently an Associate Researcher at Taiwan Instrument Research Institute, NARLabs.