Nanocomposites combined with molecular imaging in hyperthermia and its application of oral squamous cell carcinoma

LIN Lipeng[1], *XU Kai*[1,2], *YUAN Zhengding*[3], *HAO Shen*[4], *TAN Xin*[1], *TENG Rong*[1], *CHEN Zhuo*[3], *YAN Xiangyu*[1], *WANG Yong*[1*]

(1. *School of Medical Imaging, Xuzhou Medical University*, 3. *School of Stomatology, Xuzhou* 221004, *China*; 2. *Department of Radiology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou* 221004, *China*; 4. *Department of Radiology, Xuzhou City Hospital of TCM, Xuzhou* 221004, *China*)

[**Abstract**] Tumor hyperthermia has become a new method of nanomedical therapy with low toxicity and high cure rate in recent years. Local hyperthermia, especially combined with surgery, radiotherapy or chemotherapy, is effective in the treatment of malignant tumors, such as oral squamous cell carcinoma, but still has some problems in following fields, included the control of heat dose, the screening of targeted therapeutic area, the differentiation of normal cells from cancer cells and so on. With the development of nanotechnology, multifunctional nano-composites have been introduced into the local hyperthermia of head and neck cancer. Targeting cancer cells with molecular imaging and simultaneous therapy through local hyperthermia can effectively improve the accuracy of treatment, and prolong the survival of patients. The advancements of nano-composites combined with molecular imaging technology and the application for tracking oral squamous cell carcinoma in hyperthermia were reviewed in this article.

[**Keywords**] mouth neoplasms; carcinoma, squamous cell; nanocomposites; molecular imaging techniques; hyperthermia

DOI: 10.13929/j.1672-8475.201811025

纳米复合材料结合分子影像技术及其在口腔鳞状细胞癌热疗中的应用

林李芃[1], 徐　凯[1,2], 袁峥鼎[3], 郝　申[4], 谭　新[1], 滕　荣[1], 陈　卓[3], 闫翔宇[1], 王　永[1*]

(1. 徐州医科大学医学影像学院, 3. 口腔医学院, 江苏 徐州　221004;
2. 徐州医科大学附属医院医学影像科, 江苏 徐州　221004;
4. 徐州市中医院放射科, 江苏 徐州　221004)

[**摘　要**] 肿瘤热疗是近年来新兴的以低毒副作用、高治愈率为主要特征的纳米医学治疗手段。局部热疗, 尤其是结合手术、放化疗等常规手段, 对治疗包括口腔鳞状细胞癌(OSCC)在内的恶性肿瘤有效, 但仍存在一些问题, 如热剂量控制、靶向治疗区域筛选以及区分正常细胞与癌细胞等。近年来, 随着纳米技术的发展, 多功能纳米复合材料已用于头颈部癌

[**基金项目**] 国家自然科学基金面上项目(81771904)、国家级大学生创新创业计划项目(201810313027)、江苏省高等学校大学生创新创业训练计划(201810313029Z)。

[**第一作者**] 林李芃(1997—), 女, 江苏盐城人, 在读本科。研究方向: 医学影像诊断与介入治疗。E-mail: 842662668@qq.com

[**通信作者**] 王永, 徐州医科大学医学影像学院, 221004。E-mail: wangyong@xzhmu.edu.cn

[**收稿日期**] 2018-11-18　[**修回日期**] 2019-06-10

症的局部热疗，结合分子影像学手段靶向示踪癌细胞并通过局部热疗进行同步追踪治疗，可有效提高治疗的精准性，延长患者生存时间。本文主要对纳米复合材料结合分子影像技术靶向示踪及其在 OSCC 热疗中的研究进展进行综述。

[关键词] 口腔肿瘤；癌，鳞状细胞；纳米复合材料；分子影像技术；热疗
[中图分类号] R739.85；R815 [文献标识码] A [文章编号] 1672-8475(2019)07-0439-05

恶性肿瘤是我国居民死亡的主要原因之一。口腔癌占所有癌症的 3%～4%，口腔鳞状细胞癌（oral squamous cell carcinoma，OSCC）是其中最常见的类型，且预后较差[1]。热疗现已成为临床治疗恶性肿瘤的重要手段之一，临床常将其与分子影像技术手段相结合，以提高对肿瘤转移的局部控制率；利用 MRI 等分子影像技术对 OSCC 进行靶向示踪，可使热疗更加高效。本文主要围绕纳米复合材料结合分子影像技术靶向示踪及其在 OSCC 热疗方面的研究进展进行综述。

1 热疗技术的作用机制及发展现状

热疗通过热量破坏癌细胞内的蛋白质结构，增加细胞膜流动性，降低细胞渗透率，使肿瘤尽可能缩小，同时尽量降低对正常组织的损害。近红外光对人体组织具有较好的穿透性，临床最常将其作为热疗的光源，可通过调控光照的功率和时间改变温度，获得理想的治疗效果[2-4]。

根据临床治疗范围，热疗可分为局部热疗和全身热疗，前者多与放化疗联合使用。临床研究[5]显示，作为一种微创治疗手段，热疗联合其他治疗手段用于治疗头颈部、脑、肺、食道、乳腺、膀胱等部位肿瘤，可使肿瘤显著缩小、转移率降低，能部分替代传统外科手术。局部热疗，尤其是结合手术、放化疗，对治疗包括头颈部癌在内的恶性肿瘤具有良好效果，但目前仍存在热剂量控制不精确、靶向性较弱、特异性低等问题。

2 应用于热疗技术的纳米复合材料

近年来，纳米技术的发展为头颈部肿瘤的局部热疗提供了安全有效的途径，同时为分子靶向光热剂的应用奠定了基础。纳米复合材料结合分子影像技术的发展有助于靶向精准治疗肿瘤。

目前临床应用较多的纳米复合材料主要为具有各向异性的二维材料。金纳米颗粒是近年备受瞩目的纳米材料之一，具有良好的生物相容性、独特的光学性质和化学稳定性，在生物分子检测、诊断和治疗方面具有较大应用潜力[6-7]。金纳米颗粒具有局域能量转移、非局域介质响应、增强光转换的能力，与其他纳米材料相比，在催化、传感[8]、检测、治疗等领域具有优势，目前临床已将其用于诱导细胞毒性，且杀灭癌细胞的过程中不会导致细胞产生耐药性，适用证范围较广[9]。Xia 等[10]将 1 种新型金纳米粒子三维等离子组件（three dimensional plasmonic assemblies of gold nanoparticles，gold 3D-Pas AuNPs）作为癌症治疗剂应用于体内，经透射电子显微镜（transmission electron microscopy，TEM）光谱验证，可实现癌症的联合化疗和光热治疗（图 1），且毒性微弱，对人体基本无影响。在众多形态的金纳米材料中，金纳米星和金纳米锥在近红外区的吸收光谱可连续调控，光热转换效率高，因而成为最具前景的肿瘤治疗纳米探针材料[11-12]。

磁性纳米颗粒是除金纳米颗粒外临床应用较多的一种纳米材料。Johannsen 等[13]分析对局部复发的前列腺癌患者采用超顺磁纳米颗粒进行热疗的可行性，发现磁纳米颗粒加热技术在磁场强度 25% 的状态下可实现高温至热烧蚀的治疗效果。此外，纳米材料载体结合药物分子也可用于癌症的新型热化疗，如包裹超顺磁氧化铁纳米粒子可用作肿瘤治疗的显像剂，将近红外光转化为热能实现肿瘤光热消融，不仅可使成像增强，还可从纳米载体释放负载药物紫杉醇，提高治疗效果[14]。

3 分子影像手段对热疗的靶向协同作用

依据治疗环境，热疗主要分为 2 类：①通过轻度升高温度提高肿瘤细胞对放化疗敏感性的高温治疗；②使用极端温度快速诱导和破坏局部组织的热消融技术。近年来，热疗技术的发展越来越离不开分子影像学手段的靶向协同作用。

MRI 是 1 种高空间分辨率的非侵袭性生物目标层析成像技术，可用于移植细胞的活体示踪研究[15]，目前已成为肿瘤早期筛查及肿瘤植入模型示踪的主要手段之一。将激光诱导热疗（laser-induced interstitial thermotherapy，LITT）与 MRI 相结合，可在安全微创的条件下治疗转移性脑肿瘤[16]。LITT 与 MRI 高度兼容，可精确监测热消融区的同时保护重要组织。在目前应用较为普遍的超声消融和微波热疗中，MRI 可提供全面覆盖治疗区域的监测影像，同时 MRI 热监测可为及时精准调控消融温度提供依据，临床现已将实时 MRI 引导微波热疗用于治疗恶性肿瘤[17]。图像制导

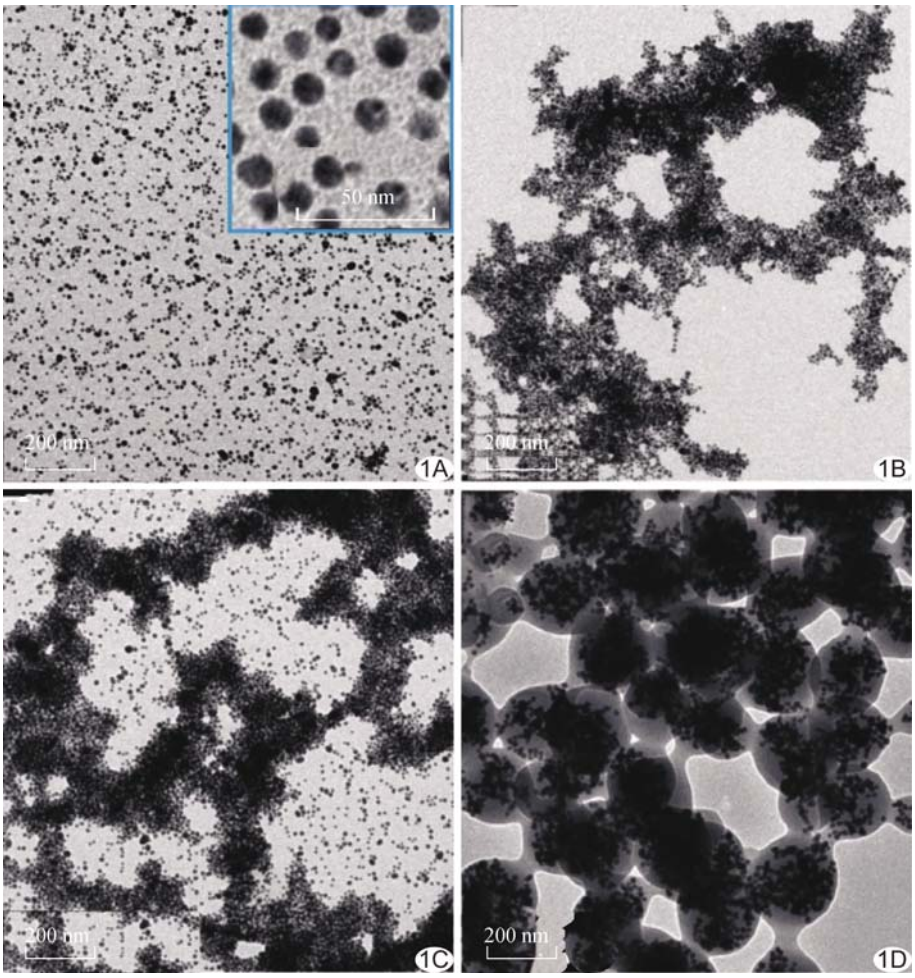


图 1　gold 3D-Pas AuNPs（即 AuNPs-DOX@BSA）的制备工艺表征[10]　A. 金纳米粒 TEM 图像；B. 金纳米粒结合牛血清蛋白（gold nanoparticle-bovine serum albumin，AuNP-BSA）复合物 TEM 图像；C. 金纳米粒结合多西环素与牛血清蛋白（gold nanoparticle-doxycycline-bovine serum albumin，AuNP-DOX-BSA）复合物 TEM 图像；D. gold 3D-Pas AuNPs（即 AuNPs-DOX@BSA）TEM 图像

技术的进步和实时 MRI 热测量技术的发展，使得定位异常组织并限制热量扩散成为可能，现已用于临床治疗肝转移、浸润性乳腺癌、肾上腺转移、肺转移和前列腺癌等[18]。

超声热疗也是将分子影像学技术手段与热疗技术相结合而衍生出的治疗方法，利用生物组织吸收超声波能量升温，继而通过高温消除病变组织，属于非侵入性、微创且高效的物理治疗技术，目前发展较快，被认为是继外科手术治疗、放化疗和生物靶向治疗后的又一治疗恶性肿瘤的有效方法[19]；临床可直接用于破坏肿瘤细胞，诱导、加速肿瘤细胞凋亡，抑制瘤体内血管生成，降低肿瘤分级，最终达到使瘤体萎缩的治疗效果。

多模态热成像系统可将 2 种或多种不同治疗方式和多模态成像集成，在癌症治疗方面具有广阔应用前景。Zhang 等[20]研发一种高效且新颖的合成混合各向异性纳米颗粒，并在 MRI 引导下将多功能杂交纳米颗粒材料诱导的化疗和热疗同时用于治疗结肠癌荷瘤小鼠。多模态成像引导协同联合治疗在癌症治疗中已显示出巨大潜力，但纳米载体系统存在变异、药物负载不佳及毒性问题。Li 等[21]开发一种新型无载波热疗系统，具有纳米尺度的特性，可用于近红外荧光和光声双模态成像引导协同化学光热疗法，具有良好的生理稳定性、光热响应和优异的近红外荧光/光声双模态（near infrared fluorescence/opto-acoustic，NIRF/PA）成像性能，并可实时自我监测细胞内药物传递和靶向多模态成像引导的协同联合治疗。

4　热疗技术在 OSCC 治疗方面的应用

4.1　预后分期的靶向示踪　MRI 分子影像下口腔颌面部组织成像清晰，与其他显像手段相比具有明显优势，在 OSCC 的临床应用中起到重要作用，可在显示肿瘤特征、大小及颈部淋巴结和邻近组织转移情况[22]的同时协助判定 TNM 分期，进一步明确转移灶和原发灶的关系。Goel 等[23]研究表明，在规定时间间隔内进行多次 MRI 示踪，动态监测癌细胞，可清晰显示肿瘤转移路径、部位及转移速度，明确肿瘤转移路线和部位，为术中清扫颈部淋巴结提供依据。Wendl 等[24]采用全身 DWI 探查 OSCC 患者病变处淋巴结转移情况，发现成像结果与病变处同期淋巴结组织学检查结果一致，且可更清楚地反映淋巴结病变的状态。

4.2　局部热疗　临床治疗 OSCC 时，常将局部热疗与其他常规技术手段结合，以改善头颈部肿瘤患者的治疗反应、分期局部控制和预后生存率等。临床试验[25]结果表明，对浅表头颈部肿瘤患者给予既定测试剂量热处理后，接受放疗＋热疗患者肿瘤分期局部控

制率显著高于同期仅接受单纯热疗者及同期仅接受常规药物治疗者。此外，局部热疗联合化疗也可明显改善头颈部肿瘤患者的临床症状[26]。将 MRI 等分子影像学手段与热疗技术相结合，可在对转移性肿瘤靶向示踪的同时一定程度上破坏肿瘤细胞，最终达到高效诊治。Eyvazzadeh 等[27]利用金纳米颗粒表面的等离子体共振效应合成核壳金包覆纳米粒子，作为 MRI 对比剂和光热治疗癌症的光响应剂，并通过对 OSCC 细胞系的检测，证实金纳米材料在结合分子影像学技术用于 OSCC 局部热疗的可行性。张保祯等[28]分析调强放射技术结合热疗治疗颈部转移性肿瘤的治疗效果，发现调强放射治疗结合局部热疗对 OSCC 具有较好疗效，且对颈部转移性肿瘤亦是有效治疗手段。

5 小结与展望

目前治疗恶性肿瘤虽仍面临艰巨挑战，但大量探索和研究已为临床治疗 OSCC 奠定了基础。结合发展中的组织学图像制导技术，在体水平靶向示踪成像技术有助于更准确地描绘肿瘤边界，以达到“精准治疗”[29]。近年来，非侵袭性治疗技术受到越来越多的关注，而热疗是肿瘤治疗学中的新兴且有效的方法，结合放化疗、分子影像手段等常规技术手段，可显著提高热疗技术的靶向性和高效性。如何优化热疗技术，灵活控制不同区域供热及借助辅助性技术结合特异性分子材料提高治疗的精准性，是今后分子材料学和恶性肿瘤治疗临床研究的重要方向。

[参考文献]

[1] Chiou SH, Yu CC, Huang YC, et al. Positive correlations of Oct-4 and Nanog in oral cancer stem-like cells and high-grade oral squamous cell carcinoma. Clin Cancer Res, 2008, 14(13): 4085-4095.

[2] Zou L, Wang H, He B, et al. Current approaches of photothermal therapy in treating cancer metastasis with nanotherapeutics. Theranostics, 2016, 6(6): 762-772.

[3] Abadeer NS, Murphy CJ. Recent progress in cancer thermal therapy using gold nanoparticles. J Phy Chem C, 2016, 120(9): 1171-1176.

[4] Jaque D, Martinez ML, Del RB, et al. Nanoparticles for photothermal therapies. Nanoscale, 2014, 6(16): 9494-9530.

[5] Gupta PK, Singh J, Rai KN. Numerical simulation for heat transfer in tissues during thermal therapy. J Therm Biol, 2010, 35(6): 295-301.

[6] Markovic ZM, Ristic BZ, Arsikin KM, et al. Graphene quantum dots as autophagy-inducing photodynamic agents. Biomaterials, 2012, 33(29): 7084-7092.

[7] 谭信辉，蔡卫，冀志超，等. 光诱导金纳米颗粒光栅及表面等离子激元的激发. 中国激光，2014，41(12)：54-58.

[8] Tao Y, Li M, Ren J, et al. Metal nanoclusters: Novel probes for diagnostic and therapeutic applications. Chem Soc Rev, 2015, 44(23): 8636-8663.

[9] Shen H, You J, Zhang G, et al. Cooperative nanoparticle-enabled thermal therapy of breast cancer. Adv Healthc Mater, 2012, 1(1): 84-89.

[10] Xia Y, Wu X, Zhao J, et al. Three dimensional plasmonic assemblies of AuNPs with an overall size of sub-200 nm for chemo-photothermal synergistic therapy of breast cancer. Nanoscale, 2016, 8(1): 18682-18692.

[11] Wang SJ, Huang P, Nie LM, et al. Single continuous wave laser induced photodynamic/plasmonic photothermal therapy using photosensitizer-functionalized gold nanostars. Adv Mater, 2014, 25(22): 3055-3061.

[12] Feng J, Chen LM, Xia YZ, et al. Bioconjugation of gold nanobiopyramids for SERS detection and targeted photothermal therapy in breast cancer. ACS Biomater, 2017, 3(4): 608-618.

[13] Johannsen M, Gneveckow U, Thiesen B. Thermotherapy of prostate cancer using magnetic nanoparticles: Feasibility, imaging, and three-dimensional temperature distribution. Eur Urol, 2007, 52(6): 1653-1661.

[14] Guo Y, Wang XY, Chen YL, et al. A light-controllable specific drug delivery nanoplatform for targeted bimodal imaging-guided photothermal/chemo synergistic cancer therapy. Acta Biomater, 2018, 15(8): 308-326.

[15] Li JJ, Wang S, Wu C, et al. Activatble molecular MRI nanoprobe for tumor cell imaging based on gadolinium oxide and iron oxide nanoparticle. Biosens Bioelectron, 2016, 86: 1047-1053.

[16] Carpentier A, Chauvet D, Reina V, et al. MR-guided laser-induced thermal therapy (LITT) for recurrent glioblastomas. Lasers Surg Med, 2012, 44(5): 361-368.

[17] Haynes M, Stang J, Moghaddam M. Real-time microwave imaging of differential temperature for thermal therapy monitoring. IEEE T BIO-MED ENG, 2014, 61(6): 1787-1797.

[18] Jethwa PR, Lee JH, Assina R, et al. Treatment of a supratentorial primitive neuroectodermal tumor using magnetic resonance-guided laser-induced thermal therapy. J Neurosurg Pediatr, 2011, 8(5): 468-475.

[19] 邵翠玲，庄乾伟，孟箭，等. 超声热化疗联合根治性手术治疗晚期口腔鳞癌的有效性和安全性评价. 上海口腔医学，2017，26(2)：233-236.

[20] Zhang R, Cheng K, Antaris AL, et al. Hybrid Anisotropic Nanostructures for dual-modal cancer imaging and image-guided chemo-thermo therapies. Biomaterials, 2016, 103: 265-277.

[21] Li Y, Liu G, Ma J, et al. Chemotherapeutic drug-photothermal agent co-self-assembling nanoparticles for near-infrared fluorescence and photoacoustic dual-modal imaging-guided chemo-photothermal synergistic therapy. J Control Release,

2017, 258: 95-107.

[22] Jayasankaran SC, Chelakkot PG, Karippaliyil M, et al. Magnetic resonance imaging: A predictor of pathological tumor dimensions in carcinoma of anterior two-thirds of tongue—A prospective evaluation. Indian J Cancer, 2017, 54(3): 508-513.

[23] Goel V, Parihar PS, Parihar A, et al. Accuracy of MRI in prediction of tumour thickness and nodal stage in oral tongue and gingivobuccal cancer with clinical correlation and staging. Clin Diagn Res, 2016, 10(3): 2.

[24] Wendl CM, Steffen M, Eiglsperger J, et al. Diffusion-weighted imaging in oral squamous cell carcinoma using 3 Tesla MRI: Is there a chance for preoperative discrimination between benign and malignant lymph nodes in daily clinical routine. Acta Radiologica, 2015, 57(8): 269-292.

[25] 唐源, 易俊林, 高黎, 等. 局部晚期头颈部鳞癌放疗联合 EGFR 单抗的疗效分析. 中华放射肿瘤学杂志, 2013, 22(2): 139-142.

[26] Nathalie VDT, Horsman MR, Kanaar R. Improving efficacy of hyperthermia in oncology by exploiting biological mechanisms. Int J Hyperthermia, 2016, 32(4): 446-454.

[27] Eyvazzadeh N, Shakeri-Zadeh A, Fekrazad R, et al. Gold-coated magnetic nanoparticle as a nanotheranostic agent for magnetic resonance imaging and photothermal therapy of cancer. Lasers Med Sci, 2017, 32(7): 1469-1477.

[28] 张保祯, 乌晓礼, 赵娟, 等. 调强适形放射治疗结合热疗治疗颈部转移肿瘤的疗效分析. 中国肿瘤临床与康复, 2013, 20(11): 1231-1233.

[29] Odenthal J, Rijpkema M, Bos D, et al. Targeting CD44v6 for fluorescence-guided surgery in head and neck squamous cell carcinoma. Sci Rep, 2018, 8(1): 10467.

《中华介入放射学电子杂志》赠刊、征稿启事

《中华介入放射学电子杂志》(刊号: ISSN 2095-5782, CN 11-9339/R)创刊于 2013 年, 由国家卫生计生委主管、中华医学会主办的介入医学专业学术期刊。是中华医学会放射学分会介入学组指定的官方学术刊物。总编辑为单鸿教授, 常务总编辑为翟仁友教授, 以光盘附纸质导读形式公开发行出版。杂志为季刊, 每期 80 页左右, 大 16 开本, 铜版纸印刷, 印刷精良, 图片清晰。

本刊主要刊登神经介入、血管介入、肿瘤介入和非血管介入领域的临床及科研新进展, 同时涵盖介入护理、介入学科管理及教学、医学影像等方面的研究成果。是广大介入放射工作者展示学术成果、临床经验和学习、交流的平台。

本刊运用丰富的文字、影视语言和全方位的多媒体技术, 实现了图文并茂、视频与文本文件相结合。关于介入放射方面的专家论坛、基础与临床研究、短篇论著、个案和综述等, 以及手术录像、讲课幻灯均可以投稿。

现我刊特举办免费赠刊活动, 赠刊对象可以是科室、图书馆、个人等, 免费索取!

请从本刊网站 http://zhjrfsxdzzz.paperopen.com“下载中心”处下载并填写“赠刊索取单”, 填好后发至邮箱 zhjrfsx@163.com 即可, 我刊收到后会及时回复!

邮编: 300190 地址: 天津市南开区金平路 10 号 2 楼 204 室

电话: 022-87087067 邮箱: zhjrfsx@163.com

网址: www.zhjrfsxdzzz.paperopen.com