

# 肿瘤热化疗用磁性聚合物微球的制备及表征

李鹏辉<sup>1</sup> 江 敏<sup>1</sup> 李炜濤<sup>2</sup> 喻学锋<sup>1</sup>

<sup>1</sup>(中国科学院深圳先进技术研究院 生物医药技术研究所 深圳 518055)

<sup>2</sup>(深圳市人民医院 肿瘤放疗科 深圳 518020)

**摘 要** 以磁性四氧化三铁( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )纳米粒子和可降解聚合物聚乳酸-羟基乙酸共聚物为原料,采用乳化-溶剂挥发法制备获得磁性聚合物微球。通过傅里叶红外光谱、热失重曲线、透射电子显微镜、振动样品磁强计对所制备的磁性聚合物微球的各项性能进行表征,并利用高频磁感应设备测定磁性聚合物微球的磁感应加热性能。结果表明,所制备的两种磁性聚合物微球中 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 纳米粒子的含量分别为10.1%和18.8%,其比饱和磁化强度分别为2.3 emu/g和6.8 emu/g;在高频磁场作用下,8 min内升温分别可达到9°C和16.5°C,完全满足肿瘤磁热疗的升温需求,在肿瘤磁热疗及热化疗结合治疗中有着很好的应用潜力。

**关键词** 乳化-溶剂挥发;磁性纳米粒子;聚合物微球;磁致热疗

中图分类号 TG 156 文献标志码 A

## Preparation and Characterization of Magnetic Polymer Microspheres for Tumor Magnetic Hyperthermia

LI Penghui<sup>1</sup> JIANG Min<sup>1</sup> LI Weihao<sup>2</sup> YU Xuefeng<sup>1</sup>

<sup>1</sup>(Institute of Biomedicine and Biotechnology, Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, China)

<sup>2</sup>(Department of Radiotherapy Oncology, Shenzhen People's Hospital, Shenzhen 518020, China)

**Abstract** In this paper, magnetic polymer microspheres were prepared via emulsion-solvent evaporation method, with magnetic  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  nanoparticles and biodegradable polymer poly(lactic-co-glycolic acid). The structures and properties of microspheres were characterized with Fourier transform infrared spectroscopy, thermogravimetric analysis, transmission electron microscopy and vibrating sample magnetometer, and the electromagnetic induction heating property was also investigated. The obtained two magnetic polymer microspheres with  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  content of 10.1% and 18.8% exhibited saturation magnetization values of 2.3 emu/g and 6.8 emu/g, and temperature increased 9°C and 16.5°C under the electromagnetic induction. Results suggest that the obtained magnetic polymer microspheres meet the heating requirement of hyperthermia and have potential applications in magnetic hyperthermia or thermochemotherapy of cancer.

收稿日期: 2017-08-12 修回日期: 2017-08-24

基金项目: 国家自然科学基金项目(31500773); 深圳市基础研究自由探索项目(JCYJ20150401150223643)

作者简介: 李鹏辉, 博士, 副研究员, 研究方向为纳米材料; 江敏, 研究助理, 研究方向为生物医用材料; 李炜濤, 助理工程师, 研究方向为肿瘤放射治疗; 喻学锋(通讯作者), 研究员, 博士生导师, 研究方向为二维材料和生物材料, E-mail: xf.yu@siat.ac.cn.

**Keywords** emulsion-solvent evaporation; magnetic nanoparticles; polymer microspheres; magnetic hyperthermia

## 1 引 言

磁致热疗 (Magnetic Hyperthermia, MH) 是一种基于电磁能转化为热能的新型肿瘤热疗技术<sup>[1,2]</sup>。通过利用磁性纳米粒子, 如四氧化三铁 ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )、 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  和  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$  等在交变磁场下因磁滞效应、弛豫效应等产生热能的效应, 在肿瘤靶区迅速升温至有效肿瘤治疗温度  $41\sim 47^\circ\text{C}$ , 抑制肿瘤生长甚至使其消失<sup>[3]</sup>。磁致热疗可实现精准的局部热疗, 且不受肿瘤部位的深度限制, 因而在热疗领域具有良好的应用前景, 并日益受到人们的重视而成为研究热点<sup>[4,5]</sup>。

然而, 单纯的肿瘤磁致热疗的效果仍然有限, 临床研究往往将其与化疗技术相结合, 形成热化疗技术来进一步提高肿瘤治疗的效果, 降低肿瘤的复发率<sup>[6,7]</sup>。在热化疗治疗过程中, 热疗引起的升温不仅可以使一些化疗药物, 如铂类、蒽环类等的细胞毒性增强<sup>[8]</sup>, 同时也会改变瘤细胞膜的通透性, 使药物易于进入肿瘤细胞, 并保持细胞内较高的药物浓度, 从而提高化疗药物的细胞毒性<sup>[9]</sup>。因此, 肿瘤热化疗技术的发展对磁致热疗中的磁性粒子也提出了新的要求, 在具备磁热效应的同时, 还应满足肿瘤化疗药物载体的需求。研究人员纷纷提出利用脂质体、温敏性聚合物等与磁性纳米粒子结合来构建热化疗粒子, 然而这些粒子往往存在制备工艺复杂或不可降解等问题<sup>[10,11]</sup>。

聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (Poly Lactic-co-Glycolic Acid, PLGA) 是一种已被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 认证的具备良好生物相容性、安全性和生物可降

解性的功能性聚合物。PLGA 因易于被吞噬细胞摄取、易于被特异性修饰等优势, 已被广泛应用于纳米药物载体、组织工程学等多种生物医学领域<sup>[12-14]</sup>。基于 PLGA 的聚合物纳米粒子或聚合物微球的制备方法也简单易行, 其中应用最为广泛的是乳化-溶剂挥发法。乳化-溶剂挥发法制备 PLGA 聚合物微球时无需加热、条件温和, 更重要的是, 其可以在乳化过程中将纳米粒子或药物分子有效地包载在聚合物微球中, 形成功能性复合聚合物微球。相较于目前报道的乳液聚合等制备方法<sup>[15,16]</sup>, 乳化-溶剂挥发法也展现出明显的简单易行的优势。

基于上述研究背景, 本工作以热化疗用的磁性粒子和药物载体为应用出发点, 利用乳化-溶剂挥发法将 PLGA 和油性  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米粒子复合, 制备了磁性聚合物微球。对所制备磁性聚合物微球的化学结构、形貌及磁感应性能进行了表征, 并通过对其中磁性纳米粒子的含量进行调整, 得到在交变磁场下升温效果可调的磁性聚合物微球, 有望在肿瘤热化疗技术中具有广泛的应用前景。

## 2 实验方法

### 2.1 实验试剂与仪器

氯化铁六水合物 ( $\text{FeCl}_3\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ )、氯化亚铁四水合物 ( $\text{FeCl}_2\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ )、油酸 (Oleic Acid, OA)、浓氨水 (质量分数 30%)、乙醇、环己烷等均购自阿拉丁化学试剂有限公司。聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (PLGA, 50:50, 重均分子量为 40 000~70 000), 聚乙烯醇 (Polyvinyl Alcohol, PVA, 重

均分子量为 9 000~10 000), 二氯甲烷等均购自 Sigma-Aldrich 公司。

红外光谱仪(Fourier Transform Infrared Spectroscopy, FTIR): VERTEX 70, 德国 BRUKER 公司; 透射电子显微镜(Transmission Electron Microscopy, TEM): Tecnai G2 F20 S-Twin, 美国 FEI 公司; 同步热分析仪: SDT Q600, 美国 TA 仪器; 振动样品强磁计(Vibrating Sample Magnetometer, VSM): 730T 型, 美国 LAKESHORE 公司; 高频磁感应加热设备: SPG-06-II, 深圳双平电源技术有限公司; 红外热成像仪: TiS 75, 美国 FLUKE 公司。

## 2.2 油酸修饰 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 纳米粒子的制备

首先, 采用部分还原共沉淀法制备  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米粒子, 并用油酸对其表面进行修饰, 所得样品记为  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{OA}$ 。具体制备方法如下<sup>[17]</sup>: 将 1.8 g  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  与 0.626 g  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  溶解于 20 mL 超纯水中, 在氮气保护下, 持续搅拌, 升温至 80℃ 后加入 5 mL 浓氨水, 持续反应 1 h。然后, 在反应溶液中滴加 1.8 g 油酸, 在 80℃ 条件下继续反应 1 h。停止反应后将反应体系降至室温, 利用磁铁吸附分离, 并用乙醇和环己烷清洗 3 次, 最后分散在二氯甲烷中待用。

## 2.3 磁性聚合物微球的制备

磁性聚合物微球由水包油乳化-溶剂挥发法

制备。具体制备方法如下: 取一定体积上述油酸修饰的磁性纳米粒子  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{OA}$  二氯甲烷溶液, 加入到 5 mL 溶解了 50 mg PLGA 的二氯甲烷溶液中。用探头超声 5 min 后, 将得到的均匀分散液加入到 50 mL 含有质量体积浓度 1% 聚乙烯醇作为乳化剂的水溶液中, 混合均匀, 以 5 000 rpm 的转速高速搅拌 30 min 使其充分分散。将所得到的聚合物微球分散液持续搅拌过夜使残留的二氯甲烷完全挥发。最后, 用磁铁分离出聚合物微球后, 接着用超纯水清洗 2 次, 并重新分散在水中。

## 3 结果与讨论

磁性聚合物微球的制备采用了典型的水包油乳化-溶剂挥发法, 其示意图如图 1 所示。经过油酸修饰后的油性  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米粒子(即  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{OA}$ ) 与 PLGA 共分散在二氯甲烷中, 作为油相; PVA 的水溶液作为水相。在超声和高速搅拌作用下, PVA 作为表面活性剂产生胶束, 形成水包油的乳液, 二氯甲烷包裹着 PLGA 与  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{OA}$  作为球状乳化粒子分散在水中。最后, 经过过夜陈化, 乳化粒子中的二氯甲烷充分挥发, 从而形成球形磁性聚合物微球(记为  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{PLGA}$ )。

所制备的磁性纳米粒子和磁性聚合物微球的

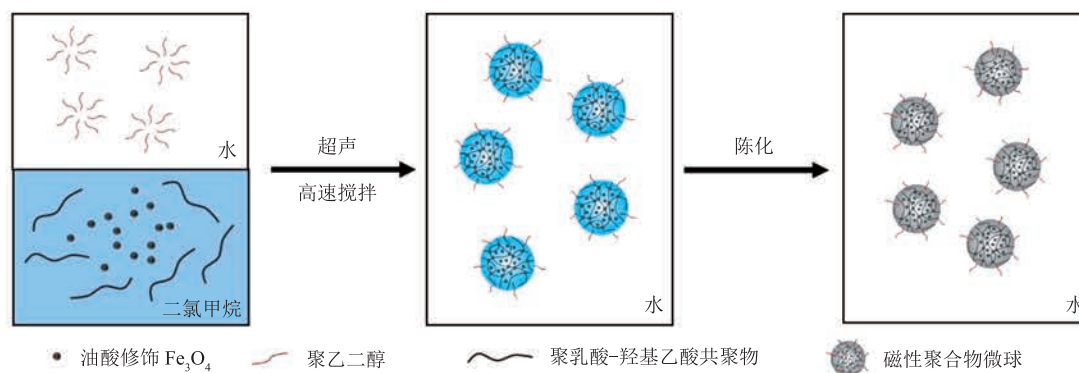


图 1 磁性聚合物微球的制备示意图

Fig. 1 Schematic illustration of the preparation of the magnetic polymer microspheres

化学结构由红外光谱确定,结果如图2所示。在 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 的谱图中,  $580\text{ cm}^{-1}$ 处出现较强的 $\text{Fe}-\text{O}$ 特征振动吸收峰。经过油酸修饰后,  $580\text{ cm}^{-1}$ 处的 $\text{Fe}-\text{O}$ 峰保留,并在 $2851\text{ cm}^{-1}$ 和 $2922\text{ cm}^{-1}$ 处出现了油酸分子中 $-\text{CH}_2$ 的对称和反对称伸缩振动峰,  $1440\text{ cm}^{-1}$ 处出现 $-\text{COO}^-$ 的对称伸缩振动峰<sup>[18]</sup>。这些都证实了油酸对 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 的成功修饰,将其从水溶性纳米粒子转化为油溶性纳米粒子。

在利用溶剂挥发法制备的磁性微球 $\text{Fe}_3\text{O}_4@$ PLGA的红外光谱中,仍保留有 $\text{Fe}-\text{O}$ 特征峰,并出现了PLGA的一系列特征峰:在 $1760\text{ cm}^{-1}$ 左右可以看到PLGA上 $\text{C}=\text{O}$ 伸缩振动的强吸收峰,  $1093\sim 1275\text{ cm}^{-1}$ 处为 $\text{C}-\text{O}$ 的特征吸收峰,  $2950\sim 3000\text{ cm}^{-1}$ 处为 $\text{C}-\text{H}$ 伸缩振动峰<sup>[19]</sup>。所制备的磁性微球为磁铁吸附分离并进行了充分清洗,因此,只有包载有 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{OA}$ 的微球才会分离出来,而这些微球测定到PLGA的特征峰,证实了PLGA对 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 的成功包载。

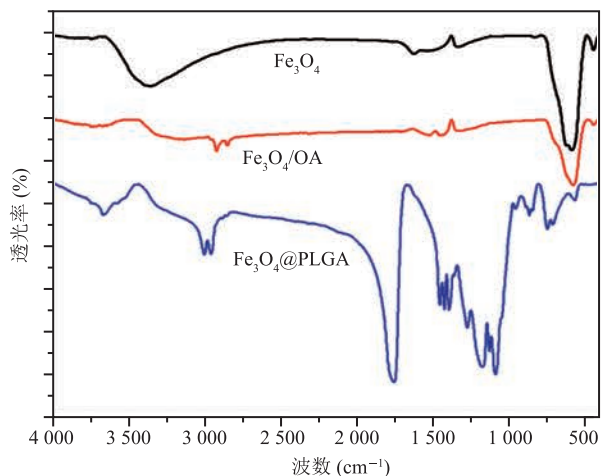


图2  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 、 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{OA}$ 和 $\text{Fe}_3\text{O}_4@$ PLGA的红外光谱图

Fig. 2 FTIR spectra of  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ,  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{OA}$  and  $\text{Fe}_3\text{O}_4@$ PLGA

为了调节磁性聚合物微球中磁性成分的含量,在制备过程分别加入了 $50\text{ }\mu\text{L}$ 和 $100\text{ }\mu\text{L}$  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{OA}$ 的二氯甲烷分散液,并在氮气保护下利用热失重分析(Thermogravimetric Analysis, TGA)

测定了不同样品中的 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 含量,结果如图3所示。从图3可以看出,经油酸修饰后的磁性纳米粒子 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{OA}$ 在 $200\sim 400^\circ\text{C}$ 范围内出现了10%左右的失重,主要是 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 表面的油酸分子的热降解引起的。而在加入不同 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{OA}$ 的磁性聚合物微球的热失重曲线中可以看出,由于PLGA分子的热降解,最主要的失重出现在 $190\sim 330^\circ\text{C}$ 范围内。通过热失重测试中的最终剩余量可知,所制备的两种磁性聚合物微球中 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 的质量分数分别为10.1%和18.8%,分别记为 $\text{Fe}_3\text{O}_4@$ PLGA 10.1 wt%和 $\text{Fe}_3\text{O}_4@$ PLGA 18.8 wt%。

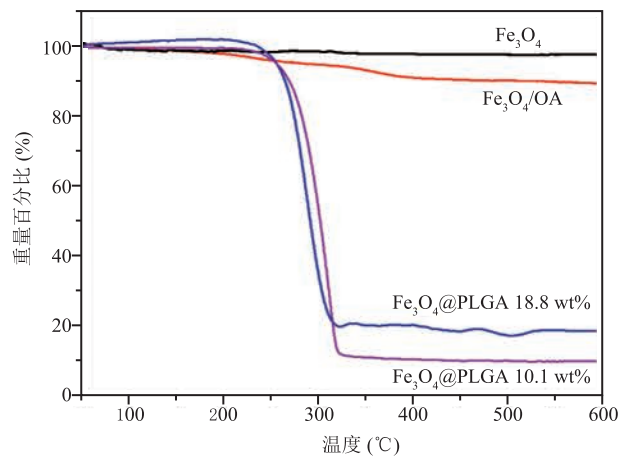


图3  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 、 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{OA}$ 和 $\text{Fe}_3\text{O}_4@$ PLGA的热失重曲线

Fig. 3 TGA curves of  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ,  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{OA}$  and  $\text{Fe}_3\text{O}_4@$ PLGA

利用透射电镜对油酸修饰磁性纳米粒子 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{OA}$ 和不同组分的磁性聚合物微球 $\text{Fe}_3\text{O}_4@$ PLGA的形貌进行了观察,结果如图4所示。由图4(a)、(b)可以看出, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{OA}$ 为粒径 $12\text{ nm}$ 左右的球形纳米粒子。而图中少量聚集现象的原因是,这种比表面积大的小尺寸纳米粒子在TEM制样干燥过程中发生的团聚,所制备的粒子在二氯甲烷中可以均匀分散,并未出现聚集沉降现象。

两种不同 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 含量的磁性聚合物微球 $\text{Fe}_3\text{O}_4@$ PLGA的形貌见图4(c)~(f)所示。从图中可以明显观察到 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 含量为10.1 wt%的 $\text{Fe}_3\text{O}_4@$ PLGA(图4(c)、4(d))的粒径在 $1.2\text{ }\mu\text{m}$ 左

右, 而在  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  含量为 18.8 wt% 的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ @PLGA (图4(e)、4(f))中可以明显观察到更多的磁性纳米粒子的存在, 其粒径为 800 nm 左右。在这种聚合物包裹着磁性纳米粒子的有机/无机杂化粒子的结构中, 磁性纳米粒子成分可以作为肿瘤热疗中磁感应加热的组分, 而外层可降解聚合物 PLGA 则可作为肿瘤化疗中抗肿瘤药物的

有效载体。因此, 这种结构在肿瘤热化疗治疗中具有潜在的应用。

在室温条件下, 采用振动磁强计对所制备的磁性聚合物微球的磁性特征进行测定, 所得到的磁滞回线如图 5 所示。从图 5 可看出,  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{OA}$  与不同  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  含量的磁性聚合物微球  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ @PLGA 的矫顽力与剩磁基本为零, 说明三者均具有典型

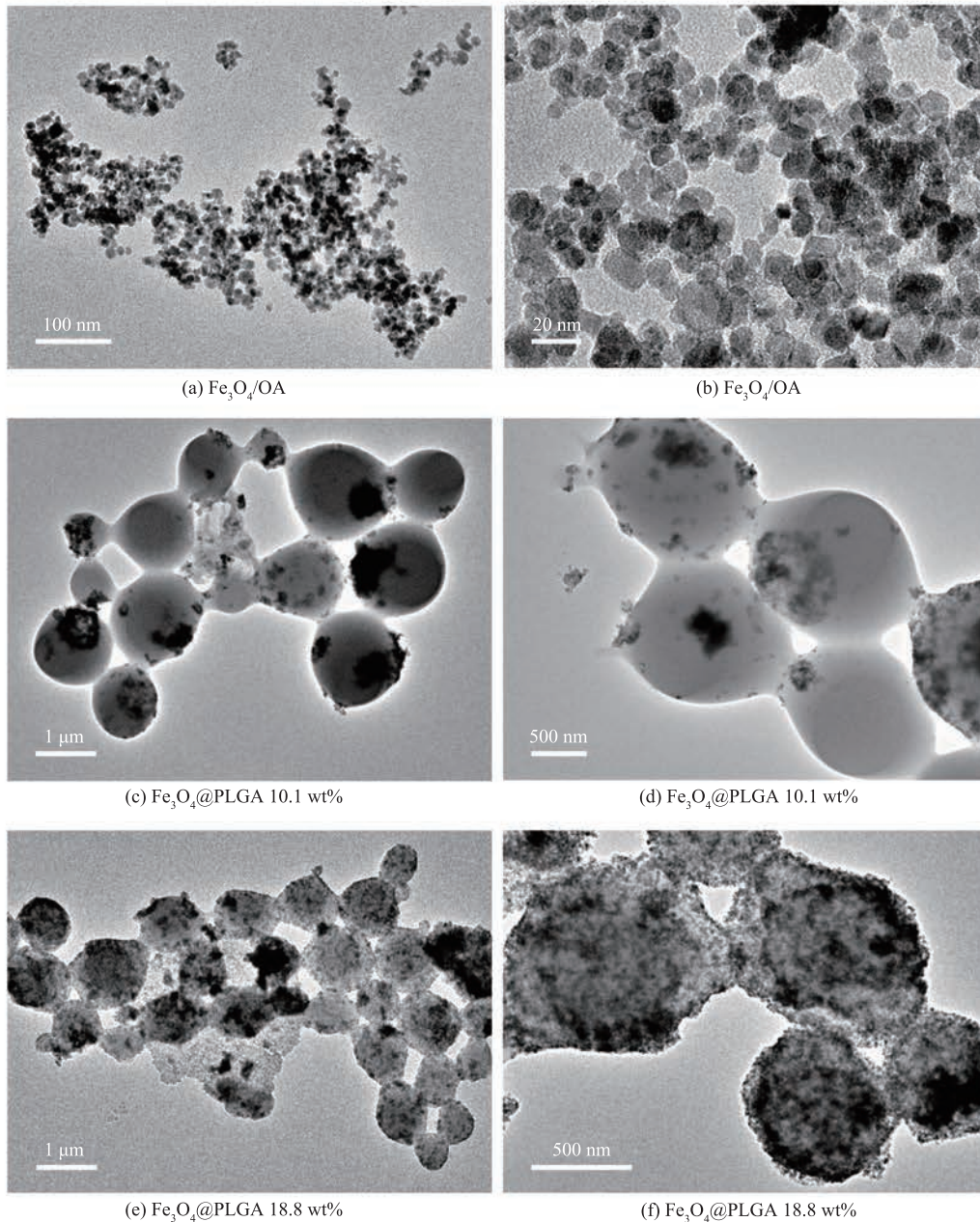


图 4  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{OA}$  和不同  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  含量的磁性聚合物微球  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ @PLGA 的 TEM 图

Fig. 4 TEM images of  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{OA}$  and  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ @PLGA with different  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  content

的超顺磁性特征。 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{OA}$  的比饱和磁化强度为  $59.0 \text{ emu/g}$ , 而  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  含量为  $10.1 \text{ wt\%}$  和  $18.8 \text{ wt\%}$  的磁性聚合物微球  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{PLGA}$  的比饱和磁化强度分别为  $2.3 \text{ emu/g}$  和  $6.8 \text{ emu/g}$ 。

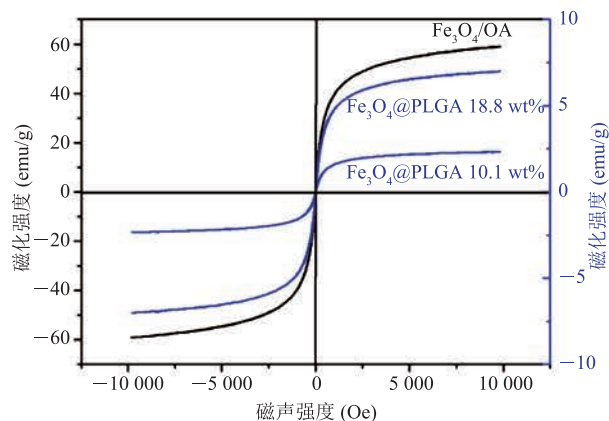


图5  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{OA}$  与不同  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  含量的磁性聚合物微球  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{PLGA}$  的磁滞回线

Fig. 5 Magnetic hysteresis loops of  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{OA}$  and magnetic polymer microspheres  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{PLGA}$  with different  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  content

磁性聚合物微球的磁感应加热效应采用溶液中的磁热测试来表征: 取  $2 \text{ mL}$  磁性聚合物微球的水溶液 (浓度  $8.8 \text{ mg/mL}$ ) 于玻璃试剂瓶中, 并将其置于磁感应加热设备的磁感应线圈的中央, 调节频率为  $388 \text{ kHz}$ 、功率为  $3.7 \text{ kW}$ 。从室温开始, 用红外热成像仪每隔  $10 \text{ s}$  记录样品的温度, 样品的升温曲线如图 6 所示。从图 6 可以看出, 对照组 (纯水) 在磁感应条件下,  $8 \text{ min}$  内升温仅  $1.5^\circ\text{C}$ , 说明在此条件下磁感应线圈的热辐射可以忽略不计。而从两种不同  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  含量的磁性聚合物  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{PLGA}$   $10.1 \text{ wt\%}$  和  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{PLGA}$   $18.8 \text{ wt\%}$  的升温曲线可以看出, 经过  $8 \text{ min}$  的磁感应加热, 样品温度分别升高了  $9^\circ\text{C}$  和  $16.5^\circ\text{C}$ 。结果表明, 所制备的磁性聚合物的磁感应升温效果显著。在肿瘤热疗过程中, 从体温开始升温完全可以达到热疗  $41\sim 47^\circ\text{C}$  的温度范围, 并可以通过调整其中磁性纳米粒子的含量来控制所能取得的磁感应升温能力。

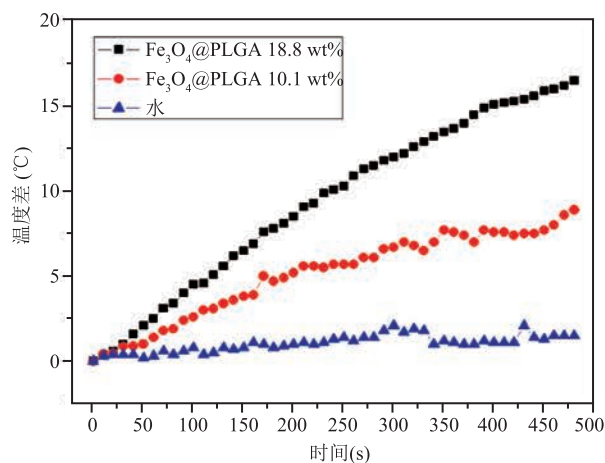


图6 不同  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  含量的磁性聚合物微球  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{PLGA}$  的磁感应升温曲线

Fig. 6 Temperature increase curves of magnetic polymer microspheres  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{PLGA}$  with different  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  content

#### 4 与国内外类似研究的对比分析

Chen 等<sup>[4]</sup> 直接利用 PLGA 将磁性铁粉包裹后得到可注射相转变磁热剂, 其中铁粉的含量为  $30\%\sim 60\%$ 。该磁热剂可在  $1 \text{ min}$  内迅速升温至  $60^\circ\text{C}$  以上, 但存在铁含量过高或局部过热损伤组织等风险。Espinosa 等<sup>[5]</sup> 采用热分解的方法制备了氧化铁纳米立方颗粒作为磁致热疗的磁热剂。磁热实验发现, 所得到的氧化铁纳米立方颗粒在浓度为  $25 \text{ mMol} [\text{Fe}]$ 、 $520 \text{ kHz}$  的高频磁场下,  $5 \text{ min}$  内得到与本工作相当的升温效果, 温度升高  $16^\circ\text{C}$ , 最终采用光热联合的方式应用于肿瘤热疗。本工作采用简单易行的乳化-溶剂挥发法制备 PLGA 包裹的球形磁热剂, 可以通过调节磁性纳米粒子的含量合理地调控热疗温度, 不仅可以避免其他研究中可能出现局部过热的问题, 同时 PLGA 还可作为化疗药物的载体, 拓展了磁性粒子在热化疗技术中的应用。

#### 5 结论

通过油酸修饰后的油性磁性  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米粒子

可均匀地分散在有机溶剂中, 将其与可降解聚合物 PLGA 共分散于二氯甲烷之后, 利用乳化-溶剂挥发法成功制备了磁性聚合物微球。所得到的聚合物微球为球状粒子, 当  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  含量小于 20% 时, 便可以在磁感应下得到  $16.5^\circ\text{C}$  的升温效果, 充分满足热疗的升温需求。在所制备的磁性聚合物微球中, 磁性纳米粒子可作为磁感应加热组分, 壳层的聚合物可作为化疗药物的载体。因此, 在肿瘤磁热疗和热化疗结合技术中有着较大的应用潜力, 其载药性能及肿瘤治疗效果将在后续工作中进一步探讨研究。

### 参 考 文 献

- [1] Huang H, Delikanli S, Zeng H, et al. Remote control of ion channels and neurons through magnetic-field heating of nanoparticles [J]. *Nature Nanotechnology*, 2010, 5(8): 602-606.
- [2] Lee JH, Jang JT, Choi JS, et al. Exchange-coupled magnetic nanoparticles for efficient heat induction [J]. *Nature Nanotechnology*, 2011, 6(7): 418-422.
- [3] Chen L, Li LF, Zhang H, et al. Magnetic thermosensitive core/shell microspheres: synthesis, characterization and performance in hyperthermia and drug delivery [J]. *RSC Advances*, 2014, 4(87): 46806-46812.
- [4] Chen Y, Jiang L, Wang R, et al. Injectable Smart phase-transformation implants for highly efficient in vivo magnetic-hyperthermia regression of tumors [J]. *Advanced Materials*, 2014, 26(44): 7468-7473.
- [5] Espinosa A, Corato RD, Kolosnjaj-Tabi J, et al. Duality of iron oxide nanoparticles in cancer therapy: amplification of heating efficiency by magnetic hyperthermia and photothermal bimodal treatment [J]. *ACS Nano*, 2016, 10(2): 2436-2446.
- [6] Owusu RA, Abern MR, Inman BA. Hyperthermia as adjunct to intravesical chemotherapy for bladder cancer [J]. *BioMed Research International*, 2013: 262313.
- [7] Moskovitz B, Meyer G, Kravtsov A, et al. Thermo-chemotherapy for intermediate or high-risk recurrent superficial bladder cancer patients [J]. *Annals of Oncology*, 2005, 16(4): 585-589.
- [8] Van der Heijden AG, Verhaegh G, Jansen CF, et al. Effect of hyperthermia on the cytotoxicity of 4 chemotherapeutic agents currently used for the treatment of transitional cell carcinoma of the bladder: an in vitro study [J]. *The Journal of Urology*, 2005, 173(4): 1375-1380.
- [9] Hervault A, Thanh NT. Magnetic nanoparticle-based therapeutic agents for thermo-chemotherapy treatment of cancer [J]. *Nanoscale*, 2014, 6(20): 11553-11573.
- [10] Pradhan L, Srivastava R, Bahadur D. pH-and thermosensitive thin lipid layer coated mesoporous magnetic nanoassemblies as a dual drug delivery system towards thermochemotherapy of cancer [J]. *Acta Biomaterialia*, 2014, 10(7): 2976-2987.
- [11] Zhang ZQ, Song SC. Thermosensitive/superparamagnetic iron oxide nanoparticle-loaded nanocapsule hydrogels for multiple cancer hyperthermia [J]. *Biomaterials*, 2016, 106: 13-23.
- [12] Ye F, Barrefelt Å, Asem H, et al. Biodegradable polymeric vesicles containing magnetic nanoparticles, quantum dots and anticancer drugs for drug delivery and imaging [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(12): 3885-3894.
- [13] Zhang X, Dong Y, Zeng X, et al. The effect of autophagy inhibitors on drug delivery using biodegradable polymer nanoparticles in cancer treatment [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(6): 1932-1943.
- [14] Shao J, Xie H, Huang H, et al. Biodegradable black phosphorus-based nanospheres for in vivo photothermal cancer therapy [J]. *Nature Communications*, 2016, 7: 12967.
- [15] Yang Z, Ren J, Ye Z, et al. Bio-inspired synthesis of PEGylated polypyrrole@polydopamine nanocomposites as theranostic agents for T1-weighted MR imaging guided photothermal therapy [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2017, 5(5): 1108-1116.
- [16] Zhang L, Liang S, Liu R, et al. Facile preparation of multifunctional uniform magnetic microspheres for T1-T2 dual modal magnetic resonance and optical imaging [J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2016, 144(1): 344-354.
- [17] Li X, Li H, Liu G, et al. Magnetite-loaded fluorine-containing polymeric micelles for magnetic resonance imaging and drug delivery [J]. *Biomaterials*, 2012, 33(10): 3013-3024.
- [18] Yan K, Li H, Li P, et al. Self-assembled magnetic fluorescent polymeric micelles for magnetic resonance and optical imaging [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(1): 344-355.
- [19] Surassmo S, Saengkrit N, Ruktanonchai UR, et al. Surface modification of PLGA nanoparticles by carbopol to enhance mucoadhesion and cell internalization [J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2015, 130: 229-236.