

磁响应性水凝胶在肿瘤诊断和治疗中的应用研究进展

何进伟, 周 栋

(兰州大学第二医院, 甘肃 兰州 730030)

摘 要: 肿瘤的早期诊断与微创治疗是目前研究的热点与难点。磁响应性水凝胶由于快速的磁响应、良好的生物相容性以及非侵入性远程致动等特性而在生物医学中具有广阔的应用前景, 结合其独有的成像增强、磁导航性、磁热效应等特性, 在肿瘤的诊断和治疗中受到了广泛关注。全文总结了磁响应性水凝胶的合成方法, 重点介绍磁响应性水凝胶在肿瘤诊断与治疗中的研究和应用进展, 并结合 3D 打印与微纳机器人等技术对应用前景进行了展望, 旨在为磁响应水凝胶在肿瘤方面的应用推广提供思路。

主题词: 磁性纳米颗粒; 磁响应性; 水凝胶; 肿瘤诊断; 肿瘤治疗

中图分类号: R730.4; R730.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2024)02-0151-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2024.02.B009

Progress on Application of Magnetic Response Hydrogel in Cancer Diagnosis and Treatment

HE Jinwei, ZHOU Dong

(The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China)

Abstract: Early diagnosis and minimally invasive treatment of cancer are currently hot and challenging research topics. Magnetic responsive hydrogels have broad application prospects in biomedicine due to their fast magnetic response, good biocompatibility, non-invasive remote actuation and other characteristics. Combined with their unique imaging enhancement, magnetic navigation, magnetocaloric effect and other characteristics, they have received extensive attention in cancer diagnosis and treatment. This paper summarizes the synthesis methods of magnetic responsive hydrogels; reviews the research progress on their application in cancer diagnosis and treatment; and discusses the application prospects of this novel material in combination with 3D printing and nanorobot technology, aiming to provide ideas for the application of magnetic responsive hydrogels in cancer diagnosis and treatment.

Subject words: magnetic nanoparticles; magnetic responsiveness; hydrogel; tumor diagnosis; tumor treatment

肿瘤的早期诊断和准确定位对于治疗及预后至关重要。传统的影像学方法, 如 X 线、磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 等在肿瘤诊断中起重要作用, 但其对于肿瘤早期的检测与定位仍然存在一定的局限性。此外, 如何微创甚至无创地切除肿瘤组织以减少手术创伤仍是目前临床上亟待突破的难题。因此, 开发精确诊断和治疗肿瘤并尽量减少副作用的替代方法非常重要。随着各种新兴理念的

引入, 靶向药物输送、热疗、纳米手术机器人和组织工程技术等已成为潜在的有望克服当前困境的手段。

近年来, 水凝胶由于其优异的亲水性、生物相容性、生物功能性和弹性等特性已作为生物医学领域的潜在材料被引入^[1]。为了提高水凝胶的可控性和响应性以扩大在医学领域的应用范围, 能够响应外部刺激 (例如 pH 值^[2-3]、温度、光、磁场^[4]等) 的各种智能水凝胶应运而生, 其中由于磁场所具有的高效组织穿透性、远程操控性和良好的安全性, 水凝胶网络与磁性纳米颗粒 (magnetic nanoparticles, MNPs) 相结合所得的磁响应性水凝胶具有更大的优势与医学

基金项目: 甘肃省自然科学基金项目 (21JR11RA121, 20JR10RA721)

通信作者: 周 栋, E-mail: 13919951166@139.com

收稿日期: 2023-08-21; **修回日期:** 2023-10-07

应用前景^[5-6]。在外部磁场的刺激条件下,磁响应性水凝胶能够产生结构、相互作用和尺寸的变化^[7],结合以 MRI 为主的各种医学成像技术,其在肿瘤成像增强、磁导航靶向药物递送等方面具有广阔的应用前景;利用磁性纳米颗粒的磁热效应,所产生的局部可控高温环境能有效抑制甚至杀灭肿瘤细胞;此外,结合 3D 打印技术,开发的磁性软体机器人能够在磁场控制下完成例如肿瘤组织活检、抗癌药物受控递送和微创手术等操作。本文简要总结磁响应性水凝胶的合成方法,重点介绍磁响应性水凝胶在肿瘤诊断与治疗中的研究和应用进展,以期对肿瘤的精准治疗提供新的思路。

1 磁响应性水凝胶的合成方法

磁响应性水凝胶主要由水凝胶网络与 MNPs 构成,后者作为功能响应物质以嵌入或交联的方式添加入水凝胶网络中,具体方法主要有共混法、共沉淀法、共交联法。

1.1 共混法

首先将通过共沉淀和热分解等方法制备的 MNPs 悬浮液与水凝胶前体溶液混合,然后在一定条件下凝胶化^[8]。该方法流程简单,目前最为常用。但在交联密度较低的情况下,MNPs 可能会从水凝胶网络中渗漏出来,为此,Gao 等^[9]用 3,4-二羟基氢化肉桂酸修饰磁性氧化铁纳米环,从而通过羧基和氨基之间的静电相互作用将 MNPs 悬挂在壳聚糖的链上,以减少 MNPs 从水凝胶中的渗漏。然而,掺入的 MNPs 易于聚集,并且在水凝胶内实现均匀分布仍具有挑战性。

1.2 共沉淀法

是一种在水凝胶网络中,二价和三价铁离子在碱性环境中发生水化反应生成磁响应性水凝胶的简便方法^[10]。基于此方法,Liu 等^[11]通过将 MNPs 浸泡在溶菌酶缓冲液中,在其表面快速沉淀生长淀粉样纯蛋白质外壳,得到具有抗机械、化学降解的水凝胶涂层。更为重要的是,引入的蛋白质表面官能团用途广泛,可支持水凝胶的各种连续的表面化学衍生反应。生成的磁铁矿结晶原位沉淀于水凝胶网络中,改善了 MNPs 的分散性,但反应条件相对苛刻,且碱性溶液有潜在的细胞毒性,限制了医学应用范围。

1.3 共交联法

该方法与共混法相似,区别在于共混前,对 MNPs 进行了表面官能团修饰,使两者通过更为紧密的共价键交联。Xie 等^[12]利用遥爪双官能聚乙二醇中的苯醛基对 MNPs 进行表面修饰,通过动态席夫碱反应与乙二醇壳聚糖进行共价结合,开发了一种可自愈、可注射磁响应性壳聚糖水凝胶,极大地减少了 MNPs 的渗漏,而且可以保证均匀分布和稳定性。不足的是,该方法的应用可能因复杂的修饰过程和高成本而受到限制。

2 磁响应性水凝胶与肿瘤的诊断

2.1 肿瘤成像增强

磁响应性水凝胶通过引入 MNPs 作为成像增强剂,能够在磁场作用下产生明显的磁响应信号,从而提高图像对比度。近年来,超小顺磁性氧化铁 (ultra-small paramagnetic iron oxide, USPIO) 作为一种具有显著对比度的造影剂,不仅能提高 MRI 的分辨率,而且具有良好的生物相容性,在癌症检测、药物输送监测和植入支架标记等方面受到了极大关注,已获得美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 的批准^[13]。USPIO 主要用于通过使 T2 加权图像变暗来增强负对比度。也有研究发现^[14],与基于钆的临床标准相比,T1 对比度增强效果提高了 2 倍。为了提高 USPIO 作为 MRI 造影剂诊断肿瘤的功效,有学者通过添加肿瘤生物标志物增强了其对实体瘤的靶向作用,将 USPIO 与免疫小鼠单克隆抗体结合,发现该水凝胶能够特异性靶向前列腺癌细胞^[15]。Jayapaul 等^[16]实验发现前列腺癌细胞和肿瘤相关巨噬细胞对黄素单核苷酸包覆的 USPIO 纳米颗粒具有特异性摄取功能,借助 MRI 的示踪作用可在体外标记代谢活跃的前列腺肿瘤细胞,为肿瘤的诊断开辟新道路。目前 USPIO 作为造影增强剂在临床上应用已较为广泛,基于此合成的各种水凝胶也正逐步进入临床实验中。

2.2 肿瘤生物标志物检测

生物标志物检测在肿瘤的早期诊断和预后监测中具有较高的灵敏度和特异性,但目前存在生物标志物编码效率低、重复性差、荧光信号易混淆等不足^[17]。Wei 等^[18]提出了一种基于微流控的新型磁响应结构

彩色水凝胶微载体,用于膀胱癌蛋白标志物的多重检测。 Fe_3O_4 纳米粒子可以在磁场控制下诱导微载体的定向运动,这提高了微载体在检测过程中的迁移率,克服了空间位阻效应。结果表明,磁性结构彩色水凝胶微球在膀胱癌相关蛋白生物标志物多重分析中具有干扰低、特异性高、高效的优点。Pan 等^[19]开发了一种快速有效的叶酸(folic acid,FA)修饰的荧光磁性水凝胶(MNPs@FA)来无损、快速捕获和识别血液中的卵巢癌循环肿瘤细胞(circulating tumor cell,CTC),当孵育时间为 25 min 时,其对 SK-OV-3 细胞的捕获效率达到 96.08%。在此基础上,Li 等^[20]合成的 MN@Cys@PEG2k-FA 纳米探针利用与叶酸受体阳性的 CTC 特异性地、高效地结合,有望成为早期癌症诊断的工具。另外,Qin 等^[21]提出了一种基于磁性螺旋水凝胶微电机并结合荧光探针 SYBR Green 的 DNA 检测系统。将磁驱动螺旋微电机的精确导航能力与核酸染料的高灵敏度相结合,该检测系统不仅表现出优异的可控移动性能,而且能够高效监测早期凋亡肿瘤细胞释放的 DNA。由此可见,借助 MNPs 独有的优异磁导航性,磁响应性水凝胶在肿瘤的早期诊断、预后监测和治疗效果评估等方面具有巨大前景。目前 MNPs 与生物探针的结合主要涉及表面修饰、化学交联等复杂的合成流程,反应条件较苛刻,不利于大规模制备,磁响应水凝胶的产出率偏低,因此亟待开发出更经济普适的合成途径。

2.3 肿瘤组织细胞活检

穿刺活检和细胞活检对肿瘤的诊断具有重要价值,但也存在诸如出血、感染、检出率低等缺点。利用微型机器人进行组织细胞的活检是一个充满想象力且有广阔前景的技术。Breger 等^[22]将氧化铁纳米颗粒嵌入多孔水凝胶层中,制备了一款自折叠功能性微夹具,并演示了该微夹具在磁场引导进行细胞抓取与回收的过程。使用前先利用磁场将微夹具引导至目标区域,随后该水凝胶能在体温附近发生体积收缩,从而带动夹具的闭合以抓取细胞,之后再通过磁场进行回收。此外,通过调节微夹具的刚度,成功实现了对成纤维组织的部分抓取。适度的组织抓取力和独特的导航定位与回收方式为临床上不同肿瘤组织的活检诊断提供了保障,在肿瘤的精准微创诊断中具有广阔前景。然而,制约磁响应活检水凝胶应用的一个关键问题是磁导航的精确性,即面对人体

复杂的腔内环境,如血流动力学干扰、胃肠道蠕动等,如何将活检夹具准确导航定位至目标部位,这对磁导航路径和设备的研发提出了新的挑战。

3 磁响应性水凝胶与肿瘤的治疗

3.1 药物递送与释放

抗癌药物的靶向运输与精准释放一直是肿瘤化疗技术不断突破的方向,对提高治疗效果与减少毒副作用起着关键性作用^[23]。Kim 等^[24]设计了一种可注射的“MRI 监测长期治疗水凝胶系统”,作为脑肿瘤传统疗法或手术治疗的替代辅助方法。研究人员将聚有机磷腈和钴铁氧体纳米颗粒通过疏水相互作用制备磁性水凝胶,并在其中嵌入了抗癌药 SN-38,通过一个非常小的针孔立体定向注射水凝胶到 U-87 MG 小鼠脑肿瘤区域。可生物降解的水凝胶为药物突破血脑屏障以及维持局部高浓度药物环境提供了保障,最大程度减小了手术切除对患者生活质量的影响。更为重要的是,得益于 MNPs 良好的 MRI 成像能力,该系统能在 MRI 监测下对脑肿瘤进行长期监测,以评估药物的抑制功效。同样地,Kim 等^[25]利用 USPIO 纳米粒子优异的 MRI 成像性,开发了 MRI 可视氢洗脱藻酸盐水凝胶,用于靶向肝脏肿瘤动脉的灌注化疗。该水凝胶含有由 USPIO 纳米粒子形成的磁性团簇,可进行 MRI 成像和持续药物释放。Ma 等^[26]报道了一种磁定位剂和化疗药物高共载的磁响应性水凝胶系统。抗癌药青蒿琥酯负载于水凝胶中,其中 Fe_3O_4 纳米粒子充当交联剂、化学动力疗法和负责赋予水凝胶磁性的试剂。该系统表现出优异的磁控药物释放性能,在体外和小鼠体内实验中对 HepG2 肿瘤细胞均体现了优异的抗癌性能。对于深入脑实质的多形性胶质母细胞瘤,Kang 等^[27]提出了一种渗透性和持续性皮质内药物递送策略,通过使用含有载药胶束和亚铁磁性氧化铁纳米颗粒的可注射磁响应水凝胶来根除残留的肿瘤细胞。磁场作用下水凝胶可升温 5℃,促进药物的渗透,增加了抗癌药物的扩散深度,以到达深埋的残留肿瘤细胞。尽管磁靶向作用能够使载药磁响应水凝胶存在于特定部位,且有研究表明 MNPs 可以在体内通过网状内皮系统、肝脏等已知的铁代谢途径被迅速消除^[28],但是关于 MNPs 在体内的迁移、代谢去向仍然存在

争议,因此目前磁响应水凝胶的抗癌药递送实验仅限于动物体内阶段,临床上的生物安全性仍需进一步探究,特别是对药物代谢动力学与降解速率的影响还有待进一步明确。

3.2 磁热肿瘤疗法

磁性纳米颗粒能够吸收外部交变磁场的能量,并将能量转化为热能,称为磁热效应^[29]。磁热疗法(magnetic hyperthermia therapy, MHT)是基于肿瘤的温度敏感性,即在一定的温度(如 41 °C~48 °C)下,肿瘤细胞的蛋白质、核酸代谢会受到影响,从而抑制肿瘤细胞的增殖,在临床试验中被认为是一种无创的肿瘤消融方法。相比较于传统的静脉注射 MNPs 导致的渗漏风险,磁响应性水凝胶局部注射到肿瘤中已被证明具有富集效率高、保留时间长、防止 MNPs 渗漏等优点^[30]。光热疗法组织穿透性有限,难以对深部肿瘤进行干预,而磁场的高效组织穿透性有效避免了该缺点,其肿瘤抑制的有效性已经通过动物实验得到了初步验证。Xie 等^[12]开发了一种双药负载磁响应性水凝胶,暴露于交变磁场 10min 后,注射水凝胶的荷瘤小鼠局部最高温度可达 48.0 °C,结合负载的药物,对三阴性乳腺癌细胞系有显著的协同抗肿瘤活性。为了探究 MHT 与直肠癌细胞增殖的相关性,Yuan 等^[31]利用磁性纳米颗粒和氧化石墨烯作为磁热剂和光热剂进行热疗,制备了一种磁-近红外光双响应水凝胶。实验结果表明,该水凝胶可以通过按需给药和 MHT 的协同作用消除 90% 以上的肿瘤细胞,可有效抑制肿瘤生长。另外,为了精确且微创地治疗深部肿瘤组织,Qian 等^[32]设计了一款可注射的磁性水凝胶,在超声辅助下通过使用专门的输送装置,将水凝胶精确填充至兔肝脏肿瘤内部。在 312 kHz 的磁场下处理 15 min 后,水凝胶表现出有效的远程加热性能和抗肿瘤特性。此外,在实验中意外地发现了磁性纳米粒子可诱导血管闭塞,展示了其具有阻断肿瘤血液供应的潜力。类似的,Gong 等^[33]将可注射磁性水凝胶应用于兔肝癌的术后防复发治疗和经皮局部区域消融治疗,实现了高效的肝细胞癌多模式治疗。Wu 等^[34]则构建了一种体温诱导磁性纳米乳液水凝胶,在肿瘤内的快速凝胶化可以安全地将水凝胶限制在肿瘤组织内,而不会发生扩散和渗漏以实现精确的局部磁性肿瘤消融,磁性诱导的纳米粒子组装增强了水凝胶中的热量

积累,结合多模态成像的指导,实现了高效、精确的磁热治疗效率。

综上,磁响应性水凝胶在 MHT 中的临床研究为肿瘤治疗提供了新策略,其可调控性和可定位性在肿瘤的精准微创治疗中具有很大的应用潜力。MHT 中的热量的来源是高频交变磁场,而目前研究中提供高频交变磁场的设备以工业中的电磁感应加热器为主,线圈结构较粗糙且磁场参数不统一,难以进行横向对比,距离标准化临床应用还存在一定差异,因此设备的研发也应同步进行。

3.3 磁响应微纳米机器人

近年来,基于各种智能材料研发的具有灵活移动-变形能力和可操控性的智能材料的微纳米机器人在生物医学领域发展迅速^[35],例如从宏观的人造肌肉和皮肤到微观的细胞操纵、药物输送和微创手术^[36],但受限于组织穿透性和阻隔,常规的温度、光、电刺激等操控手段难以适应复杂的体内环境,因此,具有极高组织穿透性和远程非接触操控的磁场刺激就成了最优选^[37]。磁场刺激主要能实现以下两个方面,即磁场控制下的直接运动和磁热效应升温导致体积变化的间接运动。借助增材制造这一新兴理念,有学者利用 3D 打印技术在水凝胶主体中设计磁畴,制备出了具有跳跃、爬行、滚动等复杂变换模式和功能的磁响应性水凝胶执行器,并表现出了高效的药物递送效率^[38]。Tognato 等^[39]利用 3D 打印技术制作了负载骨骼肌干细胞的海星形磁软机器人。在不同磁场施加模式下,由于磁性纳米粒子与磁场之间的强相互作用力,磁响应性水凝胶可以完成游动、包裹和扑动等运动,有望应用于肿瘤缺损部位的填充与修复。尽管目前已经实现了磁响应纳米机器人在体外的复杂运动,也展现出了在肿瘤诊疗方面的潜在价值,但尚缺乏有效的动物体内实验,未来仍需进一步研究。

4 小结与展望

磁响应性水凝胶作为一种生物智能材料,凭借其较为简便的合成方法与出色的磁导航性、磁热效应,在肿瘤成像增强、肿瘤细胞及生物标志物检测、磁导航靶向药物递送、MHT 等方面得到了广泛关注,相关研究结果也在肿瘤的早期诊断、精准微创治

疗方面表现出了令人印象深刻的效果,特别是借助3D打印技术,有望研发出集诊断与治疗于一体的磁性软体机器人,这对肿瘤的治疗无疑具有划时代的意义。然而,受限于磁导航设备的缺陷以及材料降解代谢途径的欠缺,目前关于磁响应性水凝胶的研究大多涉及体外实验,尚缺乏大型哺乳动物体内实验,临床研究尚浅;对于复杂的人体腔内环境,例如血流的冲刷和消化道的挤压,磁响应水凝胶面临移位、脱落的风险,因此磁导航的精确性和可靠性仍需加强;当磁响应性水凝胶用于MHT时,需要更精确的热管理以及交变磁场设备,以消除肿瘤并减少对正常组织的损伤;此外,如何开发出经济便捷、渗透度低的合成方法也是决定其临床推广度的关键。3D打印技术^[40]与人工智能^[41]的发展不仅将引导基于磁响应性水凝胶的磁性微纳机器人制造技术的创新,还将对运动轨迹和驱动控制提供更高的精度。相信随着医工结合与生物研究的深入,在肿瘤的早期诊断与精准微创治疗中将会出现越来越多磁响应性水凝胶的身影。

参考文献:

- [1] TU Y, CHEN N, LI C, et al. Advances in injectable self-healing biomedical hydrogels[J]. *Acta Biomaterialia*, 2019, 90: 1–20.
- [2] DING H, LI B, JIANG Y, et al. pH-responsive UV crosslinkable chitosan hydrogel via “thiol-ene” click chemistry for active modulating opposite drug release behaviors[J]. *Carbohydr Polym*, 2021, 251: 117101.
- [3] QU J, ZHAO X, MA P X, et al. pH-responsive self-healing injectable hydrogel based on N-carboxyethyl chitosan for hepatocellular carcinoma therapy[J]. *Acta Biomaterialia*, 2017, 58: 168–180.
- [4] FRAGAL E H, FRAGAL V H, SILVA E P, et al. Magnetic-responsive polysaccharide hydrogels as smart biomaterials: synthesis, properties, and biomedical applications[J]. *Carbohydr Polym*, 2022, 292: 119665.
- [5] 陈品靓, 裴锡波, 薛轶元. 磁响应水凝胶在骨组织工程中的作用与优势 [J]. *中国组织工程研究*, 2024, 28(3): 452–457.
CHEN P R, PEI X B, XUE Y Y. The role and advantages of magnetic response hydrogel in bone tissue engineering[J]. *China Tissue Engineering Research*, 2024, 28(3): 452–457.
- [6] 张攀, 吕福杰, 范治平, 等. 刺激响应性水凝胶在肿瘤治疗中的研究进展[J]. *高分子通报*, 2023, 36(5): 551–563.
ZHANG P, LYU F J, FAN Z P, et al. Research progress of stimulus responsive hydrogel in tumor therapy [J]. *Polymer Bulletin*, 2023, 36(5): 551–563.
- [7] LI X, SU X. Multifunctional smart hydrogels: potential in tissue engineering and cancer therapy [J]. *J Mater Chem B*, 2018, 6(29): 4714–4730.
- [8] LU A H, SALABAS E L, SCHUETH F. Magnetic nanoparticles: synthesis, protection, functionalization, and application[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2007, 46(8): 1222–1244.
- [9] GAO F, XIE W, MIAO Y, et al. Magnetic hydrogel with optimally adaptive functions for breast cancer recurrence prevention[J]. *Adv Healthc Mater*, 2019, 8(14): e1900203.
- [10] MAHAJAN R, SURIYANARAYANAN S, NICHOLLS I A. Improved solvothermal synthesis of γ -Fe(2)O(3) magnetic nanoparticles for SiO(2) coating[J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2021, 11(8): 1889.
- [11] LIU R R, ZHAO J, HAN Q, et al. One-step assembly of a biomimetic biopolymer coating for particle surface engineering[J]. *Adv Mater*, 2018, 30(38): e1802851.
- [12] XIE W, GAO Q, GUO Z, et al. Injectable and self-healing thermosensitive magnetic hydrogel for asynchronous control release of doxorubicin and docetaxel to treat triple-negative breast cancer[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(39): 33660–33673.
- [13] TURCU R, SOCOLIUC V, CRACIUNESCU I, et al. Magnetic microgels, a promising candidate for enhanced magnetic adsorbent particles in bioseparation: synthesis, physicochemical characterization, and separation performance[J]. *Soft Matter*, 2015, 11(5): 1008–1018.
- [14] TAWAGI E, VOLLETT K D W, SZULC D A, et al. *In vivo* MRI tracking of degradable polyurethane hydrogel degradation in situ using a manganese porphyrin contrast agent [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2023, 58(4): 1139–1150.
- [15] BATES D, ABRAHAM S, CAMPBELL M, et al. Development and characterization of an antibody-labeled superparamagnetic iron oxide contrast agent targeting prostate cancer cells for magnetic resonance imaging [J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e97220.
- [16] JAYAPPAUL J, ARNS S, BUNKER M, et al. *In vivo* evaluation of riboflavin receptor targeted fluorescent USPIO in mice with prostate cancer xenografts[J]. *Nano Res*, 2016, 9(5): 1319–1333.
- [17] NEUBERT H, SHUFORD C M, OLAH T V, et al. Protein biomarker quantification by immunoaffinity liquid chromatography-tandem mass spectrometry: current state and

- future vision[J]. Clin Chem, 2020, 66(2): 282–301.
- [18] WEI X W, BIAN F K, ZHANG H, et al. Multiplex assays of bladder cancer protein markers with magnetic structural color hydrogel microcarriers based on microfluidics [J]. Sens Actuators B Chem, 2021, 346: 130464.
- [19] PAN Y, WANG Z L, MA J L, et al. Folic acid-modified fluorescent-magnetic nanoparticles for efficient isolation and identification of circulating tumor cells in ovarian cancer[J]. Biosensors-Basel, 2022, 12(3): 184.
- [20] LI F, WANG M, CAI H, et al. Nondestructive capture, release, and detection of circulating tumor cells with cystamine-mediated folic acid decorated magnetic nanospheres [J]. J Mater Chem B, 2020, 8(43): 9971–9979.
- [21] QIN F Y, WU J Y, FU D M, et al. Magnetically driven helical hydrogel micromotor for tumor DNA detection [J]. Appl Mater Today, 2022, 27: 101456.
- [22] BREGER J C, YOON C, XIAO R, et al. Self-folding thermo-magnetically responsive soft microgrippers[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2015, 7(5): 3398–3405.
- [23] YE F, DEWANJEE S, LI Y H, et al. Advancements in clinical aspects of targeted therapy and immunotherapy in breast cancer[J]. Mol Cancer, 2023, 22(1): 105.
- [24] KIM J I, KIM B, CHUN C, et al. MRI-monitored long-term therapeutic hydrogel system for brain tumors without surgical resection[J]. Biomaterials, 2012, 33(19): 4836–4842.
- [25] KIM D H, CHEN J, OMARY R A, et al. MRI visible drug eluting magnetic microspheres for transcatheter intra-arterial delivery to liver tumors [J]. Theranostics, 2015, 5(5): 477–488.
- [26] MA H, YU G H, CHENG J L, et al. Design of an injectable magnetic hydrogel based on the tumor microenvironment for multimodal synergistic cancer therapy [J]. Biomacromolecules, 2023, 24(2): 868–885.
- [27] KANG T, CHA G D, PARK O K, et al. Penetrative and sustained drug delivery using injectable hydrogel nanocomposites for postsurgical brain tumor treatment [J]. Acs Nano, 2023, 17(6): 5435–5447.
- [28] LIANG Z W, WANG Y H, WANG J P, et al. Multifunctional Fe₃O₄-PEI@HA nanoparticles in the ferroptosis treatment of hepatocellular carcinoma through modulating reactive oxygen species [J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2023, 227: 113358.
- [29] ZHANG Y, TIAN Y, ZHANG Z, et al. Magnetic properties and giant cryogenic magnetocaloric effect in B-site ordered antiferromagnetic Gd₂MgTiO₆ double perovskite oxide[J]. Acta Materialia, 2022, 226: 117669.
- [30] ZHANG Z Q, SONG S C. Thermosensitive/superparamagnetic iron oxide nanoparticle-loaded nanocapsule hydrogels for multiple cancer hyperthermia [J]. Biomaterials, 2016, 106: 13–23.
- [31] YUAN P Y, YANG T F, LIU T, et al. Nanocomposite hydrogel with NIR/magnet/enzyme multiple responsiveness to accurately manipulate local drugs for on-demand tumor therapy[J]. Biomaterials, 2020, 262: 120357.
- [32] QIAN K Y, SONG Y, YAN X, et al. Injectable ferrimagnetic silk fibroin hydrogel for magnetic hyperthermia ablation of deep tumor[J]. Biomaterials, 2020, 259: 120299.
- [33] GONG J, HU J, YAN X, et al. Injectable hydrogels including magnetic nanosheets for multidisciplinary treatment of hepatocellular carcinoma via magnetic hyperthermia[J]. Small, 2024, 20(3): e2300733.
- [34] WU H, SONG L, CHEN L, et al. Injectable thermosensitive magnetic nanoemulsion hydrogel for multimodal-imaging-guided accurate thermoablative cancer therapy[J]. Nanoscale, 2017, 9(42): 16175–16182.
- [35] KIM H, AHN S K, MACKIE D M, et al. Shape morphing smart 3D actuator materials for micro soft robot [J]. Mater Today, 2020, 41: 243–269.
- [36] HE Y, TANG J, HU Y, et al. Magnetic hydrogel-based flexible actuators: a comprehensive review on design, properties, and applications [J]. Chem Eng J, 2023, 462: 142193.
- [37] WEN H, SUN Y, LIU R, et al. Reprogrammable magnetization pattern and shape morphing of phase-change magnetic soft composites[J]. Compos Commun, 2023, 40: 101618.
- [38] KIM Y, YUK H, ZHAO R, et al. Printing ferromagnetic domains for untethered fast-transforming soft materials [J]. Nature, 2018, 558(7709): 274–279.
- [39] TOGNATO R, ARMIENTO A R, BONFRATE V, et al. A stimuli-responsive nanocomposite for 3D anisotropic cell guidance and magnetic soft robotics[J]. Adv Funct Mater, 2019, 29(9): 1804647.
- [40] GREBENYUK S, FATTAH A R A, KUMAR M, et al. Large-scale perfused tissues via synthetic 3D soft microfluidics [J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 193.
- [41] BANNIGAN P, ALDEGHI M, BAO Z, et al. Machine learning directed drug formulation development[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2021, 175: 113806.