

温热治疗肿瘤的基础研究进展

张安平, 刘宝华, 张连阳

■背景资料

肿瘤温热治疗是运用不同方法对肿瘤进行热治疗, 他与肿瘤的其他治疗方法联合运用可提高疗效。如腹腔温热灌注化疗就是临床上治疗腹腔肿瘤播散的有效措施, 可有效杀灭腹腔播散的肿瘤细胞, 这在国内外研究中均有报道。但温热治疗肿瘤的基础研究仍有待深入。

张安平, 刘宝华, 张连阳, 第三军医大学大坪医院野战外科研究所普通外科 重庆市 400042

通讯作者: 张安平, 400042, 重庆市, 第三军医大学大坪医院野战外科研究所普通外科. anping_zhang@163.com

电话: 023-68757248

收稿日期: 2006-03-22 接受日期: 2006-05-08

摘要

在肿瘤治疗学中, 温热治疗是指运用不同方法对恶性肿瘤进行热治疗, 他常与放疗、化疗联合, 肿瘤的温度常在40-43℃。现综述温热治疗的细胞死亡、体内温热治疗的特征以及温热治疗的效应器等方面的研究进展。

关键词: 温热治疗; 温热敏感性; 效应器

张安平, 刘宝华, 张连阳. 温热治疗肿瘤的基础研究进展. 世界华人消化杂志 2006;14(17):1726-1730

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/1726.asp>

0 引言

有关研究显示温热治疗方法、治疗费用和治疗有效性等均存在差别。无论哪种温热治疗均不足以替代放疗、化疗等, 但不容质疑的是温热可增强药物和/或放疗的细胞毒效应, 即热化疗敏感性和热放疗敏感性, 其目的是提高传统治疗的效果^[1-2]。局部和区域温热治疗运用于局部进展期恶性肿瘤的治疗效果尚存在争议。一些临床观察发现联合运用温热和放疗可提高疗效和生存率, 而也有研究认为疗效与是否联合温热治疗没有明显的关系。尽管温热治疗的温度和方法各异, 但实验均显示温热剂量与临床治疗效果明显相关, 局部和区域温热治疗联合化疗和放疗的II期实验也证实以上观点^[3]。在肿瘤温热治疗的III期临床实验中, 对于局部进展期或复发的表浅盆腔肿瘤运用局部/区域温热治疗联合放疗/化疗, 可明显提高对局部肿瘤的治疗效果和生存率。间接温热治疗、温热灌注化疗和全身温热治疗(whole-body hyperthermia, WBH)均应用于临床, 且取得良好的治疗效果^[4-5]。自1970年以来温热治疗的作用机制在前期临床研究已经取得相当的进展。

1 温热治疗诱导细胞死亡的基本特点

1.1 温热治疗的细胞毒效应 不同温度(41-47℃)处理培养细胞可得到细胞温热治疗死亡的量-效曲线。该曲线显示具有明显的平台期, 反应出细胞杀伤的两个步骤, 温热作用初期主要表现为细胞生长停滞, 随之出现细胞死亡, 随温度和作用时间增加细胞生存率降低, 温度低于42-43℃时温热诱导细胞死亡的能力, 与温度高于43℃相比, 其对细胞的杀伤力明显偏低。从而得出以下公式, $D = tR^{T-43}$, D代表热剂量, t代表处理时间, T代表处理温度, 当 $T \geq 43^\circ\text{C}$ 时 $R = 2$, 但 $T < 43^\circ\text{C}$ 或变化时, $R = 4$ 。细胞类型不同则诱导细胞死亡所需的热剂量也不同, 温热治疗的细胞毒效应主要是与细胞质和细胞膜蛋白的改变有关^[6-7]。

1.2 温热等效应剂量 温热治疗中的热剂量计算公式如上节所述, 这也可转换为临床应用中比较不同温热处理时的“热等效应剂量”(thermal isoeffect dose, TID)的概念, TID可转化为当温度为43℃时产生相同热量的时间(equivalent heating minutes at 43℃, EM43)。虽然在临床温热治疗中TID受多种环境因素如温度分布, 热耐受性, 细胞内的pH和其他环境因素的影响, 但局部和区域温热治疗的实验证实TID仍可作为评价临床温热治疗有效性的良好指标^[7]。

1.3 细胞周期的影响 处于细胞周期不同阶段的细胞对热的敏感性存在差异, 总的来说, 有丝分裂期细胞对热的敏感性最高, M期细胞受到温热治疗主要表现为有丝分裂损伤而导致有丝分裂不能顺利进行, 同时多倍体的连续性破坏。S期细胞对温热处理也敏感, 主要表现为染色体受到损伤, S/M期细胞在温热治疗后要经历“细胞死亡的慢模式”(slow mode of cell death), G1期细胞对温热治疗并不敏感, 显微镜下观察不到任何损伤。不同细胞周期阶段的细胞对温热治疗的反应各异, 表明温热治疗诱导细胞死亡存在不同的分子机制^[8]。

1.4 耐热性的拮抗作用 细胞对热诱导的细胞毒性损伤的敏感性降低称作“耐热性”, 他是由

多种因素造成而并非培养细胞遗传性决定, 部分由热休克蛋白的诱导以及诸如G2期停滞, 细胞新陈代谢的改变等所致. 通常一些外部因素可降低细胞的耐热性如瞬时细胞内pH降低, 耐热性通常与获得性或遗传性耐药性同时并存^[9].

2 体内温热治疗的特征

通常低氧、酸中毒和能量耗竭均可使恶性肿瘤的血流和血管密度降低, 这是恶性肿瘤微环境改变的特征之一^[10]. 当温度高于42℃, 除了温热的细胞毒效应外, 还可降低肿瘤血流, 使氧和营养供应减少, 诱发酸中毒. 根据肿瘤个体和肿瘤类型的不同, 能够改变肿瘤血流的热剂量也不同, 这通常依赖于对温热发生反应并能作出调节的血管比例. 有关温热治疗对肿瘤微环境的损伤是否为可逆损伤尚存在争议, 可以明确的是温度超过42℃时肿瘤血供发生显著的改变, 肿瘤细胞形态学改变与温热诱导的内皮肿胀, 胞质向细胞间隙流动, 微血栓形成, 血细胞膜的黏度改变等有关, 所有这些因素均促使细胞的氧和营养供应的减少, 导致肿瘤细胞发生酸中毒^[11]. 在实验中, 当肿瘤温度超过42℃时, 维持体温调节的周围正常组织对温热的反应使肿瘤的血流进一步减少. 温热治疗可导致肿瘤细胞饥饿. 高糖诱导的肿瘤细胞乳酸盐增多, 以及血管侧支迂回效应均可使肿瘤的血流和营养供应减少, 高血酸可降低正常组织的氧供应. 通常认为提供氧和营养可有助于减轻严重的器官毒性反应. 新近的研究认为, 低于42℃能够更好的改变肿瘤血流和氧供给, 使温热治疗增强放疗(温热增加氧供)和化疗(温热增加血供)的效果. 在临床局部/区域温热抗肿瘤治疗中, 大部分时间的肿瘤内部温度并没有超过42℃, 但是肿瘤患者的情况显然比实验模拟的系统要复杂的多, 肿瘤血管的变化依赖于温热治疗的方法^[12]. 如果温热可增加肿瘤血流, 放化疗的治疗目的是使肿瘤的血流减少, 二者联合运用则存在矛盾, 因此临床治疗效果值得在将来进一步研究^[13].

类似于热放疗敏感性一样, 温热治疗可使抗肿瘤药物的毒性(热化疗敏感性)增强. 在体内和动物实验中均发现, 温度提高可使化疗药物对细胞周期的抑制增强. 热化疗敏感性可用一定化疗药物浓度下, 高热和正常温度的细胞存活比例或者药物-热相互作用的药代动力学来描述. 其他如在高热情况下某些药物的稳定性丧失, 溶剂和添加剂也可与温热相互影响, 从而

诱使细胞产生耐热性或热敏感性^[14]. 药物和温热相互作用通常分为随温度升高呈线性增加的“协同效应”、在较低温度时毒性无增加或轻微增加的“临界效应效益”以及药物毒性与温度无关的“非依赖效应”. 通常当温度从37℃升高到超过40.5℃, 一些烷化剂(如环磷酰胺、异环磷酰胺)和铂化合物的细胞毒效应随温度的升高呈线性增加, 而阿霉素则有温度临界值, 抗代谢物如5-FU、长春新碱和紫杉醇的细胞毒效应则与温度变化无关. 不同药物和温热相互作用的效率各异, 原因是热敏感性主要是温度超过43℃体外实验观察, 而这并不能适用于临床温热治疗, 此外, 同一抗肿瘤药物对于不同的动物肿瘤敏感性各异, 药物在正常温度下比在高温时其效应更佳. 不同的给药方式和剂量其热敏感性也有差异. 现有资料表明, 温热治疗同时运用药物或者在温热后短时内给予药物其热化疗敏感性增强, 但也有例外, 如环磷酰胺在治疗广泛肝转移时最好是在温热治疗前运用, 在使用环磷酰胺后即刻联合温热治疗也可取得较好的临床效果. 在体外和大鼠实验模型中, 抗代谢药物吉西他滨最好和温热治疗间隔24 h, 其协同效应最佳. 在体外同时联合依托泊甙(VP16)和温热治疗可导致细胞毒性降低. 如何联合细胞毒性药物和不同温热治疗方法才能取得良好的临床治疗效果需要进一步研究. 实验表明, 温热可有效降低肿瘤的耐药性, 这在抗肿瘤药物顺铂可得到证实. 由于温热使膜通透性、钠/钾ATP酶活性、谷胱甘肽代谢和DNA修复发生改变, 而使顺铂的耐药性改变. 但是也应注意在体外实验的温度要高于临床治疗的温度. 患者在运用顺铂治疗后产生耐药性, 而在联合温热治疗后在较低温度则可逆转这种耐药性. 中度温热处理可诱导培养细胞的热休克蛋白(heat-shock proteins, HSP)表达, 细胞内HSP70的表达升高与耐热性相关, 将HSP70转染成纤维细胞发现热敏感性明显下降, 其他HSP家族成员也可观测类似现象. 耐热性可能与耐药性的不同形式有关, 温热能诱导如多耐药性、温热依赖性的拓扑异构酶Ⅱ失活等, 在有些情况下可能同时出现耐热性和耐药性^[15-18]. 在体外, 温热既可克服耐药性又可诱导耐药性, 但温度超过42℃时温热可逆转铂类抗癌药物的耐药性, 在较低温度时可诱导耐药性. 不同的温热方法对耐药性有不同的影响. 对化疗敏感的患者, 在运用温热治疗联合化疗时疗效理想. 中度的温热治疗可

■ 研发前沿

通过对温热治疗效应器研究, 从细胞微观到作用的分子基础, 使温热治疗的基础研究深入到分子生物学水平, 为更好的运用该方法治疗肿瘤提供新的理论依据.

■应用要点

本文通过对肿瘤温热治疗体内特征的认识,可以指导临床工作者进一步扬长避短,发挥其治疗优势,特别是不同药物治疗和温热治疗联合时疗效差异性。

调控耐药性,但区域温热联合放疗和化疗治疗盆腔肿瘤却可能诱导耐药性^[19]。总之,在临床运用中温热可逆转耐药性比诱导耐药性是利大于弊。但仍要注意的是在中度温热治疗时可能诱导耐药性。

热化学敏感性只能部分反应药物在温热治疗期的某些药代动力学特征,对于温热治疗时有关细胞毒性药物的药代动力学基础尚不完全清楚。在恶性肿瘤组织中药物的分布能够反应肿瘤血液供应的变化,因此血液供应、电介质以及pH改变均能导致药物的溶解度、分布容量等改变。温热治疗特别是全身温热治疗,对于药物的有效剂量影响很大。胃酸分泌过多和胃肠道液体扣押均对药物分布产生影响,而且肝脏、肾的新陈代谢和排泄的变化与不同的温热治疗方式相关^[20-23]。在WBH的I期临床研究中发现肾脏对卡铂的排泄轻度减少,原因可能是卡铂(CBCDA)联合温热治疗使其肾毒性增强^[24]。另有实验表明,严重的肾毒性损害可能是由于体外血液透析系统使WBH本身增强了肾损害。在盆腔区域温热治疗中,腹腔内运用卡铂,发现腹膜的廓清率有升高趋势^[3]。温热治疗时药物的药代动力学研究资料不多,从现有的资料可以看出,由于温热治疗改变器官(如肝和肾脏)的循环、温度依赖新陈代谢率改变和液体转移等,因此全身温热治疗对同步使用的细胞毒性药物的药代动力学肯定存在影响。但是温热-药物的相互影响和热化学敏感性尚需要更多的临床研究。

3 温热治疗的效应器

3.1 细胞膜和细胞骨架 体外实验发现,温热影响细胞膜的流动性和稳定性,使蛋白的膜转运和细胞表面受体受阻。温热导致的细胞死亡很大程度上是因细胞膜发生变化引起^[25]。温热导致细胞膜电位改变,使细胞内钠和钙浓度升高,钾流出增多。但是体外实验显示,温热导致的细胞死亡与这些改变没有多大联系,即使有关系也可能与温热导致离子的跨膜转运(Na^+/H^+ 、 $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ ATP转运)和细胞pH改变有关。此外温热还可导致细胞骨架形态的改变,如细胞形态、有丝分裂、胞质内质网、溶酶体。温热作用于体外培养的细胞,首先出现细胞膜空泡,研究认为膜空泡形成可能启动程序性死亡即凋亡的发生。大量体外和动物实验资料显示温热首先诱导细胞发生凋亡。

3.2 细胞蛋白和核酸 体外实验发现当温度在42-45℃之间,在细胞内的RNA和DNA分子的合成和聚合随温度的升高而降低。在温热处理终止后RNA和蛋白合成立即恢复。但是在温热处理后相当长时间内DNA合成受到抑制。热休克细胞的核基质内蛋白聚集减少,主要是因温热诱导蛋白伸展后,细胞内蛋白不能溶解,限制了细胞核内的蛋白浓度的升高。有超过100种细胞蛋白的结合力升高,并且在细胞核内重新分布。在1960年代,认为温热如同放射治疗一样主要是直接的DNA损伤和双链断裂,后来实验证明温热本身并不能导致严重的DNA损伤,而是使放射诱导的亚致死性细胞损伤修复受阻,促进放射诱导的DNA断裂^[26]。促进放射诱导DNA断裂的原因是温度依赖性抑制DNA修复酶,温热主要是抑制DNA多聚酶 α 和 β ^[27]。因此认为温热可能专门抑制“错配修复酶”和“剪切修复系统”,但该推论尚未得到证实。

3.3 热休克蛋白 温热可使许多细胞蛋白的合成受损,但对HSP却有所不同。HSP是由至少5个不同分子质量和生物功能各异的分子伴侣组成,HSP通常分为小分子HSP(分子量小于40 kDa),HSP60, HSP70, HSP90和HSP100蛋白家族组成。HSP家族成员有共同的分子伴侣,温度升高对HSP表达和伴侣功能并无限制。在所谓的“热休克因子”(heat shock factors, HSF)失活后的数秒内HSP开始合成,在三聚作用后HSFs迅速和各种热休克基因的启动子区结合并将之激活,这对于HSP70尤其如此。现在认为HSP27和HSP70是“共存活蛋白”,可以使细胞免受各种致死性(促凋亡)损伤^[28]。在温热条件下,HSPs被认为是保护细胞免受热损伤的蛋白,同时与耐热性是相互联系的,当培养细胞在中度温热条件下,HSP的合成增加,在更高的温度下,HSP的合成减少有一个确定的温度域值。在某一温度和热剂量下,不同的实验系统和实验细胞,HSP合成抑制也有所不同^[29-30]。在正常温度下使HSPs失活时(如运用反义寡核苷酸技术)可观察到凋亡增加。HSP表达升高并不能抑制fas配体和NK细胞介导的细胞溶解直接导致的凋亡发生。通过该途径,在细胞内HSP水平正常时,可能导致凋亡发生。可见,HSP表达和抑制温热诱导的细胞死亡是密切相关的。

总之,局部和区域温热治疗联合放化疗可提高疗效已得到证实,对各种温热治疗方法的评价也令人鼓舞。尽管有关温热治疗的机制已

有大量的研究, 但是其细胞和分子机制仍不是很清楚. 对于肿瘤, 各种温热治疗方法在治疗期和治疗后可观察到复杂的变化, 如血流、肿瘤的营养和氧供、新陈代谢改变、信号转导、免疫、药理学改变等^[13,31-35]. 由于温热治疗只是临床治疗肿瘤的方法之一, 因此对于温热在分子和细胞水平如何影响免疫功能更是难以解释. 在实验条件下, 特别是局部和区域温热治疗, 其温度比临床实际应用中更易使温度达到一致, 体外温度超过43℃可能会过高估计温热的细胞毒效应, 在有些条件下却低估温热治疗的副作用, 如对药物效力和活性的损害、诱导耐药性、基因改变、使肿瘤细胞播散等, 而达到治疗效果的肿瘤部位的温度和热剂量如何精确控制仍未得到良好的解决^[36-37]. 不同温热模式理想的温热治疗标准各异, 临床资料显示在体内运用温热治疗联合放化疗能取得良好效果的温度要明显低于体外实验温度. 在相对低热剂量下确定的量-效关系, 在WBH联合化疗却没有得出相似的结论. 温热启动HSP启动子以及随温度升高而激活温度依赖的脂质体等使温热治疗也可能成为基因治疗的方法之一^[11-12]. 临床温热治疗的机制具有多因素和复杂性, 因此还有待深入研究.

4 参考文献

- 1 Mahteme H, Pahlman L. Treatment of peritoneal surface malignancy by peritonectomy and intraperitoneal chemotherapy: a novel therapy with curative potential! *Minerva Chir* 2005; 60: 151-157
- 2 Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Toxicity and mortality of cytoreduction and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in pseudomyxoma peritonei—a report of 103 procedures. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 186-190
- 3 Richel O, Zum Vorde Sive Vording PJ, Rietbroek R, Van der Velden J, Van Dijk JD, Schilthuis MS, Westermann AM. Phase II study of carboplatin and whole body hyperthermia (WBH) in recurrent and metastatic cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 680-685
- 4 Ramirez Plaza CP, Cobo Dols MA, Gomez Portilla A, de la Fuente Perucho A. Cytoreductive surgery and intraoperative intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Clin Transl Oncol* 2005; 7: 421-431
- 5 Cafiero T, Di Iorio C, Di Minno RM, Sivoilella G, Confuorto G. Non-invasive cardiac monitoring by aortic blood flow determination in patients undergoing hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy. *Minerva Anesthesiol* 2006; 72: 207-215
- 6 Atanackovic D, Pollok K, Faltz C, Boeters I, Jung R, Nierhaus A, Braumann KM, Hossfeld DK, Hegewisch-Becker S. Patients with solid tumors treated with high-temperature whole body hyperthermia show a redistribution of naive/memory T-cell subtypes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 290: R585-594
- 7 van der Heijden AG, Verhaegh G, Jansen CF, Schalken JA, Witjes JA. 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 Urol* 2005; 173: 1375-1380
- 8 Atallah D, Marsaud V, Radanyi C, Kornprobst M, Rouzier R, Elias D, Renoir JM. Thermal enhancement of oxaliplatin-induced inhibition of cell proliferation and cell cycle progression in human carcinoma cell lines. *Int J Hyperthermia* 2004; 20: 405-419
- 9 Ramamoorthy P, Thomas S, Ramachandran A, Balasubramanian KA. Mild whole-body heat stress alters retinoid metabolism in the rat small intestine. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 466-470
- 10 Thews O, Li Y, Kelleher DK, Chance B, Vaupel P. Microcirculatory function, tissue oxygenation, microregional redox status and ATP distribution in tumors upon localized infrared-A-hyperthermia at 42 degrees C. *Adv Exp Med Biol* 2003; 530: 237-247
- 11 Ahmed M, Goldberg SN. Combination radiofrequency thermal ablation and adjuvant IV liposomal doxorubicin increases tissue coagulation and intratumoural drug accumulation. *Int J Hyperthermia* 2004; 20: 781-802
- 12 Di Filippo F, Cavaliere F, Anza M, Garinei R, Botti C, Perri P, Di Angelo P, Patrizi V, Di Filippo S, Visca P. Liposomal doxorubicin in the perfusional treatment of advanced soft tissue limb sarcoma. *J Chemother* 2004; 16 Suppl 5: 66-69
- 13 Hildebrandt B, Drager J, Kerner T, Deja M, Löffel J, Stroszczyński C, Ahlers O, Felix R, Riess H, Wust P. Whole-body hyperthermia in the scope of von Ardenne's systemic cancer multistep therapy (sCMT) combined with chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer: a phase I/II study. *Int J Hyperthermia* 2004; 20: 317-333
- 14 Ismail-Zade RS. Whole body hyperthermia supplemented with urotropin in the treatment of malignant tumors. *Exp Oncol* 2005; 27: 61-64
- 15 Belay HT, Brown IR. Cell death and expression of heat-shock protein Hsc70 in the hyperthermic rat brain. *J Neurochem* 2006; 97 Suppl 1: 116-119
- 16 Singleton KD, Wischmeyer PE. Oral glutamine enhances heat shock protein expression and improves survival following hyperthermia. *Shock* 2006; 25: 295-299
- 17 Sakamoto N, Kokura S, Okuda T, Hattori T, Katada K, Isozaki Y, Nakabe N, Handa O, Takagi T, Ishikawa T, Naito Y, Yoshida N, Yoshikawa T. Heme oxygenase-1 (Hsp32) is involved in the protection of small intestine by whole body mild hyperthermia from ischemia/reperfusion injury in rat. *Int J Hyperthermia* 2005; 21: 603-614
- 18 Tolson JK, Roberts SM. Manipulating heat shock protein expression in laboratory animals. *Methods* 2005; 35: 149-157
- 19 Stein U, Rau B, Wust P, Walther W, Schlag PM. Hyperthermia for treatment of rectal cancer: evaluation for induction of multidrug resistance gene (mdr1) expression. *Int J Cancer* 1999; 80: 5-12
- 20 Sharma HS, Duncan JA, Johanson CE. Whole-body hyperthermia in the rat disrupts the blood-

- cerebrospinal fluid barrier and induces brain edema. *Acta Neurochir Suppl* 2006; 96: 426-431
- 21 Hildebrandt B, Hegewisch-Becker S, Kerner T, Nierhaus A, Bakhshandeh-Bath A, Janni W, Zumschlinge R, Sommer H, Riess H, Wust P. Current status of radiant whole-body hyperthermia at temperatures >41.5 degrees C and practical guidelines for the treatment of adults. The German 'Interdisciplinary Working Group on Hyperthermia'. *Int J Hyperthermia* 2005; 21: 169-183
- 22 Hjertaker BT, Froystein T, Schem BC. A thermometry system for quality assurance and documentation of whole body hyperthermia procedures. *Int J Hyperthermia* 2005; 21: 45-55
- 23 Ismail-Zade RS, Zhavrid EA, Potapnev MP. Whole body hyperthermia in adjuvant therapy of children with renal cell carcinoma. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44: 679-681
- 24 Gerke P, Filejski W, Robins HI, Wiedemann GJ, Steinhoff J. Nephrotoxicity of ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) alone or combined with extracorporeal or radiant-heat-induced whole-body hyperthermia. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000; 126: 173-177
- 25 Agashe VR, Hartl FU. Roles of molecular chaperones in cytoplasmic protein folding. *Semin Cell Dev Biol* 2000; 11: 15-25
- 26 Yin HL, Suzuki Y, Matsumoto Y, Tomita M, Furusawa Y, Enomoto A, Morita A, Aoki M, Yatagai F, Suzuki T, Hosoi Y, Ohtomo K, Suzuki N. Radiosensitization by hyperthermia in the chicken B-lymphocyte cell line DT40 and its derivatives lacking nonhomologous end joining and/or homologous recombination pathways of DNA double-strand break repair. *Radiat Res* 2004; 162: 433-441
- 27 Raaphorst GP, Yang DP, Niedbala G. Is DNA polymerase beta important in thermal radiosensitization? *Int J Hyperthermia* 2004; 20: 140-143
- 28 Samali A, Holmberg CI, Sistonen L, Orrenius S. Thermotolerance and cell death are distinct cellular responses to stress: dependence on heat shock proteins. *FEBS Lett* 1999; 461: 306-310
- 29 Zhang H, Wang W, Zhang S, Huang W. Comparison of the anti-tumor effects of various whole-body hyperthermia protocols: Correlation with HSP 70 expression and composition of splenic lymphocytes. *Immunol Invest* 2005; 34: 245-258
- 30 Shinohara T, Takahashi N, Ooie T, Hara M, Shigematsu S, Nakagawa M, Yonemochi H, Saikawa T, Yoshimatsu H. Phosphatidylinositol 3-kinase-dependent activation of akt, an essential signal for hyperthermia-induced heat-shock protein 72, is attenuated in streptozotocin-induced diabetic heart. *Diabetes* 2006; 55: 1307-1315
- 31 Legendre H, Delaunoy T, Chassaing C, Pector JC. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal and appendiceal cancer by extensive cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy. *Rev Med Brux* 2005; 26: 439-444
- 32 Mura G, Framarini M, Milandri C, Rosetti P, Vagliasindi A, Solfrini G, Mazza P, Verdecchia GM. Intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin after complete cytoreduction for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma: preliminary experience. *Suppl Tumori* 2005; 4: S111-112
- 33 Cafiero T, Di Iorio C, Di Minno RM, Sivoletta G, Confuorto G. Non-invasive cardiac monitoring by aortic blood flow determination in patients undergoing hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy. *Minerva Anestesiol* 2006; 72: 207-215
- 34 Pritchard MT, Wolf SF, Kraybill WF, Repasky EA. The anti-tumor effect of interleukin-12 is enhanced by mild (fever-range) thermal therapy. *Immunol Invest* 2005; 34: 361-380
- 35 Ahlers O, Hildebrandt B, Dieing A, Deja M, Bohnke T, Wust P, Riess H, Gerlach H, Kerner T. Stress induced changes in lymphocyte subpopulations and associated cytokines during whole body hyperthermia of 41.8-42.2 degrees C. *Eur J Appl Physiol* 2005; 95: 298-306
- 36 Glehen O, Stuart OA, Mohamed F, Sugarbaker PH. Hyperthermia modifies pharmacokinetics and tissue distribution of intraperitoneal melphalan in a rat model. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004; 54: 79-84
- 37 van Ruth S, Mathot RA, Sparidans RW, Beijnen JH, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of mitomycin during intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 131-143

电编 张敏 编辑 潘伯荣