

热化疗联合介入栓塞治疗中晚期原发性肝癌患者的疗效

侯倩倩¹, 王大庆¹, 肖杨¹, 赵鹏² (1.河北省衡水市哈励逊国际和平医院 肿瘤内科, 河北 衡水 053000; 2.河北省衡水市哈励逊国际和平医院 放射科, 河北 衡水 053000)

摘要: **目的** 探讨微波亚高温热化疗联合介入栓塞术治疗中晚期原发性肝癌患者的近期疗效及安全性。**方法** 对本院2014年9月至2016年3月收治的79例中晚期原发性肝癌患者的资料进行回顾性分析, 根据治疗方法将患者分为联合组(42例)和对照组(37例), 联合组患者经肝动脉栓塞治疗后序贯奥沙利铂联合替吉奥热化疗, 对照组仅进行经肝动脉栓塞治疗, 以21天为1个周期, 共治疗2个周期。比较两组患者治疗后的近期疗效及不良反应。**结果** 治疗后, 联合组患者肿瘤总有效率和肿瘤疾病控制率均显著高于对照组患者(71.4% vs 48.6%, 92.9% vs 75.7%), 差异有统计学意义(χ^2 值分别为4.281、4.508, P 值分别为0.039、0.034)。联合组根据肿瘤碘油沉积量计算的有效率显著高于对照组(80.9% vs 51.4%), 差异具有统计学意义($\chi^2 = 8.936$, $P = 0.003$)。联合组临床症状改善总有效率和临床获益率均显著高于对照组(59.5% vs 37.8%, 90.5% vs 75.7%), 差异有统计学意义(χ^2 值分别为4.133、5.221, P 值分别为0.042、0.022)。联合组甲胎蛋白降低的总有效率显著高于对照组(64.3% vs 40.5%), 差异有统计学意义($\chi^2 = 4.454$, $P = 0.035$), 而甲胎蛋白临床获益率差异无统计学意义(85.7% vs 73.0%; $\chi^2 = 1.977$, $P = 0.160$)。两组患者治疗期间常见的不良反应为胃肠道反应、骨髓抑制、肝功能受损和外周神经系统受损等, 均无严重不良反应, 两组患者不良反应率差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 热化疗联合介入栓塞术治疗中晚期原发性肝癌患者的疗效较好, 不良反应轻微, 可耐受, 为原发性肝癌患者提供了一种新的治疗方法。

关键词: 肝肿瘤; 化学疗法; 热疗; 介入栓塞

Effects of hyperthermia chemotherapy combined with interventional embolotherapy on patients with advanced primary liver cancer

HOU Qian-qian¹, WANG Da-qing¹, XIAO Yang¹, ZHAO Peng² (1.Department of Oncology, Halixun International Peace Hospital, Hengshui 053000, Hebei Province, China; 2.Department of Radiology, Halixun International Peace Hospital, Hengshui 053000, Hebei Province, China)

Abstract: Objective To explore the short-term curative effects and safety of microwave sub-high temperature hyperthermia chemotherapy combined with interventional embolotherapy on patients with advanced primary liver cancer. **Methods** The data of 79 patients with advanced primary liver cancer in our hospital from September 2014 to March 2016 were retrospectively analyzed. The patients were divided into combination group (42 cases) and control group (37 cases) according to different therapeutic methods. Patients in combination group were treated with hepatic arterial embolization after interventional sequential oxaliplatin combined chemotherapy of Gio heat, and patients in control group were treated with hepatic arterial embolization only. All patients were treated for two cycles (21 days/cycle). The short-term effect and adverse reactions after treatment were compared between two groups. **Results** After treatment, the rate of total tumor response and disease control in combination group were significantly higher than those of control group (71.4% vs 48.6%, 92.9% vs 75.7%), the differences were statistically significant ($\chi^2 = 4.281, 4.508$; $P = 0.039, 0.034$). The effective rate of combination group according to the tumor amount of lipiodol deposition was significantly higher than that in control group (80.9% vs 51.4%), the difference was statistically significant ($\chi^2 = 8.936$, $P = 0.003$). The total efficiency of clinical symptoms and clinical benefit rate in combined group

were significantly higher than those of control group (59.5% vs 37.8%, 90.5% vs 75.7%), the differences were statistically significant ($\chi^2 = 4.133, 5.221; P = 0.042, 0.022$). The total effective rate of AFP in combination group was significantly higher than that of control group (64.3% vs 40.5%), the difference was statistically significant ($\chi^2 = 4.454, P = 0.035$), and the clinical benefit rate of AFP in two groups had no significant difference (85.7% vs 73.0%; $\chi^2 = 1.977, P = 0.160$). The common side-effects were gastrointestinal reactions, bone marrow suppression, liver function affected and peripheral nervous system damage, no serious adverse reactions occurred in both groups. The adverse reaction rates in two groups had no significant difference ($P > 0.05$). **Conclusions** The curative effect of primary hyperthermia chemotherapy combined with interventional embolotherapy on patients with advanced liver cancer is preferable and the adverse reactions are slight and tolerable, which provides a new treatment method for patients with advanced liver cancer.

Key words: Liver cancer; Chemotherapy; Hyperthermia; Interventional embolotherapy

原发性肝癌是常见的恶性肿瘤,起病较隐匿,早期缺乏特异性症状,不易诊断,恶性程度高,极易发生播散和转移,待患者出现肝区疼痛、腹胀及腹部肿块等症状就诊时大多已处于中晚期,90%患者已无法进行手术。因此,对于中晚期肝癌患者,介入治疗是综合治疗肝癌的重要部分^[1-3]。

经肝动脉栓塞(transcatheter hepatic arterial embolization)治疗可有效阻断肿瘤细胞营养来源,促使肿瘤细胞凋亡,但存在一定局限性,反复行经肝动脉栓塞术可使肝硬化加重,产生肿瘤侧支循环和胆汁瘤形成等^[4-6],因此应结合非血管介入方法及多学科综合治疗团队治疗模式。含奥沙利铂的化疗方案是近年来多学科综合治疗中晚期肝癌的主要手段。在静脉滴注奥沙利铂化疗时行热疗(热化疗)可增加化疗药物对肿瘤细胞的敏感性。本研究选取2014年9月至2016年3月河北省衡水市哈励逊国际和平医院中晚期原发性肝癌患者42例,对该部分患者行肝动脉栓塞术序贯奥沙利铂联合替吉奥热化疗2个周期,对疗效及不良反应情况进行统计分析。

1 资料与方法

1.1 研究对象及入组标准 选取2014年9月至2016年3月于本院肿瘤内科住院的初治中晚期原发性肝癌患者。纳入标准:①所有患者符合原发性肝癌诊断标准^[7]。其中16例经肝组织活检病理诊断确诊;其余符合原发性肝癌临床诊断标准;②TNM(tumor node metastasis)分期为Ⅲ期和Ⅳ期的中晚期原发性肝癌^[7],且ECOG评分 ≤ 2 分。根据治疗方法不同分为:①联合组42例:经肝动脉栓塞术与热化疗联合治疗。其中男性26例,女性16例;年龄23~70岁,平均 (55.2 ± 10.5) 岁。所有患者均符合肝动脉介入栓塞术及热化疗指征,无介入手术及治疗禁忌证^[8];②对照组37例:仅行经肝动脉栓塞治疗。其中男性23例,女性14例;年龄25~71岁,平均 (56.0 ± 10.3) 岁。所有患者均符合肝动脉栓塞治疗指征,

无介入手术禁忌证^[8]。

1.2 治疗方法

1.2.1 肝动脉介入栓塞 采用Seldinger技术于右股动脉经皮穿刺插管,插入肝动脉,行DSA造影,了解肿瘤病灶的供血情况,确认肿瘤的靶血管,将导管超选择至肿瘤供血的靶血管,再将超液化碘油5~20 ml经肝动脉注射行肝动脉栓塞。

1.2.2 化疗方案 所有患者均采用奥沙利铂联合替吉奥化疗方案:第1天奥沙利铂 100 mg/m^2 ,静脉滴注3小时;第1~14天于早晚餐后半小时口服替吉奥(体表面积 $< 1.25 \text{ m}^2$ 的患者,剂量为 40 mg/d ;体表面积 $1.25 \text{ m}^2 \sim 1.5 \text{ m}^2$ 的患者,剂量为 50 mg/d ;体表面积 $> 1.5 \text{ m}^2$ 的患者,剂量为 60 mg/d),21天为1个周期。

1.2.3 热疗增敏 输注奥沙利铂2/3后使用WB-I型915 MHz微波治疗机(上海华源热疗技术有限公司)对患者进行化疗增敏,加温60~90分钟,同时给予持续吸氧及心电血压指氧监护,监测患者体温变化,使体温维持在 $39 \sim 42^\circ\text{C}$ 。

1.3 疗效观察

1.3.1 近期疗效 ①参照mRECIST(modified response evaluation criteria in solid tumors)实体瘤治疗疗效评价标准^[9]。治疗2个周期后进行影像学对比,评价近期疗效,分为:完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(particular response, PR)、稳定(stable disease, SD)和进展(progressive disease, PD)。实体肿瘤总有效率(response rate, RR) = $(\text{CR} + \text{PR}) / \text{总例数} \times 100\%$,肿瘤疾病控制率(disease control rate, DCR) = $(\text{CR} + \text{PR} + \text{SD}) / \text{总例数} \times 100\%$ 。②参照碘油沉积量^[10]:根据CT复查结果,碘油沉积区域超过瘤体面积80%为良好,50%~ $\leq 80\%$ 为有效,20%~ $\leq 50\%$ 为稳定, $\leq 20\%$ 为无效。

1.3.2 临床症状判断标准 每增加1个症状加1分,

症状减轻或消失则减1分。治疗后,总积分值下降幅度大于原积分值的2/3为显著改善,积分下降幅度为原积分值的2/3~1/3为改善,积分下降幅度小于原积分值的1/3为较稳定,积分增加者为症状加重。总有效率=(显著改善+改善)/总例数×100%,临床获益率=(显著改善+改善+较稳定)/总例数×100%。

1.3.3 AFP判定标准 AFP数值下降超过30%者为显著改善,数值下降在10%~30%者为改善,数值下降10%至上升30%者为稳定,上升超过30%者为恶化。总有效率=(显著改善+改善)/总例数×100%,临床获益率=(显著改善+改善+稳定)/总例数×100%。

1.3.4 不良反应评定标准 参照mRECIST规定的不良反应标准^[9]。

1.4 统计方法 采用SPSS 20.0软件进行统计分析,正态分布的计量资料以均数±标准差表示,采用 t 检验进行比较;计数资料采用率和构成比等相对数进行描述,采用 χ^2 检验进行比较。检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组中晚期原发性肝癌患者的一般资料 两组患

者的性别、年龄、肿瘤大小、肝功能分级、临床表现及甲胎蛋白升高率的差异均无统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组中晚期原发性肝癌患者治疗后近期疗效评价 联合组肿瘤总有效率(RR)为71.4%(30/42),肿瘤疾病控制率(DCR)为92.9%(39/42);对照组肿瘤总有效率(RR)为48.6%(18/37),肿瘤疾病控制率(DCR)为75.7%(28/37)。两组患者肿瘤总有效率和肿瘤疾病控制率差异均有统计学意义(χ^2 值分别为4.281、4.508, P 值分别为0.039、0.034),见表2。联合组根据肿瘤碘油沉积量有效率明显高于对照组(80.9% vs 51.4%),差异具有统计学意义($\chi^2 = 8.936$, $P = 0.003$),见表3。

2.3 两组中晚期原发性肝癌患者临床症状的改善 中晚期原发性肝癌的临床症状主要包括肝区疼痛、腹胀、食欲减退及消瘦等,根据症状加重或减轻积分,以总积分值改善状况评价,联合组临床症状改善的总有效率为59.5%,临床获益率为90.5%;对照组临床症状改善的总有效率为37.8%、临床获益率为75.7%;两组临床症状改善总有效率和临床获益率差异均有统计学意义(χ^2 值分别为4.133、5.221,

表1 两组中晚期原发性肝癌患者的一般资料

组别	男/女(例)	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	Child-Pugh分级(例)			慢性乙型肝炎病史(例)		甲胎蛋白(例)	
			A级	B级	C级	有	无	升高	正常
联合组($n = 42$)	26/16	55.2 ± 10.5	13	15	14	38	4	40	2
对照组($n = 37$)	23/14	56.0 ± 10.3	9	14	14	29	8	32	5
统计量值	$\chi^2 = 0.074$	$t = 0.456$	$\chi^2 = 0.447$			$\chi^2 = 2.235$		$\chi^2 = 1.866$	
P 值	0.758	0.649	0.808			0.135		0.173	

组别	肿瘤直径d(例)**				临床表现(例)			
	3 cm < d ≤ 5 cm	5 cm < d ≤ 10 cm	10 cm < d ≤ 15 cm	d ≥ 15 cm	肝区疼痛	腹胀	食欲减退	消瘦
联合组($n = 42$)	5	28	5	4	32	26	30	14
对照组($n = 37$)	4	23	5	5	28	23	25	10
统计量值	$\chi^2 = 0.398$				$\chi^2 = 0.714$			
P 值	0.941				0.398			

注: **肿瘤直径由CT、超声或血管造影(digital subtraction angiography, DSA)测得

表2 两组中晚期原发性肝癌患者治疗后近期疗效比较[例(%)]

组别	近期疗效				总有效率	疾病控制率
	CR	PR	SD	PD		
联合组($n = 42$)	0(0.0)	30(71.4)	9(21.4)	3(7.1)	30(71.4)	39(92.9)
对照组($n = 37$)	0(0.0)	18(48.6)	10(27.0)	9(24.3)	18(48.6)	28(75.7)
χ^2 值	-	-	-	-	4.281	4.508
P 值	-	-	-	-	0.039	0.034

注: CR: 完全缓解(complete remission), PR: 部分缓解(particular response), SD: 稳定(stable disease), PD: 进展(progressive disease); “-”为无相关数据

P 值分别为0.042、0.022), 见表4。

2.4 两组中晚期原发性肝癌患者甲胎蛋白的改善情况 联合组甲胎蛋白降低的总有效率为64.3%, 临床获益率为85.7%; 对照组甲胎蛋白降低的总有效率为40.5%、临床获益率为73.0%; 两组甲胎蛋白降低的总有效率差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.454$, $P = 0.035$), 临床获益率差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.977$, $P = 0.160$), 见表5。

2.5 药物不良反应 两组患者治疗期间均无严重不良反应, 常见的为胃肠道反应、骨髓抑制、肝功能受损和外周神经系统受损等, 均为1~2级不良反应。两组患者不良反应的差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表6。

3 讨论

原发性肝癌是常见的恶性肿瘤之一, 由于发现时大多是中晚期, 无手术治疗机会, 预后极差, 中

位生存期约6~8个月。对于无手术治疗机会的患者可行肝动脉介入栓塞术、射频消融术、全身化疗及靶向药物治疗等。经肝动脉栓塞术是现已公认的疗效最好的一种肝癌非手术治疗方法, 热疗作为肝癌治疗的新手段已广泛应用于临床, 许多临床实践及生物实验表明^[11], 亚高温热疗可以杀伤恶性肿瘤细胞, 破坏肿瘤部位的毛细血管, 联合化疗有显著的互补与增敏效果。越来越多的学者提出, 对恶性肿瘤患者可在化疗的基础上采用热疗增敏的方式进行治疗^[12,13]。

肝脏肿瘤大多为富血供型, 对富血供的肝癌行经肝动脉栓塞术, 可有效阻断肿瘤细胞的血液供应, 造成肿瘤组织缺血性坏死, 促使肿瘤细胞凋亡。有研究^[14]证实在肝动脉狭窄或栓塞后, 门静脉成为主要的供血血管, 仍可部分对肝癌组织供血, 故对中晚期肝癌患者仅行经肝动脉栓塞术无法杀伤

表3 两组中晚期原发性肝癌患者治疗后肿瘤碘油沉积量 [例 (%)]

组别	碘油沉积量				有效率[例 (%)]
	> 80%	50% < 碘油沉积量 ≤ 80%	20% < 碘油沉积量 ≤ 50%	≤ 20%	
联合组 (n = 42)	12 (28.6)	22 (52.4)	4 (9.5)	4 (9.5)	34 (80.9)
对照组 (n = 37)	6 (16.2)	13 (35.1)	8 (21.6)	10 (27.0)	19 (51.4)
χ^2 值	-	-	-	-	8.936
P 值	-	-	-	-	0.003

注: “-”为无相关数据

表4 两组中晚期原发性肝癌患者临床症状的改善 [例 (%)]

组别	近期疗效				总有效率	临床获益率
	显著改善	改善	较稳定	症状加重		
联合组 (n = 42)	13 (30.9)	12 (28.6)	13 (30.9)	4 (9.5)	25 (59.5)	38 (90.5)
对照组 (n = 37)	6 (16.2)	8 (21.6)	14 (37.8)	9 (24.3)	14 (37.8)	28 (75.7)
χ^2 值	-	-	-	-	4.133	5.221
P 值	-	-	-	-	0.042	0.022

注: 总有效率 = (显著改善 + 改善) / 总例数 × 100%; 临床获益率 = (显著改善 + 改善 + 较稳定) / 总例数 × 100%; “-”为无相关数据

表5 两组中晚期原发性肝癌患者治疗后甲胎蛋白的改善 [例 (%)]

组别	甲胎蛋白的改善				总有效率	临床获益率
	显著改善	改善	稳定	恶化		
联合组 (n = 42)	11 (26.2)	16 (38.1)	9 (21.4)	6 (14.3)	27 (64.3)	36 (85.7)
对照组 (n = 37)	6 (16.2)	9 (24.3)	12 (32.4)	10 (27.0)	15 (40.5)	27 (73.0)
χ^2 值	-	-	-	-	4.454	1.977
P 值	-	-	-	-	0.035	0.160

注: 总有效率 = (显著改善 + 改善) / 总例数 × 100%; 临床获益率 = (显著改善 + 改善 + 较稳定) / 总例数 × 100%; “-”为无相关数据

表6 两组中晚期原发性肝癌患者药物不良反应 [例 (%)]

组别	胃肠道反应	骨髓抑制	肝功能受损	外周神经系统受损	其他*
联合组 (n = 42)	22 (52.4)	14 (33.3)	8 (19.0)	5 (11.9)	39 (92.8)
对照组 (n = 37)	17 (45.9)	15 (40.5)	9 (24.3)	3 (8.1)	32 (86.5)
χ^2 值	0.326	0.440	0.324	0.312	0.877
P 值	0.568	0.507	0.569	0.577	0.349

注: * 主要包括便秘、心率增快和大汗等

所有癌细胞,在治疗后3~4个月易出现复发及新的转移灶,残癌存在是复发与转移的根源,需要其他治疗手段配合治疗。

亚高温热疗(mild hyperthermia, MHT)是指运用物理学、化学和生物学等方法,使生物组织升温到特定的治疗温度直接杀灭肿瘤细胞、提高机体免疫功能,达到治疗肿瘤的目的。温度是影响细胞存活的参数之一,高温能抑制细胞DNA及蛋白质的合成与修复,热疗单独应用以及联合放化疗和靶向药物等均能够显著抑制肝癌细胞的增殖,促进凋亡^[15,16]。MHT因不良反应小,被认为是机体无创伤性治疗的新方法,目前已被广泛应用于临床^[17-19]。奥沙利铂是第3代铂类抗癌药物,具有更强的细胞毒作用,铂原子可与肿瘤细胞的DNA链交联,阻断其复制和转移,且与抗代谢类药物有协同增效作用,其血液毒性和肾毒性均较低。

多项临床研究提示采用热疗联合化疗对晚期恶性肿瘤患者的治疗效果良好^[20,21]。热疗增强化疗药物疗效的机制^[22]包括:①加热时细胞膜的稳定性被破坏,通透性增加,药物易于进入肿瘤细胞内并保持较高的药物浓度,从而提高化疗药物的渗透吸收能力,增加细胞DNA损伤;②肿瘤瘤体中心多为乏氧细胞,血循环少,对热疗敏感,瘤体外周细胞血供较好,对化疗敏感,故两者联合起互补作用;③热疗使肿瘤组织内乏氧和无氧酵解增加,导致肿瘤细胞的pH值降低,从而使一些药物的活性增强;④热疗能阻止细胞内DNA的复制,抑制癌细胞DNA损伤修复,增强化疗药物的作用;⑤热疗使P-gp和MRP等肿瘤多药耐药相关基因表达下调,影响肿瘤细胞的药物外排和细胞内解毒功能,使化疗药物易于进入肿瘤细胞并在肿瘤细胞内保持较高的浓度。

本研究对42例中晚期原发性肝癌患者进行肝动脉介入栓塞治疗后序贯奥沙利铂联合替吉奥热化疗2个周期,观察治疗后近期疗效及不良反应情况。结果显示:对中晚期原发性肝癌患者,肝动脉栓塞术后继予奥沙利铂联合替吉奥热化疗治疗较单纯肝动脉栓塞术治疗近期疗效更高,临床症状改善更显著,表明热化疗联合介入栓塞治疗原发性肝癌可显著改善临床症状,有效降低血清AFP,且不增加化疗药物的不良反应。

综上,亚高温热化疗联合介入栓塞术治疗为非手术治疗原发性肝癌的有效综合治疗方法,可为中晚期肝癌患者带来新的希望,成为中晚期原发性肝癌患者的个体化治疗方案之一,但远期疗效及安全

性仍需进一步扩大样本量进行评估。

参考文献

- [1] El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2011, 365(12): 1118-1127.
- [2] 叶胜龙. 重视原发性肝癌的多学科综合治疗[J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(5): 321-323.
- [3] 赖俊雄, 刘晓欣, 刘允怡. 规范化开展以外科治疗为主的肝癌多学科综合治疗[J]. 中国实用外科杂志, 2013, 33(9): 719-722.
- [4] Lewandowski RJ, Geschwind JF, Liapi E, et al. Transcatheter intraarterial therapies: rationale and overview[J]. Radiology, 2011, 259(3): 641-657.
- [5] XU LF, NI JY, SUN HL, et al. Effects of hypoxia-inducible factor-1 α silencing on the proliferation of CBRH-7919 hepatoma cells[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(11): 1749-1759.
- [6] 曾昭咨, 蔡明岳, 黄文毅, 等. 肝动脉化疗栓塞术后胆汁瘤形成63例临床分析[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22(12): 989-1002.
- [7] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(10): 929-946.
- [8] 孙燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 5版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 225-226.
- [9] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma[J]. Semin in Liver Dis, 2010, 30(1): 52-60.
- [10] Matsuo N, Uchida H, Sakaguchi H, et al. Optimal lipiodol volume in transcatheter arterial chemoembolotherapy for hepatocellular carcinoma: study based on lipiodol accumulation patterns and histopathologic findings[C]. Semin Oncol, 1997, 24(2 Suppl 6): S6-61-S6-70.
- [11] 丁素银, 肖广显, 李青山. 热疗的方法及对放化疗的增敏作用[J]. 医学信息: 医药版, 2010, 23(12): 124-127.
- [12] 姜斌. 射频热疗联合化疗治疗中晚期恶性肿瘤疗效观察[J]. 中外医疗, 2012, 3(9): 55.
- [13] 陈海石, 陈勇. 观察局部热疗联合化疗治疗晚期恶性肿瘤的近期疗效及副作用[J]. 牡丹江医学院学报, 2014, 35(2): 75-76.
- [14] 罗鹏飞, 陈晓明, 周泽健, 等. 原发性肝癌介入治疗的现状和发展[C]. 第八届全国肝癌学术会议论文汇编, 2001: 66-68.
- [15] Nakamura K, Hanazawa S, Takeda T, et al. The effect of immunotherapy and hyperthermia on advanced or recurrent ovarian and uterine cancer - 229 clinical cases[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2014, 41(10): 1295-1297.
- [16] Hou CH, Lin FL, Hou SM, et al. Hyperthermia induces apoptosis through endoplasmic reticulum and reactive oxygen species in human osteosarcoma cells[J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(10): 17380-17395.
- [17] Kouloulas V, Triantopoulou S, Efsthopoulos E, et al. Microwave hyperthermia in conjunction with radiotherapy in superficial tumours: correlation of thermal parameters with tumour regression[J]. West Indian Med J, 2013, 62(8): 752-757.
- [18] Takagi H, Azuma K, Tsuka T, et al. Antitumor effects of high-temperature hyperthermia on a glioma rat model[J]. Oncol Lett, 2014, 7(4): 1007-1010.
- [19] Januszewski A, Stebbing J. Hyperthermia in cancer: is it coming of age?[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(6): 565-566.
- [20] 鲍旭丽, 李丽, 张蕾, 等. 微波热疗治疗晚期恶性肿瘤的临床疗效观察[J]. 实用癌症杂志, 2012, 27(4): 401-403.
- [21] 刘会芝, 吕亚蕾. 热化疗在恶性肿瘤治疗中的作用及护理干预[J]. 河北医药, 2012, 34(9): 1413-1414.
- [22] 唐劲天, 王晓文, 高福平, 等. 肿瘤热疗生物学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 68-69.

收稿日期: 2016-04-21