

# 肿瘤热疗相关研究进展

于立科

(河北省人民医院 河北石家庄 050000)

**摘要:** 热疗属于一类非侵袭性的抗癌手段,支持单独应用或与其他肿瘤治疗方法联合使用,热疗技术具有无创、毒副作用小等优势,目前在临床肿瘤治疗领域获得了广泛关注。近年来随着现代医疗技术不断改进和优化,材料学、计算机技术、机械制造与分子生物学等学科稳定发展,特别是基于 MRI 无创测温方法下的超声聚焦热疗技术、射频以及分子水平靶向热疗技术等为代表的精准热疗,为肿瘤临床治疗创造了广阔的发展前景。本研究围绕肿瘤热疗的相关研究文献进行归纳和阐述,以期对肿瘤治疗提供新的研究方向。

**关键词:** 肿瘤;热疗;研究进展

随着社会经济快速发展,人们的生活结构逐渐改变,同时空气污染和水源污染等现象频发,反映了全球生态环境日益严峻,促使肿瘤的发病率呈升高态势,严重危及人们的生命健康<sup>[1]</sup>。手术、放射、化学药物治疗是肿瘤治疗的三大手段,热疗的出现为临床提供了新的肿瘤治疗思路。依据热疗的作用范围可将其分为组织间或腔内热疗、局部热疗、全身热疗、区域热疗等,其中局部热疗是通过置入肿瘤内部的探针发射射频或微波,对肿瘤组织起到加热与温控效果。组织间或腔内热疗多和近距离放疗联合使用,通常应用在前列腺癌、食管癌以及子宫颈癌的临床治疗中<sup>[2]</sup>。区域热疗在腹盆腔深部肿瘤治疗中的运用较为广泛,利用肿瘤部位血液升高或体腔温度来实现治疗目标。全身热疗则要求在深度麻醉状态下执行,在全身转移性肿瘤的临床治疗中具备一定的应用价值<sup>[3]</sup>。

## 一、热疗和放疗的协同增敏效用

### 1、阻滞放射诱导的 DNA 受损修复

放射线于生物体内的电离作用机制是通过诱发细胞 DNA 链断裂以起到消灭肿瘤细胞效应的目的。DNA 链断裂包括了双链断裂以及单链断裂,其中单链断裂可利用 DNA 修复酶作用进行恢复,而双链断裂是造成细胞消亡的关键。有文献报道提出,双链断裂在细胞核内修复蛋白 MRE11 是热放射增敏的重要靶蛋白,通过加热能够使得 MRE11 分布发生变化,从而促进和细胞消亡相关的微核变化,增强细胞放射敏感性<sup>[4]</sup>。其次,加热还能够促进细胞蛋白质变性,DNA 聚合酶受热或放射后会减弱其活性,伴随时间推移可逐步修复,DNA 聚合酶活性下降可进一步影 DNA 双链或单链修复,继而阻滞细胞亚致死受损以及潜在致死损伤恢复。

### 2、减少乏氧细胞占比

大部分实体瘤中有着一定的乏氧细胞,有研究表明肿瘤乏氧细胞并不是处于静止状态,而是可通过乏氧适应而引发各类生物学改变,继而激发肿瘤的恶性表现。如何减少此类对放射线不敏感的乏氧细胞占比是目前肿瘤放疗的重要挑战。研究学者提出,肿瘤邻近区域有氧癌细胞对放射线存在敏感性,肿瘤中心区域的乏氧癌细胞则缺乏良好的放射线敏感性,但是可对热疗敏感,将热疗和放疗联用可发挥互补效果<sup>[5-6]</sup>。热疗尤其是亚高温后,能够促进瘤体内氧分压升高,对瘤体内的乏氧微环境有着改善作用,进一步加强肿瘤细胞对放射线的敏感程度。

### 3、避免肿瘤血管生成

虽然射线能够直接对肿瘤血管内皮细胞起到不同程度的杀伤作用,但也可能强化血管内皮生长因子(VEGF)表达,促进肿瘤血管对放射的抵抗加强。热疗能够阻滞肿瘤源性 VEGF 与其产物的表达,避免肿瘤血管内皮增生,抑制细胞外基质再塑型,起到肿瘤发展和转移的抑制作用。

## 二、热疗和化疗的协同增敏效用

热疗能够提高部分化疗药物的细胞毒效用。在体外相关试验中,加热 42 度,在 2 小时后可促进化疗药物抗癌疗效提升 10-100 倍<sup>[7]</sup>。将化疗药物和高热进行联合使用,有利于增加肿瘤内药物浓度,提升药物的抗癌效应,并能够减弱化疗药物对未加热正常组织

的毒性反应,同时化疗药物和热疗并用可预防和延缓耐药性的产生,但目前对于高温和化疗药物的协同抗癌作用机制还未清晰。

### 1、热疗可引发药物的细胞毒性反应变化

高温能够改变药物的细胞毒性作用,在热作用中,使得原本处于 37℃ 条件下无细胞毒性的药物具备细胞毒性<sup>[8]</sup>。例如苯甲醛在 37℃ 环境中几乎没有毒性,同时有轻微的抗肿瘤作用,苯甲醛可以和细胞膜蛋白的巯醇基或是氨基酸发挥可逆性反应,但是在 42℃ 或 43℃ 温热联用时,会影响膜的活动以及乳酸通透程度,促使瘤细胞 PH 值降低,进一步提高了部分药物在低 PH 值状态下的活性。

### 2、热疗增强药物效果

因肿瘤的种类、大小、部位、血液循环条件等均存在差异,在进行加热的过程中,瘤体温度将缺乏均匀性,且肿瘤周边温度低于中心部位。肿瘤组织供血主要特征在于瘤体中心比周围差,同时中心多是乏氧细胞,对化疗不敏感但是对高热敏感;瘤体周围细胞的血供相对良好,但是对化疗敏感,而对高热不敏感。为此,化疗联合热疗能够提高肿瘤的治疗作用,实现原有药物剂量较难达到的效果,有助于改善副作用,增强疗效<sup>[9-10]</sup>。同时,热疗可以激发药物引起肿瘤细胞凋亡,能够阻滞化疗药物引发 DNA 损伤修复等。

## 三、肿瘤精准热疗的相关技术

### 1、基于 MRI 无创测温方法的相控阵射频聚焦加热技术

BSD2000 相控阵聚焦热疗是一类具有创新性的肿瘤热疗手段,应用于温热治疗中被称为精确适形热疗<sup>[11]</sup>。BSD2000 相控阵聚焦热疗利用体外电磁场能量对治疗区域予以加热,并借助 MRI 无创观测治疗部位以及邻近正常组织温度,在保障未损伤周边正常组织的基础上,对不同通道的相位与振幅进行调节,于机体不同深度及范围内聚焦产生适合肿瘤形态和大小的加热区,促进肿瘤细胞受热调亡。

### 2、基于 MRI 无创测温方法的超声聚焦热疗技术

MRI 引导下超声聚焦属于一种无创治疗方法,主要是通过 MR 实时动态定位以及其测温序列的实时温度检测下,于体内聚集体外低能量超声波,促进焦点位置的高强超声能量能够在体内靶区进行定位<sup>[12]</sup>。于肿瘤内生成机械作用、空化、瞬态高温等生物学效应,消灭靶区内的肿瘤细胞,而不会对邻近正常组织造成侵害。

### 3、以温控热敏脂质体释药技术为基础的精准热化疗

磷脂分子在水中能够自动产生闭合的磷脂分子层,也就是脂质体。同时伴随温度的差异性,脂质体可存在液晶相与凝胶相<sup>[13]</sup>。若温度上升至相变温度以上后,脂质体的部分物理化学性质可出现急剧波动,迅速加强膜的流动性以及通透性。联合热敏脂质体和常规的热疗方法进行治疗,有助于提升肿瘤治疗的靶向性<sup>[14]</sup>。有研究学者将热敏脂质体结合新材料使用,延伸出基于各个靶标的多功能热敏脂质体,例如磁性热敏脂质体能够通过外加磁场进行加热与定位<sup>[15]</sup>。

### 4、在肿瘤精准热疗中的纳米技术

肿瘤光热治疗技术是基于纳米材料的一种治疗方法,其光源主

(下转第 6 页)

(上接第2页)

要为近红外光, 对治疗靶区的纳米材料进行辐射而激发热量, 继而起到破坏肿瘤组织的作用。在无机纳米材料中, 选取金纳米材料研发而成的金纳米棒应用于体外乳腺癌细胞热疗中能够获得较为确切的效果, 同时有着自体荧光增强剂以及光热转换剂的多种效用。石墨烯纳米粒子可有效吸收近红外线, 与石墨烯的吸收水平相比, 纳米粒径的还原氧化较石墨烯约超出6倍。

### 结论

综上所述, 热疗可发挥直接灭杀细胞作用, 同时能够起到细胞凋亡效应, 促进肿瘤内微循环变化, 激发免疫反应等, 但热疗属于一类新兴的肿瘤治疗路径, 对于热疗与化疗、放疗等肿瘤治疗手段的协同作用机制及其具体临床疗效还待进行深入分析和研究, 同时如何精准把控热疗的不同参数以最大化地消灭肿瘤细胞, 如何预防正常组织受到热损伤仍是目前临床治疗的重要课题。

### 参考文献:

- [1] Lin Weiwu, Chen Zhizhong, Fang Jiaoning, Chen Jingming, Xie Jianguo, Wang Shu, Huang Guoming, Duan Qing, Lin Ruolan, Wang Lili. Evaluation of the Therapeutic Effect of Magneto-Nanomicelles Based on Magneto-Thermal and Photo-Thermal Therapy. [J]. Journal of nanoscience and nanotechnology, 2020, 20(12).
- [2] Matthew A Stern, James G Malcolm, Jon T Willie, Robert E Gross, Daniel L Drane. Letter: Magnetic Resonance Imaging-Guided Laser Interstitial Thermal Therapy for Epilepsy: Systematic Review of Technique, Indications, and Outcomes [J]. Neurosurgery, 2020, 87(3).
- [3] 习辉, 聂鸿雁, 张世凤. 热疗联合 TC 化疗治疗晚期卵巢癌的疗效及对免疫逃逸、远期预后的影响 [J]. 中国性科学, 2020, 29(08): 18-21.
- [4] 张锦, 翟素娜, 梁天嵩, 李利铭, 王琰, 王娟, 杨道科. 热疗联合放疗对鼻咽癌病人 Th1/Th2 平衡及口腔黏膜反应的影响 [J]. 疾病监测与控制, 2020, 14(04): 280-282.
- [5] Shin David H, Melnick Kaitlyn F, Tran David D, Ghiaseddin Ashley P. In situ vaccination with laser interstitial thermal therapy augments immunotherapy in malignant gliomas. [J]. Journal of neuro-oncology, 2020.
- [6] 黄红莉, 董桂玉, 牛立志, 曲妥珠单抗联合微波热疗治疗 HER-2 阳性晚期乳腺癌的临床疗效分析 [J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(17): 2985-2989.
- [7]. Oncology - Brain Cancer: Findings on Brain Cancer Described by Researchers at Cleveland Clinic Lerner College of Medicine of Case Western Reserve University (Lessons Learned in Using Laser Interstitial Thermal Therapy for Treatment of Brain Tumors: A Case Series of 238 ...) [J]. Journal of Engineering, 2020.
- [8] 马天华, 丁东阁, 张志敏. 护理干预对三维适形放射治疗同步化疗联合热疗治疗中晚期直肠癌的效果观察 [J]. 结直肠肛门外科, 2020, 26(S1): 89-90.
- [9] 葛连刚, 王家和, 王俊, 替吉奥与热疗联合维持治疗中晚期宫颈癌的疗效观察 [J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(14): 171-173.
- [10] 张静. 微波热疗联合置管肢体运动预防肿瘤患者 PICC 置管后静脉血栓 [J]. 中国医疗器械信息, 2020, 26(14): 160-161.
- [11] 韩菲菲, 丁可, 张瑞, 等. 铂类灌注联合体外胸腹腔热疗与铂类体腔热灌注治疗恶性胸腹腔积液疗效比较 [J]. 海南医学, 2020, 31(13): 1683-1686.
- [12] 金秀, 齐青, 王云晓, 等. 热疗联合放疗治疗中晚期胃癌的疗效观察 [J]. 肿瘤药学, 2020, 10(3): 320-323.
- [13] Dhiego Chaves de Almeida Bastos, Jeffrey Weinberg, Vinodh A. Kumar, David T. Fuentes, Jason Stafford, Jing Li, Ganesh Rao, Sujit S. Prabhu. Laser Interstitial Thermal Therapy in the treatment of brain metastases and radiation necrosis [J]. Cancer Letters, 2020, 489.
- [14] 刘勤敏. 纳米光热剂在肿瘤诊断及治疗一体化的研究进展 [J]. 医学研究生学报, 2020, 33(5): 531-536.
- [15] 谭曼曼, 刘燕玲, 张瑜娟, 等. 纳米载体-近红外光热疗法在肿瘤治疗中的研究进展 [J]. 南昌大学学报 (医学版), 2020, 60(1): 88-93.