

• 实验研究 Experimental research •

热敏脂质体抗肿瘤药物改善肝肿瘤热消融疗效的动物实验

王 淞, 翁 颢, 龚 伟, 李荣杰, 王延杰, 梅兴国, 杨 薇

【摘要】 目的 探讨射频消融(RFA)联合抗肿瘤药物热敏脂质体长春瑞滨(TL-VIN)治疗肿瘤的病理机制,分析联合治疗对改善实验动物长期生存率的影响。**方法** 采用皮下种植 H22 肝腺癌模型的国产雄性 ICR 荷瘤小鼠入组本研究。分 3 阶段分别进行肿瘤坏死面积测量,分析治疗后肿瘤病理表现;测量瘤内药物浓度;以及对不同组治疗后生存率的比较。第 1 阶段,选取 40 只荷瘤小鼠随机接受 5 组不同治疗方案(每组 8 只)治疗后 24 h 取肿瘤切片,分别测量坏死面积,确认最佳热敏脂质体药物浓度;以及分析各组肿瘤治疗后的病理表现。第 2 阶段,选取 13 只荷瘤小鼠治疗后 0.5 h 取出肿瘤组织,测量瘤内药物浓度。第 3 阶段,选取 32 只荷瘤小鼠随机进入 4 组(每组 8 只),治疗后随访 90 d 绘制肿瘤生长曲线,比较各组小鼠肿瘤治疗后的生存率。**结果** 与单纯 RFA 组相比,TL-VIN 显著增加 RFA 对肝肿瘤的破坏范围($P < 0.01$),而游离长春瑞滨(free-VIN)联合 RFA 的肿瘤坏死面积与单纯 RFA 相似($P > 0.05$)。TL-VIN 药物浓度在 10 mg/kg 时可获得显著优于 free-VIN 的效果,为 $(341.8 \pm 65.4)\text{mm}^2$ 比 $(225.3 \pm 25.4)\text{mm}^2$ ($P < 0.01$)。单纯 RFA 组消融区边缘坏死及变性细胞与正常肝组织交叉,界限不清;而联合治疗组消融区边缘变性细胞减少,与正常组织分界更清晰。RFA 联合治疗中,TL-VIN 在肿瘤内沉积效果显著增加,浓度约为 free-VIN 的 10 倍,为 $(1\ 156.5 \pm 158.3)\text{ng/ml}$ 比 $(194.5 \pm 52.3)\text{ng/ml}$ ($P = 0.005$)。TL-VIN + RFA 平均终点生存期最长,达 $(37.6 \pm 20.1)\text{d}$,优于 free-VIN + RFA $(23.3 \pm 1.2)\text{d}$ 及单独 RFA 组 $(23.4 \pm 5.0)\text{d}$,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 应用新型药物载体——热敏脂质体长春瑞滨可以在加热状态下大量释放药物,提高瘤内浓度,增强与热消融协同作用,扩大坏死范围,并最终改善生存期,为 RFA 治疗提供了有效的辅助手段。

【关键词】 射频消融; 肝肿瘤; 热敏脂质体; 抗肿瘤药物; 联合治疗

中图分类号:R735.7 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2014)-06-0506-05

Using thermosensitive chemotherapy agent to improve the effect of radiofrequency ablation for liver tumors: an animal experiment WANG Song, WENG Xie, GONG Wei, LEE Jung-chieh, WANG Yan-jie, MEI Xing-guo, YANG Wei. Key laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Department of Ultrasound, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China

Corresponding author: YANG Wei, E-mail: weiwei02032001@gmail.com; MEI Xing-guo, E-mail: newdds@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2014.06.012

基金项目: 国家自然科学基金青年基金(81101745);北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划(2013-3-086)

作者单位: 100142 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所超声科, 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室(王 淞、翁 颢、李荣杰、王延杰、杨 薇);南方医科大学南方医院感染科暨肝病中心(翁 颢);中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所(龚 伟、梅兴国)

通信作者: 杨 薇 E-mail: weiwei02032001@gmail.com; 梅兴国 E-mail: newdds@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the pathologic mechanism of radiofrequency ablation (RFA) combined with intravenous infusion of thermosensitive liposome encapsulated vinorelbine (TL-Vin) in treating liver tumors, and to analyze the effect of combination therapy on the long-term survival rate. **Methods** H22 liver adenocarcinoma tissue was subcutaneously implanted into ICR mice to establish the animal models. At the first experimental period, 40

mice were randomly and equally divided into 5 groups to receive different therapeutic scheme (using different TL-Vin concentrations). Twenty-four hours after the treatment the tumor specimens were collected, the necrotic areas were measured separately, and the optimal TL-Vin concentration was determined. At the second experimental period, 13 mice were randomly selected to receive treatment. Half an hour after the treatment the tumor tissues were collected and the TL-Vin concentration within the tumor was determined. At the third experimental period, 32 mice were randomly and equally divided into 4 groups, and 90 days after treatment the tumor growth curve was drawn. The survival rate was compared between each other of the groups. **Results** Compared with pure RFA group, TL-Vin + RFA significantly increased tumor coagulation extent ($P < 0.01$). But free-VIN + RFA had similar tumor necrotic extent as that produced by RFA alone ($P > 0.05$). Tumor coagulation area in TL-Vin + RFA group was bigger than that in free-VIN + RFA group at the concentration of 10 mg/kg [(341.8 ± 65.4)mm² vs (225.3 ± 25.4)mm², $P < 0.01$]. In TL-Vin group the coagulation margin was clear. The mean intratumoral Vinorelbine accumulation in TL-Vin + RFA group was 10 folds of that in free-Vin group [(1 156.5 ± 158.3)ng/ml vs (194.5 ± 52.3)ng/ml, $P = 0.005$]. TL-Vin + RFA had better survival result than that of RFA alone (37.6 ± 20.1 days vs. 23.4 ± 5.0 days, $P = 0.015$), as well as than that of free-Vin + RFA [(37.6 ± 20.1)days vs (23.3 ± 1.2)days, $P = 0.016$]. **Conclusion** Thermosensitive liposomal chemotherapies (Vinorelbine) can be selectively delivered at the edge of RFA coagulation area and thus effectively increase RFA-induced tumor coagulation and prolong the end-point survival in experimental mice.(J Intervent Radiol, 2014, 23: 506-510)

【Key words】 radiofrequency ablation; liver tumor; thermosensitive liposome; antineoplastic drug; combination therapy

如何克服射频消融(RFA)治疗肿瘤的局限性成为目前研究的热点问题。RFA 联合脂质体纳米技术递送化疗药物的治疗模式引起了极大的关注^[1]。与传统脂质体药物相比,热敏感脂质体在热消融中辅助给药时,使药物在加热的肿瘤脉管中立即释放,提高局部药物浓度^[2]。本研究应用热敏脂质体长春瑞滨(thermosensitive liposomal vinorelbine, TL-VIN)与 RFA 联合治疗荷瘤小鼠,以期评价 RFA 联合 TL-VIN/free-VIN 的各种治疗方案对肿瘤坏死面积的影响及病理基础;定量检测 RFA 与热敏脂质体药物联合应用对瘤内药物浓度改变;联合治疗对小鼠长期生存率的改善。本研究获北京大学肿瘤医院伦理委员会的批准。

1 材料与方法

1.1 实验动物和材料

健康、雄性的国产 ICR 小鼠 85 只,体重(28 ± 2)g,购自维通利华实验动物技术有限公司。

消融仪器为 CC-1-220 型单极 RFA 仪(Valleylab 公司,泰科医疗,美国),发生器频率 480 kHz,最大输出功率 40 W,21 G Cool-tip 射频电极针,长度 15 cm,尖端裸露 0.7 cm。

重酒石酸长春瑞滨制剂(双鹭药业股份有限公司),二棕榈酰胆碱(DPPC)、monopalmitoyl-

phosphatidylcholine (MPPC) 和 1,2-distearyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine-N-[methoxy(polyethyl-ene)glycol]-2000] (DSPE-mPEG2000)均购于美国 Lipids 公司,Agilent 6410 三重四极质谱(ESI),Agilent 1200 高效液相色谱系统(安捷伦科技,圣克拉拉,加利福尼亚,美国)和 Agela C18 反相色谱柱(Agela Venusil XBP C18,2.1 × 50 mm,3 μm,博纳艾杰尔科技公司,波士顿)。

1.2 方法

1.2.1 动物模型制作及动物分组

1.2.1.1 动物模型制作:将冻存的 H22 腹水瘤细胞取出,37℃条件下复苏后予 ICR 小鼠腋窝皮下注射 0.3 ~ 0.4 ml,7 d 后长成直径约 0.9 cm 的瘤块。切取瘤块周边生长旺盛的鱼肉样组织,用眼科剪剪成 1 mm × 1 mm × 1 mm 小块植瘤于 150 只小鼠腹部皮下。肿块种植后 21 ~ 28 d 均长成直径为 1.0 ~ 1.2 cm 的肿瘤。

1.2.1.2 动物分组:第 1 段取 40 只(共 40 个肿瘤)随机接受 5 组不同治疗方案(每组均 8 只),即:①单纯 RFA 组;②酒石酸长春瑞滨联合 RFA 组(free-VIN + RFA);③,④,⑤组:TL-VIN + RFA 治疗组,又以 TL-VIN 药物浓度分别为 5、10 和 20 mg/kg。第 2 阶段取 13 只,10 只为双瘤(共计 20 个肿瘤)的荷瘤小鼠,平均分为 TL-VIN、TL-VIN 联合 RFA 组

与 free-VIN、free-VIN 联合 RFA 组 (每组 5 个肿瘤);余下 3 只为单瘤 (共计 3 个肿瘤)荷瘤小鼠未接受任何治疗,作为阴性对照组。第 3 阶段取 32 只 (共 32 个肿瘤)随机分为 4 个治疗组 (每组均 8 只):① 单独 RFA 组;② free-VIN 联合 RFA 组;③ TL-Vin 联合 RFA 组;④ 荷瘤对照组。

1.2.2 热敏脂质体长春瑞滨的制备和应用 参考相关文献制备 TL-VIN^[3]。

在动物实验中,将制备好的 TL-VIN 或 free-VIN 经尾静脉缓慢注射,浓度为均 1 mg/ml,剂量为 0.125,0.25 和 0.5 ml。

1.2.3 RFA 治疗方法 荷瘤小鼠按 45 mg/kg 腹腔注射 5%戊巴比妥钠,麻醉后腹部及背部脱毛,使用 21 G 射频电极针,电极针尖垂直插入肿瘤中心,确保针尖温度保持 $(70 \pm 2)^{\circ}\text{C}$,消融时间 5 min。经尾静脉注射药物治疗的小鼠在注射 30 min 后进行 RFA 治疗。

1.2.4 取材方法 第 1 阶段所有小鼠在治疗后 24 h 处死,分离取出肿瘤,层厚 5 mm 切片,4%甲醛固定,进一步行病理染色分析。第 2 阶段所有小鼠在治疗后 0.5 h 处死,同法取材后。 -80°C 冰箱保藏,行药物浓度分析。

1.2.5 瘤内长春瑞滨的浓度测定 使用 Agilent 6410 三重四极质谱 (ESI) 和 Agilent 1200 高效液相色谱系统对样品进行 LC-MS/MS 分析。使用反相 C18 色谱柱 (AgelaVenusil XBP C18, 2.1×50 mm, $3 \mu\text{m}$, 博纳艾杰尔科技公司,波士顿)对长春瑞滨和长春新碱 (内标)进行分离,流动相为甲醇、含有醋酸铵的 1%乙腈 (80 : 20, V/V);流速 0.3 ml/min;进样量 5 μl 。

1.2.6 肿瘤坏死面积测量及病理分析 选择包含肿瘤最大坏死范围的切片行 TTC 染色。将标本温育在 37°C 环境下 TTC (2%) 溶液中 15 ~ 20 min,直到观察肿瘤标本未坏死区域呈红色。TTC 断面最大的未染色区 (白色) 为坏死面积,可以用卡尺测量 2 个独立垂直尺寸而得到,坏死面积计算公式:面积 = $[(\text{长径} + \text{宽径})/2]^2 \times 3.14$ 。进行病理组织分析的肿瘤标本用 4% 甲醛溶液固定,石蜡包埋、切片,进行病理 HE 染色。显微镜下观察不同治疗后肿瘤组织的病理结构改变。

1.2.7 生存期分析 荷瘤小鼠肿瘤生长至 1 ~ 1.2 cm,超声检查无明显坏死的肿瘤进行治疗,治疗后每 2 ~ 3 d 游标卡尺测量肿瘤大小,并描绘肿瘤生长曲线。以肿瘤最大径达 30 mm 或生存达到 90 d

为终点,次要指标为肿瘤生长的局部控制 (即腹壁上无可见的肿瘤)。应用 Kaplan-Meier 法计算动物终点生存率。

1.3 统计学分析

计量数据以均值 \pm 标准差表示。计量资料比较采用 Student-*t* 检验进行。采用单因素方差分析 (方差或协方差分析) 对各组差异显著性进行评估。方差分析的意义由 *F* 检验证实。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 Kaplan-Meier 法和 Log rank 检验进行生存终点分析。使用 SPSS11 统计分析软件进行统计。

2 结果

2.1 第 1 阶段:不同治疗方案对肿瘤坏死面积的影响及病理表现

TTC 染色结果显示,单独 RFA 组肿瘤坏死范围与 free-VIN 组之间无明显差异,分别为 $(157.5 \pm 51.5)\text{mm}^2$ 和 $(255.3 \pm 25.4)\text{mm}^2$ ($P > 0.05$)。当 TL-VIN 的浓度从 5 mg/kg 提高至 20 mg/kg,肿瘤坏死范围存在剂量依赖的影响。TL-VIN (浓度 5 mg/kg) 组与单独 RFA 组相比,肿瘤坏死面积增加,为 $(258.3 \pm 45.1)\text{mm}^2$ 和 $(157.5 \pm 51.5)\text{mm}^2$ ($P = 0.026$),但与 free-VIN 组相比,差异无统计学意义,各为 $(258.3 \pm 45.1)\text{mm}^2$ 和 $(225.3 \pm 25.4)\text{mm}^2$ ($P > 0.05$)。TL-VIN (浓度 10 mg/kg) 组与单独 RFA 组及 free-VIN 组相比,均增加了肿瘤的坏死面积,为 $(341.8 \pm 65.4)\text{mm}^2$ 和 $(157.5 \pm 51.5)\text{mm}^2$ 或 $(225.3 \pm 25.4)\text{mm}^2$ ($P = 0.001$ 和 $P = 0.007$)。TL-VIN (浓度 20 mg/kg) 组与其他各组相比导致肿瘤的坏死面积更大,为 $(425.4 \pm 53.4)\text{mm}^2$,但与 TL-VIN (浓度 10 mg/kg) 组相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (表 1)。由于 TL-Vin 联合 RFA 组中两只荷瘤小鼠在给予在 20 mg/kg 浓度条件下治疗后死亡,因此选择 10 mg/kg 为最佳浓度,进行后期试验。

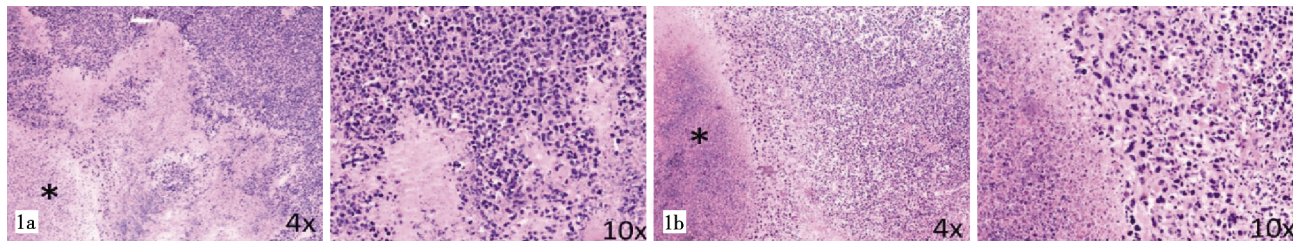
表 1 各组肿瘤坏死范围比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数 (只)	直径/mm	面积/ mm^2
单用 RFA	8	7.2 ± 1.0	157.5 ± 51.5
Free-Vin + RFA	8	8.6 ± 0.4	225.3 ± 25.4
TL-Vin + RFA			
5 mg/kg	8	9.5 ± 0.7	258.3 ± 45.1
10 mg/kg	8	10.9 ± 1.2	341.8 ± 65.4
20 mg/kg	8	12.0 ± 1.4	425.4 ± 53.4

HE 染色结果显示,光镜下可见消融区内部凝固性坏死,部分边缘可见不可逆的细胞损伤和细胞变性混合。高倍镜下进行观察,边缘处可见参差不

齐的活性细胞岛。与此相反,TL-VIN + RFA 组的标本可观察到较大的肿瘤凝固性坏死区域,同时坏死

区域周边组织边界清晰,未观察到明显渐变区(图 1)。



1a 单纯 RFA 治疗 24 h 后,光镜下可见消融区内部凝固性坏死(*),1b RFA 联合 TL-Vin 组的标本可见较大的无活性细胞的凝固性坏死消融区边缘不清,可见不可逆的细胞损伤和细胞变性混合的消融边缘。区域,边界清晰高倍镜下对消融区周围组织进行观察,可见参差不齐的活性细胞岛

图 1 肿瘤凝固坏死边缘的病理表现(HE 染色)

2.2 第 2 阶段:定量检测瘤内药物浓度

TL-Vin 组与 free-Vin 组相比,瘤内药物浓度明显的增加,为 $(194.5 \pm 72.3)\text{ng/ml}$ 和 $(74.7 \pm 10.5)\text{ng/ml}$, $P = 0.025$ 。free-VIN 组与 free-VIN 联合 RFA 组比较,瘤内的药物浓度之间无明显差异,为 $(74.7 \pm 10.5)\text{ng/ml}$ 和 $(95.5 \pm 26.5)\text{ng/ml}$, $P > 0.05$; 而 TL-Vin 联合 RFA 组与 TL-VIN 组相比,瘤内药物的浓度显著增加,为 $(1156.5 \pm 158.3)\text{ng/ml}$ 和 $(194.5 \pm 52.3)\text{ng/ml}$, $P = 0.005$ 。与 free-VIN 联合/不联合 RFA 治疗相比,TL-Vin 联合 RFA 组瘤内长春瑞滨药物浓度增加约 10 倍(图 2)。

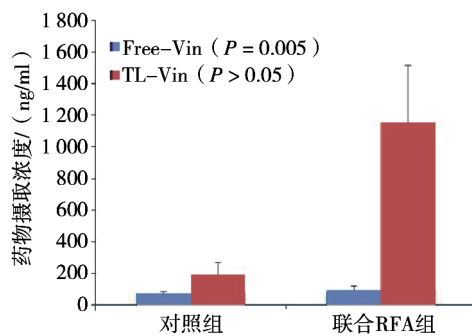


图 2 瘤内长春瑞滨摄取浓度比较

2.3 第 3 阶段:联合治疗对动物长期生存率的影响

单纯 RF 组及 free-VIN 联合 RFA 组荷瘤小鼠的平均生存期分别为 $(23.4 \pm 5.0)\text{d}$ 和 $(23.3 \pm 1.2)\text{d}$,均高于对照组 $(17.5 \pm 2.5)\text{d}$,差异有统计学意义($P < 0.05$)。TL-VIN 联合 RFA 组优于单纯 RFA 组,为 $(37.6 \pm 20.1)\text{d}$ 和 $(23.4 \pm 5.0)\text{d}$, $P = 0.018$ 及 free-VIN + RFA 组,为 $(37.6 \pm 20.1)\text{d}$ 和 $(23.3 \pm 1.2)\text{d}$ ($P = 0.024$),差异具有统计学意义(图 3)。而单纯 RFA 组与 free-VIN 联合 RFA 组之间的平均生存期差异无统计学意义,为 $(23.4 \pm 5.0)\text{d}$ 和 $(23.3 \pm 1.2)\text{d}$ ($P > 0.05$)。在 TL-VIN + RFA 组中有 1 个肿瘤得到局部控制,长期无瘤生存,但其他组均没有

肿瘤得到长期局部控制(图 4)。

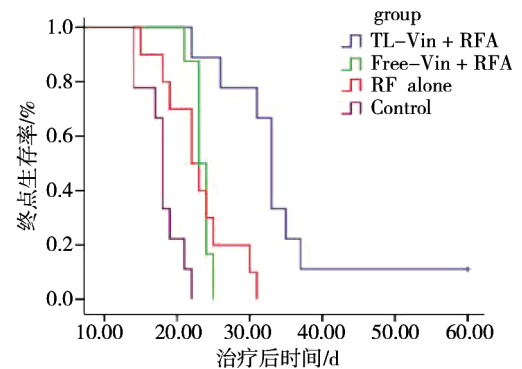
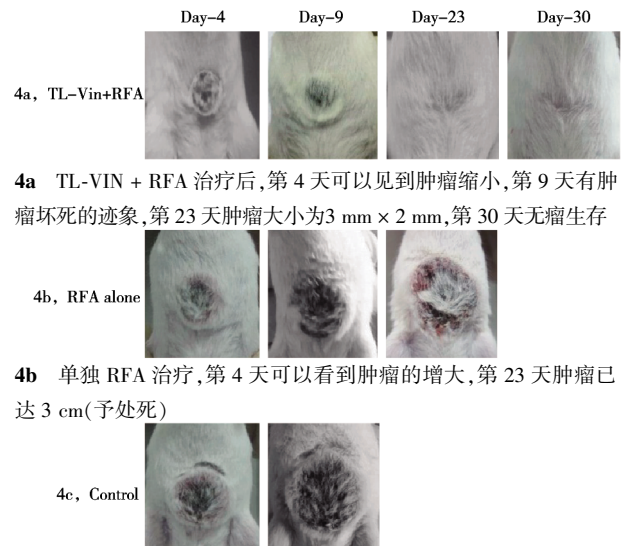


图 3 H22 肿瘤治疗后终点生存率比较



4a TL-VIN + RFA 治疗后,第 4 天可以见到肿瘤缩小,第 9 天有肿瘤坏死的迹象,第 23 天肿瘤大小为 $3\text{ mm} \times 2\text{ mm}$,第 30 天无瘤生存

4b 单独 RFA 治疗,第 4 天可以看到肿瘤的增大,第 23 天肿瘤已达 3 cm (予处死)

4c 对照组,未经处理的肿瘤迅速长大,并在 14 d 增大到 3 cm (予处死)

图 4 不同的治疗方法后大体肿瘤的局部控制与转归

3 讨论

RFA 治疗小肝癌的疗效不断提高,已经广泛被接受为治疗小肝癌的重要手段。但有文献报道,对于直径 $> 3\text{ cm}$ 的肿瘤,在消融重叠区仍可能有肿

瘤细胞存活^[4]。近年来,多有报道常规脂质体化疗药如阿霉素可有效提高热消融肿瘤坏死范围及动物生存期^[5-6]。最近,随着药物传递体系的进一步发展,新型热敏脂质体药物可能成为 RFA 联合治疗的最佳选择。这种新型药物载体是否能被热消融加速药物是否,形成提高局部浓度并提高疗效,是本研究的重点^[7]。

长春瑞滨是长春碱半合成衍生物,为广谱抗肿瘤药物,广泛应用于实体肿瘤的治疗。热敏脂质体主要通过改变温度进而改变脂质双层的磷脂组成,从而在靶器官释放药物达到靶向治疗的目的,具有明确的热靶向性。将长春瑞滨制备成 TL-VIN,并结合病变部位加热(热消融)来实现药物的靶向投递和在靶部位快速释药,有助增强其抗肿瘤的治疗效果、降低不良反应^[8]。

本研究表明,TL-VIN 联合 RFA 治疗肿瘤坏死面积明显增加,长期观察具有明显的抑瘤作用,其抑瘤作用明显优于 free-VIN 联合 RFA 组和单纯 RFA 组。其原因可能是 TL-VIN 具有热靶向性;同时加热本身就可以使肿瘤对化疗药物更加敏感,有利于阻止肿瘤细胞 DNA 的自我修复^[9]。同时本研究也显示脂质体长春瑞滨随着浓度的提高(5 mg/kg 至 20 mg/kg),肿瘤坏死范围存在剂量依赖的影响,而最终浓度需考虑疗效与不良反应的平衡,本研究选择 10 mg/kg 为最佳浓度。

测瘤体内药物浓度,TL-VIN 组比 free-VIN 组和 free-VIN 联合 RFA 组瘤内药物浓度增加了 10 倍以上。分析结果证实了加热治疗可提高肿瘤对 TL-VIN 的敏感性和靶向性。

本研究观察到相比单纯 RFA、TL-VIN 联合 RFA 组的标本显示较大的无活性的凝固性坏死区域,边界清晰,肿瘤坏死面积也明显增加。这提示在 RFA 治疗中,如果同时给予热敏脂质体化疗药物,药物可以在坏死区的周围浓聚,使该区域的肿瘤细胞得以杀死,从而可扩大 RFA 的治疗范围,减少肿瘤的残存和复发^[10]。

本研究证实单纯 RFA 和 free-VIN 联合 RFA 不能有效控制肿瘤,治疗后肿瘤依然生长。只有 RFA 联合 TL-VIN 具有很好的生存获益。有文献报道,局部加热可诱导肿瘤细胞发生凋亡,同时也使热敏脂质体膜的流动性增大,这种结构的变化导致脂质体的通透性发生改变,脂质体内部包封的药物借助于跨膜浓度梯度而大量扩散到靶器官中,提高了肿瘤

细胞对抗肿瘤药物的摄取,使药物直接进入细胞内发挥作用,从而达到局部化疗的作用^[11]。保持了细胞内较高的药物浓度并降低了全身不良反应。

本实验的不足是实验本身仅限于小鼠肿瘤模型,未在更多种类肿瘤模型中进行比较,同时也未能克服肿瘤生长中自发坏死对疗效的观察影响。因此在临床应用前,需要在更多的肿瘤模型中进一步证实,同时也需要严格的临床试验评价。

[参 考 文 献]

- [1] Wood BJ, Poon RT, Locklin JK, et al. Phase I study of heat-deployed liposomal doxorubicin during radiofrequency ablation for hepatic malignancies [J]. J Vasc Interv Radiol, 2012, 23: 248 - 255.
- [2] Yang W, Ahmed M, Tasawwar B, et al. Combination radiofrequency (RF) ablation and IV liposomal heat shock protein suppression: reduced tumor growth and increased animal endpoint survival in a small animal tumor model [J]. J Control Release, 2012, 160: 239 - 244.
- [3] Zhang H, Wang ZY, Gong W, et al. Development and characteristics of temperature-sensitive liposomes for vinorelbine bitartrate[J]. Int J Pharm, 2011, 414: 56 - 62.
- [4] Widmann G, Bodner G, Bale R. Tumour ablation: technical aspects[J]. Cancer Imaging, 2009, 9 Spec No A: S63 - S67.
- [5] Hong CW, Libutti SK, Wood BJ. Liposomal doxorubicin plus radiofrequency ablation for complete necrosis of a hepatocellular carcinoma[J]. Curr Oncol, 2013, 20: e274 - e277.
- [6] Ahmed M, Moussa M, Goldberg SN. Synergy in Cancer treatment between liposomal chemotherapeutics and thermal ablation [J]. Chem Phys Lipids, 2012, 165: 424 - 437.
- [7] 杨 薇, Goldberg SN, 吴功雄, 等. 热休克蛋白的调控提高热消融治疗肿瘤的疗效及机制研究[R]. 第二届亚太肿瘤介入大会第十二届中国肿瘤介入大会暨介入放射学新技术推广和诊疗规范普及大会, 2011.
- [8] 贾丽敏, 毛理纳, 龚 伟, 等. 长春瑞滨长循环热敏脂质体的抗肿瘤活性实验研究[J]. 中国药房, 2010, 21: 3879 - 3881.
- [9] Koning GA, Eggermont AM, Lindner LH, et al. Hyperthermia and thermosensitive liposomes for improved delivery of chemotherapeutic drugs to solid tumors [J]. Pharmaceutical research, 2010, 27: 1750 - 1754.
- [10] 张秀梅, 陈敏华, 严 昆, 等. 肝细胞癌超声造影增强范围病理意义的探讨[J]. 中华超声影像学杂志, 2009, 18: 582 - 585.
- [11] Moussa M, Goldberg SN, Tasawwar B, et al. Adjuvant liposomal doxorubicin markedly affects radiofrequency ablation - induced effects on periablational microvasculature [J]. J Vasc Interv Radiol, 2013, 24: 1021 - 1033.

(收稿日期:2014-02-24)

(本文编辑:俞瑞纲)