

本文引文格式:宁贻崇,夏良娥,周翠,等.体外探讨热疗提高乳腺癌对顺铂的敏感性[J].
右江民族医学院学报,2025,47(3):394-400.

【论著与临床报道】

体外探讨热疗提高乳腺癌对顺铂的敏感性

宁贻崇,夏良娥,周翠,黄伟,冯绍华

(广西崇左市人民医院,崇左市生物医学临床转化重点实验室,广西 崇左 532200)

摘要:目的 在细胞层面探讨热疗是否增强乳腺癌对顺铂的敏感性。方法 将 MDA-MB-231 细胞分为 4 组进行对比研究:常规培养对照组(T37)、T40 组、DDP 组、T40+DDP 组。首先测定顺铂在 MDA-MB-231 细胞中的 IC₅₀ 值,再运用 MTT、流式检测凋亡和周期分析细胞增殖,划痕和侵袭检测细胞转移能力;接着收集 DDP 组和 T40+DDP 组上清培养液分别培养 HUVEC 细胞,检测两组上清对 HUVEC 细胞的增殖、转移、血管生成的影响;最后运用蛋白质免疫印迹实验探讨分子机制。结果 顺铂在 MDA-MB-231 细胞中的 IC₅₀ 值为 13.60 nM;与对照组相比,T40 组、DDP 组、T40+DDP 组均抑制了细胞增殖和转移;T40+DDP 组较 DDP 组具有更显著的抑制作用;T40+DDP 组上清培养液较 DDP 组更加显著地抑制了 HUVEC 细胞的增殖、转移和血管生成;蛋白质免疫印迹实验结果表明提高温度刺激了 MDA-MB-231 细胞中热休克蛋白 HSPA8 的表达和分泌,从而影响了增殖和转移相关蛋白的表达。结论 研究结果提示适当提高温度可以刺激 MDA-MB-231 细胞的 HSPA8 表达,增强对顺铂的敏感性,从而对细胞的增殖和转移起到更强的抑制作用,为后续体内研究提供研究基础和临床上开展热疗提供理论依据。

关键词:乳腺肿瘤;热疗;顺铂;增殖;转移

中图分类号:R737.9

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2025)03-0394-07

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2025.03.004

Exploring the sensitivity of breast cancer to cisplatin enhanced by hyperthermia in vitro

NING Yichong, XIA Liange, ZHOU Cui, HUANG Wei, FENG Shaohua

(The People's Hospital of Chongzuo, Key Laboratory of Biomedical Clinical Translational in Chongzuo City, Chongzuo 532200, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To explore whether hyperthermia enhances the sensitivity of breast cancer to cisplatin at the cellular level. **Methods** MDA-MB-231 cells were divided into four groups for comparative study: the conventional culture control group (T37), the T40 group, the DDP group, and the T40+DDP group. First, the IC₅₀ value of cisplatin in MDA-MB-231 cells was determined. Then, MTT assay, flow cytometry for apoptosis detection, and cell cycle analysis was used to assess cell proliferation. Wound-healing and invasion assays were employed to evaluate cell migration ability. Subsequently, the supernatant culture media from the DDP group and the T40+DDP group were collected to culture HUVEC cells, and the effects of these supernatants on HUVEC cell proliferation, migration, and angiogenesis were examined. Finally, Western Blot assay was conducted to investigate the molecular mechanism. **Results** The IC₅₀ value of cisplatin in MDA-MB-231 cells was 13.60 nM. Compared with the control group, the T40 group, the DDP group, and the T40+DDP group all inhibited cell proliferation and migration. The T40+DDP group exhibited a more significantly inhibitory effect than the DDP group. The supernatant culture medium from the T40+DDP group more significantly

基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会西医类自筹课题(Z20211401);广西壮族自治区崇左市科技计划项目(崇科20220627);右江民族医学院校级课题(yy2023ky014)

第一作者:宁贻崇,博士,助理研究员,研究方向:基因功能与调控,E-mail:ningyc@ymun.edu.cn

通讯作者:冯绍华,主任医师,研究方向:慢性病治疗和新型管理模式,E-mail:czyyh0928@163.com

inhibited HUVEC cell proliferation, migration, and angiogenesis compared with that from the DDP group. Western Blot results indicated that elevated temperature stimulated the expression and secretion of heat shock protein HSPA8 in MDA-MB-231 cells, thereby affecting the expression of proliferation- and migration-related proteins. **Conclusion** The findings suggest that appropriate elevation of temperature can stimulate HSPA8 expression in MDA-MB-231 cells, enhance sensitivity to cisplatin, and exert a stronger inhibitory effect on cell proliferation and migration, providing a foundation for subsequent in vivo studies and a theoretical basis for the clinical application of hyperthermia.

Key words: breast neoplasms; hyperthermia; cisplatin; proliferation; migration

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,而且呈现年轻化、发病率逐年升高的趋势。具有高度侵袭性并早期易复发、易发生远处转移的特点,且缺乏有效的治疗靶点,临床治疗效果差、预后差^[1]。阐明乳腺癌的发病机制及寻找高效安全的治疗方法成为了目前的研究热点,而护理在肿瘤治疗中起到很好的保障作用,在减轻患者心理压力和身体不适上具有很大的帮助。目前应用于乳腺癌患者的护理方面的辅助治疗手段主要有局部的热疗、缺氧和紫外线(Ultraviolet, UV)照射等^[2],已有研究表明将温度提升到 42 °C 后,对正常细胞无明显伤害,而温度升高对于肿瘤细胞来说则具有较大的杀伤力^[3-4]。很多研究报道表明肿瘤细胞对温度敏感,在宫颈癌 HeLa 细胞中升高温度可下调 miR-574-5p,从而抑制宫颈癌的增殖和迁移^[2];在乳腺癌中进行肿瘤热疗可通过 STING 信号通路发挥作用^[5];且已有相当多关于乳腺癌患者进行热疗的效果评估报告^[6-8]。研究报道提高温度能够快速地诱导热休克蛋白大量表达^[9]。热休克蛋白(Heat Shock Proteins, HSPs)是从细菌到哺乳动物中广泛存在的一类热应激蛋白质,当有机体暴露于高温的时候,就会由热激发合成此种蛋白,来保护有机体自身,许多热休克蛋白具有分子伴侣活性^[10-11]。HSP 在进化过程中的高度保守性,说明它们具有普遍存在的重要生理功能^[12]。HSP 可提高细胞的应激能力,特别是耐热能力。HSPA8 是热休克蛋白 70 家族中的一员,在乳腺癌组织中的表达显著高于正常组织,是潜在的治疗靶点和预后标志物。因此,本研究进一步探讨热疗在乳腺癌中是否能够通过激活 HSPA8 发挥作用。

1 材料和方法

1.1 实验材料 二氧化碳培养箱(BIOBASE 公司, QP-80),生物安全柜(BIOBASE 公司, BSC-1500II B2-X),倒置显微镜和成像系统(Thermo Fisher Scientific 公司, EVOS M5000),流式细胞仪(BD 公司, FACS-Via),电泳仪(Tanon 公司, EPS 300),转膜槽(Tanon 公司, VE-186C),显影仪(Tanon 公司, 5200multi),离心机(湖南湘立医疗设备股份有限公司, Cenlee 18R),金属浴(山东欧莱博仪器有限公司, OLB-DH300),酶

标仪(Rayto 公司, RT-6100)。顺铂(aladdin 公司, 15663-27-1),MDA-MB-231 和 HUVEC 细胞购自中国科学院细胞库,抗体:HSPA8(Abclonal, A0415), Snail(Abclonal, A5243), Slug(Abclonal, A1057), Bax(CST, 2772), p21(Abclonal, A1483), Bcl-2(Wanleibio, W101556), CDH1(Abclonal, A3044), CCND1(Abclonal, A19038), GAPDH(Abclonal, A19056), GAR(Abclonal, AS014), GAM(Abclonal, AS003), Angiogenesis Assay Kit(In Vitro)(Abcam 公司, ab204726), PI 染色试剂盒(Invitrogen 公司, 2256797), PageRuler™ Prestained Protein Ladder, 10 to 180 kDa(Thermo Fisher Scientific 公司, 26617), FBS、RPMI 1640、青霉素-链霉素双抗溶液、0.25% 胰蛋白酶购自 Gibco 公司, Annexin V 凋亡试剂盒、BCA、RIPA、MTT、ECL、SDS-PAGE 凝胶配制试剂盒等购自生工生物工程(上海)股份有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 细胞培养 将 MDA-MB-231 和 HUVEC 细胞培养于含 10% FBS、1% 双抗的 DMEM 培养基中,放置在 37 °C 或 40 °C、湿度 95%、5% CO₂ 的细胞培养箱中培养。将细胞分为 T37 组(37 °C 常规培养对照组)、T40 组(40 °C 培养组)、DDP 组(10 nM 顺铂处理组)、T40+DDP 组(40 °C 培养加 10 nM 顺铂处理组)进行实验研究。

1.2.2 细胞活力检测 将各组 MDA-MB-231 铺入 96 孔板,每孔 5 000 个细胞。按分组处理细胞并培养 4 d。根据制造商的说明进行 3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑溴化铵(MTT, 5 mg/mL, 含 PBS, 储存于 -20 °C 下)测定。将 MTT 溶液以 1:10 的稀释度添加到每个孔中。细胞在 37 °C 下培养 4 h,生成的晶体溶解在 100 μL DMSO 中。使用酶标仪测量 490 nm 波长下的吸光值,该波长与相对活力呈正相关。所有实验均进行 3 个平行组。以第 1 天测得的 OD 值为基数,将 2~4 d 测得的 OD 值除以基数,得到细胞增殖倍数。

1.2.3 血管生成实验 使用试剂盒 Angiogenesis Assay Kit(In Vitro)(ab204726)进行血管生成实验,

根据试剂盒的说明书操作,使用 Invitrogen EVOS M5000 荧光显微镜拍照检测。

1.2.4 流式检测细胞凋亡和周期 用生工生物工程(上海)股份有限公司 Annexin V 凋亡试剂盒(E606336)分析细胞凋亡,用 PI (propidium iodide)染色试剂盒(Invitrogen 公司,2256797)分析细胞周期,根据制造商的说明书进行,使用流式细胞仪(BD FACS Via)检测。

1.2.5 伤口愈合实验分析 取 6 孔板在底部的每个孔中用马克笔画两条平行线,通过计数然后分别将各组细胞均匀铺于 6 孔板中,每孔 1×10^6 个细胞,按上述分组,十字法摇匀后放于 37°C 细胞培养箱中,待细胞在孔中长满,用 $200 \mu\text{L}$ 移液枪 tip 头垂直平行线划出伤痕,PBS 将脱壁细胞清洗干净,按分组加入相应培养基(无 FBS),将划线与划痕交叉处拍照记录,继续拍照记录 24 h 的细胞迁移状态,利用 Adobe Photoshop 进行迁移能力分析。

1.2.6 Transwell 侵袭实验分析 选用已经铺好基质胶的 Millicell Hanging Cell Culture 24 Well PET 8 μm 48/pk 小室,根据实验需要取出小室,放到 24 孔板中加入 $100 \mu\text{L}$ 基础培养基到上室面,细胞培养箱中温育 30 min;细胞计数后,按上述分组取每组的细胞 1×10^4 个加到小室的上室面,加入相应培养基(无 FBS) $200 \mu\text{L}$,做好各组标记;下室面加 $500 \mu\text{L}$ 含 15% FBS 的相应完全培养基;在细胞培养箱中根据细胞的侵袭能力观察培养,待侵袭时间结束(48 h),连同 24 孔板一起取出小室,棉花擦除内室面的基质胶和未侵袭过的细胞,PBS 清洗干净;将小室浸泡在甲醇溶液中 15

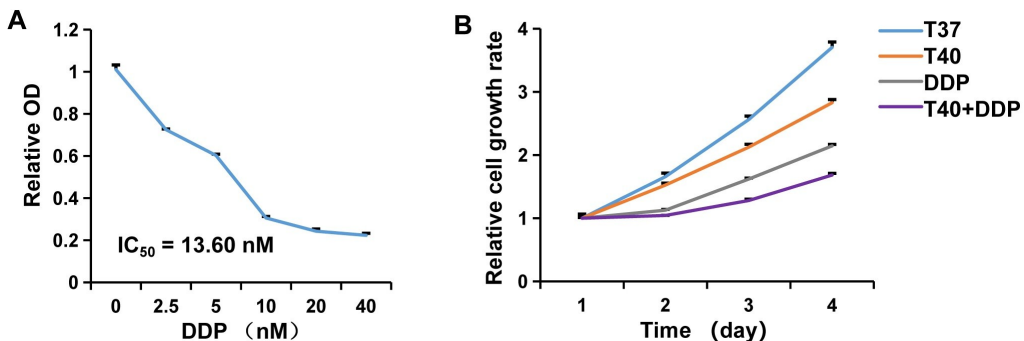
min,目的是将细胞固定;用实验前配置好的浓度为 1% 的结晶紫室温染色 5 min;蒸馏水将多余的结晶紫清洗干净,晾干,用相差显微镜拍照。

1.2.7 蛋白质免疫印迹(Western Blot) 收集各组细胞:去除上清废液,用 4°C 的 PBS 清洗细胞 3 次,吸去 PBS,加适量的裂解液到孔中,收取蛋白。冰上 10 min, $14\ 000 \text{ r/min}$ 和 4°C 的条件离心 10 min,将蛋白移到新的 EP 管中。利用 BCA 试剂盒测定蛋白浓度,相应步骤参照生工的 BCA 试剂盒说明书进行,加入适量的变性剂 SDS,用金属浴加热到 105°C 变性 10 min。选择 10% 的分离胶,电泳的电压为 100 V,电流为一块胶 10 mA,电泳 3~4 h; 200 mA 转膜 2 h。用 $1 \times \text{TBS}$ 50 mL 加 2.5 g 的脱脂奶粉于摇床上封闭 1 h。一抗 4°C 过夜,50 mL 的 TBST 洗膜 3 次,每次 10 min;二抗室温孵育 1 h,50 mL 的 TBST 洗膜 3 次,每次 10 min。用天能 5100 显影仪进行显影。

1.3 统计学方法 所有统计分析均使用 SPSS 26.0 进行。数值为 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,用 Student's-*t* 检验分析两组间的差异。以 $P <$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 提高温度增强顺铂(DDP)对 MDA-MB-231 细胞活力的抑制 首先进行 MDA-MB-231 细胞对顺铂的耐药性分析,通过不同的顺铂浓度处理细胞 48 h,MTT 检测,分析得到 IC_{50} 值为 13.60 nM。选择终浓度为 10 nM 的 DDP 进行后续实验,通过 MTT 测定 1~4 d 的细胞活力,结果显示处理组细胞活力均被显著抑制,T40+DDP 组较 DDP 组更加显著地抑制了 MDA-MB-231 细胞活力,见图 1。

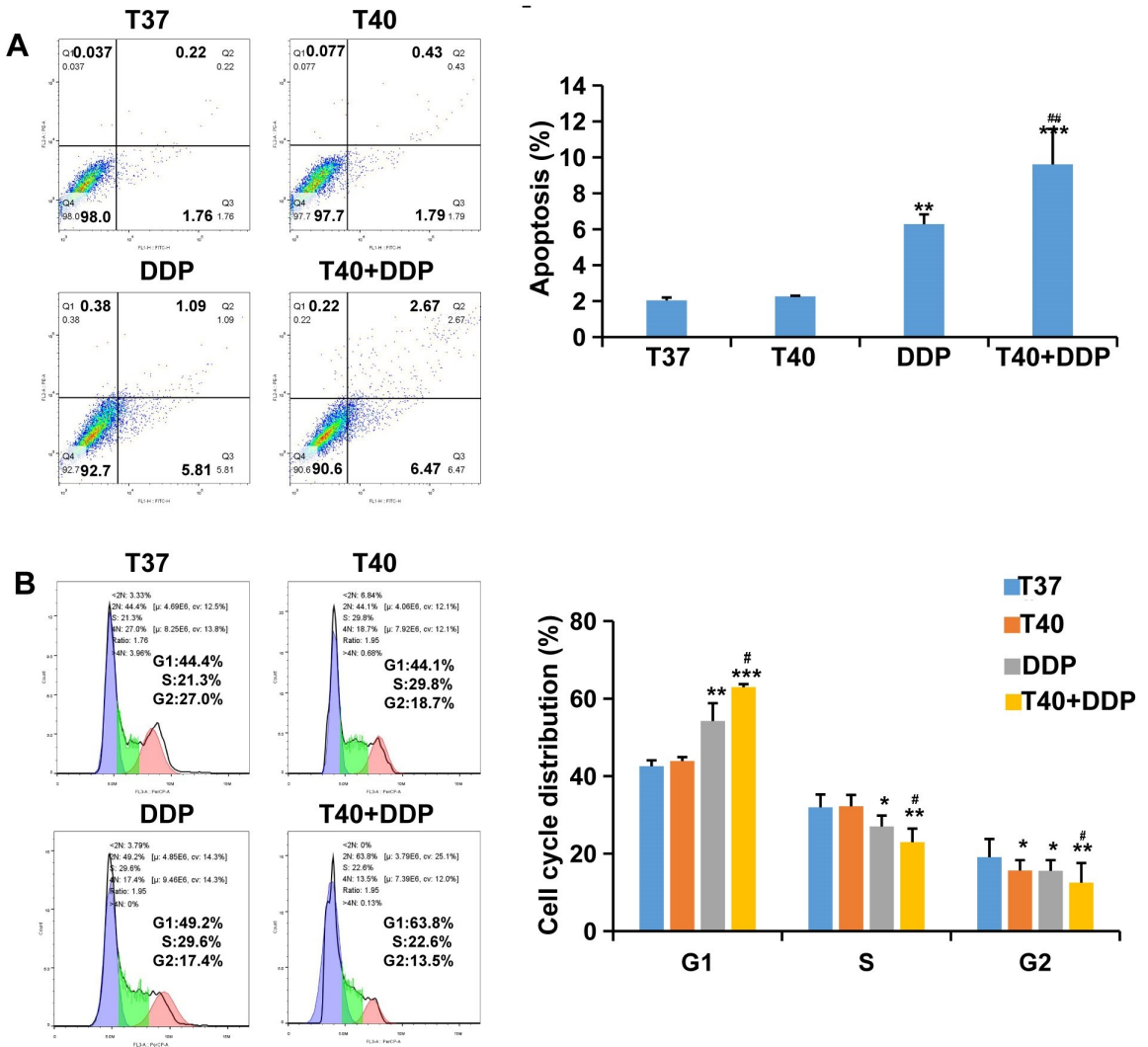


注:A为MDA-MB-231细胞在正常条件下检测顺铂的 IC_{50} 值;B为MTT法检测4组细胞活力。

图1 提高温度增强顺铂对MDA-MB-231细胞活力的抑制

2.2 提高温度增强顺铂对MDA-MB-231细胞凋亡和周期阻滞的作用 进一步运用流式细胞术检测4组细胞的凋亡和周期,结果显示DDP组和T40+DDP组的凋亡比例显著增加,T40+DDP组较DDP组凋亡比例更高,差异有统计学意义($P < 0.01$),见图2A。DDP

组和T40+DDP组细胞G1期增加,S期和G2期减少,说明细胞被阻滞在G1期;T40+DDP组较DDP组阻滞更明显,差异有统计学意义($P < 0.01$),见图2B。表明提高温度增强了MDA-MB-231细胞对顺铂的敏感性。



注：A 为流式细胞术检测 4 组细胞的凋亡，左图为代表性图片，右图为统计分析图；

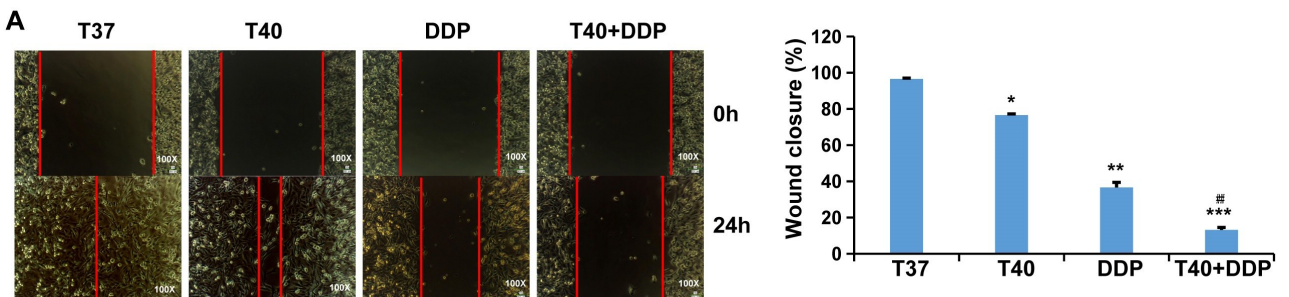
B 为流式细胞术检测 4 组细胞的周期，左图为代表性图片，右图为统计分析图。

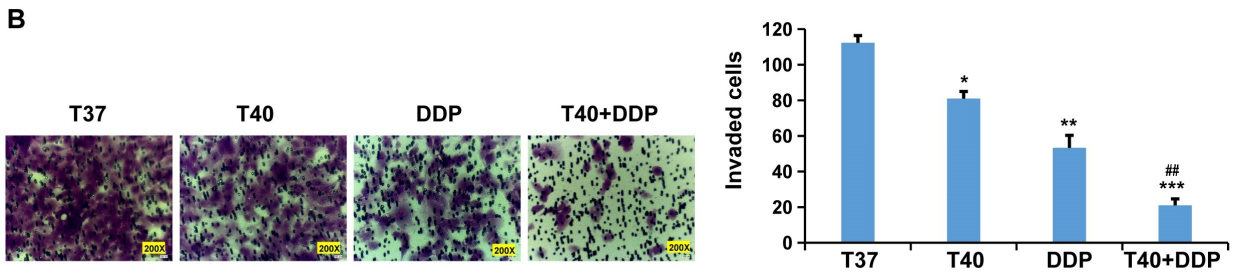
与 T37 组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ，*** $P < 0.001$ ；与 DDP 组比较，# $P < 0.05$ ，## $P < 0.01$ 。

图 2 提高温度增强顺铂对 MDA-MB-231 细胞凋亡和周期阻滞的作用

2.3 提高温度增强顺铂抑制 MDA-MB-231 细胞的转移 进一步运用划痕实验和侵袭实验检测 4 组细胞的转移能力，结果显示处理组细胞的转移能力均被显著抑制，T40 + DDP 组较 DDP 组更加显著地抑制了

MDA-MB-231 细胞的转移能力，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见图 3。这更加表明提高温度增强了 MDA-MB-231 细胞对顺铂的敏感性。



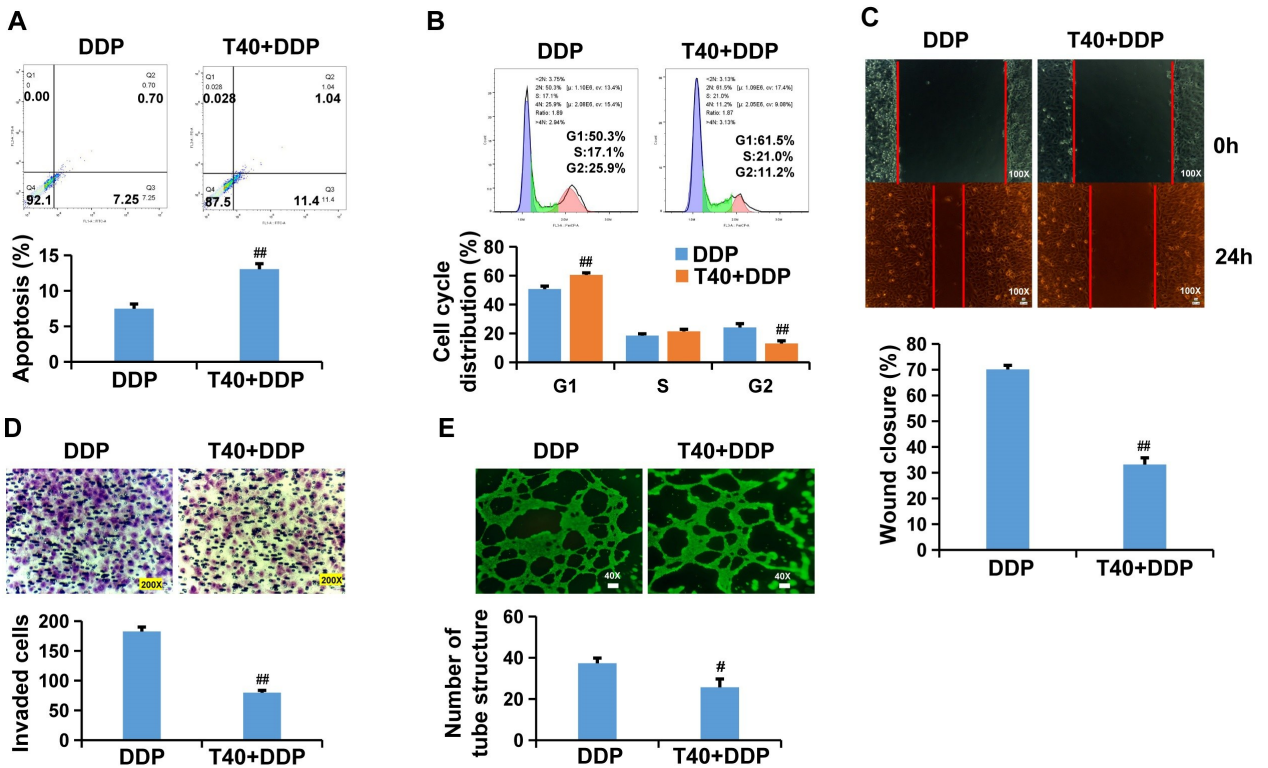


注:A为伤口愈合实验检测4组细胞的迁移能力,左图为代表性图片,右图为统计分析图; B为Transwell侵袭实验检测4组细胞的侵袭能力,左图为代表性图片,右图为统计分析图。与T37组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$;与DDP组比较,## $P < 0.01$ 。

图3 提高温度增强顺铂抑制MDA-MB-231细胞的转移

2.4 提高温度增强顺铂抑制血管生成 本研究收集 DDP组和T40+DDP组上清培养液分别培养HUVEC细胞,检测两组对血管生成的影响。研究结果显示T40+DDP组较DDP组的上清更加显著地抑制了

HUVEC细胞的增殖、转移和血管生成,见图4。表明提高温度确实增强了细胞对顺铂的敏感性,并更加抑制了细胞的血管生成能力。



注:A为流式细胞术检测两组细胞的凋亡,上图为代表性图片,下图为统计分析图;B为流式细胞术检测两组细胞的周期,上图为代表性图片,下图为统计分析图;C为伤口愈合实验检测两组细胞的迁移能力,上图为代表性图片,下图为统计分析图;D为Transwell侵袭实验检测两组细胞的侵袭能力,上图为代表性图片,下图为统计分析图;E为血管形成实验检测两组上清液对血管生成的影响,上图为代表性图片,下图为统计分析图。与DDP组比较,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$ 。

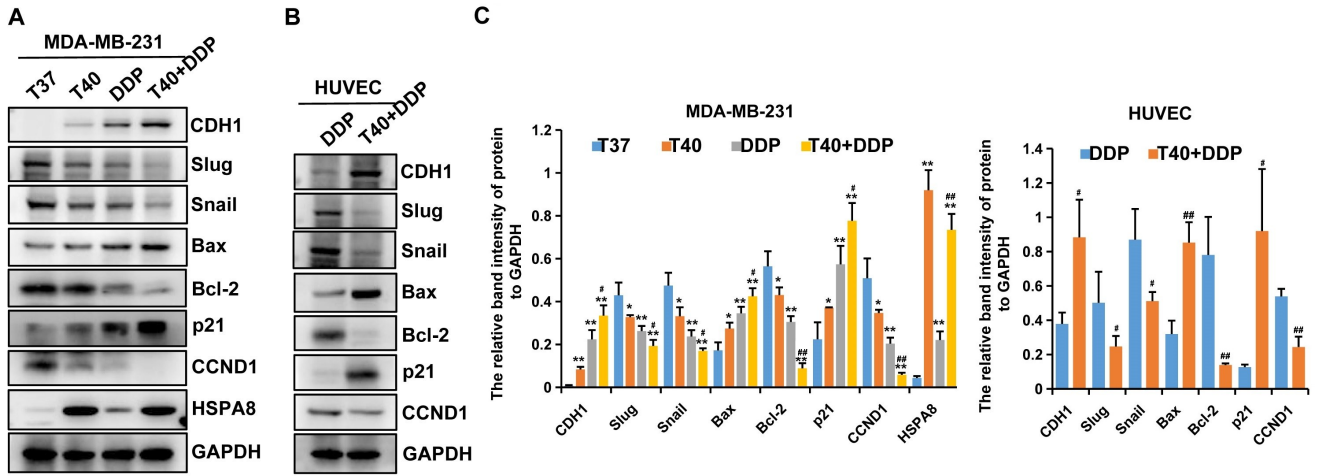
图4 提高温度增强顺铂抑制血管生成的能力

2.5 提高温度激活了HSPA8蛋白并调控增殖和转移相关蛋白的表达 运用蛋白质免疫印迹实验检测4组MDA-MB-231细胞的蛋白表达情况,提高温度有效

地刺激了MDA-MB-231细胞中HSPA8蛋白的表达,但是顺铂对HSPA8蛋白的表达影响不大。处理组中的p21、Bax、CDH1蛋白的表达显著提高,CCND1、

Bcl-2、Snail、Slug 蛋白的表达显著降低; T40+DDP 组较 DDP 组的蛋白表达具有显著性差异。实验结果表明, 提高温度增强了 MDA-MB-231 细胞对顺铂的敏感性, 刺激了细胞中 HSPA8 蛋白的表达, 调控增殖、转

移、血管生成相关的下游蛋白表达, 从而抑制 MDA-MB-231 细胞的肿瘤特性。另外, 对两组 HUVEC 细胞提取蛋白检测蛋白, 结果与 MDA-MB-231 细胞的蛋白表达情况一致, 见图 5。



注: A 为 Western Blot 检测 MDA-MB-231 细胞相关蛋白; B 为 Western Blot 检测 HUVEC 细胞相关蛋白; C 为 MDA-MB-231 和 HUVEC 细胞相关蛋白相对表达量分析。与 T37 比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 DDP 组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ 。

图 5 蛋白质免疫印迹实验检测各组细胞蛋白相对表达量

3 讨论

热疗作为肿瘤治疗的新辅助治疗方法之一^[13], 由于其具备安全有效的特性, 正越来越受到临床的重视^[14]。近年来, 关于热疗的成果报道也越来越多, 对热疗的研究正不断地深入挖掘^[15]。热疗可通过调控多种 RNA 发挥抑癌作用^[16], 也可通过调控信号通路关键节点蛋白发挥抑癌作用^[5], 更多的是通过辅助化疗和放疗发挥抑癌作用^[17-18]。通常肿瘤细胞对顺铂敏感的情况下 Bax、p21、CDH1 表达上调, Bcl-2、CCND1、Snail、Slug 表达下调, 故本研究检测 MDA-MB-231 细胞和 HUVEC 细胞不同处理组的相应蛋白表达情况。研究结果表明将培养 MDA-MB-231 细胞的培养条件改成 40 °C 的情况下, 相比于 37 °C 的培养条件, 能够显著提高细胞对顺铂的敏感性, 抑制 MDA-MB-231 细胞的增殖和转移; 初步探讨阐述的分子机制是通过温度的刺激, MDA-MB-231 细胞中 HSPA8 蛋白表达上调, 增强了细胞对顺铂的敏感性, 调控了与增殖、迁移、侵袭、血管生成相关标志蛋白的表达。这与赵运华等^[19]研究热疗能够增强喉癌 Hep-2 细胞对顺铂的敏感性, 热疗与顺铂联合有协同抗肿瘤作用的报道相一致, 刘佳佳^[20]在胃癌的研究中也做了热疗联合顺铂治疗相关的报道。在分子机制方面, 本研究发现提高温度能够刺激 MDA-MB-231 细胞中热休克蛋白 HSPA8 表达上调, 热休克蛋白 HSPA8 在乳腺癌中的研究也早有报道, 王羽纶报道了 HSPA8 在乳腺癌细胞系和

癌组织中 mRNA、蛋白表达水平高于正常乳腺组织^[21], 唐琳^[22]研究表明 c-Myc 调控的 has-mir-365a/Hsc70(HSPA8)途径在乳腺癌的发生发展过程中起重要作用。

顺铂是临床上成熟应用于肿瘤化疗的药物之一, 顺铂的主要作用机制为抑制 DNA 复制和转录, 从而抑制细胞增殖并促使细胞凋亡。大量研究报道了各类西药和中药制剂与顺铂联合治疗的临床应用以及相关分子机制, 近年来还有很多报道放疗联合顺铂方面的研究^[23]。目前, 热疗联合顺铂的研究主要在肺癌^[24]、宫颈癌^[25]、卵巢癌^[26]、鼻咽癌^[27]等方面; 在乳腺癌中少有报道, 较多的研究报道是热疗联合其他化疗药物或放疗等; 热疗联合顺铂在 MDA-MB-231 细胞中的作用及分子机制未见报道。因此, 在细胞层面对热疗联合顺铂在 MDA-MB-231 细胞中的作用及分子机制进行初步的研究, 并对本研究结果进行归纳总结。

综上所述, 本研究表明提高温度增强了 MDA-MB-231 细胞对顺铂的敏感性, 通过刺激热休克蛋白 HSPA8 蛋白表达, 联合顺铂调控了下游增殖相关蛋白 CCND1、Bax、p21、Bcl-2 和转移相关蛋白 Slug、Snail、CDH1 的表达, 增强了顺铂抑制 MDA-MB-231 细胞的增殖和转移能力, 从而抑制乳腺癌的发生发展。希望能为后续的体内研究提供研究基础, 为临床上开展热疗提供理论依据。

参考文献:

- [1] 朱思洵,姚昶,杨静,等. 基于 APLN/PI3K/Akt 信号通路探讨柴胡疏肝散加减对三阴性乳腺癌细胞增殖、迁移与侵袭的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(2): 228-238.
- [2] 罗羽. miR-574-5p, Gomafu 和 QKI 对人宫颈癌细胞生长、转移的影响及相关护理干预研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2014.
- [3] 何旋, 陈文达, 潘志国. 热打击对人脐静脉内皮细胞黏附分子表达的影响[J]. 海南医学, 2023, 34(3): 305-310.
- [4] 游佳. 磁感应热疗联合药物作用 MCF-7 细胞的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [5] 杨芸宁. 肿瘤热疗对 4T1 乳腺癌细胞及组织内 STING 信号通路影响的初步研究[D]. 锦州: 锦州医科大学, 2020.
- [6] 韩菲菲, 丁可, 张瑞. 热疗联合化疗对三阴性乳腺癌胸壁局部复发的近期疗效研究[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2020, 7(34): 38-39, 48.
- [7] 孙茂本, 蔡良真, 刘冬生. 高频热疗配合化疗治疗晚期复发乳腺癌的疗效观察[J]. 中国实用医药, 2020, 15(14): 59-61.
- [8] 熊小芹. 高频热疗配合术后化疗治疗乳腺癌的疗效观察[J]. 名医, 2021(4): 95-96.
- [9] 马庆荣, 余佩芝, 张帆, 等. 热疗中热休克蛋白 90 对 26S 蛋白酶体的调控机制[J]. 南方医科大学学报, 2017, 37(4): 537-541.
- [10] CHAOUHAN H S, JHA R R, PATEL D K, et al. Cr(VI)-induced DNA damage is lessened by the modulation of hsp70 via increased GSH de novo synthesis in *Drosophila melanogaster*[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2021, 35(8): e22819.
- [11] MAHMOUDI J, HOSSEINI L, SADIGH E S, et al. Sericin alleviates thermal stress induced anxiety-like behavior and cognitive impairment through regulation of oxidative stress, apoptosis, and heat-shock protein-70 in the hippocampus[J]. Neurochem Res, 2021, 46(9): 2307-2316.
- [12] 张海宁. 两种海藻热休克蛋白 hsp 70 基因结构及表达分析[D]. 青岛: 中国科学院研究生院(海洋研究所), 2011.
- [13] 史秀珍. 热疗, 肿瘤的第五大疗法[J]. 家庭医药. 快乐养生, 2021(5): 78.
- [14] 彭麟侨, 林焯澎, 杨伟文. 肿瘤热疗进展的系统回顾[J]. 中国医药导报, 2022, 19(27): 194-197.
- [15] 尹竺晟, 梁新军. 肿瘤热疗与抗肿瘤免疫的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49(8): 827-831.
- [16] 刘佳佳, 蒙洁, 陈彻, 等. 多种 RNA 分子在肿瘤热疗研究中的进展[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(12): 2185-2188.
- [17] 蔡莺, 马瑞卿, 夏奥, 等. 深部热疗联合 5-Fu 及顺铂腹腔化疗辅助治疗腹膜假黏液瘤的安全性及初步有效性研究[J]. 中国肿瘤临床, 2021, 48(11): 553-558.
- [18] 许雁云, 张彤彤, 李泳, 等. 射频热疗联合化疗治疗人性化护理干预研究[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(11): 1991-1992.
- [19] 赵运华, 陈宝刚, 郭有新, 等. 热疗联合顺铂对喉癌 Hep-2 细胞的影响研究[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(11): 11-15.
- [20] 刘佳佳. 热疗联合顺铂抑制人胃癌耐药细胞 SGC-7901/DDP 增殖及其分子机制的研究[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2020.
- [21] 王羽翎. HSPA8 在乳腺癌细胞系及患者组织中的表达和临床意义[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2020.
- [22] 唐琳. Hsa-miR-365a 对乳腺癌细胞 MCF-7 的抑制作用及其机制[D]. 南昌: 南昌大学, 2013.
- [23] 王华丽, 李卿娥. 紫杉醇脂质体加顺铂联合放疗治疗恶性肿瘤的疗效[J]. 深圳中西医结合杂志, 2021, 31(19): 174-176.
- [24] 孙茂本, 黄胜波, 席迪迪, 等. 吉西他滨及顺铂方案双途径化疗联合体外高频深部热疗治疗局部晚期非小细胞肺癌的效果[J]. 中外医学研究, 2020, 18(20): 40-42.
- [25] 庞然然. 深部热疗联合顺铂同期放化疗治疗局部晚期宫颈癌临床观察[J]. 中国继续医学教育, 2016, 8(11): 134-135.
- [26] 陈礼双, 高炳玉. 热疗联合顺铂对人卵巢癌细胞的毒性增效作用及治疗卵巢癌恶性腹腔积液的疗效分析[J]. 山西医药杂志, 2017, 46(5): 511-513.
- [27] 刘梦圆. 全身热疗联合同期放化疗治疗局部晚期鼻咽癌的临床研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2019.

收稿日期: 2025-02-28; 修回日期: 2025-05-16

(本文编辑 覃洪含)