

磁感应热疗用镍 - 铜热籽对 L-929 细胞及兔肌肉组织的影响^{*}

谢小雪 高福平 白雪 唐劲天^{**}

【摘要】 目的 探讨磁感应热疗用镍 - 铜热籽体外升温特性以及对细胞与组织的影响。**方法** 测量感应热籽在离体兔肝组织内升温特性;通过细胞毒性试验(MTT 试验)评价该治疗热籽浸提液体外细胞毒性;溶血试验评价其有无溶血作用;兔体内肌肉埋植试验来评价其材料的组织毒性。**结果** 实验中所用的铁磁热籽在离体兔肝内具有良好的升温效果;细胞毒性试验结果显示镀金热籽对 L-929 细胞毒性为 1 级,属对细胞无毒性范畴;溶血试验中镀金热籽的溶血率 3.25% (<5%),表明实验用热籽无溶血作用;各期体内埋植试验反映了材料在肌肉组织中不同的炎性反应。**结论** 自制的镀金镍 - 铜热籽在感应加温交变磁场中可升温到适合的温度,对 L-929 细胞毒性为 1 级,无溶血作用。

【关键词】 感应加温; 热籽; 升温效应; 生物相容性; L-929 细胞

中图分类号:R-332

文献标识:A

文章编号:1009-6604(2009)06-0481-06

Effect of Ni-Cu Thermoseeds on L-929 Cells and Muscle Tissues in Rabbits Xie Xiaoxue, Gao Fuping^{*}, Bai Xue, et al.

^{*} Institute of Medical Physics and Engineering, Department of Engineering Physics, Tsinghua University, Beijing 100084, China

【Abstract】 Objective To study the in vitro heating ability of Ni-Cu thermoseeds and their effect on the rabbit liver cells and tissues. **Methods** The temperature of rabbit liver tissues were monitored under an alternating magnetic field. MTT assay was used to evaluate the in vitro cytotoxicity of the extra-liquid of the Ni-Cu thermoseeds; Hemolytic test was carried out to estimate its blood toxicity; and muscular implantation test was employed to determine the levels of its tissue toxicity. **Results** The thermoseeds used in this experiment showed a high heating ability in alternating magnetic field in vitro. MTT assay showed that the toxicity of the material on mouse fibroblast (L-929) cell lines was 1 degree, which means non-cytotoxic. Hemolytic test revealed a hemolysis rate (HR) of 3.25% (less than 5%), showing that the thermoseeds had no hemolytic reaction. Muscular implantation test showed different levels of inflammatory reaction in the muscle tissues. **Conclusion** Thermoseeds induced heating in alternating magnetic field can achieve an appropriate temperature, and the gilded thermoseeds have a high biocompatibility with 1 degree cytotoxicity without leading to hemolytic reaction.

【Key Words】 Magnetic induced hyperthermia; Thermoseed; Heating ability; Biocompatibility; L-929 cells

传统肿瘤加温治疗中常用的方法有射频、微波和超声,但这些方法都有一些不足^[1]。磁感应热疗技术是近 20 年兴起的肿瘤治疗新方法,其特征是加热使肿瘤细胞凝固和激发主动免疫,而保存正常组织。铁磁热籽感应加温是在射频感应加温技术的基础上发展起来的肿瘤微创外科治疗新技术,它是指通过经皮穿刺或术中植入等方法将热籽植入到肿瘤区域,然后置于交变磁场中,热籽因为涡电流等机制产热并传递到周围组织,使肿瘤区域温度升高到需要的温度而达到治疗肿瘤的目的。铁磁热籽是一种特别的混合物或合金,由非磁性金属和磁性金属组

成。这种合金的特性就是可以限制其最高温度,即居里点现象,因而达到自控温的目的。本实验研究镀金镍 - 铜热籽的体外升温特性及其对细胞组织的影响,为感应加温技术应用肿瘤临床治疗提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料和动物

铁磁热籽由北京科技大学金属物理系提供,长 10 mm,直径 0.8 mm,居里点为 70 ℃ 的镍铜热籽。实验中使用的 3 种热籽:1#为未经表面处理的镍 -

* 基金项目:国家自然科学基金(10775085);国家自然科学基金(30571779);北京市科委(Z07000200540704);清华大学裕元基金

** 通讯作者

作者单位:410008 中南大学湘雅医学院肿瘤科(谢小雪);100084 清华大学工程物理系 医学物理与工程研究所(高福平、唐劲天);154007 佳木斯大学口腔医学院(白雪)

铜热籽;2#为表面镀金的镍-铜热籽;3#为表面镀有机膜的镍-铜热籽。兔肌肉埋植试验对照组为钛合金粒子,由中日友好医院放射肿瘤科提供。

大耳白兔购于北京市海淀区兴隆实验动物养殖厂:scxk(京)2006-0001。L-929 细胞购于中国典型培养物保藏中心。

1.2 方法

1.2.1 实验试剂 MTT[3-(4,5-二甲基噻唑-2)-2,5-二苯基四氮唑溴盐]:Sigma 公司。DMSO(二甲基亚砜,分析纯):上海凌峰化学制品有限公司。RPMI-1640 细胞培养液(GIBCO)含 10% 新鲜胎牛血清:Sigma 公司。

1.2.2 实验仪器 交变磁场仪:型号 SP-04ABC 4 KW,频率 100~250 kHz,加热电流 100~450 A,感应线圈直径 5 cm、4 匝双股,深圳双平电源技术有限公司制造。

温度测量与记录系统:测温探头为 It-18 型铜-康铜热电偶,直径 1 mm,温度响应时间 0.1 s,美国 Physitemp 公司制造。温度显示装置,为四通道数显仪,型号 XS01A-4,北京昆仑天辰仪表科技有限公司制造,数显仪连接计算机对数据进行记录并存盘。

超微量紫外分光光度计:ND-1000 HITACHI。酶联免疫检测仪:Multiskan MK 3-353,USA。96 孔酶标板:353072 FALCON。IX51 倒置式基础型显微镜:日本 Olympus 公司。DG3022 酶联免疫检测仪:中国人民解放军第四军医大学与国营华东电子管厂联合研制。

1.2.3 实验方法

1.2.3.1 治疗用热籽体外兔肝加热曲线的测定 分别取治疗用 2#热籽 1、2、3、4 颗插入新鲜离体正常兔肝组织中,对称平行排列,相距各 5 mm,放入交变磁场线圈中心位置,使热籽长轴方向与磁场方向平行。加热电流固定在 450 A,加热时间为 20 min。热电偶插入兔肝组织内,位于热籽排列的中心位置。未插热籽的兔肝组织置于相同条件的磁场下作为对照组。

1.2.3.2 治疗用热籽体外细胞毒检测 热籽材料浸渍液制备:1#~3#热籽分别在生理盐水中用超声洗涤 15~20 min,蒸馏水冲洗 3 遍烘干。试验前用 121℃ 1 h 灭菌备用。各试样材料经灭菌处理后分别置于试管中,均按每 cm² 试样表面积加 3 ml RPMI-1640 培养液,于 37℃ 静置浸渍 72 h。浸提液浓度为 100%。实验时以 RPMI-1640 培养液稀释至所需要的浓度。取对数生长期的 L-929 细胞(试验用细胞为传代 48~72 h 生长旺盛的细胞),常规消化成细胞悬液并调整细胞浓度至 6×10⁴/ml,以每

孔 100 μl 接种 96 孔培养板,置于 37℃ 5% CO₂ 培养箱中培养,24 h 后弃去原液,加入浸提液使其终浓度分别为 100%,阴性对照为 1640 培养液,阳性对照为 0.7% 的聚丙烯酰胺单体溶液。每组设复孔 4 个,培养 48 h 后每孔加入 20 μl LMTT,原条件培养 5 h,弃去孔内液体,加入 DMSO 150 μl/孔,震荡 10 min 后在免疫酶标仪上测定 492 nm 处的吸光度(OD)值,通过与对照值的比较得到实验组的增殖率。细胞相对增殖率(relative growth rate, RGR) = 实验组 OD 均值 × 100 / 阴性对照组 OD 均值 × 100%。用酶联免疫检测仪采用双波长的方法测定光密度,通过与对照值的比较得到实验组的增殖率,判定细胞毒性级(0~5 级)分类(表 1)。细胞相对增殖率越大,则材料毒性越小。

表 1 相对增殖率与细胞毒性分级转换表^[2]

反应等级	相对增殖率(%)
0 级	≥100
1 级	75~99
2 级	50~74
3 级	25~49
4 级	1~24
5 级	0

0~1 级反应为合格,实验结果为 2 级反应的须结合细胞形态作综合评价,实验结果为 3~5 级反应为不合格。

1.2.3.3 溶血实验 大白兔采血 8 ml,加肝素钠制成抗凝血。取 8 ml 抗凝血加 10 ml 生理盐水稀释。取 3 份试验材料样品,每份样品管中加入样品浸渍液 10 ml,置于 37℃ 水浴箱 30 min 后,各加稀释兔血 0.2 ml,混匀后放回水浴箱内 60 min。蒸馏水 10 ml 和生理盐水 10 ml,各加稀释兔血 0.2 ml 作为阳性和阴性对照,同法各制 3 份置于水浴箱内保温。各试验管离心 5 min(2500 r/min),自每管取上清液在分光光度仪上测定各自在 545 nm 处吸光度(OD)值,阳性对照组吸光度值应为 0.8±0.3,阴性对照组吸光度值应不大于 0.03。溶血率(%) = (待测样品 OD 均值 - 阴性对照 OD 均值) × 100 / (阳性对照 OD 均值 - 阴性对照 OD 均值)。参照 GB16886.4-1997-ISO10993-4:1992《医疗器械生物学评价溶血试验法》的评价标准和要求,若溶血率 < 5%,说明材料无溶血作用,符合医用材料的溶血试验要求。

1.2.3.4 兔肌肉埋植试验 实验材料为 1#~3#镍-铜热籽,阴性对照材料为同等规模的无放射性的钛合金粒子。选取 7、14、30、90 d 4 个植入期,每一植入期用 3 只白兔。速眠新注射液按照 0.1~0.2 ml/kg 剂量做兔的肌肉麻醉。剪去兔双侧脊柱

背毛,局部术野皮肤常规消毒,铺巾。采用套针法。用针头将试样经针孔推送入兔背脊肌。在距脊柱棘突旁 2.5 cm 与脊柱平行,持针成 30° 穿刺进入肌肉内,取一消毒探条插入针头内,将试样材料推入肌肉内,退出针头与探条。在脊柱一侧充足的植入部位植入 3 个试验样品,相互间隔约 2.5 cm,另一侧植入 2 个阴性对照样品。植入时如有过量出血,则在另一位置重新植入备用材料。在植入第 7、14、30、90 天分期处死动物。取植入试样及周围肌肉组织,肉眼观察周围组织情况,10% 福尔马林固定。常规石蜡包埋、切片、伊红染色、制片、光镜观察。实验中参照的组织学评价标准是依据中华人民共和国国家标准 GB/T16886.6-1997^[3] 进行观察,及国内常用的肌肉局部组织的生物学反应评价的方法,以炎症细胞反应和纤维囊形成组织反应分级,然后根据组织反应分级情况进行结果评定,标准如下。①炎症细胞反应分级:Ⅰ级:试样周围未见或仅见极少量淋巴细胞;Ⅱ级:试样周围可见少量淋巴细胞;Ⅲ级:试样周围有少量嗜中性粒细胞、淋巴细胞浸润和巨细胞反应;Ⅳ级:试样周围可见以嗜中性粒细胞浸润为主的炎症反应,可见吞噬细胞。②纤维囊形成:Ⅰ级:囊壁厚度稳定,≤0.03 mm,无继续增厚现象;Ⅱ级:纤维化囊壁致密,壁的厚度比形成初期要薄;Ⅲ级:试样周围可见纤维母细胞与胶原纤维。并已形成纤维囊腔结构;Ⅳ级:试样周围可见小血管与纤维母细胞增生,开始形成疏松的囊壁。③组织反应结果评定标准(合格),阴性对照样品应小于或符合以下标准:植入 7 d 后,炎症细胞反应程度≤Ⅳ级,无囊壁形成;植入 15 d 后,炎症细胞反应程度≤Ⅲ级,无囊壁形成至少为Ⅳ级;植入 30 d 后,炎症细胞反应程度≤Ⅱ级,无囊壁形成至少为Ⅲ级;植入 60 d 后,炎症细胞反应程度≤Ⅰ级,无囊壁形成至少为Ⅱ级;植入 90 d 后,囊腔形成状况为Ⅰ级。

1.3 数据处理与统计学分析

细胞存活率 = (OD 实验 - OD 空白)/(OD 对照 - OD 空白) × 100%。细胞死亡率 = 1 - 细胞存活率。OD 空白 = B16 细胞数为 0 时所测得的 OD 值,OD 对照 = B16 细胞在室温对照下所测得的 OD 值。OD 实验 = B16 在其它各处理条件下所测得的 OD 值,将 4 次不同时间的存活率绘制成生长曲线。

实验所得数据应用 SPSS1115 统计软件进行处理,组间差异采用单因素方差分析进行检验, $P < 0.05$ 为差异显著, $P < 0.01$ 为差异非常显著。相关分析检验 OD 值与细胞活性间的相关性。

2 结果

2.1 治疗用热籽体外兔肝加热曲线的测定

实验中将治疗用表面镀金的镍 - 铜热籽插入正常离体兔肝组织内,热电偶探头置于排列热籽的中心位置,记录兔肝组织内温度变化情况,所得的温度曲线见图 1。分别加热 1、2、3、4 颗平行排列的热籽,实验进行 3 次,取平均值。加热 15 min 后,温度开始达到平台期,1、2、3、4 颗热籽的平台期温度分别为 $(43.3 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 、 $(52.5 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 、 $(57.8 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 、 $(59.5 \pm 0.5)^\circ\text{C}$,可以看出随着热籽数量的增加,平台温度增加,但增加的幅度随之递减。

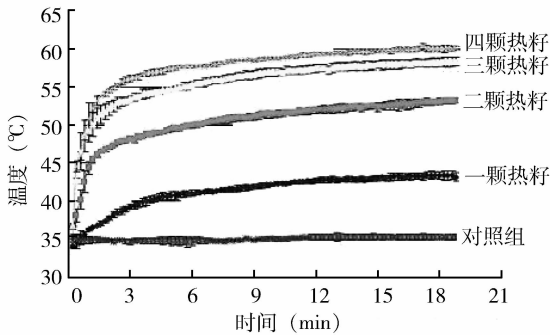


图 1 离体兔肝感应热籽升温曲线

2.2 体外细胞毒试验

100% 浓度的镀金镍铜热籽浸提液作用 L-929 细胞 72 h 后,其细胞的 RGR 为 87.7%,依表 1 标准判定如表 2 所示:100% 浓度的镀金镍铜热籽浸提液对于细胞增殖无明显影响,其细胞毒性为 1 级,属对细胞无毒性范畴;光镜下(图 2B)观察到的细胞形态正常,生长情况正常,与阴性对照组(图 2A)无区别,说明自制的镀金镍铜热籽为合格生物材料。而阳性对照组和 1#、3# 实验组细胞的 RGR 分别为 15.2%、49.1%、39.2%,其毒性评定为 3~4 级;光镜(图 2C)下见细胞均已漂浮变圆,形态学上表明 1#、3# 热籽浸提液的体外毒性,为不合格生物材料。

表 2 试验热籽的细胞毒性(MTT)结果

组别	OD 值	相对增殖率 (%)	评级
阴性对照组	1.83 ± 0.03	100	0
1#组	0.89 ± 0.01	49.1	3
2#组	1.60 ± 0.03	87.7	1
3#组	0.71 ± 0.02	39.2	3
阳性对照组	0.10 ± 0.01	15.2	4

2.3 溶血试验

各实验组在 545 nm 处的吸光度值见表 3。依据公式计算出镍铜热籽的溶血率分别为 3.22%、3.25%、3.19%,小于 5%,提示实验用镀金镍 - 铜热籽无溶血作用,符合医用材料的溶血试验要求。

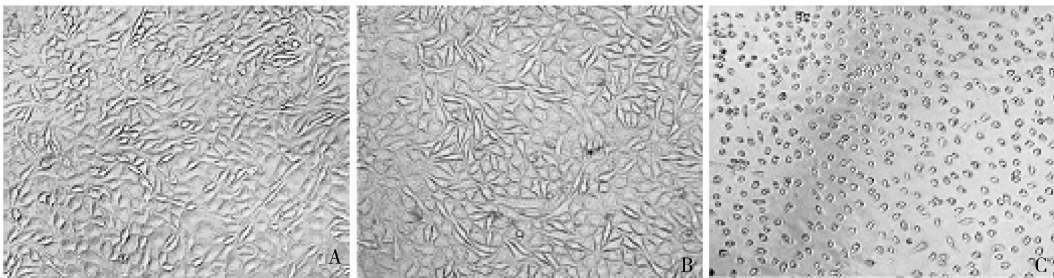


图 2 光镜(×200)下观察 A. 阴性对照组(1640)培养液,细胞形态正常,生长情况正常;B. 100%镀金镍铜热籽浸提液,细胞形态正常,生长情况正常;C. 0.7%聚丙烯酰胺单体溶液(阳性对照),示细胞均已漂浮变圆

表 3 试验材料的溶血试验结果

材料编号	试管 1	试管 2	试管 3	均值(OD)	溶血率(%)
1	0.039	0.042	0.036	0.0387	3.22
2	0.038	0.039	0.040	0.0390	3.25
3	0.038	0.040	0.037	0.0383	3.19
(+)	0.971	1.024	0.936	0.9512	100
(-)	0.014	0.010	0.012	0.012	0

2.4 兔肌肉埋植试验

2.4.1 大体观察 所有实验动物术后活动正常,进食好,伤口无感染、化脓,植入材料无排出现象。取材时见材料周围组织颜色、质地正常。

2.4.2 光镜观察 对照组(图 3):术后 2 周,肌肉组织中见炎性细胞浸润,主要是中性粒细胞及淋巴细胞,炎性反应分级为Ⅲ级。术后 4 周时,炎性细胞较 2 周前明显减少,散在有浆细胞及巨噬细胞。术后 12 周时,周围纤维结缔组织与胶原纤维增生明显,有囊腔形成,纤维化囊壁致密,纤维囊性形成Ⅱ级。说明钛合金粒子符合组织反应结果评价标准的阴性对照样品的标准。2#热籽组(图 4):术后 2 周,肌肉组织中可见炎性细胞浸润,主要为淋巴细胞和浆细胞,炎性细胞反应分级Ⅱ级。术后 4 周时,与对照组相似,可见纤维结缔组织和炎性细胞浸润,但偶见大的吞噬细胞,炎性细胞反应Ⅱ级。术后 12 周时,周围纤维结缔组织与胶原纤维增生明显,结构致密,纤维囊性结构形成Ⅱ级,见多核巨细胞及淋巴细胞浸润,符合组织反应结果评定标准,说明该材料与肌肉组织之间有较好的相容性。1#、3#热籽组(图 5):术后 2 周,肌肉周围见大量的炎性细胞浸润,主要为中性粒细胞及淋巴细胞,散在少量的浆细胞,炎性反应分级Ⅳ级。术后 4 周时,炎性细胞较 2 周前有所减少,有肉芽组织增生。术后 12 周时,仍可见中等程度的炎性细胞,但以淋巴细胞为主,未见明显囊壁结构。说明 1#、3#材料不符合组织反应结果评定标准。

3 种不同材料制作的热籽植入兔肌肉组织后的病理组织学观察结果,依据 GB/ T16886. 6 - 1997

标准评价,治疗用镀金镍 - 铜热籽具有良好的生物相容性,而未经处理的镍 - 铜热籽以及表面镀有有机膜的镍 - 铜热籽均具有一定程度的生物毒性。

3 讨论

肿瘤热疗主要问题是如何在所需的深部组织或某一脏器进行均匀的加温,达到 42 ℃ 以上,但又不引起附近正常组织严重的和永久性的损伤。长久以来人们研究了各种热疗的方法,如射频、激光、超声波、微波、隔离灌注等,但因为这些方法对肿瘤的靶向性差,易导致周围正常组织的温度升高并产生可逆性损伤,使其应用受到限制^[4]。铁磁热籽加热治疗肿瘤是在感应加温技术基础上发展而来,通过穿刺或手术中植入等方法将热籽精确适形地分布于肿瘤组织中,然后在交变磁场的作用下产生治疗所需的温度,通过提高肿瘤组织的核心温度和激发机体的主动免疫而达到治疗肿瘤的目的。利用自控温铁磁热籽的感应加温治疗可以克服其它加温方法在热定位、热分布和肿瘤组织与正常组织温差小等方面的缺点。感应加温因为选择性对特定组织加热这一特点近来取得较快的发展,并且使用了各种不同的磁性材料在基础实验和临床试验方面取得了不少令人振奋的结果。国内外有关热籽感应加温技术的研究已有近 30 年的历史,对各种不同的磁性材料组成的热籽进行了广泛的研究^[5,6],并且已经进行了少量的临床试验^[7-9]。但这方面的报道主要集中在国外,尤其是美国和德国,国内也有少数学者做过一些基础的小动物实验,但尚未有过大动物实验和临床实验。我国研究者对体外培养的细胞及荷瘤小鼠进行热籽磁感应加热,所采用的热籽为镍 - 铜合金,居里点为 57 ℃,72% 镍、27% 铜,结果表明磁感应加热交变磁场中可升温到适宜温度,有效的杀伤肿瘤细胞,延长荷瘤小鼠的生存期^[10,11]。目前,美国 ATI Medical 公司已经开发出一种可对前列腺癌进行热籽加温治疗的设备,但还在临床试用阶段^[12-14]。本实验采用治疗用镀金镍 - 铜热籽在新

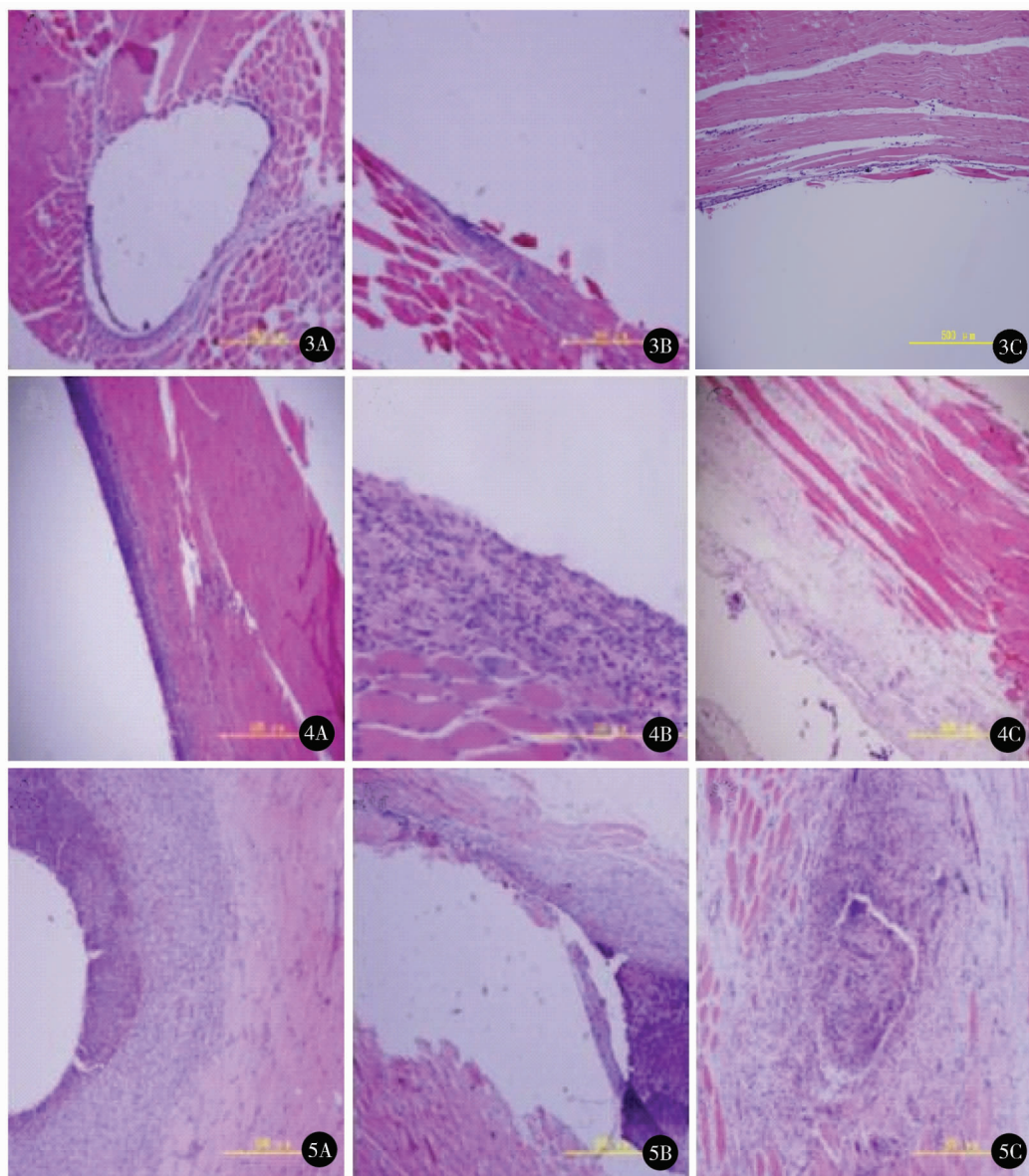


图 3 对照组 HE 染色 (×100 倍) A. 术后 2 周, 肌肉组织中见炎性细胞浸润, 主要是中性粒细胞及淋巴细胞; B. 术后 4 周, 炎性细胞较 2 周前明显减少, 散在有浆细胞及巨噬细胞; C. 术后 12 周, 周围纤维结缔组织与胶原纤维增生明显, 有囊腔形成, 纤维化囊壁致密 图 4 2#热籽组 HE 染色 (×100 倍) A. 术后 2 周, 肌肉组织中可见炎性细胞浸润, 主要为淋巴细胞和浆细胞; B. 术后 4 周, 与对照组相似, 可见纤维结缔组织和炎性细胞浸润, 但偶见大的吞噬细胞, 炎性细胞反应 II 级; C. 术后 12 周, 周围纤维结缔组织与胶原纤维增生明显, 结构致密, 见多核巨细胞及淋巴细胞浸润 图 5 1#、3#热籽组 HE 染色 (×100 倍) A. 术后 2 周, 肌肉周围见大量的炎性细胞浸润, 主要为中性粒细胞及淋巴细胞, 散在少量的浆细胞, 炎性反应分级 IV 级; B. 术后 4 周, 炎性细胞较 2 周前有所减少, 有肉芽组织增生; C. 术后 12 周, 仍可见中等程度的炎性细胞, 但以淋巴细胞为主, 未见明显囊壁结构

鲜离体兔肝组织中感应加热, 证明了其良好的升温特性, 可以由此推论: 选择合理的热籽数量及布局可以达到较好的治疗温度。但这并不能完全反应肿瘤组织在体内的升温效果, 因为离体兔肝较活体肝的代谢水平发生改变, 且正常组织与肿瘤组织的代谢也存在很大差异, 所以加热离体兔肝的结果与在体肿瘤的加热效果必然存在差异。

体内外实验表明磁感应热籽具有良好的升温特性, 但在进入临床应用之前, 铁磁热籽感应加热治疗

肿瘤技术仍存在一些尚须解决的问题^[15], 如有些金属包膜材料对人体有毒性, 因而要慎重选择合金, 或对材料进行镀金 (或其它金属) 处理。目前细胞毒性试验中应用最早及使用最广泛的细胞是 L-929 细胞, 1982 年美国质量标准协会及 1997 年国家技术监督局都将 L-929 细胞推荐为细胞毒性试验中的标准细胞。本实验通过 MTT 法检测镀金镍 - 铜热籽浸提液对 L-929 细胞的毒性实验, 通过比较认为镀金镍 - 铜热籽的体外毒性明显低于未镀金以及表面

镀有机膜的热籽,并且属于无细胞毒性范畴,较适于进一步的体内实验研究。通过体外溶血试验,发现镀金镍-铜热籽浸提液直接和血液接触无溶血作用,溶血率<5%,符合医用材料的溶血试验要求。采用注射针埋入法通过兔各期体内埋植试验反映了样品材料在肌肉组织中的不同炎性反应,来评价其材料的组织毒性,发现自制的镀金镍-铜热籽对植入后局部的组织无明显的毒性及刺激作用,生物相容性较好。但是目前的生物学评价标准是通过细胞学、组织学和整体动物学来评价植入物对生物体的影响,没有深入到分子水平,不论我国或国际上的毒性分级标准都是基于经验确定的,其客观性存在不足,所以需要在实践中不断地修改和完善。因此,对材料与生物机体相容性诸多方面的问题还需要利用组织形态学、组织化学和分子生物技术做进一步的深入研究,这样才能进一步了解治疗用热籽的植入对人体的影响,为临床应用提供更可靠的理论依据。

本次实验结果表明热籽感应加温在新鲜离体正常兔肝组织内交变磁场中可升温到适宜的温度,可达到治疗恶性肿瘤的目的。通过样品的体外细胞毒性试验、溶血试验和兔各期体内埋植试验反映了治疗用表面镀金的镍-铜热籽无体外毒性、溶血性以及植入后局部的组织无明显的毒性及刺激作用,有着良好的应用前景。

参考文献

- 1 夏启胜,刘 轩,徐 波,等.铁磁热籽加温治疗肿瘤机理研究现状.中国医学物理学杂志,2004, 21:213-215.
- 2 国家技术监督局编.医疗器械生物学评价-第五部分:体外细胞毒性试验.北京:中国标准出版社,2003.
- 3 国家技术监督局编.医疗器械生物学评价-第六部分:植入后局部反应试验.北京:中国标准出版社,1997.
- 4 夏启胜,刘 轩,李红艳,等.热籽感应加温治疗肿瘤实验与临床研究进展.中华物理医学与康复杂志,2005, 27:380-382.

- 5 Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, et al. Hyperthermia in combined treatment of cancer. Lancet Oncol, 2002, 3 (8): 487-497.
- 6 Lee YK, Lee SB, Kim YU, et, al. Effect of ferrite thermoseeds on destruction of carcinoma cells under alternating magnetic field. J Mater Sci, 2003, 38: 4221-4233.
- 7 Park BH, Koo BS, Kim YK, et al. The induction of hyperthermia in rabbit liver by means of duplex stainless steel thermoseeds. Korean J Radiol, 2002, 3: 98-104.
- 8 Deger S, Boehmer D, Turk I, et al. Interstitial hyperthermia using self-regulating thermoseeds combined with conformal radiation therapy. Eur Urol, 2002, 42: 147-153.
- 9 Rehman J, Landman J, Tucker RD, et al. Ferromagnetic self-regulating reheatable thermal rod implants for in situ tissue ablation. J Endourol, 2002, 16: 523-531.
- 10 夏启胜,刘 轩,徐 波,等.热籽感应加热对恶性黑色素瘤细胞的杀伤作用.中国微创外科杂志,2007,7(11): 1038-1042.
- 11 夏启胜,刘 轩,徐 波,等.热籽感应加温对荷瘤小鼠治疗效果的实验研究.中国微创外科杂志,2007,7(11): 1031-1034.
- 12 Tucker RD. Use of interstitial temperature self-regulating thermal rods in the treatment of prostate cancer. J Endourol, 2003, 17 (8): 601-607.
- 13 Master VA, Shinohara K, Carroll PR. Ferromagnetic thermal ablation of locally recurrent prostate cancer: prostate specific antigen results and immediate/intermediate morbidities. J Urol, 2004, 172 (6 Pt 1): 2197-2202.
- 14 Deger S, Taymoorian K, Boehmer D, et al. Thermoradiotherapy using interstitial self-regulating thermoseeds: an intermediate analysis of a phase II trial. Eur Urol, 2004, 45 (5): 574-580.
- 15 Moroz P, Jones SK, Gray BN. Magnetically mediated hyperthermia: current status and future directions. Int J Hyperthermia, 2002, 18: 267-284.
- 16 Ivkov R, DeNardo SJ, Daum W, et al. Application of high amplitude alternating magnetic fields for heat induction of nanoparticles localized in cancer. Clin Cancer Res, 2005, 11 (19 Pt 2): 7093S-7103S.

(收稿日期:2008-09-16)

(修回日期:2008-12-25)

(责任编辑:李贺琼)

• 消息 •

经脐入路内镜手术讲习班通知

上海同济大学附属东方医院定于 2009 年 7 月 24~25 日在上海举办国家级继续医学教育项目:全国经脐入路内镜手术讲习班[项目编号:2009-04-01-221(国)]。经脐入路内镜手术(TUES)是近年微创外科技术最新进展,术后腹壁无可见的手术瘢痕,达到更加美观、更加微创的目标。本次讲习班将通过专题讲座、手术实况转播和远程会议等形式,介绍经脐入路内镜手术最新进展和技术要点,使参与者能够通过此次学习,掌握这一世界最先进技术。远程会议内容为实况转播意大利米兰尼瓜达医院经脐入路腹腔镜胆囊切除术和专题讲座。讲习班同时介绍另一项腹壁无瘢痕手术:经自然腔道内镜手术(NOTES)以及国内开展此项工作的初步经验。参与者将获得国家级继续医学教育 I 类学分 6 分。

有意参加本次讲习班的同行请联系同济大学附属东方医院朱江帆教授。手术:13816919763; E-mail: zhujiangfan@ hotmail. com。