

肿瘤热疗：温度对抗癌细胞的“绿色疗法”

——“关注癌症防治进展”系列报道⑥

◎本报记者 沈唯

今年9月，2024年全国热疗年会暨第八届中日医学科技交流协会热疗专业委员会热疗临床新进展学术研讨会在河北省邯郸市召开。与会专家针对肿瘤热疗前沿和热点问题进行了讨论讲解，分享热疗技术的最新进展，以期推进我国热疗事业的健康发展。

作为一种“绿色疗法”，肿瘤热疗被广泛应用于肿瘤临床治疗。中国医学科学院肿瘤医院放疗科主任医师罗京伟介绍，早在1985年，热疗就通过了美国食品药品监督管理局认证，成为继手术、放疗、化疗、生物治疗后的第五大肿瘤治疗手段。

更高安全性 较少副作用

肿瘤热疗是一种利用物理能量加热人体全身或局部，使肿瘤组织温度上升到有效治疗温度，并持续一定时间的肿瘤治疗方法。河北工程大学附属医院肿瘤科主任霍忠超介绍，这种方法主要是利用正常组织细胞和肿瘤细胞对温度耐受能力的差异进行治疗。

相较于正常细胞，肿瘤细胞对高温更敏感。当温度升高到一定程度时，就可造成肿瘤细胞的蛋白质变性，抑制肿瘤细胞DNA损伤修复和肿瘤血管形成，还可降低肿瘤内乏氧细胞比例，从而导致肿瘤细胞死亡。而正常细胞耐热性较强，可以耐受更高温度。因此，肿瘤热疗能够实现既使肿瘤细胞凋亡、又不损伤身体正常组织的效果。

“肿瘤热疗可以分为很多种。”罗京伟说，目前临床上较多采用的肿瘤热疗为常规高温热疗，主要是配合放疗或化疗使用，温度一般在39.5℃到45℃之间。这种热疗是利用热疗设备从人体外部进行加热，因此有少部分患者可能会出现烫伤。而射频热疗、超声热疗等可以单独使用的肿瘤热疗，温度一般在50℃到100℃之

间。这类热疗借助射频消融针等工具和设备直接加热肿瘤内部，因此不会使人体表层的皮肤和脂肪烫伤。

霍忠超告诉科技日报记者，与其他肿瘤疗法相比，热疗对正常细胞的损伤较小，因此副作用相对较少，患者耐受性更好，不会出现严重的脱发、恶心、呕吐等不良反应。同时，热疗作为一种物理、无创、非侵入式的治疗手段，不涉及放射线或化学药物的使用，具有更高安全性，减少了肿瘤患者的痛苦和身体损伤。此外，热疗还能够一定程度上提高人体的免疫功能，增强机体对肿瘤细胞的抵抗力。

罗京伟表示，正因这种独特性，热疗也被称为“绿色疗法”。

热疗虽好，但也并非适用于所有肿瘤患者。罗京伟举例，比如体内有支架、心脏起搏器等金属的患者，一般不适合进行热疗。另外有心肌梗、肝硬化脾亢等病史的肿瘤患者，由于体内温度升高会增加基础代谢率，可能导致病情加重，因此也不适合进行深部肿瘤热疗。

“肿瘤热疗是一种复杂的治疗方法。”霍忠超说，判断患者是否适合肿瘤热疗是一个综合性的评估过程。医生会根据患者的具体情况，考虑肿瘤特征、患者身体状况、既往病史、住院检查结果等因素，选择最适合患者的治疗方案。

研究有进展 技术需完善

近年来，肿瘤热疗在国内外都取得了显著的研究进展。霍忠超介绍，在热源技术升级与优化方面，国内外学者探索研制了新型纳米材料，通过提高热转换效率、生物相容性等，实现更精准高效的肿瘤热疗；还有研究团队开发出多源微波天线阵列技术，可实现深部肿瘤的汇聚加热，提高治疗效果；利用聚焦超声技术，可将能量集中于肿瘤组织，实现对癌细胞的精确热损伤；利用光热效应和光声成像，能够对肿瘤精准定位、实时监测，提高热疗的疗效和安全性。



图为河北工程大学附属医院医生利用微波深部热疗机为患者进行治疗。

受访者供图

日前，重庆大学电气工程学院教授张淮清、副教授熊汉团队就提出了一种基于双层近场聚焦超表面的微波热疗新方案。通过超表面对微波进行相位调控，研究团队实现了微波能量在目标组织区域内的精确汇聚，为肿瘤局部加热提供了高效稳定的潜在解决方案。相关成果日前发表于国际学术期刊《先进功能材料》。

“热疗和其他肿瘤治疗手段的联合治疗模式也有创新。”霍忠超介绍，除了与放疗、化疗协同，热疗还有望与免疫检查点抑制剂、免疫细胞治疗等联合应用，增强患者机体的抗肿瘤免疫应答；将热疗与基因治疗相结合，将助力实现肿瘤精准治疗。

此外，多学科交叉的发展趋势将推动热疗技术与生物学、材料学、工程学等学科深度融合。人工智能技术也将在肿瘤热疗的治疗规划、疗效评估等方面发挥重要作用。

然而，肿瘤热疗在技术上仍面临挑战。罗京伟介绍，开展肿瘤热疗需要使用专门的加热设备，而单一的热疗设备无法应用于全身所有部位的肿瘤。当前，要实现对各部位肿瘤的有效热疗，需要配备很多设备。这对医院而言成本过高，难以普及。

“肿瘤热疗虽然安全有效，但以目前的技术还难以实现肿瘤组织的均匀有效加热。此外，与放疗相比，热疗缺乏完备的治疗保证和质量控制体系。”罗京伟说。

目前，科研人员和临床工作者都在致力于通过创新手段破解肿瘤热疗存在的不足。

比如，针对热疗效果评估困难的问题，霍忠超介绍，现在利用正电子发射计算机断层显像、磁共振成像等影像手段，就能对热疗前后肿瘤组织的代谢变化进行评估。科研人员也在积极寻找特异性生物标志物，以期通过检测生物标志物的表达水平来评估热疗效果。

更强的抵抗力，防止肥胖和胰岛素抵抗的发生。

陈勇表示，这一研究不仅发现了Sortilin蛋白在脂肪细胞产热中的作用，还还为代谢性疾病的治疗提供了新思路。通过调节Sortilin蛋白的表达或功能，可以影响脂肪细胞的产热能力和能量消耗，有望为肥胖、糖尿病等代谢性疾病的临床治疗提供新方法。

代谢性疾病治疗新潜在靶点找到

科技日报（记者吴纯新 通讯员常宇）10月20日，记者从华中科技大学同济医学院附属同济医院获悉，该院教授陈勇团队发现参与细胞内体运输的分拣蛋白Sortilin在米色脂肪细胞激活过程中具有关键作用，并揭示该蛋白对脂肪组织脂肪酸氧化的调控机制，为代谢性疾病治疗提供了新的潜在靶点。相关研究成果日前发表于学术期刊《自然·通讯》。

米色脂肪细胞是一种特殊类型的脂肪细胞，主要分布在皮下白色脂肪组织中，能在长时间寒冷暴露等条件下转化为“棕色样状态”，从而具备强大的产热和能量消耗能力。这种转换对于对抗肥胖及其伴随的代谢紊乱具有重要意义。不过，米色脂肪细胞优先利用脂肪酸氧化产生热量的分子机制，一直未被完全阐明。

研究团队发现，Sortilin蛋白在米色脂肪细胞激活过程中扮演关键角色。它能促使脂肪代谢关键酶ACSL1从线粒体易位到溶酶体进行降解，从而影响脂肪细胞的脂肪酸氧化过程。当脂肪细胞中缺失Sortilin蛋白时，ACSL1的水平显著增加，进而激活细胞内的能量代谢调节通路，促进米色脂肪的激活和产热。这种变化使脂肪细胞在应对高脂肪饮食时表现出

“内外兼修” 综合治帕金森病

◎本报记者 洪敬谱

近日，安徽中医药大学药学院教授桂双英、研究员程志非、副研究员王琪组成联合团队，提出一种帕金森病内外综合治疗新策略：从“内”阻断小胶质细胞产生神经炎症的源头，从“外”阻止脑外周免疫细胞的持续浸润，以调节免疫系统功能。相关研究论文日前发表在国际学术期刊《ACS Nano》上。

以往研究多注重抑制脑内炎症

王琪告诉科技日报记者，帕金森病是

最常见的神经退行性疾病之一，其发病机制大致是中脑黑质区多巴胺能神经元的α-突触核蛋白异常聚集，引发级联的神经炎症，进而阻断神经元正常分泌多巴胺。多巴胺水平降低会导致大脑活动异常，引发运动障碍等症状。

学术界认为，神经炎症是导致α-突触核蛋白异常聚集，并造成多巴胺分泌减少、神经元衰竭的关键因素。因此，研究团队围绕调控神经炎症展开研究。

目前临床上主要采用药物调控帕金森病神经炎症，使用药物包括靶向抑制α-突触核蛋白异常聚集的抗体药物、增加多巴胺含量的药物、神经保护药物和抗炎药物等。

此外，过度激活的免疫微环境是促使帕金森病快速发展的关键因素，为解决脑内过度激活的小胶质细胞产生的神经炎症问题，目前已有激活下游抗炎信号通路、利用纳米酶生物催化清除脑内自由基等治疗策略。

不过，如果只抑制脑内神经炎症，而未及时从源头阻断并遏制脑外周免疫细胞浸润导致的免疫恶化，将难以有效治疗帕金森病。对此，研究团队提出了“内外兼修”综合协同的治疗策略，重塑帕金森病过度激活的免疫微环境。

工程化细胞外囊泡具有双重功效

王琪介绍，人体细胞会持续分泌细胞外囊泡。这些囊泡在细胞间传递遗传物质和功能成分方面起到关键作用，具有作为药物传递载体、疾病诊断标志物和潜在治疗工具的潜力。

然而，细胞外囊泡的功能受限于母体细胞，难以用于复杂疾病的治疗。对此，研究团队利用生物纳米技术对细胞外囊泡进行工程化改造，以满足帕金森病治疗需求。

研究团队利用基因编辑技术，获得了一种具有特殊功能的细胞外囊泡。这种囊泡能够主动寻找和识别病灶区。囊泡表面表达的趋化因子受体CCR2，可以监测并结合病灶区的一种特异性趋化因子，阻断炎症细胞依赖该因子进入病灶区。

接下来，研究团队以中药丹参的活性

成分二氢丹参酮I为高效抗炎剂，制备二氢丹参酮I纳米颗粒。通过膜包覆技术，团队将具有特殊功能的细胞外囊泡包裹在二氢丹参酮I纳米颗粒外，成功制备工程化细胞外囊泡。

王琪举了一个生动的例子，如果把帕金森病过度激活的免疫微环境比作一个被敌军占领的城堡，消灭敌人需要从两方面入手：一是消灭内部敌人；二是紧闭城门，防止外部敌人再次入侵。目前多数研究只注重消灭内部“敌人”，即采用激活抗炎通路或生物催化的方法以抑制神经炎症。

与之不同，研究团队采用了新策略，可以利用具有特殊功能的细胞外囊泡在人体中精准定位“城门”，并将其关闭；同时进入“城堡”，利用中药成分二氢丹参酮I高效清除内部“敌人”，多方面协同治疗帕金森病。

桂双英告诉记者，这种新策略可以既控制病灶区炎症，又避免外界促炎细胞侵入，为未来帕金森病的临床治疗和药物开发提供了新思路。

虽然团队开发的工程化细胞外囊泡尽可能设计和选择了生物相容性良好、免疫源性低的基材，但在实际临床应用上仍存在生产成本低、规模化难度大、有潜在生物安全隐患等难题。

王琪表示：“团队将结合安徽中医药大学的中医药优势平台，进一步开发低成本、易取材、功效安全稳定的中药衍生物细胞外囊泡，克服临床应用面临的挑战。”

医线传真

浆水中的益生菌

有望抑制结直肠癌生长

科技日报（郑晗冰 记者顾满斌）浆水是西北地区的一道特色美食，主要由白菜、芹菜等绿叶蔬菜和水发酵制成。兰州大学生命科学学院环境微生物课题组牵头的一项最新研究表明，从浆水中分离出的乳酸杆菌GR-3能够抑制小鼠体内结直肠癌的生长，相关论文发表于自然集团旗下刊物《npj食品科学》。

“浆水的历史已有数千年。”兰州大学生命科学学院教授李祥锴告诉记者，浆水是蔬菜发酵过程中产生的汤汁。将新鲜蔬菜和少量水果谷物切碎，经沸水烫煮，与淀粉水混合后，在环境中乳酸菌等微生物的作用下，这些原料会进行厌氧发酵。发酵过程中，原料的糖分、蛋白质、纤维素等生物物质被转化为酸类、酯类等芳香物质，赋予了浆水酸香滋味和营养成分。

目前，兰州大学生命科学学院环境微生物课题组李祥锴团队成功从浆水中分离出多种具备不同健康功效的益生菌菌株，其中就包括乳酸杆菌GR-3。

“最近，我们通过对多种浆水来源的益生菌进行体外抗氧化能力评估发现，GR-3的总抗氧化水平和自由基清除活性均显著高于其他菌株。”李祥锴说，进一步研究显示，GR-3还能通过调节肠道微生物群和宿主免疫来发挥预防结直肠癌功效。

经过68天的实验，在氧化偶氮甲烷(AOM)和葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的小鼠结直肠癌模型中，GR-3表现出显著的抗肿瘤效果。在对小鼠进行GR-3干预后，它们肠道中的肿瘤数量减少，结肠长度也恢复正常，而且小鼠腹泻、直肠出血等症状有所改善。

“GR-3主要通过两种生物通路来抑制肿瘤细胞活性，使得肿瘤细胞更易凋亡，并阻止它们增殖，并且GR-3还能缓解由AOM和DSS引起的氧化应激、肠道炎症和肠道屏障损伤，帮助恢复肠道菌群的平衡性和多样性。”论文作者之一、兰州大学草地微生物研究中心青年研究员韩华雯说，在调节肠道微生物群方面，GR-3可以使某些有益菌增多，并抑制一些引发炎症的细菌增殖，从而减轻肠道中的炎症反应，降低患结直肠癌的风险。另外，GR-3还改变了肠道微生物代谢物的组成，使得包括维生素B1、维生素D3和某些吲哚衍生物在内的有益物质增加。

研究人员发现GR-3有望用于结直肠癌预防。根据相关实验，患者在结直肠癌手术后，通过补充GR-3，能够一定程度上减轻治疗副作用，调节肠道菌群，增强免疫力，帮助身体恢复。

海洋真菌

可用于阿尔茨海默病药物研发

科技日报（记者王祝华 通讯员张鸣洋）10月19日，记者从海南大学获悉，该校药学院教授黄玲团队在海洋真菌来源抗阿尔茨海默病先导化合物方面取得新进展。相关论文发表于《中国化学》和《植物化学》上。

阿尔茨海默病是一种中枢神经系统的退行性病变，主要导致老年人记忆力减退和认知功能障碍。伴随人口老龄化，阿尔茨海默病已成为威胁人类健康的重大疾病之一。目前，靶向调控神经炎症被证实是该疾病的有效治疗策略之一，但仍缺乏理想的治疗药物。

黄玲团队在对南海海洋微生物资源库进行药用价值研究时，发现弯孢聚壳属真菌具有丰富代谢产物和独特生物活性。团队从弯孢聚壳属真菌中分离出一系列结构新颖的聚酮类化合物。在进行生物活性测试时，该类化合物显示出较强神经炎症作用。

此外，团队从该真菌中分离鉴定了23个桉叶烷型倍半萜类化合物。经过进一步研究发现，优选化合物16能够显著降低部分炎症因子表达，发挥抗神经炎症活性。

上述研究有助于基于靶向神经炎症抗阿尔茨海默病创新药物的研发。

以“起始强控”理念

诊治中重度过敏性鼻炎

◎本报记者 杨仑

秋冬一到，很多过敏性鼻炎(AR)患者会出现鼻塞、流鼻涕、打喷嚏等症状。流行病学调查显示，近年来过敏性鼻炎的患病率显著增加，部分国家和地区的患病率高达40%。日前，中重度AR“起始强控”治疗理念发布会在吉林省长春市召开，多位业界专家就过敏性鼻炎的病因和治疗展开讨论。

复旦大学附属耳鼻喉科医院教授王德辉说，过去40年，我国过敏性鼻炎患者数量急剧上升，如今过敏性鼻炎已成为一种常见病、多发病，需要引起重视。

“由于过敏原不同，过敏性鼻炎的发病原因呈现出地域性差异。”吉林大学中日联谊医院教授朱冬冬说，南方沿海地区患者的过敏原以尘螨为主，而北方地区患者的过敏原多为杨柳絮、豚草、花粉等，呈现出季节性爆发的特点。

临床治疗中，许多患者都希望通过药物迅速根治过敏性鼻炎，却忽视了其作为慢性病的长期管理需求。“就诊的大多数是中重度过敏性鼻炎患者。他们往往是在打喷嚏、流鼻涕等症状较为严重时才来就医，并希望马上治愈。但过敏性鼻炎属于慢性病，无法根除，只能进行控制。”王德辉说。

面对中重度过敏性鼻炎治疗难度大、症状难以迅速控制的问题，专家们提出“起始强控”的治疗理念。南京医科大学第一附属医院教授程雷介绍，在患者就诊时，医生应采用最有效的药物快速缓解病情，用最短时间控制症状。“起始强控”理念有助于逐步改变传统治疗方式，不仅能够帮助患者快速缓解症状，还能提升患者信心和依从性，为后续的长期管理创造条件。

采访中，专家们一致呼吁，要推广“起始强控”治疗理念，加强多学科合作与科研平台建设，完善政策引导和社会支持体系，以有效应对过敏性鼻炎防治挑战，提高患者治疗体验和生活质量。



医生正在进行帕金森病的诊断。视觉中国供图