

长期热环境中肿瘤生长与熵的关系研究

朱清¹, 张爱丽², 徐学敏^{1,2}

1. 上海交通大学生物医学工程系, 上海 200240

2. 上海交通大学 MED-X 研究院, 上海 200030

摘要 肿瘤是人类健康的危害之一。经过一个多世纪的研究, 依旧没有有效的手段完全治愈肿瘤。热疗作为肿瘤治疗的一种手段, 对肿瘤生长的抑制和治疗具有一定的效果, 但热疗如何杀伤肿瘤组织的机制尚不明。为了理解热对肿瘤细胞或组织的影响, 本文采用宏观热力学物理量熵描述肿瘤这一特殊的热力学系统。生命系统将自身产生的正熵排出, 并从外界吸收负熵以维持其结构或生命活动的有序。结合长期热环境下肿瘤生长的实验数据, 对该过程中肿瘤系统内可能的熵变进行了半定量和定性分析。在长期局部温度改变的条件下, 肿瘤系统内的熵变来源包括: ① 外界热量的输入; ② 细胞代谢; ③ 化学势引起的扩散流; ④ 肿瘤内液体流动的黏滞力做功等 4 个方面。结果发现, 长期的热环境会使得肿瘤组织内的熵从多个来源增加而最终导致肿瘤生长的抑制和肿瘤体积的减小。该分析方法对于进一步研究肿瘤生长与环境的相互关系和治疗方法的优化有着重要意义。

关键词 肿瘤; 熵; 长期热环境

中图分类号 Q613

文献标识码 A

文章编号 1000-7857(2009)21-0072-05

Investigation on Tumor Growth in Relation to Entropy Under Long-term Hyperthermia Environment

ZHU Qing¹, ZHANG Aili¹, XU Lisa X.^{1,2}

1. Department of Biomedical Engineering, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China

2. Med-X Research Institute, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China

Abstract The abrupt and modality rate of cancer is growing every year in the world. And the therapeutic means are far from a thorough heal of the disease. Both the causes of the disease and the mechanisms underlying its metastasis are still under investigation. Hyperthermic treatment can cause complete and selective destruction of malignant cells. To understand how heat affects tumor, entropy is used to characterize the structure or the assemble degree of a living system in thermal dynamics. The flow of entropy between tumor and normal cells from the reference point of entropy is calculated. Entropy flows resulting from external energy (heat), diffusion current, chemical reaction rate and velocity gradient coupled with viscous stress, are analyzed both quantitatively and

qualitatively. The results show that the long-term hyperthermia environment can increase the positive entropy of the system and finally inhibit the growth of tumor. The analysis provides a new method for study of the relationship between the tumor growth and the environment, and a possible alternative cancer treatment.

Keywords tumor; entropy; long-term hyperthermia environment

0 引言

癌症是人类的死亡杀手之一。经美国肿瘤组织 (American Cancer Society) 统计, 2008 年全美共有 1 437 180 例新肿瘤病例, 并有 565 650 病人死于癌症^[1]。全球的科研人员都在探索彻底有效的肿瘤治疗手段。目前, 手术、放疗、化疗是肿瘤最主要的治疗方法。然而, 手术疗法切除原位肿瘤和原位肿瘤附近的正常组织, 一般创口较大, 病人身体会受到很大的伤害; 且手术切除的复发率较高, 特别是恶性肿瘤的 5 年生存率很低。放疗和化疗虽然无创口, 但在杀伤肿瘤细胞的同时也会损伤正常的身体组织, 所以病人身体负担较重^[2-3]。其他一些新型治疗方法如生物疗法因为技术尚不成熟, 在临床上使用频率比起手术、放疗和化疗小得多, 因此, 探索新的治疗方法是目前癌症研究的热点之一。

所有的生命体都可以看作是一个非平衡系统, 在生命各个活动中涉及多个非平衡热力学过程。为了维持这个系统能够正常地运作, 就必须有外界的能量和物质流入生命体系统。熵的定义是 1864 年法国物理学家克劳修斯 (R. Clausius)

收稿日期: 2009-09-05

基金项目: 国家杰出青年科学基金项目 (50725622)

作者简介: 朱清, 博士研究生, 研究方向为肿瘤热物理治疗, 电子信箱: zhuqingsjtu@gmail.com; 徐学敏 (通信作者, 中国科协所属全国学会个人会员登记号: M082000109S), 教授, 研究方向为生物传热传质、肿瘤综合治疗机理研究、药物靶向输送、生物医学仪器, 电子信箱: lisaxu@sjtu.edu.cn

所提出的,它是热力学系统的态函数。统计物理学研究表明,熵就是混乱度的度量。一个封闭系统的熵越大,意味着这个系统的无序度越高。根据热力学第二定律,一个孤立系统的熵产总是正的;没有向外环境释放熵的非平衡系统,其系统熵产总是增加的。从熵的角度看,就是生命系统依赖于外界环境提供的负熵保持一定的有序度,以维持各项生命活动的进行。而肿瘤是由一个或几个变异细胞发生发展而来,经过多级反应和累积突变后,肿瘤细胞不受体内调节机制的作用。肿瘤细胞具有无限分裂、逃避免疫系统、转移、休眠等能力,为肿瘤细胞的快速生长和恶性转移提供了条件^[4]。肿瘤细胞通过从外界环境中摄取负熵和释放正熵,保持自身熵处于一个相对较低的状态,维持自身生命活动的有序进行^[5]。一般情况下,肿瘤细胞的熵产生速率大于周围的正常细胞,并借由物质扩散和能量交换促使熵流向正常细胞,使正常细胞内的熵迅速增加,无序度增大,最终导致正常细胞的死亡。

已有研究发现,采用热量干预的方法可以有效地治疗肿瘤,如温热、高温热消融、低温手术,乃至冷热交替治疗等。温热治疗可以直接杀灭肿瘤细胞,破坏肿瘤组织内的血管,以及激发体内免疫杀灭肿瘤细胞^[6-11]。低温手术能通过细胞脱水和形成胞内冰晶的手段直接杀灭肿瘤细胞;并在治疗后,激发体内的免疫系统,杀灭肿瘤细胞。但是,单独冷疗的效果还不够理想^[12]。冷热交替治疗,冷疗后的肿瘤细胞热敏感性增加,热疗对肿瘤细胞的杀伤效果比单热好^[13];冷热疗对血管的冲击作用强烈,可以明显观测到肿瘤血管的破裂^[14]。

在这些热物理治疗的过程中,很显然热量的介入(冷/或者热)改变了肿瘤这一热力学体系的状态,从而可能改变了肿瘤生长的规律。通过研究肿瘤生长与外界介入能量,以及肿瘤组织相应熵变之间的关系,有望揭示肿瘤生长的热生物学机制,从而通过有效的能量介入获得肿瘤治疗最佳方案。本文将从能量的角度,结合本课题组长期进行的热疗动物实验研究结果,对肿瘤在加热条件下,组织内热量、熵的变化与肿瘤生长规律之间的对应关系进行理论分析,为进一步的研究提供分析方法和手段。

1 肿瘤生长规律的实验研究结果

本课题组马娜等利用 BALB/c 4T1 荷瘤小鼠乳腺癌模型,研究了长期局部热环境对肿瘤组织生长和肿瘤细胞的代谢的影响^[15]。实验小鼠分成对照组和实验组。对照组的小鼠在皮下接种固体肿瘤块后,任其自行生长。实验组的小鼠在肿瘤接种 9 d 后,将自行设计的加热片置于鼠背部皮下肿瘤表面,在肿瘤周围局部造成温热环境,肿瘤底部温度控制在 38℃。每天持续加热 12 h,在加热后 3 天、1 周、2 周和 3 周分别对对照组和实验组小鼠肿瘤尺寸进行测量,结果如图 1 所示^[15]。

从图 1 可以发现,对照组肿瘤组织的体积在实验的前 3 天呈指数增长,后期比较接近线性速率;而实验组肿瘤在治疗进入第 10 天后,肿瘤组织体积达到最大值,并且比同时期的对照组肿瘤体积小一半。当加热至第 21 天,实验组肿瘤的

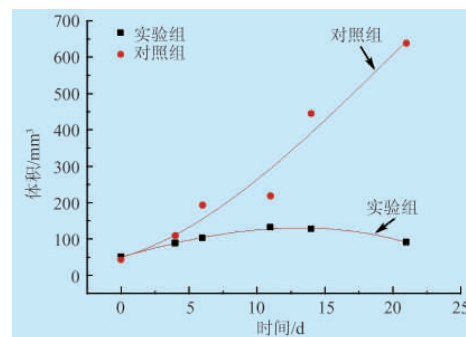


图 1 对照组与实验组肿瘤体积随时间的生长曲线
Fig. 1 Tumor volume of the control and experiment groups versus time

体积趋近于 100 mm³;相反,随着时间的推移,对照组小鼠的肿瘤生长迅速,达到 600~700 mm³,几乎是同期加热组肿瘤的 6 倍以上。很显然,长期局部热环境对肿瘤的生长有着明显的抑制作用。

2 理论分析

对肿瘤进行长期局部温热作用的动物实验结果发现,热量的输入大大抑制了肿瘤的生长,肿瘤体积明显减小。通常,肿瘤由一个或几个细胞受到刺激产生变异开始,经过多次基因突变和对环境的适应后的一种无序增殖^[16-18]。肿瘤生长的过程中所处的各种不同热力学状态,从肿瘤的发生,到生长到某一时刻的过程中,不停地从环境吸收负熵,在长期加热的过程中,是否意味着应该有足够影响状态变化的熵的增加?下面将对肿瘤生长过程中可能产生的熵变进行理论分析。

首先,长期局部热环境会有大量的热流入肿瘤组织内,以直接热量输入的方式改变肿瘤组织的熵;其次,温度的改变引起肿瘤微环境的变化包括肿瘤组织内化学物质成分和浓度梯度——化学势梯度,也将引起扩散导致的熵产生;此外,由于温度对肿瘤代谢所需的各个化学反应的影响,直接影响反应过程中的吉布斯自由能的变化,同样会引起熵的增加或减小^[18-20]。而肿瘤内,由于温度变化引起的肿瘤内组织液的流动和能量耗散,对于熵的增加也有一定的贡献。由于肿瘤在加热后其微环境变化复杂,因此本文将首先着重考虑外界做功、肿瘤内代谢的吉布斯自由能变化,以及由于血流增加引起的化学势梯度差对肿瘤系统熵的影响^[19-21]。

2.1 外界热量输入产生的熵增

在肿瘤局部的长期局部温热治疗过程中,通过加热片向肿瘤细胞提供热量。长期热量的加入将导致细胞膜发生破损,细胞器及蛋白质等在加热过程中会发生变质,细胞的无序度增加。在计算长期热疗过程中肿瘤细胞累计的熵产时,需要计算长期热疗过程中通过热量流入肿瘤时带入的熵,并减去热量流出肿瘤时带出的熵。忽略加热过程本身带入系统的熵变,在加热达到平衡时,肿瘤内温度升高,其焓值增加,

该状态相比于加热前的状态,熵的变化可以根据肿瘤内的温度信息进行计算。

长期热环境下,热量流入肿瘤组织所带入的熵产,根据加热片功率和加热时间的数据,可以获得肿瘤内净获得热量的速率^[15]。在肿瘤组织中累积的熵产为进入的熵和流出的熵之差,根据克劳修斯熵增加公式,有

$$dS = dS_{in} - dS_{out} = \frac{dQ_{in}}{T_{in}} - \frac{dQ_{out}}{T_{out}} \quad (1)$$

其中, dS 为肿瘤组织内累计的熵产; dS_{in} 为从外界流入的熵,单位 kJ/K ; dQ_{in} 为在 T_{in} 温度下流入系统的热量,单位 kJ ; T_{in} 、 T_{out} 为开尔文温度,单位 K ; dS_{out} 为从外界流出的熵,单位 kJ/K ; dQ_{out} 为在 T_{out} 温度下流出系统的热量,单位 kJ 。

为了获得长期热疗条件下肿瘤组织内的温度梯度,使用 Gambit 软件建立简单的肿瘤热疗模型。如图 2(a) 所示,中心圆柱部分为肿瘤组织,包裹肿瘤组织的圆柱是正常组织;加热片放置在肿瘤顶部,热量通过肿瘤底部向正常组织扩散^[15]。图 2(b) 是肿瘤组织在加热时的温度分布示意。

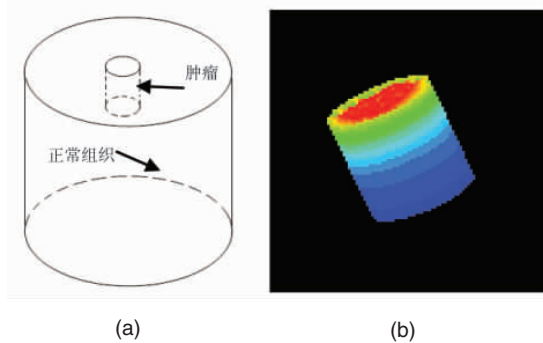


图 2 肿瘤模型

Fig. 2 Tumor growth model

通过上述模型,利用 Fluent 和 Tecplot 软件,计算得到肿瘤组织内通过外界加热流入细胞的熵和肿瘤体积之间的关系曲线,如图 3 所示。

由图 3 可见,随着肿瘤组织内熵的增加,肿瘤组织的体积受到抑制,在第 11 天到达最大值后逐渐变小。这部分仅仅初步计算了由于热量输入引起的熵的增加,而长期加热引起的肿瘤微环境和肿瘤代谢的改变所引起的熵变则需进一步讨论。

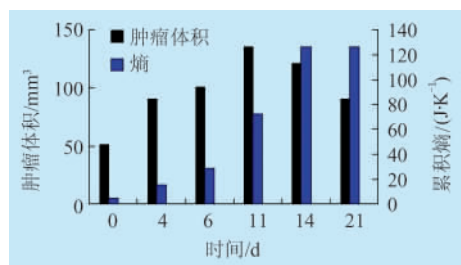


图 3 肿瘤尺寸与肿瘤组织内熵增累积值的关系

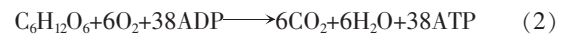
Fig. 3 Change of tumor size and cumulative entropy introduced from the outside over time

2.2 肿瘤代谢变化引起的熵变

肿瘤细胞的主要代谢途径可分为有氧代谢和无氧代谢两种。肿瘤生长过程中,在其边缘会形成大量的新生血管,为周围的肿瘤细胞提供氧气和营养物质。在氧气充足时,肿瘤细胞主要依赖有氧代谢氧化葡萄糖成 CO_2 和水,同时获取细胞生长所需能量^[22]。而在氧气不足时,肿瘤细胞主要依赖于无氧糖酵解代谢方式^[24],葡萄糖通过乙酰辅酶 A 的作用,转换为丙酮酸,产生两个 ATP,随后变降解成乳酸,并排出细胞外。

长期局部热环境有可能改变部分肿瘤细胞的代谢方式。局部温度升高已被证实可能造成肿瘤新生血管损伤,部分切断肿瘤细胞的氧气来源^[23]。原来依赖新生血管获取氧气的肿瘤细胞缺少氧气,使得这些肿瘤细胞由有氧代谢方式向无氧代谢转变。

肿瘤细胞进行有氧代谢时,有



设 1 mol 葡萄糖完全有氧呼吸时的吉布斯自由能下降 ΔG_1 为^[18]

$$\Delta G_1 = E_{\text{tot}} - E_{\text{atp}} \quad (3)$$

其中, E_{tot} 为 1 mol 葡萄糖有氧代谢所产生的总能量, E_{atp} 为 1 mol 葡萄糖有氧代谢时 ATP 吸收的能量。

对吉布斯自由能进行求导,可以得到单位时间内吉布斯自用能下降为

$$\frac{dG_1}{dt} = \frac{dE_{\text{tot}}}{dt} - \frac{dE_{\text{atp}}}{dt} = \frac{e_{\text{gluc}} dm_{\text{gluc}}}{dt} - \frac{e_{\text{atp}} dm_{\text{atp}}}{dt} \quad (4)$$

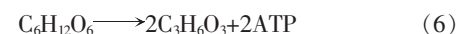
式中, $e_{\text{gluc}} = 676 \text{ kcal/mol}$, 为 1 mol 葡萄糖完全有氧代谢释放的能量^[18]; $e_{\text{atp}} = 12.41 \text{ kcal/mol}$, 为 1 mol ADP 转化成 ATP 吸收的能量。 $\frac{dm_{\text{gluc}}}{dt}$ 和 $\frac{dm_{\text{atp}}}{dt}$ 分别为葡萄糖的消耗速率和 ATP 的产生速率。1 mol 葡萄糖完全氧化能够产生 38 mol ATP, 有

$$\frac{dm_{\text{atp}}}{dt} = 38 \frac{dm_{\text{gluc}}}{dt} \quad (5)$$

将式(5)代入式(4),得出有氧代谢的吉布斯自由能下降速率为

$$\begin{aligned} \frac{dG_1}{dt} &= \frac{e_{\text{gluc}} dm_{\text{gluc}}}{dt} - 38 \frac{e_{\text{atp}} dm_{\text{gluc}}}{dt} \\ &= (e_{\text{gluc}} - 38e_{\text{atp}}) \frac{dm_{\text{gluc}}}{dt} \\ &= (676 - 38 \times 12.41) \frac{dm_{\text{gluc}}}{dt} \\ &= 204.42 \frac{dm_{\text{gluc}}}{dt} \end{aligned}$$

肿瘤细胞主要依赖无氧代谢提供生命活动所需要的能量,即



无氧代谢过程中,葡萄糖-乳酸的转化速率是正常细胞有氧代谢速率的 30 倍以上^[24],即

$$\frac{dm'_{\text{gluc}}}{dt} \geq 30 \frac{dm_{\text{gluc}}}{dt} \quad (7)$$

肿瘤细胞无氧代谢自由能下降的速率为

$$\frac{dG_2}{dt} = e'_{\text{gluc}} \frac{dm'_{\text{gluc}}}{dt} \quad (8)$$

其中, $e'_{\text{gluc}} = 37.4 \text{ kcal/mol}$, 为 1 mol 葡萄糖通过无氧糖酵解的代谢途径吉布斯自由能的下降值^[18]; dm'_{gluc}/dt 为无氧代谢单位时间葡萄糖的消耗速率。将式(7)带入式(8), 得

$$\begin{aligned} \frac{dG_2}{dt} &= e'_{\text{gluc}} \cdot \frac{dm'_{\text{gluc}}}{dt} \\ &\geq e'_{\text{gluc}} \times 30 \frac{dm'_{\text{gluc}}}{dt} \\ &= 37.4 \times 30 \times \frac{dm'_{\text{gluc}}}{dt} \\ &= 1122 \frac{dm'_{\text{gluc}}}{dt} \end{aligned}$$

熵产生的值与吉布斯自由能差呈正比^[18], 即

$$\frac{dS}{dt} = \frac{dG}{Tdt} \quad (9)$$

其中, T 为开尔文温度, 单位 K 。

因此, 有氧代谢的熵产生速率为

$$\frac{dS_1}{dt} = \frac{dG_1}{Tdt} = 204.42 \frac{dm_{\text{gluc}}}{Tdt} \quad (10)$$

而无氧代谢的熵产生速率为

$$\frac{dS_2}{dt} = \frac{dG_2}{Tdt} = 1122 \frac{dm'_{\text{gluc}}}{Tdt} \quad (11)$$

单位时间内, 无氧代谢的熵产与有氧代谢熵产的速率比值为

$$\kappa_1 = \frac{dS_2/dt}{dS_1/dt} \geq \frac{1122 dm'_{\text{gluc}}/Tdt}{204.42 dm_{\text{gluc}}/Tdt} = 5.49$$

可见, 无氧代谢的熵产速率是有氧代谢的 5.49 倍。

细胞通过新陈代谢(氧化葡萄糖)生成 ATP。ATP 内存储着负熵, 能够维持细胞活动, 保持细胞的有序性。在有充足的葡萄糖条件下, 肿瘤细胞通过无氧代谢合成 ATP 速率, 即

$$\frac{dm'_{\text{atp}}}{dt} = 2 \frac{dm'_{\text{gluc}}}{dt} \geq 60 \frac{dm'_{\text{gluc}}}{dt} \quad (12)$$

肿瘤细胞通过有氧代谢合成 ATP 的速率为

$$\frac{dm_{\text{atp}}}{dt} = 38 \frac{dm_{\text{gluc}}}{dt} \quad (13)$$

对比式(12)和式(13)可以发现, 无氧代谢与有氧代谢 ATP 的合成速率比为

$$\kappa_2 = \frac{dm'_{\text{atp}}/dt}{dm_{\text{atp}}/dt} \geq \frac{60 dm'_{\text{gluc}}/dt}{38 dm_{\text{gluc}}/dt} = 1.58$$

上述计算结果可见, 肿瘤细胞无氧代谢的熵产速率是有

氧代谢的 5.49 倍, 而 ATP 合成速率表明无氧代谢获得负熵的速率仅为有氧代谢的 1.58 倍。可见在长期局部热环境条件下, 肿瘤细胞通过代谢获得负熵的速率明显落后于肿瘤细胞熵产的速率。

在长期局部热环境条件下肿瘤细胞熵发生的变化, 肿瘤细胞内蛋白和各种酶活性会降低^[26]。葡萄糖转化乳酸主要是依赖于酶的作用, 所以相应葡萄糖-乳酸速率也会随之下降, 从而导致肿瘤细胞内 ATP 合成速率下降。肿瘤细胞在长期局部热疗条件下的代谢速率还需进一步研究。通过动物模型的研究, 获得不加热条件下和长期局部热疗过程中热疗葡萄糖有氧/厌氧的化学反应速率, 有助于计算代谢反应过程中肿瘤细胞和正常细胞的熵产绝对值。

2.3 由化学势引起扩散流的熵产生

在肿瘤的生长过程, 该系统一直与周围环境进行物质交换和传递, 这同样会引起熵的流动和产生。在此过程中的熵, 可以根据各种物质在细胞内物质在细胞器膜两边的化学势差(浓度梯度或电场梯度等产生的化学势梯度)进行计算^[18]。

$$\frac{dS}{dt} = \frac{k}{T} \frac{\delta\mu}{\delta L} V_{\text{thermal}} M_{\text{cell}} \quad (14)$$

式中, k 为细胞内塌缩房室细胞器边界层质量的比值, V_{thermal} 为分子热运动速率, M_{cell} 为细胞的质量, δL 为细胞膜的厚度, $\delta\mu$ 为细胞膜两边化学势差。该混合系统的化学势是各组成成分的化学势之和:

$$\mu = \sum_i \mu_i X_i \quad (15)$$

其中, μ_i 为第 i 种物质的化学势, X_i 为第 i 种物质的含量。计算该系统的化学势需要了解组织内物质的浓度和该物质吉布斯自由能的参数。

长期加热后, 该系统内的物质浓度同样也会大大不同于未加热的肿瘤系统, 从而导致系统内熵的变化。以葡萄糖、乳酸浓度等为例。马娜等的测量结果显示, 在加热的初期, 小鼠肿瘤细胞体内的葡萄糖浓度急剧上升, 如图 3 所示^[15]。对照组小鼠肿瘤组织的葡萄糖浓度保持在一个较低的水平, 约 0.4 μmol 。这说明, 肿瘤细胞新陈代谢很旺盛, 经过肿瘤新生血管进入肿瘤组织内的葡萄糖几乎完全被吸收(图 4)。实验组小鼠肿瘤组织的乳酸平均浓度比对照组的乳酸平均浓度数值

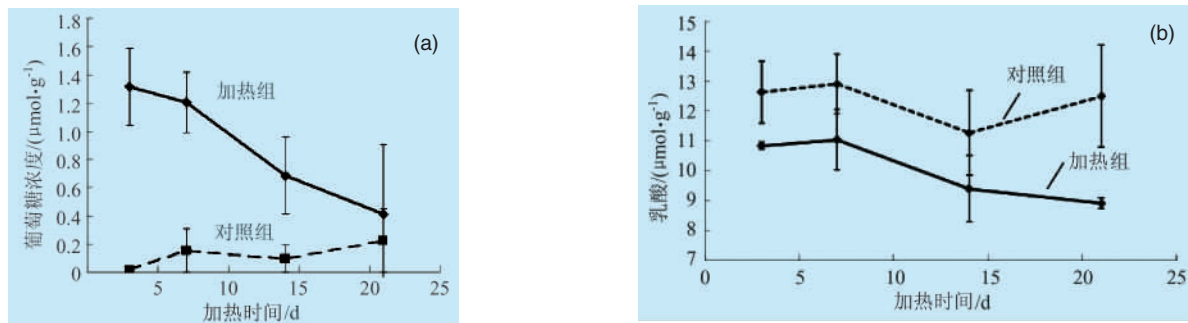


图 4 实验组和对照组肿瘤组织内葡萄糖和乳酸平均浓度与时间的关系

Fig. 4 Average concentration of glucose and lactate within the experimental group and the control group's tumor over time

高出约 $2\text{ }\mu\text{mol/g}$, 两者变化趋势基本一致。

可以看出, 长期热环境对肿瘤细胞物质浓度的变化有着重要的影响。但由于目前实验数据的缺乏, 尚不能对肿瘤系统在不同的环境条件下由于物质流动引起的熵进行计算。

2.4 黏滞力引起的熵产生

肿瘤组织的组织液流动、毛细血管内血液流动, 由于黏滞力的存在, 液体的动能转化为热能, 该能量转化的过程同样导致熵的产生。黏滞力所做的耗散功为^[27]

$$dW = \frac{1}{2} \xi \rho A \bar{v}^3 dt \quad (16)$$

式中, ξ 为局部损失系数 (与血管的阻力系数, 血管的几何形状相关), ρ 为血液的密度, $\bar{v}$ 为血管中血液平均流动速率。

显然, 黏滞力耗散的功与流体速率的立方呈正比。由于黏滞力导致的熵产为

$$\frac{dS}{dt} = \frac{dQ}{Tdt} = \frac{dW}{Tdt} = \frac{\xi \rho A \bar{v}^3}{2T} \quad (17)$$

局部热疗 ($41\sim 42^\circ\text{C}$) 会使肿瘤组织内部分血管的血流速率提高到正常体温下血流速度的 $5\sim 10$ 倍^[23]。但是目前还没有具体的数据能够计算这部分熵产的具体数值, 由速率差引起的熵产生对肿瘤生长的贡献程度仍需深入研究。

3 总结

马娜等^[15]的实验证明, 长期温热疗对肿瘤生长具有抑制的作用。本文从能量层面上进行计算, 可以发现长期温热环境会使得肿瘤系统的熵增加及其他生化反应的相应变化。根据对肿瘤系统熵的已有研究, 肿瘤的生长与其系统的无序度和熵增加密切相关。外界强加的能量或熵增显然抑制了肿瘤本身的熵增, 乃至其无序度和生长速率。进一步的动物实验将有助于建立肿瘤和熵相互关系的模型, 对研究肿瘤生长与环境的相互关系和新型能量治疗方案有着重要作用。

参考文献 (References)

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008 [J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2008, 58: 71-96.
- [2] Fisher B, Anderson S. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2002, 347: 1233-1241.
- [3] Tubiana M, Koscielny S. Natural history of human breast cancer: Recent data and clinical implications[J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 1991, 18: 125-140.
- [4] Shimizu K, Oku N. Cancer anti-angiogenic therapy [J]. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 2004, 27(5): 599-605.
- [5] Schrödinger E. What is life? The physical aspect of the living cell[M]. Cambridge: Cambridge University Press, 1944.
- [6] 詹宏杰, 梁寒. 肿瘤热疗的研究 [J]. 国外医学: 肿瘤学分册, 2005, 32(1): 35-38.
Zhan Hongjie, Liang Han. *Foreign Medical Sciences: Cancer Section*, 2005, 32(1): 35-38.
- [7] 张建纲. 肿瘤热疗的历史和现状 [J]. 肿瘤研究与临床, 2003, 15(5): 350-353.
Zhang Jiangang. *Cancer Research and Clinic*, 2003, 15(5): 350-353.
- [8] Overgaard J. Effect of hyperthermia on malignant cells in vivo[J]. *Cancer*, 1977, 39: 2637-2646.
- [9] 张安平, 刘宝华, 张连阳. 温热治疗肿瘤的基础研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2006, 14(17): 1726-1730.
Zhang Anping, Liu Baohua, Zhang Lianyang. *World Chinese Journal of Digestology*, 2006, 14(17): 1726-1730.
- [10] 刘静, 邓中山. 肿瘤热疗物理学[M]. 北京: 科学出版社, 2008: 4-6.
Liu Jing, Deng Zhongshan. *Physics of Tumor Hyperthermia*[M]. Beijing: Science Press, 2008: 4-6.
- [11] Dong J, Liu P, Xu L X. Immunologic response induced by synergistic effect of alternating cooling and heating of breast cancer [J]. *International Journal of Hyperthermia*, 25, 1: 25-33.
- [12] Gage A A., Baust J. Mechanisms of tissue injury in cryosurgery[J]. *Cryobiology*, 1998, 37: 171-186.
- [13] Sun J, Zhang A, Xu L X. Evaluation of alternate cooling and heating for tumor treatment [J]. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 2008, 51(23-24): 5478-5485.
- [14] Shen Y, Liu P, Zhang A, et al. Study on tumor microvasculature damage induce by alternate cooling and heat [J]. *Annals of Biomedical Engineering*, 2008, 36: 1409-1419.
- [15] 马娜, 陈超, 张爱丽, 等. 热环境对乳腺肿瘤生长的影响[J]. 上海交通大学学报, 2009, 收录.
Ma Na, Chen Chao, Zhang Aili, et al. *Journal of Shanghai Jiaotong University*, 2009, Indexed.
- [16] Gatenby R A, Gillies R J. Why do cancers have high aerobic glycolysis [J]. *Cancer*, 2004, 4: 891-899.
- [17] Fearon E R, Vogeistein B. A genetic model for colorectal tumor genesis [J]. *Cell*, 1990, 16: 759-767.
- [18] 罗辽复. 癌细胞和正常细胞熵产生的对比分析及在癌症治疗中的作用[J]. 合肥学院学报: 自然科学版, 2006, 16(2): 1-8.
Luo Liaofu. *Journal of Hefei University: Natural Science Edition*, 2006, 16(2): 1-8.
- [19] Luo L, Molnar J, Hui D, et al. Attempts to introduce thermodynamics in anticancer therapy using entropy production difference between cancer and normal cells[J]. *Acta Scientiarum Naturium Universitatis NeiMogol*, 2006, 37, 3: 295-303.
- [20] Luo L, Molnar J, Hui D, et al. Physicochemical attack against solid tumors based on the reversal of direction of entropy flow: An attempt to introduce thermodynamics in anticancer therapy [J]. *Diagnostic Pathology*, 2006, 1:43.
- [21] 杨健, 陈增良. 血管新生与肿瘤生长的研究进展 [J]. 浙江大学学报: 医学版, 2001, 30: 189-192.
Yang Jian, Chen Zengliang. *Journal of Zhejiang University: Medical Sciences Edition*, 2001, 30: 189-192.
- [22] Warburg O. On the origin of cancer cells [J]. *Science*, 1956, 123(3191): 309-314.
- [23] Song C W, Lokshina, Rhee, J G, et al. A Implication of blood flow in hyperthermic treatment of tumors [J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 1984, 31: 9-16.
- [24] Ganapathy V, M Thangaraju, Prasad P D. Nutrient transporters in cancer: Relevance to Warburg hypothesis and beyond [J]. *Pharmacology and Therapeutics*, 2009, 121(1): 29-40.
- [25] Renugopalakrishnan V, Garduño-Juárez R, Narasimhan G, et al. Rational design of thermally stable proteins: Relevance to bionanotechnology[J]. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 2005, 5(11): 1759-1767.
- [26] Pollack R E, Green H, Todaro G J. Growth control in cultured cells: Selection of sublines with increased sensitivity to contact inhibition and decreased tumor-producing ability [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1968, 60: 126-133.
- [27] 王家楣. 流体力学[M]. 大连: 大连海事大学出版社, 2002: 187-189.
Wang Jiamei. *Liquid mechanism*[M]. Dalian: Dalian Maritime University Press, 2002: 181-189.

(责任编辑 朱宇)