

· 论 著 · DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 14. 023

热疗联合化疗在晚期卵巢癌合并腹腔积液患者中的应用价值

全 晋¹, 孙贵银¹, 肖 何², 向德兵^{1△}

(1. 重庆市江津区中心医院肿瘤科 402260; 2. 中国人民解放军陆军军医大学附属
大坪医院肿瘤中心, 重庆 400042)

摘 要:目的 探讨热疗联合化疗在晚期卵巢癌腹腔积液患者中的近期疗效及不良反应。方法 收集 2012 年 1 月至 2015 年 12 月在江津区中心医院进行治疗的卵巢上皮癌合并腹腔积液的患者共 102 例进行回顾性研究。将 102 例患者分为局部热疗联合全身化疗组(试验组)45 例和单纯全身化疗组(对照组)57 例, 均行紫杉醇联合顺铂/卡铂化疗。试验组在化疗基础上采用腹盆腔深部热疗, 评价两组近期疗效及不良反应。结果 试验组和对照组的有效率分别为 71.1% 和 64.9%, 差异无统计学意义($P=0.506$); 糖类蛋白 125(CA125)下降至正常患者的比例分别为 73.3% 和 59.6%, 差异无统计学意义($P=0.148$); 2 年生存率分别为 51.1% 和 45.6%, 差异无统计学意义($P=0.581$)。生活质量总改善率为 80.0% 和 61.40%, 差异具有统计学意义($P=0.043$); CA125 半衰期分别为 11.35 和 18.66 d, 差异具有统计学意义($P<0.001$)。两组化疗的主要不良反应为骨髓抑制和胃肠反应, 试验组与对照组发生Ⅲ~Ⅳ度骨髓抑制的比例为 17.8% 和 15.8%, 差异无统计学意义($P=0.789$); 发生Ⅲ~Ⅳ度胃肠反应 24.4% 和 21.1%, 差异无统计学意义($P=0.684$)。结论 热疗联合化疗能提高晚期卵巢癌合并腹腔积液患者的近期疗效, 缓解患者因腹水引起的临床症状, 提高生活质量, 可在临床推广使用。

关键词: 热疗; 卵巢癌; 腹腔积液; 糖类蛋白 125

中图法分类号: R605

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)14-2099-05

The application value of hyperthermia combined with chemotherapy in the treatment of advanced ovarian cancer with malignant ascites

QUAN Jin¹, SUN Guiyin¹, XIAO He², XIANG Debing^{1△}

(1. Department of Oncology, the Central Hospital of Jiangjin, Chongqing 402260, China; 2. Cancer Center, Daping Hospital Affiliated of Army Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To investigate the recent efficacy and toxicity of hyperthermia combined with systemic chemotherapy in advanced ovarian cancer with malignant ascites. **Methods** A total of 102 patients with advanced ovarian cancer were randomly assigned to the hyperthermia combined with systemic chemotherapy group ($n=45$) and the systemic chemotherapy group ($n=57$). All patients in both of groups were treated with paclitaxel and cisplatin/carboplatin, and patients in the combined group were treated with abdominal and pelvic hyperthermia. The recent efficacy and toxicity in two groups were evaluated. **Results** The response rate of the two groups was 71.1% and 64.9%, difference was not statistically significant ($P=0.506$). The proportion of patients with CA125 restored to normal was 73.3% and 59.6%, difference was not statistically significant ($P=0.148$). The 2-year survival rate was 51.1% and 45.6%, difference was not statistically significant ($P=0.581$), respectively. The improvement rate of life quality was 80.00% and 61.40% difference was statistically significant ($P=0.043$). The half-life of CA125 was 11.35 d and 18.66 d, difference was statistically significant ($P<0.001$). The main toxicity were bone marrow suppression, gastrointestinal reaction. The proportion of Ⅲ to Ⅳ degree bone marrow suppression in the combined group and chemotherapy group were 17.8% and 15.8% ($P=0.789$). The occurrence of Ⅲ to Ⅳ gastrointestinal reaction were 24.4% and 21.1% ($P=0.684$). **Conclusion** Hyperthermia combined with chemotherapy could improve the recent efficacy of advanced ovarian cancer with malignant ascites, and relieve the clinical symptoms caused by malignant ascites, improve the quality of life, and it is worthy of promotion.

Key words: hyperthermia; ovarian cancer; malignant ascites; carbohydrates 125

卵巢癌是常见的妇科肿瘤, 其中以卵巢上皮癌发病率最高, 60%~70% 的患者常因腹腔积液引起的腹

胀、腹痛就诊,确诊时已属临床晚期,失去手术机会,而临床上以化疗为主的综合治疗,患者预后差^[1]。恶性腹腔积液可引起腹痛、腹胀、蛋白丢失及呼吸、循环、消化、泌尿等系统功能障碍,严重影响生存质量。因此,临床急需开展提高晚期卵巢癌合并恶性腹水化疗疗效的研究。近年来通过局部热疗的方式以增加化疗疗效的研究逐渐增多。本研究采用局部热疗联合静脉含铂化疗方案对卵巢癌患者进行治疗,取得了较好的近期疗效,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2012 年 1 月至 2015 年 12 月江津区人民医院卵巢上皮癌合并恶性腹腔积液的患者共 102 例进行回顾性研究,年龄 23~80 岁、中位年龄 58 岁。研究纳入术后复发或仅探查、穿刺、抽液明确

病理诊断但均未行化疗,同时伴有腹腔积液的患者,其中浆液性腺癌 79 例、黏液性腺癌 13 例、内膜样癌 5 例、混合性腺癌 3 例、透明细胞癌 2 例。纳入标准:有明确的影像、检验、病理等证据证明为恶性腹腔积液;参照国际妇产科联盟(FIGO)2013 年关于卵巢癌的临床分期标准^[2],综合检查手段证实患者临床分期为Ⅲb~Ⅳ期;至少有 1 个符合实体瘤疗效评价标准(RECIST 标准)的靶区作为评估对象;卡氏评分(KPS 评分)≥60 分;无化疗、热疗禁忌证;预计生存期>3 个月。所有患者治疗前均签署书面知情同意书。102 例患者分为局部热疗+全身化疗组(试验组)45 例和单纯全身化疗组(对照组)57 例。两组患者年龄、肿瘤分期、糖类抗原 125(CA125)、腹围、KPS 得分等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	n	年龄	分期(n)			CA125	腹围	KPS 评分	
		[岁, $M(P_{25}, P_{75})$]	Ⅲb	Ⅲc	Ⅳ	[U/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]	[cm, $M(P_{25}, P_{75})$]	[分, $M(P_{25}, P_{75})$]	
试验组	45	51(23, 77)	8	28	9	391.82(24.46, 687.34)	96.9(74.5, 110.2)	60(60, 80)	
对照组	57	61(26, 80)	10	33	14	380.09(26.56, 667.36)	97.1(75.7, 111.4)	60(60, 80)	
P		0.152		0.856		0.811	0.613	0.605	

组别	n	腹胀评分(n)			病理结果(n)				
		1 分	2 分	3 分	浆液性腺癌	黏液性腺癌	内膜样癌	透明细胞癌	混合性腺癌
试验组	45	4	18	23	35	5	3	1	1
对照组	57	2	29	26	44	8	2	1	2
P		0.360			0.931				

1.2 方法

1.2.1 静脉化疗 采用紫杉醇+顺铂方案(TP 方案:第 1 天,紫杉醇 175 mg/m²;第 1 天或第 2 天,顺铂 70 mg/m²)。或者采用紫杉醇+卡铂(TC 方案:第 1 天,紫杉醇 175 mg/m²;第 1 天或第 2 天,卡铂,按照曲线下面积=5 计算使用量)联合静脉滴注。根据患者病情变化每 3~4 周重复。使用紫杉醇前 12.0 h 及 0.5 h 给予糖皮质激素抗过敏预处理,使用过程中密切监测生命体征。使用顺铂前 1 d 常规水化处理。化疗前后常规止吐、抑酸治疗,定期检测肝肾功能、电解质、血常规等。所有患者均完成 4~6 周期的化疗,化疗期间未抽取腹腔积液治疗。

1.2.2 热疗 试验组患者在静脉化疗基础上还采用 MTC-3D 体外微波热疗系统进行治疗,该系统最大功率 85 W×4,频率(2 450±50)MHz。患者取舒适体位,针对卵巢或影像学可评估的腹盆腔病灶进行治疗,设置治疗温度为 42.0~43.0 ℃,治疗时间 50~60 min,化疗开始后的第 1~5 天进行热疗,间隔 24 h。治疗期间注意观察、保护患者手术切口、穿刺点、脐部及腹部皮肤,防止烫伤。

1.2.3 随访 采取门诊与住院相结合的方式,内容包括患者主诉、查体、影像学及试验室检查。

1.3 评价标准

1.3.1 实体肿瘤疗效评价 客观疗效按照 RECIST 标准评价分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD),有效率=(CR+PR)/总病例数×100%。

1.3.2 生活质量改善情况 包括以下 3 个方面:腹围、腹胀评分、身体一般情况。第 3 周期治疗结束后 4 周进行评价。腹围测量方法:患者坐位,充分暴露腹部,使用软皮尺测量,以肚脐为准,水平绕腹 1 周,测得数值即为腹围。腹围缩小在 10%以上为生活质量改善,腹围增大在 10%以上为生活质量下降,腹围变化在 10%以内为稳定。腹胀评分:采取计分评分,腹胀明显,严重影响呼吸,计 3 分;腹胀严重,不影响呼吸计 2 分;腹胀但不影响活动,计 1 分;无腹胀,计 0 分。根据治疗前后患者主诉腹胀变化确定腹胀改善、加重、稳定。身体一般状况:根据 KPS 评分,比较治疗前和治疗后的一般情况,评分提高值≥10 分为一般情况改善,变化在 10 分以内为一般情况稳定,评分降低值≤10 分为一般情况下降。

患者生活质量评价标准如下:3 项指标均改善、2 项改善 1 项稳定、1 项改善 2 项稳定,判断为临床有效,生活质量改善;3 项指标中任意 1 项进展,不论其余两项变化情况,均判断为临床无效,生活质量未改善;3 项指标均稳定,判断为临床无效,生活质量未

改善。

1.3.3 CA125 CA125 是目前应用最多的卵巢癌血清标志物,CA125 半衰期、CA125 恢复正常的情况是公认的监测卵巢癌疗效的指标。于每周化疗前 1~3 d 抽取静脉血 2 mL,经 3 000 r/min 离心后采集血清标本,采用化学发光免疫方法测定血清中 CA125 水平。以 CA125<35 U/mL 为正常值。CA125 半衰期:根据半衰期公式计算^[3],半衰期= $\frac{\text{Ln}2 \times (t_2 - t_1)}{\text{Ln}C_1/C_2}$,其中 C₁ 为化疗前 CA125 值,C₂ 为化疗后 3 个月内 CA125 第 1 次低于 35 U/mL 时的数值,若 3 个月内未低于正常,则选择 3 个月内最低值。t₁、t₂ 是与 C₁、C₂ 对应的天数。

1.3.4 铂类耐药抵抗情况 铂类耐药:对初治以铂类药物为基础的治疗有明确反应,且已达到临床缓解,但停用药物后在 6 个月复发。铂类抵抗:化疗期间没有获得疾病缓解。

1.3.5 2 年生存率 观察热疗是否改善晚期腹水卵巢癌患者的 2 年生存情况。

1.3.6 不良反应发生情况 按照 WHO 分级评价标准评价治疗不良反应,分为 0~Ⅳ级。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行分析。计数资料采用百分数比较,组间比较采用 χ^2 检验。不服从正态分布的计量资料采用中位数和四分位数间距表示[M(P₂₅,P₇₅)],组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验,两两组间比较作多重校正。采用 Cox 回归分析与总生存相关的预后因素。逐步向前 Cox 回归分析卵巢癌预后的独立影响因素。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 实体肿瘤疗效评价 试验组与对照组近期疗效对比显示,试验组的有效率较对照组高(71.1% vs. 64.9%),但差异无统计学意义(P=0.506)。

2.2 生活质量改善情况 试验组的腹围缩小程度、KPS 改善情况较对照组更佳,差异有统计学意义(P<0.05)。试验组总的生活质量改善情况也优于对照组(P=0.043)。见表 2。

表 2 患者生活质量改善情况

组别	n	腹围[cm,M(P ₂₅ ,P ₇₅)]		KPS 评分[分,M(P ₂₅ ,P ₇₅)]		总改善情况 (%)
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
试验组	45	96.9(74.5,110.2)	72.6(66.8,98.6)	60(60,80)	70(50,80)	80.00
对照组	57	97.1(85.7,111.4)	80.2(69.2,108.7)	60(60,80)	70(50,80)	61.40
P		<0.001		0.031		0.043

2.3 两组治疗后腹胀评分情况比较 试验组治疗后腹胀评分为 0、1、2、3 分的患者有 11、23、7、4 例,对照组分别有 4、21、20、12 例,试验组治疗后腹胀评分下降更多,症状改善更明显,两组比较差异具有统计学意义(P=0.019)。

2.4 CA125 半衰期和恢复情况比较 试验组的患者 CA125 半衰期为 11.35(8.07,36.33)d,对照组为 18.66(8.58,53.71)d,两组比较,差异有统计学意义(P<0.001)。试验组患者 CA125 下降至正常水平的患者比例为 73.3%,对照组为 59.6%,但差异无统计学意义(P=0.148)。

2.5 铂类化疗药物耐药、抵抗情况 试验组和对照组铂类化疗药物抵抗率比较(8.9% vs. 8.8%),差异无统计学意义(P>0.05);试验组的铂类耐药率(20.0%)稍低于对照组(28.1%),但差异无统计学意义(P=0.635)。

2.6 2 年生存率 试验组 2 年生存率 51.1%,对照组 2 年生存率 45.6%,但差异无统计学意义(P=0.581)。试验组中位生存时间 29 个月,对照组中位生存时间 21 个月,差异无统计学意义(P=0.454)。与 2 年生存率相关的独立影响因素有:肿瘤有效率(P<0.001)、治疗前腹围值(P=0.018)、治疗后腹围

值(P<0.001)、腹胀评分下降(P<0.001)、KPS 评分改善(P<0.001)、总生存质量改善(P<0.001)、CA125 半衰期(P<0.001)、铂类耐药抵抗情况(P<0.001)。

2.7 不良反应发生情况 试验组及对照组患者均可耐受化疗相关的不良反应,未出现因严重不良反应而终止治疗的情况。两组患者中化疗的主要不良反应为骨髓抑制、胃肠反应,多为Ⅰ~Ⅲ度;骨髓抑制主要表现为白细胞和血小板降低,胃肠反应主要表现为恶心、呕吐、便秘。采用加强升白细胞、升血小板、止吐、抑酸等对症支持治疗,同时根据患者病情调整治疗方案。试验组与对照组发生Ⅲ~Ⅳ度骨髓抑制的比例为 17.8%和 15.8%,差异无统计学意义(P=0.789);发生Ⅲ~Ⅳ度胃肠反应 24.4%和 21.1%,差异无统计学意义(P=0.684)。试验组严重不良反应率稍高,但差异无统计学意义(P>0.05)。热疗不良反应主要为腹部局部皮肤轻度烫伤 4 例,给予冷湿敷、变换热疗角度、保护局部皮肤等措施,所有烫伤均在 1 周内恢复,在后续治疗中未再烫伤,未观察到因热疗增加化疗全身不良反应的发生。

3 讨 论

卵巢癌目前居妇科肿瘤病死率第一位^[4],该病早

期缺乏典型症状,多数患者就诊时已处晚期,常合并有恶性腹腔积液,严重影响患者的生存质量^[5],导致患者进食水困难、呕吐、肠梗阻、腹腔多器官功能衰竭、低蛋白血症等多种并发症。单纯抽取腹腔积液减轻腹压的方法反而进一步加重恶病质的程度,容易发生穿刺点渗液、腹腔感染等,只有控制肿瘤,才能有效地减少腹腔积液量,提高生存质量,并在此基础上延长生存时间。

化疗是晚期卵巢癌的主要治疗手段,紫杉醇联合顺铂/卡铂是美国国立综合癌症网络(NCCN)指南中推荐的晚期卵巢癌标准化疗方案^[6],但该方案对于改善腹腔积液的患者近期生存质量的程度和速度不佳,且远期复发率较高,尽管美国食品与药品监督管理局推荐了蒽环类、吉西他滨、VP-16 等二线治疗药物,但近远期效果始终有限^[7]。在暂无较好方案解决远期疗效的情况下,如何快速地缓解患者症状,提高近期生存质量是目前临床工作面临的主要问题,而局部热疗与化疗联合使用,能起到协同、增敏、抑制耐药的作用^[8],其机制可能有:(1)在高温环境中,肿瘤血管灌注增加,局部血药浓度提高;(2)肿瘤细胞膜在高热下通透性增加,胞内药物浓度较单纯化疗时增高^[9];(3)肿瘤细胞内的蛋白在高热下变性,阻碍了 DNA 损伤修复及细胞耐药^[10-11]。因此本研究选择热疗联合化疗的方法,达到了快速消退恶性腹腔积液的效果,改善症状,提高患者生存质量。

本研究中热疗联合化疗在有腹腔积液的晚期卵巢癌患者中能够明显改善近期生活质量,有确切的疗效,总改善率达到 80.0%,较单纯化疗 61.4%的改善率有明显提高,尤其是在减小腹围和减轻腹胀两个方面效果显著,对于患者生活质量和心理状态的改善具有积极地临床意义。

CA125 是明确的影响卵巢癌患者预后的独立因素^[12],同时也是反映疾病动态变化的指标,从而评价患者预后情况^[13-16]。本研究中试验组的 CA125 半衰期较单纯化疗组短,提示 CA125 下降程度更多、下降速度更快,预示着热疗联合化疗可能在部分疗效方面优于单纯化疗组。

在其他指标中,试验组与对照组治疗近期有效率、CA125 恢复正常患者比例数、铂类耐药的患者比例、2 年生存率、2 年生存曲线的比较,差异虽无统计学意义($P>0.05$),但热疗联合化疗组仍体现出了积极趋势,对临床工作仍有一定的指导意义。但在面对铂类抵抗的这部分卵巢癌患者时,联合治疗并不能体现出优势。

晚期卵巢癌合并腹腔积液的患者的 2 年生存率与患者治疗前状态及近期疗效有相关性,治疗前腹围较小、治疗后盆腔肿瘤消退较好、腹围下降多、腹胀评分减轻多、KPS 评分改善多、CA125 半衰期短的患者 2 年生存率更高,而出现铂类耐药抵抗的患者则提示

预后更差。

在治疗不良反应方面,两组常见的骨髓抑制和消化道反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。热疗治疗中常有烫伤等不良反应,但多轻微,经对症处理后可在短期内恢复,不影响治疗的连续性,在热疗过程中加强与患者沟通和监测温度变化是可以预防烫伤的。

本研究关注到,既往关于腹水的量化指标常采用积液消退或增多 50%、25% 的评价标准[中国肿瘤热疗临床应用指南(2017.V1.1)],这一评价标准在临床实践中难以量化,无法确定检查的方法、测量及判定标准,因此本研究采用腹围测量法,更易量化和可操作。在生活质量评价方面,根据肿瘤热疗临床应用指南,本研究采用了体质量、疼痛及一般情况变化情况作为评价标准,然而在腹腔大量积液患者中,体质量变化常因积液的明显变化而难以真实、准确判断。疼痛也并非腹腔大量积液患者的主诉,患者及家属更关注腹围腹胀的变化情况,以期改善进食状态,这甚至是部分患者入院的主要诉求。因此本研究中采用了腹围和腹胀评分,在 2 年生存率相关的独立因素分析中也证实了腹围和腹胀的变化是评价 2 年期疗效的重要指标。目前腹围与腹腔积液消退百分比的关系尚无明确的换算标准,腹胀评分的标准也待统一,同时是否还有更客观、更可靠、操作性更强的指标,还有待更深入的观察和研究。

参考文献

- [1] HARDING V, FENU E, MEDANI H, et al. Safety, cost-effectiveness and feasibility of daycase paracentesis in the management of malignant ascites with a focus on ovarian cancer[J]. Brit J Cancer, 2012, 107(6): 925-930.
- [2] 林仲秋, 谢玲玲, 李晶. FIGO 2013 卵巢癌、输卵管癌、腹膜癌新分期解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013, 29(12): 921-923.
- [3] COLAKOVIC S, LUKIC V, MITROVIC L, et al. Prognostic value of CA125 kinetics and half-life in advanced ovarian cancer[J]. Inter J Biol Marker, 2000, 15(2): 147-152.
- [4] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(1): 5-29.
- [5] SAADA E, FOLLANA P, PEYRADE F, et al. Pathogenesis and management of refractory malignant ascites[J]. Bull Cancer, 2011, 98(6): 679-687.
- [6] KOMIYAMA S, KATABUCHI H, MIKAMI M, et al. Japan Society of Gynecologic Oncology guidelines 2015 for the treatment of ovarian cancer including primary peritoneal cancer and fallopian tube cancer[J]. Inter J Clin Oncol, 2016, 21(3): 435-446.
- [7] YAP T A, CARDEN C P, KAYE S B. Beyond chemotherapy: targeted therapies in ovarian cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2009, 9(3): 167-181. (下转第 2107 页)

[5] CHEN Y,PENG Y,XU Z,et al. LncROR Promotes Bladder Cancer Cell Proliferation, Migration, and Epithelial-Mesenchymal Transition [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 41 (6): 2399-2410.

[6] CHEN Y,WEI G,XIA H,et al. Long noncoding RNA-ATB promotes cell proliferation, migration and invasion in gastric cancer[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(1): 1940.

[7] YANG C, YUAN W, YANG X, et al. Circular RNA circ-ITCH inhibits bladder cancer progression by sponging miR-17/miR-224 and regulating p21, PTEN expression[J]. Mol Cancer, 2018, 17(1): 19.

[8] XIE H, LIAO X, CHEN Z, et al. LncRNA MALAT1 Inhibits Apoptosis and Promotes Invasion by Antagonizing miR-125b in Bladder Cancer Cells [J]. J Cancer, 2017, 8 (18): 3803-3811.

[9] 余淦, 欧正岳, 陶启业, 等. 长链非编码 RNA PTENP1 在膀胱癌发生发展中的分子机制[J]. 南方医科大学学报, 2017, 37(11): 1494-1500.

[10] LI H J, SUN X M, LI Z K, et al. LncRNA UCA1 Promotes Mitochondrial Function of Bladder Cancer via the MiR-195/ARL2 Signaling Pathway[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 43 (6): 2548-2561.

[11] LUO J, CHEN J, LI H, et al. LncRNA UCA1 promotes the invasion and EMT of bladder cancer cells by regulating the miR-143/HMGB1 pathway [J]. Oncol Lett, 2017, 14 (5): 5556-5562.

[12] WANG J, LIU X, WU H, et al. CREB up-regulates long non-coding RNA, HULC expression through interaction with microRNA-372 in liver cancer[J]. Nucleic Acids Res, 2010, 38 (16): 5366-5383.

[13] YUAN J H, YANG F, WANG F, et al. A long noncoding RNA activated by TGF-beta promotes the invasion-metastasis cascade in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Cell, 2014, 25(5): 666-681.

[14] EADES G, WOLFSON B, ZHANG Y, et al. lincRNA-RoR and miR-145 Regulate Invasion in Triple-Negative Breast Cancer via Targeting ARF6 [J]. Mol Cancer Res, 2015, 13 (2): 330-338.

[15] QU C H, SUN Q Y, ZHANG F M, et al. Long non-coding RNA ROR is a novel prognosis factor associated with non-small-cell lung cancer progression[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(18): 4087-4091.

[16] ZHAO T, WU L, LI X, et al. Large intergenic non-coding RNA-ROR as a potential biomarker for the diagnosis and dynamic monitoring of breast cancer[J]. Cancer Biomark, 2017, 20(2): 165-173.

[17] LI C, LU L, FENG B, et al. The lincRNA-ROR/miR-145 axis promotes invasion and metastasis in hepatocellular carcinoma via induction of epithelial-mesenchymal transition by targeting ZEB2[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 4637.

(收稿日期: 2018-01-13 修回日期: 2018-03-25)

(上接第 2102 页)

[8] KIM K W, CHOW O, PARIKH K, et al. Peritoneal carcinomatosis in patients with gastric cancer, and the role for surgical resection, cytoreductive surgery, and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy[J]. Am J Surg, 2014, 207(1): 78-83.

[9] YUDINA A, MOONEN C. Ultrasound-induced cell permeabilisation and hyperthermia; strategies for local delivery of compounds with intracellular mode of action. International journal of hyperthermia[J]. Int J Hyperthermia, 2012, 28(4): 311-319.

[10] SONG C W, PARK H J, LEE C K, et al. Implications of increased tumor blood flow and oxygenation caused by mild temperature hyperthermia in tumor treatment[J]. Int J Hyperthermia, 2005, 21(8): 761-767.

[11] WU H T, PENG K W, JI Z H, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with lobaplatin and docetaxel to treat synchronous peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: Results from a Chinese center[J]. Eur Surg Oncol, 2016, 42(7): 1024-1034.

[12] YANG Z J, ZHAO B B, LI L. The significance of the change pattern of serum CA125 level for judging prognosis and diagnosing recurrences of epithelial ovarian cancer[J]. J Ovarian Res, 2016, 9(1): 57.

[13] DASKALOPOULOU S S, RABI D M, ZARNKE K B, et al. The 2015 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension [J]. Can J Cardiol, 2015, 31(5): 549-568.

[14] SUNDSTROM J, ARIMA H, JACKSON R, et al. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists C; Effects of blood pressure reduction in mild hypertension; a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Intern Med, 2015, 162(3): 184-191.

[15] MILLER P E, VAN ELSWYK M, ALEXANDER D D. Long-chain omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Am J Hypertens, 2014, 27 (7): 885-896.

[16] LI L, CHEN W, ZHU Y, et al. Caspase recruitment domain 6 protects against cardiac hypertrophy in response to pressure overload[J]. Hypertension, 2014, 64(1): 94-102.

(收稿日期: 2018-01-11 修回日期: 2018-03-23)