

主 编 李鼎九 胡自省 钟毓斌



肿瘤热疗学

ZHONGLIU RELIAOXUE

(第二版)

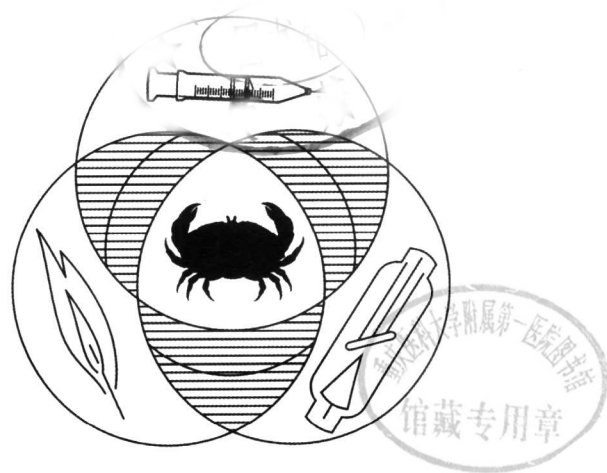
郑州大学出版社

主 编 李鼎九 胡自省 钟毓斌

肿瘤热疗学

ZHONGLIU
RELIAOXUE

(第二版)



郑州大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

肿瘤热疗学/李鼎九,胡自省,钟毓斌主编. —第2版—郑州:郑州大学出版社,2002.12

ISBN 7-81048-507-5

I. 肿… II. ①李…②胡…③钟… III. 肿瘤-热疗法
IV. R730.59

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2002)第 061083 号

郑州大学出版社出版发行

郑州市大学路 40 号

出版人:谷振清

全国新华书店经销

郑州文华印刷厂印制

开本:850 mm × 1 168 mm

印张:32.625

字数:877 千字

版次:2003 年 1 月第 2 版

邮政编码:450052

发行部电话:0371-6966070

1/16

印次:2003 年 1 月第 1 次印刷

书号:ISBN 7-81048-507-5/R·468

定价:89.00 元

本书如有印装质量问题,由承印厂负责调换

作者名单(依姓氏笔画为序)

王 雷 吉林工学院
尤庆山 哈尔滨医科大学肿瘤医院
邓晓芹 哈尔滨医科大学
任长学 湖南大学电器系
刘 珈 湖南省肿瘤医院
刘丕福 北京中日友好医院
江 槐 浙江大学微波研究室
江汉保 四川大学无线电系
祁 超 中山医科大学第二附属医院
孙安涛 湖南省肿瘤医院
李丰彤 天津市肿瘤医院
李瑞英 天津市肿瘤医院
李鼎九 河南省肿瘤医院
佟 芮 北京中日友好医院
张珊文 北京大学肿瘤医院
邵汛帆 广州市肿瘤医院
杨虎川 上海同济大学医学院
杨俊泉 天津市肿瘤医院
杨耀琴 上海同济大学医学院
赵彼得 解放军总医院
赵高贤 郑州大学第一附属医院
胡自省 湖南省肿瘤医院
钟毓斌 北京中日友好医院
徐培元 郑州大学第一附属医院
曾春林 湖南省肿瘤医院

再 版 前 言

近年来肿瘤热疗有了很大的发展,我国已经有数十家医院开展肿瘤热疗的研究及临床治疗工作。中国、日本及欧洲发表的很多Ⅲ期临床研究都表明肿瘤热疗确实可以使食管癌、膀胱癌、宫颈癌、软组织肿瘤、骨肉瘤等肿瘤的治疗增效。近年来在肿瘤亚高温热疗、高强度聚焦超声热疗、射频组织消融热疗、腹腔热灌注化疗等方面的进步,使肿瘤热疗的广度和深度扩展很多,使能够愿意接受热疗的病人增多,热疗同时对晚期肿瘤的姑息治疗也有好的疗效。肿瘤热生物学研究的新热点,如加温调控的基因治疗,热疗启动的肿瘤免疫治疗及肿瘤热疗结合热休克蛋白 70 - 抗原肽疫苗的治疗,热增敏剂及携带抗癌药物的热敏脂质体的研究等将给肿瘤热疗带来新的活力。

近几年来国产的深部射频热疗机、大功率微波热疗机、腔内微波热疗机、全身热疗及和高能超声聚焦热疗机相继问世,给我们提供了热疗的武器。这是我们开展热疗的必要基础。国外的热疗机也有很大的进步,特别是无损测温与热疗机的组合为适时测温提供了可能。我们觉得有必要介绍这些机器的性能及使用这些热疗机的经验。

本书第一版出版于 1995 年,内容似嫌陈旧,形势的发展促使我们要出版一本新的热疗书以满足读者日益增长的知识需要。此次每一章都做了重大修改,增加了许多新章节及国内学者的研究成果。本书不是热疗全书,但颇有实用价值。它的对象主要是从事肿瘤热疗的医护人员、肿瘤科医师及其他对肿瘤热疗有兴趣的医务工作者,希望这本书能对他们有益。有关热物理方面的叙述尽量不用数学物理公式,有关生物学的介绍也尽量浅显、易懂。

本书基本上包含了我国肿瘤热疗近年来工作的概况。本书的出版有热疗界的名家参与,使本书增辉不少。同济大学的杨虎川、杨耀琴教授,解放军总院的赵彼得教授,天津肿瘤医院的李瑞英教授,北京肿瘤医院的张珊文教授,哈尔滨医科大学的尤庆山教授都总结了他们的多年经验。浙江大学的姜槐教授多年从事微波防护工作,她的专章使我们在这方面有了明确认识。对她参与本书的编写,我们深表感谢。河南、湖南年轻的专家也总结了他们宝贵经验。湖南大学任长学教授参与第 10 章撰写并校阅第 8 ~ 第 12 章,并提出宝贵意见。祁超教授除编写专章之外,为此书的编辑、出版作了大量工作,借此机会向他们致谢。

本书作者大部分的工作条件并不优越,科研经费极少,但他们常年坚持,并且做出优秀的成绩,这是我们引以骄傲的。郑州大学出版社协助本书出版,湖南舒泰公司为本书出版提供了部分支持,其他的热疗公司也都热情的提供资料、图片,我们一并致谢。

李鼎九 胡自省 钟毓斌

2002 年 5 月 2 日

第一版序

我国自 70 年代开始了热疗工作,此后发展很快,全国各地都有了热疗设备,也做了不少基础和临床的研究工作,写出了不少较好的论著。但由于缺乏人材的训练和培养,尤其在剂量学方面和质量控制方面和国外差距很大。此次由李鼎九、胡自省教授主编的《肿瘤热疗学》一书出版,为我国热疗工作向规范化方面迈进无疑会起到很大推动作用。

该书从基础理论到临床各种肿瘤治疗的介绍,详尽而切合实际,有很大学习价值。对已经开展这方面工作的医务工作者,可以说是一本必读的教科书,同时对肿瘤研究和各科医务工作者也是一本很好的参考书。通过此书,非热疗的医务工作者,可以了解热疗,从而与热疗工作者更好的合作。在此向李鼎九、胡自省教授及其他编者祝贺,祝贺他们对热疗工作的贡献。

谷铎之

1995.3.17

目
录

第一篇 肿瘤热疗生物学

第 1 章 引言	(3)
1.1 肿瘤热疗简史	(3)
1.2 肿瘤热疗的回顾及展望	(4)
1.3 中国热疗 20 年主要成绩及 21 世纪展望	(9)
参考文献	(10)
第 2 章 热疗研究常用的生物学方法	(11)
2.1 体外实验	(11)
2.2 测定细胞凋亡的方法	(15)
2.3 其他离体实验方法	(16)
2.4 体内实验方法	(16)
参考文献	(17)
第 3 章 哺乳类动物细胞加温后细胞及分子水平所见	(19)
3.1 细胞存活曲线的改变	(19)
3.2 加温后分子基因水平的改变	(34)
3.3 细胞凋亡	(37)
参考文献	(40)
第 4 章 加热后活体水平生物学改变	(43)
4.1 正常组织的热损伤	(43)
4.2 实验肿瘤的热疗	(61)
4.3 局部加温后肿瘤及正常组织的病理生理改变	(63)
4.4 人为地影响肿瘤血流量的方法及血管损伤的机制	(69)
4.5 肿瘤热疗、免疫反应、肿瘤免疫及肿瘤疫苗	(75)
4.6 小结	(78)
参考文献	(78)
第 5 章 加温合并放射时的生物学	(83)
5.1 热与放射的协同作用	(83)
5.2 加温对不同细胞周期时相的影响	(85)
5.3 剂量率与长期低热(41℃)	(86)
5.4 高 LET 射线	(91)
5.5 不同细胞的放射热增敏	(92)
5.6 pH、氧含量对加热与放射合并作用的影响	(92)
5.7 肿瘤与正常组织的放射热增敏与治疗增益	(93)
5.8 加热合并辐射损伤的修复及损伤的机制	(96)
5.9 放射与加温作用的比较	(101)

参考文献	(103)
第6章 热化疗的生物学基础	(105)
6.1 化疗药物与加温的实验结果	(105)
6.2 化疗药物在低热(41.5℃)与高热(>43℃)时的比较	(118)
6.3 增加热化疗效果的一些途径	(119)
6.4 热疗、放疗、化疗三联治疗的基础	(120)
6.5 热化疗的临床应用原则	(121)
6.6 小结	(122)
参考文献	(123)
第7章 热耐受、热休克蛋白及热损伤机制	(127)
7.1 肿瘤细胞的热耐受性	(127)
7.2 温热与肿瘤放射治疗	(130)
7.3 温热合并化疗药物	(131)
7.4 热休克蛋白概述	(136)
7.5 热引起肿瘤细胞的损伤机制	(141)
参考文献	(144)

第二篇 肿瘤热疗的技术

第8章 电磁波加温原理概述	(149)
8.1 微波、射频加热的机制	(149)
8.2 组织的电特性	(150)
8.3 电磁波对组织加热的特性	(153)
8.4 微波体模及其应用	(155)
8.5 临床热物理实验室	(157)
8.6 小结	(158)
参考文献	(158)
第9章 电磁波加温	(159)
9.1 各种加温方法的比较	(159)
9.2 电容式加温	(160)
9.3 电感应式加温	(162)
9.4 微波单辐射器技术	(165)
9.5 微波多辐射器技术	(175)
9.6 国产热疗机简介	(180)
9.7 小结	(187)
参考文献	(188)
第10章 组织间热疗	(191)
10.1 微波天线插植组织间热疗	(191)
10.2 RF组织间热疗	(196)
10.3 组织间热疗时的测温	(200)
10.4 热籽治疗	(201)
10.5 激光热疗与光化治疗	(202)
10.6 其他方法	(203)
10.7 组织间热疗的临床应用及质量保证	(204)

10.8 小结	(205)
参考文献	(206)
第 11 章 腔内微波热疗	(209)
11.1 鼻咽辐射器	(209)
11.2 食管腔内辐射器	(209)
11.3 直肠辐射器	(215)
11.4 阴道、宫腔辐射器	(218)
11.5 前列腺辐射器	(222)
11.6 小结	(225)
参考文献	(226)
第 12 章 超声热疗	(227)
12.1 概述	(227)
12.2 医用超声换能器	(231)
12.3 超声波的生物效应	(234)
12.4 超声热疗的临床应用	(235)
12.5 高强度聚焦超声治疗	(236)
参考文献	(242)
第 13 章 全身热疗	(243)
13.1 全身热损伤的病理形态学	(243)
13.2 全身热疗时的病理生理改变	(244)
13.3 全身热疗的方法	(248)
13.4 大功率微波全身或区域性热疗的经验	(250)
13.5 全身热疗的技术问题	(251)
13.6 全身热疗合并化疗及放疗	(252)
13.7 实验动物及家畜肿瘤的全身热疗	(253)
13.8 全身或区域性热疗的效果及副作用	(254)
13.9 AIDS 的全身热疗	(256)
13.10 小结	(257)
参考文献	(257)
第 14 章 肿瘤热疗时的测温	(261)
14.1 引言	(261)
14.2 常用的温度计	(261)
14.3 利用热电偶在强电磁场内测温	(266)
14.4 临床测温的某些问题	(270)
14.5 超声热疗时的测温	(270)
14.6 热成像技术在热疗中的应用	(271)
14.7 测温的质量保证	(272)
14.8 无损测温	(272)
14.9 小结	(274)
参考文献	(275)

第三篇 肿瘤热疗的临床

第 15 章 临床热疗的概述	(279)
----------------------	-------

15.1	家畜自发性肿瘤的热疗结果和启示	(279)
15.2	临床肿瘤热疗基本要点	(281)
15.3	临床热剂量学	(284)
	参考文献	(299)
第16章	热疗的质量保证原则	(301)
16.1	热疗工具性能的了解	(301)
16.2	测温的质量保证	(302)
16.3	热疗机的最低要求	(302)
16.4	热疗的适应证、禁忌证	(303)
16.5	热疗的实施	(304)
16.6	临床热疗研究的注意事项	(304)
	参考文献	(305)
第17章	热灌注化疗	(307)
17.1	癌性胸膜炎的热疗	(307)
17.2	腹腔热灌注	(312)
17.3	膀胱癌热灌注治疗	(324)
	参考文献	(335)
第18章	表浅肿瘤的热疗	(341)
18.1	表浅肿瘤的热疗方法	(341)
18.2	临床资料 and 结果	(341)
18.3	鼻咽癌颈部淋巴结转移的热疗	(344)
18.4	乳腺癌术后胸壁复发	(345)
18.5	恶性黑色素瘤	(345)
18.6	讨论	(346)
	参考文献	(347)
第19章	脑瘤的热疗	(349)
19.1	颅内组织间热疗的方法	(349)
19.2	热籽治疗	(350)
19.3	组织间微波热疗	(351)
19.4	激光组织间热疗	(351)
19.5	国内脑瘤热疗的经验	(352)
19.6	小结	(353)
	参考文献	(356)
第20章	鼻咽癌的热疗	(357)
20.1	鼻咽癌治疗概况	(357)
20.2	鼻咽腔内辐射器的研制及用法	(358)
20.3	体外辐射的常用方法	(359)
20.4	原发灶的热疗研究	(359)
20.5	颈部转移灶的热疗	(360)
20.6	讨论	(361)
	参考文献	(361)
第21章	食管癌的热疗	(363)

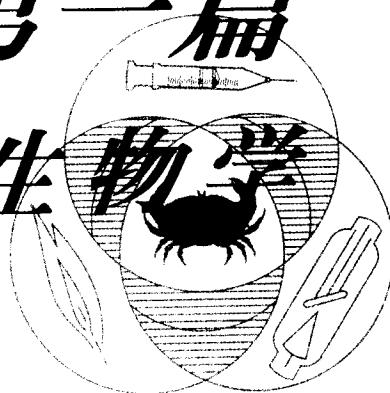
21.1	食管癌治疗现状	(363)
21.2	正常食管组织的热敏感性	(363)
21.3	食管癌腔内热疗辐射器及治疗方法	(364)
21.4	食管癌腔内热疗后的组织学改变及与临床的联系	(366)
21.5	食管癌热疗加放疗	(368)
21.6	手术前热疗加放疗	(371)
21.7	食管癌的热化疗	(371)
21.8	食管癌的三联治疗	(372)
21.9	微波功率、热剂量与预后	(373)
21.10	食管癌热疗存在的问题及研究方向	(378)
	参考文献	(378)
第 22 章	肝脏恶性肿瘤的热疗	(381)
22.1	概述	(381)
22.2	肝癌经皮射频消融法	(381)
22.3	经皮激光热疗法	(384)
22.4	肝动脉栓塞合并区域性加热疗法	(384)
22.5	肝脏灌注合并局部区域性加温法	(385)
22.6	其他	(386)
22.7	小结	(387)
	参考文献	(387)
第 23 章	直肠癌的热疗	(391)
23.1	直肠癌腔内加温治疗	(391)
23.2	直肠癌热放疗或热放化疗后组织学改变与临床的关系	(392)
23.3	术前热疗加放疗	(394)
23.4	术前热放化“三联”综合治疗	(395)
23.5	术中热疗合并化疗	(396)
23.6	单纯热疗加放疗	(396)
23.7	复发癌热疗加放疗或三联治疗	(397)
23.8	问题及展望	(398)
	参考文献	(398)
第 24 章	膀胱癌的射频透热治疗	(401)
24.1	膀胱癌的病理类型和临床分期	(401)
24.2	膀胱癌的治疗现状	(402)
24.3	射频透热治疗	(402)
24.4	小结	(405)
	参考文献	(405)
第 25 章	前列腺癌的热疗	(407)
25.1	概述	(407)
25.2	前列腺癌的加温方法	(407)
25.3	常规高温加热法及疗效	(407)
25.4	高强度聚焦超声治疗	(408)
25.5	微波热凝法及其他	(409)

25.6 治疗中注意事项	(409)
25.7 小结	(410)
参考文献	(410)
第 26 章 宫颈癌的热疗	(413)
26.1 宫颈癌的临床概述	(413)
26.2 宫颈癌治疗的概况	(414)
26.3 宫颈癌腔内微波辐射器	(415)
26.4 宫颈癌的热疗	(416)
26.5 讨论与结论	(421)
参考文献	(422)
第 27 章 肢体骨及软组织肿瘤的热疗	(425)
27.1 肢体隔离热灌注	(425)
27.2 术中微波加温并化疗	(428)
27.3 放疗与射频热疗综合	(429)
27.4 热疗与化疗	(430)
27.5 小结	(431)
参考文献	(432)
第 28 章 肺癌及其他肿瘤的热疗	(435)
28.1 肺癌的热疗	(435)
28.2 胰腺癌的热疗	(436)
28.3 口腔颌面肿瘤的热疗	(437)
参考文献	(437)
第 29 章 深部肿瘤的加温治疗	(439)
29.1 加温方法及加温设备的分类	(439)
29.2 深部肿瘤热疗设备及加温技术	(440)
29.3 深部肿瘤热疗的临床应用	(443)
29.4 深部肿瘤热疗的疗效	(447)
29.5 今后的展望	(459)
参考文献	(460)
第 30 章 化疗合并热疗的临床	(461)
30.1 热疗合并化疗常用药物的实验研究	(461)
30.2 耐药性与热耐受性	(462)
30.3 局部及区域热化疗的临床研究	(462)
30.4 全身热化疗的临床研究	(466)
30.5 小结	(468)
参考文献	(469)
第 31 章 非肿瘤疾病的热疗	(473)
31.1 前列腺增生症的热疗	(473)
31.2 子宫出血和盆腔炎的热疗	(476)
31.3 热疗治疗其他良性疾病	(478)
参考文献	(479)
第 32 章 电磁波热疗的安全防护	(481)

32.1 电磁波生物学效应对健康影响的概述	(481)
32.2 电磁波职业暴露的容许辐射限值	(483)
32.3 电磁波热疗的能量泄漏	(488)
32.4 电磁波热疗的防护	(490)
参考文献	(492)
附录1 临床热疗表格	(493)
附录2 肿瘤微波热疗的质量保证建议书	(494)
1 热疗设备的质量保证	(494)
2 治疗过程的质量保证	(496)
3 数据处理及治疗小结的质量保证	(497)
附录3 欧洲热疗学会区域热疗质量保证建议书	(498)
1 引言	(498)
2 治疗计划	(498)
3 治疗	(499)
4 治疗文献的书写	(500)
5 设备的要求和特性	(500)
6 安全方面	(501)
7 热疗工作人员的要求	(501)
8 质量保证所需仪器	(501)
附录4 深部热疗质量保证建议书	(503)
1 治疗计划	(503)
2 治疗的实施	(504)
3 治疗记录的书写	(505)
4 疗效评定的标准	(505)
5 设备的要求	(505)
6 安全方面	(506)
参考文献	(506)

第一篇

肿瘤热疗生物学



第1章 引言

1.1 肿瘤热疗简史

人类自有了文明的历史就在实践中懂得用热来治疗疾病。我国古代的医生用砭石和火来治疗疾病，并由此创造了针灸术。现在民间仍然有用火针、小烙铁之类的工具来治疗某些外科疾病，当然也有一部分是表浅肿瘤。古代把长在颈部的结节、肿块称之为瘰疬、马刀、失荣等，其中一部分是淋巴结结核，当然也会有一部分是恶性肿瘤。《外台秘要》第23章已有千金灸治疗瘰疬的方法，并说隔蒜灸适于一切项上瘰疬。这也可能是肿瘤热疗最古老的记载。Hyperthermia 一词源于希腊文，意思就是高热或过热。古代西方文献也记载了用烧红了的小烙铁治疗某些小肿瘤，或用烧热的油浇在某些外伤或疮面上来治疗这些病。西方论及高热可以治疗肿瘤的比较可靠的文献首推1866年 Busch 的报道。他叙述了1例经组织学证实为恶性的面部肿瘤，在两次丹毒感染后肿瘤消退。1884年 Bruns 报道1例晚期黑色素瘤感染丹毒后发热40℃以上数日，肿瘤全消，存活8年之久。1918年 Rohdenbury 复习文献中报道肿瘤自然消退的病例，在166例癌中，72例曾有高热、严重感染或用热疗的历史；26例肉瘤中，19例曾有发热、感染史。这些事实都提示高热会对肿瘤治疗起某些作用。1896年 Coley 用丹毒的毒素（即链球菌的毒素）治疗一些肿瘤患者，在17例不能手术的癌中有3例治愈，17例不能手术的肉瘤中有7例治愈，全部病例观察1~7年。1953年 Coley 的女儿 Helen Naut 等报道了30例经选择的软组织肉瘤、淋巴瘤及宫颈癌，用Coley毒素治疗，其中25例存活10年。虽然Naut不认为效果是由于发热所致，但很多人还是认为发热起的作用恐怕大于毒素。实际上，事实本身已经提示高温有可能治愈某些恶性肿瘤。Westermarck (1898)及 Percy (1916)先后报道了用热水灌注局部加温的方法治疗晚期宫颈癌起到了一定的姑息效果。1932年 Geotze 报道了用热水浸泡治疗阴茎癌，也收到了很好的效果。这些事实提示：不仅全身热疗可以治疗肿瘤，局部热疗也有相当的疗效。20世纪以来，间断地有人从事肿瘤热疗的研究工作。在X射线治疗机问世后，Warren 于1935年报道用X线合并加热治疗肿瘤，取得了较好的疗效。但由于当时科学技术不够发达，缺乏完善的加热设备及测温仪器，不可能作精确的记载，又加之临床观察缺乏严密的随机分组对照，使肿瘤热疗的发展受到限制。另一方面X射线治疗机的逐步完善，放疗、药物的发展把人们的注意力引向放疗及化疗。所以热疗在20世纪60年代前未能得到足够的发展。

1960年后，有人开始尝试对肿瘤用热疗合并化疗。值得一提的是意大利医师 Cavaliere 于1967年报道了阻断股动脉及股静脉后，用体外循环隔离灌注的方法将血液加热后灌注患者肢体，治疗下肢的骨肉瘤、滑膜肉瘤及黑色素瘤等得到较为满意的疗效。40年来 Cavaliere 和他的同事们一直从事这一工作，并取得进展，这是一个说明热疗效果非常好的例子。1975年

Pittgrew 等报道了在全麻下全身加热的方法:令病人吸入高温度的空气,并全身涂蜡加热防止热散失,使温度达 $41.5 \sim 41.8^{\circ}\text{C}$,持续数小时。他们治疗了 82 例晚期肿瘤,其中肉瘤效果最好。4 例软组织肉瘤均有效,成骨肉瘤、胃肠道肿瘤、黑色素瘤也有一定的疗效,胃癌效果较差。Hall 等在 1974 年报道 35 例用 45°C 热水灌注的方法治疗膀胱癌,多数病例每次 3 h,每日 1 次,共 12 次。其中 4 例肿瘤消失,19 例肿瘤缩小 50% 以上,7 例肿瘤缩小 50% 以下,5 例无效。近代的临床观察反过来又促进了基础医学对肿瘤热疗的研究兴趣。特别是 1970 年以来,许多放射学家转向对热生物学的研究。他们从分子水平、细胞水平及小动物水平、大动物水平对热疗进行了广泛深入的研究,给肿瘤热疗奠定了可靠的生物学基础。与此同时,为了适应临床治疗需要,一些物理学家和工程师也从事热疗设备研制,并取得了不小的成绩。

1.2 肿瘤热疗的回顾及展望

肿瘤热疗的历史虽然可以追溯到一百年以前或更长的时间,但真正用科学的方法来研究还不到 30 年。肿瘤热疗可以说仍处于幼年阶段,正如 20 年代或 30 年代的放射治疗一样。目前尚没有一个满意的热疗工具,也没有一种满意的测温手段,热疗剂量学也极不完善,可以说肿瘤热疗目前所存在的问题仍然很多。但肿瘤热疗在临床上已显示了它突出的、良好的疗效,甚至常常出乎医生的预料,所以越来越多的人从事这方面的研究。以国际肿瘤热疗会议为例,1975 年在美国华盛顿召开第一届国际肿瘤热疗讨论会,只有 150 人参加,且来自少数几个国家。嗣后召开第 2~8 届国际肿瘤热疗会议,参加的人数最多达到 700 人,分别来自三十多个国家。除了国际性肿瘤热疗会议之外,还有若干区域性会议,如欧洲肿瘤热疗会议、北美肿瘤热疗会议及日本肿瘤热疗会议,都是每年召开一次。日本全国性的热疗学会已有会员 800 人已上,亚洲热疗学会也于 1996 成立。国际性的肿瘤热疗杂志《国际热疗杂志》已于 1985 年出版。从 Medline 检索出肿瘤热疗的文献每年都在 500 篇以上,由此看出肿瘤热疗的临床进展还是非常迅猛的(表 1.1)。

经过了近 30 年的努力研究,现在多个热疗临床 III 期报道结果都表明热疗确可提高疗效。肿瘤热疗研究及临床应用的另一次热潮正在兴起。

1.2.1 热生物学研究

热生物学研究始于 1970 年以后,80 年代中期的生物学研究以描述现象为主,研究 43°C 以上的生物学效应,研究模式仿照放射生物学。方法学以细胞存活曲线、肿瘤生长延迟为主。80 年代后期至 90 年代中期偏向机制研究,方法上增加了凝胶电泳、流式细胞仪,研究加温后动物肿瘤氧分压的变化。热休克蛋白(HSP)的研究只注重 HSP 与热耐受的一面而忽视了其他方面。在 HSP、凋亡、不同细胞的热敏感性、低热($40 \sim 41^{\circ}\text{C}$)的生物学、热增敏剂、改变肿瘤血流量等方面有关学者做了大量工作。这 20 多年的功绩在于很快地阐明了热疗的机制,但也受到放射生物学研究思维的禁锢,使生物学研究局限在热损伤、热增强放射损伤、热增强化疗药物损伤方面,忽视了热疗对机体全身的作用,特别是对免疫的作用。90 年代后期,热生物学研究的热点变为分子/基因水平的研究、免疫与热疗的研究,基因与热疗、HSP 作为分子伴侣诱发免疫等。