

溶瘤病毒 H101 结合局部加热治疗 对转移肿瘤病灶的远端效应

胡放¹, 胡晓桦^{2△}, 余萍^{3△}, 张家兴^{4△}, 娄国光^{5△}, 刘宏利¹,
吴波¹, 赵荣华¹, 夏惠群¹, 汪裕¹, 陈杰¹, 贲勇¹, 陈思懿⁶

Abscopal Effect on Metastatic Tumor Induced by Oncolytic Virus of H101 Combining with Local Heating

HU Fang¹, HU Xiao-Hua^{2△}, YU Ping^{3△}, ZHANG Jia-Xing^{4△}, LOU Guo-Guang^{5△}, LIU Hong-Li¹,
WU Bo¹, ZHAO Rong-Hua¹, XIA Hui-Qun¹, WANG Yu¹, CHEN Jie¹, BEN Yong¹, CHEN Si-Yi⁶

1. 上海三维生物技术有限公司,
上海 200001
2. 广西医科大学附属肿瘤医院
肿瘤科,
广西南宁 530021
3. 四川省肿瘤医院肿瘤内科,
四川成都 610041
4. 同济大学附属铁路医院介入科,
上海 200072
5. 浙江大学附属第一医院泌尿外科,
浙江杭州 310003
6. 美国贝勒医学院
分子和人类遗传系,
德克萨斯州 休斯顿 77030

1. Sunway Biotech Co., Ltd.,
Shanghai 200001,
P. R. China

2. Cancer Hospital of Guangxi
Medical University,
Nanning 530021,
P. R. China

3. Cancer Hospital of Sichuan,
Chengdu 610041,
P. R. China

4. Railway Hospital of Tongji University,
Shanghai 200072,
P. R. China

5. First Hospital of Zhejiang University,
Hangzhou 310003,
P. R. China

6. Baylor College of Medicine,
Houston, Texas 77030,
USA

通讯作者:胡放

Correspondence to: HU Fang
Tel: 86-21-53850066
Fax: 86-21-53853073
E-mail: fanghu@sunwaybio.com.cn

△作者对本文作出同等贡献

基金项目:国家“863计划”资助项目
(No. 2004AA2Z3A00)

Grant: National “863 Program”
Project (No. 2004AA2Z3A00)

收稿日期:2006-05-20
修回日期:2006-06-17

[ABSTRACT] BACKGROUND & OBJECTIVE: The abscopal effect on the tumors is a distant antitumor activity induced by local treatments. The study was to observe the induction of abscopal effect by the combination of H101 oncolytic virotherapy with local heating. **METHODS:** Five patients with histologically confirmed, surgically unresectable metastatic malignant tumors (2 nasopharyngeal carcinomas, 1 pulmonary carcinoma, 1 parosteal sarcoma and 1 bladder carcinoma) that had definitely failed to the conventional chemotherapy and radiotherapy or refused these therapies were enrolled in this experimental therapy. All patients were treated with local intra tumor injection of H101 ($5 \times 10^{11} \sim 15 \times 10^{11}$ VP) combined with 60-min heating at 42°C. **RESULTS:** Two patients were cured with complete regressions of both injected and non-injected tumors and have survived for a long period up to date. Three patients responded to the novel therapy variously and eventually died from the disease, who survived 29, 15 and 13 months, respectively. **CONCLUSION:** The abscopal antitumor effect could be induced by the combination of H101 local intratumoral injection with heating. **KEYWORDS:** Cancer; Biotherapy; Oncolytic adenovirus; Heating; Abscopal effect

【摘要】 背景与目的:远端效应是肿瘤的局部治疗引起的远处抗肿瘤作用。本研究探索溶瘤腺病毒 H101 局部注射结合局部加热治疗诱发远端抗肿瘤效应的可行性。方法:放化疗失败或拒绝放化疗并有转移病灶的 5 例肿瘤患者(2 例鼻咽癌,1 例肺癌,1 例骨肉瘤和 1 例膀胱癌),以 H101 ($5 \times 10^{11} \sim 15 \times 10^{11}$ VP)瘤内注射联合 60 min 42°C 局部热疗进行治疗。结果:2 例患者注射灶、非注射灶肿瘤完全消退而长期生存,3 例患者也观察到非注射灶有不同程度缓解后死亡,生存期分别为 29、15、13 个月。结论:H101 瘤内注射联合加热治疗能诱发一定的远端抗肿瘤效应。

关键词:肿瘤;生物治疗;溶瘤腺病毒;热疗;远端效应

中图分类号:R730.53; R73 文献标识码:A

文章编号:1000-467X(2006)08-0919-06

近年来 E1B-55 ku 删除的条件复制性溶瘤腺病毒治疗局部肿瘤的研究进展迅速,其中重组人 V 型腺病毒 H101 在头颈部肿瘤的临床试验中显示了良好的抗肿瘤作用^[1-3]。在临床探索中发现,注射 H101 的发热患者与不发热者相比,不但肿瘤局部反应效果较好,而且显示了对转移病灶的远端抗肿瘤效应^[3]。本研究以加热治疗模仿发热,提出 H101 局部注射结合局部加热治疗肿瘤的新尝试,在治疗中发现 5 例有转移病灶的患者,经上述治疗后出现不同程度的远端效应,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

自 2002 年至 2005 年广西医科大学附属肿瘤医院、四川省肿瘤医院、同济大学附属铁路医院和浙江大学附属第一医院分别收治的 5 例经过组织学确诊且不能切除的转移性肿瘤患者(见表 1),均对常规化疗无效或拒绝化学治疗,并签署知情同意书。病例一,59 岁,男性,于 1989 年发现右颈部肿块,经病理检查确诊为鼻咽低分化鳞癌。给予根治性放疗后仅右颈部残留拇指大小肿块,并于 1990 年行右颈部残留肿块单纯切除术。2001 年 11

月右颈部原肿块处复发并迅速增大,皮肤变紫红伴疼痛,穿刺活检病理诊断为低分化上皮癌。自 2001 年 12 月 24 日给予 ^{60}Co 姑息性放疗,分 17 次历时 24 天给予总剂量 34 Gy 照射,肿块未见缩小,患者拒绝化疗而接受本试验疗法。病例二,69 岁,男性,于 2002 年 1 月 3 日因不明原因咯血来诊。查体无异常,胸片发现右肺上叶不规则阴影,未予治疗。2003 年 1 月 13 日 CT 提示右肺上叶外周占位(图 1A),大小 3.1 cm×2.5 cm,左肺上叶发现 0.5 cm×0.5 cm 占位(图 1B)。痰脱落细胞检查示:“涂片中找到癌细胞(腺癌)”,分期 T3N1M1,临床 IV 期。患者拒绝化疗而进入本试验组。病例三,20 岁,女性。2001 年 4

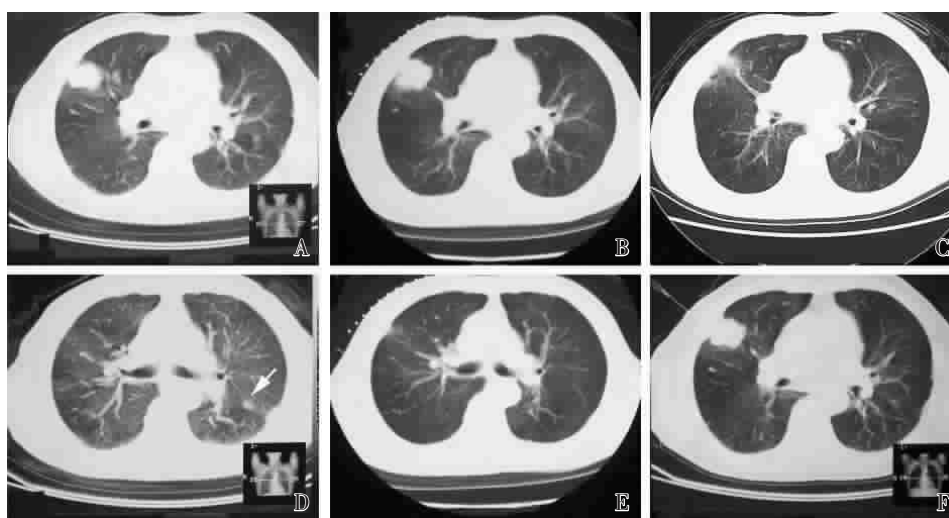


图 1 病例二病毒加局部热疗期间的 CT 扫描

Figure 1 CT scans performed during oncolytic virotherapy-heating treatment in case 2

A: A nodule measuring 3.1 cm×2.5 cm in the right lung and B: A small metastasis (arrow) in left lung before the treatment. C: The uneventful stabilization of primary tumor and D: The complete resolution of metastatic mass on the CT re-examination after one cycle of treatment. E: Obvious regression of primary tumor with fibrotic change after 2 more courses of treatment combined with X-radiotherapy. F: CT guided percutaneous intratumoral injection of H101.

表 1 5 例病例的主要临床治疗情况

Table 1 The main treatments of 5 cases

Case	Sex	Age	Histological diagnosis	Clinical phase	Metastasis			Treatment history
					Location	Number	Size	
1	Male	59	Differentiated squamous cell nasopharyngeal carcinoma	T1N3M0(IV)	Right neck	2	3.3 cm×2.5 cm ×0.6 cm 4.7 cm×2.6 cm ×2.2 cm	Curative radiotherapy on primary tumor Resection of rudimental tumor Palliative radiotherapy
2	Male	69	Lung adenocarcinoma	T1N0M1(IV)	Left lung	1	0.5 cm×0.5 cm	None
3	Female	20	Parosteal sarcoma	T4N0M1(IV)	Right lung	2	0.6 cm×0.6 cm	X radiotherapy on primary tumor
4	Female	59	Differentiated squamous cell nasopharyngeal carcinoma	T1N3M0(IV)	Ipsilateral submental lymph node	1	4.0 cm×4.0 cm	Curative radiotherapy on primary tumor 3 cycles of PF chemotherapy
5	Male	64	Bladder transitional cell carcinoma	T1N4M0(IV)	Bilateral inguinal lymph node	2	1.6 cm×1 cm	Partial bladder resection Chemotherapy Irrigation of Bladder Curative bladder resection and bladder reconstruction

月发现左背部包块,5 cm×5 cm 大小,行包块根治切除术,切除组织病理诊断为“骨旁质肉瘤”。术后5个月手术区肿块复发,生长迅速。2002年2月21日CT检查显示“左背部软组织密度肿块,大小15 cm×21 cm,部分肋骨破坏”(图2A-1),“右肺上叶内可见两个软组织密度结节影,大小0.6 cm×0.6 cm”(图2A-2和2A-3)。即于2002年2月26日至

2002年3月13日给予总剂量为3 000 cGy的局部X线放疗。肿瘤无反应并在右肺后段出现新的病灶(2002年3月27日CT,图2B-4)。病例四,59岁,女性,1991年5月发现左颈及左颌部肿块,鼻咽部活检病理诊断为鼻咽低分化鳞癌,予根治性放疗后鼻咽、左颈部及左颌下肿块完全消退。1999年12月左颈部陆续出现两个肿块,病理诊断为鼻咽低分



图2 病例三不同时间CT扫描(列)的可比较层面(行)

Figure 2 CT scans of case 3 performed at different time were listed in column with arrangement of the comparative coronal planes in row.

A:Initial CT, performed before therapies, showed a huge dorsal mass with invasion into costal bones (row 1) and two right lung metastases (arrow 2 and 3). B:CT after radiotherapy revealed a new location of metastasis in the right posterior segment (arrow 4) without response of dorsal primary tumor (arrow 1). C:CT, after 4 cycles of chemotherapy in association with oncolytic virotherapy-heating treatment, showed evident response of primary tumor (row 1) and regression of a lung metastasis (row 2), however, tumor deterioration with new metastatic multiple nodules in the lung (arrow 5) and mediastinum (arrow 6). D:CT after 18 cycles of mono-oncolytic virotherapy-heating treatment showed almost completely regressed metastatic lesions (arrow 3-6) with stabilization of dorsal primary tumor (arrow 1).

化鳞癌。自 2000 年 8 月 12 日至 2000 年 11 月 21 日患者接受 3 个疗程 PF 方案 (5-FU 1 g/m², DDP 20 mg/m²) 连续 5 天化疗, 每 3 周重复一次, 随后自 2000 年 12 月 1 日至 2000 年 12 月 23 日又接受一个疗程 56 Gy 放射治疗, 治疗结束时肿瘤未缩小。2002 年 1 月 24 日就诊时查体左颈部肿块大小 3.3 cm×5.2 cm(上)和 1 cm×1 cm(下)(图 3A), B 超发现同侧颌下淋巴结增大至 4 cm×4 cm(图 3B)。淋巴结穿刺活检病理诊断为低分化鳞状细胞癌, 分期 T1N3M0, 临床 IV 期。病例五, 64 岁, 男性, 自 2002 年 9 月出现肉眼血尿, 膀胱镜活检病理诊断为膀胱移行鳞状细胞癌, 并行膀胱部分切除术。术后吡喃阿霉素 20 mg 膀胱内灌注化疗, 每周一次, 连续 6 周。2003 年 8 月膀胱内肿瘤复发, 肿块大小 5.4 cm×6.4 cm, 行根治性膀胱癌切除结肠代膀胱术。术后 6 个月腹部出现肿块并迅速增大, 于 2004 年 5 月 21 日行腹壁巨大肿瘤切除、原位膀胱修补及部分肠切除术。术后 1 个月耻骨联合上出现包块。入

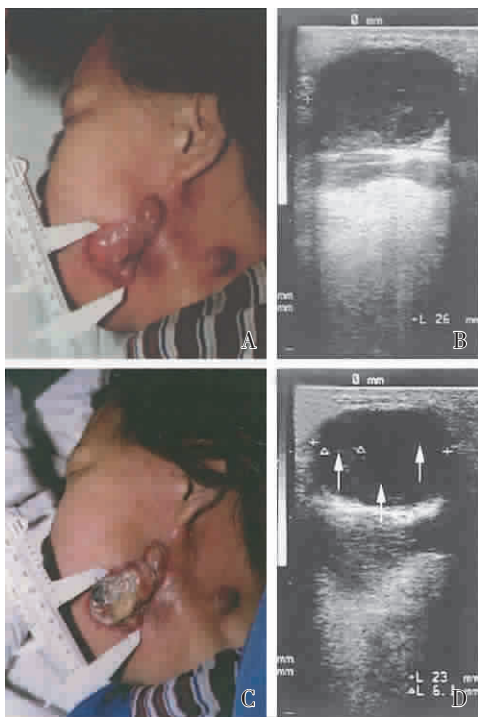


图 3 病例四肿块照片及颌下淋巴结超声影像

Figure 3 Photos of tumor masses and ultrasonogram of the ipsilateral submental lymph node in case 4

A: Masses before the treatment with the sizes of 3.3 cm×5.2 cm (upper) and 1 cm×1 cm (lower) in the right neck. B: Ultrasonogram of the ipsilateral submental lymph node identified a regularly shaped homogeneous lesion. C: Masses after treatment without evident response to the therapy. D: Post-treatment ultrasonogram showed the ipsilateral submental lymph node with several irregularly shaped low-echoic lesions.

院时患者虚弱并恶病质, 查体可触及耻骨联合上突出大小为 6 cm×6 cm 的质硬肿块, 左侧腹股沟淋巴结 1.5 cm。2004 年 8 月 4 日 CT 提示耻骨上肿块 5.4 cm×6.4 cm, 双侧腹股沟淋巴结肿大(最大 1.6 cm×1.0 cm, 图 4A)。同期包块活检病理诊断与前一致, 病理分期 T1N4M0, 临床 IV 期。患者不能耐受放疗和化疗而进入本试验。

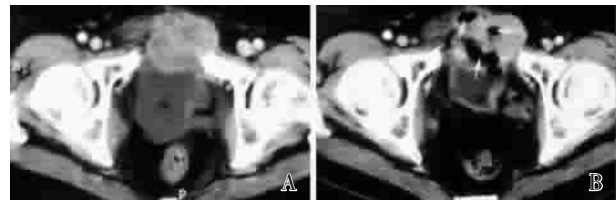


图 4 病例五病毒加热治疗过程中的 CT 层面

Figure 4 CT scans performed during oncolytic virotherapy-heating treatment in case 5

A: Before treatment, CT revealed suprapubic mass measuring 5.4 cm×6.4 cm and bilateral inguinal lymphadenopathy. B: After 1 cycle of treatment, CT revealed downsized suprapubic tumor with 3.6 cm×4.2 cm in size containing multiple oncolytic area (arrows).

1.2 试剂

重组人 V 型腺病毒 H101 是由上海三维生物技术有限公司研制的改构腺病毒制剂, 属于人类 C 组 V 型腺病毒, 删除了 E1B-55 ku (2.4~3.3 mu) 和 E3 区片段 (78.3~85.8 mu), 从而使病毒相对选择性地肿瘤细胞中复制。该制剂经中国国家食品药品监督管理局批准可用于人体临床试验 (批准号: 2001SL028)。H101 由上海三维生物技术有限公司生产, 每支 0.5 ml, 含 5×10^{11} 病毒颗粒, -20°C 冷冻保存。使用时室温融化, 并用生理盐水稀释到注射肿瘤体积的 30%。

1.3 方法

1.3.1 治疗方式 每例患者每次给药剂量根据肿瘤直径 ≤ 3 cm、3~5 cm、 ≥ 5 cm, 每次分别给予 5×10^{11} (H101 0.5 ml)、 10×10^{11} (H101 1.0 ml)、 15×10^{11} (H101 1.5 ml) 病毒颗粒。鼻咽癌、膀胱癌和骨旁质肉瘤等浅表肿瘤病例行 H101 直接瘤内注射, 每日一次, 连续 5 天为 1 个疗程。肺癌病例通过 CT 导引经皮穿刺右肺瘤内注射, 每周一次, 连续 2 周, 每 21 天为一个周期, 可连续使用 4 个周期。第一次注射后第二天开始每天以射频热疗仪对肿瘤注射病灶进行局部加热治疗, 皮温 42°C 、60 min, 连续 5 天。本文中膀胱癌病例由于身体过于虚弱而未行热疗。5 例病例的主要治疗情况见表 2。病例一自 2002 年 2 月 25 日至 2002 年 5 月 18 日接受本试

表 2 5 例病例的临床疗效
Table 2 Clinical efficacy of 5 cases

Case	H101 intratumoral injection				Heating			Response	Survival (month)
	Location	Size	Dose(VP)	Cycle	Location	Temperature(°C)	Time(min)		
1	Lower mass on right neck	4.7 cm×2.6 cm×2.2 cm	5×10 ¹¹	2	Lower mass on right neck	42	60	CR	>50
2	Mass in right lung	3.1 cm×2.5 cm	5×10 ¹¹	3	Mass in right lung	42	60	CR	>34
3	Mass on the back	15 cm×21 cm	5×10 ¹¹	22	Mass on the back	42	60	SD	29
4	Upper mass on left neck	3.3 cm×5.2 cm	10×10 ¹¹	2	Upper mass on left neck	42	60	SD	15
5	Mass on the pubic lymphysis	3.3 cm×5.2 cm	15×10 ¹¹	1	Not done	-	-	PR	13

CR:complete response; PR:partial response; SD:stable disease; PD:progression disease

验疗法,右颈部(图 5A)下方肿瘤行 H101 0.5 ml 瘤内注射结合注射部位肿瘤热疗,共进行 2 个疗程。病例二于 2003 年 1 月 13 日接受本试验疗法,CT 引导下右肺瘤内 H101 0.5 ml 单次注射(图 1F),注射后第 2 天行注射部位热疗。共进行 3 个疗程治疗,其中后 2 个疗程结合右肺病灶 X 线放疗,历时 43 天分 28 次给予总剂量 4 951 cGy 照射。病例三自 2002 年 4 月 1 日至 2002 年 7 月 24 日接受 4 个周期化疗(异环磷酰胺 2 g d₁₋₃,表阿霉素 40 mg d₁₋₃,氮烯咪胺 200 mg d₁₋₅),同时联合背部肿块 H101 注射及加热治疗,注射剂量 0.5 ml。之后进行了 18 个疗程的单纯病毒注射及加热治疗。病例四自 2002 年 1 月 28 日接受本试验疗法,左颈部前上方肿块内注射 H101 1.0 ml 结合注射肿块的热疗,共 2 个疗程。病例五自 2003 年 8 月 11 日接受本试验治疗,行耻骨上肿瘤瘤内注射 H101 1.5 ml,未对注射病灶进行热疗。

1.3.2 疗效判断标准 采用 WHO 实体肿瘤疗效判断标准进行疗效判定。

1.3.3 随访情况 试验治疗结束后前半年每 2 个月随访一次,半年后每 3 个月随访一次,2 年后每半年随访一次。患者均返回治疗所在医院进行随访。

2 结果

病例一:鼻咽癌。治疗前右颈部见两肿块(图 5A),分别为 3.3 cm×2.5 cm×0.6 cm(上方)和 4.7 cm×2.6 cm×2.2 cm(下方)。1 个疗程后下方肿块缩小 64%,上方未注射肿块缩小 33%(图 5B)。两肿瘤于 2 个疗程治疗后第 82 天完全消退(图 5C),随访 31 个月未见复发。患者在接受本试验疗法及随访期间未加用化学治疗及放射治疗。

病例二:肺腺癌。患者 1 个疗程治疗后 2003 年 2 月 26 日 CT 未显示左肺病灶(图 1D),右肺原发病灶稳定(3.1 cm×2.5 cm,图 1C)。3 个疗程治疗后



图 5 病毒加热治疗过程中病例一的肿块照片

Figure 5 Photos of tumor masses in Case 1 during the oncolytic virotherapy-heating treatment.

A:Masses before the treatment with the sizes of 3.3 cm×2.5 cm×0.6 cm (upper) and 4.7 cm×2.6 cm×2.2 cm (lower) in the right neck. B: Masses after one cycle of treatment with the sizes of 2.5 cm×2.3 cm×0.6 cm (upper) and 4.4 cm×2.0 cm×1.1 cm (lower) in the right neck. C:Two masses completely regressed after two cycles of treatment.

2003 年 5 月 17 日螺旋 CT 报告仅显示原发病灶少量残留纤维化(图 1E)。治疗后每 3 个月 CT 随访仍显示原发病灶少量残留纤维化,原转移病灶一直未再出现。患者生存 34 个月,未见复发。

病例三:左背部骨旁质肉瘤。患者接受 4 个周期化疗联合 H101 病毒注射及加热治疗后,虽然 2002 年 7 月 29 日的 CT 显示原发灶消退大于 50%(图 2C-1),且右肺转移灶消退(图 2C-2),但肺部和纵隔出现多个新发转移结节(图 2C-5,2C-6)。自 2002 年 7 月 29 日至 2003 年 8 月 8 日患者不能耐受进一步化疗而进行了 18 个疗程的单纯病毒注射结合加热治疗。治疗结束时 CT 检查与以前的 CT 检查结果相比(图 2C-3~6),发现所有转移病灶完全消失(图 2D-3~6),而原发灶在停止化疗后保持稳定(图 2D-1),采用本疗法后生存 2 年余。随后患者原发肿瘤逐渐增大,身体趋于衰竭,并于 2004 年 9 月 24 日因恶病质死亡。

病例四:鼻咽癌。患者 2 周期治疗后肿瘤未见缩小(图 3C),但同侧颌下淋巴结变软,超声显示多处液性暗区,大小 0.6 cm×0.6 cm,边缘不规则,提示坏死液化(图 3D)。患者由于个人原因未能继续治疗,于 15 个月后死亡。

病例五:膀胱癌。患者完成 1 周期治疗后耻骨上肿块明显变软,2004 年 9 月 1 日 CT 显示肿瘤缩小至 3.6 cm×4.2 cm,并有多处溶解区,双侧腹股沟淋巴结明显缩小(最大直径 1.2 cm,图 4B),体检双侧淋巴结不能触及。由于患者的一般情况较差,未能继续本治疗,并于 2004 年 9 月 27 日死于多器官功能衰竭和恶病质。生存 1 个半月。

3 讨论

转移是恶性肿瘤患者死亡的主要原因^[4]。尽管对 H101 最初的研究主要集中于局部溶瘤治疗,但在临床试验过程中发现的发热与疗效之间的相关性,提示了 H101 局部注射治疗引发远端抗肿瘤效应的可能性^[3]。结合相关研究,我们提出 H101 注射结合局部加热治疗的肿瘤治疗新理念。本试验组 5 例患者中,H101 均显现出不同程度的远端抗癌效应。

病例一在接受 2 次 H101 注射联合加热治疗后不但注射病灶消失,而且非注射病灶也获得了根治性效果。相似的远端抗癌效应也在病例二中出现,从而导致右肺转移灶的完全消失。在病例三中,化疗对本疗法的远端抗癌效应似乎存在抑制作用,在 4 个周期化疗结合病毒注射和加热治疗后,原发背部肿瘤虽然达到部分缓解,但是转移灶并未得到改善。而随后的单纯病毒注射及加热治疗却使转移灶全部消失,可见化疗与本疗法的结合治疗需要进一步深入探讨和优化。病毒联合加热治疗是否充分可能是控制肿瘤的关键因素之一,病例四虽然经过两个周期的治疗淋巴转移灶出现了液化和坏死,但因停止治疗而于 15 个月后死亡。由于病毒加热疗法的远端作用依赖于患者全身的抗肿瘤功能,因此影响该疗法疗效的另外一个因素可能是患者的身体状况。病例五在经过 1 个疗程治疗后虽然局部肿瘤和右侧腹股沟淋巴结缩小,但是由于患者一般情

况太差而未能继续进行治疗。因此,本疗法在临床应用时还应该注意要有足够的营养支持。

病毒结合加热诱导远端抗癌效应的机制可能涉及特异性抗肿瘤免疫反应。一般来说,CD8⁺、CD4⁺淋巴细胞在对抗病原、恶性肿瘤细胞和其它外源物质的免疫反应中起关键作用^[5]。真核细胞在高温下的特征性反应是热休克蛋白(heat shock proteins, HSP)的表达。HSP 首先与抗原多肽形成一个复合体,然后通过树突细胞表面的 HSP 受体进入树突细胞内,再通过 MHC I 或 MHC II 抗原递呈过程,以激活 CD8⁺或 CD4⁺ T 淋巴细胞^[6]。由此可见,本疗法的作用环节可能包括肿瘤抗原的释放、HSP 的表达、免疫激活、营养支持,对这些因素进行全程优化组合才能使病毒联合加热疗法获得更好的疗效。

致谢:感谢广州中山大学肿瘤防治中心管忠震教授和北京协和医科大学储大同教授的大力支持。感谢美国加州大学旧金山分校 Prof. Frank McCormick 的审阅。

[参 考 文 献]

- [1] 袁中玉,张力,李苏,等. E1B 缺失腺病毒瘤内注射治疗恶性肿瘤的安全性研究 [J]. 癌症, 2003,22(3):310-313.
- [2] 徐瑞华,袁中玉,管忠震,等. 瘤内注射 E1B 缺失腺病毒(H101)与化疗联合治疗恶性肿瘤的 II 期临床试验 [J]. 癌症, 2003,22(12):1307-1310.
- [3] 夏忠军,常建华,张力,等. 基因工程腺病毒(H101)瘤内注射联合化疗治疗头颈部及食管鳞癌的 III 期临床研究 [J]. 癌症, 2004,23(12):1666-1670.
- [4] Devita V T, Hellman S, Rosenberg S A. Cancer: Principles and practice of oncology [M]. 5th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997:135-151.
- [5] Paul W E. Fundamental immunology [M]. 4th ed. Baltimore, MD, USA: Lippincott Williams & Wilkins press, 1998:1-2.
- [6] Tamura Y, Peng P, Liu K, et al. Immunotherapy of tumors with autologous tumor-derived heat shock protein preparations [J]. Science, 1997,278(5335):117-120.

[编辑:钟均行;校对:庄爱华]