

·实验研究 Experimental research·

不同活度不同剂量 ^{125}I 粒子植入对兔肝脏纤维化的影响

孙 柏, 潘天帆, 陆 建, 王 超, 王 勇, 常晓峰, 郭金和

【摘要】 目的 评价不同活度、不同剂量 ^{125}I 粒子植入对兔肝脏纤维化的影响。方法 16 只新西兰大白兔(雌雄不拘)随机分为 A、B、C、D 组, 每组 4 只。每只实验兔在 CT 引导下分别植入 4 颗 ^{125}I 粒子, 粒子按照 2×2 排列, 间隔 1 cm。A 组植入空壳粒子, B 组粒子活度为 2.22 MBq, C 组为 2.96 MBq, D 组为 3.70 MBq; 术前及术后 6 个月分别取实验兔血行实验室检查(血常规、肝功能、肝纤维化 4 项), 术后第 6 个月利用计算机治疗计划系统(TPS)分别勾画 B、C、D 组 120 Gy、140 Gy、160 Gy 等剂量曲线图, 计算与中心点距离, 并取对应辐射区边缘肝脏组织, 行病理学检查。**结果** 所有植入操作均顺利完成。粒子植入前后各组丙氨酸转氨酶(ALT)、层粘连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)、透明质酸(HA)、APRI 指数等指标之间差异有统计学意义($P<0.05$), 但是各项指标所处范围均提示不存在肝脏纤维化。所有实验兔肝脏组织大体标本均未见明显肝脏损伤。病理结果显示, 随着粒子活度增加, Knodell HAI 评分有升高的趋势, 但各组评分均小于 2 分, 提示不存在肝脏纤维化。**结论** ^{125}I 粒子植入是一种安全的治疗方式, 在本实验剂量及活度范围内, 不同剂量、不同活度的 ^{125}I 粒子肝脏植入, 不会导致肝脏纤维化。

【关键词】 肝脏纤维化; 碘放射性核素; 活度; 剂量

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2018)-07-0655-05

The effect of different doses and activities of ^{125}I seed implantation on hepatic fibrosis in experimental rabbits SUN Bai, PAN Tianfan, LU Jian, WANG Chao, WANG Yong, CHANG Xiaofeng, GUO Jinhe. Department of Interventional Radiology and Vascular Surgery, Affiliated Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing, Jiangsu Province 210009, China

Corresponding author: GUO Jinhe, E-mail: jinheguo@sina.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effect of different doses and activities of ^{125}I seed implantation on hepatic fibrosis in experimental rabbits. **Methods** Sixteen rabbits, regardless of the gender, were randomly and equally divided into four groups: group A, B, C and D. Under CT guidance, 4 ^{125}I seeds were implanted into the liver of each rabbit; the seeds were arranged in 2×2 way with an interval of one centimeter. Empty shell particles (0MBq) were employed in group A, and seeds with activities of 2.22 MBq, 2.96 MBq and 3.70 MBq were adopted in group B, C and D respectively. Before and 6 months after ^{125}I seed implantation, the blood sampling was conducted to make laboratory testing, including blood routine test, liver functions and four items of liver fibrosis. With the help of computer treatment planning system (TPS system), the isodose curves of 120 Gy, 140 Gy and 160 Gy around the implanted particles in group B, C and D were separately delineated, and the distances between the curve and the center point were measured. The liver tissues corresponding to the peripheral edge of radiation zone were collected and sent for pathological examination. **Results** Successful ^{125}I seed implantation was accomplished in all experimental rabbits. The differences in preoperative and postoperative ALT, LN, PCⅢ, Ⅳ-C, HA and APRI levels were statistically significant between each other among the four groups ($P<0.05$), although the ranges of these indexes did not suggest the presence of liver fibrosis. No obvious liver injuries were observed in all the rabbit liver specimens.

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2018.07.012

基金项目: 国家自然科学基金(81471762)、江苏省省级重点研发专项项目(BE2016783)

作者单位: 210009 南京 东南大学附属中大医院介入与血管外科

通信作者: 郭金和 E-mail: jinheguo@sina.com

Pathological examination showed that Knodell HAI scoring had an upward trend with the increase of particle activity, but the score was less than two points in all groups, suggesting that no hepatic fibrosis was present.

Conclusion As a therapeutic method, ^{125}I seed implantation is safe. The results of this study indicate that the use of different doses and activities of ^{125}I seeds, which are within the dose and activity range used in this experiment, to conduct ^{125}I seed hepatic implantation will not lead to hepatic fibrosis. (J Intervent Radiol, 2018, 27: 655-659)

【Key words】 hepatic fibrosis; iodine radioisotope; activity; dose

肝癌是临床常见的恶性肿瘤,全球范围内肝癌发病率排第 5 位,致死率排第 2 位,占世界癌症死亡患者的 9.1%^[1-2]。放射治疗是肝癌治疗的主要方式之一。外放疗研究发现,随着放射剂量的增加,肝脏放射性损伤尤其是肝脏纤维化的发生率及致死率也逐渐增加^[3]。近年来,放射性 ^{125}I 粒子近距离治疗因其微创、高精度、低剂量率、持续照射、可重复植入等优点,在临床应用中取得了良好的效果。目前, ^{125}I 粒子肝脏植入安全性的相关研究中,尚未见关于 ^{125}I 粒子植入后对肝脏放射性损伤肝脏纤维化的相关研究,为此,本实验拟通过兔肝脏植入不同活度的 ^{125}I 粒子,判断术前及术后 6 个月兔实验指标及肝脏病理学结果,进行对比分析,来研究不同剂量、不同活度的 ^{125}I 粒子植入对肝脏纤维化的影响。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 健康家兔 16 只,雌雄不拘,体重在 2.5~4.0(3.2±0.6) kg。所有家兔在自由进食和饮水的标准动物饲养室分隔喂养。

1.1.2 仪器与设备 不同活度的 ^{125}I 粒子(上海欣科医药有限公司)64 粒;表面放射活度及粒数分别为:空仓粒子×16 粒,2.22、2.96 和 3.70 MBq 各 16 粒。籽源出厂前经检漏试验、沾活检验、活度测量,合格者按 A 型包装送动物手术实验室。影像监视设备:Sensation 64 层螺旋 CT(Siemens)。

1.2 方法

1.2.1 动物的分组 16 只实验兔采用随机数字表随机分为 4 组,每组 4 只,按照植入的粒子活度分别编号为 A、B、C、D 组,其中 A 组为空仓组,B 组粒子活度为 2.22 MBq,C 组为 2.96 MBq,D 组为 3.70 MBq。

1.2.2 操作过程及术后处理

1.2.2.1 术前每只实验兔经静脉取血,行血细胞、肝功能、肝纤维化 4 项。

1.2.2.2 术前 6 h 禁食禁水,手术开始前于耳缘静脉按 1 mL/kg 的剂量缓慢注射 3%戊巴比妥那注射

液,静注速度为 2 mL/min,注射药物量达到总量的 90%时判断实验兔神经反射情况,按需给予剩余药物或加量。

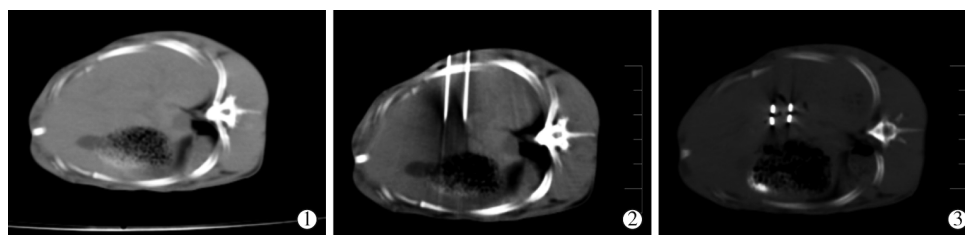
1.2.2.3 粒子植入前计算并取出所需数量的粒子,于 2%戊二醛溶液中浸泡 20 min,经无菌 0.9%NaCl 溶液冲洗后,置入粒子释放装置中。植入时将释放装置对准穿刺针的操作孔,按顺序激发扳机即可。

1.2.2.4 麻醉满意的实验兔取左侧卧位,固定于操作台,行腹部 CT 平扫,确定 CT 横断位扫描下肝脏扫描的最大层面为穿刺层面,确定穿刺点、穿刺路径、深度(图 1①)。标准消毒,无菌操作,取碘粒子植入针 2 支,沿预定穿刺点及穿刺路径以间隔 1 cm 平行排列的方式穿刺至预定深度(图 1②),拔出穿刺针针芯,取装配好的粒子释放装置,通过针芯每穿刺针送入 1 颗粒子,后撤 1 cm,再次推送 1 颗粒子;采用粒径 1 000 μm 的明胶海绵栓塞针道;CT 扫描观察粒子排布情况及穿刺路径出血情况。术后 12 h 恢复正常饮食。粒子植入过程见图 1。

1.2.2.5 术后利用计算机治疗计划系统(TPS)分别勾画 B、C、D 组家兔中植入粒子的 120 Gy、140 Gy、160 Gy 等剂量曲线图,并计算与中心点距离。按照 B、C、D 组相应放射剂量的平均距离计算 A 组的距离粒子中心点的距离。

1.2.3 实验兔的观察及处死 ①术后评价实验兔一般状况,包括进食量、活动状况;②术后 6 个月每只实验兔再次经静脉取血,复查血细胞、肝功能、肝纤维化 4 项、凝血功能等指标;③术后 6 个月处死所有实验兔,剖腹取出肝脏组织,DSA 下确定粒子位置,分别按照计算距离选取每组实验兔 120 Gy、140 Gy、160 Gy 辐射剂量区周边的肝脏组织,4%甲醛浸泡、固定,行 HE 及天狼猩红染色,行 Knodell HAI 评分。

1.2.4 评价指标 术后兔进食及活动情况;兔血实验室检查结果:肝功能、血常规、肝纤维化 4 项、APRI 指数;病理学结果:HE 染色、天狼猩红染色、Knodell HAI 评分。其中:Knodell HAI 评分标准为:0 分:无纤维化;1 分:汇管区扩大;2 分:多数汇管区



①术前兔肝脏 CT 横断位平扫所见 兔肝脏扫描的最大层面; ②兔肝脏组织中 CT 平扫所见 ^{125}I 粒子植入针 2 支, 以间隔 1 cm 平行排列的方式穿刺至肝脏预定粒子植入点; ③兔肝脏组织 ^{125}I 粒子植入后 CT 平扫所见 4 颗 ^{125}I 粒子以间隔 1 cm, 2x2 平行排列方式植入肝脏组织

图 1 粒子植入过程

纤维化±短纤维间隔; 3 分: 桥接区纤维化、汇管-汇管区纤维化或汇管中央桥接区纤维化; 4 分: 肝硬化。

1.3 统计方法

所有数据采用 SPSS 22.0 统计分析软件进行处理, 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 各组连续资料测值之间的差异采用单因素方差分析; 统计结果以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

所有手术均顺利完成, 术中无实验兔意外死亡。术后 1 周内, 家兔活动减少, 进食减少, 2 周左右基本恢复正常。

2.1 各组实验兔血肝纤维化 4 项测定结果

A 组术前与术后各项肝纤维化四项指标组之间差异无统计学意义 (HA、LN、PCⅢ、Ⅳ-C 间 P 值分

别为: 0.17、0.155、0.254、0.282)。B、C、D 组之间, 随着粒子活度的增加, 各项指标测定结果有升高的趋势, 且 3 组彼此之间以及与 A 组结果间均存在统计学差异 ($P < 0.05$), 但是各组指标基本处于正常范围内。见表 2。

2.2 各组实验兔谷草转氨酶、血小板、APRI 指数结果

分析 ALT、AST 结果发现, C 组与 D 组结果较其余 3 组明显有升高, 且超出正常高值, 但 C、D 两组之间差别无统计学意义 ($P_{\text{ALT}} = 0.196$, $P_{\text{AST}} = 0.154$); APRI 比较显示: A 组术前、A 组术后、B 组 3 组之间差异均无统计学意义, C 组与 D 组之间差异均无统计学意义, 但是术前组、A 组、B 组 3 组均与 C 组、D 组之间差异有统计学意义, 且后两组较前 3 组 APRI 值有明显升高, 但是所有组的 $\text{APRI} < 0.50$ 。见表 3。

表 1 Knodell HAI 肝纤维化评分标准

Knodell HAI 评分	0	1	2	3	4
病理表现	无纤维化	汇管区扩大	多数汇管区纤维化±短纤维间隔	桥接纤维化、汇管-汇管无区纤维化或汇管-中央桥接纤维化	肝硬化

表 2 各组家兔肝脏纤维化 4 项测定结果

组别	单只粒子数量	粒子活度/MBq	肝纤维化 4 项指标/(ng/mL)				$\bar{x} \pm s$
			PCⅢ	Ⅳ-C	HA	LN	
术前	0	0	71.98±2.07	59.60±4.71	60.11±1.51	83.68±3.20	
A	4	0	74.19±3.15	56.52±4.10	53.93±3.60	81.07±3.77	
B	4	2.22	97.11±3.41	87.01±4.52	79.51±3.11	106.35±1.01	
C	4	2.96	111.04±1.18	85.08±3.43	91.48±1.89	122.39±1.60	
D	4	3.70	121.29±2.78	92.17±2.09	96.17±4.98	128.58±1.53	

表 3 各组家兔 ALT、AST、PLT、APRI 指数结果

组别	粒子数量	粒子活度/MBq	ALT/(IU/L)	AST/(IU/L)	PLT/(10^9 /L)	APRI	$\bar{x} \pm s$
术前	0	0	38.00±0.81	16.50±3.11	445.25±46.52	0.092±0.008	
A	4	0	36.50±0.58	12.50±0.58	461.25±25.16	0.068±0.006	
B	4	2.22	32.50±0.58	19.75±1.71	474.00±26.01	0.100±0.010	
C	4	2.96	52.25±0.95	34.50±3.87	414.50±6.61	0.210±0.020	
D	4	3.70	53.25±0.96	29.75±8.50	418.75±15.69	0.180±0.050	

注: $\text{APRI} = [\text{AST}(\text{U/L}) / \text{AST 正常值上限}(\text{U/L}) / \text{PLT}(\times 10^9/\text{L})] \times 100$

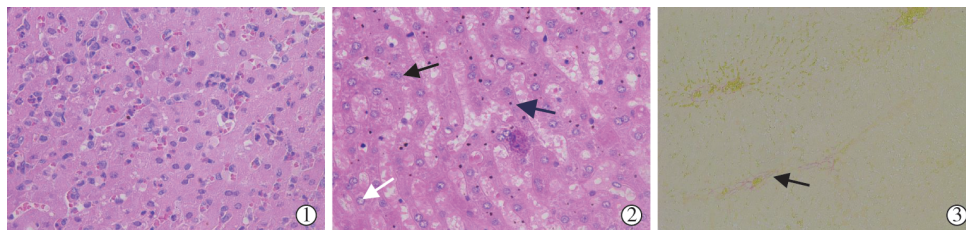
2.4 组织病理学观察

在所有病理标本中, A 组所有肝组织肝索、肝窦

结构存在, 肝细胞轮廓清晰, 结构完整, 未见明显肝细胞形态学改变, 肝脏纤维化评分均为 0 分; B 组

中,放射剂量为 160 Gy 的病理标本中有 1 只兔病理结果内可见较多量细胞凋亡,评分为 1 分,其余所有 B 组肝脏观察结果与 A 组相仿,评分为 0 分。C 组与 D 组的病理标本中,仅 D 组中照射剂量为 160 Gy 的病理中有 1 只兔未见明显肝细胞损伤,评分为 0 分,其余绝大部分肝脏标本的 HE 染色中,可

见肝窦管壁变厚内皮化、肝细胞脂肪变性、炎细胞浸润、肝细胞融合,评分为 1 分。其中,D 组较 C 组程度稍有加重。在天狼猩红染色片中,D 组中照射剂量为 160 Gy 的病理标本中可见轻度肝窦管壁红染,纤维组织增生外(图 2),余病理标本均未见明显异常。与 HE 染色结果基本吻合。



①肝脏病理所见 HE×400 空腔粒子组,正常肝组织;②肝脏病理所见 HE×400 3.70 MBq 140 Gy 周边 6 个月取材,可见肝窦管壁变厚内皮化(蓝箭头)、肝细胞脂肪变性(白箭头)、肝细胞融合(黑箭头);③肝脏病理所见 天狼猩红染色×100 3.70 MBq 160 Gy 周边 6 个月取材,可见轻度肝窦管壁红染

图 2 肝脏标本组织学比较

分析结果显示同一组内,不同照射剂量的病理结果 Knodell HAI 评分相近,但是随着粒子活度的不断增加,即使辐射剂量较低时,也可发现 Knodell HAI 评分有升高的趋势,但是评分不达到肝脏纤维化级别。

3 讨论

^{125}I 粒子植入在临床恶性肿瘤治疗中的应用越来越广泛^[4-5]。 ^{125}I 粒子源能够持续释放 27.4~31.4 KeV 的 X 射线和 35.5 KeV 的 γ 射线,人体组织穿透距离短,放射性粒子植入具有高度适形性、靶区与正常组织分配比高等优点^[6]。目前, ^{125}I 粒子植入在治疗肝脏恶性肿瘤方面取得了良好的效果。郑家平等^[7]报道 40 例难治性肝癌患者接受 ^{125}I 粒子植入治疗,疗效分析显示近期客观有效率 37.5%,疾病控制率达到 75%,中位肿瘤进展时间和中位总生存时间分别为 7 个月和 10 个月。刘健等^[8]报道 ^{125}I 粒子植入治疗 32 例肝门区肝癌,结果显示患者中位生存时间为 10 个月,总有效率为 68.8%。但在上述相关文献报道中,TPS 中的碘粒子植入的处方剂量在 120~160 Gy,且粒子活度的选择没有明确的参考^[7-8]。大量研究发现,肝脏肿瘤是放疗中度敏感器官^[9],放射性肝损伤是肝癌放疗过程中最严重的剂量依赖性并发症,放疗患者中约有 75% 患者会出现肝功能不全及肝脏纤维化^[10,11],严重影响患者的生存质量及预后^[12]。张冰等^[13]研究发现 ^{125}I 粒子植入术后第 1、2 个月肝功能检查显示转氨酶水平较术前明显升高,且存在统计学差异($P<0.05$);而王福安等^[14]

的相关动物研究证实:当肝脏植入的 ^{125}I 粒子活度 <0.7 mCi 时相对安全,但是该实验并未涉及剂量方面的研究,且实验时间跨度相对较短。因此,探究不同剂量、不同活度 ^{125}I 粒子植入是否会导致肝脏慢性损伤,尤其是肝脏纤维化,具有一定的实际意义。

本研究采用临床常用活度的 ^{125}I 粒子进行动物实验,探讨不同活度、不同剂量粒子植入术后肝功能、血常规、肝纤维化 4 项等指数的变化情况及粒子源旁不同剂量区域肝脏形态学变化,来研究不同活度 ^{125}I 粒子植入对肝脏纤维化的影响。实验室检查结果提示: ^{125}I 粒子植入术后 6 个月,随着粒子活度的增高,高活度组兔 ALT、AST 均较低活度组及对照组有轻度升高,且其间存在统计学差异,说明随着粒子活度达到一定程度后,会导致肝脏的慢性损伤;LN、PCⅢ、Ⅳ-C、HA、APRI 指数均没有达到肝脏纤维化的程度,但是随着粒子活度的增加,各项指标值有明显升高的趋势,且低活度组与高活度组之间差异存在统计学意义,这提示随着粒子活度的增加,肝脏纤维化的风险是存在的,这与对应组的病理结果相一致。上述结果提示: ^{125}I 粒子植入治疗肝脏恶性肿瘤时,粒子活度的选择需要慎重考虑。且当植入的粒子活度较高时,术后可以适当使用保肝药物。

本研究病理结果显示,在肝脏内植入的粒子照射剂量小于 160 Gy、粒子活度小于 3.7 MBq 时,所产生的内照射均不会导致肝脏纤维化。但在不同活度的分析中我们发现,高活度组的病理切片染色中

肝窦管壁内皮化、肝细胞脂肪变性、炎细胞浸润、细胞融合等病理学改变较低活度组明显增多;且随着粒子活度的增加,肝脏纤维化评分有明显升高的趋势。说明较大活度的碘粒子植入后释放的 γ 射线会引起周围肝组织的损伤,但该损伤尚不至于导致肝脏纤维化。研究显示,凋亡可能是低剂量率辐射起到杀伤作用的主要机制^[15]。另有体外研究发现,¹²⁵I 粒子照射可改变细胞周期分布,使细胞周期阻滞于 G2/M 期,抑制细胞分裂、增生,甚至导致其死亡,且随着粒子活度增加,效果有逐渐增强的趋势^[16-17]。这与本研究结果基本吻合。

Park 等^[18]早期研究发现,在外放疗总照射剂量小于 40 Gy、40~50 Gy、大于 50 Gy 的患者中,肝脏毒性的发生率分别为 4.2%、5.9%和 8.4%;而在本实验的每组对照组中,在相同粒子活度下,粒子的不同剂量组病理标本评分之间未见统计学差异。这至少提示我们,¹²⁵I 粒子植入患者,在不考虑粒子活度的前提下,TPS 中的处方剂量在 ≤ 160 Gy 时,均可认为是安全的。这与目前临床治疗肝癌患者常使用的处方剂量是相吻合的^[19]。考虑可能与粒子植入后放射线是缓慢持续释放存在一定关系,也可能与机体自身适应和抵抗存在一定关系,但具体原因尚需要深入研究。同时,更大内照射剂量是否会导致肝脏慢性损伤、肝脏纤维化,有待进一步研究验证。

此外,本研究中的肝脏纤维化 4 项、APRI 指数等反映肝脏纤维化的实验室检查结果与肝脏病理结果相吻合,在某种程度上提示我们,肝脏纤维化 4 项、APRI 指数评价肝纤维化程度是相对可靠的,在临床工作中尤其是当遇到难以取得病理结果的情况下,对于是否给予患者加强保肝及抗纤维化治疗,上述实验室指标具有一定的参考意义。

然而,本实验还存在一定的缺陷。首先,粒子放射是缓慢衰减的,虽然选取的肝脏不同剂量点组织尽可能接近所需目标值,但是与真正的放射剂量点之间仍存在一定的误差。其次,肝脏粒子植入在临床上常用于治疗肝脏恶性肿瘤,本实验因考虑到肝癌模型兔的生存时间,未予建模。最后,本实验为尽可能分析剂量、活度等因素对肝脏纤维化的影响,分组较多,虽然样本量符合统计学要求,但是样本相对较少,这些将在后续实验中进一步完善。

总之,在目前临床常用处方剂量下的肝脏¹²⁵I 粒子植入是安全的,并不会导致肝脏纤维化;但是,在粒子活度的选择方面,仍需要慎重考虑。更大区间的不同活度、不同剂量的¹²⁵I 粒子对肝脏纤维化的影响,有待进一步的研究结果来验证。

[参考文献]

- [1] Wong MC, Jiang JY, Goggins WB, et al. International incidence and mortality trends of liver cancer: a global profile[J]. Sci Rep, 2017, 7: 45846.
- [2] Jemal A, Center MM, Desantis C, et al. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010, 19: 1893-1907.
- [3] Weiner AA, Olsen J, Ma D, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatic malignancies-report of a phase I/II institutional study[J]. Radiother Oncol, 2016, 121: 79-85.
- [4] 王俊杰. 中国大陆地区影像引导介入近距离治疗学发展概述[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2016, 25: 301-303.
- [5] 王俊杰. 放射性¹²⁵I 粒子组织间近距离治疗肝癌和肝转移癌[J]. 肝癌电子杂志, 2015, 2: 18-22.
- [6] 庄洪卿, 王俊杰, 庄洪霞. 放射性粒子组织间近距离治疗肝癌[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2007, 14: 164-166.
- [7] 郑家平, 邵国良, 罗 君, 等. CT 引导下¹²⁵I 粒子组织间植入治疗难治性肝癌[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 260-264.
- [8] 刘 健, 张福君, 吴沛宏, 等. CT 导向下¹²⁵I 粒子植入治疗肝门区肝癌[J]. 介入放射学杂志, 2005, 14: 606-609.
- [9] Gil-Alzugaray B, Chopitea A, Inarrairaegui MA, et al. Prognostic factors and prevention of radioembolization-induced liver disease[J]. Hepatology, 2013, 57: 1078-1087.
- [10] Kalogeridi MA, Zygogianni A, Kyrgias G, et al. Role of radiotherapy in the management of hepatocellular carcinoma: a systematic review[J]. World J Hepatol, 2015, 7: 101-112.
- [11] Lau WY, Lai EC, Leung TW. Current role of selective internal irradiation with yttrium-90 microspheres in the management of hepatocellular carcinoma: a systematic review[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 81: 460-467.
- [12] 张 龙. 肝癌门静脉癌栓放射治疗敏感性研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2015.
- [13] 张 冰, 李鹤平, 谭国胜, 等. CT 引导下放射性粒子¹²⁵I 植入治疗原发性肝癌的近期疗效和安全性[J]. 中华生物医学工程杂志, 2013, 19: 483-486.
- [14] 王福安, 郭金和, 滕皋军, 等. ¹²⁵I 粒子植入对兔正常肝组织的损伤效应[J]. 中国医学影像技术, 2009, 25: 945-948.
- [15] 肖 蕾, 熊 玮, 赵慧杰, 等. 大鼠放射性肝损伤的分子应答[J]. 肝癌电子杂志, 2016, 3: 18-25.
- [16] 陈祎阳, 黄海燕, 杨树源. 碘-125 对胶质瘤 SHG-44 细胞的细胞程序性死亡作用及相关基因表达的影响[J]. 吉林大学学报·医学版, 2010, 36: 456-460.
- [17] 周宇杰, 徐细明. 肝癌细胞辐射敏感性影响因素的研究进展[J]. 山东医药, 2017, 57: 105-108.
- [18] Park HC, Seong J, Han KH, et al. Dose-response relationship in local radiotherapy for hepatocellular carcinoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 54: 150-155.
- [19] 孙启和, 孙 彬, 杨永青. 术中¹²⁵I 粒子植入治疗肿瘤的临床应用[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2010, 34: 102-104.

(收稿日期:2018-01-23)

(本文编辑:俞瑞纲)