

^{125}I 粒子植入在肝癌治疗中的应用

马欢, 张春丽

(北京大学第一医院, 北京 100034)

摘要: ^{125}I 粒子植入治疗具有高度适形、创伤小、操作简单及并发症少的特点, 在控制原发性肝癌的复发、远处转移及改善患者生活质量等方面具有一定效果, 它的应用越来越受到临床的重视。本文就 ^{125}I 粒子的物理生物学特性及其在肝癌治疗中的应用现状等方面作一综述。

关键词: 肝肿瘤; ^{125}I 粒子; 近距离治疗

中图分类号: R735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2015)04-0279-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2015.04.B005

The Application of Iodine-125 Brachytherapy on the Treatment for Hepatocellular Carcinoma

MA Huan, ZHANG Chun-li

(Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

Abstract: Iodine-125 interstitial brachytherapy is a highly conformal, minimal invasive and easy-to-manipulate interventional treatment with fewer complications. It has certain effect to control recurrence and distant metastasis of primary hepatocellular carcinoma and can improve quality of life for patients. Increasing attention has been attached to the application of iodine-125 interstitial brachytherapy. This article reviews the physical and radiobiological characteristics of iodine-125 particles and recent research progress in iodine-125 interstitial brachytherapy for hepatocellular carcinoma.

Subject words: hepatocellular neoplasms; iodine-125 seed; brachytherapy

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)在世界恶性肿瘤发病率中排第5位, 在肿瘤病死率中排第3位^[1]。肝癌起病隐匿, 恶性程度高, 病情进展快, 大多数肝癌患者在确诊时已属于中晚期, 失去了根治性手术切除的机会, 且术后复发转移十分常见^[2]。随着医学的发展进步, 一些治疗肝癌的新型辅助治疗手段不断在临床上推广应用, 包括经皮无水酒精注射术、经导管肝动脉化疗栓塞术(TACE)、射频消融术(RFA)、高强度聚焦超声术(HIFU)及组织间放射性 ^{125}I 粒子植入术等, 在无法行手术切除的肝癌治疗中发挥了不可替代的作用, 取得了较好的临床效果。组织间植入 ^{125}I 粒子术是近些年发展起

来的一种肿瘤微创治疗技术, 具有高度适形性、对周围组织的损害最小、操作简单及并发症少等优势, 目前已广泛应用于前列腺癌、脑胶质瘤、胰腺癌、食管癌及肺癌等肿瘤治疗^[3-7]。近年来有学者将 ^{125}I 放射性粒子用于肝癌的治疗, 取得了良好的临床疗效, 受到了越来越多研究者的重视和关注^[8,9]。

1 ^{125}I 粒子的物理生物学特性

1.1 ^{125}I 粒子的物理学特性

^{125}I 是一种人工合成的放射性同位素, 是由 ^{124}Xe 吸收 1 个中子并以电子俘获方式衰变而成。 ^{125}I 粒子是钛合金包装成的微小柱状颗粒, 外形呈圆柱形, 长 4.5mm, 直径 0.8mm^[10]。单个粒子的放射性活度约为 18.5~29.6MBq(0.5~0.8mCi), 半衰期为 59.4~60.2d, 初始剂量率为 7cGy/h, 240 天释放总治疗剂量的 94%, 相对生物效应(relative biological effec-

基金项目: 北京市自然科学基金资助项目(7112129); 卫生部重点实验室、江苏省分子核医学重点实验室开放课题基金资助项目(KF201101)

通讯作者: 张春丽, 研究员, 博士; 北京大学第一医院核医学科, 北京市西城区西什库大街 8 号(100034); E-mail: zhangcl0326@sina.com

收稿日期: 2014-04-11; **修回日期:** 2014-07-01

tiveness, RBE) 为 1.4^[8,11], ^{125}I 粒子能同时释放 27.4~31.5keV 的 X 线和 35.5 keV 的 γ 线, 平均射线能量为 28.5keV。 ^{125}I 为低能放射性核素, 在组织中的半价层为 17mm, 而在铅中则为 0.025mm^[11]。由于 ^{125}I 有效辐射直径仅为 17mm, 因半径平方反比定律, 剂量随距离的增加迅速衰减, 因此正常组织器官吸收剂量很少, 约为肿瘤受量的 25% 以下, 这就达到了治疗肿瘤、同时保护正常组织的目的, 可用于对肿瘤进行精确适形、持续的内放射治疗。另外 ^{125}I 粒子在组织和铅中的半价层为 17mm 和 0.025mm, 从而使对医务人员的防护简单易行, 且治疗后患者不用单独隔离, 周围人群也不用特意防护。

1.2 ^{125}I 粒子的放射生物学特性

组织间植入治疗属于内照射范畴, ^{125}I 粒子释放的 γ 射线在组织间可通过直接和间接两种方式发挥作用, 如直接作用于有生物活性的大分子, 如核酸和一些酶类等, 通过电离激发引起化学键的断裂, 导致肿瘤细胞代谢和功能障碍, 或通过作用于生物体的水分子, 产生大量氧化自由基, 间接造成生物大分子的损伤, 达到杀伤肿瘤细胞的作用^[12]。人体细胞放射敏感时相为 G_2/M 期, ^{125}I 粒子持续发射低剂量 γ 射线, 使肿瘤细胞的损伤效应叠加, 增殖期的细胞被杀死, 静止期的细胞进入 G_2/M 期, 细胞分裂周期延长, 增加了敏感期总照射剂量, 提高了 γ 射线对肿瘤细胞的杀伤效果。而正常组织处于细胞分离的静止期, 对放射治疗不敏感, 损失很轻微。因为 ^{125}I 粒子植入治疗具有精确适形性, 使肿瘤靶区具有较高的照射剂量, 而周围正常组织受照剂量很少。组织间植入治疗的剂量率一般低于 100cGy/h, 与传统放射治疗相比要低得多(一般为 200cGy/min), 对这种低剂量率的持续照射的损伤修复在受到亚致死剂量照射的周围正常组织明显高于肿瘤治疗区, 从而减少了周围正常组织的放射性损伤, 提高了治疗效果^[11]。使得组织间植入治疗对于不能手术切除的 HCC、肝转移癌具有良好的应用前景。

2 ^{125}I 粒子的实验研究

目前国内外关于 ^{125}I 治疗肝癌的基础研究较少, 且主要侧重于放疗疗效和作用机制方面, 研究显示其作用机制主要是 ^{125}I 粒子释放的低能射线持续

照射肿瘤细胞, 破坏肿瘤细胞的 DNA 合成, 影响肿瘤血管生成, 诱导肿瘤细胞凋亡, 有效控制肿瘤细胞的增殖、修复, 从而达到治疗肿瘤的目的。曹贵文等^[13]建立荷兰兔 VX2 肝癌模型, 研究提示 ^{125}I 可以降低肝癌微血管密度 (MVD) 和血管内皮生长因子 (VEGF) 的表达, ^{125}I 粒子植入治疗可以通过有效地破坏肿瘤微血管, 控制肿瘤的血管形成, 减少肿瘤的血供, 有效地灭活肿瘤, 减少肿瘤转移的机会。赵媛等^[14]对人肝癌细胞裸鼠 HepG2 移植瘤植入 ^{125}I 粒子, 研究显示 ^{125}I 粒子能通过降低 Bcl-2/Bax 比值促进 HepG2 癌细胞凋亡, 从而抑制肿瘤生长, 且该效应在一定剂量范围与 ^{125}I 粒子剂量呈正比。向国安等^[15]研究了肝癌切除术后, 残肝断面 ^{125}I 粒子植入对机体免疫细胞组成和细胞因子分泌的影响, 研究提示术后行 ^{125}I 治疗组较单纯手术组 CD3 (+)、CD4 (+) T 淋巴细胞百分比升高, 细胞因子 IL-12、IFN- γ 水平较对照组明显升高, 而细胞因子 IL-4、IL-10 水平较对照组低, 并可刺激机体免疫应答的 Th2/Th1 偏移, 表明局部 ^{125}I 粒子有较强抗肿瘤免疫刺激作用。

3 ^{125}I 治疗肝癌的优势

^{125}I 肝癌内植入治疗为近距离治疗, 与外放射治疗相比具有优势: ①正常全肝照射耐受剂量仅为 30Gy^[16]——限制了外放射治疗的剂量, 疗效欠佳, 且对正常肝组织及毗邻脏器损伤大, 不良反应重; ^{125}I 粒子释放的射线能量随放射源距离的延长呈指数衰减, 靶区外短距离内剂量迅速衰减, 可最大限度地保护正常组织, 放射相关并发症少, 而肿瘤靶区累积剂量可高达 140Gy。②外放射治疗分次短时照射仅对肿瘤细胞周期一部分时相的细胞起作用, 照射间隙静止期细胞转为活跃期细胞, 肿瘤细胞的倍增时间缩短, 可直接影响外放射治疗的疗效; ^{125}I 粒子能持续作用于肿瘤细胞, 使细胞阻滞在 G_2/M 期, 细胞周期延长, 使每个细胞周期总剂量增高, 不断消耗肿瘤干细胞, 致使肿瘤细胞全部失去繁殖能力。③瘤体内的乏氧细胞对射线具有抗拒性, 降低了外放射治疗的疗效; 放射性粒子为持续短距离照射, 照射时间延长, 使乏氧细胞有充分的时间发生再氧合, 使放射效果提高。④外放射治疗易受体位及呼吸运动的

影响,治疗照射过程放射剂量不均匀,影响疗效;放射性粒子治疗照射过程中不受体位和呼吸运动的影响,肿瘤治疗体积丢失率明显减低。⑤¹²⁵I 粒子植入治疗属于适形治疗,能达到较好的剂量分布,更适用于不规则形态的肿瘤。⑥¹²⁵I 粒子植入只需一次小手术,且可重复治疗,而一次外照射疗程就需要 6~7 周。⑦放射源活度小,铅的半价层仅为 0.025mm,便于保存,易于防护、运输,对环境无污染。

4 植入方法

目前放射性粒子组织间永久性植入按引导方式主要分为:外科手术直视下 ¹²⁵I 粒子植入、B 超引导下经皮插植植入、CT 引导下经皮插植植入、MR 引导下经皮插植植入等。影像学定位下粒子植入,目前临床主要采用 CT 或彩色多普勒超声引导,MR 的应用较少。且随着影像设备分辨率的提高,这种微创介入治疗只需在局麻下即可进行。放射性粒子植入治疗的设备已经规范化,最主要的是计算机立体治疗计划系统(TPS)。术前将 CT 扫描获得的肿瘤图像传送入 TPS 设备,计算机确定进针点及粒子数目后,根据布源需要,在影像设备的引导下,选择最佳路径植入粒子。

4.1 外科手术直视下粒子植入

手术中粒子植入可以缩小手术范围,将 ¹²⁵I 粒子种植在手术切缘的周边,扩大治疗范围,治疗更彻底,并可防止癌细胞的扩散。术中粒子植入,手术视野好,进针路线不受任何影响,所以定位准确,粒子种植也更为均匀。外科术中直视下粒子植入具有插植方便、易于操作等特点,实现了手术和内照射治疗同时进行的综合治疗。

4.2 B 超导向下经皮插植植入

超声引导定位的突出优势是实时性,可在手术全程实时监测进针深度及方向,同时应用彩色多普勒技术对血流进行实时显像,避开重要的肝内管道系统,大大提高了操作的安全性。同时超声引导无放射性,对医患双方都给予了很好的保护,并且操作简便易掌握和学习、价格便宜,因此被许多医院所开展应用。但 B 超对粒子精确分布的显示尚不能令人十分满意,所以存在着粒子插植中分布欠均匀的问题,术后需要 X 线拍片或 CT 扫描进行验证。

4.3 CT 导向下经皮穿刺粒子插植

CT 的优势在于扫描范围广,粒子显示清晰,并可清晰显示周围重要组织,避开重要血管及胆管、避开肠道,术中能及时进行 TPS 验证,方便术中粒子插植的调整、操作方便、安全性较高、设备要求不高、易于学习和掌握的优势。目前 CT 导向下经皮穿刺粒子插植治疗已被广泛开展且取得了良好的效果。缺点是实时性差,如进行实时性观察及定位,患者及医务人员受辐射量较大。

4.4 MR 导向下经皮插植植入

MR 导向下经皮穿刺粒子插植具有安全性较高、实时性、手术者术中受辐射少。但粒子在 MR 下显影欠佳、MR 及配套针具等设备价格昂贵治疗费用较高。目前应用相对较少。

5 术中注意事项

①粒子植入时应按顺序依次植入,两次穿刺的距离保持在 10~15mm 之间,粒子在病灶区的分布尽可能均匀。②严格按照术前制定的 TPS 系统做指导,粒子间的距离可根据所植入病变的血供情况、病变内的组织类型等情况进行调整。③植入过程应避免多颗粒子聚集在同一个位置,以免造成不必要的剂量浪费。⑤严禁将粒子植入到血管内。⑥粒子的活度选择可根据肿瘤的组织类型及对治疗的反应采取不同活度的粒子植入,对于肿瘤中心区可选用高活度的粒子植入,对于邻近周围敏感结构或重要结构可选用低活度的粒子植入。⑦术后须行 TPS 验证^[17]。

6 临床应用及疗效

6.1 原发性中晚期肝癌

同步放化疗是近年来发展的一种新的综合治疗形式,射线和化疗药物在分子水平诱导肿瘤细胞凋亡的效果具有相辅相成作用。临床上将 TACE 与 ¹²⁵I 粒子联合应用治疗肝癌取得了较好疗效。宋进华等^[18]报道了 ¹²⁵I 粒子植入联合 TACE 治疗肝癌的研究结果,TACE 联合 ¹²⁵I 粒子植入治疗组(28 例)治疗后 4 个月有效率和 1 年生存率分别为 75%和 72%,较单纯 TACE 治疗组(32 例)37.5%和 43.3%均明显提高。吕进等^[19]的研究中,48 例不可切除型 HCC 患者

TACE 治疗 1~2 次后第 2 周接受了放射性 ^{125}I 粒子永久性植入治疗,有效率 70.8%,并发症反应轻微。1、2、3 年生生存率分别为 75%、45.8%、27.1%,中位生存期 15.5 个月。对于不可切除型 HCC 患者,TACE 后行放射性 ^{125}I 粒子植入治疗可作为一种有效的“双介入”治疗手段。

6.2 肝外转移癌

^{125}I 粒子植入治疗能有效控制肝内肿瘤复发率,降低肝外转移率,具有微创、局部控制效果好、并发症少等优点。李奎等^[20]采用 CT 引导下植入 ^{125}I 治疗肝癌及肝外转移瘤(31 个病例,65 个病灶)。所有手术均顺利完成,未见放射性肺炎、大出血、胆汁瘘、胰瘘等严重并发症。通过影像学检查及临床随访,肝癌及其转移瘤的治疗有效率为 71.1%(22/31),局部控制率为 81.5%(53/65),疼痛缓解率为 72.7%(8/11),效果令人满意。证实 ^{125}I 粒子植入术治疗原发性肝癌及肝外转移瘤疗效确切,创伤小,并发症少。Zhang 等^[21]选取了 10 例肝移植后肝内复发或肝外转移的病例在 CT 引导下行 ^{125}I 粒子植入治疗。局部控制率在 4、6、12、24 个月分别为 90.3%、84.0%、75.6% 和 72.7%。

6.3 ^{125}I 的手术辅助治疗

术后复发及肝内转移是制约肝癌手术治疗效果的主要原因,预防术后复发及肝内转移是提高肝癌切除后长期疗效的关键。术中 ^{125}I 粒子植入主要适用于肿瘤不可切除或因其他原因不耐受肝切除的、手术行姑息性治疗、部位特殊、术中很难做到根治性切除的肝癌患者。临床中手术切缘癌组织残留、卫星结节、亚临床病灶是导致肝癌手术切除术后复发的主要原因。利用 ^{125}I 粒子根据肿瘤的形状和大小种植,就有可能达到彻底清除肿瘤组织、保护周围正常肝组织的目的,从而减少肝癌术后复发的机率,提高肝癌患者的远期疗效。Chen 等^[22]报道了手术联合 ^{125}I 粒子辅助治疗对肝癌患者疗效的研究,68 例患者随机分为单纯手术组(34 例)和术后联合 ^{125}I 粒子植入治疗组(34 例),中位随访期 47.6 个月,联合治疗组的术后肿瘤复发时间(60 个月)显著长于单纯手术组(6.7 个月),且联合治疗组 1、3、5 年生生存率(94.12%、73.53%、55.88%)也显著优于单纯治疗组(88.24%、52.94%、29.41%)。吕进等^[23]对 48 例肝癌患者行手术联合 ^{125}I 粒子植入治疗,术中及术后无

严重并发症,48 例患者 68 个瘤体治疗后,瘤体完全缓解 33 个,部分缓解 17 个,稳定 11 个,进展 7 个。患者 1、2、3 年生生存率分别为 72.9%、47.9%、25.0%。

6.4 原发性肝癌合并门静脉癌栓(PVTT)

肝癌极易侵犯门静脉,即使在早期肝内病灶不明显时,亦可累及门静脉,形成门静脉癌栓^[24]。约 44% 的肝癌尸检者及 31%~34% 的肝癌首诊者存在门静脉癌栓^[25]。门静脉癌栓是肝内转移以及治疗后复发的主要原因,是影响患者预后的重要因素之一,门静脉癌栓者如未接受积极有效的治疗,预后极差,病死率极高,中位生存期只有 2.7~4.0 个月,远低于未出现癌栓者^[10,26-28]。传统外科手术、外放疗以及全身化疗等疗效均欠佳,目前尚无可靠且理想的治疗方法。近几年门静脉支架植入联合 TACE 治疗成功地应用于治疗肝癌伴 PVTT,被证明是安全可行的,并可获得较长生存期。孙军辉等^[29]对 26 例肝癌合并 PVTT 患者行门静脉支架联合 ^{125}I 粒子链植入术,然后再行 TACE 治疗,术后 3、6、9、12、15 个月的累积生存率为 100.0%、61.5%、53.8%、30.8% 和 15.4%;支架累积通畅率为 96.2%、76.9%、57.7%、23.1% 和 7.7%。Luo 等^[10]对 32 例伴有 PVTT 的肝癌患者施行 ^{125}I 血管内支架植入加化疗栓塞,结果显示,患者 3 个月、6 个月、1 年的存活率分别为 96.4%、67.4%、39.3%,而且支架通畅率分别为 96.7%、83.4%、83.4%。Yang 等^[30]一项随机对照研究显示, ^{125}I 粒子永久植入联合 TACE 治疗 PVTT 疗效显著,有效率达 88.5%,中位生存时间达 $(210.0 \pm 17.5)\text{d}$,3、6、12 个月累积生存率为 97.6%、58.9% 和 12.3%,与单纯 TACE 组比较效果显著。

7 安全问题

放射性粒子近距离治疗本质上是一种内照射治疗,术后可以出现发热、出血、感染、疼痛等一般症状,只要操作规范,一般没有严重的并发症。由于 ^{125}I 粒子为全封闭形式,核素局限于治疗部位,粒子植入或游走至其他器官引起相应的症状极少发生。范义等^[31]在 ^{125}I 放射性粒子对正常肝组织与肝癌组织损害差异性的实验研究中表明,放射粒子对正常肝组织损害程度较小。术中将粒子植入管道系统,可能引起栓塞和梗阻,但一般没有严重后果。

8 存在的问题

①目前临床应用较多的是 ^{125}I 单粒子源植入, 由于患者体位的变化及植入的偏差, 常导致粒子不能按预想计划均匀分布。现已研制出粒子链, 在植入过程中可一次将多个 ^{125}I 粒子植入肿瘤组织, 可以大大减少偏差, 实现粒子在肿瘤中均匀分布; 同时还减少了操作次数和时间, 减轻了患者的痛苦。目前国内已有相关应用报道^[29,30]。②如何与手术、TACE、RFA、其他放射性核素治疗联合应用, 及 ^{125}I 治疗肝癌的适应证、禁忌证、使用方法、操作规范、疗效评估、剂量等方面尚没有统一的标准, 现在的方法多是来自临床医生的经验, 目前缺乏大样本、多中心、前瞻性随机对照研究, 建立科学的治疗规范是我们急需解决的问题。③ ^{125}I 初始放射剂量率低, 使得倍增时间短的肝脏肿瘤细胞存活率增加。复合型放射性粒子显示出更好的应用前景, 比如 ^{103}Pd 和 ^{125}I 复合粒子。这种复合粒子中的两种核素的物理学特性正好具有互补性: ^{103}Pd 的半衰期为 16.96d, 而 ^{125}I 的半衰期则为 59.43d, 这两种粒子联合应用可以发挥不同放射性核素的生物学特性, 获得最大的杀伤效应。该复合粒子已尝试应用于前列腺癌、乳腺癌的治疗, 目前尚没有应用于肝癌治疗的报道, 但在技术理论上是具有可行性的。

9 展 望

^{125}I 植入治疗肝癌作为手术及化疗等手段的辅助治疗, 具有创伤小、操作简单、并发症少及可重复进行的优点, 在控制肿瘤局部复发和远处转移中都起到了很好的疗效, 它在肝癌治疗中的应用越来越受到临床的重视。随着核素粒子研究的深入与发展, CT、超声等影像定位技术的进步及肝癌科学规范治疗体系的建立, ^{125}I 治疗在肝癌的治疗中的作用会更加引人注目。

参考文献:

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013 [J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(1): 11–30.
- [2] Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma[J]. Lancet, 2012, 379(9822): 1245–1255.
- [3] Wang KX, Jin ZD, Du YQ, et al. EUS-guided celiac ganglion irradiation with iodine-125 seeds for pain control in pancreatic carcinoma: a prospective pilot study [J]. Gastrointest Endosc, 2012, 76(5): 945–952.
- [4] Niu L, Zhou L, Xu K, et al. Combination of cryosurgery and iodine-125 seeds brachytherapy for lung cancer [J]. J Thorac Dis, 2012, 4(5): 504–507.
- [5] Jarusevicius L, Lnciura A, Juozaityte E, et al. Comparison of implant quality between loose and intra-operatively linked iodine-125 seeds in prostate cancer brachytherapy [J]. J Radiat Res, 2012, 53(3): 439–446.
- [6] Gao F, Li C, Gu Y, et al. CT-guided ^{125}I brachytherapy for mediastinal metastatic lymph nodes recurrence from esophageal carcinoma: effectiveness and safety in 16 patients[J]. Eur J Radiol, 2013, 82(2): e70–e75.
- [7] Lopez WO, Trippel M, Doostkam S, et al. Interstitial brachytherapy with iodine-125 seeds for low grade brain stem gliomas in adults: diagnostic and therapeutic intervention in a one-step procedure [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2013, 15(8): 1451–1456.
- [8] Wang DD, Cao XF, Wang XH. Dosimetry of ^{125}I and ^{103}Pd radioactive seeds implantation in therapy of liver cancer [J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2011, 18(3): 229–232. [王冬冬, 曹秀峰, 王学浩. 放射性粒子 ^{125}I 和 ^{103}Pd 植入治疗肝癌的计量学研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2011, 18(3): 229–232.]
- [9] Li CX, He X, Hu BS, et al. Efficacy of therapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: chemoembolization and stent combined with iodine-125 seed[J]. Cancer Biol Ther, 2011, 12(10): 865–871.
- [10] Luo J, Yan Z, Liu Q, et al. Endovascular placement of iodine-125 seed strand and stent combined with chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in main portal vein [J]. J Vasc Interv Radiol, 2011, 22(4): 479–489.
- [11] Schwarz SB, Thon N, Nikolajek K, et al. Iodine-125 brachytherapy for brain tumours—a review [J]. Radiat Oncol, 2012, 7: 30.
- [12] Chen Y, Luo KY, Li YX. Advances in permanent ^{125}I seed implantation for colorectal liver metastases[J]. World Chinese Journal of Digestology, 2009, 17(32): 3324–3327. [陈亿, 罗开元, 李滢旭. ^{125}I 粒子近距离植入治疗结直肠癌肝转移的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(32): 3324–3327.]
- [13] Cao GW, Li XD, Sun L, et al. Effect of ^{125}I radioactive particle on microvessel density and vascular endothelial growth factor in rabbit VX2 hepatic implantation tumor[J]. Contemporary Medicine, 2011, 17(5): 108–112. [曹贵文, 李学达, 孙莉, 等. ^{125}I 放射性粒子植入对兔肝癌微血管密度及血管内皮生长因子的影响[J]. 当代医学, 2011,

- 17(5):108-112.]
- [14] Zhao Y, Liu PC, Wang RF, et al. Killing effect and molecular mechanism of ^{125}I seeds interstitial brachytherapy on human hepatocarcinoma cell HepG2 of transplanted tumor in nude mice [J]. Chinese Journal of Interventional Imaging and Therapy, 2010, 7(2):185-188. [赵媛, 刘鹏程, 王荣福, 等. ^{125}I 粒子植入对人肝癌细胞裸鼠 HepG2 移植瘤的杀伤作用及其分子机制 [J]. 中国介入影像与治疗学, 2010, 7(2):185-188.]
- [15] Xiang GA, Chen KY, Wang HN, et al. Immunological influence of iodine-125 implantation in patients with hepatocellular carcinoma resection[J]. Journal of Southern Medical University, 2010, 30(2):292-297. [向国安, 陈开运, 王汉宁, 等. 肝癌切除术后肝断面 ^{125}I 粒子植入对机体免疫的影响[J]. 南方医科大学学报, 2010, 30(2):292-297.]
- [16] Hsu WC, Chan SC, Ting LL, et al. Results of three-dimensional conformal radiotherapy and thalidomide for advanced hepatocellular carcinoma[J]. Jpn J Clin Oncol, 2006, 36(2):93-99.
- [17] Liu CQ. Transcatheter arterial chemoembolization and iodine-125 seed brachytherapy: initial experience in patients with unresectable hepatocellular carcinoma [D]. Jinan: Shandong University, 2012. [刘春秋. CT 引导下 ^{125}I 粒子组织间插植联合 TACE 在不能手术切除 HCC 中的应用 [D]. 济南: 山东大学, 2012.]
- [18] Song JH, Gu JP, Lou WS, et al. Treatment of liver neoplasms with iodine-125 seeds and transcatheter arterial chemoembolization[J]. Chinese Journal of Radiology, 2008, 42(8):802-806. [宋进华, 顾建平, 楼文胜, 等. ^{125}I 粒子植入联合肝动脉栓塞化疗治疗肝癌[J]. 中华放射学杂志, 2008, 42(8):802-806.]
- [19] Lv J, Cao XF, Zhu B, et al. Clinical application of ^{125}I seeds brachytherapy combined with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. Chinese Journal of Clinicians, 2012, 6(6):1615-1619. [吕进, 曹秀峰, 朱斌, 等. 放射性 ^{125}I 粒子植入联合经肝动脉化疗栓塞治疗肝细胞癌的临床研究[J]. 中华临床医师杂志, 2012, 6(6):1615-1619.]
- [20] Li K, Zhang FJ, Wu PH, et al. ^{125}I radioactive seed implantation for patients with primary hepatic carcinoma with extrahepatic metastases[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2007, 34(23):1351-1353. [李奎, 张福君, 吴沛宏, 等. 原发性肝癌及肝外转移瘤的 ^{125}I 粒子植入治疗[J]. 中国肿瘤临床, 2007, 34(23):1351-1353.]
- [21] Zhang FJ, Li CX, Zhang L, et al. Short- to mid-term evaluation of CT-guided ^{125}I brachytherapy on intra-hepatic recurrent tumors and/or extra-hepatic metastases after liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Biol Ther, 2009, 8(7):585-590.
- [22] Chen K, Xia Y, Wang H, et al. Adjuvant iodine-125 brachytherapy for hepatocellular carcinoma after complete hepatectomy: a randomized controlled trial[J]. PLoS One, 2013, 8:e57397.
- [23] Lv J, Cao XF. Operation combined with ^{125}I radioactive seeds implantation therapy on liver cancer[J]. Modern Oncology, 2010, 18(1):107-110. [吕进, 曹秀峰. 手术联合 ^{125}I 粒子永久性植入治疗肝癌的临床研究 [J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18(1):107-110.]
- [24] Poddar N, Avezbakiyev B, He Z, et al. Hepatocellular carcinoma presenting as an incidental isolated malignant portal vein thrombosis [J]. J Gastrointest Cancer, 2012, 43(3):486-489.
- [25] Kim JY, Chung SM, Choi BO, et al. Hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: improved treatment outcomes with external beam radiation therapy [J]. Hepatol Res, 2011, 41(9):813-824.
- [26] Luo J, Guo RP, Lai EC, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a prospective comparative study [J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(2):413-420.
- [27] Lin DX, Zhang QY, Li X, et al. An aggressive approach leads to improved survival in hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombus [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2011, 137(1):139-149.
- [28] Zhang L, Mu W, Hu CF, et al. Treatment of portal vein tumor thrombus using 125-iodine seed implantation brachytherapy [J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(38):4876-4879.
- [29] Sun JH, Zhou TY, Zhang YL, et al. Portal vein stenting combined ^{125}I particle implanted followed by transarterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus[J]. Chinese Journal of Digestion, 2014, 34(1):25-29. [孙军辉, 周坦洋, 张岳林, 等. 门静脉支架联合 ^{125}I 粒子链植入序贯肝动脉灌注化疗法栓塞术治疗肝细胞癌伴门静脉癌栓[J]. 中华消化杂志, 2014, 34(1):25-29.]
- [30] Yang M, Fang Z, Yan Z, et al. Transarterial chemoembolization (TACE) combined with endovascular implantation of an iodine-125 seed strand for the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumour thrombosis versus TACE alone: a two-arm, randomised clinical trial [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2014, 140(2):211-219.
- [31] Fan Y, Liang B, Hu WD, et al. The difference of damage between hepatoma tissues and normal liver after the 125-iodine radition implanted[J]. Chinese Journal of Clinicians (Electronic Edition), 2010, 6(2):728-733. [范义, 梁冰, 胡卫东, 等. 放射性粒子对正常肝组织与肝癌组织损害差异性的实验研究 [J]. 中华临床医师杂志 (电子版), 2010, 6(2):728-733.]