

钇90放射性微球治疗肝脏恶性肿瘤的应用进展

郑致远^{1,2}(综述) 颜志平^{1,2△}(审校)

(¹复旦大学附属中山医院介入治疗科 上海 200032; ²上海市影像医学研究所 上海 200032)

【摘要】 肝脏恶性肿瘤是人体常见的恶性肿瘤之一,其恶性程度较高,由于缺乏有效的系统性治疗方法,中晚期肝脏肿瘤的治疗效果不佳。近些年来,肝脏恶性肿瘤的局部治疗取得了一些明显的进步,钇90放射性栓塞术是一种融合了肿瘤近程放疗和介入治疗的新兴治疗技术。钇90放射性微球治疗肝脏恶性肿瘤具有安全、有效的优势,与传统的经肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)相比,术后患者不良反应率更低、生活质量更好。本文就钇90治疗肝脏恶性肿瘤的原理、优势、适应证和禁忌证方面的最新进展作一综述。

【关键词】 钇90微球; 介入放射学; 放疗栓塞术; 肝脏恶性肿瘤

【中图分类号】 R815 **【文献标志码】** B **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2020.04.025

Application progress of yttrium-90 radiation microspheres in treatment of liver malignancies

ZHENG Zhi-yuan^{1,2}, YAN Zhi-ping^{1,2△}

(¹Department of Interventional Radiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China;

²Shanghai Institute of Medical Imaging, Shanghai 200032, China)

【Abstract】 Liver malignant tumors are one of the most common malignant tumors in human body, and their malignancy is relatively high. Due to the lack of effective systemic treatment methods, the therapeutic effects of liver tumors in the middle and advanced stages have been poor. In recent years, local treatment of liver malignancies has made some obvious progress. Yttrium-90 radioembolization is an emerging treatment technology that combines short-range radiotherapy and interventional therapy. Yttrium-90 radioactive microspheres have the advantages of safety and effectiveness in the treatment of liver malignancies. Compared with traditional transcatheter arterial chemoembolization (TACE), it has a lower rate of adverse reactions and better quality of life for patients. This article reviews the recent advances in the principles, advantages, indications, and contraindications of yttrium-90 in the treatment of liver malignancies.

【Key words】 yttrium-90 microspheres; interventional radiology; radiotherapy embolism; liver malignant tumors

* This work was supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81771948).

原发性肝癌在全世界的发病率居恶性肿瘤的第6位^[1],是引起癌症相关死亡的第二大死因,每年大约有70%~90%的肿瘤患者死于肝细胞肝癌^[2-3]。中国每年新发肝癌占全球55%,5年生存率为10%

左右^[4]。原发性肝癌中大部分是肝细胞肝癌,其发病隐匿,早期诊断困难,虽然已经清楚“肝炎-肝硬化-肝癌”的致病规律,在肝炎和肝硬化的防治上已经做了很多努力,但是很多肝癌患者一经诊断就已

国家自然科学基金面上项目(81771948)

[△]Corresponding author E-mail: yan.zhiping@zs-hospital.sh.cn

网络首发时间:2020-05-27 14:44:24 网络首发地址: <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/31.1885.R.20200526.1643.024.html>

经处于疾病的中晚期,失去了根治性治疗的最佳机会。

在经典的肝癌巴塞罗那分期(Barcelona clinic liver cancer, BCLC)中,早期肝癌(BCLC 0、A期)的5年生存率约为60%,其治疗方式有肝癌切除术、肝移植、肝癌射频消融术等^[5]。但是治疗后的再次复发是比较大的难题,目前尚无有效的针对肝癌复发的治疗手段。中晚期肝癌(BCLC B-D期)的治疗方式有经肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、全身系统治疗和姑息支持治疗。基于此,非手术治疗在肝癌治疗的系统工程中占据比较重要的位置。近些年来,微创介入的方法在消化系统疾病中发展迅速。钇90放射性微球栓塞术作为一种新兴的介入疗法,受到学者的日益重视。本文就围绕钇90放射性微球栓塞术的最新进展进行综述。

经动脉放疗栓塞原理 研究表明,肝癌是一种放射敏感性肿瘤^[6]。虽然外照射治疗可以改善肝癌患者的预后,使肝癌组织发生影像学上的应答,但是应用于临床的外照射剂量往往大于35 Gy,除了肿瘤组织要接受这样的剂量外,正常肝组织接受了该治疗剂量的照射后,发生放射性肝炎的概率大大增加,即使应用立体定向放射治疗系统,正常肝组织也不可避免地发生放射性损伤,因此外放疗在肝癌的综合治疗中受到很大的限制。

经动脉内放疗栓塞是不同于外照射治疗的一种方法,该方法通过肿瘤的载瘤动脉输入能产生具有近程放疗作用的钇90微球,对肿瘤进行持续照射而达到杀灭肿瘤的目的,此方法又称为钇90经动脉放射性栓塞术。其将100~600 Gy的钇90微球通过血管介入的方法输入到肿瘤内部的血管内,对肿瘤产生持续的照射作用,而周围正常肝组织受到辐照控制在40 Gy以下^[7]。钇90微球产生持续放射效应,导致肿瘤的上皮细胞、基质和内皮细胞形成不可逆的损伤,从而引起坏死与诱导性凋亡发挥抗肿瘤效应。与传统的TACE不同,放射性栓塞术主要是钇90微球的放射作用发挥主要的抗肿瘤作用,而不是依赖微栓塞导致的缺氧和化疗药物的化疗作用。基于这种原理,伴有门静脉癌栓的晚期肝癌患者亦可通过此种方式得到治疗。

钇90微球物理特性 钇90为钇的同位素,由钇-89经中子轰击后产生($_{39}\text{Y}^{89} + {}_0^1\text{n} \rightarrow {}_{39}\text{Y}^{90} + \gamma$),是纯 β

射线发射体,其发射的 β 射线平均可穿透2.5 mm的组织,半衰期平均2.67天,最高能量2.67 MeV,1 MBq钇90在每千克人体组织中可释放50 Gy的剂量。研究表明,在放射性栓塞术后大约2周,有95%的能量可以完全释放出来,钇90微球有半衰期短、能量密度高、辐射距离短、免于后期辐射隔离和辐射保护、人体兼容性佳的特点。

目前,已经有两种可以供商用的钇90微球产品投入使用:TheraSphere玻璃微球(英国伦敦)和SIR-Spheres树脂微球(澳大利亚悉尼)。TheraSphere微球于1999年首次被美国FDA批准用于不可切除的肝癌的治疗,SIR-Spheres微球于2002年由美国FDA批准投入市场用以联合化疗治疗不可切除结直肠癌肝转移的病例^[8-10]。两种微球主要在其组成、直径大小和放射学上有差异,TheraSphere玻璃微球的直径约20~30 μm ,放射性同位素直接融合在玻璃基质中,比重约为3.6 g/mL,每个微球加载约2 500 Bq的剂量,规格种类较多。SIR-Spheres树脂微球直径约20~60 μm ,放射性同位素附着在树脂微球的表面,比重约为1.6 g/mL,每个微球加载50 Bq的剂量,且只有一种规格。目前尚无大规模的随机对照研究比较两种微球的临床差异^[8],小规模的研究表明,两种微球除了每次手术注射数量和载药的剂量不同以外,在临床疗效上并无明显差异。但有研究^[9]显示,在分别使用树脂微球和玻璃微球治疗肝癌术后90天,树脂微球组有44%的患者发生了3~4级的高胆红素血症,而在玻璃微球组只有9%的患者发生。使用玻璃钇90微球治疗肝癌伴门静脉癌栓的毒性较低,总体生存率较前提高,其机制尚不明确,推测可能与放射性物质在玻璃微球和树脂微球上的分布差异有关。20世纪90年代,上海医科大学(现复旦大学)附属中山医院联合上海建筑材料工业学院玻璃二系、中国原子能科学研究院同位素研究所研制成功钇90玻璃微球,微球直径30~50 μm (平均35 μm),密度约为3.27 g/mL,生理盐水中9天释放率为 3.2×10^{-5} ,该种微球在密度上密度要优于TheraSphere(3.60 g/mL)^[10],但进入临床应用还需进一步验证。

钇90经动脉放射性栓塞术前评估 不同于传统的TACE手术,在施行放疗栓塞术前,特别要做好术前评估、给药方式的选择和注入剂量的制定。术前的肝血管评估是钇90微球治疗的关键一步,包

括选择性动脉造影、预防性栓塞钇90微球可能发生异位栓塞的动脉、异常吻合和动静脉瘘。在放射性栓塞术之前的1~2周,使用经⁹⁹锝标记的大分子白蛋白进行术前模拟栓塞,该种白蛋白经SPECT显像后能大致地勾勒出栓塞区域的靶区,还可发现异常的肝-肺动脉分流道,从而在术前就大致了解钇90分布在肿瘤区域的实际放射剂量,并预防性栓塞该肝-肺动脉分流道以防止移位栓塞。

事实上,放射性栓塞术的实际剂量分布受各种因素相互影响,要实现精确的剂量评价较为困难。内因在于,肿瘤的异质性决定了不同的肿瘤内部血管密度和坏死情况各异、血流分布也不相同,在注射微球时注射的速度、微球数量也不尽相同,造成了微球的差异性沉积。因此,注射进去的微球的剂量和分布差别较大,从而给精确的剂量测量带来困难。外因在于,钇90微球实际产生的射线比较分散,而使用SPECT显像的 γ 相机收集到的射线剂量只来自于面向接收器的一部分,所以经SPECT显像测量的剂量也不精确。研究表明,通过⁹⁹锝标记的白蛋白模拟计算的剂量也与实际的剂量分布不一致,通过人体实际样本检测出的结果证实,组织实际接受的剂量比通过⁹⁹锝标记的白蛋白方法计算的剂量往往要偏高或者偏低。钇90微球3D成像与⁹⁹锝标记的白蛋白法得出的剂量经统计学分析发现,其相关性不佳。钇90微球的放射性剂量直接影响到患者的疗效,剂量不足会达不到效果,反之则会增加不良反应和并发症的发生率^[14],目前对于钇90微球注射剂量的参考值尚无定论,有报道显示,40~120 Gy是可以使肿瘤发生应答反应的推荐剂量。

钇90放射性栓塞术适应证 使用放疗栓塞的适应证有:(1)中期肝癌因肿瘤瘤体体积过大、瘤体数目过多或合并有门静脉栓子的,不适合进行TACE者^[11](①单个结节、多个结节且肿瘤负荷小于20%的肝实质,肝功能正常,Child-Pugh A,PS 0;②Okuda II,多灶性或双叶,肿瘤负荷占20%~40%的肝实质,肝功能良好,Child-Pugh A,PS 0,胆红素<2 mg/dL);(2)晚期肝癌有段或者叶级的门脉癌栓,无肝外转移,肝功能良好,PS 0;(3)有可能通过放疗栓塞达到肿瘤降级而能接受根治性治疗者;(4)经全身或局部治疗不佳(如TACE或索拉非尼)、治疗反应差或治疗后仍然进展者^[12-13]。

钇90放射性栓塞术禁忌证 如伴有下列情况,则不推荐进行放射性栓塞术^[14-15]:(1)怀孕或者哺乳期妇女;(2)肝功能较差,转氨酶水平超越基线水平5倍以上,胆红素水平>3.0 mg/dL,Child-Pugh评分>7分;(3)肾功能较差,血清肌酐水平>2.0 mg/dL;(4)合并血液系统疾病如粒细胞减少症、血小板计数低于 $50\times 10^9/L$;(5)预计单次放射治疗肺部累积剂量超过30 Gy,或多次治疗肺部累积剂量超过50 Gy;(6)存在分流量较大的肝胃分流或者肝肺分流,无法通过预防性栓塞进行纠正者;(7)合并有严重肝外疾病;(8)一般情况差,无法耐受导管介入手术者;(9)门脉主干大范围癌栓形成者尚存在较大争议。

钇90放射性栓塞术不良反应和并发症 钇90放射性栓塞术总体上是安全的,术后不良反应较传统的TACE术发生率更低,表现更加轻微。对于钇90放射性栓塞术而言,正确识别并鉴别不良反应和并发症是指导后续处理的重要环节,不良反应大多数属于非特异性的症状,仅需要对症处理即可,而并发症需要早期识别,积极处理。

钇90放射性栓塞术不良反应是指在治疗后出现非特异性的症状或者实验室指标的异常。钇90微球在治疗过程中由于 β 射线的放射作用和微球本身对于血流的阻塞作用,会使得患者在接受钇90治疗后出现不良反应。常见的不良反应有:乏力^[16](43.7%~86.1%)、厌食^[13](8.1%~72.2%)、恶心^[17](17.0%~41.7%)、呕吐^[18](10.6%~38.9%)、腹痛^[19](9.3%~13.0%)以及发热^[20](2.0%~22.2%)等。由于钇90微球主要是 β 射线的放射作用,因栓塞导致的症状轻微,术后给予相应的对症支持治疗,大多数症状可自行消退^[21],也有报道少数患者的症状可持续长达4周。临床上把接受了钇90放射栓塞术后出现的一系列非特异的症状和实验室指标的变化称为放射栓塞后综合征。

并发症是指在术后由于非靶血管栓塞引起的肝内或者肝外器官的损伤。根据术后出现的时间不同,并发症又可分为急性并发症和慢性并发症。常见的钇90栓塞术后的并发症归纳如下:急性放射后并发症有放射性消化道损伤、放射性胆囊炎、放射性胆管炎、放射性肺炎、放射性胰腺炎和放射性皮炎。慢性放射性并发症有放射性肝病、放射性肺纤维化、放射性血细胞减少和幽门十二指肠狭窄梗

阻等。对于并发症要争取早期发现、早期干预,防止出现不良的后果。

不可忽视的是,在大多数肝癌合并肝硬化的患者中,钇90放射性栓塞术的不良反应和并发症可能更易发生。由于肝癌患者大部分有肝硬化病史,病理学上假小叶的形成,对肝脏内血管造成挤压和牵拉,改变了肝脏的微循环,从而形成肝动脉-门静脉瘘或肝动脉-肝静脉瘘,肝功能储备也受到影响。在肝硬化的基础上,患者接受了钇90放射性栓塞术后,由于肝脏内血管分布不均一,导致血管内注射的放射性钇90粒子的分布不均一,肿瘤血管内的粒子会冲刷到其他部位的血管内,使得肿瘤组织局部的剂量减少,而其他部位发生异位照射,减弱了钇90微球的治疗效应,增加手术的不良反应和并发症。因此,在合并肝硬化的基础上,应当考虑到钇90微球的粒子不只分布在血管远端,故非肿瘤组织内的剂量应该控制在50 Gy以内。

钇90放射性微球在肝癌治疗中的具体应用

内放射性肝段/肝叶切除术 主要是针对局限于某一肝段或肝叶的肝癌,通过介入的方法把钇90微球靶向注入到载瘤血管内,使得病变肝叶或者肝段缩小,达到“切除”的目的。Gaba等^[22]曾经报道,对20例原发性肝癌患者施行钇90内放射性肝叶切除术,收到了良好的效果,肿瘤体积的缩小十分明显,肿瘤反应率从55%~75%不等,而且术后未发生Ⅲ~Ⅳ级高胆红素血症。其中46例患者的5年生存率达到了100%。

肝移植的过渡治疗 肝移植对于肝癌的治疗是一种比较理想的手段,但是其只对早期肝肿瘤患者有良好的效果。对于进展期肝癌患者和等待肝移植的患者而言,如何控制肝癌不进展而且使得肝癌降级非常重要,改善患者的预后和使得肝移植达到最佳的效果也具有十分重要的意义。Lewandowski等^[23]从影像学角度报道了肝癌患者接受钇90放射性微球栓塞术后肿瘤成功降级的案例,在治疗过程中患者的生存状态良好,而且肝癌降级治疗有助于后期肝移植的预后。

不可切除的中晚期肝癌的姑息性治疗 对于不可切除的中晚期肝癌其治疗理念是延长生存期,改善生存质量,改善预后。大量研究表明,钇90放射性栓塞术对于改善不可切除的中晚期肝癌患者的生存质量有良好的效果。Mazzaferro等^[24]报道了

对52例中晚期肝癌的患者施行钇90放射性微球栓塞术后,中位生存期达15个月,肿瘤中位进展时间为11个月,但是有36.5%的患者在术后6个月发生了肝功能异常的现象。还有一项研究^[25]表明,对于晚期肝癌行钇90放射性微球栓塞术后的生存期为6~10个月,与索拉非尼Ⅲ期的临床实验结果相仿(6.5~10.7个月),这对中晚期患者如何选用合理的治疗方式提供了参考。

结语 钇90放射性微球栓塞术在肝癌的治疗有着广阔的前景,特别是对于不可切除肝癌的治疗,挑战了当前对于肝脏恶性肿瘤的传统治疗格局^[26]。其优点为可用于治疗原发性肝癌和转移性肝癌,发挥动脉内放疗和血管栓塞的双重作用,使得肿瘤细胞坏死,肿瘤体积减小,降低肿瘤分期。由于钇90微球可在肿瘤周围产生持续有效的放射剂量而对正常肝组织的影响较小,提高了放射性栓塞术的耐受性。同时其也有不良反应小、能控制肿瘤进展、降级降期的优点^[27],可以作为肝肿瘤患者的辅助治疗,为不可切除肝癌的患者创造了手术机会,提高了肝移植手术的预后。

但是仍然存在着一些值得改进的问题,如给药剂量难以个体化;难以做到使肿瘤完全坏死;患者的个体差异和肝脏肿瘤的不规则性对于给药剂量公式化的计算提出了挑战;给药以后肿瘤组织的真实吸收剂量难以测量和评估;栓塞材料以玻璃微球和树脂微球作为载体,其栓塞效应对肝功能会产生影响,甚至有可能导致或加重肝硬化的风险。此外,在我国,钇90放射性微球还没有实现国产化,阻挡了国内对于钇90放射性微球的研究与应用,使得钇90难以进一步推广和应用^[28]。目前,对于钇90放射性微球对于经门静脉栓塞治疗肝癌的报道尚不多见,20世纪,国内上海医科大学(现复旦大学)附属中山医院放射科学者曾尝试经门静脉进行钇90微球的栓塞毒性和有效性的动物实验,将不可降解的直径约为35 μm的玻璃钇90微球注射到新西兰大白兔的门静脉中和患有二乙基亚硝胺(DEN)诱导的肝癌的大鼠门静脉以考察其毒性作用和反应。结果表明:微球不仅蓄积在肝脏坏死结节,还堆积在癌结节的中部和周边的坏死灶,而且动物的血生化指标基本在正常范围,这表明经门静脉的钇90微球对于小结节肝癌是有效且安全的,对于经门静脉钇90栓塞治疗肝癌的结果还需要大量的研究

支持^[29]。

与 TACE 相比,钇 90 放射性栓塞术的安全性高,特别是对于有肝移植意愿的肝癌患者进行降期治疗,具有良好的作用。对于晚期肝癌患者,特别是合并有门静脉癌栓不适宜接受 TACE 的患者,钇 90 放射性栓塞术可以基本上不依赖栓塞的效应来控制肿瘤进展,且患者术后的舒适程度要优于传统的 TACE。但是值得注意的是,对于具有 TACE 绝对适应证的患者接受钇 90 放射性栓塞术并不能有额外的生存获益。施行钇 90 放射性栓塞术需要多学科医师的综合决策,同时须兼顾患者经济状况,合理地应用该治疗方案,达到个体最大化获益。钇 90 放射性栓塞术作为一种新兴的治疗手段,其本身疗效和安全性仍然需要大型的随机对照试验支持,特别是对于亚洲人的临床效果要给予充分的关注,其疗效与现行其他治疗方案的对比也尚需大型的头对头试验进一步观察。总而言之,介入放射学因其微创、安全的特点逐渐被患者了解接受,随着钇 90 放射性栓塞术研究层面的进步、设备的完善和技术上的更新,放射性栓塞术的应用会进入一个新的阶段。

参 考 文 献

- [1] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): E359-E386.
- [2] VILGRAIN V, PEREIRA H, ASSENAT E, *et al.* Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(12): 1624-1636.
- [3] SARTORIUS K, SARTORIUS B, ALDOUS C, *et al.* Global and country underestimation of hepatocellular carcinoma (HCC) in 2012 and its implications[J]. *Cancer Epidemiol*, 2015, 39(3): 284-290.
- [4] CHEN W, ZHENG R, BAADDE PD, *et al.* Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [5] 颜葱,涂晓璇,吴伟,等.晚期肝癌综合治疗进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2018, 45(21): 1100-1103.
- [6] DAWSON LA, NORMOLLE D, BALTER JM, *et al.* Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 53(4): 810-821.
- [7] ADCOCK CS, FLOREZ E, ZAND KA, *et al.* Assessment of treatment response following yttrium-90 transarterial radioembolization of liver malignancies[J]. *Cureus*, 2018, 10(6): e2895.
- [8] SALEM R, LEWANDOWSKI RJ, MULCAHY MF, *et al.* Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(1): 52-64.
- [9] BIEDERMAN DM, TITANO JJ, TABORI NE, *et al.* Outcomes of radioembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: resin versus glass microspheres[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2016, 27(6): 812-821.
- [10] 颜志平,林贵,赵惠扬.(90)钇玻璃微球内放射治疗原发性肝癌的初步临床应用[J]. *中华放射学杂志*, 1994, 28(1): 55-57.
- [11] GIAMMARILE F, BODEI L, CHIESA C, *et al.* EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2011, 38(7): 1393-1406.
- [12] KIM HC. Radioembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2017, 23(2): 109-114.
- [13] SANGRO B, CARPANESE L, CIANNI R, *et al.* Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation[J]. *Hepatology*, 2011, 54(3): 868-878.
- [14] 沈海洋,刘瑞宝.钇 90 微球经肝动脉选择性放射治疗肝肿瘤应用现状[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2009, 23(6): 582-585.
- [15] MEMON K, LEWANDOWSKI RJ, KULIK L, *et al.* Radioembolization for primary and metastatic liver cancer [J]. *Semin Radiat Oncol*, 2011, 21(4): 294-302.
- [16] KENNEDY AS, COLDWELL D, NUTTING C, *et al.* Resin 90Y-microsphere brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases: modern USA experience[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 65(2): 412-425.
- [17] WANG EA, STEIN JP, BELLAVIA RJ, *et al.* Treatment options for unresectable HCC with a focus on SIRT with Yttrium-90 resin microspheres[J]. *Int J Clin Pract*, 2017, 71(11): doi: 10.1111/ijcp.12972.
- [18] MURTHY R, XIONG H, NUNEZ R, *et al.* Yttrium 90 resin microspheres for the treatment of unresectable colorectal hepatic metastases after failure of multiple chemotherapy regimens: preliminary results [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2005, 16(7): 937-945.
- [19] ABEYSINGHE V, SUNDARARAJAN S, DELRIVIERE

- L, *et al.* Selective internal radiation therapy (SIRT) with yttrium-90 microspheres for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *BMJ Case Rep*, 2018, 2018; doi: 10.1136/bcr-2017-223539.
- [20] JIA Z, PAZ-FUMAGALLI R, FREY G, *et al.* Single-institution experience of radioembolization with yttrium-90 microspheres for unresectable metastatic neuroendocrine liver tumors [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32 (9): 1617-1623.
- [21] KUO J C, TAZBIRKOVA A, ALLEN R, *et al.* Serious hepatic complications of selective internal radiation therapy with yttrium-90 microsphere radioembolization for unresectable liver tumors [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2014, 10(3):266-272.
- [22] GABA RC, LEWANDOWSKI RJ, KULIK LM, *et al.* Radiation lobectomy: preliminary findings of hepatic volumetric response to lobar yttrium-90 radioembolization [J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(6):1587-1596.
- [23] LEWANDOWSKI RJ, KULIK LM, RIAZ A, *et al.* A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization [J]. *Am J Transplant*, 2009, 9(8):1920-1928.
- [24] MAZZAFERRO V, SPOSITO C, BHOORI S, *et al.* Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a phase 2 study [J]. *Hepatology*, 2013, 57(5):1826-1837.
- [25] VILGRAIN V, PEREIRA H, ASSENAT E, *et al.* Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(12):1624-1636.
- [26] 杨太华,薛峰.钇90动脉栓塞内放疗治疗肝细胞癌:生物学经验、当前挑战与临床展望 [J]. *肝脏*, 2014, 19(12):970-975.
- [27] 曹喜才,贺能树,孙建中,等.90钇玻璃微球治疗肝癌的临床研究 [J]. *临床放射学杂志*, 1999, 18(5):296-298.
- [28] 张雯,颜志平.亡羊补牢——论钇90微球国产化 [J]. *介入放射学杂志*, 2017, 26(10):865-867.
- [29] YAN ZP, LIN G, ZHAO HY, *et al.* Yttrium-90 glass microspheres injected via the portal vein. An experimental study [J]. *Acta Radiol*, 1993, 34(4):395-398.

(收稿日期:2019-05-05; 编辑:王蔚)

(上接第566页)

- [9] LI H, WANG D, WEI W, *et al.* The predictive value of coefficient of PCT \times BG for anastomotic leak in esophageal carcinoma patients with ARDS after esophagectomy [J]. *J Intensive Care Med*, 2019, 34(7):572-577.
- [10] SINGER M, DEUTSCHMAN C, SEYMOUR C, *et al.* The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315(8):801-810.
- [11] SERAFIM R, GOMES J, SALLUH J, *et al.* A comparison of the quick-sofa and systemic inflammatory response syndrome criteria for the diagnosis of sepsis and prediction of mortality: a systematic review and meta-analysis [J]. *Chest*, 2018, 153(3):646-655.
- [12] CANET E, TAYLOR D, KHOR R, *et al.* qSOFA as predictor of mortality and prolonged ICU admission in Emergency Department patients with suspected infection [J]. *J Crit Care*, 2018, 48(12):118-123.
- [13] NAKAYAMA I, IZAWA J, MOURI H, *et al.* Mortality and detailed characteristics of pre-ICU qSOFA-negative patients with suspected sepsis: an observational study [J]. *Ann Intensive Care*, 2018, 8(1):44.
- [14] COSTA RT, NASSAR AP JR, CARUSO P. Accuracy of SOFA, qSOFA, and SIRS scores for mortality in cancer patients admitted to an intensive care unit with suspected infection [J]. *J Crit Care*, 2018, 45(6):52-57.
- [15] ZHANG Y, LUO H, WANG H, *et al.* Validation of prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among cardiac-, thoracic-, and vascular-surgery patients admitted to a cardiothoracic intensive care unit [J]. *J Card Surg*, 2020, 35(1):118-127.
- [16] KOCH A, WEISKIRCHEN R, SANSON E, *et al.* Circulating retinol-binding protein 4 in critically ill patients before specific treatment: prognostic impact and correlation with organ function, metabolism and inflammation [J]. *Crit Care*, 2010, 14(5):R179.
- [17] KANEKIYO S, TAKEDA S, IIDA M, *et al.* Efficacy of perioperative immunonutrition in esophageal cancer patients undergoing esophagectomy [J]. *Nutrition*, 2019, 59:96-102.
- [18] 茅腾,谷志涛,郭旭峰,等.食管鳞癌术后全肠内营养与早期联合肠外营养的前瞻性随机对照研究 [J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2019, 35(6):343-348.
- [19] 朱晓磊,朱自江,王文昊,等.早期肠内营养和肠外营养对食管癌术后患者临床疗效的Meta分析 [J]. *中华胸外科电子杂志*, 2018, 5(7):137-146.

(收稿日期:2019-12-07; 编辑:王蔚)