

第3届全国博士后生命科学学术论坛(中国博士后科学基金会,中国农业大学,2005年)

## 新型肝癌介入治疗药物<sup>90</sup>Y-P204-Lipiodol 的制备及其稳定性研究

牟培源<sup>1,2</sup> 陈靖<sup>1</sup> 王建晨<sup>1</sup> 蒋小良<sup>1</sup> 何千舸<sup>1</sup> 金美娟<sup>2</sup> 李芳<sup>2</sup>

(1. 清华大学核研院,北京 102201; 2. 解放军二炮总医院,北京 100088)

**摘要** 目的:研究了新型肝癌介入治疗药物<sup>90</sup>Y-P204-Lipiodol 的制备方法及其稳定性,旨在为肝癌的介入性内照射放疗提供满意的放射性药物。方法:采用传统化学工艺中比较成熟的萃取技术与核医学中的放射性核素标记方法相结合,以碘油(Lipiodol)作为萃取过程中的有机相,同时碘油也是被标记核素的载体,选择萃取剂 P204 作为碘油标记的偶联剂,利用萃取剂的萃取性能,在一定的 pH、温度、搅拌时间和搅拌频率等条件下,对钇-90(<sup>90</sup>Y)进行萃取标记,测定萃取率,然后按不同的相比加入到生理盐水、新生小牛血清以及人的血液中,于液闪仪上测定被标记<sup>90</sup>Y 的损失率。结果:0.01 mol/L 的 P204 碘化油溶液萃取率高达 99.9%,符合放射性核素标记的要求。本萃取法碘油标记后形成的络合物<sup>90</sup>Y-P204-Lipiodol 并不改变碘化油的结构,而且具有很好的稳定性。结论:借助现代医学影像技术尤其是实时超声显像引导精确定位技术,有望通过瘤区注射方法使<sup>90</sup>Y-P204-Lipiodol 稳定积聚在肝肿瘤组织内,从而实现真正意义上的肝癌内照射放疗,未来的研究将促进其在肝癌介入性内照射放疗中的早日应用。

**关键词** 肝癌;介入;萃取;钇-90;碘油;P204

中图分类号 R 735.7; R 730.55

文章编号 1007-4333(2006)01-0006-05

文献标识码 A

## Study on extraction and stability of new interventional therapeutic isotope <sup>90</sup>Y-P204-Lipiodol for liver cancer

Mu Peiyuan<sup>1,2</sup>, Chen Jing<sup>1</sup>, Wang Jianchen<sup>1</sup>, Jiang Xiaoliang<sup>1</sup>, He Qiange<sup>1</sup>, Jin Meijuan<sup>2</sup>, Li Fang<sup>2</sup>

(1. Institute of Nuclear and New Energy Technology, Tsinghua University, Beijing 102201, China;

2. Erpao General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100088, China)

**Abstract** Purpose: In order to provide the best isotope for interventional therapy of liver cancer, this paper has reported a new method of chemical extraction and steady analysis for new isotope <sup>90</sup>Y-P204-Lipiodol. Method: Extraction is used to label yttrium-90. Di (2-ethylhexyl)-orthophosphoric acid (P204), Di (2-ethylhexyl)-phos acid (P507), Cyanex 272, nonanoic acid, naphthenic acid, oleic acid and oxine are selected as extractants in this study. Result: The labeling efficiency with P204 can reach 99.9%, while the labeling efficiency with any other extractant is lower than that with P204. The loss efficiencies of <sup>90</sup>Y-P204-Lipiodol in physiological saline solution, newly-born cattle serum and human's blood are 0.01% - 0.16%, 3.12% - 6.02%, and 2.55% - 7.82% respectively. Conclusion: The stability of labeled yttrium-90 with P204 (<sup>90</sup>Y-P204-Lipiodol) is satisfying. <sup>90</sup>Y-P204-Lipiodol is potential in interventional therapy for liver cancer.

**Key words** liver cancer; interventional; extraction; yttrium-90; lipiodol; P204

近年来,我国肝癌死亡率呈上升趋势,占恶性肿瘤死亡率的第2位<sup>[1-4]</sup>。随着医学科技的发展,肝癌的治疗已取得长足进展。医学界普遍认为,肝切

除术仍是治疗原发性肝癌的最有效方法。早期发现、早期治疗、大肝癌的二步切除、复发再切除以及外科技术的充分改进,降低了病人的死亡率<sup>[5-7]</sup>。

收稿日期:2005-12-27

课题项目:为清华大学博士后研究课题,研究成果已申请国家发明专利(200510135474.8)

作者简介:牟培源,医学博士,博士后,主要从事粒子刀及超抗原治疗肿瘤的跨学科临床基础及应用研究,

E-mail: mupeiyuan@sina.com

然而,虽然近年来小肝癌检出率有所提高,但总的手术切除率仍不超过 30%,大部分病人在诊断确立时,由于受肿瘤大小、部位以及肝脏的基本病变、肝功能状况、肝脏储备功能和病人的全身疾病的影响,不能耐受手术切除。此时,姑息性治疗方法就成为治疗肝癌的重要手段<sup>[8]</sup>。针对这一重要课题,许多学者从基础到临床开展了大量研究,并取得了瞩目成绩。目前,将放射性药物植入瘤体进行介入性内照射治疗已成为肝癌治疗研究的热点<sup>[9]</sup>。迄今应用最多的放射性核素标记技术中的碘油标记技术经历了艰难的研发历程,从最早的碘油作为一种乳剂同核药物简单混合,到后来研究碘油标记无水乙醇,以及现在比较成熟的放射性<sup>131</sup>I、<sup>125</sup>I碘油标记。这些标记的方法各有优点,但是<sup>131</sup>I、<sup>125</sup>I在治疗肝癌的同时发射出的 $\beta$ 射线对肿瘤周围正常组织能够产生辐射损伤,因而其临床应用受到限制。而目前临床初步应用的<sup>90</sup>Y微球发射纯 $\beta$ 射线,不含 $\alpha$ 射线,虽较其他放射性核素治疗方法具有独特的优点,但因其易于随流动的血液分流产生远处并发症,其临床应用也同样受到限制。于是,利用<sup>90</sup>Y发射纯 $\beta$ 射线只对肿瘤进行局部近距离杀伤而不产生 $\alpha$ 射线远处辐射损伤的优点,同时,克服其流动性造成的远处并发症已经成为肝癌临床治疗亟待解决的技术难题。为此,针对肝癌临床治疗的实际需要并基于肿瘤治疗的安全性考虑,作者在国内外首先提出、设计并完成了以萃取法对放射性核素<sup>90</sup>Y进行碘油标记制备新型肝癌介入治疗药物<sup>90</sup>Y-P204-Lipiodol的研究。

## 1 仪器与方法

### 1.1 主要仪器与试剂

塑料闪烁测量仪,包括 FH374 型探测器-内装 ST-401 型闪烁体和 FH463A 型自动定标器:北京核仪器厂。DJ2/500 型电子精密天平:常熟衡器公司。HI-6 多功能搅拌器:常州过华电器公司;LD4-2A 离心机:北京医用离心机厂;PHS-3C 精密 pH 计:上海雷磁仪器厂;等离子体放射光谱仪 IRIS Advantages: Thermo Jarrel Ash 公司;液体闪烁测量仪, Tri-Carb 2200cA 型:美国 Packard 公司。40%碘化油注射液(Lipiodol):上海旭东海普药业公司;二(2-乙基己基)磷酸酯(P204):北京化工厂;2-乙基己基磷酸单-乙基己酯(P507):日本进口分装;油酸:北京金龙试剂公司;环烷酸:上海长风化工厂;壬

酸:北京金龙试剂公司;8-羟基喹啉:汕头西陇化工厂;Cyanex-272:Canada INC 公司;新生小牛血清:上海三利制药厂;盐酸:北京化工厂;硫酸铵:分析纯,北京化工厂。<sup>90</sup>Y是纯 $\beta$ 射线发射体,半衰期 64 h,粒子的平均能量为 0.93 MeV,最大能量达 2.27 MeV,在软组织中穿透杀伤范围为 10 mm,与其他放射性核素相比,有以下特点:纯 $\beta$ 射线,射程短,安全性好;单位同位素有较大的肿瘤放射剂量;半衰期短,可以使肿瘤在短期内接受较大的辐射量; $T/N$ (肿瘤与正常组织放射活度之比)值大,杀伤范围大;易合成或偶联于适当的载体;<sup>90</sup>Y和碘油悬浮液或者络合物可选择性积聚肝肿瘤组织内,具有较高的 $T/N$ 比,是治疗肝癌最好的放射性核素之一。放射性核素<sup>90</sup>Y是通过 2 次电沉积方法得到的,使用的<sup>90</sup>Sr-<sup>90</sup>Y母液由清华大学核研院提供,平衡 8 年,放射性活度为 3 000  $\mu$ Ci/mL。

### 1.2 方法

本研究采用新方式对<sup>90</sup>Y进行碘油标记:采用传统化学工艺中比较成熟的萃取技术与核医学中的放射性核素标记方法相结合,以碘油作为萃取过程中的有机相,同时碘油也是被标记核素的载体,选择适当的萃取剂作为碘油标记的偶联剂,利用萃取剂的萃取性能,对放射性核素<sup>90</sup>Y进行标记,标记后形成的络合物<sup>90</sup>Y-P204-Lipiodol可借助现代医学影像技术尤其是实时超声显像引导精确定位技术使药物积聚在肝肿瘤组织内,具有较高的 $T/N$ 比,从而有助于实现肝癌的放射性核素介入性内照射治疗。

**1.2.1 <sup>90</sup>Sr 和<sup>90</sup>Y 的分离** <sup>90</sup>Y是采取 2 次电沉积的方法从<sup>90</sup>Sr-<sup>90</sup>Y母液中分离得到<sup>[10]</sup>。在 B 型电解池中加入 10 mL pH 2.5、0.1 mol/L 的 (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 溶液,加入 1 000  $\mu$ L <sup>90</sup>Sr-<sup>90</sup>Y 平衡溶液(经平衡 8 年),用铂丝做阴极,控制阴极电流密度为 0.5 A/cm<sup>2</sup>(铂丝  $\phi$ 1 mm  $l$  = 2.5 cm,则电流为 0.4 A,电压约为 6 V),电沉积 40 min。然后在通电下迅速拔出阴极,断开电源,倒出残液(将残液放置 20 d,待其平衡后,可用来再次提取<sup>90</sup>Y)并测定其活度。用少量去离子水淋洗铂丝,然后用 0.1 mol/L 的热盐酸溶液将<sup>90</sup>Y洗脱下来,每次 50  $\mu$ L,洗涤 2 次,得到<sup>90</sup>Y的粗产品。在 B 型电解池中加入新的电沉积底液(见方法 1.2.2),再加入上述<sup>90</sup>Y粗产品,控制电沉积条件,进行第 2 次电沉积。然后在通电下迅速拔出阴极并用少量去离子水淋洗铂丝。最后用 0.1 mol/L 的热盐酸溶液洗脱<sup>90</sup>Y,每次 50  $\mu$ L,洗

涤2次,即可制得医用 $^{90}\text{Y}$ 的稀盐酸溶液,用于配制 $^{90}\text{Y}$ 标准溶液。

**1.2.2 萃取标记标准溶液配制**  $^{90}\text{Sr}$ - $^{90}\text{Y}$ 标准溶液:1.8  $\mu\text{Ci}/\text{mL}$ (即 CPM 4.0  $\times 10^6$  mL),0.6 mol/L  $\text{HNO}_3$ 。电沉积底液:( $\text{NH}_4$ ) $_2\text{SO}_4$ 溶液,0.1 mol/L, pH 2.5。水相闪烁液每1 L中含有:曲拉通 535 g、二甲苯 804 mL、2,5-二苯基恶唑(PPO) 6.7 g、1,4-双(5-苯基-2-恶唑基)苯(POPOP) 0.402 g、萘 80.4 g。有机相闪烁液:每1 L二甲苯中含有:2,5-二苯基恶唑(PPO) 5 g、1,4-双(5-苯基-2-恶唑基)苯(POPOP) 0.3 g、萘 60 g。钇标准溶液(1 g/L):称取 $\text{Y}_2\text{O}_3$  0.126 g于100 mL的烧杯中,加入少量浓盐酸,加热使其完全溶解,然后蒸干,再加水溶解后,定容到100 mL容量瓶中,静置。0.01 mol/L的P204碘油溶液:取33  $\mu\text{L}$ (含量不低于90%)P204溶液加入到10 mL碘油中,搅拌充分混匀。

**1.2.3 标记方法与萃取剂选择** 移取50  $\mu\text{L}$ 钇标准溶液(先用稳定的 $\text{Y}$ 进行耦联剂的选择)于小试管中,加入450  $\mu\text{L}$ 水,再加入含一定量萃取剂的碘油溶液500  $\mu\text{L}$ ,用多功能搅拌器在37条件下搅拌60 min,然后离心分离,取300  $\mu\text{L}$ 水相加入到10 mL的容量瓶中,滴加2滴1 mol/L HCl,用水稀至刻度,摇匀,静置。然后用ICP-AES测定钇的浓度,计算钇的萃取率。按照此方法选择0.01 mol/L的P204碘油溶液和P507碘油溶液,分别用0.05 mol/L的Cyanex 272碘油溶液以及0.05 mol/L的壬酸、环烷酸、油酸和8-羟基喹啉的碘油溶液进行萃取标记,搅拌时间50 min,30,萃取体系pH 3.0~4.5。对于被最后选定的萃取剂,确定最佳实验条件,根据在不同浓度时对钇的萃取率,实验配制一系列的萃取剂碘油溶液的浓度,范围0.000 1~0.1 mol/L。碘油结构分析实验:采用红外光谱仪测定碘油和P204碘油标记的稳定核素钇的红外光谱,并进行对比,以此来观测标记前后碘油结构变化情况。

**1.2.4  $^{90}\text{Y}$ -P204-Lipiodol 稳定性实验** 选择P204作为萃取剂,在一定的条件下(pH、温度、搅拌时间和搅拌频率等)对 $^{90}\text{Y}$ 进行萃取标记,然后按不同的相比加入到生理盐水中、新生小牛血清中以及人的血液中,在37恒温水浴搅拌50 min,于液闪仪上测定被标记 $^{90}\text{Y}$ 的损失率。通过水相(生理盐水、新生小牛血清以及人的血液)中测定的放射活度值与总活度的比较,求得反萃率,即被标记 $^{90}\text{Y}$ 的损失率。稳定性实验的全部结果均通过平行样的重复性

测定实验得到验证。

**1.2.4.1 生理盐水中的稳定性试验** 取被标记的有机相500  $\mu\text{L}$ 于小试管中,加入1 mL生理盐水,然后用多功能搅拌器37恒温搅拌,于1 h、1 d、3 d和5 d四个时间点取样进行分析:首先按3 000 r/min离心3~5 min,取上层水相100  $\mu\text{L}$ 加入到水相液闪烁液中,再将水相取净,取有机相20  $\mu\text{L}$ 加入到有机相的闪烁液中,搅拌使其充分溶解后于液闪仪上测定放射活度,计算 $^{90}\text{Y}$ 在生理盐水中的损失率。

**1.2.4.2 新生小牛血清中的稳定性实验** 用P204碘油溶液标记好 $^{90}\text{Y}$ 的有机相取500  $\mu\text{L}$ 于小试管中,加入1 mL新生小牛血清,37恒温搅拌,1 h、1 d、3 d和7 d四个时间点取样进行分析:3 000 r/min离心8~10 min,取上层血清100  $\mu\text{L}$ 加入到水相液闪烁液中,然后将上层血清取净,取有机相20  $\mu\text{L}$ 加入到有机相的闪烁液中,搅拌使其充分溶解后于液闪仪上测定放射活度,计算 $^{90}\text{Y}$ 在新生小牛血清中的损失率。

**1.2.4.3 人血液中的稳定性试验** 用P204碘油溶液标记好 $^{90}\text{Y}$ 的有机相取500  $\mu\text{L}$ 于小试管中,加入1 mL含有抗凝剂的血液,37恒温搅拌,分1 h、1、3和5 d四个时间点取样进行分析,以3 000 r/min离心8~10 min,取上层血液50  $\mu\text{L}$ 加到水相液闪烁液中,然后将上层血液取净,再取有机相20  $\mu\text{L}$ 加入到有机相的闪烁液中,搅拌使其充分溶解后于液闪仪上测定放射活度,计算这种标记方式的 $^{90}\text{Y}$ 在人的血液中的损失率。

## 2 结果与分析

研究结果显示,0.01 mol/L的P204碘化油溶液萃取率最高,达99.9%,符合放射性核素标记的要求。0.05 mol/L的P507碘化油溶液的萃取率也高(90%左右),但是此时P507的浓度应是P204的5倍,大部分的P507仍处于游离态而没有同钇在碘化油中进行络合。本研究中的其他萃取剂的碘化油溶液对钇的萃取率都低,尤其是8-羟基喹啉、壬酸和环烷酸在选定的实验条件下萃取率低于20%,所以选择最佳的萃取剂为P204(图1、2)。同时在试验中发现,搅拌温度对P204碘化油溶液萃取率有影响:20时萃取率为92.0%、37时萃取率达到99.9%。这可能与低温加大碘油黏度有关,当温度较低时,碘油黏度大,不利于磁子搅拌使两相充分混合。考虑到这种方法标记的药物将用于人体肿瘤治

疗,所以实验选择搅拌温度为 37℃。本实验最终选定 P204 碘油溶液作为核素标记萃取剂,其最佳条件为:溶液浓度为 0.01 mol/L、搅拌平衡时间为 40 min、平衡温度为 37℃。实验中对碘油和<sup>90</sup>Y-P204-Lipiodol 的红外光谱进行了对比(图 3、4),结果显示萃取法碘油标记后形成的络合物<sup>90</sup>Y-P204-Lipiodol 并不改变碘化油的结构。在今后的疗效实验中,<sup>90</sup>Y-P204-Lipiodol 将在<sup>90</sup>Y 的放射性抗癌作用的同时,继续保持 Lipiodol 对瘤区血管的物理栓塞特点。

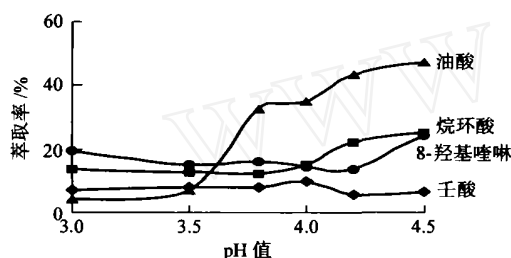


图 1 壬酸、烷环酸、油酸和 8-羟基喹啉在不同 pH 值下对钇的萃取率

Fig. 1 Extracting efficiency of <sup>90</sup>Y in different pH for nonanoic acid, naphthenic acid, oleic acid and oxine

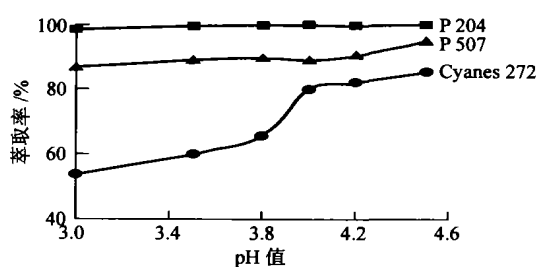


图 2 Cyanex 272、P204 和 P507 在不同 pH 值下对钇的萃取率

Fig. 2 Extracting efficiency of <sup>90</sup>Y in different pH for cyanex 272, P204 and P507

选择 P204 作为萃取剂,在一定的条件下(pH 值、温度、搅拌时间和搅拌频率等)对<sup>90</sup>Y 进行萃取,然后按不同的相比先后加入到生理盐水中,在 37℃ 恒温水浴搅拌一定时间,于液闪仪上测定被标记<sup>90</sup>Y 的损失率。结果表明,相比(体积分数,有机相/生理盐水)为 1、0.5、0.2、0.1、0.05 时,<sup>90</sup>Y 损失率为 0.11%、0.02%、0.03%、0.01%、0.07%;同时实验中还测定了相比为 0.5 时,不同时间被标记的<sup>90</sup>Y 在生理盐水中的损失率,选择时间为 1 h、1、3 和 7 d,损失率分别为 0.06%、0.07%、0.11%、0.16%。结果表明本碘油萃取式标记方法标记放射性核素<sup>90</sup>Y 在生理盐水中的稳定性很好,2 个半衰期以后,被标记的<sup>90</sup>Y 反萃至生理盐水中的损失仅为 0.16%。

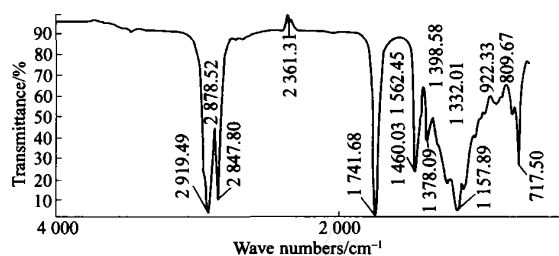


图 3 碘油的红外光谱

Fig. 3 Infra-red spectrum of lipiodol

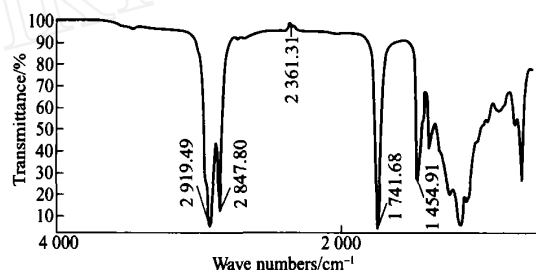


图 4 <sup>90</sup>Y-P204-Lipiodol 的红外光谱

Fig. 4 Infra-red spectrum of <sup>90</sup>Y-P204-Lipiodol

萃取标记<sup>90</sup>Y 在新生小牛血清和人的全血(用肝素锂作为抗凝剂)中的稳定性实验结果显示,在加入新生小牛血清 1 h、1、3 和 7 d 后,被标记的<sup>90</sup>Y 的损失率分别为 3.38%、3.12%、4.29%、6.02%;在加入人的全血 1 h、1、3 和 7 d 后,被标记的<sup>90</sup>Y 的损失率分别为 2.55%、5.92%、7.82%和 5.64%。新生小牛血清和人的全血稳定性实验结果表明,本萃取式标记放射性核素<sup>90</sup>Y 方法形成的络合物<sup>90</sup>Y-P204-Lipiodol 的稳定性好,可以进一步进行动物实验与临床实验。

### 3 讨论

长期以来,肝癌的外照射放疗一直未取得满意疗效,其主要原因是小于 3 000 cGy 的吸收剂量不足以抑肿瘤生长,而超过此剂量则会引起严重的放射性肝炎等并发症。1968 年 Kaplan 和 Begshaw<sup>[11]</sup>提出利用放射性同位素体内放疗来减少放射剂量以达到减少放射性肝炎的设想。1984 年,Shimabukuro 等<sup>[12]</sup>首先报道用<sup>131</sup>I 标记的碘油对肝癌进行内放射治疗。Raoul 等<sup>[13]</sup>观察到:原发性肝癌术中瘤区植入<sup>131</sup>I 标记的碘油大部分滞留在肝内,肿瘤与非肿瘤区之放射性活度比(T/NT)为 4.3 ± 2.6。作者认为,<sup>90</sup>Y 玻璃微球与碘油混悬液可使微球大量积聚在肿瘤内,提高疗效,并减少在不用碘油混悬时因放射微球随血液分流至正常肝组织内而造成的肝坏

死;混悬液中较理想的放射性核素是 $^{90}\text{Y}$ ,因其能产生纯 $\beta$ 射线,不含 $\alpha$ 射线,这样在放射剂量与 $^{131}\text{I}$ 相同时,可使肿瘤获得2~6倍的吸收剂量,同时,不会对正常组织器官造成伤害;混悬液中的放射核素应为短半衰期型,以使肿瘤在明显增大前接受绝大部分预计的辐射量,更有效地杀伤肿瘤细胞。但是,由于核素的水溶性特点,其碘油混悬液仍可能随血液流动而到达非肿瘤区并对正常组织器官造成伤害,特别是 $^{90}\text{Y}$ 具有很强的亲骨性,很容易在骨髓中聚集,引发骨癌,所以 $^{90}\text{Y}$ 在内介入治疗中的应用受到了很大程度的制约。

基于这种情况,本研究选择合适的载体与 $^{90}\text{Y}$ 结合,同时被选择的载体能够与碘油有很好的亲和力,使碘油标记核素 $^{90}\text{Y}$ 成为可能。本实验的结果表明了我们应用的萃取式碘油标记 $^{90}\text{Y}$ 制备的新型肝癌介入治疗药物 $^{90}\text{Y}$ -P204-Lipiodol具有理想的萃取效果和稳定性,从而使得标记后的 $^{90}\text{Y}$ 有望在未来肝癌的实际治疗中能稳定在肿瘤区域。由于碘油标记后的 $^{90}\text{Y}$ 易溶于油剂而不溶于水,因而在血液中不被反萃,稳定性好,加之碘油具有血管栓塞作用,使 $^{90}\text{Y}$ -P204-Lipiodol只对肿瘤产生很强的定靶杀伤作用,而不会随血液流动对周围及远处正常组织造成伤害。由于肿瘤治疗的原则是在杀死肿瘤细胞或减缓其生长和扩散的同时,尽量减少正常组织受到的损伤,所以,萃取式碘油标记后形成的稳定络合物 $^{90}\text{Y}$ -P204-Lipiodol的成功制备有望实现真正意义上的肝癌内照射放疗。未来的研究将促进其在肝癌介入性内照射放疗中的早日应用,具有很重要的现实意义, $^{90}\text{Y}$ -P204-Lipiodol在肝癌介入性内照射放疗中的意义值得通过动物实验及临床实验进一步研究、探讨。

#### 4 结 论

应用萃取式碘油标记方法制备新型肝癌介入治疗药物 $^{90}\text{Y}$ -P204-Lipiodol具有萃取率高和稳定性好的特点,稳定络合物 $^{90}\text{Y}$ -P204-Lipiodol的成功制备有望借助于实时超声显像引导精确定位技术使药物积聚在肝肿瘤组织内实现真正意义上的肝癌内照射放疗,未来的研究将促进其在肝癌介入性内照射放疗中的早日应用,应用前景广阔。

致谢 本项研究的立项得到导师朱永贻先生(清华大学教授、中国工程院院士)、王世真先生(协和医科大学教授、中国科学院院士)的支持,在此,向二位恩师表示衷心感谢;

感谢北京大学第一医院张春雨教授在实验中给予的指导和帮助。

#### 参 考 文 献

- [1] Hakulinen T, Hanfluwka H, Lopez A D, et al. Global and regional mortality patterns by cause of death in 1980 [J]. *Int J Epid*, 1986, 15: 226-233
- [2] Redaelli C A, Wagner M, Krahenbuhl L, et al. Liver surgery in the era of tissue-preserving resections: early and late outcome in patients with primary and secondary hepatic tumors [J]. *World J Surg*, 2002, 26(9): 1126-1132
- [3] 李广灿, 叶召. 全球常见恶性肿瘤的当前流行趋势 [J]. *肿瘤防治研究*, 1999, 126(4): 1-3
- [4] 李连第, 鲁凤珠, 张思维, 等. 中国恶性肿瘤死亡率20年变化趋势和近期预测分析 [J]. *中华肿瘤杂志*, 1997, 19(1): 3-9
- [5] Belli G, Fantini C, Dagostino A, et al. Laparoscopic hepatic resection for completely exophytic hepatocellular carcinoma on cirrhosis [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2005, 12(6): 488-493
- [6] Ohtani H, Yamazaki O, Matsuyama, et al. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma: report of a case [J]. *Surg Today*, 2005, 35(12): 1081-1086
- [7] Sutcliffe R, Maguire D, Portmann B, et al. Selection of patients with hepatocellular carcinoma for liver transplantation [J]. *Br J Surg*, 2005, 93(1): 11-18
- [8] Verhoef C, Holman F A, Hussain S M, et al. Resection of extrahepatic hepatocellular carcinoma metastasis can result in long-term survival [J]. *Acta Chir Belg*, 2005, 105(5): 533-536
- [9] Yu J F, Urs O H, Mark S, et al.  $^{90}\text{Y}$ -oxine-Ethiodol, a potential radiopharmaceutical for the treatment of liver cancer [J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2003, 58(1): 567-573
- [10] 田国新. 从 $^{90}\text{Sr}$ - $^{90}\text{Y}$ 的平衡体系中分离得到医用放射性同位素 $^{90}\text{Y}$ 的电沉积方法 [P]. 中国专利. 03140512.6.
- [11] Kaplan H S, Bagshaw M A. Radiation hepatitis: Possible prevention by combined isotopic and external radiation therapy. *Radiology*, 1968, 91(6): 1214-1220
- [12] Shimabookuro K. Study on hepatic artery injection of F-131-labeled lipiodol [J]. *Nippon Acta Radiol*, 1984, 44(1): 96
- [13] Raoul J L, Bourguet P, Bretagne J F, et al. Hepatic artery injection of F-131-labeled lipiodol. Part . Biodistribution study results in patients with hepatocellular carcinoma and liver metastases [J]. *Int J Cancer*, 1988, 168(2): 541-543