

## 放射性肝损伤的研究进展

江林宫, 孟鸿宇, 张火俊

江林宫, 孟鸿宇, 张火俊, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院放疗科 上海市 200433

张火俊, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 主要从事恶性肿瘤的射波刀治疗、介入治疗及影像诊断。

基金项目: 中国健康促进基金会重点基金资助项目, No. THC2015001.

作者贡献分布: 文献查阅、整理分析及论文写作由江林宫与孟鸿宇完成; 张火俊负责审核。

通讯作者: 张火俊, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 200433, 上海市杨浦区区长海路168号, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院放疗科. [chyyzhj@163.com](mailto:chyyzhj@163.com)  
电话: 021-31162207

收稿日期: 2017-03-28

修回日期: 2017-05-01

接受日期: 2017-05-08

在线出版日期: 2017-07-18

### Advances in research of radiation-induced liver damage

Lin-Gong Jiang, Hong-Yu Meng, Huo-Jun Zhang

Lin-Gong Jiang, Hong-Yu Meng, Huo-Jun Zhang, Department of Radiotherapy, Changhai Hospital Affiliated to the Second Military Medical University of PLA, Shanghai 200433, China

Supported by: China Health Promotion Foundation, No. THC2015001.

Correspondence to: Huo-Jun Zhang, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Radiotherapy, Changhai Hospital Affiliated to the Second Military Medical University of PLA, 168 Changhai Road, Yangpu District, Shanghai 200433, China. [chyyzhj@163.com](mailto:chyyzhj@163.com)

Received: 2017-03-28

Revised: 2017-05-01

Accepted: 2017-05-08

Published online: 2017-07-18

### Abstract

Liver cancer is a common cancer in China, with new cases and deaths accounting for more than half of those in the world each year. Radiation therapy is confirmed to be effective in liver cancer and can be applied in different stages of the disease. However, radiation-induced liver damage (RILD) is a common adverse effect characterized as sub-acute or chronic liver damage, which is one of the most severe toxicities of radiotherapy for abdominal and thoracic tumors or treatment before bone marrow transplantation. Therefore, RILD limits the use of radiotherapy, especially impairing the efficacy of radiotherapy. This article reviews the pathological characteristics, imaging features, evaluation and prediction, and treatment of RILD.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver cancer; Radiation-induced liver damage; Radiation toxicity

Jiang LG, Meng HY, Zhang HJ. Advances in research of radiation-induced liver damage. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(20): 1811-1818 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i20/1811.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i20.1811>

### 摘要

我国是肝癌大国, 肝癌的年发病及死亡人数均占全球一半以上。很多患者在肝癌发展

### 背景资料

我国的肝癌患者基数庞大, 放射治疗在肝癌的综合治疗中得到了广泛的应用。在获得较好的肿瘤局控率的同时, 亦可出现以放射性肝损伤 (radiation-induced liver damage, RILD) 为主的并发症, 系统地回顾RILD的研究进展, 对临床肝癌放疗实践具有指导意义。

### 同行评议者

李革, 副教授, 延边大学附属医院; 王军, 主任医师, 河北医科大学第四医院放疗科

## ■ 研发前沿

近年来对早期RILD的诊断逐渐成为热点。特别是磁共振成像技术的不断发展及肝脏特异性造影剂的应用, 包括弥散加权成像联合多b值技术、31P-磁共振波谱技术及肝脏网状内皮系统特异性阴性造影剂SPIO等, 使早期诊断出RILD成为可能。

的不同时期会接受放射治疗。放射性肝损伤(radiation-induced liver damage, RILD)是由放射治疗导致的一种临床亚急性、慢性肝脏损伤, 是胸部和上腹部肿瘤放疗及骨髓移植前预处理中最严重的并发症之一。RILD极大地影响了胸腹部肿瘤, 特别是肝癌的放疗疗效。因此, 本综述对RILD的病理、影像学特点、临床评估及防治作一归纳总结。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝癌; 放射性肝损伤; 放射毒性

**核心提要:** 放射性肝损伤是肿瘤放射治疗过程中较严重的并发症之一, 通过对其发生发展过程中临床特征及相关基础实验结果的归纳总结, 可以有效地对其进行预判及防治。

江林宫, 孟鸿宇, 张火俊. 放射性肝损伤的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(20): 1811-1818 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i20/1811.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i20.1811>

## 0 引言

肝癌目前仍是全球最常见的恶性肿瘤之一, 而我国又是肝癌大国, 在全球的肝癌发病和死亡人数中占据50%以上<sup>[1]</sup>。尽管肝癌治疗方法多样, 包括手术、肝动脉灌注化疗栓塞、放化疗、分子靶向治疗、肝移植、生物免疫、中医药治疗等, 但肝癌的预后仍然较差, 患者五年生存率仍然较低<sup>[2,3]</sup>。放射治疗作为进展期和晚期肝癌的重要综合治疗手段之一, 逐渐得到广泛应用。近些年以射波刀、螺旋断层放疗为代表的图像引导的立体定向放射治疗更是在早期的小肝癌和局部淋巴结转移灶以及门脉癌栓的治疗中取得显著的疗效<sup>[4,5]</sup>。虽然近20年放疗设备及放疗技术在不断发展, 因肝癌放疗导致的胃肠道并发症发生率有所下降, 但放射性肝损伤(radiation-induced liver damage, RILD)仍时有发生, 特别是对于肝癌合并肝硬化、肝功能不全的患者, 一旦发生RILD, 其预后较差。这严重制约了肿瘤放疗剂量的增加以及限制了肝胆肿瘤的再程放疗<sup>[6]</sup>。

## 1 RILD的表现与特点

**1.1 定义与主要特点** RILD有的文献亦称为放射性肝病, 是肝脏正常组织受到一定剂量的

射线照射而导致的损伤。因患者自身状况及受照剂量、体积、分割方式等的差异而致发病时间有所不同。RILD通常发生于放疗后的4-12 wk<sup>[7]</sup>, 但是也有研究<sup>[8]</sup>表明RILD最早可在放疗后2 wk、最迟在放疗后7 mo出现。RILD的临床表现无特异性。Lawrence等<sup>[9]</sup>较早地将其分为典型RILD(无隐匿性肝病)和非典型RILD(有隐匿性肝病)两种类型, 且为多数学者普遍接受。典型RILD患者可出现非癌性腹水、肝脏肿大和碱性磷酸酶超过正常或治疗前水平的2倍, 其他肝酶不成比例升高; 相对应地, 非典型RILD的患者表现为黄疸和血清转氨酶至少超过正常或治疗前水平的5倍, 且影像学上提示肿瘤无进展<sup>[10]</sup>。

**1.2 病理生理学特点** RILD的典型表现为受照区肝小静脉闭塞症(venous occlusive disease, VOD)<sup>[11-13]</sup>, Ingold等<sup>[14]</sup>较早揭示了RILD的病理生理发展过程: 急性期, 受照肝组织的小叶中央静脉周边的肝血窦可见扩张、充血, 肝细胞可见气球样变, 甚至坏死; 亚急性期, 小叶中央静脉管壁胶原纤维沉着并增厚, 甚至完全闭塞, 从而形成典型的肝静脉闭塞症; 慢性期, 肝细胞条索皱缩, 胶原纤维继续增生, 最终不可逆地发展为肝纤维化。后有国内学者<sup>[15]</sup>将其分为4个阶段: (1)急性放射性肝炎期: 此期多出现在照射后的1 mo内, 主要表现为肝内小静脉及肝窦扩张、充血及出血; (2)肝纤维化前期: 此期多出现在照射后的1-3 mo内, 主要表现为汇管区、肝窦及中央小静脉周边胶原纤维增多, 肝细胞点状坏死; (3)肝纤维化期: 此期常见于照射后半年, 肝内大量纤维组织增生, 肝细胞呈片状坏死, 肝窦壁及小血管壁进一步增厚; (4)肝硬化期: 此期多发生于照射后的9-12 mo。

**1.3 影像学特点** 随着影像设备的更新、影像技术的改进及新型特异性造影剂的出现, RILD的影像学诊断有了一定的进展。

**1.3.1 CT表现:** RILD在CT平扫时, 可见受照区肝组织呈低密度改变, 且与肝脏解剖结构无关; 若同时伴有脂肪肝, 此时平扫多呈高密度样改变<sup>[16,17]</sup>。动态增强时, RILD可出现3种不同类型的CT表现: I型, 即肝动脉期、门静脉期、延迟期均不出现强化, 受照肝组织呈现低密度改变; II型, 受照区肝组织肝动脉期呈低密度样改变, 门静脉期及延迟期逐渐强化; III型, 受照区肝组织三期均出现强化, 且门静脉期和延迟

期表现为持续强化<sup>[18]</sup>。后有研究<sup>[19,20]</sup>表明, 造成RILD上述不同类型的CT表现可能与放疗后观察的时间点不同有关。

**1.3.2 MRI表现:** 正常肝脏磁共振平扫在T1WI上为中等强度信号, T2WI上呈较低信号。而RILD的肝组织若炎症反应较大、局部水分增加较明显时, 即可在T1WI上表现为低信号, T2WI上表现为高信号<sup>[21]</sup>。

Gd-DTPA是目前临床上广泛应用的磁共振造影剂。其主要通过缩短T1弛豫时间来使T1WI表现为高信号, 对T2作用较小。正常肝脏Gd-DTPA增强规律为: 肝动脉期肝实质信号未强化或强化不明显, 门静脉期肝实质明显强化, 而在平衡期时, 对比剂在血管内外分布处于平衡状态, 肝实质仍强化明显<sup>[22,23]</sup>。国内有学者发现<sup>[24]</sup>: 急性RILD后肝动脉期未受照肝组织及受照肝组织均表现为无明显强化, 门静脉期未受照肝组织逐渐强化, 但受照肝组织仍无明显强化, 此时可见未受照肝实质区和受照区分界清晰, 延迟期可见受照区逐渐强化, 而此时正常肝实质强化逐渐消退; 而慢性RILD时受照肝组织的Gd-DTPA增强, 多表现为缓慢强化, 即动脉期强化不明显, 门静脉期、延迟期均明显强化。

目前RILD的热点在于早期RILD的诊断。肝脏在受到辐射后, 最早发生改变的是网状内皮系统的损伤<sup>[25]</sup>。此外, 肝脏经照射后3-5 d内, 初期改变还包括Kupffer细胞数量减少及吞噬功能障碍。而这些成果的取得, 得益于新一代对比剂-超顺磁性氧化铁(superparamagnetic iron oxide, SPIO)的开发与应用<sup>[26,27]</sup>。SPIO属于特异性磁共振阴性对比剂, 可被肝内Kupffer细胞特异性摄取。由于其具有很强的顺磁性, 所以主要通过缩短T2弛豫时间, 来使正常肝组织呈阴性强化。受照区肝组织因Kupffer细胞摄取SPIO的能力下降, 在SE T2WI上表现为比未受照肝组织信号相对要高; 当然, SPIO在血管内均匀分布时, 亦可通过缩短T1弛豫时间来达到阳性强化效果, 且由于在SE T2WI上肝脏信号下降明显, 肝脏信噪比不如SE T1WI, 因此SE T1WI SPIO增强在诊断急性RILD上显示出更高的检出率, 可见明显的高信号改变, 而T2WI则对组织内水分增多更敏感。此外, DWI联合多b值也可在照射后第3天检出家兔的RILD, 而该时期病理学HE染色尚未发现明显异常; 同时可利用ADC值对RILD进行分期<sup>[28]</sup>。

此外, 随着磁共振技术和研究设备的迅速发展及临床应用, <sup>31</sup>P-磁共振波谱在RILD中, 已成为非破坏性和连续性测定活体含磷代谢物变化的重要方法<sup>[29]</sup>。肝损伤早期和晚期ATP峰降低, 其可能是由肝细胞水肿、坏死、肝血管闭塞、淤血引起血流障碍及无氧糖酵解亢进所致。因此<sup>31</sup>P-磁共振波谱是评价早期急性RILD的有效方法。

## 2 RILD的临床评估

近年来, 由于放疗在肝癌治疗中逐渐获得了举足轻重的地位, 因此在关注患者预后及疗效的过程中, 放疗的不良反应, 尤其是RILD也受到重视。目前众多研究提示, 放疗前的肝功能以及剂量-体积相关参数等, 对评估RILD具有一定的价值。

Jung等<sup>[30]</sup>研究表明Child-Pugh B患者较Child-Pugh A患者更容易发生RILD。前期一些研究同样证实了在肝癌传统三维适形放疗中, 放疗前基线肝功能是RILD的预测因素<sup>[31,32]</sup>。其可能的机制是严重纤维化的肝脏对射线耐受较差, 因为纤维化可以限制照射损伤后的修复以及肝细胞增殖, 而修复与增殖对于肝功能的恢复具有重要意义。其他一些研究也发现立体定向放射治疗后肝功能与RILD的发生具有相关性。Mendez Romero等<sup>[33]</sup>对原发性肝癌进行立体定向放射治疗, 并根据肿瘤的体积及肝硬化程度制订照射剂量。4例患者出现3级及以上的急性不良反应, 其中1例Child-Pugh B级患者出现肝衰竭并死亡。因此作者认为对于Child-Pugh B伴肝硬化患者, 必须谨慎地制订放疗计划。在Cardenes等<sup>[34]</sup>研究中, Child-Pugh A级患者在接受48 Gy/3f照射后, 未出现放疗不良反应; 但2例Child-Pugh B级患者在接受42 Gy/3f照射后, 出现3级肝不良反应。这些研究结果进一步表明肝功能是发生RILD的至关重要的因素之一。

虽然先前已有一些关于三维适形放疗后, RILD与剂量-体积参数相关性的研究, 但是鲜有针对立体定向放射治疗后急性或晚期肝脏放疗不良反应的研究。Son等<sup>[35]</sup>报道了在36例患者中, 12例患者在接受立体定向放射治疗后出现2级及以上的肝脏放疗不良反应。该研究不仅关注RILD, 同时也证实Child-Pugh进展是不良反应的重要指标。Child-Pugh进展的唯一

## ■ 相关报道

有国内学者报道将骨髓间充质干细胞注入到RILD大鼠体内后, 可明显减轻受照肝组织的炎性损伤; 或将肝细胞团植入到RILD大鼠的脾脏中后, 大鼠的存活率明显上升。



### ■ 创新盘点

磁共振弹性成像是近些年新开展的可无创评估肝脏弹性的技术。通过磁共振弹性成像, 可以准确定量评估患者肝脏硬化程度, 进而可对患者肝功能有一个更全面的了解, 为放疗计划的制定提供更有利的保障。

相关因素是受到<18 Gy照射的全肝体积。因此该作者建议受到<18 Gy照射的全肝体积须>800 cm<sup>3</sup>, 才能明显降低肝功能损伤的风险。

除了Child-Pugh分级外, Cheng等<sup>[32]</sup>研究表明乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)携带者也是RILD的危险因素。HBV携带者的肝脏有效体积明显小于非HBV携带者(0.26 vs 0.86)。该结果表明对于HBV不同的携带状态, RILD的易感性和发病机制可能有所不同。

虽然上述研究证实肝功能, 即Child-Pugh分级是RILD的重要相关因素, 但其具体评分和在不同Child-Pugh分级下的情况, 并未进行深入研究。Huang等<sup>[36]</sup>研究提示Child-Pugh评分≥6是RILD的重要因素。这些患者与Child-Pugh评分为5分的患者相比, 其发生RILD的风险是后者的10倍, 且死亡率明显增高。同时, 该研究还表明两次放疗的间歇时间和剂量参数与肝脏放疗不良反应无关, 进一步证实残存肝功能仍然是决定患者是否能够耐受再程放疗的重要因素。其他研究也得到了相似结果<sup>[31,37-42]</sup>。Liang等<sup>[31]</sup>研究表明, Child-Pugh A级患者在放疗后, 有3个因素与RILD相关: (1) 正常肝脏的平均剂量。该研究发现正常肝脏的平均剂量应不超过23 Gy, 其预测RILD的敏感性和特异性分别为0.875、0.706。然而该数值明显低于Emami等<sup>[43]</sup>前期研究, 可能的原因在于肝脏的基线条件不同。前期研究的对象多为转移性肝癌, 而这些患者多无肝硬化, 但在Liang等<sup>[31]</sup>的研究中, 这些原发性肝癌患者多有肝硬化。正如前面所说, 肝硬化在RILD的发展中具有重要促进作用, 因此即使这些患者为Child-Pugh A级, 但因存在肝硬化, 所以其可耐受的平均剂量明显降低; (2) DVH曲线。研究表明肝脏不同剂量下体积百分比分别为: V<sub>5</sub><86%、V<sub>10</sub><68%、V<sub>15</sub><59%、V<sub>20</sub><49%、V<sub>25</sub><35%、V<sub>30</sub><28%、V<sub>35</sub><25%、V<sub>40</sub><20%。这些数值预测RILD的敏感性和特异性范围分别为0.875-1.000、0.588-0.729。因此, 如果耐受剂量曲线在DVH曲线之上, 则不能进行放疗。但若仅部分耐受剂量曲线在DVH曲线之上, 那么必须谨慎参考所有相关指标和参数来决定是否能够进行放疗; (3) 正常肝脏受照射的平均剂量。其公式为: MDTNL(Gy) = -1.686+0.023×NLV(cm<sup>3</sup>)(NLV为正常肝脏体积)。然而, 该公式仅适用于正常肝脏体积范围为557-2115 cm<sup>3</sup>,

因此该公式可以与上述两种相关因素联用, 来制定决策。

后续Liang等<sup>[44]</sup>又进行了相关研究。他们发现对于Child-Pugh A级合并肝硬化的患者, 仅V<sub>20</sub>是RILD的相关因素。虽然该研究仅证实V<sub>20</sub>与RILD的发生密切相关, 但是无RILD患者的V<sub>5</sub>-V<sub>40</sub>也<RILD患者的V<sub>5</sub>-V<sub>40</sub>, 肝脏豁免体积越大, 则发生RILD的风险越低。当V<sub>20</sub>为48.5%时, 其预测RILD的准确性、敏感性、特异性分别为0.763、0.889、0.752。与其之前的研究所得结果相比, V<sub>20</sub>=48.5%更适合用于对Child-Pugh A级合并肝硬化患者进行大分割放疗时, 来预测RILD发生的风险。此外, 也有研究<sup>[45]</sup>表明V<sub>30</sub>与2级及以上的RILD密切相关, 因此患者在接受常规分割放疗时, 该数值必须<60%。

当然, 通过Lyman模型也可对RILD进行预测。Dawson等<sup>[46]</sup>研究发现在肝脏平均剂量<31 Gy下, 无RILD发生; 且通过正常组织并发症概率模型计算得到发生RILD的概率为: 全肝照射下, TD<sub>50</sub>=43 Gy; TD<sub>5</sub>=31 Gy, 因此RILD的发生率与肝脏受照剂量明显相关; 同时也与肝脏受照体积有关, 对于<1/3肝脏体积受到照射, TD<sub>5</sub>可超过80 Gy; 若肝脏受照体积达到2/3, TD<sub>50</sub>=60 Gy, TD<sub>5</sub>=50 Gy。

此外, 随着影像学技术的发展, 一些新的技术可用来预测RILD。磁共振弹性成像是近期新开展的、无创评估肝脏弹性的技术。通过磁共振弹性成像, 可以准确定量评估患者肝脏硬化程度, 从而对RILD的发生做出准确分析<sup>[47]</sup>。

总之, 肝功能、肝脏受照体积或豁免体积与RILD的发生密切相关。肝功能越差、不同剂量下相应的豁免体积越小、HBV感染以及肿瘤体积越大, 提示RILD的风险越高。

### 3 RILD的防治

程度较轻的RILD多可自行修复, 而严重的RILD一旦发生, 多呈进行性进展, 暂时还没有有效的治疗方法<sup>[48]</sup>。临床上可给予复方甘草酸苷、门冬氨酸钾镁等对症治疗<sup>[49,50]</sup>。Huang等<sup>[51]</sup>发现小鼠肝脏受照后, 导致肿瘤坏死因子受体1过表达, 从而激活凋亡途径, 引起RILD; 而应用肿瘤坏死因子受体1抑制剂(反义寡核苷酸)可有效减少RILD的发生。

当然, 除了对RILD进行相关治疗, 防止

RILD的发生也尤为重要. 除了对患者进行详细的评估外, 放疗技术也是一个关键因素. 随着精准放疗和个体化放疗概念的引进, 在达到肿瘤治疗剂量的同时, 对周围正常的肝脏组织也有了更好的保护. 图像引导放疗以及立体定向追踪技术大大减少了照射误差<sup>[52]</sup>. 此外, 利用呼吸运动触发技术(腹部加压、浅呼吸、憋气、门控和跟踪技术)可有效降低因呼吸运动导致肝脏肿瘤位移和形变而产生的治疗不精确性, 减少肝脏正常组织的受照体积及RILD的发生率<sup>[53]</sup>.

#### 4 结论

随着放疗技术的不断发展以及在肝癌治疗中的广泛应用, 放疗在肝癌综合治疗中已经逐渐取得举足轻重的作用. 虽然目前BCLC指南未明确将放疗列入治疗中, 但在最新NCCN指南中, 我们可以看到放疗, 尤其以立体定向放射治疗为主, 已经可以成为一些其他局部治疗的替代方法. 尤其对于直径>2 cm肝癌, 立体定向放射治疗的效果优于射频消融<sup>[54]</sup>; 且对于TACE一次治疗失败后, 立体定向放射治疗被推荐为较好的补救性方法, 而非再次的TACE<sup>[55-57]</sup>.

虽然放疗在肝癌治疗中有较好的前景, 但是放疗所致的不良反应也必须重视, 尤其是RILD. 因此, 在患者进行放疗前, 必须对患者一般情况进行全面评估. 对于治疗前即有肝功能减退, 尤其是Child-Pugh评分较高、HBV感染史、较大的肿瘤负荷(肿瘤体积较大)、豁免照射的肝脏体积较小等患者, 必须严格把控放疗的适应证. 此外, 也可通过一些影像学检查, 如磁共振弹性成像, 来定量评估肝硬化程度, 从而对患者肝功能有一个全面的了解.

对于RILD的预防, 除了治疗前的全面评估, 很大程度上还依赖于对肿瘤靶区照射的准确性. 随着目前放疗技术的革新, 影像引导技术, 即实时追踪, 可随时根据肿瘤的运行轨迹及位置, 对照射角度、剂量等进行校准和补偿, 从而对靶区进行精准治疗, 防止肿瘤周围正常肝组织受到过高剂量的照射.

总之, 在当今肝癌的放疗实践中, 用好先进的放疗设备、做好各个环节的严格把控, 才能在取得满意的临床获益率的同时, 有效降低RILD的发生率.

#### 5 参考文献

- Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- Jung J, Yoon SM, Han S, Shim JH, Kim KM, Lim YS, Lee HC, Kim SY, Park JH, Kim JH. Alpha-fetoprotein normalization as a prognostic surrogate in small hepatocellular carcinoma after stereotactic body radiotherapy: a propensity score matching analysis. *BMC Cancer* 2015; 15: 987 [PMID: 26681337 DOI: 10.1186/s12885-015-2017-z]
- Seidensticker M, Burak M, Kalinski T, Garlipp B, Koelble K, Wust P, Antweiler K, Seidensticker R, Mohnike K, Pech M, Ricke J. Radiation-induced liver damage: correlation of histopathology with hepatobiliary magnetic resonance imaging, a feasibility study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015; 38: 213-221 [PMID: 24610229 DOI: 10.1007/s00270-014-0872-7]
- Scorsetti M, Arcangeli S, Tozzi A, Comito T, Alongi F, Navarria P, Mancosu P, Reggiori G, Fogliata A, Torzilli G, Tomatis S, Cozzi L. Is stereotactic body radiation therapy an attractive option for unresectable liver metastases? A preliminary report from a phase 2 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86: 336-342 [PMID: 23433800 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.12.021]
- Scorsetti M, Comito T, Cozzi L, Clerici E, Tozzi A, Franzese C, Navarria P, Fogliata A, Tomatis S, D'Agostino G, Iftode C, Mancosu P, Ceriani R, Torzilli G. The challenge of inoperable hepatocellular carcinoma (HCC): results of a single-institutional experience on stereotactic body radiation therapy (SBRT). *J Cancer Res Clin Oncol* 2015; 141: 1301-1309 [PMID: 25644863 DOI: 10.1007/s00432-015-1929-y]
- Doi H, Shiomi H, Masai N, Tatsumi D, Igura T, Imai Y, Oh RJ. Threshold doses and prediction of visually apparent liver dysfunction after stereotactic body radiation therapy in cirrhotic and normal livers using magnetic resonance imaging. *J Radiat Res* 2016; 57: 294-300 [PMID: 26983986 DOI: 10.1093/jrr/rrw008]
- Manterola A, Romero P, Asín G, Rico M, Sola A, Vila MT. The clinical application of intensity-modulated radiation therapy. *An Sist Sanit Navar* 2009; 32 Suppl 2: 21-31 [PMID: 19738656 DOI: 10.4321/S1137-66272009000400003]
- Herfarth KK, Hof H, Bahner ML, Lohr F, Höss A, van Kaick G, Wannenmacher M, Debus J. Assessment of focal liver reaction by multiphasic CT after stereotactic single-dose radiotherapy of liver tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 444-451 [PMID: 12957256 DOI: 10.1016/S0360-3016(03)00586-8]
- Lawrence TS, Ten Haken RK, Kessler ML, Robertson JM, Lyman JT, Lavigne ML, Brown MB, DuRoss DJ, Andrews JC, Ensminger WD. The use of 3-D dose volume analysis to predict radiation hepatitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 781-788 [PMID: 1618671 DOI: 10.1016/S0360-3016(03)00586-8]
- Trotti A, Byhardt R, Stetz J, Gwede C, Corn B, Fu K, Gunderson L, McCormick B, Morrisintegral M,

#### 应用要点

肝功能、肝脏受照体积或豁免体积与RILD的发生密切相关. 总的来说, 肝功能越差、不同剂量下相应的豁免体积越小、乙型肝炎病毒感染以及肿瘤体积越大, 提示发生RILD的风险越高.

## ■名词解释

肝小静脉闭塞症 (VOD): 属肝循环的非血栓性梗阻, 伴有小叶窦状隙纤维化及肝小静脉的纤维化狭窄或闭塞, 多因食用含吡咯生物碱的植物、药物或放疗所致。

- Rich T, Shipley W, Curran W. Common toxicity criteria: version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 13-47 [PMID: 10758303 DOI: 10.1016/S0360-3016(99)00559-3]
- 11 Reed GB Jr, Cox AJ Jr. The human liver after radiation injury. A form of veno-occlusive disease. *Am J Pathol* 1966; 48: 597-611 [PMID: 5327788]
- 12 Sempoux C, Horsmans Y, Geubel A, Fraikin J, Van Beers BE, Gigot JF, Lerut J, Rahier J. Severe radiation-induced liver disease following localized radiation therapy for biliopancreatic carcinoma: activation of hepatic stellate cells as an early event. *Hepatology* 1997; 26: 128-134 [PMID: 9214461 DOI: 10.1002/hep.510260117]
- 13 Fajardo LF, Colby TV. Pathogenesis of veno-occlusive liver disease after radiation. *Arch Pathol Lab Med* 1980; 104: 584-588 [PMID: 6893535]
- 14 Ingold JA, Reed GB, Kaplan HS, Bagshaw MA. Radiation Hepatitis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1965; 93: 200-208 [PMID: 14243011]
- 15 吴德昌. 放射医学. 军事医学科学出版社, 2001: 104-105
- 16 赵水喜, 郑静晨, 曹京旭, 宁健, 王迎选, 付淑云, 杨书明, 赵卫东, 布洁, 穆晓峰. 早期放射性肝损伤的CT影像和生化改变. 肿瘤防治研究 2006; 33: 361-363
- 17 Jeffrey RB Jr, Moss AA, Quivey JM, Federle MP, Wara WM. CT of radiation-induced hepatic injury. *AJR Am J Roentgenol* 1980; 135: 445-448 [PMID: 6773363 DOI: 10.2214/ajr.135.3.445]
- 18 Chiou SY, Lee RC, Chi KH, Chia-Hsien Cheng J, Chiang JH, Chang CY. The triple-phase CT image appearance of post-irradiated livers. *Acta Radiol* 2001; 42: 526-531 [PMID: 11552892 DOI: 10.1034/j.1600-0455.2001.420515.x]
- 19 朱晓霞, 陈龙华, 吴德华. 放射性肝损伤动物模型CT反应与病理改变的对照研究. 南方医科大学学报 2007; 27: 1231-1235
- 20 Haddad MM, Merrell KW, Hallemeier CL, Johnson GB, Mounajjed T, Olivier KR, Fidler JL, Venkatesh SK. Stereotactic body radiation therapy of liver tumors: post-treatment appearances and evaluation of treatment response: a pictorial review. *Abdom Radiol (NY)* 2016; 41: 2061-2077 [PMID: 27167232 DOI: 10.1007/s00261-016-07]
- 21 Unger EC, Lee JK, Weyman PJ. CT and MR imaging of radiation hepatitis. *J Comput Assist Tomogr* 1987; 11: 264-268 [PMID: 3819125 DOI: 10.1097/00004728-198703000-00013]
- 22 Sanuki N, Takeda A, Oku Y, Eriguchi T, Nishimura S, Aoki Y, Mizuno T, Iwabuchi S, Kunieda E. Threshold doses for focal liver reaction after stereotactic ablative body radiation therapy for small hepatocellular carcinoma depend on liver function: evaluation on magnetic resonance imaging with Gd-EOB-DTPA. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 88: 306-311 [PMID: 24411601 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.10.045]
- 23 Kamimura K, Fukukura Y, Yoneyama T, Takumi K, Tateyama A, Umanodan A, Shindo T, Kumagae Y, Ueno S, Koriyama C, Nakajo M. Quantitative evaluation of liver function with T1 relaxation time index on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI: comparison with signal intensity-based indices. *J Magn Reson Imaging* 2014; 40: 884-889 [PMID: 24677659 DOI: 10.1002/jmri.24443]
- 24 陈大朝, 陈龙华, 金吴东, 许乙凯, 许鹏君. 三维适形放疗后放射性肝损伤的MRI表现. 南方医科大学学报 2007; 27: 181-183
- 25 Clément O, Mühler A, Vexler VS, Rosenau W, Berthezène Y, Kuwatsuru R, Brasch RC. Evaluation of radiation-induced liver injury with MR imaging: comparison of hepatocellular and reticuloendothelial contrast agents. *Radiology* 1992; 185: 163-168 [PMID: 1523301 DOI: 10.1148/radiology.185.1.1523301]
- 26 沈钧康, 蒋震, 周剑影, 黄文才, 赵培峰, 张彩元, 陆雪官, 田野. 放射性肝损伤早期效应实验研究-Kupffer细胞数量与功能评价. 中华放射医学与防护杂志 2004; 24: 553-554
- 27 沈钧康, 蒋震, 周剑影, 赵培峰, 张彩元, 陆雪官, 田野, 胡勤芳. MRI SPIO增强扫描对急性放射性肝损伤家兔的观察. 中华放射医学与防护杂志 2004; 24: 426-428
- 28 董天明, 马林, 周震鸿, 徐贤, 唐艳华, 陈惠惠, 陈敏, 安宁豫. 放射性肝损伤磁共振扩散加权成像的实验研究. 中华肝脏病杂志 2014; 22: 128-135
- 29 Yu RS, Hao L, Dong F, Mao JS, Sun JZ, Chen Y, Lin M, Wang ZK, Ding WH. Biochemical metabolic changes assessed by <sup>31</sup>P magnetic resonance spectroscopy after radiation-induced hepatic injury in rabbits. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2723-2730 [PMID: 19522022 DOI: 10.3748/wjg.15.2723]
- 30 Jung J, Yoon SM, Kim SY, Cho B, Park JH, Kim SS, Song SY, Lee SW, Ahn SD, Choi EK, Kim JH. Radiation-induced liver disease after stereotactic body radiotherapy for small hepatocellular carcinoma: clinical and dose-volumetric parameters. *Radiat Oncol* 2013; 8: 249 [PMID: 24160910 DOI: 10.1186/1748-717X-8-249]
- 31 Liang SX, Zhu XD, Xu ZY, Zhu J, Zhao JD, Lu HJ, Yang YL, Chen L, Wang AY, Fu XL, Jiang GL. Radiation-induced liver disease in three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma: the risk factors and hepatic radiation tolerance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 426-434 [PMID: 16690430 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.12.031]
- 32 Cheng JC, Wu JK, Lee PC, Liu HS, Jian JJ, Lin YM, Sung JL, Jan GJ. Biologic susceptibility of hepatocellular carcinoma patients treated with radiotherapy to radiation-induced liver disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 1502-1509 [PMID: 15590181 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.05.048]
- 33 Méndez Romero A, Wunderink W, Hussain SM, De Pooter JA, Heijmen BJ, Nowak PC, Nuytens JJ, Brandwijk RP, Verhoef C, Ijzermans JN, Levendag PC. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: A single institution phase i-ii study. *Acta Oncol* 2006; 45: 831-837 [PMID: 16982547 DOI: 10.1080/02841860600897934]
- 34 Cárdenes HR, Price TR, Perkins SM, Maluccio M, Kwo P, Breen TE, Henderson MA, Scheffter TE, Tudor K, Deluca J, Johnstone PA. Phase I feasibility trial of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma. *Clin Transl Oncol* 2010; 12: 218-225 [PMID: 20441860 DOI: 10.1007/s12094-010-9186-0]



- 20231127 DOI: 10.1007/s12094-010-0492-x]
- 35 Son SH, Choi BO, Ryu MR, Kang YN, Jang JS, Bae SH, Yoon SK, Choi IB, Kang KM, Jang HS. Stereotactic body radiotherapy for patients with unresectable primary hepatocellular carcinoma: dose-volumetric parameters predicting the hepatic complication. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 1073-1080 [PMID: 20207492 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.009]
  - 36 Huang Y, Chen SW, Fan CC, Ting LL, Kuo CC, Chiou JF. Clinical parameters for predicting radiation-induced liver disease after intrahepatic reirradiation for hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol* 2016; 11: 89 [PMID: 27369241 DOI: 10.1186/s13014-016-0663-1]
  - 37 Furuse J, Ishii H, Nagase M, Kawashima M, Ogino T, Yoshino M. Adverse hepatic events caused by radiotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1512-1518 [PMID: 16174067 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2005.03916.x]
  - 38 Cheng JC, Wu JK, Huang CM, Huang DY, Cheng SH, Lin YM, Jian JJ, Yang PS, Chuang VP, Huang AT. Radiation-induced liver disease after radiotherapy for hepatocellular carcinoma: clinical manifestation and dosimetric description. *Radiother Oncol* 2002; 63: 41-45 [PMID: 12065102 DOI: 10.1016/S0167-8140(02)00061-0]
  - 39 Yoon HI, Koom WS, Lee IJ, Jeong K, Chung Y, Kim JK, Lee KS, Han KH, Seong J. The significance of ICG-R15 in predicting hepatic toxicity in patients receiving radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2012; 32: 1165-1171 [PMID: 22435801 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02784.x]
  - 40 Stenmark MH, Cao Y, Wang H, Jackson A, Ben-Josef E, Ten Haken RK, Lawrence TS, Feng M. Estimating functional liver reserve following hepatic irradiation: adaptive normal tissue response models. *Radiother Oncol* 2014; 111: 418-423 [PMID: 24813090 DOI: 10.1016/j.radonc.2014.04.007]
  - 41 European Association For The Study Of The Liver.; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908-943 [PMID: 22424438 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.12.001]
  - 42 Xu ZY, Liang SX, Zhu J, Zhu XD, Zhao JD, Lu HJ, Yang YL, Chen L, Wang AY, Fu XL, Jiang GL. Prediction of radiation-induced liver disease by Lyman normal-tissue complication probability model in three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 189-195 [PMID: 16542787 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.11.034]
  - 43 Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 109-122 [PMID: 2032882 DOI: 10.1016/0360-3016(91)90171-Y]
  - 44 Liang SX, Huang XB, Zhu XD, Zhang WD, Cai L, Huang HZ, Li YF, Chen L, Liu MZ. Dosimetric predictor identification for radiation-induced liver disease after hypofractionated conformal radiotherapy for primary liver carcinoma patients with Child-Pugh Grade A cirrhosis. *Radiother Oncol* 2011; 98: 265-269 [PMID: 21056489 DOI: 10.1016/j.radonc.2010.10.014]
  - 45 Kim TH, Kim DY, Park JW, Kim SH, Choi JI, Kim HB, Lee WJ, Park SJ, Hong EK, Kim CM. Dose-volumetric parameters predicting radiation-induced hepatic toxicity in unresectable hepatocellular carcinoma patients treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 225-231 [PMID: 17056199 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.08.015]
  - 46 Dawson LA, Normolle D, Balter JM, McGinn CJ, Lawrence TS, Ten Haken RK. Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 810-821 [PMID: 12095546 DOI: 10.1016/S0360-3016(02)02846-8]
  - 47 Ichikawa S, Motosugi U, Oguri M, Onishi H. Magnetic resonance elastography for prediction of radiation-induced liver disease after stereotactic body radiation therapy. *Hepatology* 2017 Feb 20. [Epub ahead of print] [PMID: 28218412 DOI: 10.1002/hep.29128]
  - 48 赵增虎, 刘俊堂, 范青建. 放射性肝损伤研究及防治进展. *现代肿瘤医学* 2011; 19: 2110-2113
  - 49 金璋, 陈增边, 曹辉, 沈洁. 复方甘草酸苷注射液治疗放射性肝病的临床研究. *中国临床药理学杂志* 2010; 26: 183-185
  - 50 傅志超, 程惠华, 李东石, 林贵山. 门冬氨酸鸟氨酸在原发性肝癌放疗时放射性肝损伤的保护作用. *临床军医杂志* 2009; 37: 220-222
  - 51 Huang XW, Yang J, Dragovic AF, Zhang H, Lawrence TS, Zhang M. Antisense oligonucleotide inhibition of tumor necrosis factor receptor 1 protects the liver from radiation-induced apoptosis. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 2849-2855 [PMID: 16675580 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0360]
  - 52 Fuss M, Salter BJ, Herman TS, Thomas CR Jr. External beam radiation therapy for hepatocellular carcinoma: potential of intensity-modulated and image-guided radiation therapy. *Gastroenterology* 2004; 127: S206-S217 [PMID: 15508086 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.09.035]
  - 53 Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA, Li XA, Das SK, Miften M, Ten Haken RK. Radiation-associated liver injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: S94-100 [PMID: 20171524 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.06.092]
  - 54 Wahl DR, Stenmark MH, Tao Y, Pollom EL, Caoili EM, Lawrence TS, Schipper MJ, Feng M. Outcomes After Stereotactic Body Radiotherapy or Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol* 2016; 34: 452-459 [PMID: 26628466 DOI: 10.1200/JCO.2015.61.4925]
  - 55 Paik EK, Kim MS, Jang WI, Seo YS, Cho CK, Yoo HJ, Han CJ, Park SC, Kim SB, Kim YH. Benefits of stereotactic ablative radiotherapy combined with incomplete transcatheter arterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol* 2016; 11: 22 [PMID: 26896371 DOI: 10.1186/s13014-016-0597-7]
  - 56 Seo YS, Kim MS, Yoo SY, Cho CK, Choi CW, Kim JH, Han CJ, Park SC, Lee BH, Kim YH, Lee DH. Preliminary result of stereotactic body

## 同行评价

本文较为全面地介绍了RILD的临床特点、诊断要点及防治进展,有一定的科学性和先进性,条理清晰,论据可靠,结论对临床应用有一定的参考价值,是一篇值得阅读的科学性文章。

- radiotherapy as a local salvage treatment for inoperable hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 2010; 102: 209-214 [PMID: 20740576 DOI: 10.1002/jso.21593]
- 57 Kang JK, Kim MS, Cho CK, Yang KM, Yoo HJ, Kim JH, Bae SH, Jung DH, Kim KB, Lee DH, Han

CJ, Kim J, Park SC, Kim YH. Stereotactic body radiation therapy for inoperable hepatocellular carcinoma as a local salvage treatment after incomplete transarterial chemoembolization. *Cancer* 2012; 118: 5424-5431 [PMID: 22570179 DOI: 10.1002/cncr.27533]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》修回稿须知

**本刊讯** 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

#### 1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

#### 2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

#### 3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

