

· 综述 ·

介入栓塞用微球制剂的应用和研究进展

于开涛 封兴华

20 多年来,随着医疗仪器设备和临床技术的不断发展进步,经导管动脉栓塞术(TCAE)日益完善。临床上成功的应用 TCAE 技术必须具备 3 个基本要素^[1]:①理想的栓塞剂;②严格的适应证;③熟练的导管操作技术。但到目前为止,临床应用中还无十分理想的栓塞剂。微球以其基质材料种类多、对特定组织器官的靶向性高、栓塞效果好、可与化疗药及磁流体和放射性核素结合以及可缓释药物等优点,而受到越来越多的重视。本文综述可生物降解类和非生物降解类微球的临床应用现状和研究进展并对最近研究比较多的放射性微球作一介绍。

一、可生物降解类微球

可生物降解微球的基质材料常用的有血清白蛋白、明胶、淀粉、聚乳酸、葡聚糖等。此外,关于壳聚糖、白芨、水凝胶、褐藻胶微球的研究也有个别报道。此类微球的体内降解时间从数小时到数周不等,因其可生物降解,所以适用于反复栓塞的病例。

(一) 白蛋白微球(albumin microspheres) 白蛋白化学性能稳定、无毒、抗原性弱,此种微球是应用得较早也是目前应用比较成熟的一种微球。其制备方法主要有热变性法、界面聚合法和乳化化学交联法,现多以后者为常用。

近几年已开展对载药白蛋白微球的研究,国内已成功合成的有顺铂、柔红霉素、丝裂霉素、5-氟尿嘧啶、阿霉素、卡铂微球等,微球直径平均在 50~80 μm ,符合栓塞用微球的标准^[2]。动物实验证实,栓塞效果肯定,可达到缓释化疗药物,局部血药浓集,降低全身不良作用的目的。郑根建等^[3]应用顺铂白蛋白微球临床治疗舌癌患者 11 例,半年后随访 4 例,发现肿块消失,舌体柔软,提示可作为舌癌综合治疗行之有效的方法之一。

(二) 明胶微球(gelatin microspheres) 明胶是从动物皮或骨中的胶原经水解提炼出来的,其优点是廉价易得、无抗原性、摩擦系数低、可生物降解。明胶微球是目前动脉栓塞的主要材料,其栓塞时间从数日到数周不等,是一种中效栓塞剂,可在一般的

血管造影导管内快速注射,安全有效。

国内近年研制的载药明胶微球有 5-Fu 明胶微球、丝裂霉素明胶微球、甲氨蝶呤明胶微球、羟基喜树碱明胶微球等,其粒径均匀,理化性质好,体内体外抗瘤试验效果优于传统给药方法。Wein 用直径 300~500 μm 明胶微球超选择栓塞支气管动脉、椎动脉,效果优于其它栓塞材料,有望成为末梢动脉栓塞的替代材料^[4]。另外,还有人制备出三丙烯基明胶微球,现已商品化,临床用 150~300 μm 的三丙烯基微球术前栓塞脑肿瘤的供血动脉,术中止血效果优于同样粒径的 PVA 微球^[5]。

(三) 淀粉微球(starch microspheres) 淀粉微球栓塞时间短,适用于需多次反复栓塞的病例。其制备方法简单,国外已商品化,如瑞典 Pharmacia AB 公司的 Spherex 生物降解淀粉微球用于肝脏肿瘤的靶向栓塞治疗,效果良好。

近年关于淀粉微球应用的研究多集中在将微球栓塞与其它疗法的结合上。Murata 等^[6]用淀粉微球栓塞结合热疗和化疗的方法治疗家兔 VX2 肝癌,效果比单一应用热疗和化疗显著;Yamamoto^[7]采用淀粉微球栓塞肿瘤供血动脉,同时进行射频热疗和化疗的方法,治疗 45 例晚期肝癌患者,结果显示不良反应少,患者生存时间延长。国内制成米托蒽醌羧甲基淀粉微球,理化性质检测及药代动力学研究证明其符合栓塞化疗的应用^[8]。还有人用顺铂淀粉微球进行胃动脉栓塞化疗的实验研究,表明无胃出血、坏死、穿孔等严重并发症,主要脏器组织切片未见异常栓塞,可能是一种新的中晚期胃癌的介入治疗方法^[9]。

(四) 聚乳酸微球(poly lactic acid microspheres)

聚乳酸是一种可生物降解载体,降解速度快,在体内不易蓄积,适于多次重复栓塞用。

国内已制成顺铂 PLA 微球、丝裂霉素 PLA 微球、5-Fu PLA 微球,临床用于肝癌、肾癌的辅助治疗,栓塞效果好,可减少术中出血,单纯用于栓塞化疗,近期疗效满意。国外 Fujiwara 等^[10]用表阿霉素聚乳酸微球栓塞日本大白兔肾动脉,可显著延缓表阿霉素的半衰期,并使药物局部浓集。

(五) 葡聚糖微球(dextran) 葡聚糖微球的制备简单,国内已制成丝裂霉素、顺铂葡聚糖微球,用于肝癌的末梢动脉栓塞效果较好,无明显不良作用。王世德等人在国内还首次合成阿霉素羧甲基化葡聚糖微球,具有使用方便,性能稳定,不聚块,不碎裂的特点,短期追踪疗效显著。

国外最近成功制成葡聚糖磁性复合微球^[11]。此微球可用于栓塞治疗并能产生磁场诱导的热疗,大鼠的动物实验表明,抗肿瘤疗效显著优于普通的单纯栓塞,为肿瘤的治疗开辟了一条新的途径。Van Es 等^[12]则用一种新型微球——葡聚糖水胶微球对 VX2 头颈部癌的新西兰兔进行栓塞治疗,与对照组比肿瘤生长速度显著减慢。

(六) 其他可生物降解类的新型微球的研究和应用 壳聚糖是一种天然可降解基质材料,有促进伤口愈合,降低血中胆固醇等多种生物活性及抗癌作用。现已制成顺铂壳聚糖微球,其生物特性检测及动物实验证实符合栓塞用微球的要求。

褐藻胶微球与其它微球比,具有类别型号齐全、使用方便、价格低廉等优点。用褐藻胶微球进行选择性的栓塞治疗肝癌、肾癌、脾功能亢进、甲状腺功能亢进,具有良好效果。

用国产水胶微球进行家兔颈总动脉栓塞实验,结果显示可栓塞血管全截面,但家兔出现偏瘫、抽搐、肌张力降低及死亡等情况。结论是国产水胶微球能有效闭塞血管,生物相容性好,但不良反应强,其性能有待于进一步提高,目前尚不能应用于临床。

采用乳化冷凝技术制备出白芨微球,78%的微球直径在 50~90 μ m 之间,血液相容性良好,为癌症的治疗提供了一种新型的栓塞治疗剂。

二、非生物降解类微球

非降解类微球的基质材料主要有乙基纤维素、聚乙烯醇、聚丙烯酰胺等。此类微球用于术前辅助栓塞和永久性栓塞,因其在体内可能终生驻留且多为人工合成的高分子材料,所以要求具有较好的生物相容性。

(一) 乙基纤维素微球(ethylcellulose microspheres) 乙基纤维素生物相容性好,是常用的永久性栓塞剂,其常用的制备方法有相凝聚法和溶剂蒸发法。其中以溶剂蒸发法制备的乙基纤维素微球表面更圆整,具有许多微孔,可加大其载药量。

国内已制成的有顺铂和米托蒽醌乙基纤维素微球,魏树礼等还用制成的顺铂乙基纤维素微球进行狗的颌面部动脉的

栓塞效果明显,可达到药物在靶组织浓集的目的,从而提高疗效,降低不良反应,组织学检查未发现异常栓塞,表明栓塞安全有效。

在国外,有人用美国 FDA 认可的微晶状的纤维素微球进行动物肾动脉栓塞实验,血管和组织学检查,未发现血管损伤和炎性反应,无其他不良反应,说明其生物相容性好,适合血管内栓塞治疗用^[13]。

(二) 聚乙烯醇微球(polyvinyl alcohol microspheres, PVA) PVA 是最常用的永久性栓塞材料,国外现已商品化。其制成的微球形态好,吸水膨胀明显,能诱导血栓形成,临床用于血管瘤和动静脉畸形的治疗,栓塞效果明确,被临床广泛应用。

Nishi 等^[14]制成包裹有成纤维细胞生长因子的聚乙二醇二丙烯酸酯水胶微球,是一种永久性栓塞剂。动物实验用于颅内血管瘤的治疗,除能有效栓塞病变组织外,其中的成纤维细胞生长因子还可促进局部组织的纤维化,减少血管再通的机会。

三、关于放射性微球(radioactive microspheres)

栓塞结合内放射治疗恶性肿瘤,即栓塞放疗是最近 10 年才迅速发展起来的,其栓塞剂的制备方法多采用玻璃与核素高温烧制制成微球,最常用的核素有³²P、⁹⁰Y、¹⁸⁶Re/¹⁸⁸Re,其在肝癌治疗上应用的报道最多,普遍认为内照射安全、疗效肯定。

近年,国外制成 Re 玻璃微球,对其安全剂量进行测定后,认为用于肝癌治疗的剂量大约在 1mGy,动物抗癌实验表明,抑瘤效果显著好于单纯栓塞($P=0.048$),并且其放射剂量对正常组织安全无损伤^[15,16]。张志愿等^[17]曾应用³²P 玻璃微球选择性栓塞颈外动脉分支治疗 T3-T4 期口腔鳞癌 10 例,剂量为 6 000~10 000rad,其中 8 例癌瘤完全消失,无白细胞降低等不良反应,表明栓塞放疗对头颈部肿瘤的治疗是可行的。但鉴于其远期影响还在观察,这一疗法还有待进一步的研究论证。

总之,经导管动脉栓塞治疗的适应证及效果将随着更为理想的栓塞剂的研制和导管技术的改进而得到扩大和提高。只有对不同栓塞剂的优缺点有充分了解和掌握,并能根据具体病变选用合适的栓塞制剂和栓塞方法,才能提高介入栓塞治疗的效果。相信随着研究工作的不断深入,微球制剂栓塞治疗将会有更为广阔的应用前景。

参 考 文 献

1. Coldwell DW, Tokes KR, Yakes WF. Embolotherapy: agents, clinical applications, and techniques. Radiographics, 1994, 14:

623-643.

2. Bastian P , Bartkowski R , Kohler H , et al. Chemo-embolization of experimental liver metastases. Part I : distribution of biodegradable microspheres of different sizes in an animal model for the locoregional therapy. Eur J Pharm Biopharm , 1998 , 46 :243-253.

3. 郑根建 , 温玉明 , 王昌美 , 等. 人舌癌顺铂-白蛋白微球栓塞性化疗后增殖细胞核抗原及血管改变的免疫组织化学研究 , 临床口腔医学杂志 , 1999 , 15 :202-204.

4. Wein BB , Gunther RW. Embolization with gelatin-impregnated microspheres. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Vergfahr , 1998 , 168 :171-174.

5. Bendszus M , Klein R , Burger R , et al. Efficacy of trisacryl gelatin microsphere versus polyvinyl alcohol particles in the preoperative embolization of meningiomas. AJNR , 2000 , 21 :255-261.

6. Murata T , Akagi K , Imamura M , et al. Studies on hyperthermia combined with arterial blockade for treatment of tumor. Onco Rep , 1998 , 5 :705-708.

7. Yamamoto K , Tanaka Y. Radiofrequency capacitive hyperthermia for unresectable hepatic cancers. J Gastroenterol , 1997 , 32 :361-366.

8. 张志荣 , 魏振平 , 王莉 , 等. 米托蒽醌肝动脉栓塞羧甲基淀粉微球的研究. 药学报 , 1998 , 33 :772-777.

9. 秦建民 , 李萌太 , 胡新 , 等. 顺铂可降解淀粉微球兔胃动脉栓塞的实验研究. 中华普通外科杂志 , 2000 , 15 :91-94.

10. Fujiwara K , Hayakawa K , Nagata Y , et al. Experimental embolization of rabbit renal arteries to compare the effects of poly L-

lactic acid microspheres with and without epirubicin release against intraarterial injection of epirubicin. Cardiovas Intervent Radiol , 2000 , 23 :218-223.

11. Minamimura T , Sato H , Kasaoka S , et al. Tumor regression by inductive hyperthermia combined with hepatic embolization using dextran magnetite-incorporated microspheres in rats. Int J Oncol , 2000 , 16 :1153-1158.

12. Van Es RJ , Franssen O , Dullens HF , et al. The VX2 carcinoma in the rabbit auricle as an experimental model for intro-arterial embolization of head and neck squamous cell carcinoma with dextran microspheres. Lab Anim , 1999 , 33 :175-184.

13. Kai Y , Hamada J , Morioka M , et al. The utility of the microcrystalline cellulose sphere as a particulate embolic agent. AJNR , 2000 , 21 :1160-1163.

14. Nishi S , Nakayama Y , Hashimoto N , et al. Basic fibroblast growth factor impregnated hydrogel microspheres for embolization of cerebral arteriovenous malformations. ASAIO J , 1998 , 44 :M405-410.

15. Conzone SD , Hafeli UO , Day DE , et al. Preparation and properties of radioactive rhenium glass microspheres intended for in vivo radioembolization therapy. J Biomed Mater Res , 1998 , 15 :42 :617-625.

16. Hafeli UO , Casillas S , Dietz DW , et al. Hepatic tumor radioembolization in a rat model using radioactive rhenium glass microspheres. Int J Radio Onco Bio Phys , 1999 , 44 :189-199.

17. 张志愿. 经导管动脉栓塞术在口腔颌面外科的应用. 口腔颌面外科杂志 , 1996 , 6 :279-284.

(收稿日期 :2001-04-30)

· 病例报告 ·

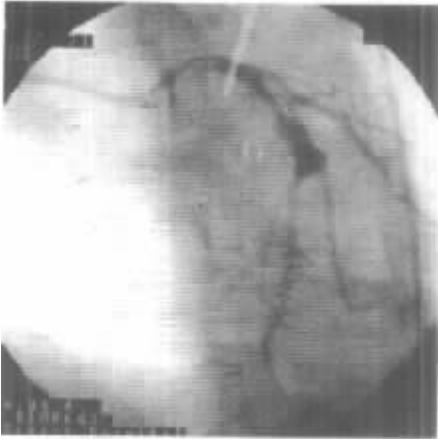
冠状动脉瘤一例

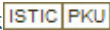
许哲 吕明 张帆 王孝功 刘彦森 王涌臻 王改英

患者男性 ,35 岁 ,2001 年 4 月前因情绪激动后出现心悸 ,伴胸闷。症状呈间歇性发作 ,发作时间持续 10min ~ 1h 不等。含服硝酸甘油症状无明显缓解。病程中有头晕及乏力 ,无心前区疼痛。曾多次在我院就诊 ,诊断为“植物神经功能失调。调节神经功能镇静治疗后症状略缓解。发病以来 7 个月心电图未见明显异常。为明确诊治 ,行冠状动脉造影术。造影结果显示右冠状动脉主干及各分支动脉未见异常 ,前降支发出第一对角支前可见动脉瘤样扩张 ,呈葫芦型、管壁光滑 ,约 1.5cm × 3cm 大小 ,Timi3 级 ,回旋支未见异常征象。临床诊断为“冠状动脉瘤”。

讨论 冠状动脉瘤多见于右冠状动脉近端及中端 ,其次为左前降支 ,回旋支的近端少见。冠状动脉瘤的病因以动脉粥样硬化最多见 ,其次为先天性发育异常 ,创伤、夹层动脉瘤 ,多发性结节样动脉炎及结缔组织疾病等。本例患者前降支发出第一对角之前可见动脉瘤样扩张 ,呈葫芦型、管壁光

滑 ,根据其病程较长 ,无动脉硬化及其它特殊病史。考虑其病因以先天性发育畸形可能性大。冠状动脉瘤患者临床上可无症状 ,但一般有典型或不典型以绞痛 ,也可发生心肌梗死 ,动脉瘤破裂等 ,故应早考虑手术治疗。



作者: 于开涛, 封兴华
作者单位: 710032, 西安第四军医大学口腔医学院颌面外科
刊名: 介入放射学杂志 
英文刊名: JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY
年, 卷(期): 2002, 11(2)
被引用次数: 6次

参考文献(17条)

- 1.Coldwell DW.Tokes KR.Yakes WF [Embolotherapy:agents clinical applications,and techniques](#) 1994
- 2.Bastian P.Bartkowski R.Kohler H [Chemo-embolization of experimental liver metastases.Part I:distribution of biodegradable microspheres of different sizes in an animal model for the locoregional therapy](#) 1998
- 3.郑根建.温玉明.王昌美 [人舌癌顺铂-白蛋白微球栓塞性化疗后增殖细胞核抗原及血管改变的免疫组织化学研究](#)[期刊论文]-[临床口腔医学杂志](#) 1999
- 4.Wein BB.Gunther RW [Embolization with gelatin-impregnated microspheres](#) 1998
- 5.Bendszus M.Klein R.Burger R [Efficacy of trisacryl gelatin microsphere versus polyvinyl alcohol particles in the preoperative embolization of meningiomas](#) 2000
- 6.Murata T.Akagi K.Imamura M [Studies on hyperthermia combined with arterial blockade for treatment of tumor](#) 1998
- 7.Yamamoto K.Tanaka Y [Radiofrequency capacitive hyperthermia for unresectable hepatic cancers](#) 1997
- 8.张志荣.魏振平.王莉 [米托蒽醌肝动脉栓塞羧甲基淀粉微球的研究](#) 1998(10)
- 9.秦建民.李荫太.胡新 [顺铂可降解淀粉微球兔胃动脉栓塞的实验研究](#)[期刊论文]-[中华普通外科杂志](#) 2000(02)
- 10.Fujiwara K.Hayakawa K.Nagata Y [Experimental embolization of rabbit renal arteries to compare the effects of poly L-lactic acid microspheres with and without epirubicin release against intraarterial injection of epirubicin](#) 2000
- 11.Minamimura T.Sato H.Kasaoka S [Tumor regression by inductive hyperthermia combined with hepatic embolization using dextran magnetite-incorporated microspheres in rats](#) 2000
- 12.Van Es RJ.Franssen O.Dullens HF [The VX2 carcinoma in the rabbit auricle as an experimental model for intro-arterial embolization of head and neck squamous cell carcinoma with dextran microspheres](#) 1999
- 13.Kai Y.Hamada J.Morioka M [The utility of the microcrystalline cellulose sphere as a particulate embolic agent](#) 2000
- 14.Nishi S.Nakayama Y.Hashimoto N [Basic fibroblast growth factor impregnated hydrogel microspheres for embolization of cerebral arteriovenous malformations](#) 1998
- 15.Conzone SD.Hafeli UO.Day DE [Preparation and properties of radioactive rhenium glass microspheres intended for in vivo radioembolization therapy](#) 1998
- 16.Hafeli UO.Casillas S.Dietz DW [Hepatic tumor radioembolization in a rat model using radioactive rhenium glass microspheres](#) 1999
- 17.张志愿 [经导管动脉栓塞术在口腔颌面外科的应用](#)[期刊论文]-[口腔颌面外科杂志](#) 1996(04)

引证文献(6条)

1. [孟祥](#), [李保国](#), [齐正](#), [吴亚卿](#) 茶多酚磁性白蛋白微球的制备[期刊论文]-[食品科技](#) 2007(1)
2. [周超](#), [周彦菲](#), [范田园](#) 栓塞用水凝胶微球的制备及其理化性质的评价[期刊论文]-[北京大学学报 \(医学版\)](#) 2007(2)
3. [王华杰](#), [刘新铭](#), [王瑾晔](#) 天然高分子药物微球载体材料的研究进展[期刊论文]-[高分子通报](#) 2006(8)
4. [肖莉](#) 生物降解性材料用于药物缓释系统中的研究[学位论文]硕士 2005
5. [唐海](#), [刘宏飞](#), [聂淑芳](#), [潘卫三](#) 国内靶向制剂的研究状况[期刊论文]-[药品评价](#) 2004(4)
6. [马骏骥](#), [封兴华](#) 微球制剂的给药途径及在医学康复的应用进展[期刊论文]-[中国临床康复](#) 2003(1)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200202022.aspx

授权使用: qkayh(qkayh), 授权号: 226c26cb-5772-49b7-8ad8-9e3801606339

下载时间: 2010年11月24日