

·综述 General review·

明胶海绵微粒经动脉栓塞治疗原发性肝癌的研究现状

敖 劲, 张跃伟, 徐 克

【摘要】 TACE 是治疗原发性肝癌的常用手段之一,明胶海绵一直作为重要的栓塞剂广泛应用于临床。虽然,各种类型栓塞剂不断研制并应用于肝癌 TACE 治疗,但作为最传统的栓塞剂,明胶海绵微粒近年来在肝癌介入治疗领域也取得诸多进展。本文综述如下。

【关键词】 肝癌;介入治疗;明胶海绵微粒

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2011)-12-1010-04

Gelatin sponge particle used as an embolic agent in transcatheter arterial chemoembolization treatment for primary hepatocellular carcinoma: its current situation in research AO Jin, ZHANG Yue-wei, XU Ke. Department of Interventional Radiology, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, China

Corresponding author: ZHANG Yue-wei, E-mail: zhangyuewei1121@sina.com

【Abstract】 Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) is one of the most commonly used therapeutic procedures for primary hepatocellular carcinoma (HCC). As an important and easily-available embolic agent, gelatin sponge (Gelfoam) particles have been constantly and widely employed in clinical practice. Various types of embolic agents have been continuously developed and effectively used in TACE for liver cancers. For recent years, great progress has been made in the clinical use of gelatin sponge particles, as the most traditional embolic agent, in the interventional therapeutic field for HCC. This article aims to make a comprehensive review about gelatin sponge. (J Intervent Radiol, 2011, 20: 1010-1013)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; interventional therapy; gelatin sponge particles

自 1979 年日本学者 Nakakuma 等^[1]首次报道经导管动脉内注入碘化油治疗肝癌后,碘化油作为血管末梢栓塞剂、化疗药物的载体及示踪剂至今仍广泛使用。多项荟萃分析结果显示,以碘化油为主要栓塞剂的经导管肝动脉化疗栓塞术(TACE)是不能手术切除的肝癌患者的主要治疗手段之一,但总反应率为 17%~61.9%,肿瘤完全坏死率仅为 0~4.8%^[2,3]。为进一步提高疗效,众多学者尝试应用 PVA 微粒、Embospheres 微粒、DC Beads、Contour SE 微球、明胶海绵微粒(gelatin sponge particles, GSP)等栓塞材料单独化疗栓塞治疗肝癌,取得较好疗效^[4,8]。明胶海绵,首先于 1945 年应用于临床外科止血。1964 年首次报道应用于血管内成功封堵颈内动脉海绵窦漏。因为它具有暂时性栓塞功能,以后更加广泛地应用在外科手术切除病灶前介入性止

血和去血管化。应用明胶海绵栓塞治疗肝癌最早追溯到 1983 年,Nakamura 等^[9]应用明胶海绵栓塞治疗 8 例肝癌患者,除 1 例应用明胶海绵粉末栓塞外,其余 7 例均应用直径 1~3 mm 的 GSP,其中 4 例肿瘤完全坏死。近年来,关于明胶海绵的制作和作为微粒栓塞剂和(或)药物载体治疗肝癌的临床及基础研究取得显著进展。

1 自制 GSP 的临床应用研究

目前,自制 GSP 主要是作为碘化油化疗药物乳剂栓塞瘤体后的补充栓塞剂广泛应用于临床 TACE 治疗肝癌。关于 GSP 的制作方法主要有剪切法、泵式法和交联法,从而获得不同类型的 GSP。①剪切法是指剪切明胶海绵后获得不同大小的微粒。有学者应用剪切法将明胶海绵块制成细小颗粒,经不同孔径滤网滤过后可获得直径在 200~2 000 μm 的 GSP^[10]。另有学者报道,首先将明胶海绵块切割成层厚为 2 mm 小块,压缩后剪切成(1~1.5)mm×(1~1.5)mm×2 mm 大小的颗粒,与生理盐水混合后测

作者单位:563003 遵义医学院附属医院介入科(敖 劲);
大连大学附属中山医院介入科(张跃伟);中国医科大学附属第
一医院放射科(徐 克)

通信作者:张跃伟 E-mail: zhangyuewei1121@sina.com

得颗粒大小主要分为 500 ~ 2 000 μm , 且通过 0.022 英寸微导管后不会改变颗粒大小^[11]。②泵式法:将切割成 4 mm × 4 mm × 1.5 mm 的明胶海绵装入加有装有 2 ml 生理盐水的 2.5 ml 注射器内,经三通加压、来回泵 30 次后,可以获得小于 500 μm GSP。研究发现上述 2 种方法所制微粒在均匀性、实用性方面均以剪切法为好。③交联法是指将明胶海绵水凝胶与戊二醛交联制成 GSP,该方法首先是由 Tabata 等^[12]最初提出。根据此制作原理,Nitta 等^[13]研制成明胶海绵微球(gelatin microspheres, GMSs),直径为 50 ~ 1 000 μm ,其中小于 300 μm 微球能顺利通过 2.1 F 微导管,小于 500 μm 能通过 4 F 导管,此种微球具有形状统一,大小均匀的特点。

2 不同直径 GSP 的基础及临床研究

TACE 治疗肝癌应用 GSP 的作用机制主要是阻断瘤体滋养动脉。研究证实,靶动脉栓塞后组织的坏死程度与微粒直径大小密切相关。Sonomura 等^[10]以犬肝脏为研究对象,分别应用 < 200 μm 、200 ~ 500 μm 、500 ~ 1 000 μm 、1 000 ~ 2 000 μm 不同直径 GSP 栓塞肝组织,观察组织坏死程度差异,在肝固有动脉以远肝段水平完全阻断,术后 7 d 取肝脏组织标本,发现前 2 组肝外周组织可见不同程度坏死,以 200 ~ 500 μm 组坏死最明显,病理证实肝细胞呈凝固性坏死改变。Ohta 等^[14]以兔肾脏为实验对象,用 3 种不同直径(35 ~ 100 μm 、100 ~ 200 μm 和 200 ~ 300 μm)GMS 经肾动脉栓塞,血管造影(栓塞后第 3、第 7 及第 14 d)可见肾实质呈楔形无强化区,范围以 200 ~ 300 μm 组较大,病理显示与动脉造影一致,坏死范围与栓塞平面不同有关,35 ~ 100 μm GMS 栓塞在小叶间动脉,而 200 ~ 300 μm GMS 在叶间动脉。目前,关于临床上 GSP 直径大小的选择,国内外还没有统一标准。Nitta 等^[13,15]认为以直径 50 ~ 100 μm GMS 栓塞肝癌及肝转移癌较适合,但前提是尽可能行瘤体供血动脉的超选择栓塞。国内也有学者单独应用 350 ~ 560 μm GSP 在肝癌的栓塞治疗中取得良好疗效的临床报道^[8]。

3 GSP 栓塞靶血管的再通时间

GSP 被认为是一种暂时性的栓塞剂,虽然栓塞后的再通时间还没有统一结论,但多数学者研究证实再通时间在 14 d 左右。Chung 等^[16]研究临床应用 GSP 经肝动脉化疗栓塞,栓塞后血管再通时间为 14 d。Louail 等^[17]的动物实验也证实应用 GSP 栓塞

猪肾动脉 3 d 后栓塞血管再通率为 78%,14 d 后血管完全再通,此研究虽然没有确切统计各靶血管内所使用的栓塞剂的剂量,但观察到 GSP 的剂量越多则栓塞持续时间越长的趋势。Ohta 等^[14]应用交联型 GMS 经兔肾动脉栓塞,观察血管再通及 GMS 的降解变化过程。造影显示栓塞后的肾实质成楔形低灌注改变,栓塞后第 3 天病理切片示微球未见明显改变,第 7 天见微球表面有裂缝,第 14 天见微球变形、缩小,从而证实交联型 GMS 完全再通时间至少 14 d。病理显示栓塞动脉早期呈血管炎性改变,晚期则表现为血管纤维化征象。已有研究证实,明胶海绵在体内降解主要受明胶降解酶类的作用,此酶类在人体内广泛分布,理论上减少与明胶酶接触面积即可取得延缓降解的效果。Nitta 等^[13]研究认为,GMS 栓塞血管再通时间具有可控性,因为 GMS 可加工成一种高密度球形微粒,一块容积 12 cm^3 (20 mm × 60 mm × 7 mm)明胶海绵的重量约 84 mg,而相同重量的 GMS 容积小于 1 cm^3 ,高密度的微粒与体内明胶酶接触面积减少,延长其降解时间。Geschwind 等^[18]报道,以碘化油乳剂栓塞后再补充 GSP($n = 33$)及 PVA 颗粒($n = 99$)的肝癌患者,在以后的 2 次治疗过程中发现两者血管再通率分别是 81%及 71%,复查 CT 显示 GSP 组在栓塞血管开放之前,栓塞区域内的肿瘤组织已呈坏死改变。从目前国内外研究结果来看,GSP 在将来通过交联的方法可以实现再通时间的可控性。

4 GSP 作为药物载体在临床中的应用

近年来,载化疗药栓塞微球,如 DC Beads,逐渐成为研究热点^[5],其主要机制是载药微球在肿瘤局部不仅起到栓塞作用,还具有化疗药缓慢释放特性。有学者用碘油化疗药乳剂栓塞后是否辅助 GSP 补充栓塞进行药理学对比研究,结果显示 GSP 对延长药物代谢时间有协同作用,原因可能与 GSP 阻断了局部血流,减少了血流对碘化油化疗药乳剂的冲洗有关^[19]。1989 年,Tabata 等^[12]将 GMS 作为一种药物释放载体与干扰素结合,在组织内通过明胶海绵逐渐降解达到对药物缓慢释放,实验证实明胶海绵通过吸附或化学交联的方法,具有载药功能。而后他们又制作成顺铂和阿霉素交联型 GMS 微粒^[20]。另外,还有学者应用交联方法将 GMS 与甲氨蝶呤及 5-氟尿嘧啶结合,证实药物交联型 GMS 同样具有药物缓释特性^[21]。制作顺铂交联型 GMS 的大致过程是:200 ~ 300 μm 的 GMS 首先通过高温脱水(140℃,

12 h, 0 大气压) 处理后, 1 mg GMS 与顺铂溶液 50 μl (浓度为 0.3 mg/ml) 在 38 $^{\circ}\text{C}$ 充分混合 1 h, 再用蒸馏水冲洗, 离心除去未结合的铂离子, 然后冻干法吹干, 该过程反复进行 4 次, 获得了顺铂型 GMS。体外实验证实, 测得 1 g GMS 中含 20 mg 铂离子^[22]。另有研究证实顺铂型 GMS 在体外 1、3、6、12、24 h 的铂离子释放率分别为 4.8%、5.5%、7.6%、10.0% 和 12.4%^[23]。体内以兔肾脏为研究对象, 通过肾动脉应用顺铂型 GMS 栓塞与顺铂单纯灌注进行对照研究, 顺铂型 GMS 组和单纯灌注组栓塞后 0、1、3、7 d, 肾实质铂离子浓度分别为 (4.51 ± 2.25) 、 (1.59 ± 0.70) 、 (0.72 ± 0.10) 、 (0.20 ± 0.06) $\mu\text{g/g}$ 和 (1.99 ± 0.55) 、 (0.08 ± 0.03) 、 (0.18 ± 0.01) 、 (0.10 ± 0.07) $\mu\text{g/g}$, 统计学分析第 1、3 天肾实质铂离子浓度两组间差异有显著性, 且单纯灌注组 5 min 后外周血即能检测到铂离子 (浓度为 0.13 $\mu\text{g/ml}$), 而顺铂型 GMS 组未能测到^[22], 进一步证实 GMS 在局部对化疗药起到缓释作用。还有学者以 GMS 为载体, 将 ^{131}I 与之结合后种植至兔肝脏组织内, 利用 GMS 具有可降解的生物学特性, 更有效地提高了 ^{131}I 在局部组织中的生物利用度^[24]。随着研究的深入, GMS 将会作为更多药物的载体用于恶性肿瘤的栓塞治疗。

5 GSP 治疗肝癌的疗效

Takayasu 等^[25]对 11 030 例肝癌患者进行回顾性研究, 发现应用碘化油化疗药乳剂栓塞后再辅助 GSP 栓塞的生存率明显优于单纯碘化油栓塞组, 证实联合 GSP 可以显著提高 TACE 的临床疗效。关于单独应用 GSP 联合化疗药化疗栓塞的疗效分析也有研究报道, Ohta 等^[22]以载顺铂 GMS 用于兔 VX-2 肝移植瘤治疗的对比研究结果显示, 载顺铂 GMS、单纯顺铂灌注、单纯栓塞组肿瘤增长率分别为 $(84.5 \pm 26.4)\%$ 、 $(241.4 \pm 145.1)\%$ 、 $(331.9 \pm 72.2)\%$, 肿瘤抑制率以 GSP 载药组为优。随后的临床研究中该作者应用 GMS 治疗 2 例肝癌、2 例肝转移癌及 1 例骨转移癌, 栓塞 2 ~ 4 周后增强 CT 扫描未见瘤体强化, 肿瘤达到完全坏死^[22]。Nitta 等^[15]报道 9 例肝转移癌应用 50 ~ 100 μm GMS 行肿瘤区域肝段动脉完全阻断栓塞治疗, 结果显示 CR 2 例, PR 1 例, SD 6 例, 术后未见肝功能衰竭、胆囊坏死及肝脓肿等严重并发症发生。国内学者报道, 单独应用 350 ~ 560 μm 的 GSP 联合吡柔比星 (50 mg) 化疗栓塞治疗肝癌取得良好疗效, 栓塞停止的标准是瘤体区域供血动脉完全阻断, 术后 1 个月 CT 证实瘤体部分坏死率达

到 100%, 其中完全坏死率为 56.3%, 术后 3 d CT 平扫即可见肿瘤呈蜂窝状坏死, 而正常肝组织未见坏死改变^[8]。研究结果显示, 由于 GSP 具有可吸收性, 没有碘化油持久滞留于瘤体内具有的占位效应, 所以栓塞后近期瘤体即可以显著缩小, 因占位效应产生的如肝区疼痛、胃区不适等临床症状显著改善; 而且增强 CT 可以清晰明确低密度病灶中是否存在瘤体强化, 从而可以准确判定肿瘤是否残存或复发。另外, Brown 等^[26]分别单独应用 GSP ($n = 41$ 例) 和 PVA ($n = 41$) 为栓塞剂治疗肝癌患者, 2 种方法治疗后平均生存时间分别为 (659 ± 83) d 与 (565 ± 83) d, 虽然两者间差异无统计学意义, 但可以得出 GSP 组生存率有提高趋势。

6 GSP 用于栓塞的安全性

一般认为, 栓塞并发症发生与栓塞颗粒的直径相关。过去曾有学者报道, 应用明胶海绵粉末栓塞肝癌出现胆汁瘤、肝脓肿、胆管微小动脉栓塞后坏死或肝脓肿瘘道形成等严重并发症, 现在粉末型明胶海绵已经不用。动物实验证实, 500 μm 直径的 GSP 栓塞肝脏正常组织, 无肝脓肿及胆管梗死发生, 300 μm GSP 栓塞可以导致肝脓肿及胆管损伤发生^[10]。胆管坏死、肝脓肿等严重并发症主要发生在直径小于 125 μm 的微粒^[27]。但也有学者报道应用 50 ~ 100 μm 直径 GMS 栓塞治疗肝癌及肝转移癌, 术后仅出现发热、胃区不适、呕吐, 转氨酶轻度一过性升高等不良反应, 未见上述严重并发症发生^[13, 15]。国内学者报道, 采用直径 350 ~ 560 μm GSP 对 50 例肝癌患者行 TACE 治疗, 术后常见不良反应是发热、胃区不适、转氨酶及总胆红素一过性升高, 经常规保肝多于术后 7 d 恢复^[8]。

虽然目前碘化油仍然作为栓塞剂的首要选择广泛应用于临床治疗肝癌, 但近年来, 随着各种新型微粒栓塞剂临床应用的日趋广泛, 已经显示出微粒栓塞剂良好的临床应用前景。明胶海绵作为传统的栓塞剂, 将其微粒化后作为新型栓塞剂的临床和临床基础研究均取得显著进展。尤其通过吸附或化学交联方法, 可以充分发挥其载药功能。另外, 通过交联办法, 还能够实现微粒再通时间的可控性。现在, 关于该微粒的临床应用疗效已经得到初步确认, 但对栓塞微粒的最佳直径的选择还有分歧, 还需要大宗临床研究资料加以证实。而且, GSP 作为独立栓塞剂联合化疗药物治疗恶性肿瘤的作用机制及药动学变化等方面还有待于进一步深入研究。

[参考文献]

- [1] Nakakuma K, Tashiro S, Hiraoka T, et al. Studies on anticancer treatment with an oily anticancer drug injected into the ligated hepatic artery for liver cancer [J]. *Cancer*, 1983, 52: 2193 - 2200.
- [2] Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival[J]. *Hepatology*, 2003, 37: 429 - 442.
- [3] Cammà C, Schepis F, Orlando A, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Radiology*, 2002, 224: 47 - 54.
- [4] Maluccio MA, Covey AM, Porat LB, et al. Transcatheter arterial embolization with only particles for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2008, 19: 862 - 869.
- [5] Gomes AS, Rosove MH, Rosen PJ, et al. Triple-drug transcatheter arterial chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma: assessment of survival in 124 consecutive patients [J]. *Am J Roentgenol*, 2009, 193: 1665 - 1671.
- [6] Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2010, 33: 41 - 52.
- [7] 罗剑钧, 王建华, 刘清欣, 等. 微球联合碘油栓塞治疗肝癌的初步经验[J]. *介入放射学杂志*, 2007, 16: 162 - 164.
- [8] 赵广生, 杨晓红, 李 闯, 等. 新型明胶颗粒栓塞剂在肝癌介入治疗中的应用[J]. *中国新药杂志*, 2010, 19: 1571 - 1574.
- [9] Nakamura H, Tanaka T, Hori S, et al. Transcatheter embolization of hepatocellular carcinoma: assessment of efficacy in cases of resection following embolization[J]. *Radiology*, 1983, 147: 401 - 405.
- [10] Sonomura T, Yamada R, Kishi K, et al. Dependency of tissue necrosis on gelatin sponge particle size after canine hepatic artery embolization[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 1997, 20: 50 - 53.
- [11] Katsumori T, Kasahara T. The size of gelatin sponge particles: differences with preparation method [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2006, 29: 1077 - 1083.
- [12] Tabata Y, Ikada Y. Synthesis of gelatin microspheres containing interferon[J]. *Pharm Res*, 1989, 6: 422 - 427.
- [13] Nitta N, Ohta S, Tanaka T, et al. Gelatin microspheres: Initial clinical experience for the transcatheter arterial embolization[J]. *Eur J Radiol*, 2008, 67: 536 - 540.
- [14] Ohta S, Nitta N, Takahashi M, et al. Degradable gelatin microspheres as an embolic agent: an experimental study in a rabbit renal model[J]. *Korean J Radiol*, 2007, 8: 418 - 428.
- [15] Nitta N, Ohta S, Tanaka T, et al. An initial clinical study on the efficacy of cisplatin-releasing gelatin microspheres for metastatic liver tumors[J]. *Eur J Radiol*, 2009, 71: 519 - 526.
- [16] Chung JW. Transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatogastroenterology*, 1998, 45 (suppl 3): 1236 - 1241.
- [17] Louail B, Sapoval M, Bonneau M, et al. A new porcine sponge material for temporary embolization: an experimental short-term pilot study in swine[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2006, 29: 826 - 831.
- [18] Geschwind JF, Ramsey DE, Cleffken B, et al. Transcatheter arterial chemoembolization of liver tumors: effects of embolization protocol on injectable volume of chemotherapy and subsequent arterial patency [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2003, 26: 111 - 117.
- [19] Raoul JL, Heresbach D, Bretagne JF, et al. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. A study of the biodistribution and pharmacokinetics of doxorubicin[J]. *Cancer*, 1992, 70: 585 - 590.
- [20] Konishi M, Yasuhiko T, Masatoshi K, et al. In vivo anti-tumor effect of dual release of cisplatin and adriamycin from biodegradable gelatin hydrogel [J]. *J Control Release*, 2005, 103: 7 - 19.
- [21] Muvaffak A, Gurhan I, Gunduz U, et al. Preparation and characterization of a biodegradable drug targeting system for anticancer drug delivery: microsphere-antibody conjugate[J]. *J Drug Target*, 2005, 13: 151 - 159.
- [22] Ohta S, Nitta N, Sonoda A, et al. Prolonged local persistence of cisplatin-loaded gelatin microspheres and their chemoembolic anti-cancer effect in rabbits[J]. *Eur J Radiol*, 2009, 72: 534 - 540.
- [23] Ohta S, Nitta N, Sonoda A, et al. Cisplatin-conjugated degradable gelatin microspheres: fundamental study *in vitro* [J]. *Br J Radiol*, 2009, 82: 380 - 385.
- [24] Ma Y, Wan Y, Luo DH, et al. Direct in vivo injection of ¹³¹I-GMS and its distribution and excretion in rabbit [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16: 2120 - 2128.
- [25] Takayasu K, Arai S, Ikai I, et al. Overall survival after transarterial lipiodol infusion chemotherapy with or without embolization for unresectable hepatocellular carcinoma: propensity score analysis[J]. *AJR*, 2010, 194: 830 - 837.
- [26] Brown DB, Pilgram TK, Darcy MD, et al. Hepatic arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: comparison of survival rates with different embolic agents [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2005, 16: 1661 - 1666.
- [27] Makuuchi M, Sukigara M, Mori T, et al. Bile duct necrosis: complication of transcatheter hepatic arterial embolization [J]. *Radiology*, 1985, 156: 331 - 334.

(收稿日期:2011-07-04)