

## ·综述 General review·

## 肝癌介入治疗用微粒型栓塞剂的研究进展

刘 影, 张跃伟

【摘要】近年来,多项临床随机对照研究表明与保守治疗相比经导管肝动脉化疗栓塞术(TACE)治疗中晚期肝癌(HCC)取得了良好的临床疗效。随着栓塞材料的发展,新型微粒栓塞剂因具有生物相容性、药物缓释作用等优点而成为临床研究的热点,有望进一步提升 TACE 治疗肝癌的临床疗效。目前国内已有多种微粒型栓塞剂应用于临床,现将其生物特性及临床疗效做如下综述。

【关键词】微粒型栓塞剂; 肝癌; 肝动脉化疗栓塞术

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2012)-11-0969-04

**Microparticle embolic agents used in interventional therapy for hepatocellular carcinomas: current progress in research** LIU Ying, ZHANG Yue-wei. Department of Interventional Radiology, the Affiliated Zhongshan Hospital of Dalian University, Dalian 116001, China

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

【Abstract】 In recent years, a great deal of randomized controlled trials have indicated that transcatheter hepatic arterial chemoembolization (TACE) is more effective than conservative medication in treating mid-stage and advanced hepatocellular carcinoma (HCC). With the development of the embolic materials, the new microparticle embolic agents have become the hot topics in clinical research as these new agents have many advantages such as fine biocompatibility, slow-releasing of drug, etc. It is quite hopeful that the use of the new microparticle embolic agents may further improve the clinical curative effect of TACE for HCC. Up till the present moment, there are many kinds of microparticle embolic agents used in clinical practice at home and abroad. This paper aims to make a comprehensive review about the microparticle embolic agents, focusing on their biological properties and clinical effectiveness.(J Intervent Radiol, 2012, 21: 969-972)

【Key words】 microparticle embolic agent; hepatocellular carcinoma; transcatheter hepatic arterial chemoembolization

肝癌是最常见的恶性肿瘤之一。全世界每年新发肝癌患者约 74.8 万例,死亡约 69.6 万例,死亡率在各种恶性肿瘤中居第三位<sup>[1]</sup>。TACE 具有微创、安全、高效的优点,已经被公认为不能手术除肝癌的主要治疗方法<sup>[2]</sup>。随着栓塞材料的发展,微粒型栓塞剂成为介入治疗肝癌的研究热点。各种不同性能的微粒型栓塞材料用于临床,进一步提升了 TACE 治疗肝癌的中远期疗效<sup>[3-6]</sup>。现将目前临床常用的微粒型栓塞剂的特点及临床疗效做如下综述。

## 1 可吸收或生物降解类微粒

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2012.11.021

作者单位: 116001 大连大学附属中山医院介入治疗科

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

可吸收或生物降解类微粒是应用交联法或热降解法将可吸收或生物降解基质聚合制成的微球或微粒。目前常用的可吸收或生物降解材料有白蛋白、明胶、淀粉、葡聚糖、壳聚糖、海藻酸钠及以白芨、莪术油、鸦胆子油为代表的中药成分等。可吸收或生物降解类微粒具备以下特性:① 无毒、无抗原性,具有良好的生物相容性。② 可降解性。由于微粒具备可降解性使 TACE 可重复操作,如淀粉微球与血液中的淀粉酶反应在 20 ~ 35 min 水解为微小碎片<sup>[7]</sup>。③ 降解时间可控性。通过不同的交联方法可控制微粒降解时间。④ 降解物对人体无不良作用。⑤ 中药微球如白芨提取物可通过抑制肿瘤血管内皮生长因子与其受体的结合而抑制肿瘤血管生成<sup>[8]</sup>。目前临床应用的可吸收或生物降解类微粒有明胶

海绵微球(GMSs)、淀粉酶微球(Spherex)、海藻酸钠微球(KMG)及以白芨微球和复方莪术油微球为代表等中药微球。

明胶海绵作为一种中效栓塞剂治疗原发性肝癌在临床已广泛应用了近 30 年。明胶海绵组织相容性好,不溶于水,在体内 14 d 后通过与血液中的明胶酶反应后可降解<sup>[3]</sup>。起初应用的自制明胶海绵颗粒(GSPs)或明胶海绵粉末大小不等、形状不一,不能达到末梢栓塞的目的。针对以上缺点有研究者将明胶海绵水凝胶与戊二醛交联制成了直径 50 ~ 1 000  $\mu\text{m}$  不等的 GMSs。Takayasu 等<sup>[3]</sup>对 11 030 例 HCC 患者进行回顾性对比研究,A 组应用碘化油化疗药乳剂栓塞后再辅助直径为 0.5 ~ 1 mm GSPs 栓塞( $n = 8\ 507$ )。B 组为单纯应用碘化油化疗药乳剂栓塞( $n = 2\ 523$ )。死亡风险率 A/B 为 0.7(95%置信区间:0.63 ~ 0.76, $P = 0.000\ 1$ );生存分析显示 A、B 两组中位生存时间分别为 2.74 年和 1.98 年( $P < 0.05$ );1、3、和 5 年生存率分别为 81%、46%、25%和 71%、33%、16%( $P < 0.05$ )。显然,GSPs 辅助碘化油乳剂栓塞治疗原发性肝癌死亡风险率低并能明显提高患者总生存率,延长患者生存时间。

## 2 不可吸收或非生物降解微粒

不可吸收或非生物降解微粒是以惰性材料如聚乙烯醇、三丙烯酸、水凝胶等聚合物与生物涂层(Polyzene-F、猪凝胶等)乳化聚合或交联而制成。目前已应用于临床的微粒有聚乙烯醇颗粒(PVA)、Embozene 微球、Emhosphere 微球等,直径 40 ~ 1 500  $\mu\text{m}$ 。

PVA 是目前临床广泛应用的永久性栓塞材料,直径不等的颗粒除能栓塞肿瘤近端供血血管外,还能够到达其相应直径肿瘤末梢供血血管,在血管内随着成纤维细胞长入,大量的纤维结缔组织形成,血栓形成并机化,使血管管腔狭窄或闭塞,肿瘤供血血管难以发生再通<sup>[9]</sup>。近年来直径大小固定的 Embozene 微球也越来越多的用于肝癌的栓塞治疗,其有以下多种固定规格 40、100、250、400、500、700 和 900  $\mu\text{m}$ 。Embozene 微球由水凝胶内心和 Polyzene-F 外层组成,后者具有消炎和抗菌作用。其有别于其他球状栓塞剂的特性包括生物相容性、精确标定、混悬液稳定和微球结构稳定。Bonomo 等<sup>[4]</sup>对 53 例肝癌患者应用 Embozene 微球进行单纯经肝动脉栓塞治疗,术中首先应用直径为 40  $\mu\text{m}$  的 Embozene 微球(平均剂量 4 ml)进行栓塞,如发现肿瘤供血动脉未

完全阻断则继续应用 100  $\mu\text{m}$  直径微球进行补充,直至肿瘤供血动脉完全阻断。术后进行 1 年的短期随访并应用 RECIST 评价标准评价对 73 处肿瘤病灶进行疗效评价。术后 1 个月、3 ~ 6 个月、6 ~ 12 个月肿瘤病灶稳定(SD)分别为 62%、37%和 16%;部分缓解(PR)为 35%、56%和 51%;完全缓解(CR)为 7%。1 年生存率为 96%。研究者认为应用固定直径的 Embozene 微球单纯栓塞治疗肝癌取得了很好的肿瘤坏死率,这可能与 Polyzene-F 外层通过抑制炎症反应,减轻对血管的刺激,减少血管内皮生长因子释放,从而抑制了肿瘤血管再生有关<sup>[10]</sup>。但有 1 例患者由于存在肝动脉-肝静脉瘘术后 24 h 因肺栓塞死亡,提示小直径微球栓塞治疗肝癌可增加肺栓塞的风险。

## 3 药物缓释微球(drug-eluting beads, DEB)

DEB 是以惰性材料聚乙烯醇与 2-丙烯酰胺基-2-甲基丙磺酸(AMPS)聚合而成。AMPS 具有吸附抗肿瘤药物作用,目前常用的抗肿瘤药物有阿霉素、表阿霉素及伊立替康等。这种微球到达病灶靶器官时栓塞病灶微小动脉,当血流被阻断后,吸附于微球内的药物缓慢释放,延长了化疗药物作用于病灶器官的时间,起到类似药泵的作用。两者协同作用,起到靶向药物效果。同时,微球具有结构稳定,与血管壁的形态相适应特点,因而能持久闭塞血管<sup>[11]</sup>。目前临床应用的有 DC 微球和 HepaSphere 微球 2 种。

DC 微球是目前药物缓释微球临床研究热点。其与化疗药物结合力很强,在短时间(20 min)内 90%以上微球可与化疗药物结合,从而克服了在电解质溶液中稳定性差的缺点。其最大载药量为 1 ml 微球可与 37.5 mg 阿霉素及 50 mg 伊立替康结合。Lammer 等<sup>[5]</sup>对 212 例 HCC 患者进行了一项多中心大样本临床实验。I 组为应用 DC 微球化疗栓塞(DC-TACE, $n = 102$ ),II 组为应用碘化油 + 明胶海绵化疗栓塞(c-TACE, $n = 110$ )。术后应用欧洲肝病协会评价标准(EASL)对肿瘤反应进行评价。I 组和 II 组完全缓解率(CR)、客观有效率(OR)、疾病控制率(DC)分别为 27%、52%、63%和 22%、44%、52%;总反应率分别为 51.6% 和 43.5%。术后 I 组的不良反应率及严重肝脏毒性均低于 II 组( $P < 0.05$ )。证实了 DC 微球在肿瘤客观有效率及总获益率方面的优势。Grosso 等<sup>[12]</sup>对 50 例肝癌患者应用 HepaSphere 微球行 TACE 术。术后根据 EASL 标准评价肿瘤反

应,同样得到较好的肿瘤客观有效率。虽然与碘化油等传统的栓塞剂相比,应用药物缓释微球行 TACE 治疗明显降低了术后并发症率,但有报道的与治疗相关的病死率为 4%~5%,死亡原因包括肝破裂、肝功能衰竭、肝脓肿及胆囊炎等<sup>[13-14]</sup>。

#### 4 放射性核素微球

放射性核素微球是将放射性核素  $^{90}\text{Y}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$  等与载体(树脂、陶瓷、玻璃等非生物降解物质)结合而制成的栓塞剂。放射性核素要求核素为高能量点状放射源,同时载体具有高靶向性,可在靶组织持久滞留起到永久性栓塞作用,同时辐射作用可导致管腔产生放射性闭塞及抑制侧支循环形成。除经动脉栓塞外放射性核素微球还可以直接向瘤内注射,注射后微球不受血流影响,主要分部在肿瘤组织内,很少向周围正常肝组织弥散,可杀伤肿瘤组织而不会损伤正常肝组织。

目前临床最常用的是  $^{90}\text{Y}$  微球。 $^{90}\text{Y}$  是高能量纯  $\beta$  射线发射体,半衰期为 64.2 h,最大能量为 2.27 MeV (平均 0.93 MeV),在软组织中最大射程 11 mm(平均 2.5 mm)<sup>[15]</sup>。由于  $\beta$  射线射程短,可以避免对正常组织的损伤。目前临床上主要应用的  $^{90}\text{Y}$  微球有 2 种:一种是  $^{90}\text{Y}$  玻璃微球(商品名:TheraSphere),直径 20~30  $\mu\text{m}$ 。另一种是  $^{90}\text{Y}$  树脂微球(商品名:SIR-Sphere),直径为 20~60  $\mu\text{m}$ 。因为以树脂或陶瓷为载体的制成的核素微球, $^{90}\text{Y}$  易从微球表面泄漏入血引起骨髓抑制、肺纤维化等严重不良反应,阻碍了该方法在临床上的应用,所以目前临床以 TheraSphere 较为常用。

Salem 等<sup>[6]</sup>对 245 例 HCC 患者进行对比研究。其中 123 例患者应用 TheraSphere 微球治疗( $^{90}\text{Y}$  组),122 例患者应用碘化油化疗栓塞(TACE 组)。术后应用 WHO 实体肿瘤近期疗效标准评价结果显示,总缓解率 RR (49%对 36%, $P=0.104$ )。至肿瘤进展时间(13.3 个月对 8.4 个月, $P=0.046$ ),中位生存期(20.5 个月对 17.4 个月, $P=0.232$ ),转氨酶升高患者比率(29%对 11%, $P=0.004$ )。结果显示在至肿瘤进展时间上前者明显长于后者,这就为术后患者接受肝移植或手术切除提供机会。同时由于  $^{90}\text{Y}$  组不应用化疗药物,从而减少了化疗药物对肝功的损伤及对全身的不良作用。

#### 5 磁性药物微球

磁性药物微球是将化疗药物包裹于磁性纳米

粒子内或吸附于磁性纳米粒子表面,在足够强的外加磁场作用下其在体内定向浓集于肿瘤靶部位血管内,使药物以受控的方式释放,在肿瘤组织的细胞或亚细胞水平上发挥靶向作用。磁性药物微球主要由 3 部分组成:① 骨架材料。具有一定通透性以便于药物释出,且对人体无毒性。在人体组织内能被逐渐溶解或消化吸收,同时把包裹的化疗药物逐渐放出。骨架材料包括白蛋白、明胶、淀粉、葡聚糖、活性炭等。其中白蛋白最为常用。② 磁性材料。磁性材料一般直径在 10~30 nm。通常应用的磁性物质有 Fe、Co、Ni、铁氧体( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 、锰铁氧体、锌铁氧体)等。其中  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  是应用最多的磁性颗粒。③ 化疗药物。磁性药物微球包裹的药物应该具有水溶性且不与磁性材料起化学反应,且无严重的不良反应。目前常用的药物有阿霉素、氟尿嘧啶、甲氨喋呤等。磁性药物微球的粒径一般在 0.1~15  $\mu\text{m}$ 。

磁性药物微球具备以下特征:① 具有较好的稳定性,稳定的悬浮于基液中。② 由于体外磁场的引导使磁性药物微球具有良好地靶向性,使栓塞更加准确。③ 磁性药物微球具有良好的生物降解性和无抗原性。④ 磁疗效应。磁场能使肿瘤免疫细胞活化促进细胞凋亡抑制肿瘤生长从而发挥抗肿瘤效应。⑤ 磁性靶向热疗。磁性材料导入肿瘤区域后,置于交变磁场下,可将靶区温度升高到 41℃ 以上,局部高温可杀伤肿瘤细胞<sup>[16]</sup>。Sun 等<sup>[17]</sup>对载阿霉素磁性微粒靶向抗癌效果进行了动物实验,研究证实载阿霉素磁性微粒组具有抑制肿瘤细胞增殖和 c-myc 原癌基因表达的作用,并且较单纯应用阿霉素具有更小的心肌毒性,揭示了磁性微球在靶向治疗肝癌方面的潜力。

#### 6 前景及展望

理想的栓塞材料应符合以下要求:① 无毒、无抗原性,具有良好的生物相容性;② 能迅速闭塞血管,能按需要闭塞不同口径、不同流量的血管;③ 易经导管传送,不粘管,易取得、易消毒<sup>[18]</sup>。目前临床应用的微粒型栓塞剂种类繁多,各种栓塞剂特性不一,一些微粒栓塞剂在临床取得一定疗效,但许多问题如中短效栓塞剂短期内容易再通<sup>[19]</sup>,长效栓塞剂易导致非靶器官的误栓<sup>[20]</sup>,放射微球容易产生非靶器官的放射损伤<sup>[21]</sup>等问题还需进一步基础研究及大样本临床观察。同时,传统的肿瘤评价方法不能准确、全面的评估微粒栓塞后的肿瘤反应积远期疗效,所以统一的改良评价标准需进一步推广应用<sup>[22]</sup>。

相信随着进一步对各种栓塞剂的基础研究的深入及临床大样本实验的开展,微粒栓塞剂尤其是以 DC 微球为代表的载药型微球会在原发性肝癌治疗方面起到越来越重要的作用。

# 参考文献

- [1] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of Cancer in 2008: GLOBOCAN 2008[J]. Int J Cancer, 2010, 127: 2893 - 2917.
- [2] Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma [J]. Lancet, 2012, 379: 1245 - 1255.
- [3] Takayasu K, Arii S, Ikai I, et al. Overall survival after transarterial lipiodol infusion chemotherapy with or without embolization for unresectable hepatocellular carcinoma: propensity score analysis[J]. Am J Roentgenol, 2010, 194: 830 - 837.
- [4] Bonomo G, Pedicini V, Monfardini L, et al. Bland embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma using precise, tightly size-calibrated, anti-inflammatory microparticles: first clinical experience and one-year follow-up [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2010, 33: 552 - 559.
- [5] 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.
- [6] Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, et al. Radioembolization results in longer time - to - progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology, 2011, 140: 497 - 507. e2.
- [7] Yamasaki T, Hamabe S, Saeki I, et al. A novel transcatheter arterial infusion chemotherapy using iodized oil and degradable starch microspheres for hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial[J]. J Gastroenterol, 2011, 46: 359 - 366.
- [8] 李裕波, 林进令, 刘志明. 白芨作为血管栓塞剂的应用[J]. 介入放射学杂志, 2010, 19: 835 - 838.
- [9] Vogl TJ, Naguib NN, Nour-Eldin NE, et al. Review on transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma: palliative, combined, neoadjuvant, bridging, and symptomatic indications [J]. Eur J Radiol, 2009, 72: 505 - 516.
- [10] Stampfl U, Stampfl S, Bellemann N, et al. Experimental liver embolization with four different spherical embolic materials: impact on inflammatory tissue and foreign body reaction [J]. Cardiovasc Interv Radiol, 2009, 32: 303 - 312.
- [11] van Malenstein H, Maleux G, Vandecaveye V, et al. A randomized phase II study of drug - eluting beads versus transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Onkologie, 2011, 34: 368 - 376.
- [12] Grosso M, Vignali C, Quaretti P, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with drug - eluting microspheres: preliminary results from an Italian multicentre study[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2008, 31: 1141 - 1149.
- [13] Malagari K, Chatzimichael K, Alexopoulou E, et al. Transarterial chemoembolization of unresectable hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: results of an open-label study of 62 patients [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2008, 31: 269 - 280.
- [14] Varela M, Real MI, Burrel M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics [J]. J Hepatol, 2007, 46: 474 - 481.
- [15] Noshier JL, Ohman-Strickland PA, Jabbour S, et al. Changes in liver and spleen volumes and liver function after radioembolization with yttrium-90 resin microspheres[J]. J Vasc Interv Radiol, 2011, 22: 1706 - 1713.
- [16] Purushotham S, Ramanujan RV. Thermoresponsive magnetic composite nanomaterials for multimodal Cancer therapy[J]. Acta Biomater, 2010, 6: 502 - 510.
- [17] Sun JB, Duan JH, Dai SL, et al. In vitro and in vivo antitumor effects of doxorubicin loaded with bacterial magnetosomes (DBMs) on H22 cells: the magnetic bio-nanoparticles as drug carriers[J]. Cancer Lett, 2007, 258: 109 - 117.
- [18] Tam KY, Leung KC, Wang YX. Chemoembolization agents for cancer treatment[J]. Eur J Pharm Sci, 2011, 44: 1 - 10.
- [19] Marelli L, Stigliano R, Triantos C, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2007, 30: 6 - 25.
- [20] Burrel M, Reig M, Forner A, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolization (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design[J]. J Hepatol, 2012, 56: 1330 - 1335.
- [21] Lance C, McLennan G, Obuchowski N, et al. Comparative analysis of the safety and efficacy of transcatheter arterial chemoembolization and yttrium-90 radioembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma [J]. J Vasc Interv Radiol, 2011, 22: 1697 - 1705.
- [22] 姚雪松, 李 槐. 不可手术切除的肝细胞癌的疗效评价标准 - 改良 RECIST 标准更可靠 [J]. 介入放射学杂志, 2012, 21: 177 - 179.

(收稿日期:2012-04-19)

(本文编辑:俞端纲)