

· 专 论 Special comment ·

可视化栓塞微球的制备及研究进展

何逸玮, 邵国良

【摘要】 介入栓塞治疗在临床医疗中发挥着越来越重要的作用,其中微球是主要的栓塞材料。目前临床上应用的栓塞微球不能在 X 射线、CT 或 MRI 下显影,操作过程中需要混合对比剂达到可视化,影响了栓塞的精准性和术后的跟踪与评价。对此研发可视化微球成为当前介入治疗领域的热点之一。本文就研发可视化微球的临床意义、可视化微球的制备、生物相容性及今后展望作一综述。

【关键词】 微球; 栓塞; 制备; 可视化

中图分类号:R914.2 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2021)-09-0861-05

Preparation of radiopaque embolization microspheres and its research progress HE Yiwei, SHAO Guoliang. Second Clinical College of Zhejiang Chinese Medicine University; Department of Interventional Therapy, Zhejiang Provincial Cancer Hospital, Hangzhou, Zhejiang Province 310053, China

Corresponding author: SHAO Guoliang, E-mail: shaogl@zjcc.org.cn

【Abstract】 The interventional embolization treatment plays an increasingly important role in clinical practice. The microspheres are the main materials used in embolization therapy. However, the microspheres, which are available nowadays for clinical use, are unable to be visualized under X-ray, CT or MRI imaging, which affects the accuracy of embolization therapy and postoperative follow-up evaluation. Therefore, in order to make them visualized during the performance of interventional treatment the microspheres must be mixed with contrast medium. In view of this, the development of radiopaque embolization microspheres has become one of the hot research spots in the field of interventional therapy. This paper aims to make a comprehensive review of radiopaque embolization microspheres, focusing on its clinical significance, preparation, biocompatibility and future prospects. (J Intervent Radiol, 2021, 30: 861-865)

【Key words】 microsphere; embolization; preparation; radiopaque

血管腔内栓塞是介入治疗的重要组成部分,常用的栓塞材料包括固态栓塞剂(明胶海绵、聚乙烯醇颗粒、弹簧圈等)和液态栓塞剂(碘化油、无水乙醇、鱼肝油酸钠等)。随着材料学的发展,越来越多的微球类栓塞剂被使用,包括永久性栓塞微球和生物可降解性微球。栓塞微球表面光滑、不易聚集、粒径可统一,对特定组织器官的靶向性高,栓塞效果好,尤其载药微球对恶性肿瘤的治疗同时起到栓塞和药物治疗的作用,显示了较好的效果^[1]。但常用的栓塞微球自身不能在 X 射线、CT 或 MRI 下显影,因而难以精准掌控其术中的注射和术后的复查定位。

为提高微球栓塞治疗的安全性与有效性,且利于术后复查,研制具有可视化功能的微球成为当前的一个热点,本文就其临床意义、可视化微球的制备、生物相容性及今后展望作一综述。

1 可视化微球的临床意义

常用的介入栓塞微球存在自身无法显影的缺点,在体内无法跟踪和定位,因而无法准确判断微球在血管中的分布情况和栓塞部位,仅能凭借与外源性对比剂(如碘海醇)的混合来辅助微球可视化^[2],但外源性对比剂很快就会随着血流弥散,从注射部

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2021.09.001

基金项目:国家自然科学基金(82072032)

作者单位:310053 杭州 浙江中医药大学第二临床医学院(何逸玮);浙江省肿瘤医院介入治疗科(邵国良)

通信作者:邵国良 E-mail: shaogl@zjcc.org.cn

位迅速清除,术后无法确认栓塞微球的确切位置,从而影响疗效评价^[3-7]。赋予栓塞微球具有自身显影功能,在血管和组织中具有可视性,操作者可以实时监控微球输注,精准操控,将大大提高手术操作过程的精准性,有效避免异位栓塞的发生,从而提高栓塞治疗的疗效,减少异位栓塞造成的并发症。同时在介入术后的复查中可辨认栓塞微球的位置,有利于评估栓塞区域,指导后续治疗^[8-9]。对于载药微球而言,通过微球的精确定位,可间接指示药物释放的靶位。

2 可视化微球的制备

可视化微球按可视的范围分为三类:X射线可视微球,MRI可视微球,多模态(X射线/MRI)可视微球。可视微球的制备可通过多种方法实现,常用的主要方法有:物理包埋法、乳化法、电喷雾法、溶剂萃取法、微流控技术等。物理包埋法是将显影物质包埋于微球中。该方法存在显影物质会从微球中渗出,改变微球的物理化学性质(如疏水性、弹性等),使得微球密度增加,出现微球沉淀等问题^[10]。乳化法是将油相物质与水相物质混合形成乳液,其本质是一种液体以极微小液滴均匀地分散在另一种不相容的液体中^[11]。电喷雾(electrospraying,ES)技术是一种可以制备载药的聚合纳米粒子的新型技术^[12],它满足了纳米粒子生产的可扩展性、重现性、有效封装等潜在需求^[13],能精确控制颗粒大小和分布。它通过选择合适的材料,控制颗粒的粒径,可优化药物释放率和药物靶向治疗作用,通过将治疗剂包埋在微球内,来降低初始高速释放率^[14]。溶剂萃取法是通过一种化合物在两种互不相溶或微溶的溶剂中溶解度或分配系数的不同,使其从一种溶剂转移到另一种溶剂中,经过多次萃取,最终提取出绝大部分化合物的方法。相较于搅拌法等方法,溶剂萃取法能够有效避免蛋白损伤及微球碰撞粘连等不利因素^[15]。微流控技术是基于微流控芯片,利用微通道对微量流体或样品($10^{-9} \sim 10^{-18}$ L)进行操作或控制的技术,其优点为使用样品、试剂的剂量少以及液滴尺寸、形状可控^[16]。可视微球的制备,目前主要采用的方法是将不透X射线的元素和MRI对比剂引入微球中。早期主要采用物理包埋法,而近年来随着微流控技术的兴起,其制备的微球,尺寸均可控,已成为可视微球制备的一种新兴的方法。

2.1 X射线可视微球的制备

物质的密度和厚度决定了其在X线下的显影

强度。将不透X射线的元素引入微球以实现微球在X线下的可视。不透X射线的元素包括I,Ag,Ba,Ta等。Wang等^[17]和Beh等^[18]采用微流控技术和离子交联法合成了不透射线的、尺寸均匀的BaSO₄-海藻酸盐微球(KMG)。Zeng等^[19]采用一步静电喷雾法制备了钽纳米粒子海藻酸钙微球(Ta@CaAlg)。Kilcup等^[20]用溶剂萃取法合成了由聚乳酸-羟基乙酸(PLGA)和不透射线多元硅酸锌玻璃(ORP5)组成的不透射线的复合微球(RC-DEB)。Ashrafi等^[21]在DC BeadTM基础上进行了改良,将2,3,5-三碘苯甲醛偶联到聚乙烯醇(PVA)水凝胶微球的聚乙烯醇骨架上,制成DC Bead LUMITM。该方法可使碘均匀地附着在整个微球结构中,在CT下显像。Hagan等^[22]在DC Bead LUMITM基础上进行研究,在DC Bead LUMITM中加入一种小分子多酪氨酸激酶抑制剂(MTKi),制备了Vandetanib载药微球,为可视载药微球提供了更多可能。

将合成的微球加入玻璃瓶中或制备成模体,在X射线线下观察显影效果。Wang等^[17]将含有不同BaSO₄浓度的BaSO₄/ALG微球加入玻璃瓶中,在CT下扫描,对微球的X射线可见度进行评估。结果显示微球中BaSO₄的含量越高,在X射线照射下的亮度越强,样品所测得的CT值就越大。Beh等^[18]将制备的X射线可视微球(XEM)加入琼脂糖凝胶和稀释液中,组成模体,在CT下检测XEM的可视度。结果显示射线线下微球的可见度与XEMs的浓度呈线性关系。Ashrafi等^[21]将DC Bead LUMITM制成均匀的琼脂糖微球模体,在 μ -CT下扫描分析,结果证实了碘均匀分布在微球内部,并且加载阿霉素(Dox)或伊立替康(Iri)不会影响碘在微球中的分布。

研究者将这些微球植入动物体内,观察微球在不同时期X射线下的显影效果。Wang等^[17]在DSA的引导下,经微导管将BaSO₄/ALG微球悬液注入兔肾动脉,以市售海藻酸钙微球(KMG)与市售碘基对比剂(碘二醇溶液)混合为参照物,注入兔肾动脉。在指定的时间间隔内,通过DSA和CT成像进一步评估兔肾脏的栓塞效果和两种藻酸盐微球的能见度。结果显示与KMG微球相比,BaSO₄/ALG微球栓塞的肾脏轮廓更清晰、完整,对比度更好。7 d和14 d后,KMG微球动物的肾脏轮廓不再清晰可见,而BaSO₄/ALG微球栓塞动物,仍然可以观察到由围绕肾脏的小白点组成的白色环,这可能是由于栓塞后肾脏萎缩和微球的潜在的碎裂所致。白色环的大小和位置反映了栓塞的范围和位置。此研究表明,

BaSO₄/ALG 微球在 X 射线下的良好能见度不仅有利于评价即时的栓塞效果,而且有利于对栓塞部位和疗效的随访评估。Beh 等^[18]采用健康猪进行了肾动脉和胃底动脉的栓塞术,以检测 XEM 在体内的可见性和栓塞效果。结果显示在实验操作过程中 XEM 直接可视,能清晰观察到动脉的栓塞,并不需要加入外源性对比剂。其中在一只实验动物中可见到 XEM 的反流,在术后的病理检查中得到证实,这充分说明了栓塞过程中微球可视化的重要性。Tacher 等^[23]采用 VX2 兔肝肿瘤模型,在动脉栓塞术后处死动物,立即采用锥束 CT 扫描肝脏。然后取出肝脏放入装有 10% 缓冲甲醛溶液的容器中。在术后第 3 天和第 7 天,再次进行锥束 CT 扫描,观察病灶的可见度和对比剂随时间的洗脱情况。3 至 5 周后,使用高分辨率的显微 CT 评估肝叶内微球的可见性。结果显示栓塞微球在所有 CT 扫描图像中都可以观察到。Ashrafi 等^[21]构建 VX2 兔肝内肿瘤模型,进行选择性肝动脉栓塞术,1 h 后处死动物并 CT 扫描。结果显示肿瘤周围动脉血管内有负载阿霉素的 DC Bead LUMI™,这是因为在该兔模型中,肿瘤血管相对较细,所以很少有微球进入肿瘤内部,但肿瘤的强化程度低于周围肝实质的强化程度,表明肿瘤的供血动脉已被成功栓塞。

2.2 MR 可视微球的制备

制备 MR 可视微球通常是在微球中加入 MR 对比剂,包括顺磁性镧系元素(如铈、镧、钆、镨等)和超顺磁性氧化铁(super paramagnetic iron oxide, SPIO, 包括 Fe₃O₄, Fe₂O₃ 等)^[4, 24-25]。Oerlemans 等^[25]采用喷射切割技术(JetCutter)制备了藻酸盐-镧系元素微球。Kim 等^[26-27]分别在 2014 年和 2015 年采用微流控技术制备了包裹了抗癌药物(6-甲氧乙基氨基硫化物, MEAN)的超小型超顺磁性氧化铁(USPIO)纳米簇藻酸盐微球和包裹了抗癌药物(氨化物, AMN)的超小型超顺磁性氧化铁海藻酸盐微球,两者均为既可载药又能 MR 可视的栓塞微球。van Elk 等^[28]用自制的喷雾装置制备了温度敏感脂质体-海藻酸钡微球(TSL-Ba-MS)和含有钛离子的海藻酸微球(Ho-MS)。TSL 中含有阿霉素(DOX)和 Gd(HPDO3A)(H₂O)(T1MRI 对比剂),钛离子作为 T2MRI 对比剂,将两种微球以 95:5 的比例混合,以实现微球的可视化。Wang 等^[29]采用反相悬浮聚合法制备了空白聚丙烯酸微球,然后用原位沉淀法负载超顺磁性氧化铁(SPIO)纳米粒子,得到 MRI 可检测的 SPIO 载药聚丙烯酸微球(SPMs)。Choi 等^[30]采用喷雾凝聚法制备

了由海藻酸钙和 USPIO 纳米团簇组成的栓塞型微球(ALG-USPIO 微球),该微球可按需降解并在 MRI 下可视。

Wang 等^[29]将一定体积的不同粒径范围(100~300, 300~500, 500~700 和 700~900 μm)的微球(SPMs)均匀悬浮在预热的 1% 琼脂糖溶液中,最终浓度分别为 0%, 2.5%, 5%, 10% 和 20%, 分别转移到 Eppendorf 管中,冷却,使微球悬浮在凝胶中,同时制备不同亚组浓度为 20% PM (polyacrylic acid microspheres, 聚丙烯酸微球)样品作为对照,在 MR 下比较 T2 加权成像情况。结果显示各亚组 SPM 均可清晰检测到,而 PM 由于与空白凝胶信号强度相近而不能被检测到。各亚组 SPM 的 MR 信号强度随 SPM 浓度的增加而降低。此外,在相同浓度下,小颗粒 SPM 的 MR 信号强度比大颗粒 SPM 的 MR 信号强度要低。Kim 等^[27]将由不同量的 AMN-磁性微球(20 wt% 磁团簇)组成的 100 μL 溶液添加到有 MCA-RH7777 肝癌细胞的培养基中,在 MR 下比较 T2 加权成像情况。结果显示在所评估的 5 个磁性微球浓度中,T2 加权信号随微球浓度的增加而呈指数下降。

在动物实验研究中,大多数研究者均采用小鼠进行实验,将 MR 可视的微球植入小鼠体内,在不同时期采用 MR 扫描观察微球显影效果。Wang 等^[29]在 3 只小鼠背部皮下注射 100~300 μm 的 SPM 与 1% 的羧甲基纤维素钠溶液组成的混悬液 0.2 mL,分别于注射后即刻和 14 d 进行 MRI 随访。结果显示在 T2 加权 MR 图像中,注射 SPM 后即刻和 14 d,实验小鼠的皮下组织内可检测到低信号区。Kim 等^[27]在 10 只建模小鼠肝左动脉注入 AMN-USPIO-海藻酸盐微球(5 mg/200 μL),在动脉注入微球之前和之后收集 T2 加权图像。结果显示肝内注射微球仅限于靶向的病灶肝叶,微球沉积的位置表现为点状低信号,证实了微球栓塞的精准性。

2.3 多模态可视微球的制备

单一模态可视微球不能全面解决术中实时监视、术后多模态显影的问题。基于微球内同时聚合不透 X 射线物质和 MR 对比剂的思路,有学者开始研究 X 射线/MRI 均可显影的多模态可视微球。Stampfl 等^[31]采用包埋法制备多模态可视微球。他们先在 Embozene 微球的核心内包埋了不透射线的碘和硫酸钡,此外,还在微球中包埋了氧化铁,使其在 MR 下可视,从而制备了改良版 Embozene 微球。Oerlemans 等^[9]采用乳化、喷射切割技术(JetCutter)制备了由海藻酸钠(基质形成聚合物)、钛(交联和

MRI 对比剂)、碘化油(不透射线对比剂)和 PluronicF-68(表面活性剂)组成的钆-碘油-海藻酸盐微球(HO-LIP-AMS)。Kim 等^[32]采用微流控凝胶法制备 KMG 微球内载入金纳米棒和磁簇的纳米复合微球。赵玮等^[33]采用乳化交联法制备载固态纳米 Fe_3O_4 颗粒的明胶栓塞微球。将这些微球制备成模体,分别在 X 射线和 MR 下观察其显影情况。赵玮等^[33]制备的纳米 Fe_3O_4 -明胶栓塞微球,根据微球中 Fe_3O_4 与明胶质量比将微球分为 3 组(a 组 1:1, b 组 2:1, c 组 3:1),加入去离子水 EP 管中,在 DSA 及 CT 下观察 X 线下显影效果,检测显示, b、c 组微球显影能力明显强于 a 组。b、c 组 CT 值高于 a 组。取最优化微球,称取不同质量微球分别加至 90℃1%琼脂糖溶液中,在 MRI 下检测 T2 值,结果显示 T2 值随微球浓度增高而逐渐下降。Kim 等^[32]制备了金纳米棒-磁簇-海藻酸钠纳米复合微球,用不同浓度的微球在 1%琼脂糖中稀释制备成像模体,进行 MRI 和 CT 成像。结果显示随着微球浓度的增加, T2 加权信号降低, CT 衰减增加。

Kim 等^[32]将制备好的金纳米棒-磁簇-海藻酸钠纳米复合微球,在原位肝细胞癌大鼠模型上,进行了经导管动脉内灌注,随后进行了 MR 和 CT 成像。在 T2 加权 MRI 图像中,肿瘤相对于周围肝组织表现为高信号,微球沉积的位置表现为肿瘤周边信号强度的局部降低。CT 成像显示肿瘤位置周围的衰减增强。Stechele 等^[34]对 9 只新西兰大白兔用 SPIO-聚二氧六环酮(PDO)微球进行单侧肾下极动脉的超选择性栓塞,在介入后 1、4、8、12、16 周分别进行 DSA 检查和 MRI。结果显示在每个 MR 序列中,即使血管造影显示完全再灌注,也能检测到负载 SPIO 的微球的信号改变,这表明 SPIO 浸渍是无创性显示 PDO 微球的有效方法。T2 序列是检测 SPIO 负载微球的最敏感的 MRI 序列。

3 生物相容性

评估微球生物相容性的方法有体外直接接触法和体内植入法。体外直接接触法是将微球与细胞在体外接触培养,观察细胞生长情况;体内植入法是将微球植入动物体内合适的部位,观察机体的反应,并在不同时期取出含植入微球的组织进行检查及评价^[35]。

Wang 等^[17]采用体外直接接触法,用不同浓度的 BaSO_4/ALG 微球与肝细胞(HepG2 细胞)孵育 24 h,采用 MTT 法和细胞培养插入法对 BaSO_4/ALG 微球的

细胞毒性进行了评价。结果显示微球即使在 5 mg/mL 的浓度水平下也是相对无毒的,表明该微球有较好的生物相容性。Beh 等^[18]采用体内植入法,取出体内可能接受 NTE 的栓塞器官和邻近结构并进行苏木精-伊红和三色染色,检测 XEM 和/或常规栓塞微球是否存在、位置、微球完整性,以及是否存在炎症。病理学检查显示, XEMs 在给药 3 周后仍然完好无损,局部没有明显的纤维化或炎症浸润,具有良好的生物相容性。

可视化栓塞微球相较于普通微球,实现了微球自身在血管中的显影,可实时监控栓塞操作并直接反馈,避免非靶向栓塞,同时便于栓塞术后复查,大大提高了栓塞治疗的有效性与安全性。而多模态可视微球为术后根据实际情况选择合适的成像模式示踪微球的分布及观察病灶的变化提供更多的选择。近年来,随着载药微球在栓塞治疗肝恶性肿瘤中的广泛应用,对可视化的研究成为深受关注的问题。但在可视化载药微球栓塞治疗研究中存在实验效果与临床应用不一致的情况,同时如何通过成像分布来预测肿瘤中药物的剂量或肿瘤不同部位的药物浓度也有待进一步深入研究^[36-37]。此外,具备表面增强拉曼散射成像的微球可在肿瘤术中起到影像导航的作用^[38-40]。但到目前为止,除个别 X 线可视化微球面市外,大多数尚处于实验室阶段,随着相关研究的进展,相信将有更多的可视化微球进入临床。

[参考文献]

- [1] Brown KT, Do RK, Gonen M, et al. Randomized trial of hepatic artery embolization for hepatocellular carcinoma using doxorubicin-eluting microspheres compared with embolization with microspheres alone[J]. J Clin Oncol, 2016, 34: 2046-2053.
- [2] Johnson CG, Tang Y, Beck A, et al. Preparation of radiopaque drug-eluting beads for transcatheter chemoembolization[J]. J Vasc Interv Radiol, 2016, 27: 117.e3-126.e3.
- [3] 李维新,封兴华,马威,等. 新型固体栓塞剂——显影明胶微球的研制[J]. 实用口腔医学杂志, 2000, 16:469-471.
- [4] 周毅,李旭丰,谭璐,等. 海藻酸栓塞微球可视化及作为药物载体研究进展[J]. 中国新药杂志, 2017, 26:1024-1028.
- [5] 朱小敏. 可显影含碘聚合物栓塞材料的研究[D]. 济南:山东大学, 2011.
- [6] Hooy - Corstjens CS, Saralidze K, Knetsch ML, et al. New intrinsically radiopaque hydrophilic microspheres for embolization: synthesis and characterization[J]. Biomacromolecules, 2008, 9: 84-90.
- [7] Lewis AL, Gonzalez MV, Lloyd AW, et al. DC bead: in vitro characterization of a drug-delivery device for transarterial chemoembolization[J]. J Vasc Interv Radiol, 2006, 17: 335-342.

- [8] 郭再玉, 马廉亭, 李俊, 等. 聚氨酯-BaFe₁₂O₁₉ 复合微粒血管内栓塞材料的生物相容性[J]. 南方医科大学学报, 2008, 28: 1002-1004, 1007.
- [9] Oerlemans C, Seevinck PR, Smits ML, et al. Holmium-lipiodol-alginate microspheres for fluoroscopy-guided embolotherapy and multimodality imaging[J]. Int J Pharm, 2015, 482: 47-53.
- [10] Laurent A. Microspheres and nonspherical particles for embolization[J]. Tech Vasc Interv Radiol, 2007, 10: 248-256.
- [11] 潘岳林, 杨明英, 张海萍, 等. 丝素微球的制备方法研究进展[J]. 氨基酸和生物资源, 2014, 36: 8-11.
- [12] Pawar A, Thakkar S, Misra M. A bird's eye view of nanoparticles prepared by electrospraying: advancements in drug delivery field[J]. J Control Release, 2018, 286: 179-200.
- [13] Davoodi P, Feng F, Xu Q, et al. Coaxial electrohydrodynamic atomization: microparticles for drug delivery applications[J]. J Control Release, 2015, 205: 70-82.
- [14] Chen C, Liu W, Jiang P, et al. Coaxial electrohydrodynamic atomization for the production of drug-loaded micro/nanoparticles[J]. Micromachines(Basel), 2019, 10: 125.
- [15] 吴雪松, 徐明新, 郭柏松, 等. SPG 膜乳化溶剂萃取法制备双羟萘酸曲普瑞林缓释微球的工艺优化[J]. 中国医药工业杂志, 2018, 49: 186-191.
- [16] 刘珊珊. 介入栓塞用自显影海藻酸盐凝胶微球的可控制备及性能[D]. 武汉: 华中科技大学, 2015.
- [17] Wang Q, Qian K, Liu S, et al. X-ray visible and uniform alginate microspheres loaded with in situ synthesized BaSO₄ nanoparticles for in vivo transcatheter arterial embolization[J]. Biomacromolecules, 2015, 16: 1240-1246.
- [18] Beh CW, Fu Y, Weiss CR, et al. Microfluidic - prepared, monodisperse, X-ray - visible, embolic microspheres for non-oncological embolization applications[J]. Lab Chip, 2020, 20: 3591-3600.
- [19] Zeng J, Li L, Zhang H, et al. Radiopaque and uniform alginate microspheres loaded with tantalum nanoparticles for real-time imaging during transcatheter arterial embolization[J]. Theranostics, 2018, 8: 4591-4600.
- [20] Kilecup N, Tonkopi E, Abraham RJ, et al. Composition-property relationships for radiopaque composite materials: pre-loaded drug-eluting beads for transarterial chemoembolization[J]. J Biomater Appl, 2015, 30: 93-103.
- [21] Ashrafi K, Tang Y, Britton H, et al. Characterization of a novel intrinsically radiopaque drug-eluting bead for image-guided therapy: DC Bead LUMI™[J]. J Control Release, 2017, 250: 36-47.
- [22] Hagan A, Phillips GJ, Macfarlane WM, et al. Preparation and characterisation of vandetanib-eluting radiopaque beads for locoregional treatment of hepatic malignancies[J]. Eur J Pharm Sci, 2017, 101: 22-30.
- [23] Tacher V, Duran R, Lin M, et al. Multimodality imaging of ethiodized oil-loaded radiopaque microspheres during transarterial embolization of rabbits with VX2 liver tumors[J]. Radiology, 2016, 279: 741-753.
- [24] Fidelman N, Wilson MW, Weber OM, et al. Real-time MR properties of particulate embolic agents tested in a dynamic flow model[J]. J Vasc Interv Radiol, 2002, 13: 613-618.
- [25] Oerlemans C, Seevinck PR, van de Maat GH, et al. Alginate-lanthanide microspheres for MRI-guided embolotherapy[J]. Acta Biomater, 2013, 9: 4681-4687.
- [26] Kim DH, Choy T, Huang S, et al. Microfluidic fabrication of 6-methoxyethylamino numonafide-eluting magnetic microspheres[J]. Acta Biomater, 2014, 10: 742-750.
- [27] Kim DH, Chen J, Omary RA, et al. MRI visible drug eluting magnetic microspheres for transcatheter intra-arterial delivery to liver tumors[J]. Theranostics, 2015, 5: 477-488.
- [28] van Elk M, Ozbakir B, Barten-Rijbroek AD, et al. Alginate microspheres containing temperature sensitive liposomes (TSL) for MR-guided embolization and triggered release of doxorubicin[J]. PLoS One, 2015, 10: e0141626.
- [29] Wang H, Qin XY, Li ZY, et al. Preparation and evaluation of MRI detectable poly(acrylic acid) microspheres loaded with superparamagnetic Iron oxide nanoparticles for transcatheter arterial embolization[J]. Int J Pharm, 2016, 511: 831-839.
- [30] Choi H, Choi B, Yu B, et al. On-demand degradable embolic microspheres for immediate restoration of blood flow during image-guided embolization procedures[J]. Biomaterials, 2021, 265: 120408.
- [31] Stampfl U, Sommer CM, Bellemann N, et al. Multimodal visibility of a modified polyzene-F-coated spherical embolic agent for liver embolization: feasibility study in a porcine model[J]. J Vasc Interv Radiol, 2012, 23: 1225.e2-1231.e2.
- [32] Kim DH, Li W, Chen J, et al. Multimodal imaging of nanocomposite microspheres for transcatheter intra-arterial drug delivery to liver tumors[J]. Sci Rep, 2016, 6: 29653.
- [33] 赵玮, 何晓峰, 梅雀林, 等. 多模态显影栓塞微球制备及体外显影实验[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26: 1102-1108.
- [34] Stechele M, Wittgenstein H, Stolzenburg N, et al. Novel MR-visible, biodegradable microspheres for transcatheter arterial embolization: experimental study in a rabbit renal model[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2020, 43: 1515-1527.
- [35] 吴雅楠, 张苑, 范田园. 不透 X 线栓塞微球的制备及评价研究进展[J]. 中国新药杂志, 2010, 19: 1944-1947.
- [36] Chung JW, Kim HC. Can CT following chemoembolization with radiopaque drug-eluting beads tell us how much drug we deliver?[J]. Radiology, 2018, 289: 405-406.
- [37] Mikhail AS, Pritchard WF, Negussie AH, et al. Mapping drug dose distribution on CT images following transarterial chemoembolization with radiopaque drug-eluting beads in a rabbit tumor model[J]. Radiology, 2018, 289: 396-404.
- [38] Kircher MF, de la Zerda A, Jokerst JV, et al. A brain tumor molecular imaging strategy using a new triple-modality MRI-photoacoustic-Raman nanoparticle[J]. Nat Med, 2012, 18: 829-834.
- [39] Harmsen S, Huang R, Wall MA, et al. Surface-enhanced resonance Raman scattering nanostars for high-precision cancer imaging[J]. Sci Transl Med, 2015, 7: 271ra7.
- [40] Qiu Y, Zhang Y, Li M, et al. Intraoperative detection and eradication of residual microtumors with Gap-Enhanced Raman Tags[J]. ACS Nano, 2018, 12: 7974-7985.

(收稿日期: 2021-02-01)

(本文编辑: 俞瑞纲)