

·综述 General review·

载药微球的理化特性及其在肝癌介入治疗中的应用进展

龚元川, 邵国良

【摘要】 载药微球化疗栓塞术(DEB-TACE)是不可切除肝癌的一种介入治疗技术,具有栓塞肿瘤血管和缓释化疗药物的双重特性。目前用于临床的载药微球主要有 DC/LC Beads 微球、HepaSphere 微球、CalliSpheres 微球以及 Tandem 微球,它们的理化特性各有不同。本文就上述载药微球的理化特性、临床应用、并发症和相关不足作一综述。

【关键词】 肝癌;载药微球;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(2022)-06-0616-07

Physical and chemical properties of drug-eluting beads and its application progress in interventional therapy of hepatocellular carcinoma GONG Yuanchuan, SHAO Guoliang. School of Medicine of Shaoxing University, Shaoxing, Zhejiang Province 312000, China

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

【Abstract】 Drug-eluting beads transhepatic arterial chemoembolization (DEB-TACE) is an emerging interventional treatment technique for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC), which carries dual characteristics of obstructing tumor blood vessels and slowly releasing chemotherapy drugs. At present, the drug-eluting beads used in clinical practice mainly include DC/LC beads, HepaSpherebeads, CalliSpheres microspheres and Tandem beads, and each of them has its own physical and chemical characteristics. This paper aims to make a comprehensive review about each of above mentioned drug-eluting beads, focusing on their physical and chemical properties, clinical applications, common complications and related deficiencies. (J Intervent Radiol, 2022, 31: 616-622)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; drug-eluting beads; transhepatic arterial chemoembolization

肝癌的载药微球化疗栓塞治疗(drug-eluting beads transhepatic arterial chemoembolization, DEB-TACE)是目前临床研究的一个热点,与常规 TACE 不同之处在于采用了一种新型栓塞材料,即能够载药的微球(drug-eluting beads),它通过离子交换或吸附等多种机制装载抗肿瘤药物,既栓塞靶血管又能够局部缓慢释放药物,对肿瘤病灶发挥双重杀伤作用^[1]。

目前临床常用的载药微球主要有 DC/LC Beads 微球、HepaSpheres 微球、CalliSpheres 微球以及 Tandem 微球等。本文就上述载药微球的主要理化特性及其在肝癌治疗中的应用做一综述。

1 载药微球的种类及理化特性

1.1 DC Bead 微球

DC Bead 微球是由 PVA 水凝胶相互交联所构成的微球,交联物上有阴离子磺酸盐基团修饰物,能够通过离子交换机制将多柔比星、阿霉素、伊立替康等带正电荷的药物负载到微球上。DC Bead 微球有粒径 100~300 μm 、300~500 μm 和 500~700 μm 等 3 种尺寸。微球粒径大小对最大载药量没有显著影响,但与药物释放速度相关。粒径越小的 DC Bead 微球负载及释放药物的速度越快,原因可能在于小粒径微球表面积更大,暴露在阿霉素溶液中的面积更多,单位时间内与药物结合的概率就越大。理论

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2022.06.020

基金项目:国家自然科学基金(82072032)

作者单位:312000 浙江 绍兴文理学院医学院(龚元川);中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院)介入科(邵国良)

通信作者:邵国良 E-mail: shaogl@zjcc.org.cn

上 DC Bead 微球最大阿霉素载药量可达到 45 mg/mL,但载药量超过 37.5 mg/mL 时,药物吸附到微球上的时间将显著增加^[2],因此临床上推荐阿霉素的载药量为 25~37.5 mg/mL。在载药过程中,DC Bead 微球的粒径会随着载药量的增加而减小。

Guiu 等^[3]研究显示,DC Bead (100~300 μm) 微球能够在 15 min 内加载至少 99% 的伊达比星,24 min 的药物洗脱率为 75%。同样,de Baere 等^[4]研究表明,100~300 μm 的 DC Bead 在 10 min 内可负载 95% 阿霉素,而洗脱 75% 阿霉素所用时间为 139 min,14 d 后仍可在血浆中检测到阿霉素,微球在负载及释放药物过程中均保持其完整的球形状态。

目前,市场上已有可视化的 LC Bead LUMI 微球^[5],由磺酸盐修饰的聚乙烯醇水凝胶微球组成,在微球结构中以共价结合碘实现 X 线可视化。临床报道显示其具有良好的性能和较高的治疗肝癌的有效率^[6]。

1.2 HepaSphere 微球

HepaSphere 微球是由聚乙烯醇和丙烯酸盐的共聚物所构成的具有高吸水性聚合物微球。目前临床应用的粒径主要有 30~60 μm 、50~100 μm 、100~200 μm 、150~200 μm ,平时以冻干粉形式储存,吸收溶液后可以膨胀到预期的大小,在人血清中体积膨胀至原来的 4 倍左右,膨胀后具有良好的变形能力,可通过微导管进入肿瘤供血动脉远端^[7]。相比 DC Beads 微球粒径随着载药量增加而减小,在栓塞肿瘤微小供血动脉方面 HepaSphere 微球可能并不优于 DC Beads 微球。HepaSphere 微球具有带负电荷的丙烯酸酯基团,能够与带正电荷的化疗药物,如:奥沙利铂、顺铂、多柔比星等形成离子键。与只有表面结合化疗药物的 DC Beads 微球不同,HepaSphere 微球的表面及整个内部都能与阿霉素结合。Lee 等^[8]在一项对兔 VX2 肿瘤模型的研究中发现,HepaSphere 微球在 2 h 内能够负载 82%~94% 的阿霉素,6 h 的药物释放量为 6%,第 3 天时肿瘤内阿霉素浓度达到峰值,在 7 d 的研究期内,阿霉素始终保持在可测量的水平。

HepaSphere 微球除了能够载阿霉素、表柔比星等小分子化疗药物,也显示了对大分子药物负载及释放的良好特性。Oselkin 等^[9]进行了一项评估 HepaSphere 微球对贝伐珠单抗的加载及释放特性的研究,用 200 mg 的贝伐珠单抗配制一小瓶 HepaSphere 溶液,用酶联免疫法测定药物浓度,结果显示在大约 90 min 时,微球加载了最大贝伐珠单

抗负载量的 59%,体外释放试验显示 1 h 释放量为 52%,16 h 为 68%。这项研究的结果表明,HepaSphere 微球不仅仅限于加载小分子药物,其加载生物制剂的能力可开辟更多的肿瘤治疗新方法。

1.3 CalliSpheres 微球

CalliSpheres 微球(CSM)为我国首个自主研发的载药微球,是以聚乙烯醇为主链的大分子交联聚合物微球,有 100~300 μm 、300~500 μm 、500~700 μm 、700~900 μm 和 900~1 200 μm 等 5 种粒径规格,尚有 50~150 μm 及 70~150 μm 的微球处于实验研究阶段,可以负载阿霉素、伊立替康、顺铂等带正电荷的药物。CSM 具有良好的生物相容性,顺应性、悬浮性,不可生物降解,能永久地滞留在肿瘤血管局部,在加载药物后粒径可收缩 40%~50%^[10],可通过微导管及细小血管以精准栓塞远端肿瘤血管。

Chen 等^[10]将不同浓度的阿霉素加载到 3 种不同规格(50~150 μm 、100~300 μm 及 300~500 μm) 的 CSM 进行研究,结果显示 CSM 的大小、阿霉素的剂量和浓度都会影响载药效率:①微球粒径越小,载药量越大,50~150 μm 、100~300 μm 的 CSM 在不同药物浓度下 30 min 内达到最大载药负荷,不同药物剂量下 20 min 内可达最大载药负荷,而 300~500 μm 的 CSM 所需时间就较长。分析其原因可能是药物与微球之间离子相互作用,较大微球的相比表面积减小。②药物剂量越小,CSM 的载药效率越高,不同规格的微球对 20 mg 的阿霉素均达到 99% 以上的载药量,而对于 40、80 及 100 mg 的阿霉素,50~150 μm 及 100~300 μm 的 CSM 载药量>80%,300~500 μm 的 CSM 载药量仅 70% 左右。③阿霉素在 CSM 中的释放速度较快,在 3 种规格的微球中阿霉素均在约 8 h 时达到平台期,最大释放率分别为 39.2%、31.3%、31.7%。

Shi 等^[11]将新一代小分子血管内皮生长因子受体-2 酪氨酸激酶抑制剂阿帕替尼负载到 CSM 上,探讨其用于栓塞兔 VX2 肝肿瘤的药动学特征及体内肿瘤反应。结果显示:①30 min 即可达到最大载药量,20 mg 组的阿帕替尼平均达到 70.7% 的载药量,24 h 内释放 47.2%;②能够提高肿瘤局部的阿帕替尼浓度,并显著降低外周血血药浓度;③TACE 治疗可显著抑制肿瘤血管生成,减缓肿瘤生长,明显延长实验兔的生存期。该实验研究过程中还发现阿帕替尼载药量与剂量并不呈正相关,与 Han 等^[12]研究结果相似,这可能与 CSM 微球表面带负电荷的磺酸盐基团不足以负载足够多的药物表面正电荷基

团有关。

1.4 Tandem 微球

Tandem 微球是有带负电荷的水凝胶核心和生物相容的全氟聚合物涂层组成,可以装载蒽环类药物和其他化疗药物,如阿霉素、伊立替康等。与其他药物洗脱微球不同的是,其直径可精确校准为 $(40\pm 10)\mu\text{m}$ 、 $(75\pm 15)\mu\text{m}$ 和 $(100\pm 25)\mu\text{m}$,载药后粒径大小保持不变^[13]。

Tanaka 等^[13]的研究结果表明,用 Tandem 微球行 TACE 术后 180 min,伊立替康的平均血药浓度达到峰值,药物浓度在 72 h 内保持在治疗水平以上。

1.5 季铵盐阳离子改性聚乙烯醇水凝胶微球

Heaysman 等^[14]制备了含有阳离子季(3-丙烯酰胺丙基)三甲基氯化铵(APTA)的微球。实验证明该微球可以通过带正电的季铵基团相互作用,有效负载及释放阴离子模型染料。在药物负载实验中,当模型药物的电荷密度增加时,微球的最大结合能力降低,微球闭合释放系统中达到的平衡浓度和洗脱总量都会降低。释放实验中,单价染料的洗脱速度最快,与阳离子聚合物的相互作用相对较弱,当从电荷密度增加微球中释放时,洗脱速率并不降低;当使用具有多结合位点的染料时,与聚合物的相互作用增强,从而减缓了释放,并降低了从具有较高电荷密度的微球中洗脱的速率。模型药物释放研究表明,这些系统也许可以设计成带正电荷的微球负载阴离子药物,用于恶性肿瘤的局部治疗。但目前仍处于实验研究阶段。

2 载药微球的临床应用

2.1 操作方法

与 cTACE 操作技术及治疗方案的个性化特点相比,DEB-TACE 技术更具有统一性。

载药微球的非靶区异位栓塞可能引起严重的并发症,如胆汁瘤、肝脓肿、肝功能不全和肝梗死等,甚至可能因为胃十二指肠动脉、脾动脉等反流引起多器官缺血^[15]。因此需要选择合适的微导管对肿瘤供血动脉进行超选择插管,将载药微球精准递送至肿瘤部位。如果存在明显的动静脉瘘,可在注射载药微球前用明胶海绵栓塞分流血管;应尽量避免其他脏器的供血动脉,如胆囊动脉、胃十二指肠动脉等,必要时可使用弹簧圈行保护性栓塞。

DEB-TACE 操作过程中须缓慢注射微球以尽量避免反流,2012 年发表的 DEB-TACE 欧洲操作指南推荐注射速度为 1 mL/min ^[16],2018 年发表的中

国台湾地区 DEB-TACE 操作专家共识主张根据靶血管内的流量决定注射速率^[17]。在临床实际操作中,对于直径较大的富血供肿瘤,初始注射速率可根据血流情况加快($2\sim 3\text{ mL/min}$),血流量减缓后减慢注射速率。

DEB-TACE 治疗有两个栓塞终点。①完全栓塞:肿瘤供血动脉血流完全停滞(DSA 下显示肿瘤染色消失);②近似完全栓塞:肿瘤供血动脉血流明显减缓或接近停滞(对比剂在 $2\sim 5$ 个心动周期廓清)。目前临床医师对于完全栓塞和近似完全栓塞终点的选择多根据具体情况确定,如果微导管能超选择性插入到肿瘤滋养动脉则尽量选择完全栓塞,不能达到完全超选择或者完全栓塞存在较高的异位栓塞风险的患者,则选择近似完全栓塞作为终点。

2.2 微球粒径的选择

大多数研究显示小粒径的微球显示更好的治疗效果。Grumme 等^[18]研究显示,小粒径微球表现出更高的肿瘤反应率,与微球的种类无关。文献报道,CalliSphere 微球 $100\sim 300\mu\text{m}$ 比 $300\sim 500\mu\text{m}$ 的临床近远期疗效更好, $100\sim 300\mu\text{m}$ DC Beads 比 $300\sim 500\mu\text{m}$ 的肿瘤反应更强^[19-21]。小粒径微球的疗效更好的原因主要在于:①一项兔 VX2 肝肿瘤模型的研究证实,小粒径微球能够在远端血管沉积,特别是小于 $100\mu\text{m}$ 的微球能达到更远端的血管,远端沉积能够促进更加局部的化疗,导致更大范围的肿瘤坏死,有效降低非靶区的栓塞风险^[22];②微球粒径越小,表面积更大,载药量更大,导致化疗药物在肿瘤内释放越多;③较小的微球能较深地穿透肿瘤内的血管床,可能会减少缺氧缺血性新血管生成,而缺氧缺血新生血管是肿瘤复发的主要原因^[23]。

目前关于微球粒径的选择尚无统一标准,临床常选择的是 $100\sim 300\mu\text{m}$ 。但在选择微球尺寸时应当考虑患者个体及肿瘤病灶的差异,临床主要依据肿瘤大小、血供、是否存在动静脉瘘及操作者经验等进行选择。对于乏血供肿瘤病灶,推荐选择 $70\sim 150\mu\text{m}$ 的微球; $5\sim 7\text{ cm}$ 富血供肿瘤病灶,选择 $100\sim 300\mu\text{m}$ 的微球; $>7\text{ cm}$ 富血供肿瘤病灶,选择 $300\sim 500\mu\text{m}$ 的微球。对于富血供巨块型肝癌可选择 $>500\mu\text{m}$ 的微球,但大粒径微球不能进入远端血管,近端栓塞可能引起缺血以及影响后续继续行 TACE 治疗的效果,在临床中使用较少。

2.3 临床疗效

目前 DEB-TACE 已经成为国内外临床上治疗

肝癌的新型介入治疗手段,大量临床研究结果显示 DEB-TACE 治疗肝癌具有良好的近、远期疗效,根据 mRECIST 标准,经 DEB-TACE 治疗后肝癌的客

观有效率在 53.3%至 83.6%间(表 1)。但客观有效率差异度较大,存在多种影响因素,包括肝癌分期、Child-Pugh 评分、肿瘤直径及随访时间、操作技术等。

表 1 近期关于 DEB-TACE 治疗肝癌的临床研究

项目(例数)	微球种类及 粒径(μm)	BCLC 分期 (0/A/B/C/D)	肝功能分级 (A/B/C)	主要研究结果	研究结论
Lee 等 ^[21] ,DEB-TACE(75,159)	DC Bead (100~300,300~500)	4/37/28/5/1 8/50/68/31/2	65/10/0	ORR:78.7%,60.4%	小粒径微球组肿瘤反应更佳,大微球组不良反应更常见
Kalva 等 ^[24] ,DEB-TACE(54)	DC Bead (300~500)	—	128/23/1	1 个月 ORR:14.5%; 3 个月 ORR:35%; mOS:445 d	DC Beads-TACE 治疗安全有效
Bai 等 ^[25] ,DEB-TACE(58)	HepaSphere (30~60)	0/7/5/43/0	27/25/2	1 个月 CR:25.5%; ORR:70%;mPFS:6.1 个月; mOS:11 个月	HepaSphere-TACE 具有良好的肿瘤应答率及生存时间
Zurstrassen 等 ^[7] ,DEB-TACE(18)	HepaSphere (50~100)	0/6/12/0/0	46/9/0	6 个月 ORR:53.3%	HepaSphere-TACE 有较高客观应答率及可接受的不良反应
Malagari 等 ^[26] ,DEB-TACE(45)	HepaSphere (30~60)	0/7/38/0/0	15/2/1	1 个月 CR:17.8%; ORR:68.9%	HepaSphere-TACE 耐受性良好,安全性可接受
Bishay 等 ^[27] ,DEB-TACE(20)	QuadraSphere (30~60)	0/16/4/0/0	25/20/0	1 个月 CR:30%, ORR:65%	QuadraSphere-TACE 耐受性良好,肿瘤应答率较高
Sun 等 ^[28] ,DEB-TACE(275)	CalliSpheres (100~300)	1/67/108/98/1	13/7/0	1~3 个月 CR:22.9%, ORR:83.6%;FPS:362d, OS:380 d	CSM-TACE 治疗肝癌有效且耐受性好,门静脉侵犯、cTACE 治疗史、BCR、ALB 和 TBIL 异常是预测临床结果恶化的重要因素
Peng 等 ^[29] ,DEB-TACE(367)	CalliSpheres (100~300)	1/76/119/115/1	228/45/2	1~3 个月 CR:19.9%, ORR:79.6%;OS:384 d	CSM-TACE 对肝癌患者有效且耐受性好,门静脉侵犯、cTACE 治疗史、最大结节大小、BCR、ALB 和 TBIL 异常与预后不良独立相关
Yang 等 ^[19] ,DEB-TACE(48,33)	CalliSpheres (100~300,300~500)	0/43/5/0/0 0/24/9/0/0	261/49/2	1 个月 ORR:70.8%; 72.7%,3 个月 ORR:64.6%;30.3%, 6 个月 ORR:12.6%; OFPS:271.5 d;128.1 d; OS:664.7d;334.3 d	小粒径微球 CSM-TACE 治疗多发性肝癌的肿瘤应答率更高,FPS、OS 更长
Wang 等 ^[20] ,DEB-TACE(48,33)	CalliSpheres (100~300,300~500)	—	45/3/03 1/2/0	3 个月 ORR:64.8%;56%;	大粒径与小粒径微球的 CSM-TACE 肿瘤缓解率相当,并发现发生率明显更低
Cao 等 ^[30] ,DEB-TACE(90)	CalliSpheres (100~300,300~500)	0/72/18/0/0	20/14/0	ORR:67.78%; mOS:12.05 个月	CSM-TACE 能延长 OS,表现出良好的生物安全性
Albrecht 等 ^[31] ,DEB-TACE(83)	Tandem Embozene(40)	4/4/30/1/6	81/9/0	ORR:63.1%,mFPS:2.23 个月,mTTP:5.91 个月	40 μm Tandem 微球的 DEB-TACE 治疗有效且安全
Greco 等 ^[32] ,DEB-TACE(48)	Tandem microspheres (75)	0/21/27/0/0	45/33/5	ORR:72.6%;mTTP:13 个月	Tandem 微球的 DEB-TACE 治疗早中期肝癌安全有效,客观有效率高,坏死率高
Richter 等 ^[33] ,DEB-TACE(25)	Tandem microspheres (75)	0/4/13/8/0	45/3/0	ORR:67%,	Tandem 微球的 DEB-TACE 局部肿瘤控制效果好
Ou 等 ^[23] ,DEB-TACE(98)	Tandem microspheres (100)	0/51/37/6/4	16/8/1	CR:51.1%,ORR:74.5%, mOS:337.84 d,	Tandem 微球的 DEB-TACE 是肝癌治疗安全且有效的方法

在 Sun 等^[28]开展的一项前瞻性多中心单臂临床研究中,使用 CalliSpheres 微球对 278 例 Child-Pugh A 期 HCC 患者行 TACE 治疗(以下简称 CSM-TACE),结果显示,术后 1~3 个月的客观缓解率为 83.6%,平均 PFS 为 362 d,平均 OS 为 380 d,该研究的术后的完全缓解率和客观缓解率与另一项

CSM-TACE 治疗肝癌的前瞻性多中心单臂临床研究^[29]报道的结果相似,两项大样本的临床研究都证明了 CSM-TACE 在肝癌患者中是有效的,耐受性良好,两个研究团队都认为门静脉侵犯、cTACE 治疗史以及异常的血肌酐、白蛋白、总胆红素水平是预测不良临床预后的重要因素。

综合上述研究,采用 DEB-TACE 治疗中晚期肝癌是一种安全、有效的方法,但 DEB-TACE 临床疗效,是否优于 cTACE 仍存在争议。理论上 DEB-TACE 的疗效要优于 cTACE,并得到多数临床研究结果的支持,但也有些研究得出不同的结果。

Shi 等^[34]比较了 DEB-TACE 和 cTACE 的临床疗效结果显示,接受 DEB-TACE 治疗的患者肿瘤客观缓解率(76.1%比 40.4%)、无进展生存期(12 个月比 7 个月)、总生存期(21 个月比 14 个月)均显著高于 cTACE 组,DEB-TACE 是改善 PFS 和 OS 的唯一独立预后因素。而另一项研究回顾性分析了接受 cTACE($n=33$)或 DEB-TACE($n=56$)治疗的 89 例浸润性肝癌患者,结果显示 DEB-TACE 组患者的 DCR 更高,耐受性更好,特别是对于存在动-门静脉分流及巨块型肝癌患者,但并未显示出更高的生存率^[35]。

在一项国际性、多中心、前瞻性、随机、单盲、II 期研究中^[36],102 例 HCC 患者接受 DEB(DC Beads)-TACE,110 例接受 cTACE,结果显示,DEB-TACE 术后 6 个月后客观缓解率(52%)与 cTACE 组(44%)差异无统计学意义,接受 DEB-TACE 治疗的患者术后肝脏毒性及阿霉素相关不良反应显著降低;分析原因认为是做统计学假设时低估了 cTACE 的 ORR(预设为 35%)而使得入组患者数量不够。另外,其亚组分析结果显示,在更具进展性的肿瘤中,DC Beads 组的 ORR 和 DCR 显著优于 cTACE 组。一项对比 DEB-TACE 与 cTACE 治疗肝癌临床疗效的真实世界研究^[37]显示,与 cTACE 相比,DEB-TACE 的耐受性更好,但两种治疗方法的总体存活率没有差异。对 6 项随机对照临床研究(共 660 例患者)进行的 meta 分析比较了 DEB-TACE 与 cTACE 的疗效,结果显示两种治疗方法的肿瘤反应率与并发症差异无统计学意义。

但是 DEB-TACE 一直被证明具有优越的药代动力学特性和较低的全身化疗相关毒性,与 cTACE 相比更具有易耐受性。根据现有的证据提示 DEB-TACE 可能是治疗大肝癌、浸润性肝癌及乏血供肝癌患者的更好选择。

2.4 并发症

DEB-TACE 尽管是一种安全有效的介入治疗方法,但也有一定的并发症发生率。其常见的并发症包括肝功能衰竭、肝脓肿、胆汁瘤、胆管损伤、肺栓塞等,但发生率较低。

在 Liang 等^[38]开展的一项多中心回顾性研究中,

DEB-TACE 组术后患者的疼痛发生率、疼痛分级以及治疗后 5~7 d 发热发生率均明显高于 cTACE 组。分析其原因可能在于 CSM-TACE 组的肿瘤体积较大,在治疗过程中予以了更为积极的治疗,肿瘤坏死程度更重,引起了更加严重的栓塞后综合征。在一项多中心单臂临床研究中,除栓塞后综合征发生率为 67.6%外,有 19.7%患者在影像学上表现出明显的胆道损伤,其中 4 例(3.3%)有症状,分析其原因可能是由于肿瘤供血动脉完全栓塞时微球的淤积所致^[39]。两项使用 100~300 μm 及 300~500 μm 的 CalliSpheres 微球行 DEB-TACE 治疗肝癌的临床报道显示,100~300 μm CSM 栓塞术后栓塞综合征发生率较 300~500 μm CSM 组高,严重不良事件发生率也明显高于 300~500 μm CSM 组,其中包括缺血性肝炎 8 例,胆汁瘤 2 例,严重肝脓肿 2 例^[19-20]。

DEB-TACE 引起缺血性肝炎、肝脓肿及胆管损伤主要与局部缺血性损伤相关^[40],其原因主要在于:①肝内胆管供血动脉主要来自肝动脉分支,载药微球的远端栓塞损伤胆道血管丛,导致胆管系统缺血性坏死,并可能引起肠道内菌群进入坏死区域从而引发肝脓肿;②小粒径微球更容易深入穿透正常的残余肝实质,从而在肝脏和胆管系统中引起不可逆转的缺血^[20];③肿瘤周围门脉血供内带来的肠道细菌侵入肿瘤坏死区域内,使肝脓肿形成的风险进一步加大^[41]。

3 载药微球存在的不足

3.1 载药微球的局限性

由于载药微球大多通过离子交换或吸附作用,只能负载正电荷药物,限制了化疗药物的选择。Heaysman 等制备了一种带阳离子基团的微球,在阴离子药物模型负载及释放试验中表现出良好特性,但目前还没有进行载药及释药特性研究。

3.2 载药微球的不可降解性

目前临床上常用的载药微球(如 HepaSpheres, DC Beads, CalliSpheres 等)均为非降解型微球,异位栓塞时容易造成非靶器官的永久性栓塞和损害。对此,已有学者研究可生物降解的载药微球,如采用淀粉、海藻酸钠及壳聚糖作为载体的载药微球,体外试验及动物试验已经证明生物可降解微球具有良好的载药、释药特性及生物相容性,因其是暂时性栓塞,具有减少栓塞后综合征的潜在优势。Orlacchio 等^[42]使用可降解淀粉微球行 TACE 治疗

不可切除性肝癌,结果表明可生物降解微球能用于肝癌介入治疗,并取得良好的疗效,但仍需要大量临床研究来证明其临床疗效及安全性。

3.3 载药微球的不可视化

除 DC Bead LUMI 微球以外,载药微球存在自身无法显影的缺点,在体内无法跟踪和定位,无法准确判断微球在血管中的分布情况和栓塞部位,术后无法确认栓塞微球的确切位置。同时,迄今为止,所有的载药微球均不具备多模态显像的能力,制约了诸多影像设备(如 MR、CT、超声等)对其的精准引导、监控和疗效评价。

4 展望

目前已有学者研究多模态显像的载药微球。Shi 等^[43]构建了一种负载钆剂多功能金纳米颗粒,可实现多模态显影(CT/MRI/SERS),并通过动物实验验证了在动物体内良好的显影特性及生物相容性。另外通过对金纳米颗粒表面进行介孔有机氧化硅修饰可使其具备负载化疗药物的能力^[44]。未来有望构建出一种能够实现多模态成像的载药微球。此外,加载生物大分子物质的载药微球也是目前研究的热点。Oselkin 等^[9]通过试验证明了 HepaSpheres 微球负载及释放贝伐珠单抗的良好特性,Shi 等^[11]使用负载阿帕替尼的 CalliSpheres 微球进行兔肝肿瘤动脉栓塞实验,未来将会涌现出更多加载靶向药物的微球用于 HCC 的局部治疗。同时,临床上仍需要开展更多、更大规模的高质量的对比研究,发挥载药微球在肝癌治疗中的作用。

[参考文献]

- [1] Sottani C, Poggi G, Quaretti P, et al. Serum pharmacokinetics in patients treated with transarterial chemoembolization (TACE) using two types of epirubicin-loaded microspheres[J]. *Anticancer Res*, 2012, 32: 1769-1774.
- [2] 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.
- [3] Guiu B, Hincapie G, Thompson L, et al. An invitro evaluation of four types of drug-eluting embolics loaded with idarubicin[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2019, 30: 1303-1309.
- [4] de Baere T, Plotkin S, Yu R, et al. An in vitro evaluation of four types of drug-eluting microspheres loaded with doxorubicin [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2016, 27: 1425-1431.
- [5] van 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.
- [6] Lakhoo J, Adams R, Dave A, et al. Radiopaque beads loaded with doxorubicin in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective, multi-center study[J]. *Cancer Treat Res Commun*, 2020, 25: 100208.
- [7] Zurstrassen CE, Gireli LPO, Tyng CJ, et al. Safety and efficacy of HepaSphere 50 - 100 μm in the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 2017, 26:212-219.
- [8] Lee KH, Liapi EA, Cornell C, et al. Doxorubicin - loaded quadrasphere microspheres: plasma pharmacokinetics and intratumoral drug concentration in an animal model of liver cancer[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2010, 33: 576-582.
- [9] Oselkin M, Sedora-Roman NI, Pukenas BA, et al. Loading and elution characteristics of quadrasphere microspheres loaded with bevacizumab[J]. *Ther Deliv*, 2017, 8: 747-751.
- [10] Chen Q, Shu L, Sun Y, et al. In vitro drug loading, releasing profiles, and in vivo embolic efficacy and safety evaluation of a novel drug-eluting microsphere(CalliSpheres)[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2021[Epub ahead of print].
- [11] Shi Q, Lu Y, Huang S, et al. Apatinib-loaded CalliSpheres beads for embolization in a rabbit VX2 liver tumor: characterization in vitro, pharmacokinetics and tumor response in vivo[J]. *Drug Deliv*, 2020, 27: 1301-1307.
- [12] Han X, Chen Q, Sun Y, et al. Morphology, loadability, and releasing profiles of CalliSpheres microspheres in delivering oxaliplatin: an in vitro study[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2019, 18: 1533033819877989.
- [13] Tanaka T, Nishiofuku H, Hukuoka Y, et al. Pharmacokinetics and antitumor efficacy of chemoembolization using 40 μm irinotecan-loaded microspheres in a rabbit liver tumor model[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2014, 25: 1037.e2-1044.e2.
- [14] Heaysman CL, Phillips GJ, Lloyd AW, et al. Synthesis and characterisation of cationic quaternary ammonium - modified polyvinyl alcohol hydrogel beads as a drug delivery embolisation system[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2016, 27: 53.
- [15] Kim YW, Kwon JH, Nam SW, et al. Sustained multiple organ ischaemia after transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for hepatocellular carcinoma[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15: 1479-1483.
- [16] Lencioni R, de Baere T, Burrel M, et al. Transcatheter treatment of hepatocellular carcinoma with doxorubicin - loaded DC Bead (DEBDOX):technical recommendations[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2012, 35: 980-985.
- [17] Chang PY, Huang CC, Hung CH, et al. Multidisciplinary Taiwan consensus recommendations for the use of DEBDOX - TACE in hepatocellular carcinoma treatment[J]. *Liver Cancer*, 2018, 7: 312-322.
- [18] Grumme J, Werncke T, Meine TC, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: quality of life, tumour response, safety and survival comparing two types of drug-eluting beads[J]. *Abdom Radiol(NY)*, 2020, 45: 3326-3336.
- [19] Yang T, Qin W, Sun X, et al. Efficacy and safety of drug -

- eluting bead-transcatheter arterial chemoembolization using 100-300 μm versus 300-500 μm CalliSpheres microspheres in patients with advanced-stage hepatocellular carcinoma[J]. J Cancer Res Ther, 2020, 16: 1582-1587.
- [20] Wang CY, Xia JG, Yang ZQ, et al. Transarterial chemoembolization with medium-sized doxorubicin-eluting Callispheres is safe and effective for patients with hepatocellular carcinoma[J]. Sci Rep, 2020, 10: 4434.
- [21] Lee SY, Ou HY, Yu CY, et al. Drug-eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: does size really matter?[J]. Diagn Interv Radiol, 2020, 26: 230-235.
- [22] Lee KH, Liapi E, Vossen JA, et al. Distribution of Iron oxide-containing embosphere particles after transcatheter arterial embolization in an animal model of liver cancer; evaluation with MR Imaging and implication for therapy[J]. J Vasc Interv Radiol, 2008, 19: 1490-1496.
- [23] Ou HY, Wu YN, Yu CY, et al. Transarterial chemoembolization using 100- μm drug-eluting microspheres in patients with hepatocellular carcinoma: a prospective study and midterm follow-up[J]. J Vasc Interv Radiol, 2020, 31: 1784-1791.
- [24] Kalva SP, Iqbal SI, Yeddula K, et al. Transarterial chemoembolization with doxorubicin-eluting microspheres for inoperable hepatocellular carcinoma[J]. Gastrointest Cancer Res, 2011, 4: 2-8.
- [25] Bai M, Pan T, Zhou C, et al. Transarterial chemoembolization with pirarubicin-eluting microspheres in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: preliminary results[J]. J Intervent Med, 2019, 2: 69-77.
- [26] Malagari K, Pomoni M, Moschouris H, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with HepaSphere 30-60 μm . Safety and efficacy study[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2014, 37: 165-175.
- [27] Bishay VL, Maglione K, Khanna R, et al. Chemoembolization with drug-eluting microspheres (DEM-TACE) for hepatocellular carcinoma: single-center review of safety and efficacy[J]. J Hepatocell Carcinoma, 2014, 1: 187-193.
- [28] Sun J, Zhou G, Xie X, et al. Efficacy and safety of drug-eluting beads transarterial chemoembolization by CalliSpheres® in 275 hepatocellular carcinoma patients: results from the Chinese CalliSpheres® transarterial chemoembolization in liver cancer (CTILC) study[J]. Oncol Res, 2020, 28: 75-94.
- [29] Peng Z, Cao G, Hou Q, et al. The comprehensive analysis of efficacy and safety of CalliSpheres® drug-eluting beads transarterial chemoembolization in 367 liver cancer patients: a multiple-center, cohort study[J]. Oncol Res, 2020, 28: 249-271.
- [30] Cao WZ, Zhou ZQ, Jiang S, et al. Efficacy and safety of drug-eluting beads for transarterial chemoembolization in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. Exp Ther Med, 2019, 18: 4625-4630.
- [31] Albrecht KC, Aschenbach R, Diamantis I, et al. Response rate and safety in patients with hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization using 40- μm doxorubicin-eluting microspheres[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2021, 147: 23-32.
- [32] Greco G, Cascella T, Facciorusso A, et al. Transarterial chemoembolization using 40 μm drug eluting beads for hepatocellular carcinoma[J]. World J Radiol, 2017, 9: 245-252.
- [33] Richter G, Radeleff B, Stroszcynski C, et al. Safety and feasibility of chemoembolization with doxorubicin-loaded small calibrated microspheres in patients with hepatocellular carcinoma: results of the MIRACLE I prospective multicenter study[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2018, 41: 587-593.
- [34] Shi Q, Chen D, Zhou C, et al. Drug-eluting beads versus lipiodol transarterial chemoembolization for the treatment of hypovascular hepatocellular carcinoma: a single-center retrospective study[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 5461-5468.
- [35] Zhang ZS, Li HZ, Ma C, et al. Conventional versus drug-eluting beads chemoembolization for infiltrative hepatocellular carcinoma: a comparison of efficacy and safety[J]. BMC Cancer, 2019, 19: 1162.
- [36] 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.
- [37] Karalli A, Teiler J, Haji M, et al. Comparison of lipiodol infusion and drug-eluting beads transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma in a real-life setting[J]. Scand J Gastroenterol, 2019, 54: 905-912.
- [38] Liang B, Xiang H, Ma C, et al. Comparison of chemoembolization with CalliSpheres® microspheres and conventional chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective study[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 941-956.
- [39] Lee M, Chung JW, Lee KH, et al. Korean multicenter registry of transcatheter arterial chemoembolization with drug-eluting embolic agents for nodular hepatocellular carcinomas: six-month outcome analysis[J]. J Vasc Interv Radiol, 2017, 28: 502-512.
- [40] Sattler T, Bredt C, Surwald S, et al. Efficacy and safety of drug eluting bead TACE with microspheres <150 μm for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Anticancer Res, 2018, 38: 1025-1032.
- [41] 朱孟超, 张庆桥, 徐浩, 等. CalliSpheres 载药微球治疗原发性肝癌并发肝脓肿 4 例分析[J]. 介入放射学杂志, 2020, 29: 939-941.
- [42] Orlacchio A, Chegai F, Francioso S, et al. Repeated transarterial chemoembolization with degradable starch microspheres (DSMs-TACE) of unresectable hepatocellular carcinoma: a prospective pilot study[J]. Curr Med Imaging Rev, 2018, 14: 637-645.
- [43] Shi B, Zhang B, Zhang Y, et al. Multifunctional gap-enhanced Raman tags for preoperative and intraoperative cancer imaging[J]. Acta Biomater, 2020, 104: 210-220.
- [44] Fuchs K, Bize PE, Denys A, et al. Sunitinib-eluting beads for chemoembolization: methods for in vitro evaluation of drug release[J]. Int J Pharm, 2015, 482: 68-74.

(收稿日期: 2021-04-12)

(本文编辑: 俞瑞纲)