

·综述 General review·

动脉栓塞药物洗脱微球的研究进展

姜小庆, 黄 鹏, 胡 波, 赵东旭, 徐 林, 倪才方

【摘要】 药物洗脱微球经动脉化疗栓塞术(drug-eluting beads transarterial chemoembolization, DEB-TACE)是目前治疗不可切除肝恶性肿瘤的常用方法之一,通过动脉内注射药物洗脱微球达到栓塞肿瘤供血动脉和杀伤肿瘤细胞的作用。本文系统地阐述用于经动脉化疗栓塞术的不可生物降解和可生物降解药物洗脱微球的最新进展,讨论不同药物的载药能力和载药方式,如细胞毒性药物和具有不同理化性质的抗血管生成药物等,并对药物在体外或体内的释放动力学以及在靶组织和非靶组织中的分布进行详细的介绍。

【关键词】 经导管动脉化疗栓塞术; 药物洗脱微球; 肝细胞癌

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2023)-10-1034-06

Research progress in drug-eluting beads used for transarterial chemoembolization JIANG Xiaoqing, HUANG Peng, HU Bo, ZHAO Dongxu, XU Lin, NI Caifang. Department of Interventional Radiology, First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu Province 215006, China

Corresponding author: NI Caifang, E-mail: szncf@suda.edu.cn

【Abstract】 Drug-eluting beads transarterial chemoembolization (DEB-TACE) is one of the commonly used methods for unresectable hepatic malignancy. Through intra-arterial injection of drug-eluting microspheres DEB-TACE plays the role of blocking the tumor-feeding arteries and killing tumor cells. This paper systematically illustrates the recent advances in the drug-eluting microspheres, including non-biodegradable and biodegradable, used for TACE, and makes a deep discussion on the loading capacity and loading mode of different drugs, focusing on the cytotoxic drugs and the antiangiogenic drugs with different physical and chemical properties, the release kinetics of these drugs in vitro or in vivo, and their distribution in target and non-target tissues. (J Intervent Radiol, 2023, 32: 1034-1039)

【Key words】 transarterial chemoembolization; drug-eluting bead; hepatocellular carcinoma

近年来,药物洗脱微球(drug-eluting beads, DEBs)的引入使 TACE 技术得到了改进。目前临床上所使用的 DEBs 在栓塞前需要进行化疗药物的装载,使化疗药物通过某种机制(主要是离子交换)结合到微球表面或内部,减少了药物向体循环的释放,延长了药物与病灶的接触时间^[1-2]。与传统 TACE 相比,DEB-TACE 被认为是一种更加标准化的治疗方法^[3]。

DEBs 除了通过离子交换或溶胀的方式直接加载药物,也可以通过乳化交联等方法将药物封装到微球内,药物载体包括不可生物降解和可生物降解材料,所加载的药物可以是带正、负电荷的细胞毒

性药物,也可以是不带电的抗血管生成药物或在 CT 或 MRI 扫描下可显影的物质^[4-7]。本文将对目前 DEBs 的临床及临床前研究展开一系列的介绍。

1 不可降解 DEBs 的应用

目前用于临床上的 DEBs 主要有以下几种: DC Bead (BTG, 英国)、HepaSphere (Merit, 美国)、CalliSpheres (恒瑞, 中国)、Oncozene 或 Embozene Tandem (CeloNovaBioSciences, 美国)和 LifePearl (Terumo, 日本)^[8]。离子交换是这类微球的主要载药机制,载药的过程是一个纯物理的可逆过程,即通过正负电荷相互吸引形成离子键和分子间的氢键,

不存在其他的化学反应,微球和药物分子均保持各自的理化性质^[9-11]。微球通常带负电荷,所装载的是带正电荷的药物,包括多柔比星、奥沙利铂、伊立替康、吉西他滨等,其中多柔比星类是临床上最常用的化疗药^[12]。

1.1 细胞毒性 DEBs

一项对以上四种微球(除外 CalliSpheres)的体外评估研究显示,所有的微球均能在 1 h 内负载 99% 的多柔比星,但药物释放量、释放速率、微球直径因微球不同各有差异^[10]。对于 DC Beads,多柔比星的推荐负载量为 25 mg/mL,药物可在肿瘤内停留至少 3 个月^[13]。由于药物释放的靶向性和持续性,在兔肝癌模型中 DC Beads 向肿瘤递送的多柔比星剂量是常规 TACE 的 11.5 倍^[14]。临床研究表明,接受 DEB-TACE 治疗的患者疾病控制率和客观反应率在 6 个月内较常规 TACE 有明显提高^[15]。DEBs 在治疗转移性肝癌方面也显示出了优越性,肝脏是结直肠癌最常见的转移部位,有超过 50% 的结直肠癌患者会发生肝转移,负载伊立替康的 DC Beads 被证明是用于不可切除的结直肠癌肝转移的一种有效且耐受性良好的治疗方法^[16]。我国的一项多中心前瞻性队列研究显示,进行 DEB-TACE (CalliSpheres 微球)治疗的 367 例肝癌(包括原发性肝癌和转移性肝癌)患者的完全缓解率和客观反应率分别为 19.9% 和 79.6%,平均总生存时间为 384 d,常见不良反应有疼痛、发热、呕吐和恶心,但大部分较轻微,与化疗相关的严重不良事件相对罕见,这表明 DEB-TACE 在我国肝癌患者中应用是安全的^[17]。由聚乙烯醇和丙烯酸钠共聚物组成的 HepaSphere 微球是一种高吸水性微球^[9],除了通过离子交换吸附药物外,还具有较大的溶胀性,在遇水溶胀的过程中可以大量吸收药液,溶胀的大小受控于水溶液的类型,在离子型造影剂或 10% NaCl 中,微球的体积是干燥状态下的 8 倍,在血液或 0.9% NaCl 中,体积增加到原来的 64 倍^[18]。直径为 50~100 μm 的 HepaSphere 微球可以在 15 min 内加载 95% 以上的多柔比星^[11]。

研究者们对 DEB-TACE 术后不同时间内药物在组织中的浓度进行了详细的评估。在肝癌患者术后 8 h、9~14 d、32~36 d 的肝移植组织中均检测到了多柔比星,其含量随栓塞时间的延长以及离栓塞部位距离越远而逐渐降低。药物从靶病灶向周围组织的扩散距离超过 1 mm 时,局部药物浓度仍然高于细胞毒性阈值^[12]。在栓塞后 8 h,距离病灶

600 μm 的肝组织中,多柔比星浓度从 8.45×10^{-6} mol/L 下降到 3.55×10^{-6} mol/L,多柔比星持续释放时间超过 1 个月。微球周围的组织反应在短时间内没有明显变化,在栓塞后 9~14 d,50% 的病例观察到炎症纤维化组织,37% 显示微球周围组织凝固性坏死,2% 显示有存活肿瘤组织。栓塞后 32~36 d,40% 的微球被坏死组织包围,剩下的被炎症纤维化组织包裹。这项研究证明了 DEB-TACE 的有效性。药物的释放和载药机制相同,也是通过离子交换的方式,药物被血液或组织中带正电荷的离子取代,药物释放速率是多个因素的共同作用,包括药物与微球间的离子相互作用强度、微球内药物之间的相互作用及周围介质的离子强度等。在相同的条件下,不同的药物从微球中的相对释放率不同,由于较小的微球比较大的微球具有更高的表面积体积比,因此较小的微球往往具有更快的药物释放速率。药物在释放介质中的溶解度和浓度也会影响药物从微球中释放和扩散速度^[4]。

1.2 DEBs 与抗血管生成药物的结合

无论是 cTACE 还是 DEB-TACE,都有通过栓塞靶血管使肿瘤细胞缺氧的过程,而肿瘤缺氧是一把双刃剑,它不仅是栓塞后引起缺血的自然结果,也是新生血管生成的催化剂,增加低氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF-1 α) 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的水平,最终导致肿瘤复发^[1]。这为抗血管生成药物的使用提供了理论依据,TACE 联合抗血管生成药物有望延长肿瘤进展的时间,提高中晚期肝癌患者的生存率。

目前临床上使用的抗血管生成药物以口服给药为主,实体肿瘤的屏障作用以及血管栓塞后的低灌注使药物很少能进入肿瘤内发挥作用,这也可能是导致 TACE 联合系统抗血管生成药物未能达到预期效果的原因之一^[19]。长期用药不仅增加了患者的经济负担,也产生了一系列不良反应,包括疲劳、腹泻、手足皮肤反应、食欲下降等,使部分患者不得不中断或停止用药^[20-23]。因此,开发一种抗血管生成药的局部药物递送装置,以提高局部治疗效果、减少不良反应是至关重要的。

一些学者对抗血管生成药物局部递送进行了初步的探索,分别将粒径为 70~150 μm 、100~300 μm 的 DC Bead 浸于特定浓度的舒尼替尼溶液中,每克微球中舒尼替尼负载量达 30 mg,在生理盐水中两种规格微球药物的释放率相似,释放半衰期

分别为 1.1 h、1.6 h、1 d 内释放率已达 80% 以上,接近于完全释放;在动物体内,该微球栓塞后 24 h 内的肝组织药物浓度较口服给药明显增高^[24]。为了实现药物的高负载和缓释,通过逐层技术在 DC Bead 表面交替添加生物相容性聚合物海藻酸盐和聚赖氨酸制备的仑伐替尼微球,虽然药物的释放减慢,但其释放期也仅仅延长到 3 d,而且由于聚赖氨酸的不可降解性,并没有达到完全释放,因此也没有进行相应的体内研究^[25]。负载凡德他尼的 DC Bead 和 DC Bead LUMI 微球是通过直接吸附完成的,该试验对介质溶液设置了不同的 pH 值,且 pH 值越高,其药物的负载量越大,但 pH 值对药物的释放并没有太大的影响,两种微球在前 2 h 表现出快速释放,24 h 内 DC Bead 和 DC Bead LUMI 的凡德他尼微球的总药物释放量分别为 85% 和 50%^[26]。

以上的研究都是以临床使用的商用微球为载体进行的,微球和抗血管生成药物结合不牢固,尽管能负载一定量的药物,但释放速度很快,达不到持续有效的抗肿瘤效果。

2 可降解 DEBs 的研究现状

明胶海绵和可降解淀粉微球(degradable starch microsphere,DSM)的临床应用具有一定的优势^[27-29],与不可降解微球相比,减轻了组织炎症反应和纤维化,减少了对血管的损伤,降低了栓塞后综合征的发生率,在一定程度上还可能抑制栓塞后的新生血管生成,但它们都不具备载药性^[30]。高分子化合物材料因其优异的生物相容性和可降解性在生物医学领域引起了越来越多的关注,人们对局部递送药物的装置进行了多方面的研究,开发出了不同材料、具有各种功能的药物载体^[31-34]。

2.1 壳聚糖-纤维素微球

羟甲基壳聚糖是一种非细胞毒性材料,同时含有氨基和羧基,可与带电荷药物相互吸引,增强药物结合的稳定性;羟甲基纤维素是另一种生物相容性的多糖,在食品工业中用作增稠剂,也用于制备药物输送的载体,在动物实验和临床研究中已证明其具有安全性^[5]。以这两种材料为原料采用反相乳液交联的方法制备的多柔比星可降解微球,粒径较均匀、表面光滑,在兔栓塞模型中可以观察到被栓塞的血管内膜完整,组织炎症反应轻微。与 DC Bead 中多柔比星的标准负载量为 37.5 mg/mL 相比,壳聚糖-纤维素微球的负载量为 48~85 mg/mL,这取决于聚合物和药物的交联程度^[35-37]。微球的降解是通

过酶解和非酶解的方式完成的^[38],负载多柔比星后的微球在体外的降解时间约 3 个月,降解速度受聚合物间交联程度和载药量的影响。据研究比较,载多柔比星的壳聚糖-纤维素微球比 DC Bead 药物释放更持久,但两者差异没有统计学意义^[36]。具有最大孔隙、最低交联程度的多柔比星壳聚糖-纤维素微球的药物总释放量为 27%,与 DC Bead 总释放量相当^[35,39]。因此,将壳聚糖-纤维素微球作为药物载体可能具有研究前景。

2.2 聚(乙二醇)甲基丙烯酸酯微球

用于治疗子宫肌瘤的聚(乙二醇)甲基丙烯酸酯[poly(ethylene glycol) methacrylate,PEGMA]微球,由于引入了可水解的聚乳酸羟基乙酸共聚物-聚乙二醇-聚乳酸羟基乙酸共聚物(PLGA-PEG-PLGA)交联剂,在体外 2 d 内以及在体内 1 周内可完全吸收^[40]。通过加入 20% 的甲基丙烯酸单体将羧基引入到微球中,再通过离子交换实现对多柔比星、伊立替康和舒尼替尼的负载,这三种药物的载药量分别为 34 mg/mL、37 mg/mL 和 40 mg/mL,与 DC Bead 载药量相当^[41],在磷酸盐缓冲盐水(phosphate buffer saline,PBS)中,三种药物的释放显示舒尼替尼的缓释性最强,6 h 内舒尼替尼释放率为 48%~62%,24 h 以后可完全释放;由于释放环境不同,不能与 DC Bead 释放动力学进行直接比较,但两者似乎并没有显著的差异^[24]。PEGMA 微球也可与贝伐单抗结合,贝伐单抗的加载量为 20 mg/mL,在体外 6 h 后的释放率为 83%~92%,24 h 后完全释放^[42]。贝伐单抗因其分子量更大而更易表面装载,因此其释放速度比舒尼替尼也更快。综上所述,PEGMA 微球和 DC Bead 微球对药物的负载能力和释放模式相似,通过对 PEGMA 微球的修饰可改变降解期。

2.3 聚乳酸可降解微球

聚乳酸具有优良的生物相容性,并且无毒、可生物降解,1997 年被美国 FDA 批准作为药用辅料,广泛地用于药物缓释系统^[5]。以外消旋聚乳酸[poly(D, L-lactic acid),PDLLA]为基质制备的载药微球所用方法是乳液溶剂蒸发法,分别将顺铂、索拉非尼以及两种药物同时载于微球中,微球的粒径为 200~400 μm ,顺铂、索拉非尼、顺铂+索拉非尼微球的载药率分别为 12.4%、15.7%、4.8%+7.3%。与空白聚乳酸微球和单药微球相比,双载药微球由于制作过程中溶剂的蒸发,微球表面形成许多空隙,使药物体外释放更快,药物释放时间超过 14 d,在 2 周内索拉非尼和顺铂的释放率分别为 91% 和 48%。药

物呈三相释放模式:①爆发释放阶段(微球表面释放并通过孔隙扩散);②缓释阶段(药物随聚合物缓慢降解释放);③快速释放阶段(聚合物完全降解)。将四种微球分别注射到裸鼠皮下瘤内,可以观察到双载药微球对肿瘤生长的抑制最为显著,三种微球在 9 个月后均未降解,单药和双载药微球的降解半衰期分别为 7 周、10 周^[43]。

2.4 聚乳酸-羟基乙酸共聚物微球

Choi 等^[32]采用水包油(O/W)乳化法制备了以聚乳酸-羟基乙酸[poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA]为基质,负载索拉非尼和 2,3,5-三碘苯甲酸(2,3,5-triiodobenzoic acid, TIBA)的栓塞微球,直径在 24.8~28.5 μm 之间。PLGA 可水解为乳酸和乙醇酸。TIBA 是一种 CT 成像造影剂,可用于追踪肝癌治疗后的微球分布。SOF/TIBA/PLGA 微球中索拉非尼的平均包封率为 42%~58.3%。在这项研究中,药物体外释放维持了 14 d,通过优化制备工艺,药物可以均匀地分散在微球中,使药物持续稳定地释放。分别测量口服给药和经瘤内注射载药微球的大鼠肿瘤区域和正常肝组织中的药物浓度发现,载药微球组肿瘤内索拉非尼浓度明显高于口服组,尽管微球组的给药剂量和频率都较低。肿瘤组织切片的 CD34 染色证实经 SOF/TIBA/PLGA 微球治疗后的平均微血管密度较 TIBA/PLGA 微球少,显示出更高的抗血管生成作用。由 Li 等^[44]开发的负载索拉非尼和过氧化氢酶的聚乳酸-羟基乙酸可降解微球在兔 VX2 肝肿瘤中也显示较强的抗肿瘤活性,过氧化氢酶是一种可以催化肿瘤组织中过氧化氢分解为氧气和水的酶,以改善肿瘤内的缺氧微环境,增强索拉非尼的抗肿瘤血管生成作用。

为提高负载瑞戈非尼和米铂的微球载药率,研究者对配方进行了详细的研究^[45]。瑞戈非尼不溶于水,确定其在适于制备微球的溶剂中的溶解度至关重要,因为较高的溶解度有利于提高载药率,二氯甲烷(dichloromethane, DCM)是制备微球常用的溶剂,而瑞戈非尼仅轻微溶解于 DCM,单用 DCM 制备的瑞戈非尼载药微球的载药量仅为 2.1%,包封率为 83.6%,通过加入一种助溶剂二甲基甲酰胺(对 imethylformamide, DMF),载药量和包封率分别提高到 28.6%和 91.5%。不同的比例的 DMF 和 DCM(1:9、1:4、3:7)对药物的释放也会产生影响,药物释放随着 DMF 比例的增加而降低,这增加了药物释放研究的复杂性,但也为调节药物释放模式提供了更多可能性。

可降解 DEBs 的制备大多是采用乳化交联的方式将药物封装到微球内,药物与载体合为一体,药物随着微球的降解缓慢释放,由于制备工艺的和缓释机制的复杂性,目前还处于临床前研究中。

3 结论与展望

目前正在开发的可降解生物相容性聚合物微球减少了对药物性质的限制,制备工艺因材料不同而异,制备过程相对复杂。药物的缓释性取决于诸多因素,如载药量、药物和载体材料的理化性质、周围组织特征(包括血管流量和间质压力、蛋白质、脂质和细胞代谢)等,这同时也说明,药物缓释可以根据临床的需求进行更大空间的调节。当然,这需要经历漫长的探索才可能应用于临床。

载药微球的研发源自临床的实际需求,这需要研究者对材料的理化性质、血管解剖学和精细手术技术的全面了解,需要多学科领域的综合努力。

[参考文献]

- [1] Bzeizi KI, Arabi M, Jamshidi N, et al. Conventional transarterial chemoembolization versus drug-eluting beads in patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cancers*(Basel), 2021, 13: 6172.
- [2] Nouri YM, Kim JH, Yoon HK, et al. Update on transarterial chemoembolization with drug-eluting microspheres for hepatocellular carcinoma[J]. *Korean J Radiol*, 2019, 20: 34-49.
- [3] Melchiorre F, Patella F, Pescatori L, et al. DEB-TACE: a standard review[J]. *Future Oncol*, 2018, 14: 2969-2984.
- [4] Mikhail AS, Negussie AH, Mauda-Havakuk M, et al. Drug-eluting embolic microspheres: state-of-the-art and emerging clinical applications[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2021, 18: 383-398.
- [5] Hu J, Albadawi H, Chong BW, et al. Advances in biomaterials and technologies for vascular embolization[J]. *Adv Mater*, 2019, 31:e1901071.
- [6] Fuchs K, Duran R, Denys A, et al. Drug-eluting embolic microspheres for local drug delivery: state of the art[J]. *J Control Release*, 2017, 262:127-138.
- [7] Yang Y, Yang R, Zhang B, et al. Preparation and investigation of a novel iodine-based visible polyvinyl alcohol embolization material[J]. *J Interv Med*, 2022, 5: 72-78.
- [8] 龚元川, 邵国良. 载药微球的理化特性及其在肝癌介入治疗中的应用进展[J]. *介入放射学杂志*, 2022, 31:616-622.
- [9] 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.
- [10] Guiu B, Hincapie G, Thompson L, et al. An in vitro evaluation of four types of drug-eluting embolics loaded with idarubicin[J].

- J Vasc Interv Radiol, 2019, 30: 1303-1309.
- [11] Zurstrassen CE, Gireli LPDO, Tyng CJ, et al. Safety and efficacy of HepaSphere 50 - 100 μ m in the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Minim Invasive Ther Allied Technol, 2017, 26: 212-219.
 - [12] Namur J, Citron SJ, Sellers MT, et al. Embolization of hepatocellular carcinoma with drug-eluting beads: doxorubicin tissue concentration and distribution in patient liver explants[J]. J Hepatol, 2011, 55: 1332-1338.
 - [13] Wang YX, de Baere T, Idee JM, et al. Transcatheter embolization therapy in liver cancer: an update of clinical evidences[J]. Chin J Cancer Res, 2015, 27: 96-121.
 - [14] Hong K, Khwaja A, Liapi E, et al. New intra-arterial drug delivery system for the treatment of liver cancer: preclinical assessment in a rabbit model of liver cancer[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12: 2563-2567.
 - [15] 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.
 - [16] Zhao GS, Liu S, Zhang YW, et al. Irinotecan eluting beads-transarterial chemoembolization using Callispheres[®] microspheres is an effective and safe approach in treating unresectable colorectal cancer liver metastases[J]. Ir J Med Sci, 2022, 191: 1139-1145.
 - [17] 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.
 - [18] Liapi E, Geschwind JF. Transcatheter arterial chemoembolization for liver cancer: is it time to distinguish conventional from drug-eluting chemoembolization? [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2011, 34: 37-49.
 - [19] Sheth RA, Hesketh R, Kong DS, et al. Barriers to drug delivery in interventional oncology[J]. J Vasc Interv Radiol, 2013, 24: 1201-1207.
 - [20] Rimassa L, Danesi R, Pressiani T, et al. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors: improving outcomes for patients with hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Treat Rev, 2019, 77: 20-28.
 - [21] Ikeda M, Okusaka TKI, Mitsunaga S, et al. Safety and pharmacokinetics of lenvatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22: 1385-1394.
 - [22] Zhu XD, Tang ZY, Sun HC. Targeting angiogenesis for liver cancer: past, present, and future[J]. Genes Dis, 2020, 7: 328-335.
 - [23] Huang A, Yang XR, Chung WY, et al. Targeted therapy for hepatocellular carcinoma[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5: 146.
 - [24] 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.
 - [25] Sakr OS, Berndt S, Carpentier G, et al. Arming embolic beads with anti-VEGF antibodies and controlling their release using LbL technology[J]. J Control Release, 2016, 224: 199-207.
 - [26] Ashrafi K, Tang Y, Britton H, et al. Characterization of a novel intrinsically radiopaque drug-eluting bead for image-guided therapy: DC Bead LUMITM[J]. J Control Release, 2017, 250: 36-47.
 - [27] Minici R, Ammendola M, Manti F, et al. Safety and efficacy of degradable starch microspheres transcatheter arterial chemoembolization(DSM-TACE) in the downstaging of intermediate-stage hepatocellular carcinoma(HCC) in patients with a child-pugh score of 8-9[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 634087.
 - [28] Ludwig JM, Iezzi R, Theysohn JM, et al. European multicenter study on degradable starch microsphere TACE: the digestible way to conquer HCC in patients with high tumor burden[J]. Cancers(Basel), 2021, 13: 5122.
 - [29] Gross A, Albrecht T. Transarterial chemoembolisation (TACE) with degradable starch microspheres (DSM) and anthracycline in patients with locally extensive hepatocellular carcinoma (HCC): safety and efficacy[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2020, 43: 402-410.
 - [30] Owen RJ, Nation PN, Polakowski R, et al. A preclinical study of the safety and efficacy of OcclusinTM 500 artificial embolization device in sheep[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2012, 35: 636-644.
 - [31] 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.
 - [32] Choi JW, Park JH, Cho HR, et al. Sorafenib and 2,3,5-triiodobenzoic acid-loaded imageable microspheres for transarterial embolization of a liver tumor[J]. Sci Rep, 2017, 7: 554.
 - [33] 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.
 - [34] Alpdemir S, Vural T, Kara G, et al. Magnetically responsive, sorafenib loaded alginate microspheres for hepatocellular carcinoma treatment[J]. IET Nanobiotechnol, 2020, 14: 617-622.
 - [35] Weng L, Rostamzadeh P, Nooryshokry N, et al. In vitro and in vivo evaluation of biodegradable embolic microspheres with tunable anticancer drug release[J]. Acta Biomater, 2013, 9: 6823-6833.
 - [36] Weng L, Le HC, Lin J, et al. Doxorubicin loading and eluting characteristics of bioresorbable hydrogel microspheres: in vitro study[J]. Int J Pharm, 2011, 409: 185-193.
 - [37] Weng L, Seelig D, Rostamzadeh P, et al. Calibrated bioresorbable microspheres as an embolic agent: an experimental study in a rabbit renal model[J]. J Vasc Interv Radiol, 2015, 26: 1887-1894.e1.
 - [38] Weng L, Le HC, Talaie R, et al. Bioresorbable hydrogel microspheres for transcatheter embolization: preparation and in vitro evaluation [J]. J Vasc Interv Radiol, 2011, 22: 1464-1470.e2.
 - [39] Jordan O, Denys A, De Baere T, et al. Comparative study of chemoembolization loadable beads: in vitro drug release and physical properties of DC bead and hepaSphere loaded with doxorubicin and irinotecan[J]. J Vasc Interv Radiol, 2010, 21: 1084-1090.

- [40] Louguet S, Verret V, Bedouet L, et al. Poly(ethylene glycol) methacrylate hydrolyzable microspheres for transient vascular embolization[J]. Acta Biomater, 2014, 10: 1194-1205.
- [41] Lewis AL, Gonzalez MV, Leppard SW, et al. Doxorubicin eluting beads-1: effects of drug loading on bead characteristics and drug distribution[J]. J Mater Sci Mater Med, 2007, 18: 1691-1699.
- [42] Bedouet L, Verret V, Louguet S, et al. Anti-angiogenic drug delivery from hydrophilic resorbable embolization microspheres: an in vitro study with sunitinib and bevacizumab[J]. Int J Pharm, 2015, 484: 218-227.
- [43] Wang YJ, Molin DGM, Sevrin C, et al. In vitro and in vivo evaluation of drug-eluting microspheres designed for transarterial chemoembolization therapy[J]. Int J Pharm, 2016, 503: 150-162.
- [44] Li X, Yu H, Huang Y, et al. Preparation of microspheres encapsulating sorafenib and catalase and their application in rabbit VX2 liver tumor[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 129: 110512.
- [45] Li X, He G, Su F, et al. Regorafenib-loaded poly(lactide-co-glycolide) microspheres designed to improve transarterial chemoembolization therapy for hepatocellular carcinoma[J]. Asian J Pharm Sci, 2020, 15: 739-751.

(收稿日期:2022-07-14)

(本文编辑:茹 实)

《介入医学杂志(英文)》

journal of interventional medicine

国内统一刊号 CN 31-2138/R

国际标准刊号 ISSN 2096-3602

收录数据库:DOAJ, PubMed Central, Scopus

网址: www.keaipublishing.com/JIM