

· 专 论 Special comment ·

可视化微球研究进展

杨延杰, 马靖璇, 颜志平

【摘要】 微球是血管介入手术中常用的栓塞材料,然而受到制作材料的限制,几乎所有的微球都无法在体内被影像学设备检测到。微球的可视化是指在微球中加入各种显影材料,使之具备在影像学设备下显影的能力。为了优化栓塞过程和便于术后随访,目前已报道多种可视化微球,如 X 线可视化微球、MRI 可视化微球、超声可视化微球等。临床经验表明,这些微球可以提供真实的空间分布和实时的术中反馈,有助于优化、个性化以及改进血管栓塞技术。本文就上述可视化微球的研究进展进行综述。

【关键词】 微球;可视化;血管介入;影像学设备

中图分类号:R815 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2024)-02-0115-07

Research advances in visualized microspheres YANG Yanjie, MA Jingxin, YAN Zhiping. Department of Interventional Radiology, Zhongshan Hospital, Fudan University (Shanghai Institute of Medical Imaging), Shanghai 200030, China

Corresponding author: YAN Zhiping, E-mail: zhipingyan@fudan.edu.cn

【Abstract】 Microspheres are commonly used as embolic materials in vascular interventional operations. However, due to the limitation of materials, almost all microspheres cannot be detected by imaging equipment in vivo. The visualization of microspheres refers to the addition of various materials to the microspheres that enable the microspheres to be displayed on the images of imaging equipment. In order to optimize the embolization process and facilitate postoperative follow-up, a lot of visualized microspheres have been reported so far, such as X-ray visualized microspheres, MRI visualized microspheres, ultrasonic visualized microspheres, etc. Clinical experience has shown that these microspheres can provide true spatial distribution and real-time intraoperative feedback, which contributes to the optimization, personalization, and improvement of vascular embolization technology. This paper aims to make a comprehensive review about the recent advances in researches about the above mentioned visualized microspheres. (J Intervent Radiol, 2024, 32: 115-121)

【Key words】 microsphere; visualization; vascular intervention; imaging equipment

在过去的数十年里,微球作为一种新的栓塞材料进入了人们的视线。微球本身可以直接作为栓塞材料进行栓塞治疗,也可以搭载化疗药物制成载药微球,还可以搭载放射性核素进行选择性的内放射治疗。目前临床上使用的微球材料大多是高分子聚合物,由于这些材料都无法在 X 线照射下显影,所以在进行经血管途径的介入手术时无法在数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)下观察到微球在血管中的分布,术后也无法通过 CT 观察微球在体内的分布。同时,由于微球体积过小,术

后在超声上也无法观察微球在体内的分布。除此以外,由于微球不含氢原子,术后也无法通过 MRI 观察到微球在体内的分布。这些都加大了介入放射科医师经血管途径栓塞治疗的难度,同时也无法对栓塞后微球的分布进行有效评估。目前针对微球可视化已经有学者进行了诸多探索,本文就微球可视化的方法展开论述。

1 微球概述

微球呈球形,表面光滑,大小均一,并具有独特

的网状结构,其粒径一般在 30~1 200 μm 之间^[1-2]。在临床上,微球可以有效阻断靶血管的血流,使病灶血管被阻断从而缺血坏死,或者栓塞异常出血的血管达到止血的目的。制备微球的载体材料很多,主要分为合成聚合物和天然材料:合成聚合物包括聚乙二醇、聚乙烯醇(polyvinyl alcohol,PVA)、聚乳酸-羟基乙酸等;天然材料包括淀粉、海藻酸盐、卡拉胶和纹状芽孢杆菌等^[2]。微球因为其表面光滑、不易聚集、粒径统一,具有压缩性、弹性和一定硬度,较大的比表面积利于负载药物等优点成为最常用的栓塞材料之一^[3]。

以肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)为例,与传统碘化油乳剂能进入肿瘤组织内不同,微球只能栓塞肿瘤血管。研究发现,越近肿瘤末梢血管栓塞效果越好,所以介入放射科医师应根据不同肿瘤血管和不同供血程度选择不同粒径微球^[4]。从动物实验和临床经验来看^[5],与碘化油相比,相对独立的微球减少了聚集,分布更加均匀且有规律^[6]。传统的 TACE 中液态碘化油混合化疗药物而成的乳化液存在的乳化不均匀、瘤内存留时间较短等缺点,而载药微球可以吸附药物和实现缓释,具有良好的悬浮性和生物相容性。实验研究表明,含载药微球的 TACE 具有安全的药代动力学特性,并能在动物模型中有效杀伤肿瘤^[7]。除了上述微粒类栓塞材料外,还有具有放射性核素的内照射微球,如钇-90 微球可以辐射 β 射线,近距离杀死肿瘤细胞^[4]。

2 微球示踪

微球不能在 DSA 下直接显影,只能将造影剂与微球悬浮液混合以监测和间接引导栓塞^[8]。简单地将造影剂与微球混合缺乏一级键的形成,这样会导致造影剂的泄漏,不仅会损害微球的物理力学性能,还会导致全身毒性或非靶点栓塞等并发症^[9]。此外,悬浮液中的造影剂虽然可视,但也不能准确反映靶组织内微球和药物的最终分布,因为造影剂在血液中有流动性和分散性^[10-11]。尽管使用微球栓塞的疗效得到了临床的普遍认可,但由于无法实时监测载药微球的栓塞过程,这可能会对栓塞效果造成一定的影响。所以将显影材料融入微球本身,才可能会有更准确的栓塞和药物的空间定位。

据临床医师的经验推测,在栓塞过程中使用直接可视化微球(无论是空白微球,还是载药微球)将提供许多技术优势。首先,通过常规 X 线透视或 CT

成像等可直观了解可视化微球在体内靶器官内的真实空间分布。这使得可视化微球可作为一种研究工具,在不进行病理组织学分析的情况下获取微球的真实空间分布信息,这些信息可以让介入科医师更好地理解栓塞生物学以及特定栓塞技术对微球空间分布的影响^[6]。其次,通过了解靶器官内微球的空间分布,可以让术者在手术过程中获得有用的实时术中反馈,帮助优化栓塞过程或者达到理想的栓塞终点。在载药微球装载造影材料的情况下,化疗药和造影剂包含在微球中并随着时间的推移缓慢释放,可以提供关于微球分布和靶组织内预期局部药物浓度的有用信息,以指导后续治疗。例如,对于剂量不足的组织或者部位后续可以再次靶向补充给药。可视化微球的这些优点可以优化、个性化以及改进血管栓塞技术,这与颜志平等^[4]学者提出的精细栓塞理念不谋而合。

3 微球可视化示踪技术

3.1 磁共振成像(MRI)可视化微球

MRI 因其高组织分辨率和无电离辐射的特点,作为 DSA 的一种可能的部分替代或辅助成像方式受到越来越多的关注^[12]。MRI 造影剂的作用是增加其周围组织水分子中氢质子的弛豫速率,通过引入造影剂可以显著增强靶向目标区域与组织背景的对比,从而提高成像灵敏度。制备 MRI 成像可视化微球,主要是通过微球的基材中加入顺磁性、超顺磁性物质,赋予微球一定 MR 对比性。顺磁性物质主要指一些铜系元素,而超顺磁性物质多为铁氧化物。

3.1.1 超顺磁性物质标记 随着纳米生物医学的发展,纳米氧化铁作为 MR 显影剂已经被批准临床使用。Gupta 等^[13]将纳米氧化铁颗粒包埋于玻璃微球中,使用导管将微球注射到 7 只兔子的 9 个 VX2 肿瘤中。结果在瘤兔模型中,普通微球不产生明显的影像对比,而氧化铁标记的玻璃微球产生了磁敏感引起的偶极类型变化,由此产生的影像在空间范围随着微球剂量的增加而增加。这种微球可以在 MRI 中实时验证栓塞位置和检测肝外分流。Wang 等^[14]将纳米氧化铁颗粒包埋于壳聚糖微球中用于栓塞兔右肾动脉,18 周后,这些颗粒在 T2 加权图像上仍然可见。Lee 等^[15]将纳米氧化铁颗粒包埋于 Embosphere 微球中用于栓塞兔 VX2 肿瘤,通过病理学染色的形式观察微球的分布,他们发现无论是 100~300 μm 的微球还是 300~500 μm 的微球,它

们的 MRI 和组织病理学均呈阳性相关。除了空白微球, Li 等^[12]在正常兔肾中验证了包埋纳米氧化铁颗粒的 PVA 阿霉素载药微球, 对正常兔肾动脉的活体评估显示纳米氧化铁 PVA 载药微球具有 MRI 显影、栓塞治疗和化疗的功能。Kim 等^[16]开发了搭载氨茶非特的海藻酸盐微球, 除了其核心包埋的氧化铁纳米颗粒用于成像, 该微球还可以持续释放化疗药物。

3.1.2 顺磁性物质标记 钆对比剂是 MRI 常用的 T1 加权造影剂, 钆是顺磁性最强的原子, 与一些碳氢有机大分子螯合而稳定存在。Cilliers 等^[17]将钆螯合物共价偶联在 PVA 微球表面制成了钆标记的 PVA 微球。他们将微球注射到内径为 0.6 mm 的毛细血管中, 以模拟肝癌栓塞过程。实验结果表明, 微球存在区域的图像与没有微球的周围区域有显著差异。van Elk 等^[18]对钆剂标记的微球进行了改良, 研究者将钆标记的空白微球替换为了温度敏感性阿霉素载药微球。他们先将温度敏感脂质体封装在海藻酸盐微球中, 将 MRI 显影剂以及脂质体掺入微球中, 使得微球同时具备显影和触发药物释放的功能。在新西兰大白兔耳廓 VX2 肿瘤的体内实验中对该微球的适用性进行了评价, 实验结果表明, 微球 MRI 示踪和药物释放的效果均良好。

3.2 X 线可视化微球

在微球内或表面加入不透射线的物质, 可以使微球在 X 线下显影。根据这个原理, 许多 X 线可视化微球被开发了出来, 这种微球内包埋或表面包被的 X 线下显影物质有碘化物、钽、硫酸钡等。

3.2.1 碘标记

碘化物: 碘的原子系数大, 吸收 X 线性能强, 而且结构稳定, 毒副作用小, 因此碘化物被广泛运用于临床作为对比剂。Yang 等^[19]将碘己醇与 PVA 微球结合, 制作了可视化微球。后续的大鼠肝脏栓塞实验表明, 这种微球栓塞性能和空白的 PVA 微球相当, 但是其拥有独特的 CT 成像能力。Duran 等^[20]采用交替反应法制备了吸附有三碘代苄基的 PVA 水凝胶微球, 所得的单个微球在其整个内部结构中表现出均匀的碘分布, 所有微球具有一致的不透射线性。Sharma 等^[21]进一步进行动物实验验证了这一理论, 他们将新型三碘代苄基微球注入猪模型的肝叶动脉进行栓塞, 在栓塞过程中 DSA 透视下, 这种微球可以让术者观察到靶动脉的栓塞情况, 也能观察到反流和导管错位等情况; 但 Sharma 还是建议将可视化微球与造影剂一起混用, 便于更好地观察微球

的方向和流速。随后的 CT 扫描证实, 在 90 d 内微球持续可显影。Levy 等^[22]将碘化物共价结合 PVA 栓塞微球用于 3 例肝肿瘤患者的栓塞手术。此微球可以通过 DSA、增强/非增强锥形束 CT (cone-beam CT, CBCT)、常规 CT、荧光透视、常规 X 线片观察到, 并且可以清晰显示出肿瘤某一部分内缺乏栓塞微球, 从而提示肿瘤内潜在治疗不足的风险。在上述碘化物微球空白微球的基础上, 王文煊^[23]利用双乳化 (W/O/W) 制备得到了碘代聚氨酯阿霉素载药微球, 其有较高的药物负载量及良好的药物释放能力, 在 2 个月的释放周期内累积释放率最高可达 80%。另外有研究发现, 通过载药微球 CT 上的 HU 值来预测估计肝脏中的药物剂量, 结果表明阿霉素剂量与 CT 上的 HU 值成正比^[24]。除了阿霉素, Choi 等^[25]将索拉非尼包埋于聚碳酸酯微球中, 用 2, 3, 5-三碘苯甲酸作为显影材料, 制作了载有索拉非尼的可视化载药微球。在大鼠肝癌模型中, 这种微球有良好的持续释放药物作用, 能追踪药物的具体位置, 同时全身不良反应也较口服给药减少。

碘化油: 碘化油作为临床使用药物, 生物相容性高, 能长期积聚于肝细胞癌组织中, 而在正常组织中却很少积聚或很快被排泄掉; 同时其具有不透光性, 可以在 X 线和 CT 中被检测到。Sharma 等^[6]用 PVA 水凝胶微球负载碘化油, 经导管用此微球栓塞猪肝脏和肾脏, 并通过术中透视和 CT 评估空间分布。栓塞过程中的 CT 成像显示可见栓塞动脉的数量和大小呈剂量依赖性关系, 但在 DSA 下显影能力仍不足。最后通过病理组织学检查发现, 靶组织内微球分布的影像学特征与显微镜、显微 CT 下微球分布的病理组织学特征密切相关。与上述碘化油标记的空白微球不同, Dreher 等^[26]在 PVA 水凝胶微球负载碘化油使其不透射线, 同时装载了阿霉素, 并将其输注到正常猪肝脏和肾脏中。栓塞后使用 DSA 和 CT 评估, 70~150 μm 和 100~300 μm 的微球均提供了足够的图像对比度。在离体的 microCT 扫描中, 研究者发现 70~150 μm 的微球会到达更远的位置, 进入组织的深部, 其微球空间频率远大于 100~300 μm 的微球。他们还发现, 在 CBCT 血管重建下, 碘造影剂和微球的混悬液与含碘化油的微球进行示踪相比, 最终微球定位会显示出不同的结果, 这突出了碘造影剂混悬液示踪微球的局限性。栓塞后即刻检测微球周围的药物浓度, 发现药物可以保持较高浓度。

3.2.2 钽标记 早在 20 世纪 80 年代末, 就有学者

尝试过将 BaSO_4 包在聚合物颗粒中,如聚甲基丙烯酸羟乙酯和聚甲基丙烯酸甲酯,使这些聚合物可以成像^[27]。Barnett 等^[28]开发了两种基于海藻酸盐的硫酸钡和硫酸铋微胶囊。在小鼠和兔体内移植后可以识别出单个胶囊,且在 2 周内对比度没有显著变化。Dreher 等^[26]尝试在海藻酸钠微球中加入 BaSO_4 纳米颗粒,但他们发现 BaSO_4 分散不均匀,靠近微球的边缘; BaSO_4 浓度小幅度增加就会导致微球表面变脆,进而导致微球破裂。为了解决这个问题,Wang 等^[29]使用一步液滴微流控技术制备含有原位合成 BaSO_4 纳米粒子的海藻酸盐微球。体外实验证实,海藻酸盐微球负载 BaSO_4 在透视下完全可见,并且 BaSO_4 的分散性得到了改善。根据后续的动物实验,该微球在兔肾栓塞后 1.5 h 透视可见,14 d 后 CT 仍可检测到。病理学研究显示,它们的栓塞效果相比商品化的海藻酸钙微球没有降低。尽管如此,海藻酸盐微球本身是离子型,因此在体内长期不稳定,不能以可控的方式降解。为了解决这个难题,Vogt 等^[27]通过简单的一步法制备了由聚乙二醇和均匀分散的硫酸钡组成的微球,体外实验表明稳定性优于海藻酸盐 BaSO_4 微球,但遗憾的是他们没有能够再进行体内实验。Li 等^[30]用 BaSO_4 采用乳化交联法成功制备了聚乙烯醇/壳聚糖栓塞微球,体外和兔耳的评估均表明该微球在 X 线透视下清晰可见。在栓塞 15 d 后,因有效的血管闭塞而导致兔耳进行性缺血性坏死。病理学结果还证实,栓塞作用还导致栓塞兔耳内皮细胞的异常变化。这些均表明该可视化微球栓塞效果良好。Yi 等^[31]采用一种新的溶液干燥法制备了以透明质酸钠和 1,4-丁二醇二缩水甘油醚为交联剂的 BaSO_4 微球,研究者在比格犬中进行肾栓塞,在栓塞过程中他们清楚地观察到了微球随着血液流动进入肾脏。栓塞 3 周后,CTA 图像上仍然能看到可视化微球,经过 3D 重建显示栓塞的肾脏已经消失,表明该微球栓塞性能和显影性能均良好。

3.2.3 钽标记 钽是使微球不透射线的另一种可视材料。早在 1991 年,Thanoo 等^[32]就研发出了负载有钽的有机硅微球作为栓塞微球。Horikawa 等^[33]将 PVA 和三丙烯酸明胶微球悬浮液与钽粉末一起浸泡得到了钽标记微球。在猪肾动脉栓塞中,这些微球在透视下显影良好,能够显示出节段动脉和弓形动脉以及小叶间动脉。Zeng 等^[34]一步电喷涂法可用于制备负载钽纳米粒子的海藻酸钙微球,钽纳米颗粒均匀地包埋在海藻酸钙基质中。在随后的兔肾栓

塞实验和术后 4 周的 X 线透视、CT 扫描实验中该微球均显影,表明其具有用于实时成像和长期评估的潜力。同时,研究者还发现这种微球还可以搭载阿霉素形成“三合一”的载药微球。

3.3 超声可视化微球

超声造影剂由悬浮液中的封装微气泡组成,临床上使用最广泛的造影剂由 1~5 μm 的颗粒组成,由磷脂外壳包裹的六氟化硫或八氟丙烷^[35]。低溶解度的气芯和外壳允许这些微气泡在循环中持续数分钟,气泡在溶解后数分钟内被呼出机体,壳物质由肝脏代谢^[36]。由于颗粒粒径太小,加之显影时间过短,所以超声显影微球通常不用于栓塞微球定位。

3.4 荧光成像可视化微球

荧光微球表面光滑、无杂质,有利于其在生物和医学领域的应用。Deng 等^[37]采用荧光成像技术研究荧光微球在小鼠体内的分布。他们将溶于二甲基亚砷的红色荧光素标记的罗丹明 B 异硫氰酸酯 (rhodamine B 5-isothiocyanate, RBITC) 加入到海藻酸钠溶液中,经过搅拌、透析、冻干后,用干燥的 RBITC 标记的海藻酸钠来制备 RBITC 标记的海藻酸钠微球。将 RBITC 标记微球灌入小鼠胃中,荧光成像系统在设定时间点观察到了微球在小鼠胃、十二指肠、空肠、回肠和结肠组织中的分布。Foulds 等^[38]使用直径为 10 μm 含有荧光染料的聚苯乙烯微球,这种微球的吸收和发射光谱可以通过装有荧光素血管造影过滤器的眼底照相机在体内可视化。在微球递送到眼外动脉后,立即用装有荧光素血管造影滤光片的眼底相机检查,发现荧光微球是可见的。Khalin 等^[39]为了使单个微球在体内可视化,用十八烷基罗丹明 B 和高氟化四苯硼酸盐通过纳米沉淀法组装于聚甲基丙烯酸甲酯中。这种微球具有巨大的疏水抵消离子,使荧光团不聚集。经股动脉将这些微球注射入小鼠体内,通过双光子显微镜进行实时观察,可以在小鼠所有的脑血管系统中清楚检测到微球的分布。但上述荧光微球在体内的显影时间均有限,会很快在血管中被清除,不能作为栓塞微球长期定位的参考。

3.5 放射性核素可视化微球

放射性示踪法是将可探测的放射性核素添入化学、生物或物理系统中,标记研究材料,以便追踪发生的过程、运行状况或研究物质结构等的手段。Patil 等^[40]用还原的锝-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) 直接标记载有卡维地洛的微球,在新西兰大白兔体内进行了单剂量鼻内注射微球的研究。他们通过使用放射性示踪剂

和伽马闪烁扫描的非侵入性技术来评估微球的沉积和清除模式。

3.6 多模态可视化微球

在临床工作中,将多种具有互补特点的显影方式结合进行多重显影诊断,对提高疾病诊断率具有重要意义。在设计可视化微球时,可将敏感度较高的造影方式(如超声造影、PET 造影)和空间分辨率高的造影方式(如 MRI 造影、CT 造影)结合。这种多模态成像微球允许使用多种临床成像技术实现成像,多种成像技术的结合可以相辅相成,互相弥补缺点。

3.6.1 超声和 MRI 多模态成像微球 如前文所述,超声成像微球拥有术中即刻显影定位的能力,但显影时间较短,不适用于长期标记微球。许多研究者尝试开发多模态超声显影微球来增强超声微球的长期显影能力。宋晟^[41]构建了全氟己烷/氧化铁磁性纳米颗粒复合微球,通过微球内部充填全氟己烷获得超声显影能力,通过微球外壳的氧化铁纳米磁性颗粒获得 MRI 显影能力。体外实验中,这种微球表现出良好的磁共振/超声双重显影性能。体内实验表明,这种多模态微球与大鼠肝细胞和肾细胞均有良好的生物相容性。在大鼠肝脏内,多模态微球可以进行 MRI/超声双重显影,超声造影增强持续时间为 10 min,其 MRI 造影增强 45 d 内消失。

3.6.2 X 线和 MRI 多模式成像微球 为了达到 X 线和 MRI 的双重成像模式,许多研究者尝试将不透射线的物质和磁性纳米颗粒同时加入到微球中。Hagit 等^[42]用碘化单体 2,3,5-三碘苯甲酸盐组成微球核心,用磁性纳米粒子组成微球外壳,构成了多模式成像微球。他们用这种微球成功栓塞大鼠肾脏,X 线透视和 MRI T2 加权成像均观察到信号改变。Bartling 等^[43]也采用这种微球成功栓塞了兔肾肿瘤模型,在 DSA 引导的栓塞过程中可以在不添加造影剂的情况下检测到微球,栓塞后可以从 DSA、CT、MRI 三种途径检查微球分布的位置,且在所有成像模式中微球的定位都非常吻合。Sommer 等^[44]将不同浓度硫酸钡和固定浓度的氧化铁嵌入到 Embozene 微球,用于制作多模态可视化微球。该微球通过动脉途径运送到猪肾,栓塞过程中可以清晰看见微球的走向,术后同样可以通过 X 线、CT 和 MRI 检查微球分布的位置。Stampfl 等^[45]在此基础上,同时将不同浓度的碘和硫酸钡及固定浓度的氧化铁嵌入 Embozene 微球内制得多模态栓塞微球,实现 X 线、CT 和 MRI 的多模态成像。在猪肝栓塞后,相比于空

白 Embozene 微球,可在 CT 上观察到颗粒可视性的显著变化,在 T1 和 T2 加权 MRI 上也能观察到。与 Embozene 微球不同,卡拉胶微球结构蓬松,内为多孔的海绵状结构,有利于负载药物。Liu 等^[46]使用亲水相互作用法和包埋法,将碘海醇和氧化铁颗粒负载于卡拉胶微球中。小鼠、犬类和兔子的体内外实验证明,该微球不仅在 DSA 和 MRI 下实现了优异的成像能力和生物降解性,其也具有阿霉素载药和可控释放的能力。

3.6.3 SPECT 和 MRI 多模式成像微球 放射性同位素 ¹⁶⁶Ho 是一种用于治疗的高能 β 射线同位素,但它也会发射可用于 SPECT 的初级 γ 光子。此外,作为一种稀土元素,由于它具有顺磁性,所以它可以通过 MRI 进行成像,从而能够可视化其在肝脏中的分布,并量化其在肿瘤中的吸收剂量^[47]。这种微球可以同时治疗和观察肝脏肿瘤的病变,具有很大的研究价值。

3.6.4 荧光和 MRI 多模式成像微球 宋晟^[41]用近红外荧光分子-聚左旋赖氨酸和氧化铁磁性纳米颗粒构成了荧光/MRI 多模式成像微球。在胰蛋白酶表达的细胞组中复合微球表现出强烈的荧光显影性能,同时具备 MRI 造影能力;在不含胰蛋白酶的对照细胞组中,复合微球不表达荧光显影性能,并具有较弱的 MRI 显影强度。

4 结语

使用微球治疗富血管肿瘤是一种有效手段,但无论是微球栓塞还是放射性微球血管内近程放疗都存在一个很大的缺陷——对靶组织内微球的空间和时间的分布缺乏了解。为了解决这一缺点,临床工作者研发出了许多可示踪微球,这些微球可以通过常规 X 线、B 超、CT、MRI 可视化,可以在经导管栓塞过程中在体内检测到,以揭示靶组织内栓塞物质的真实空间分布。这些实时的术中反馈,有助于确定最佳的栓塞终点,从而实现更个体化、精细化的治疗。同时,在术后也可以根据微球的分布来精确地制定后续的治疗计划。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] Jia GR, van Valkenburgh J, Chen AZ, et al. Recent advances and applications of microspheres and nanoparticles in transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. Wiley Inter-

- discip Rev Nanomed Nanobiotechnol, 2022, 14: e1749.
- [3] Lee SH, Lin CY, Hsu YC, et al. Comparison of the efficacy of two microsphere embolic agents for transcatheter arterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma patients[J]. Cancer Res Treat, 2020, 52: 24-30.
 - [4] 马婧崱, 颜志平. 肝癌介入治疗进一步思考[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28: 507-510.
 - [5] 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.
 - [6] Sharma KV, Dreher MR, Tang Y, et al. Development of "imageable" beads for transcatheter embolotherapy[J]. J Vasc Interv Radiol, 2010, 21: 865-876.
 - [7] 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.
 - [8] Johnson CG, Tang Y, Beck A, et al. Preparation of radiopaque drug-eluting beads for transcatheter chemoembolization[J]. J Vasc Interv Radiol, 2016, 27: 117-126.
 - [9] Hu J, Albadawi H, Chong BW, et al. Advances in biomaterials and technologies for vascular embolization[J]. Adv Mater, 2019, 31: e1901071.
 - [10] Wang D, Wu Q, Guo R, et al. Magnetic liquid metal loaded nano-in-micro spheres as fully flexible theranostic agents for SMART embolization[J]. Nanoscale, 2021, 13: 8817-8836.
 - [11] Sang L, Luo D, Wei Z, et al. X-ray visible and doxorubicin-loaded beads based on inherently radiopaque poly(lactic acid)-polyurethane for chemoembolization therapy[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2017, 75: 1389-1398.
 - [12] Li J, Wang J, Li J, et al. Fabrication of Fe_3O_4 @PVA microspheres by one-step electrospray for magnetic resonance imaging during transcatheter arterial embolization[J]. Acta Biomater, 2021, 131: 532-543.
 - [13] Gupta T, Virmani S, Neidt TM, et al. MR tracking of iron-labeled glass radioembolization microspheres during transcatheter delivery to rabbit VX2 liver tumors: feasibility study[J]. Radiology, 2008, 249: 845-854.
 - [14] 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.
 - [15] 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.
 - [16] 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.
 - [17] Cilliers R, Song Y, Kohlmeier EK, et al. Modification of embolic-PVA particles with MR contrast agents[J]. Magn Reson Med, 2008, 59: 898-902.
 - [18] 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.
 - [19] 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.
 - [20] Duran R, Sharma K, Dreher MR, et al. A novel inherently radiopaque bead for transarterial embolization to treat liver cancer: a pre-clinical study[J]. Theranostics, 2016, 6: 28-39.
 - [21] Sharma KV, Bascal Z, Kilpatrick H, et al. Long-term biocompatibility, imaging appearance and tissue effects associated with delivery of a novel radiopaque embolization bead for image-guided therapy[J]. Biomaterials, 2016, 103: 293-304.
 - [22] Levy EB, Krishnasamy VP, Lewis AL, et al. First human experience with directly image-able iodinated embolization microbeads[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2016, 39: 1177-1186.
 - [23] 王文焕. X 光显影碘代聚乳酸介入栓塞材料合成与性能[D]. 大连: 大连理工大学, 2019.
 - [24] 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.
 - [25] 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.
 - [26] Dreher MR, Sharma KV, Woods DL, et al. Radiopaque drug-eluting beads for transcatheter embolotherapy: experimental study of drug penetration and coverage in swine[J]. J Vasc Interv Radiol, 2012, 23: 257-264.
 - [27] Vogt K, Aryan L, Stealey S, et al. Microfluidic fabrication of imageable and resorbable polyethylene glycol microspheres for catheter embolization[J]. J Biomed Mater Res A, 2022, 110: 131-142.
 - [28] Barnett BP, Kraitchman DL, Lauzon C, et al. Radiopaque alginate microcapsules for X-ray visualization and immunoprotection of cellular therapeutics[J]. Mol Pharm, 2006, 3: 531-538.
 - [29] Wang Q, Qian K, Liu S, et al. X-ray visible and uniform alginate microspheres loaded with in situ synthesized BaSO_4 nanoparticles for in vivo transcatheter arterial embolization[J]. Biomacromolecules, 2015, 16: 1240-1246.
 - [30] Li X, Ji X, Chen K, et al. Immobilized thrombin on X-ray radiopaque polyvinyl alcohol/chitosan embolic microspheres for precise localization and topical blood coagulation[J]. Bioact Mater, 2021, 6: 2105-2119.
 - [31] Yi Z, Sun Z, Shen Y, et al. The sodium hyaluronate microspheres fabricated by solution drying for transcatheter arterial embolization[J]. J Mater Chem B, 2022, 10: 4105-4114.
 - [32] Thanoo BC, Jayakrishnan A. Tantalum loaded silicone microspheres

- as particulate emboli[J]. J Microencapsul, 1991, 8: 95-101.
- [33] Horikawa M, Ishikawa M, Uchida BT, et al. Practical Tantalum coating of microspheres for experimental visualization under fluoroscopy and CT[J]. Vasc Interv Radiol, 2016, 27: 127-132.
- [34] 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.
- [35] Malone CD, Fetzter DT, Monsky WL, et al. Contrast-enhanced US for the interventional radiologist: current and emerging applications[J]. Radiographics, 2020, 40: 562-588.
- [36] Chong WK, Papadopolou V, Dayton PA. Imaging with ultrasound contrast agents: current status and future[J]. Abdom Radiol(NY), 2018, 43: 762-772.
- [37] Deng XQ, Zhang HB, Wang GF, et al. Colon-specific microspheres loaded with puerarin reduce tumorigenesis and metastasis in colitis-associated colorectal cancer[J]. Int J Pharm, 2019, 570: 118644.
- [38] Foulds WS, Kek WK, Luu CD, et al. A porcine model of selective retinal capillary closure induced by embolization with fluorescent microspheres[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010, 51: 6700-6709.
- [39] Khalin I, Heimburger D, Melnychuk N, et al. Ultrabright fluorescent polymeric nanoparticles with a stealth pluronic shell for live tracking in the mouse brain[J]. ACS Nano, 2020, 14: 9755-9770.
- [40] Patil SB, Kaul A, Babbar A, et al. In vivo evaluation of alginate microspheres of carvedilol for nasal delivery[J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2012, 100: 249-255.
- [41] 宋 晟. 多功能医学显影探针的自组装途径构建及生物医学应用研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2015.
- [42] Hagit A, Soenke B, Johannes B, et al. Synthesis and characterization of dual modality (CT/MRI) core-shell microparticles for embolization purposes[J]. Biomacromolecules, 2010, 11: 1600-1607.
- [43] Bartling SH, Budjan J, Aviv H, et al. First multimodal embolization particles visible on X-ray/computed tomography and magnetic resonance imaging[J]. Invest Radiol, 2011, 46: 178-186.
- [44] Sommer CM, Stampfl U, Bellemann N, et al. Multimodal visibility (radiography, computed tomography, and magnetic resonance imaging) of microspheres for transarterial embolization tested in porcine kidneys[J]. Invest Radiol, 2013, 48: 213-222.
- [45] 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: 1225-1231.
- [46] Liu KL, Jin ZC, Hu XL, et al. A biodegradable multifunctional porous microsphere composed of carrageenan for promoting imageable trans-arterial chemoembolization[J]. Int J Biol Macromol, 2020, 142: 866-878.
- [47] Stella M, Braat AJAT, van Rooij R, et al. Holmium-166 radioembolization: current status and future prospective[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2022, 45: 1634-1645.

(收稿日期: 2022-12-01)

(本文编辑: 茹 实)