

· 研究进展 ·

药物洗脱栓塞微球研究进展

王书晗¹, 彭俊¹, 黄元礼², 马森菊¹, 周汨¹, 韩倩倩^{2*}, 柯林楠^{2*} (1. 深圳市医疗器械检测中心, 深圳 518057; 2. 中国食品药品检定研究院, 北京 102629)

摘要: 药物洗脱栓塞 (Drug-eluting Embolization, DEE) 微球是一种用于阻断肿瘤血流和传递药物的治疗性栓塞剂, 本文就其最新技术和临床应用、DEE微球设计时应考虑的重要特性、影响药物装载和分布的因素, 以及使用DEE微球测定药物空间分布的技术等方面进行了综述。

关键词: 药物洗脱栓塞微球; 阿霉素; 药物装载和分布

中图分类号: R96 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2024)08-0934-011

doi:10.16153/j.1002-7777.20240118

Research Progress of Drug-eluting Embolization Microspheres

Wang Shuhan¹, Peng Jun¹, Huang Yuanli², Ma Senju¹, Zhou Mi¹, Han Qianqian^{2*}, Ke Linnan^{2*} (1. Shenzhen Testing Center of Medical Device, Shenzhen 518057, China; 2. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China)

Abstract: Drug-eluting Embolization (DEE) microspheres is a therapeutic embolic agent used to block tumor blood flow and deliver drugs. In this paper, the latest technology and clinical applications of DEE microspheres, the important characteristics to be considered when designing DEE microspheres, and the factors affecting drug loading and distribution, as well as techniques for measuring drug spatial distribution using DEE microspheres were reviewed.

Keywords: drug-eluting embolization microspheres; doxorubicin; drug loading and distribution

肝癌是世界上癌症致死的主要原因之一, 几十年来其发病率和死亡率持续上升。肝细胞癌 (Hepatocellular Carcinoma, HCC) 是肝癌的主要形式, 通常在肿瘤发展的晚期才被诊断出来, 此时移植、手术切除或局部热消融可能均不可行, 对于许多此类患者, 经动脉化疗栓塞 (Transarterial Chemoembolization, TACE) 的局部微创治疗可能

是一种姑息性治疗选择。

TACE是中期HCC患者常用的一线治疗方案^[1], 也被用于治疗原发性胃肠道癌、乳腺癌、黑色素瘤和神经内分泌肿瘤的肝转移患者^[2]。TACE是在影像引导下将化疗药物和栓塞材料直接送入肿瘤供血动脉中, 其基本原理是肿瘤寄生的肝动脉血流被选择性中断导致肿瘤局部缺血, 同时递送的化疗

基金项目: 国家药品监督管理局药品监管科学体系建设重点项目: 药械组合产品质量控制和评价技术研究 (编号 RS2024X010); 广东省药品监督管理局2022年科技创新项目: 血液接触类医疗器械/材料涂层牢固度评价方法研究科技创新团队 (编号 2022TDB52); 广东省药品监督管理局2023年科技创新项目: 基于科学监管模式下医美用透明质酸类医疗器械产品标准化研究 (编号 2023TDB41)

作者简介: 王书晗 Tel: (0755) 86713426; E-mail: 21174040@qq.com

通信作者: 韩倩倩 Tel: (010) 53852592; E-mail: hanqianqian2005@163.com

柯林楠 Tel: (010) 53852572; E-mail: kelinnan@sina.com

药物对肿瘤产生细胞毒性作用。对于传统的TACE (Conventional Transarterial Chemoembolization, cTACE), 化疗药物经碘化油乳化, 经动脉给药后产生栓塞。近年来, 药物洗脱栓塞 (Drug-eluting Embolization, DEE) 微球, 也被称为药物洗脱珠 (Drug-eluting Beads, DEB), 作为栓塞和局部药物递送载体, 与单独的动脉内输注药物^[3]或cTACE^[4]相比, DEE-TACE可提高肿瘤内的药物浓度, 同时减少全身的药物暴露。

DEE微球或DEB通过经动脉化疗栓塞 (TACE) 输送, 作为治疗性栓塞来阻止血液流向肿瘤和输送药物的载体, 药物和DEE微球的组合, 可利用药物活性机制与TACE产生的局部组织反应之间的潜在协同作用, 增强疗效。

虽然已广泛采用DEE-TACE, 但在治疗参数如栓塞类型、微球大小、药物选择、对肿瘤动脉的导管选择或治疗终点的定义等方面仍缺乏一致意见, 导致不同医疗机构之间在操作和技术程序上存在很大差异, 不利于该技术的再现和比较, 而且目前药物和栓塞剂对疗效的相对作用关系尚缺乏足够的了解。通过对使用空白微球 (无药物) 和载有阿霉素 (一种化疗药物) 的DEE微球进行栓塞结果比较, 其结果是复杂的, 需要综合考虑患者的具体情况、肿瘤类型、治疗目标以及可能的副作用等因素, 在某些情况下, 空白微球栓塞可能是一个更好的选择 (例如在无法耐受化疗药物副作用的患者中), 而在需要强烈抗肿瘤作用的情况下, 载有阿霉素的DEE微球栓塞可能更为合适, 但哪种方法更优并没有达成共识。这也激发了人们对具有各种不同作用模式的药物的研究, 尝试更好地利用药物活性机制与TACE产生的局部组织反应之间的潜在协同作用。

通过DEE微球递送的药物, 其理想情况是以高浓度加载到微球中, 具有可持续或可控的药物释放特性, 并且容易渗透到肿瘤周围组织, 其活性应在TACE术后的肿瘤微环境中维持或增强, 并抵消或促进栓塞刺激引起的生物过程。例如TACE诱导的组织缺氧可促进肿瘤复发, 但是从DEE微球中洗脱

的抗血管生成药物, 有助于对抗由TACE诱导的组织缺氧刺激的新血管生成途径。随着免疫疗法的发展, DEE微球和免疫调节剂的结合, 可以通过促进由TACE产生的炎症微环境中的抗肿瘤免疫反应, 或通过帮助克服免疫抵抗或耐受途径, 提供有效的局部治疗效果和潜在的全身治疗效果。

研究人员在不断开发新的DEE模型, 以补充或提供TACE的新功能, 增强药物输送和疗效。最近, 在术内透视和锥束CT成像中可见DEE微球的发展^[5-8], 提出了一种有趣的可能性, 即微球不透射性可以作为药物空间分布水平的替代指征, 从而实现药物空间分布剂量的测定^[9]。目前已开发出多种含有不透射性物质的DEE微球, 可以在CT成像上区分装载不同药物的微球, 从而将特定药物递送到肿瘤内的不同微环境中^[10]。本文将综述DEE微球药物递送方面的最新进展。

1 肿瘤局部给药的DEE微球

早在几十年前, 人们已经提出使用微球增强药物向肝脏递送的概念^[11], 其最初的想法是向动脉内输注药物后暂时或永久性阻断肝血流, 可增加药物在肿瘤中的滞留、减少药物流动以限制全身的暴露, 从而减少副作用并提高疗效。药物洗脱微球将栓塞机制和药物递送机制结合到一个载体中, 所递送的药物与栓塞微球共定位。

此前有文献报道的临床试验表明, 与cTACE相比, 负载阿霉素的DEE微球在晚期HCC患者中, 显著降低了其血浆药物峰值浓度和曲线下药物峰面积, 提高了客观缓解率, 证明了其安全性、有效性和药代动力学的结果^[4]。本节概述了利用永久性 or 可生物降解材料开发的DEE微球, 这些微球具有以受控方式装载和释放药物的能力。

1.1 市售DEE微球

目前, 有6种商用DEE微球带有CE认证标志: 5种不可降解, 1种可生物降解 (见表1), 其中已报道1种DEE微球Callispheres的初步临床经验^[12]。美国食品药品监督管理局还没有批准微球作为DEE器械上市, 因此当微球载药时, 其使用还只是试验性的或超说明书范围的。

表1 DEE微球的特性和相应装载的药物

商业名称	粒径/ μm	材料	装载药物	参考文献	备注
DC Bead [美国波士顿科学公司 (Boston Scientific, USA)]	70~150、 100~300、 300~500、 500~700	聚乙烯醇(PVA)交联 2-丙烯酰胺-2-甲基 丙烷磺酸	阿霉素、伊立替康、盐酸 表柔比星、索拉非尼、拓 朴替康、米托蒽醌	[13-19]	不可降解
DC Bead LUMI [美国波士顿科学公司 (Boston Scientific, USA)]	40~90、 70~150	PVA交联2-丙烯酰胺 -2-甲基丙烷磺酸,再 与碘化部分共轭	阿霉素、伊立替康、拓朴 替康、凡德他尼	[7,20-22]	不可降解
EMbozene TANDEM [美国瓦里安医疗集团 (Varian Medical Systems Inc., USA)]	40 \pm 10、 75 \pm 15、 100 \pm 25	聚甲基丙烯酸酯涂覆 聚(双[三氟-乙氧基] 磷腈)	阿霉素、伊立替康、伊达 比星	[23-24]	不可降解
HEpaSphere [美国Merit医疗集团(Merit Medical Systems, USA)]	30~60、 50~100、 100~150、 150~200	丙烯酸钠-乙醇共 聚物	阿霉素、伊立替康、伊达 比星、奥沙利铂、顺铂	[25-31]	不可降解
LlfePearl [Terumo欧洲(比利时)介 入公司(Terumo European Interventional Systems, Belgium)]	100 \pm 25、 200 \pm 50、 400 \pm 50	聚乙二醇(PEG)和 3-磺基丙烯酸丙酯	阿霉素、伊立替康、伊达 比星、盐酸表柔比星	[32-34]	不可降解
BloPearl [Terumo欧洲(比利时)介 入公司(Terumo European Interventional Systems, Belgium)]	/	/	阿霉素、伊立替康、盐酸 表柔比星	[35]	可降解

微球化学结构的差异决定了其具有不同的载药能力和药物释放速率,这些参数会直接影响体内药代动力学。微球不同的尺寸大小、尺寸范围和分散性,以及机械性能(如压缩性和变形性),都可能会影响其体内性能,包括它们在动脉中的分布和堆积密度、缺血效应和治疗特异性的毒性,这些性质也会影响微球的处理特性(即微球应该能够在微导管中顺利流动,并且不会在导管中堵塞)以及与微导管的兼容性。DEE微球的临床应用应按照适用的法规进行研究。

1.2 药物装载和释放

目前,所有上市的DEE微球都是在使用场所(如医院)通过与药物溶液混合,然后不时地摇晃来加载药物的,载药所需的时间取决于药物的浓度和类型,以及微球的大小、数量和类型^[36]。载药

过程是通过离子之间的相互作用实现的,通常是阳离子药物(含有一个或多个质子化胺基)与微球聚合物结构内带负电荷的磺酸盐(SO_3^-)或羧酸盐(COO^-)之间的离子相互作用驱动的主动摄取机制实现的。在酸性溶液中形成药物的盐溶液,可以提高药物的溶解度,而且提供的正电荷与微球的阴离子相互作用,促进药物加载到微球中。有研究表明,载药洗脱微球对药物的负载量,与交联分子链中磺酸基团的数量有关,在同样体积前提下,结构中磺酸基团数目越多对药物的负载量就会越高,而不同粒径的载药洗脱微球对药物的最大负载量无显著性差异^[34,36]。

药物释放通过离子交换发生,即药物被洗脱介质、血液或组织中的正电荷离子所置换。药物释放速率受不同因素影响,包括药物和微球之间的离

子相互作用强度、微球内的药物相互作用以及洗脱介质的离子强度^[37]。因此,即使在相同的条件下,不同的药物从微球中释放的相对速率也不同,从快速释放的水溶性药物(与微球相互作用很少或没有相互作用),到中等释放速率的药物(如伊立替康),以及释放速率相对缓慢的药物(如多柔比星)^[38]。具有促进微球内分子聚集的化学结构的药物,可能会延长药物的洗脱时间,而较小的微球具有相对更高的比表面积,因此往往具有更快的洗脱速率,药物在洗脱介质中的溶解度和浓度也会影响药物从微球释放和扩散的速度^[37]。

体外药物洗脱通常采用美国药典(通则711)中的溶出度测试方法进行研究,但是,目前还没有一种技术能够准确地预测药物在体内的释放动力学。体外洗脱研究提供了一种在受控条件下比较药物的相对释放率的方法,并提供了药物在体内可能暴露的相对程度的指征。目前商业上可用的DEE微球有一个前提条件,由于它们的聚合物基质是阴离子性质的,因此只能装载和释放带正电的药物。当然,其他具有不同物理化学性质和给药机制的DEE微球也可能装载和释放其他种类的药物^[39],一些不能主动装载到DEE微球中的药物,可以通过溶剂或通过水溶性差的药物沉淀到微球基质中^[40]。

目前还没有批准能够将药物预装载到微球基质中的DEE微球,但是在许多临床研究中已经使用了这种产品形式^[4,41]。在这些研究中,制造商将多柔比星、伊立替康装入微球中并进行冻干,以生产出瓶装的无菌干燥微球。在使用时再以水进行水合。这种方法的优点,是可以缩短装载药物所需的准备时间,从而在操作过程中快速获得载药微球。

1.3 生物相容性和安全性

商业DEE微球需要进行生物相容性评估,以证明微球基质本身没有长期的不良影响,包括对可浸提物的各种细胞毒性测试,以及对局部效应(包括DEE微球在动物体内递送后的组织反应)进行的短期、中期和长期研究^[21,42]。

TACE联合DEE微球治疗HCC肿瘤是一种相对安全的治疗方法^[4,43],其在并发症和总生存率方面优于cTACE。报道显示,不论是DEE微球联合TACE栓塞,还是使用cTACE或空白微球栓塞,均有患者出现腹痛、发热、恶心等症状,但这种症状是自限性的^[4,43-44]。在动物模型^[45]中会出现肝酶

(包括天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶)短暂升高的情况,与cTACE相比,携带多柔比星的DEE微球联合TACE治疗,与化疗相关不良事件发生率较低,这可能是由于多柔比星的副作用水平较低。

1.4 可生物降解的DEE微球

生物可降解(可吸收)DEE微球的基本原理,是临时栓塞血管以便于可以重复进行手术操作,或可限制组织缺氧(组织缺氧与刺激新血管生成有关)的持续时间。可生物降解的DEE微球是用天然^[46]或合成^[47]材料开发的,这些材料主要通过水解而降解,但是,根据局部血流动力学和凝血条件,如果微球降解后血栓或血管损伤仍持续存在,则生物可降解栓塞剂(或任何栓塞剂)有可能导致永久性血管闭塞。目前为止,生物可降解DEE微球的潜在效益仍然只是推测性的。

在研究可生物降解的DEE微球时,需考虑许多重要性质,例如微球应降解成小的可溶性成分,避免大碎片的潜在移位导致非靶向栓塞或炎症;另外,药物释放应在微球降解的时间范围内以可控的方式进行;同样,微球应以合理的速率降解,以平衡组织缺血的持续时间和期望的血管再通。

例如由聚(乙二醇)甲基丙烯酸酯(PEGMA)交联聚(乳酸-羟基乙酸共聚物)(PLGA)和聚(乙二醇)(PEG)组成的可水解共聚物(PLGAPEG-PLGA)形成的可吸收DEE微球^[48],为了减小聚合物降解产物的尺寸,使用2-亚甲基-1,3-二氧戊烷将可水解酯键加入到水凝胶基质中^[48],这种方法的好处,是小的水溶性降解产物可以通过肾脏进行清除^[49]。

1.5 载抗血管生成药物的DEE微球

现阶段已利用DEE微球进行了各种抗血管生成药物的负载和洗脱研究^[18,22],并在临床前试验模型中测试了微球的性能^[19,45,47]。TACE诱导的缺氧可通过促进血管内皮生长因子(VEGF)的表达来刺激新血管生成,从而导致肿瘤局部复发^[50]。抗血管生成药物如多激酶抑制剂索拉非尼,在HCC中显示出疗效,但具有一定的全身毒性,用DEE微球局部递送药物,可能是减轻全身毒性和抑制新血管生成途径的有效策略。

1.6 不透射线DEE微球

传统的DEE微球是放射透过性的,因此不能在术中透视或X射线成像方式上被观察到。早期可

成像的DEE微球,是通过在载药动脉栓塞微球DC Bead™中浸渍碘油制成的^[51],使微球实现了在术中和术后的可视化^[52-54]。为了解决碘油随着时间的推移从微球中浸出的问题,采用连接剂^[6]将DC Bead上的部分羟基官能团与2,3,5-三碘苯甲酸结合,开发了不透射线的栓塞微球;后来,使用2,3,5-三碘苯甲醛实现了直接共轭^[5,7];这些微球(DC Bead LUMI™)具有良好的导管输送性、术中可视化,以及随访CT持续稳定的成像能力^[5,8];此外,与不透射线的DC Bead相比,部分不透射线的微球在载药时不会收缩^[55],这一特性使得微球在携带药物时能够保持稳定的形态和大小,有利于药物的均匀分布和释放。近期,小直径(40~90 μm)不透射线微球的出现,促进了更远端动脉分布成像^[21]。

在人体中使用不透射线的DEE微球,具有在TACE期间定位微球的实时反馈作用^[8]。虽然不透射线DEE微球的临床应用仍在研究中,但据推测,它可以改善治疗终点、显示非靶点栓塞,以及早期发现治疗不足的肿瘤区域,从而实现以相同的程序完成治疗。也有学者提出,微球的不透射性和成像分布可以作为局部药物浓度的替代指标,从而实现药物剂量分布的测定^[9-10]。

2 DEE微球TACE后的药物效应和分布

2.1 药物与缺血

由于使用空白微球和载阿霉素的DEE微球进行栓塞效果比较研究,其结论不一致,这引起了关于局部缺血和药物对TACE疗效的相对贡献的争论。有证据表明,缺血和药物可能都有助于提高治疗效果,一些临床研究表明,与空白微球相比,DEE微球周围的局部细胞毒性更大^[56-57];一项回顾性研究发现,在用于肝移植的栓塞肝脏中,与使用空白微球栓塞相比,使用载表柔比星的DEE微球进行TACE可导致更多的肿瘤坏死^[58];在一项单中心前瞻性随机试验中,DEE微球的TACE进展时间优于普通微球^[44];但是,Brown等人在一项单中心随机研究中,发现尽管使用了不同的普通微球和DEE微球,二者没有显著性差异^[43]。

2.2 影响药物分布的因素

为了达到最佳的效果,化疗药物必须有效地穿透组织,使暴露于药物治疗浓度下的细胞数量最大化,但影响DEE微球药物在肿瘤内分布和治疗效果的因素有很多。

2.2.1 微球分布

由于药物和微球的相对共定位,抗肿瘤药物的覆盖度很大程度上取决于微球在肿瘤血管中的分布情况。在空间离散的肿瘤样本中,发现用CT测量的不透射线DEE微球的体积和衰减,与样本中测量的多柔比星的量呈正相关^[9]。DEE微球注射后随血液流动,因此优先积聚在富血供的肿瘤区域;较大的微球容易引起近端血管闭塞,较小的DEE微球在离导管更远的血管内滞留,因此较小的微球能够提供更好的药物覆盖面^[54]。

2.2.2 药物释放

药物要发挥作用,必须首先从微球中释放出来。随着时间的推移,肿瘤中药物的生物利用度,即药物洗脱的比例,取决于药物从微球中释放的速率,以及通过洗脱或代谢从肿瘤中清除的速率。DEE微球在体内的药物释放情况,可能由具有不同药物释放机制的几个阶段决定。

药物在DEE微球刚完成输注时释放速率最快,原因是微球暴露于血液中的离子的表面积高,以及DEE微球药物释放的初始特征——“突释”。随着微球在动脉中的积聚,血流逐渐减慢,直至达到血流停滞,形成微球栓塞。在释放过程的这一阶段,离子进入微球的速度和药物从微球中扩散的速度逐渐减慢,随着微球和周围组织之间的药物浓度梯度减小和平衡,微球周围组织中药物水平的升高可能进一步降低药物从微球扩散的速率。这一现象可能与药物不能很好地渗透到肿瘤血管外间隙,从而导致微球邻近区域的浓度升高、药物释放时间延长有关。例如多柔比星,其体内药物释放可持续至少1个月^[59]。

2.2.3 组织渗透

肿瘤内药物分布受多种生物屏障的影响,包括血管间距离、密集细胞与细胞外间隙,以及组织间流体压力,这些生物屏障会抑制肿瘤药物的渗透和覆盖。药物在肿瘤内的运输也受到物理化特性的影响,包括药物分子大小、电荷、溶解度,以及药物被细胞摄取和结合程度^[60]。因血管栓塞后血流减少或消失,药物从DEE微球中释放出来后,药物的运输可能主要通过扩散的方式进行。一些研究评估了DEE微球栓塞后药物在肿瘤中的分布,发现阿霉素停留在半径约600 μm的微球内^[9,54,57,59],而舒尼替尼则会进一步渗透到周围组织中^[61]。

药物从DEE微球释放后,药物的渗透可能会通过微环境调节剂(如使血管或细胞外基质正常化或重塑的药物)的共同递送而改善。此外,局部治疗(LRT)或其他技术如高强度聚焦超声或不可逆电穿孔,可能通过加热,或机械破坏,或组织通透性来增强药物的分布。

2.3 肿瘤微环境

肿瘤微环境在局部药物疗效中起着重要作用,即使一种药物均匀地分布在整个肿瘤中,由于细胞表型、增殖速率、代谢和组织氧合的空间异质性,其作用在不同区域也可能产生不同结果^[62],尤其是以细胞周期依赖方式发挥作用的传统细胞抑制药物可能与肿瘤微环境高度相关。栓塞引起的组织缺氧可能会影响细胞对某些药物(如多柔比星)的敏感性,这可能需要提高达到细胞毒性作用所需的剂量,或选择更具侵袭性的肿瘤表型^[63]。栓塞后肿瘤微环境的潜在变化,可能包括组织间流体压

力、微血管灌注和肿瘤间质含量等,因此,影响药物分布和治疗效果的确切机制还需要进一步探索和研究^[64]。负载缺氧激活药物或抗血管生成药物的DEE微球,也许会是利用TACE引起肿瘤微环境变化的一种有前景的手段。

2.4 用DEE微球测定TACE术后肿瘤内药物分布

评估临床前肿瘤模型中药物累积的常用方法包括肿瘤组织匀浆化、药物提取和定量,这种方法可以提供整个组织样本中药物的总量和浓度信息,但是药物在组织样本中空间分布的信息却无从得知。而且,在使用DEE微球进行TACE的研究中,该方法无法区分洗脱的药物和保留在微球中(与治疗效果无关)的药物。许多依赖于组织匀浆化的技术被用来评估DEE微球进行TACE后肿瘤内的药物浓度,但是评价药物在肿瘤内分布的技术相对较少(表2)。

表2 TACE后使用DEE微球测定抗肿瘤药物的技术

测定方法	样品制备	药物	组织中的药物浓度	组织内药物空间分布	参考文献
液质联用法	均质化组织或活检	阿霉素、舒尼替尼、凡德他尼、伊立替康	√	×	[3,45,65-67]
液相色谱-荧光检测法	均质化组织	阿霉素	√	×	[9]
显微荧光法	肿瘤切片	阿霉素、舒尼替尼	√	√	[3,9,54]
放射自显影术	全身切片	¹⁴ C阿霉素	√	√	[68]
原子吸收光谱法	均质组织	阿霉素	√	×	[56]
显微荧光光谱法	组织切片	阿霉素	√	√	[57,59]
红外显微镜	组织切片	阿霉素、布洛芬	×	×	[57,69]
质谱成像	组织切片	舒尼替尼及代谢物	√	√	[61]
原子荧光	均质组织	三氧化二砷	√	×	[70]

对于具有天然荧光的药物,如多柔比星和舒尼替尼,可以使用荧光显微镜在肿瘤切片中评估药物的分布浓度^[9,54,61]。但是,荧光信号的猝灭限制了微球中药物残留量的准确定量,为了解决这一问题,采用显微荧光光谱法检测组织中的药物,采用显微红外光谱法用于定量微球内的药物^[57]。

对于不具有荧光的药物,其分布可以通过放

射性标记来测量,或在某些情况下通过评估特定的药物生物效应来推断,例如可以利用qPCR和显微切割技术测定组织中的白细胞介素-6(作为DEE微球释放的布洛芬的标志物)^[71]。

3 小结与展望

TACE是一种微创的局部治疗,利用导管和基于成像的血管,医生能够精确地定位到肿瘤所在的

血管, 直接对肿瘤进行治疗。这种对肿瘤的精准接触方式, 为使用控释药物递送系统(如DEE微球)进行局部给药提供了极好的手段, 可减少药物的全身暴露、提高肿瘤内药物浓度, 并更好地控制药物的时空分布。

阿霉素是TACE中最常用的药物, 但它已不再作为HCC的全身治疗, 有体外试验证据表明其他药物可能具有更强的活性^[72]。由于对载药微球和空白微球试验结果的分析没有达成一致结论, 这进一步加剧了以下争论: 阿霉素对疗效的贡献, 以及它是否是用于DEE微球的最佳药物。不过, 利用单细胞转录组学(包含确定TACE敏感性的常见突变簇或RNA表达模式), 进行治疗前的活组织检查, 可能很快就会用来指导选择合理的药物^[73]。但是, 单个肿瘤内部和同时多灶性肿瘤之间的突变异质性, 可能会限制通过单个活检标本捕捉完整突变情况的能力。

随着对栓塞后肿瘤微环境变化的理解不断加深, 使用专门针对TACE局部给药的手段也越来越多。肿瘤缺氧可能是一把双刃剑: 它是栓塞引起肿瘤缺血坏死的自然结果, 但也是促进新生血管生成的因素, 会导致肿瘤局部复发。低氧微环境作为增强药物疗效的手段, 可能为使用低氧激活药物或其他靶向药物提供了理论基础, 以血管内皮生长因子(VEGF)或缺氧诱导因子1- α (HIF1A)为靶点的血管制剂, 可以限制肿瘤缺氧诱导的血管生成(TACE术后肿瘤局部复发的机制), 甚至可以促进有益的抗肿瘤免疫作用。许多其他途径的多激酶抑制剂与DEE微球的联合应用仍有待探索, 且在局部给药方面表现出许多有趣的可能性, 也许可以通过DEE微球局部递送抑制剂来抑制肿瘤应激反应, 从而抵消LRT(如TACE)后的促癌效应^[74]。

药物可能靶向不同类型的免疫细胞、受体和分子途径, 这为DEE微球进行局部给药提供了很大可能性, 这些药物多可用于靶向特定的固有肿瘤(可能通过下一代测序技术来识别这些特征)。随着在TACE治疗中不再局限于传统的化疗药物, 且在多领域协作、跨学科研究工作的支持下, 临床上重视系统性的研究, 将会大大加快新一代DEE微球-药物组合的临床转化。

我国当前在该领域尚未有商业化产品问世, 目前市场上仅有少数几款栓塞微球(非载药)产

品。该产品应用前景广阔, 相关部门与机构应积极出台配套政策, 鼓励并支持科研机构及企业加大研发投入, 致力于开发具有自主知识产权的载药栓塞微球产品, 通过持续的技术突破与创新, 打破技术壁垒, 满足市场的迫切需求; 同时, 检验部门应积极推进建立适应产品特性的检测标准与方法体系, 加速制定与发布相关产品注册指导原则, 监管部门应建立严格的产品监管制度, 从研发、临床到上市, 实施全程严密监管, 确保产品质量与安全, 共同促进新质生产力发展。

参考文献:

- [1] Galle PR, Forner A, Llovet JM, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2018, 69: 182-236.
- [2] Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, et al. Intra-arterial Infusion of Irinotecan-loaded Drug-eluting Beads (DEBIRI) Versus Intravenous Therapy (FOLFIRI) for Hepatic Metastases from Colorectal Cancer: Final Results of a Phase III Study[J]. *Anticancer Resm*, 2012, 32: 1387-1395.
- [3] Gupta S, Wright KC, Ensor J, et al. Hepatic Arterial Embolization with Doxorubicin-loaded Superabsorbent Polymer Microspheres in a Rabbit Liver Tumor Model[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2011, 34: 1021-1030.
- [4] Poon RT, Tso WK, Pang RW, et al. A Phase I/II Trial of Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma Using a Novel Intra-arterial Drug-eluting Bead[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007, 5: 1100-1108.
- [5] 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.
- [6] Negussie AH, Dreher MR, Johnson CG, et al. Synthesis and Characterization of Image-able Polyvinyl Alcohol Microspheres for Image-guided Chemoembolization[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2015, 26: 198.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Pourmorteza A, Negussie AH, Symons R, et al. Spectral Photon-counting CT: Spatial Differentiation of Static Contrast Versus Radiopaque Image-able Drug Eluting Microspheres[C/OL]. Chicago, USA: Radiological Society of North America 2016 Scientific Assembly and Annual Meeting, 2016[2024-01-30]. <http://archive.rsna.org/2016/16014790.html>.
- [11] Aronsen KF, Hellekant C, Holmberg J, et al. Controlled Blocking of Hepatic Artery Flow with Enzymatically Degradable Microspheres Combined with Oncolytic Drugs[J]. *Eur Surg Res*, 1979, 11: 99–106.
- [12] Wang CY, Xia JG, Yang ZQ, et al. Transarterial Chemoembolization with Medium-sized Doxorubicin-eluting Callisphere Is Safe and Effective for Patients with Hepatocellular Carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2020, 10: 4434.
- [13] Lewis AL, Taylor RR, Hall B, et al. Pharmacokinetic and Safety Study of Doxorubicin-eluting Beads in a Porcine Model of Hepatic Arterial Embolization[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2006, 17: 1335–1343.
- [14] Spindeldreier KC, Thiesen J, Kraemer I. Loading, Release and Stability of Epirubicin-loaded Drug-eluting Beads[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2016, 22: 591–598.
- [15] Lahti SJ, Zeng D, Jia JB, et al. Sorafenib Loaded Drug-eluting Beads: Loading and Eluting Kinetics and *in vitro* Viability Study[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2015, 26: S80–S81.
- [16] Boulin M, Hillon P, Cercueil JP, et al. Idarubicin-loaded Beads for Chemoembolisation of Hepatocellular Carcinoma: Results of The IDASPHERE Phase I Trial[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39: 1301–1313.
- [17] Forster RE, Small SA, Tang Y, et al. Comparison of DC Bead-irinotecan and DC Bead-topotecan Drug Eluting Beads for Use in Locoregional Drug Delivery to Treat Pancreatic Cancer[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2010, 21: 2683–2690.
- [18] 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.
- [19] Fuchs K, Bize PE, Dormond O, et al. Drug-eluting Beads Loaded with Antiangiogenic Agents for Chemoembolization: *in vitro* Sunitinib Loading and Release and *in vivo* Pharmacokinetics in an Animal Model[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2014, 25: 379–387.
- [20] Krishnasamy V, Banovac F, Mikhail A, et al. Topotecan-eluting Radiopaque Embolic Beads (ROB) for Transarterial Hepatic Chemoembolization (TACE) [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2016, 27: S130.
- [21] Lewis AL, Caine M, Garcia P, et al. Handling and Performance Characteristics of a New Small Caliber Radiopaque Embolic Microsphere[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2020, 108: 2878–2888.
- [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] Gnutzmann DM, Mechel J, Schmitz A, et al. Evaluation of The Plasmatic and Parenchymal Elution Kinetics of Two Different Irinotecan-loaded Drug-eluting Embolics in a Pig Model[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2015, 26: 746–754.
- [24] Richter G, Radeleff B, Stroszczyński 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.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] Poggi G, Quaretti P, Minoia C, et al. Transhepatic Arterial Chemoembolization with Oxaliplatin-eluting Microspheres

- (OEM-TACE) for Unresectable Hepatic Tumors[J]. *Anticancer Res*, 2008, 28: 3835-3842.
- [28] Chen M, Xu R, Chen X, et al. Hepatic Fibrosis and Short-term Clinical Efficacy after Hepatic Artery Embolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma Using Doxorubicin-eluting HepaSphere[J]. *Transl Cancer Res*, 2020, 9: 1361-1370.
- [29] Seki A, Hori S. Switching The Loaded Agent from Epirubicin to Cisplatin: Salvage Transcatheter Arterial Chemoembolization with Drug-eluting Microspheres for Unresectable Hepatocellular Carcinoma[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2012, 35: 555-562.
- [30] Namur J, Pascale F, Maeda N, et al. Safety and Efficacy Compared between Irinotecan-loaded Microspheres HepaSphere and DC Bead in a Model of VX2 Liver Metastases in the Rabbit[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2015, 26: 1067-1075.
- [31] Jiaqi Y, Hori S, Minamitani K, et al. A New Embolic Material: Super Absorbent Polymer (SAP) Microsphere and Its Embolic Effects[J]. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*, 1996, 56: 19-24.
- [32] Pereira PL, Plotkin S, Yu R, et al. An *in vitro* Evaluation of Three Types of Drug-eluting Microspheres Loaded with Irinotecan[J]. *Anticancer Drugs*, 2016, 27: 873-878.
- [33] Gjoreski A, Popova-Jovanovska R, Eftimovska-Rogac I, et al. Safety Profile and Efficacy of Chemoembolization with Doxorubicin-loaded Polyethylene Glycol Microspheres in Patients with Hepatocellular Carcinoma[J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2019, 7: 742-746.
- [34] 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.
- [35] Terumo's BioPearl. The First Biodegradable Drug Eluting Microspheres Received CE Mark[EB/OL]. (2020) [2024-01-30]. <https://www.terumo.com/pressrelease/detail/20200428/530/index.html>.
- [36] Lewis AL. DC Bead: A Major Development in the Toolbox for the Interventional Oncologist[J]. *Expert Rev Med Devices*, 2009, 6: 389-400.
- [37] Ahnfelt E, Sjogren E, Hansson P, et al. *In vitro* Release Mechanisms of Doxorubicin from a Clinical Bead Drug-delivery System[J]. *J Pharm Sci*, 2016, 105: 3387-3398.
- [38] Lewis AL, Dreher MR, O' Byrne V, et al. DC BeadM1™: Towards an Optimal Transcatheter Hepatic Tumour Therapy[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2016, 27: 1-12.
- [39] Hu J, Albadawi H, Chong BW, et al. Advances in Biomaterials and Technologies for Vascular Embolization[J]. *Adv Mater*, 2019, 31: 1901071.
- [40] Forster RE, Tang Y, Bowyer C, et al. Development of a Combination Drug-eluting Bead: Towards Enhanced Efficacy for Locoregional Tumour Therapies[J]. *Anticancer Drugs*, 2012, 23: 355-369.
- [41] Levy EB, Peer C, Sissung TM, et al. Pilot Study Comparing Systemic and Tissue Pharmacokinetics of Irinotecan and Metabolites after Hepatic Drug-eluting Chemoembolization[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2019, 30: 19-22.
- [42] Denys A, Czuczman P, Grey D, et al. Vandetanib-eluting Radiopaque Beads: *in vivo* Pharmacokinetics, Safety and Toxicity Evaluation Following Swine Liver Embolization[J]. *Theranostics*, 2017, 7: 2164-2176.
- [43] 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.
- [44] Malagari K, Pomoni M, Kelekis A, et al. Prospective Randomized Comparison of Chemoembolization with Doxorubicin-eluting Beads and Bland Embolization with Bead Block for Hepatocellular Carcinoma[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2010, 33: 541-551.
- [45] Bize P, Duran R, Fuchs K, et al. Antitumoral Effect of Sunitinib-eluting Beads in the Rabbit VX2 Tumor Model[J]. *Radiology*, 2016, 280: 425-435.
- [46] Weng L, Rostamzadeh P, Nooryshokry N, et al. *In vitro* and *in vivo* Valuation of Biodegradable Embolic Microspheres with Tunable Anticancer Drug Release[J]. *Acta Biomater*, 2013, 9: 6823-6833.
- [47] Chen J, White SB, Harris KR, et al. Poly(lactide-co-glycolide) Microspheres for MRI-monitored Delivery of Sorafenib in a Rabbit VX2 Model[J]. *Biomaterials*, 2015, 61: 299-306.

- [48] Verret V, Pelage JP, Wassef M, et al. A Novel Resorbable Embolization Microsphere for Transient Uterine Artery Occlusion: A Comparative Study with Trisacryl-gelatin Microspheres in the Sheep Model[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2014, 25: 1759-1766.
- [49] Yamaoka T, Tabata Y, Ikada Y. Fate of Water-soluble Polymers Administered via Different Routes[J]. *J Pharm Sci*, 1995, 84: 349-354.
- [50] Shim JH, Park JW, Kim JH, et al. Association between Increment of Serum VEGF Level and Prognosis after Transcatheter Arterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma Patients[J]. *Cancer Sci*, 2008, 99: 2037-2044.
- [51] 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.
- [52] Sharma KV, Dreher MR, Tang Y, et al. Development of "Imageable" Beads for Transcatheter Embolotherapy[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2010, 21: 865-876.
- [53] 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.
- [54] 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.
- [55] 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.
- [56] 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.
- [57] Namur J, Wassef M, Millot JM, et al. Drug-eluting Beads for Liver Embolization: Concentration of Doxorubicin in Tissue and in Beads in a Pig Model[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2010, 21: 259-267.
- [58] Nicolini A, Martinetti L, Crespi S, et al. Transarterial Chemoembolization with Epirubicin-eluting Beads Versus Transarterial Embolization before Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2010, 21: 327-332.
- [59] 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.
- [60] Chauhan VP, Stylianopoulos T, Boucher Y, et al. Delivery of Molecular and Nanoscale Medicine to Tumors: Transport Barriers and Strategies[J]. *Annu Rev Chem Biomol Eng*, 2011, 2: 281-298.
- [61] Fuchs K, Kiss A, Bize PE, et al. Mapping of Drug Distribution in the Rabbit Liver Tumor Model by Complementary Fluorescence and Mass Spectrometry Imaging[J]. *J Control Release*, 2018, 269: 128-135.
- [62] Tredan O, Galmarini CM, Patel K, et al. Drug Resistance and the Solid Tumor Microenvironment[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99: 1441-1454.
- [63] Dubbelboer IR, Pavlovic N, Heindryckx F, et al. Liver Cancer Cell Lines Treated with Doxorubicin Under Normoxia and Hypoxia: Cell Viability and Oncologic Protein Profile[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11: 1024.
- [64] Liang B, Chen SF, Li L, et al. Effect of Transcatheter Intra-arterial Therapies on Tumor Interstitial Fluid Pressure and Its Relation to Drug Penetration in a Rabbit Liver Tumor Model[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2015, 26: 1879-1886.
- [65] 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.
- [66] Zhang S, Huang C, Li Z, et al. Comparison of Pharmacokinetics and Drug Release in Tissues after Transarterial Chemoembolization with Doxorubicin Using Diverse Lipiodol Emulsions and CalliSpheres Beads in Rabbit Livers[J]. *Drug Deliv*, 2017, 24: 1011-1017.
- [67] Tanaka K, Maeda N, Osuga K, et al. *In vivo* Evaluation of Irinotecan-loaded QuadraSphere Microspheres for Use in Chemoembolization of VX2 Liver Tumors[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2014, 25: 1727-1735.
- [68] Teder H, Johansson CJ, d'Argy R, et al. The Effect of

- Different Dose Levels of Degradable Starch Microspheres (Spherex) on the Distribution of a Cytotoxic Drug after Regional Administration to Tumour-bearing Rats[J]. *Eur J Cancer*, 1995, 31: 1701–1705.
- [69] Namur J, Wassef M, Pelage JP, et al. Infrared Microspectroscopy Analysis of Ibuprofen Release from Drug Eluting Beads in Uterine Tissue[J]. *J Control Release*, 2009, 135: 198–202.
- [70] Duan XH, Li H, Ren JZ, et al. Hepatic Arterial Chemoembolization with Arsenic Trioxide Eluting CalliSpheres Microspheres Versus Lipiodol Emulsion: Pharmacokinetics and Intratumoral Concentration in a Rabbit Liver Tumor Model[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 9979–9988.
- [71] Verret V, Bevilacqua C, Schwartz-Cornil I, et al. IL6 and TNF Expression in Vessels and Surrounding Tissues after Embolization with Ibuprofen-loaded Beads Confirms Diffusion of Ibuprofen[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2011, 42: 489–495.
- [72] Boulin M, Guiu S, Chauffert B, et al. Screening of Anticancer Drugs for Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma[J]. *Anticancer Drugs*, 2011, 22: 741–748.
- [73] Fako V, Wang XW. The Status of Transarterial Chemoembolization Treatment in the Era of Precision Oncology[J]. *Hepatol Oncol*, 2017, 4: 55–63.
- [74] Kumar G, Goldberg SN, Gourevitch S, et al. Targeting STAT3 to Suppress Systemic Pro-oncogenic Effects from Hepatic Radiofrequency Ablation[J]. *Radiology*, 2017, 286: 524–536.

(收稿日期 2024年2月15日 编辑 王雅雯)