

## 综述

## 微球和纳米粒在肝细胞癌经动脉化疗栓塞(TACE)治疗中的应用进展\*

魏敏<sup>1,2</sup> 杨朝凤<sup>1,2</sup> 李杨<sup>1,2,\*</sup>

1.医学影像四川省重点实验室

2.川北医学院附属医院放射科

(四川南充 637000)

**【摘要】**肝细胞癌(HCC)是一种常见的恶性肿瘤,其最佳的治疗方案为手术切除。但HCC发现时大多已错失手术机会,对于不可切除的HCC,常推荐的非手术治疗为经动脉化疗栓塞术(TACE),包括常规TACE(cTACE)和药物洗脱微球TACE(DEB-TACE),原理均为栓塞剂诱导的缺血效应。微球作为最常用的栓塞剂,具有成球材料多、粒径统一、不易堵塞等特点。近年,纳米粒因其在疗效、载药能力和可视化方面等更具优势,成为了TACE治疗研究中的热点。本文就微球和纳米粒在TACE中的应用进展作出综述。

**【关键词】**肝细胞癌;载药微球;纳米粒;经动脉化疗栓塞术

【中图分类号】R735.7

【文献标识码】A

**【基金项目】**南充市校科技战略合作项目(22SXQT0294);  
医学影像四川省重点实验室(MIKLSP2021010);  
川北医学院附属医院(2021LC009)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2025.12.053

## Recent Advances of the Application of Microspheres and Nanoparticles in Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma\*

WEI Min<sup>1,2</sup>, YANG Chao-feng<sup>1,2</sup>, LI Yang<sup>1,2,\*</sup>

1.Sichuan Key Laboratory of Medical Imaging,Nanchong 637000, Sichuan Province, China

2.Department of Radiology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China

## ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common malignancies, and the best treatment is surgical resection. However, few patients are eligible for surgery when HCC is diagnosed. For patients with unresectable HCC, transarterial chemoembolization(TACE) is considered as an recommended treatment option, including conventional TACE (cTACE) and drug-eluting beads TACE (DEB-TACE) which are both based on the embolicant-induced ischemia effect. Microspheres, the most commonly used embolic agent, have the characteristics of various materials, uniform size and uneasy to block catheters. In recent years, nanoparticles have become a hot topic in TACE therapy because of the advantages in efficacy, drug loading ability and visualization. This paper reviews recent advances of the application of microspheres and nanoparticles in TACE.

**Keywords:** Hepatocellular Carcinoma; Drug-eluting Beads; Nanoparticles; Transarterial Chemoembolization

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种常见的恶性肿瘤,发病率居世界第六位而死亡率居世界第三位<sup>[1]</sup>。目前治疗肝细胞癌的最佳手段仍是手术切除,而大部分患者发现时常已处在疾病中晚期,错失了手术机会,常推荐的治疗手段为经动脉化疗栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE)。相对于由门静脉供血占75%和肝动脉供血占25%的正常肝实质,约95%的肝细胞癌主要接受肝动脉供血。因此,TACE的主要原理就是阻断肿瘤供血动脉的同时进行局部化疗,与全身化疗相比,减少了对正常肝实质的损伤。

现阶段的TACE主要有两种,一种是常规TACE(conventional TACE, cTACE),其向肝动脉内注射碘化油乳化剂和化疗药物,辅以聚乙烯醇颗粒(polyvinyl alcohol, PVA)、明胶海绵颗粒、空白微球等栓塞治疗。cTACE是一种相对安全的手段,但常伴随栓塞后综合征<sup>[2]</sup>,其特征是疼痛、发烧、恶心、呕吐。为了解决这一问题,实现化疗药物的输送和控制药物释放,药物洗脱微球TACE(drug-eluting beads TACE, DEB-TACE)被开发出来,其通过离子交换或吸收等机制负载化疗药物,经导管或微导管输入目标肿瘤,在较长时间内持续释放药物,最终保持肿瘤内高药物浓度而不升高全身药物浓度<sup>[3]</sup>。cTACE和DEB-TACE的原理均为栓塞剂诱导的缺血效应,因此栓塞剂的选择是TACE成功的重要因素。在各种栓塞剂中,最常用的是微球,其次是明胶海绵<sup>[4]</sup>。近年,纳米粒因其在疗效、载药能力和可视化方面等更具优势,成为了TACE治疗研究中的热点。本文就微球和纳米粒在TACE中的应用进展作出综述。

## 1 微球

栓塞剂在TACE治疗中至关重要,理想的栓塞剂应具备以下特性:(1)完全阻断血流数小时至数天;(2)良好的安全性和生物相容性;(3)负载亲水性和疏水性化疗药物;(4)控制降解速率;(5)持续可控地释放化疗药物;(6)较低的药物血浆循环浓度和细胞毒性作用<sup>[5]</sup>。作为最受欢迎的栓塞剂,微球是指高分子材料形成的微小球形或类球形实体,其成球材料多,粒径统一,不易堵塞导管,粒径范围为1~900 $\mu\text{m}$ 。微球具有较高的血管靶向性,能栓塞至血管末梢<sup>[6-7]</sup>,根据能否降解和是否造成永久性栓塞分为非生物降解微球和生物降解微球。

**1.1 非生物降解微球** 非生物降解微球由于其不可降解性,能够在血管内长时间停留,具有强大的栓塞能力,可以导致局部组织缺血、缺氧、血管通透性增加,造成血管末梢栓塞及周围组织不可逆性损伤,具有永久性栓塞作用<sup>[6]</sup>。

**1.1.1 DC Bead微球** DC Bead 微球是最早应用于肝细胞癌TACE治疗的微球,属于非生物降解微球。它的基本化学结构是磺氨基修饰的PVA水凝胶,通过反相悬浮聚合制成,粒径为100~900 $\mu\text{m}$ 。此类微球具有生物相容性,能够装载蒽环类化疗药物,如阿霉素,最大载药量约40mg,且可在几个小时内摄取超过99%的药物,因此送入肝动脉之后很快与阿霉素结合,几乎没有化疗药物进入全身循环,显著降低全身毒副作用。Zhou<sup>[8]</sup>等使用DC Bead微球对74例不可切除的HCC患者进行了DEB-TACE治疗,9例(12.2%)患者达到完全缓解,患者肝功能仅在治疗后第一周下降,之后1~3个月内迅速恢复,术后最

**【第一作者】**魏敏,男,在读硕士,主要研究方向:腹部影像诊断及介入治疗。E-mail: 1072248420@qq.com

**【通讯作者】**李杨,男,教授,主要研究方向:体部影像诊断及介入治疗。E-mail: 552410618@qq.com

常见的并发症为呕吐、发热和疼痛，多为轻至中度。Kang<sup>[9]</sup>等人对76例巴塞罗那肝癌(Barcelona clinic liver cancer, BCLC)0/A期患者随机使用DC Bead微球TACE与cTACE，DC Bead组的客观缓解率高于cTACE组(分别为94.4%和82.5%)，虽然差异无统计学意义( $P=0.367$ )，但DEB-TACE组的术后谷草转氨酶、谷丙转氨酶和腹痛的等级显著低于cTACE组。这些研究提示应用DC Bead微球的TACE安全有效且患者耐受性较好。

**1.1.2 HepaSphere微球** HepaSphere微球是一种丙烯酸钠和乙醇的共聚物，特点是具有高吸水性。这类微球呈粉末状，吸收溶液后迅速膨胀且变得柔软、易变形，可以通过微导管轻松输送到肿瘤血管内<sup>[10]</sup>。HepaSphere微球中的丙烯酸酯基团带负电，通过形成离子键与带正电的化疗药物相结合，例如奥沙利铂或顺铂等。Malagari<sup>[11]</sup>等人在使用粒径30~60 $\mu\text{m}$ 的HepaSphere微球对142例无法根治的肝细胞癌患者进行TACE治疗的研究中发现，BCLC A组术后1、3、5年生存率为95.8%、75.7%、21.4%，BCLC B组为94.4%、36.1%、2.7%；患者肿瘤进展时间为9 $\pm$ 4.3个月，且未发生严重不良事件。因此，HepaSphere微球在局部反应和长期生存方面具有良好的效果。

**1.1.3 EmboSphere微球与Embozene微球** EmboSphere微球由三丙烯和明胶交联而成，表面光滑，有良好的亲水性，并且可变形，从而可通过管腔小于球体最大直径的微导管。另外，这类微球不易聚集，与同尺寸的PVA微球相比，能进入到更小的肿瘤血管中<sup>[12]</sup>。据报道，当其与碘佛醇造影剂按1:1.4~1.5混合时，微球的悬浮性最好，流向肿瘤远端外周血管的效率最高，提高了栓塞的效果<sup>[13]</sup>。Hao<sup>[14]</sup>等人对110名无法手术的HCC患者随机接受EmboSphere微球TACE和cTACE治疗，结果显示EmboSphere组的肿瘤进展时间比cTACE组更长(分别为7个月和5.4个月)，且拥有更高的1、3、5年生存率和更轻微的栓塞后症状。Embozene微球与EmboSphere微球结构类似，包括水凝胶内核(聚甲基丙烯酸甲酯)和聚2-三氟乙氧基磷氮烯外壳，其外壳具有抗菌和抗炎功能，可以减轻栓塞后的炎症反应，Embozene微球是唯一能提供严格校准尺寸的微球，包括100、250、400、500、700和900 $\mu\text{m}$ 。此外，此微球的变形能力显著强于EmboSphere微球，能栓塞至更细小的血管末梢。近期，Lee<sup>[15]</sup>等人比较了Embozene微球和EmSphere微球治疗HCC的疗效，结果显示Embozene组效果更好，并发症更少。由此看来，这两类微球治疗HCC均具有良好的疗效及安全性，但Embozene微球优于EmboSphere微球。

**1.1.4 CalliSphere微球** CalliSphere微球(CalliSphere microsphere, CSM)是第一个我国自主研发的新型载药微球，2015年被批准用于临床。CSM拥有和DC Bead微球相似的化学结构与应用特性，由聚乙烯醇为主链的大分子交联聚合物构成，粒径从100~1200 $\mu\text{m}$ 不等。载药机制与HepaSphere微球相似，CalliSphere微球中的磺酸基团带负电荷，可以装载阿霉素、奥沙利铂等带正电荷的化疗药物。在加载药物之后，此类微球的粒径收缩约40%~50%，使微球得以栓塞至肿瘤血管末梢，以获得更好的疗效。Liang<sup>[16]</sup>等人回顾了335例接受CSM微球TACE或cTACE治疗的HCC患者，结果显示CSM-TACE组的完全缓解率显著高于cTACE组，虽然两组的无进展生存期和总生存期无明显差异，但CSM-TACE被确定为有利于总生存期的独立预测因素。Zhao<sup>[17]</sup>等对比研究了使用CalliSphere微球和HepaSphere微球的TACE治疗，研究纳入了127例不可切除的大肝癌患者，其中67例使用CalliSphere微球，60例使用HepaSphere微球，结果显示CalliSphere组具有更高的缓解率，此外，两组患者的生存情况、治疗后肝功能状态和术后不良事件均无明显差异。由此可见，CalliSphere微球作为首个国产的载药微球，其疗效不亚于其他载药微球，且CSM的价格更低，能使更多的患者受益。目前CSM的制售有限，并且应用于临床的时间尚短，其远期疗效还需要进一步研究。

**1.2 生物降解微球** 生物降解微球指可降解的微球，可临时栓塞血管，因此栓塞后综合症状较轻，便于HCC复发的再次干预，具有良好的安全性和耐受性。

**1.2.1 可降解淀粉微球** 可降解淀粉微球(Degradable Starch Microsphere, DSM)在血管内可被血清 $\alpha$ -淀粉酶降解，导致短

暂的血管闭塞，在增加肿瘤内药物浓度的同时减少了低氧诱导因子的刺激和血管内皮生长因子的释放，从而抑制了肿瘤新血管生成、肿瘤增殖和转移。Minici<sup>[18]</sup>等人随访了50名接受DSM-TACE的Child-Pugh 8~9分的中期肝细胞癌患者，平均降期时间为19.2个月，6例患者成功降期(12%)，仅发生了2例严重并发症。在许多中晚期HCC患者中，生存时间主要由肝硬化和肝功能障碍决定，而不是肿瘤进展本身，因此权衡TACE治疗的疗效和安全性至关重要，可降解淀粉微球可发挥良好的作用。

**1.2.2 明胶海绵微球** 明胶海绵微球(gelatin sponge microsphere, GSM)是另一种常用的可降解微球，一般平均降解时间为两周。与其他可降解微球一样，明胶海绵对肝功能的损伤较小，与碘化油相比无占位效应，有利于介入治疗后的疗效评估，以及及时进行TACE巩固治疗。GSM常作为碘化油注入后的辅助栓塞剂，在常规TACE中应用广泛，但较少作为单独栓塞剂。Zhou<sup>[19]</sup>等评估了GSM-TACE治疗BCLC C期肝细胞癌和大肝癌(>5cm)的疗效和安全性，结果显示GSM-TACE可延长患者的总生存期且治疗后无严重并发症。单独使用GSM作为一种治疗HCC的方法，目前国内外关于此方面的研究还较少，有待进一步探索。

**1.3 微球粒径选择** 微球的粒径选择在临床应用中十分重要，从理论上讲，小粒径的微球在肿瘤内分布更均匀，在末梢血管沉积更多，以造成更大范围的肿瘤坏死。Huo<sup>[20]</sup>等人的研究表明与100~300 $\mu\text{m}$ 的微球相比，70~150 $\mu\text{m}$ 的微球在DEB-TACE治疗中具有更好的肿瘤反应，同时具有相似的安全性。因此，人们一直致力于减小微球的粒径。然而，粒径太小可能会造成不完全栓塞甚至异位栓塞，还会影响药物的加载和释放，Lu<sup>[21]</sup>等对50~150 $\mu\text{m}$ 、100~300 $\mu\text{m}$ 、300~500 $\mu\text{m}$ 的CalliSphere微球的药物加载和释放效率进行了对比，结果显示50~150 $\mu\text{m}$ 的微球具有较高的载药速率，而300~500 $\mu\text{m}$ 的微球在持续释放药物方面更具优势，综合考虑，推荐使用100~300 $\mu\text{m}$ 的CalliSphere微球。目前临床尚无统一的微球粒径选择标准，操作者多根据自身经验及肿瘤大小、血供灵活选择，对于血供丰富与肿瘤较大的患者选择较大粒径的微球，反之则选择较小粒径微球。

## 2 纳米粒

纳米粒是指粒径在1~100nm之间的颗粒，是通过改善药物溶解度、改变生物分布和控制药物释放来提高药物治疗效果和降低毒性的最有效方法之一<sup>[22]</sup>，目前已有多种纳米粒应用于肝癌的治疗中。在cTACE和DEB-TACE领域，理想的纳米粒应该具备负载大剂量化疗药物的能力，拥有平坦的药物释放曲线，实现对肿瘤的选择性靶向运输，并能实时监测术中术后情况。目前应用于TACE的主要包括纳米级给药系统(nanoscaled drug delivery systems, NDDSs)和可视化纳米粒。

**2.1 纳米级给药系统** TACE治疗HCC存在多重耐药、清除率高、毒副作用严重、药物分布不良、局部药物浓度低等局限性<sup>[23]</sup>，而NDDSs的高载药率、高细胞摄取率和良好的药物释放可以显著改善这些问题，NDDSs在TACE治疗的应用主要包括纳米粒载体和药物纳米晶。

**2.1.1 纳米粒载体** 近年来，纳米粒载体的开发与应用为恶性肿瘤的治疗开辟了新的途径，包括脂质体、胶束、树枝状大分子、磁性纳米粒和介孔有机二氧化硅纳米粒等。脂质体是一种双层磷脂系统，具有装载亲水和疏水药物的能力，其生物相容性高，免疫原性低，具有良好的效率和较低的毒性<sup>[24]</sup>。Wang<sup>[25]</sup>等人使用CD147作为靶分子构建了一种负载阿霉素的靶向脂质体载体，结果表明该纳米载体对多种肝癌模型均有较高的细胞毒性作用。高分子胶束因其具有独特的壳核结构、体积小及粒度分布范围窄等特点，已应用于肝癌化疗药物的递送，Yang<sup>[26]</sup>等人合成了一种以甘草酸为基础的高分子胶束纳米载体，在人肝癌细胞HepG2中具有比游离阿霉素更好的治疗效果。树枝状大分子是由低聚物通过枝化单元重复、线性连接而成的大分子，具有树枝状结构，通常由内核、聚合物主链和树枝单元的侧链组成，是一种具有高度枝化结构的单分散聚合物。树枝状大分子的单分散性和优秀的药物输送能力使其在抗肿瘤治疗中具有很大优势，Wojnarowicz<sup>[27]</sup>等人研

究证实基于树枝大分子合成的纳米载体具有良好的治疗效果和较高的安全性。目前磁性纳米粒和介孔有机二氧化硅纳米粒因其独特的理化性质,成为了最近TACE治疗中的研究热点。

磁性纳米粒是由铁、钴、镍等金属氧化物组成的磁性内核和包裹在外的高分子聚合物组成的纳米颗粒,可以在外加磁场下实现定向移动。磁性靶向给药是一种常见的化疗药物靶向给药机制,利用外场引导磁性载体将化疗药物运送到肿瘤部位,使药物有足够的时间在肿瘤组织内发挥作用,克服了传统化疗栓塞选择性差、全身毒性较大、滞留期短、重复摄取等缺点。Zhao<sup>[28]</sup>等设计了一种磁性纳米载体系统,其中包含纳米级铁粉、钡铁氧体(BaFe<sub>2</sub>O<sub>19</sub>,磁化后可长时间保持磁性)和碳包覆铁纳米晶(carbon-coated iron nanocrystal, CCIN),具有化疗增敏、栓塞、热消融三重治疗作用。此载体经TACE注入肝脏后,在外加磁场中BaFe<sub>2</sub>O<sub>19</sub>被磁化,吸引铁粉和CCIN形成大颗粒,彻底栓塞肿瘤供血动脉。同时,载药的CCIN滞留在靶区,持续释放化疗药物以提高肿瘤反应并减少全身毒性。此外,肿瘤中的大颗粒可在外部交变磁场中产生热量,杀死残留的肿瘤细胞,因其可沿血流在肿瘤内均匀分布,此类型的热消融具有范围广、适形消融的优点。目前磁性纳米粒载体的应用研究仍在探索中,有望使TACE治疗获得更好的治疗效果。

介孔有机二氧化硅纳米粒(Mesoporous organosilica nanoparticles, MONs)是一种孔径介于2~50 nm的多孔微球材料,具有均匀的孔径、较高的比表面积和良好的生物相容性,近年越来越受到人们的关注,并在药物传递和医学成像等方面得到应用。然而,MONs的粒径不符合动脉栓塞的要求,因此不能直接作为TACE治疗的栓塞剂。Liu<sup>[29]</sup>等人用表面涂覆的方法,将MONs纳米粒涂覆到磁性高分子聚苯乙烯复合微球上,在涂覆过程中原始球体的形状、直径保持不变,制成的材料有MONs的优点并符合作为栓塞剂应用的标准。此外,此材料含铁量为8.04wt%,可以在磁共振T2加权(T2 weighted imaging, T2WI)上清晰地显影,有利于准确定位和评价TACE的疗效。该研究显示,使用该涂覆MONs纳米粒的微球在兔VX2肝癌移植瘤模型上进行TACE治疗的过程中,每一亚组微球都顺利地通过微导管,没有任何聚集或堵塞,1周后MRI检查显示肿瘤体积减小,1月后的肿瘤组织病理学检查显示大部分肿瘤完全坏死。这表明了微球涂敷纳米粒在TACE中具有良好可行性和疗效,有待进一步探索。

**2.1.2 药物纳米晶** 传统药物由于其水溶性、稳定性及药代动力学差、生物利用度低、靶向性低、毒性大等原因,在TACE的应用一直受到限制,纳米技术的出现克服了这些问题。药物纳米晶是指将药物原料纳米化,无需载体,仅添加少量稳定剂,粒径小于1 $\mu$ m。与原料药相比,药物纳米晶极大地增加了表面积,提高了溶解度和溶解速度,同时增强了与细胞的相互作用,提高了细胞内药物浓度<sup>[22]</sup>。紫杉醇(Paclitaxel, PTX)是治疗肿瘤的常见化疗药物,但其缺点是水溶性低,需要在有机溶剂聚氧乙基蓖麻油和脱水乙醇中配制,这些有机成分可引起严重的毒性反应,因此PTX在TACE中使用较少。Dev<sup>[30]</sup>等人制备了紫杉醇纳米晶,其独特的结构提高了载药率,延长了肿瘤内化疗药物的滞留时间,克服了全身毒性等相关问题。

三氧化二砷(Arsenic trioxide, ATO)是一种主要用于急性早幼粒细胞白血病的化疗药物,对实体肿瘤如肝癌、结直肠癌等也是一种强有力的化疗药物,但ATO可造成肝、肺、心、肾等器官损伤,并具有很强的遗传毒性,长时间使用可导致正常细胞癌变。另外,其较低的溶解度和在血流中较快的代谢速度限制了其在肿瘤化疗中的作用。Kong<sup>[31]</sup>等人将ATO制成药物纳米晶,再将它们制成高浓度ATO纳米晶微球,使用这类微球在裸鼠肝癌皮下移植瘤模型上进行TACE治疗。结果显示肿瘤体积明显缩小, Ki-67表达水平显著降低,这表明此微球抗肿瘤作用强并能显著抑制肿瘤生长。因此,ATO药物纳米晶有望成为一种有效的化疗栓塞剂,并广泛应用在TACE治疗中。

**2.2 可视化纳米粒** 为了提高TACE治疗的有效性与安全性,指导后续治疗,需要评估栓塞剂和化疗药物的生物分布。常规的栓塞剂自身无法显影,常与造影剂混合来了解其分布,目前主要使用

碘化油作为造影剂,此类造影剂多为小分子,常常迅速扩散至肿瘤周围并从体内排出,不能准确反应分布,而可视化纳米粒有望实现。将不透射线的元素(如I、Ag、Ba、Ta等)引入微球中,可以实现X射线及CT下的可视化。钽纳米颗粒由于其生物相容性和出色的X射线衰减能力,具有成为可视化栓塞剂的潜力。Zeng<sup>[32]</sup>等人使用电喷雾法制备了装载钽纳米粒的海藻酸钙微球,并将其用于TACE,该微球具有良好的长期X线可见性,较高的载药量和可控的释放药物能力,具有造影剂、栓塞剂和化疗药物的三重功能,可用于术中实时成像和术后长期的无创复查。与X线相比,MRI具有无辐射、高组织分辨率等优点,已有研究表明MRI在HCC患者TACE治疗中,可准确地分析术后碘油沉积情况和病灶残留情况,对TACE术疗效评价及其复发预测有明确价值<sup>[33-34]</sup>。钆基螯合物是最常用的MRI造影剂,然而,有报道称其可能滞留在患者体内引起严重的副作用<sup>[35]</sup>。纳米氧化铁具有无毒和可生物降解的特点,可作为钆基螯合物的替代造影剂。Qin<sup>[36]</sup>等人制备了一种磁性氧化铁纳米粒,将其负载到聚丙烯微球中,可被MRI敏感地检测到,并准确反应分布区域。由此可见,可视化纳米粒在反映生物分布方面十分出色,虽然在国内外的应用还较少,但其良好的可见性和多重功能的优点使其在TACE治疗中有广阔的前景。

**2.3 多功能纳米平台** 目前,越来越多的研究将多种功能纳米材料整合到复合材料中,制成多功能纳米平台。如前文所述的Zhao等<sup>[28]</sup>设计的磁性纳米载体系统,具备化疗增敏、栓塞、热消融三重作用;Zeng等<sup>[32]</sup>制备的装载钽纳米粒的海藻酸钙微球,同时具有造影剂、栓塞剂和化疗药物的功能,都属于多功能纳米平台的应用。此外,还可以将具有不同材料整合到纳米平台中,达到协同治疗的效果,将其应用于TACE治疗,可以获得更好的疗效。

铁死亡是一种铁依赖性的程序性细胞死亡,与其他形式的细胞死亡不同,它是由细胞膜上的脂质过氧化(lipid peroxidation, LPO)引起的。铁死亡诱导剂通过不同的通路直接或间接作用于谷胱甘肽过氧化物酶,导致细胞抗氧化能力降低,细胞内脂质活性氧堆积,最终引起细胞铁死亡。这种治疗方式可以解决耐药问题,但是容易受到细胞内氧化还原平衡机制的抵抗而影响疗效。光热疗法(photothermal therapy, PTT)是指在红外或近红外光照下,光热转换剂将入射光转化为热量,从而造成癌细胞物理损伤的治疗方法,具有毒性低、侵袭性小、耐药性极低、肿瘤破坏率高、副作用少、操作方便等优势,是一种很有前景的癌症治疗方法。但在高温条件下,肿瘤细胞中的热休克蛋白会过度表达,从而触发肿瘤细胞的自我保护机制。据报道,铁死亡治疗过程可以抑制热休克蛋白的表达,提高PTT的疗效。同时,细胞内环境温度的升高,可以增加芬顿反应速率,也保障了铁死亡治疗的效果。Tang<sup>[37]</sup>等人研究了一种联合铁死亡治疗和PTT的纳米平台,在小鼠肝癌模型上的实验结果表现出显著的抗肿瘤作用和较高的安全性。这表明通过合理设计的多功能纳米平台在HCC治疗中十分高效且安全。尽管目前多功能纳米平台尚未广泛应用于临床实践,但这些研究无疑为肝癌TACE治疗提供了更广阔的视野,为提高TACE疗效提供了新的机遇和挑战。

### 3 总结

综上所述,不同类型的微球已广泛应用于不可切除HCC的TACE治疗中,并显示出诸多优点。近年来,纳米粒在载药率、药物释放、肿瘤靶向性和可视化等方面取得了良好的进展,虽然在临床应用较少,但随着各种材料的发展和合成方法的进步,将在TACE治疗中占据越来越重要的地位。此外,栓塞剂结构、栓塞微球粒径、肿瘤分期和肝功能储备等其他因素也将对TACE的整体效果产生深远影响,介入医生应结合具体情况,权衡TACE术后的疗效与安全性,谨慎选择合适的栓塞剂,以使患者最大程度受益。

### 参考文献

- [1]SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71 (3): 209-249.
- [2]RAOUL J L, FORNER A, BOLONDI L, et al. Updated use of TACE for

- hepatocellular carcinoma treatment: How and when to use it based on clinical evidence[J]. *Cancer Treat Rev*, 2019, 72: 28-36.
- [3] NOURI Y M, KIM J H, YOON H K, et al. Update on transarterial chemoembolization with drug-eluting microspheres for hepatocellular carcinoma[J]. *Korean J Radiol*, 2019, 20(1): 34-49.
- [4] CRAIG P, YOUNG S, GOLZARIAN J. Current Trends in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma with Transarterial Embolization: Variability in Technical Aspects[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2019, 42(9): 1322-1328.
- [5] TAM K Y, LEUNG K C, WANG Y X. Chemoembolization agents for cancer treatment[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2011, 44(1-2): 1-10.
- [6] 彭广娣, 王立强. 不可降解动脉栓塞微球的研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2012, 21(8): 879-83.
- [7] 邢冬娟, 徐爱民. 微球在肝细胞癌经导管肝动脉化疗栓塞术治疗中的应用及研究进展[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2011, (12): 1023-1026.
- [8] ZHOU G H, SUN J H, ZHANG Y L, et al. Transcatheter embolization of hepatocellular carcinoma with epirubicin-loaded DC beads in Chinese patients[J]. *Transl Cancer Res*, 2019, 8(1): 279-289.
- [9] KANG Y J, LEE B C, KIM J K, et al. Conventional versus small doxorubicin-eluting bead transcatheter arterial chemoembolization for treating barcelona clinic liver cancer stage 0/a hepatocellular carcinoma[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2020, 43(1): 55-64.
- [10] ZURSTRASSEN C E, GIRELI L P O, TYNG C J, et al. Safety and efficacy of HepaSphere 50-100  $\mu\text{m}$  in the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 2017, 26(4): 212-219.
- [11] MALAGARI K, MOSCHOURIS H, KIAKIDIS T, et al. Five-years outcome analysis of 142 consecutive hepatocellular carcinoma patients treated with doxorubicin eluting microspheres 30-60  $\mu\text{m}$ : results from a single-centre prospective phase II trial[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2019, 42(11): 1551-1562.
- [12] VAIDYA S, TOZER K R, CHEN J. An overview of embolic agents[J]. *Semin Intervent Radiol*, 2008, 25(3): 204-215.
- [13] HU Y, ZHAO Z, LI S, et al. Investigation of the Physical Properties and Clinical Application of Embosphere Microspheres[J]. *Chemotherapy*, 2021, 66(4): 139-155.
- [14] HAO M Z, LIN H L, CHEN Q Z, et al. Safety and efficacy of transcatheter arterial chemoembolization with embospheres in treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *J Dig Dis*, 2017, 18(1): 31-39.
- [15] LEE S H, LIN C Y, HSU Y C, 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(1): 24-30.
- [16] LIANG B, XIANG H, MA C, et al. Comparison of chemoembolization with CalliSpheres<sup>®</sup> microspheres and conventional chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective study[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 941-956.
- [17] ZHAO G, LIU S, CHEN S, et al. Assessment of efficacy and safety by CalliSpheres versus HepaSpheres for drug-eluting bead transarterial chemoembolization in unresectable large hepatocellular carcinoma patients[J]. *Drug Deliv*, 2021, 28(1): 1356-1362.
- [18] 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.
- [19] ZHOU J, LIU Y, REN Z, et al. Transarterial chemoembolization with gelatin sponge microparticles for barcelona clinic liver cancer Stage C and large hepatocellular carcinoma: Initial clinical experience[J]. *J Cancer Res Ther*, 2017, 13(5): 767-772.
- [20] HUO Y R, XIANG H, CHAN M V, et al. Survival, tumour response and safety of 70-150  $\mu\text{m}$  versus 100-300  $\mu\text{m}$  doxorubicin drug-eluting beads in transarterial chemoembolisation for hepatocellular carcinoma[J]. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2019, 63(6): 802-811.
- [21] LU E, SHAO G, MA J, et al. Optimized loading of idarubicin in callispheres<sup>®</sup> drug-eluting beads and characterization of release profiles and morphological properties[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(6).
- [22] JIA Y, JIANG Y, HE Y, et al. Approved nanomedicine against diseases[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(3).
- [23] RUMAN U, FAKURAZI S, MASARUDIN M J, et al. Nanocarrier-based therapeutics and theranostics drug delivery systems for next generation of liver cancer nanodrug modalities[J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 1437-1456.
- [24] LI M, DU C, GUO N, et al. Composition design and medical application of liposomes[J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 164: 640-653.
- [25] WANG J, WU Z, PAN G, et al. Enhanced doxorubicin delivery to hepatocellular carcinoma cells via CD147 antibody-conjugated immunoliposomes[J]. *Nanomedicine*, 2018, 14(6): 1949-1961.
- [26] YANG T, LAN Y, CAO M, et al. Glycyrretinic acid-conjugated polymeric prodrug micelles co-delivered with doxorubicin as combination therapy treatment for liver cancer[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019, 175: 106-115.
- [27] JEDRZAK A, GRZESKOWIAK B F, COY E, et al. Dendrimer based theranostic nanostructures for combined chemo- and photothermal therapy of liver cancer cells in vitro[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019, 173: 698-708.
- [28] ZHAO P, ZHAO J, DENG Y, et al. Application of iron/barium ferrite/carbon-coated iron nanocrystal composites in transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2021, 601: 30-41.
- [29] LIU L, LIANG X, XU X, et al. Magnetic mesoporous embolic microspheres in transcatheter arterial chemoembolization for liver cancer[J]. *Acta Biomater*, 2021, 130: 374-384.
- [30] DEV A, SOOD A, CHOUDHURY S R, et al. Paclitaxel nanocrystalline assemblies as a potential transcatheter arterial chemoembolization (TACE) candidate for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, 107: 110315.
- [31] KONG D, JIANG T, LIU J, et al. Chemoembolizing hepatocellular carcinoma with microsphere cored with arsenic trioxide microcrystal[J]. *Drug Deliv*, 2020, 27(1): 1729-1740.
- [32] 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(17): 4591-4600.
- [33] 张文伟, 翁乐逸, 王建华. MRI对原发性肝细胞癌TACE术疗效评价及其复发的预测价值[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2020, 18(3): 7-9.
- [34] 常祖宽, 王晓伟, 马文芳, 等. MRI在原发性肝癌早期诊断及TACE介入治疗术后疗效评价中的应用[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2022, 20(7): 101-103.
- [35] WEI H, BRUNS O T, KAUL M G, et al. Exceedingly small iron oxide nanoparticles as positive MRI contrast agents[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(9): 2325-2330.
- [36] QIN X Y, LIU X X, LI Z Y, et al. MRI Detectable polymer microspheres embedded with magnetic ferrite nanoclusters for embolization: in vitro and in vivo evaluation[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 8989-9006.
- [37] TANG L, LING M, SYEDA M Z, et al. A smart nanoplatform for enhanced photo-ferrotherapy of hepatocellular carcinoma[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 1022330.