·综述·

磁共振成像可视化栓塞微球研究进展

崔灏颖,刘晓昕,范田园
(北京大学药学院药剂学系,北京 100191)

[摘要] 微球是临床介入栓塞治疗最常用的材料,但目前绝大多数栓塞微球在临床常用的影像设备下是不可视的,即不能被计算机断层扫描(computed tomography, CT)或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)设备观察到,导致微球所在的位置及其分布不能被及时和准确地监测到。近年来,为提高栓塞治疗的疗效和安全性,人们研究了多种 MRI 可视化的栓塞微球,但未见综述文献报道。本文总结并归纳了研究中的 MRI 可视化栓塞微球的设计、制备和评价,旨在为此类微球的研究和开发提供有益的参考。

[关键词] 微球;栓塞治疗;磁共振成像;可视化
[中图分类号] R944.2 [文献标志码] A [文章编号] 1003-3734(2021)02-0125-07

Research progress of MRI visualized microspheres for embolization

CUI Hao-ying, LIU Xiao-xin, FAN Tian-yuan
(*Department of Pharmaceutics, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing* 100191, *China*)

[**Abstract**] Microspheres have been the most commonly used embolic agents in clinical embolotherapy. However, most of the embolic microspheres used currently cannot be visualized under routine clinical imaging equipments, such as computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI). Thus, the position and distribution of the microspheres cannot be monitored timely and accurately. In order to improve the efficacy and safety of embolization, a variety of MRI-visible embolic microspheres have been developed in recent years, but no related review has been found. Here, we summarized the MRI "visualized" embolized microspheres reported in literatures for their design, preparation and evaluation so as to provide a useful reference for the further research and development of such microspheres.

[**Key words**] microspheres; embolization; magnetic resonance imaging; visualized

经导管动脉栓塞术(transcatheter arterial embolization,TAE)是介入医学中的重要治疗技术之一,指医生在数字减影血管造影机(digital subtraction angiography,DSA)的引导下,通过导管、导丝将栓塞剂注入到病灶小动脉以堵塞其血供的治疗方式,在治疗肿瘤、动静脉畸形和出血等疾病中发挥了重要作用[1]。

目前用于临床的栓塞剂种类较多,其中,栓塞微球是研究最多且最常用的,主要原因包括:可用于制备栓塞微球的材料种类较多,微球的栓塞效果好,可根据病灶动脉血管内径灵活选取不同粒径的微球,在微球中载入化疗药物并通过药物缓释提高疗效等[2]。然而,多数栓塞微球无法被栓塞治疗所用的影像设备(DSA)直接检测到,医生只能通过造影剂的流向间接推断栓塞微球的位置,因而难以准确判断栓塞终点和微球的分布,给术中及时调整栓塞操作和术后评价栓塞效果都带来了困难[3]。为解决上述问题,人们研究了可视化栓塞微球及其相关的成像设备。

在临床上常用的影像设备中,磁共振成像

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81571779)
[作者简介] 崔灏颖,女,硕士研究生,研究方向:栓塞给药系统。E-mail:haoyingcui@bjmu.edu.cn。
[通讯作者] 范田园,女,副教授,硕士生导师,研究方向:转化医学给药系统。联系电话:(010)82805123,E-mail:tianyuan_fan@bjmu.edu.cn。

(magnetic resonance imaging,MRI)具有较高的时空分辨率和较好的软组织对比度;与 X-射线相比,MRI 无电离辐射,避免了使用含碘造影剂可能产生的不良反应,具有独特的优势[4]。目前,随着磁性材料和快速图像采集等技术的迅速发展,使用 MRI 设备辅助甚至替代 DSA 指导介入栓塞治疗成为可能。例如,已有结合 MRI 与 DSA 成功进行犬肾动脉栓塞的报道[5];又如,在实时 MRI 引导下,利用磁辅助远程控制,实现了猪的肾动脉栓塞[6]等。

基于 MRI 设备和 MRI 可视化栓塞微球进行的栓塞治疗,可望在术中帮助医生使用 MRI 直接监测栓塞进程,进而通过 MRI 的信息反馈及时调整手术操作,控制微球在血管中的位置和密度、把握栓塞终点,并防止造成异位栓塞;在术后通过 MRI 对微球的定位,为评价栓塞效果、及时预测患者预后、制定下一步栓塞方案等提供有效手段[3,7],从而提高栓塞治疗的疗效和安全性。

本文就文献中 MRI 可视化栓塞微球的设计、制备及评价作一综述,旨在为此类微球的研发提供有益的参考。

1 MRI 可视化栓塞微球的类型

作为一种由高分子材料形成的微小球状实体,栓塞微球形状规整,尺寸可控,并且可以向其中载入化疗药物、成像材料、放射性核素等物质,实现多种功能的复合[2]。根据 MRI 可视化栓塞微球的特点,可以将其分为不载药的 MRI 可视化栓塞微球、载化疗药物的 MRI 可视化栓塞微球以及 MRI 和 CT 双成像的不载药或载药的栓塞微球。

1.1 不载药的 MRI 可视化栓塞微球

1.1.1 含钆的栓塞微球 钆类造影剂是临床最常用的 T_1 型造影剂,可通过减小组织的纵向弛豫时间,在 T_1 加权的 MRI 图像上产生亮信号。

含钆的 MRI 可视化栓塞微球最早由 Fidelman 等[8]报道,这也是最早关于 MRI 可视化栓塞微球的报道。作者将市售 Embosphere 栓塞微球浸泡在含钆的造影剂(Omniscan)中,利用微球对造影剂的吸附作用制备出 T_1 加权的 MRI 可视化微球,并以具有实时 MRI 功能的动态流动模型考察了体外 MRI 监测微球分布的可行性。结果表明,含钆的 Embosphere 在 MRI 下呈现亮信号,具有良好的体外显影能力;后期研究者在 DSA 与 MRI 联合系统的指导下,以该微球对犬的肾动脉进行了栓塞实验,还进一步评价了体内 MRI 显影性[5],结果表明,该微球可以实现在 MRI 实时监测下的肾栓塞。

Cilliers 等[9]则通过一系列化学反应将 Gd-DTPA 通过化学键连接到聚乙烯醇(polyvinyl alcohol,PVA)颗粒表面,制备出以钆修饰的 PVA 栓塞颗粒。在体外 MRI 显影实验中,栓塞颗粒被注入到毛细管中以模拟体内栓塞过程,结果表明,与普通 PVA 颗粒相比,以钆修饰的 PVA 颗粒在 T_1 加权的 MRI 图像中呈现明显的亮信号。

1.1.2 含氧化铁的栓塞微球 氧化铁类造影剂是临床最常用的 T_2 型造影剂,一般由氧化铁纳米材料(如 Fe_3O_4,γ-Fe_2O_3,FeOOH)与使其稳定的包裹材料(如葡聚糖、柠檬酸盐或聚乙二醇等)构成[10-11],具有较大的磁矩,能够造成磁性环境的不均匀性,进一步导致不均匀磁场中的氢核横向弛豫加速,最终在 T_2 加权的 MRI 图像上产生暗信号[12]。

目前,研究最多的是将超顺磁性氧化铁纳米粒(superparamagnetic iron oxide nanoparticles, SPIONs)载入栓塞微球,从而得到 T_2 加权的 MRI 可视化栓塞微球,例如 Choi 等[13]将市售的葡聚糖修饰的 SPIONs 分散到壳聚糖溶液中制成水相,再将该水相分散至含有乳化剂的油相中形成 W/O 型乳剂,最后通过交联固化反应得到载 SPIONs 的壳聚糖栓塞微球。

新的研究发现,将 SPIONs 聚集成簇可以获得更高的弛豫效能。由此,载氧化铁的栓塞微球随之而发展。Qin 等[14]使用微波辅助溶剂热法合成了由多个 SPIONs 组成的氧化铁纳米簇(magnetic ferrite nanoclusters,FNs),然后通过反相悬浮聚合法制备了载 FNs 的聚丙烯酸微球。该微球在体外琼脂、小鼠皮下注射和家兔肾动脉栓塞中的 MRI 显影性均良好,且具备至少 28 d 的长期显影能力,是一种非常有前景的 MRI 可视化栓塞材料。

1.1.3 含钬的栓塞微球 钬作为一种顺磁性镧系元素,同样属于 T_2 型造影剂,其 MRI 可视化微球多以海藻酸盐制备而成。海藻酸钠可溶于水,在一定的技术条件下与钬离子反应即可固化形成海藻酸钬微球。Oerlemans 等[15]采用喷射切割技术将海藻酸钠溶液分别滴加到氯化钬、氯化钆、氯化镝、氯化镱、氯化铥、氯化铕或氯化铽溶液中,在搅拌条件下交联 2 h 制得一系列海藻酸-镧系元素栓塞微球。其中,海藻酸钬栓塞微球的 r_2 弛豫率最高,在体外琼脂板、离体的家兔肝脏和猪肝脏中均可以被 MRI 有效检测。

使用溶剂挥发法将中子活化的钬-166(^{166}Ho)嵌入聚乳酸微球可得到兼具 MRI 显影性和放射性疗效的微球(^{166}Ho-PLLA-MS)。van de Maat 等[16]在该微球的Ⅰ期临床研究中对其进行了 MRI 显影性评价。结果表明,MRI 可以用来评估肝内微球的分布并对微球进行定量。

1.2 载药的 MRI 可视化栓塞微球

1.2.1 载细胞毒性药物的栓塞微球 目前研究的 MRI 可视化载药栓塞微球以载细胞毒性药物为主,如阿霉素、顺铂、5-氟尿嘧啶等。Wang 等[17]利用微流体技术制备了载 SPIONs 的海藻酸微球,并依靠溶胀吸附加载了 5-氟尿嘧啶和盐酸阿霉素 2 种药物;并采用人肝癌细胞 HepG2 考察微球的细胞毒性,结果发现,未载药的微球基本无细胞毒性,微球载药后能够显著杀伤 HepG2 细胞。van Elk 等[18]制备了一种包载温敏脂质体的海藻酸钬(T_2 型造影剂)微球,脂质体中含阿霉素和[Gd(HPDO3A)(H_2O)](T_1 型造影剂),由于脂质体的温敏特性,通过局部热疗可以引起阿霉素和[Gd(HPDO3A)(H_2O)]的释放;利用含钆造影剂能在 T_1 下显影的性质即可对药物进行间接的追踪定位,而微球的位置和分布信息则可通过海藻酸钬在 T_2 下显影获得。

1.2.2 载抗血管生成药物的栓塞微球 栓塞造成的缺氧会引起肿瘤周围的血管新生,影响栓塞治疗的疗效,因此将抗血管生成药物治疗与栓塞治疗相结合,是一种更加理想的治疗策略[19]。Chen 等[20]将 MRI 显影材料 SPIONs 和抗血管生成药物索拉非尼包载到以乳化-溶剂蒸发法制备的 PLGA 微球中,体外以及荷瘤大鼠体内的研究结果均表明,该微球可被 MRI 检测到,并具有强效的抗血管生成作用。在此基础上,作者又在荷瘤兔中进行了定量 MRI、血管内皮生长因子活性、微血管密度等一系列评价。结果显示,研究实现了微球在肝内分布的 MRI 可视化以及抑制肿瘤血管新生的疗效[20]。

Park 等[21]则针对肿瘤局部的酸性微环境,设计了一种 MRI 下可见的 pH 响应型载索拉非尼栓塞微球。首先,他们通过热分解法制备了氧化铁纳米立方晶作为 MRI 显影材料,之后通过乳化-溶剂蒸发法将氧化铁纳米立方晶和索拉非尼共同包载到含有 pH 敏感材料的微球中。体外实验表明,该微球具有较高的 r_2 值,在 pH 6.5 时释药速度快于 pH 7.4,且对肝癌细胞的杀伤作用更强;在大鼠肝癌模型中使用该微球栓塞后,能够通过 MRI 监测微球的位置,同时抑制肿瘤生长和血管生成。

1.2.3 载免疫调节药物的栓塞微球 肝癌的免疫疗法已有数十年的探索历史。有研究证明,细胞因子相关的辅助免疫治疗可以显著改善肝癌患者的预后。据此,Park 等[7]将免疫疗法与栓塞治疗相结合,制备了包载氧化铁纳米立方晶与干扰素 γ 的栓塞微球,其中氧化铁纳米立方晶可以实现 MRI 显影,而干扰素 γ 则能刺激趋化细胞因子的释放,进一步募集自然杀伤细胞(natural killer,NK)杀灭肿瘤细胞。体外实验中,该微球显示出良好的 MRI 显影性和缓释干扰素 γ 的性质;家兔 VX_2 肝癌模型中,经 MRI 证实微球被成功递送至肿瘤部位,并且显著增加了 NK 细胞在肿瘤部位的浸润。

1.3 MRI 和 CT 双模态的可视化栓塞微球

单一成像模式往往存在一定缺陷,如 CT 成像软组织对比度低且对患者造成辐射,而 MRI 成像则无法检测骨结构病变等。因此将不同成像模式结合起来,可以产生互补效果,提供更为丰富的诊断信息。双模态/多模态可视化的栓塞微球应运而生,其中最常见的是 MRI 和 CT 双成像微球。其中 CT 显影材料主要包括含碘化合物、硫酸钡和金纳米棒等。

1.3.1 不载药的 CT/MRI 可视化栓塞微球 Hagit 等[22]将含碘单体和甲基丙烯酸缩水甘油酯通过悬浮共聚法制成 40 ~ 200 μm 的微球,之后在其表面原位生成了 γ-Fe_2O_3,首次得到了 MRI 和 CT 双成像的栓塞微球。该微球在琼脂以及大鼠肾癌栓塞模型中均能够被 MRI 和 CT 检测到,为相关研究奠定了基础。随后研究人员用 Fe_3O_4 代替 γ-Fe_2O_3,并进一步考察了该微球在 X 射线下的可视化性质。结果表明该微球在琼脂以及荷瘤兔的肾脏中均能造成明显的 CT 和 MRI 信号值改变[23]。

Oerlemans 等[24]利用喷射式切割机制备了载碘油(CT 显影材料)的海藻酸钬(MRI 显影材料)微球,并成功栓塞至猪肾。在 X 射线透视、CT 和 MRI 这 3 种成像模式下微球显示了相似的肾脏内沉积特征,这种多模态可视化有助于精准定位微球所在的位置。

Stampfl 等[25-26]则利用沉淀反应在市售微球 Embozene 中原位生成了硫酸钡(CT 显影材料)和氧化铁(MRI 显影材料),并将制得的微球栓塞至猪肝动脉,通过对比栓塞前后的信号强度可知,该微球可以作为一种多模态可视化的栓塞剂。

1.3.2 载药的 CT/MRI 可视化栓塞微球 Kim 等[3]

分别以氧化铁纳米簇和金纳米棒作为 MRI 和 CT 的显影材料,并将肝细胞癌靶向药物(MEAN,氨萘非特的一种衍生物)通过物理吸附作用载入氧化铁纳米簇,再通过微流体装置将含药的氧化铁纳米簇和金纳米棒载入海藻酸钛微球中,即得到多模态成像的载药栓塞微球。体内外实验证明,该微球能够实现药物的缓释和栓塞过程中的成像信息反馈。

2 MRI 可视化栓塞微球的制备方法

2.1 物理吸附

物理吸附是将栓塞微球浸泡在液体造影剂(如 Gd-DTPA 等)中,通过吸附作用使 MRI 造影剂进入到微球中,从而得到 MRI 可视化栓塞微球的一类方法。如前文所述,由 Fidelman 等[8]开展的最早关于 MRI 可视化栓塞微球的研究就是采用了这种方法。在使用该法制备可视化栓塞微球时需要考虑微球与造影剂的物理特性,如微球结构的多孔性有利于造影剂向微球内部扩散,且需要造影剂以液体形式存在,才能保证微球中吸附足够的造影剂而发挥理想的显影效果。然而,这种物理吸附的方法往往不能保证微球具备长期的显影性。

2.2 物理包埋

物理包埋是使用最多的一类制备方法,一般是使 MRI 显影材料嵌入微球内部,可分为原位和非原位 2 种方式。原位法需要先制备微球,随后在微球中原位生成显影材料;非原位法则需要先合成或购买 MRI 显影材料(如 SPIONs 等),再将其混入制备微球的材料(如壳聚糖、海藻酸盐、聚乙烯醇等)中,通过各种方法制成 MRI 可视化的栓塞微球,制备微球常见的方法包括:如乳化交联法[27]、喷雾切割法[24]、微流体技术[17]、乳化-溶剂蒸发法[19]、反相悬浮聚合法[12,14,28]等。相比于物理吸附,该方法制备的栓塞微球能够维持更长时间的显影性。

Wang 等[12]首先利用反相悬浮聚合法合成聚丙烯酸栓塞微球,之后将其置于 Fe^{2+} 和 Fe^{3+} 的混合溶液中充分浸泡,通过碱性沉淀法在微球原位中生成 SPIONs,制得载 SPIONs 的栓塞微球。体外琼脂凝胶和小鼠皮下 MRI 成像实验均证明,该栓塞微球可在 MRI 下呈现明显的暗信号,且具有长期(至少 14 d)的显影能力。Li 等[28]则先通过碱性共沉淀法制备得到 SPIONs,再将其与丙烯酸单体混合,通过反相悬浮聚合法同样制备得到载 SPIONs 的栓塞微球,经比较发现,以非原位法制备的栓塞微球中虽然包载了较少的 SPIONs,但其磁性反而优于原位法制得的微球,推测是由于非原位法制得的 SPIONs 的晶型更佳。

2.3 化学键合

化学键合是利用微球材料与造影剂两者间化学基团的反应,以化学键的形式将其连接起来,从而制备得到 MRI 可视化栓塞微球的一种方法。前文所述 Cilliers 等[9]的研究即采用了这种方法。由于使用化学键连接微球和造影剂需要借助特殊的基团,甚至需要提前进行基团的化学修饰,因此应用范围窄或制备过程复杂。

3 MRI 可视化栓塞微球的评价方法

3.1 理化性质

与普通栓塞微球相同,MRI 可视化栓塞微球也需要考察其基本的理化性质,主要包括形态、粒径及分布、机械性质(弹性)、分散性等,它们对栓塞效果的影响见图 1[29]。

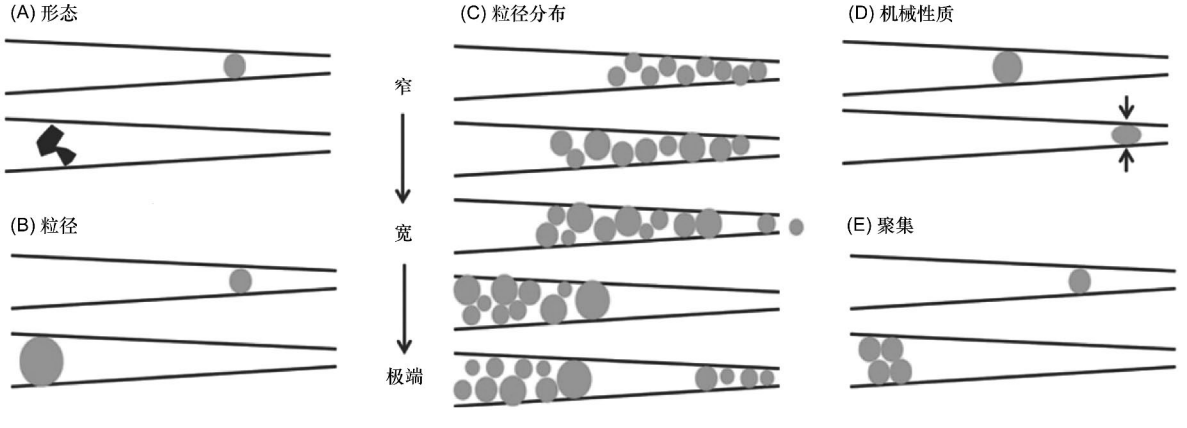


图 1 形态(A)、粒径(B)、粒径分布(C)、机械性质(D)、聚集(E)对栓塞效果的影响[29]

3.1.1 形态、粒径和分散性 理想的栓塞微球应该具有圆整的形态和良好的分散性,形态不规则、分散性差的栓塞剂容易堵塞导管,影响栓塞手术的顺利进行,而形态圆整、分散性好的微球更容易递送到远端的血管,微球到达的位置也更为可控。一般可以通过光学显微镜、扫描电子显微镜等观察微球的形态和分散性。

微球的粒径分布应该足够大(如市售 DC Beads 的粒径范围在 100 ~ 900 μm),以满足各种栓塞治疗对微球不同大小的需求。在确定了具体的栓塞部位后,微球的粒径应该尽可能贴近靶血管的直径,且具有较窄的分布,因此,粒径分布广的微球通常再分成几个粒径分布窄的微球组,如 100 ~ 300 μm,300 ~ 500 μm,500 ~ 700 μm,700 ~ 900 μm。也可以采用一些专门的技术直接制备出粒径范围窄的微球,如 Kim 等[3]利用微流体装置合成出平均粒径为 25 μm,变化幅度仅 10% 的微球,他们通过调节分散相和连续相的流速可使微球粒径在 25 ~ 70 μm 范围内变化。

3.1.2 弹性 栓塞微球需要经导管和血管递送到达靶部位发挥作用,在这一过程中必然会经历压缩和形变,因此对栓塞微球弹性的研究十分必要。文献中多采用物性分析仪研究微球的压缩性质和弹性恢复性质,Li 等[28]通过单层微球压缩实验及应力松弛实验、单个微球压缩及重复压缩实验系统考察了载 SPIONs 的聚丙烯酸栓塞微球的弹性,与市售微球 Embosphere 进行比较后发现,该微球的弹性可以满足临床应用的要求。

3.1.3 载药和释药行为 除了以上性质外,载药微球还需进行载药和释药行为的考察,一般需要测定微球的载药和释药曲线。较快的载药速率能够节省临床使用前的载药时间,使治疗的准备过程更加快捷,而释药则需要在达到有效治疗浓度的基础上尽可能维持较长时间,以提高疗效和安全性。Wang 等[17]将包封 SPIONs 的海藻酸微球冻干,分别浸泡在 5-氟尿嘧啶和盐酸阿霉素溶液中,依靠溶胀吸附作用载药。微球中 5-氟尿嘧啶和阿霉素的载药量分别为 1.6% 和 5.7%,7 d 后分别释放了 33% 和 28%,实现了对 2 种药物的缓释。

3.2 动物体内的栓塞性质

以动物体内栓塞肝动脉为例,目前主要有 2 种方法:一种是在 DSA 透视下经股动脉或颈动脉插管栓塞[30],另一种是在开腹直视下经肝动脉插管栓塞。

前者是目前临床上使用的介入栓塞方法,在 DSA 的指导下,导管行至肝动脉后再注射微球,该手术创伤小、耐受性好、手术时间短、出血少。Wang 等[31]从家兔右侧股动脉插管,超选至为肿瘤供血的肝动脉后注射微球,DSA 显示栓塞成功。Choi 等[32]则从大鼠颈动脉插管,导管进入肝固有动脉后注射微球。该方法的技术要求高,需有经验的介入医生操作,否则很难超选到靶动脉,而且手术过程中动脉受到导管刺激后极易痉挛甚至闭塞,一旦血管发生闭塞,手术就无法继续进行。

后者一般需要先开腹分离肝动脉,在肝动脉附近直接插管。Park 等[21]分离出大鼠肝脏附近的各支动脉(如肝总动脉、肝固有动脉、肝左动脉、肝右动脉等)后,将导管从胃十二指肠动脉插入,行至肝固有动脉,到达肝左动脉后推注微球。使用这种栓塞方法,由于导管仅在局部血管内穿行,因此对血管内膜损伤较小,但在血管变异时插管较难,需要较好的外科基础。

微球的栓塞性质主要可以通过两方面来评价,一是术中在导管中是否会发生聚集、堵塞导管或者微球破裂等现象,二是术后是否成功堵塞了相应的血管,可通过对比栓塞前后的 DSA 图像、组织切片等方式进行判断。

3.3 MRI 可视化性质

MRI 可视化性质可从体外和体内两方面进行评价。体外实验通常借助琼脂模拟体内环境,如 Wang 等[17]将含有不同浓度(0 ~ 6 mg·mL^{-1})SPIONs 的海藻酸微球置于琼脂上,再加入适量琼脂溶液,待其冷却后形成“夹层型”样品。MRI 扫描发现,SPIONs 浓度过低的样品无法被 MRI 检出,浓度过高的样品产生的 MRI 低信号区域过大,无法判断微球的实际粒径,因此最终选择了 0.6 mg·mL^{-1}浓度,为其后续的体内研究提供了参考。

在体内评价方面,微球可被注射到皮下组织或栓塞到动物肝脏、肾脏、子宫等器官的血管中,随后进行 MRI 检测。Li 等[28]将载 SPIONs 的栓塞微球先后注射到小鼠背部的皮下以及栓塞至家兔左肾动脉,MRI 扫描结果显示该微球在皮下和肾脏均具有良好的 MRI 显影效果。

3.4 疗效和安全性

MRI 可视化栓塞微球的疗效和安全性评价与普通微球的评价方法类似。

在微球疗效评价方面,Chen 等[19]采用氧化铁

纳米立方晶、索拉非尼、pH 敏感材料,制备了一种酸敏感的 MRI 可视化载药栓塞微球。分别在不同 pH 条件下将肝癌细胞系 McA-RH7777 与微球共同孵育 48 h,结果发现随着微球浓度增大和酸性增强,细胞存活率显著降低。随后,对大鼠原位肝癌模型分别进行微球栓塞和磷酸盐缓冲液灌注,7 d 后测定两组的肿瘤体积和 CD34 的表达情况。结果发现,微球栓塞组能够显著抑制肿瘤生长和肿瘤血管新生,表现出优越的抗肿瘤效果。

在微球的安全性评价方面,Wang 等[17]将载 SPIONs 的海藻酸钙微球与人肝癌细胞 HepG2 共同孵育,发现细胞存活率可达到 93%,说明微球材料几乎无细胞毒性。目前还未见评价动物体内 MRI 可视化栓塞微球安全性的相关报道,理论上可以通过测定微球栓塞前后的体内肝酶、肌酐、尿素氮等指标的变化,考察栓塞对肝功能和肾功能的影响,还可以通过病理切片研究组织反应(如炎症反应),评价微球对周围组织的影响。

4 结语

MRI 可视化栓塞微球为术中实时监测栓塞微球的位置和分布,及时调整栓塞操作提供了方便,同时也有利于术后评价栓塞的效果,提高栓塞治疗的疗效和安全性,因此已经成为栓塞微球研究趋势之一。目前临床上已有 CT 可视化的栓塞微球(DC/LC Bead LUMI)上市,希望随着相关研究的不断深入,MRI 可视化栓塞微球在未来也能从实验室研究进入临床应用。

[参 考 文 献]

[1] POURSAID A, JENSEN MM, HUO E, *et al*. Polymeric materials for embolic and chemoembolic applications[J]. *J Control Release*, 2016, 240: 414 – 433.

[2] CHEN YP, ZHANG JL, ZOU YH, *et al*. Recent advances on polymeric beads or hydrogels as embolization agents for improved transcatheter arterial chemoembolization (TACE)[J]. *Front Chem*, 2019, 7(408): doi: 10.3389/fchem.2019.00408.

[3] KIM DH, LI W, CHEN J, *et al*. Multimodal imaging of nanocomposite microspheres for transcatheter intra-arterial drug delivery to liver tumors[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 29653.

[4] DAS IJ, MCGEE KP, TYAGI N, *et al*. Role and future of MRI in radiation oncology[J]. *Br J Radiol*, 2019, 91: 20180505. doi: 10.1259/bjr.20180505.

[5] WILSON MW, FIDELMAN N, WEBER OM, *et al*. Experimental renal artery embolization in a combined MR imaging/angiographic unit[J]. *J Vascul Intervent Radiol*, 2003, 14(9): 1169 – 1175.

[6] LILLANEY PV, YANG JK, LOSEY AD, *et al*. Endovascular MR-guided renal embolization by using a magnetically assisted remote-controlled catheter system[J]. *Radiology*, 2016, 281(1): 219 – 228.

[7] PARK W, GORDON AC, CHO S, *et al*. Immunomodulatory magnetic microspheres for augmenting tumor-specific infiltration of natural killer (NK) cells[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(16): 13819 – 13824.

[8] FIDELMAN N, WILSON MW, WEBER OM, *et al*. Real-time MR properties of particulate embolic agents tested in a dynamic flow model[J]. *J Vascul Intervent Radiol*, 2002, 13(6): 613 – 618.

[9] CILLIERS R, SONG Y, KOHLMEIR EK, *et al*. Modification of embolic-PVA particles with MR contrast agents[J]. *Magn Reson Med*, 2008, 59(4): 898 – 902.

[10] 饶跃峰, 李慧婷, 曹国洪, 等. 超顺磁性氧化铁纳米粒作为磁共振成像造影剂的研究概况[J]. 中国药学杂志, 2014, 49(15): 1291 – 1294.

[11] 张放, 沙炎. 磁共振成像造影剂的研究进展[J]. 上海医药, 2014, 35(13): 3 – 7.

[12] 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(2): 831 – 839.

[13] CHOI SY, KWAK BK, SHIM HJ, *et al*. MRI traceability of superparamagnetic iron oxide nanoparticle-embedded chitosan microspheres as an embolic material in rabbit uterus[J]. *Diagn Interv Radiol*, 2015, 21(1): 47 – 53.

[14] QIN XY, LIU XX, LI ZY, *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.

[15] OERLEMANS C, SEEVINCK PR, VAN DE MAAT GH, *et al*. Alginate-lanthanide microspheres for MRI-guided embolotherapy[J]. *Acta Biomater*, 2013, 9(1): 4681 – 4687.

[16] VAN DE MAAT GH, SEEVINCK PR, ELSCHOT M, *et al*. MRI-based biodistribution assessment of holmium-166 poly (L-lactic acid) microspheres after radioembolisation[J]. *Eur Radiol*, 2013, 23(3): 827 – 835.

[17] WANG Q, LIU S, YANG F, *et al*. Magnetic alginate microspheres detected by MRI fabricated using microfluidic technique and release behavior of encapsulated dual drugs[J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12: 4335 – 4347.

[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(11): 1 – 19.

[19] CHEN J, SHEU AY, LI W, *et al*. Poly(lactide-co-glycolide) microspheres for MRI-monitored transcatheter delivery of sorafenib to liver tumors[J]. *J Control Release*, 2014, 184: 10 – 17.

[20] 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.

[21] PARK W, CHEN J, CHO S, *et al*. Acidic pH-triggered drug-eluting nanocomposites for magnetic resonance imaging-monitored intra-arterial drug delivery to hepatocellular carcinoma[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(20): 12711 – 12719.

[22] 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(6): 1600 – 1607.

[23] BARTLING S H, 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(3): 178 – 186.

[24] OERLEMANS C, SEEVINCK PR, SMITS ML, *et al*. Holmium-lipiodol-alginate microspheres for fluoroscopy-guided embolotherapy and multimodality imaging[J]. *Int J Pharm*, 2015, 482(1 – 2): 47 – 53.

[25] STAMPFL U, SOMMER CM, BELLEMANN N, *et al*. Multimodal visibility of a modified polyzene-F-coated spherical embolic a-

gent for liver embolization: feasibility study in a porcine model [J]. *J Vascul Intervent Radiol*, 2012, 23(9): 1225 – 1231.

[26] 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(4): 213 – 222.

[27] CHUNG EY, KIM HM, LEE GH, *et al*. Design of deformable chitosan microspheres loaded with superparamagnetic iron oxide nanoparticles for embolotherapy detectable by magnetic resonance imaging[J]. *Carbohydr Polym*, 2012, 90(4): 1725 – 1731.

[28] LI ZY, QIN XY, GUO LY, *et al*. Poly(acrylic acid) microspheres loaded with superparamagnetic iron oxide nanoparticles for transcatheter arterial embolization and MRI detectability: *In vitro* and *in vivo* evaluation[J]. *Int J Pharm*, 2017, 527(1 – 2): 31 – 41.

[29] CAINE M, CARUGO D, ZHANG X, *et al*. Review of the development of methods for characterization of microspheres for use in embolotherapy: translating bench to cathlab[J]. *Adv Healthc Mater*, 2017, 6(9): 1601291.

[30] 刘文贵, 马坤, 汪有锦, 等. 兔肝动脉插管两种穿刺途径的对照研究[J]. 中国比较医学杂志, 2016, 26(12): 14 – 19.

[31] WANG YX, ZHU XM, LIANG Q, *et al*. *In vivo* chemoembolization and magnetic resonance imaging of liver tumors by using iron oxide nanoshell/doxorubicin/poly(vinyl alcohol) hybrid composites[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2014, 53(19): 4812 – 4815.

[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(1): 554.

编辑:杨青/接受日期:2020 – 02 – 05