

· 药咖论坛 ·

药物洗脱微球的研究进展

赵梦璠, 赵惠芝, 邓希, 刘东飞*

(中国药科大学药学院药剂系 国家药品监督管理局药物制剂及辅料研究与评价重点实验室, 江苏 南京 210009)

【摘要】 药物洗脱微球是一种能够负载药物的凝胶微粒, 既可堵塞肿瘤供血血管, 阻断血液供应, 导致肿瘤细胞坏死和肿瘤萎缩, 又可局部递送药物, 直接杀伤肿瘤细胞。凭借其精准递送、持续释放药物、全身毒性低及操作简便等优势, 药物洗脱微球在肝细胞癌等癌症的经动脉化疗栓塞治疗中得到广泛应用。对药物洗脱微球的种类及其药物负载和释放性能进行介绍, 同时, 阐述了现有的制备技术并分析了各自的特点, 汇总了该类微球在介入治疗肝细胞癌、转移性肝癌、肺癌等方面的临床研究进展, 最后对药物洗脱微球的未来研究方向进行了展望。

【关键词】 药物洗脱微球; 制备技术; 临床研究

【中图分类号】 R94

【文献标志码】 A

【文章编号】 1001-5094 (2025) 01-0004-11

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2025.01.002

Recent Advances in Drug-Eluting Beads

ZHAO Mengfan, ZHAO Huizhi, DENG Xi, LIU Dongfei

(NMPA Key Laboratory for Research and Evaluation of Pharmaceutical Preparation and Excipients, Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

【Abstract】 Drug-eluting beads are gel particles capable of loading drugs. They can both occlude tumor-feeding vessels to block blood supply, leading to tumor cell necrosis and tumor shrinkage, and deliver drugs locally to directly kill tumor cells. With such advantages as precise delivery, sustained drug release, low systemic toxicity, and ease of use, drug-eluting beads have been widely used in transarterial chemoembolization therapy for hepatocellular carcinoma and other cancers. This review systematically introduces the types of drug-eluting beads and their drug loading and release properties, elaborates on existing preparation techniques and their characteristics, and summarizes the clinical research progress of these drug-eluting beads in the interventional treatment of hepatocellular carcinoma, metastatic liver cancer, lung cancer, etc., with an outlook on future research directions for drug-eluting beads.

【Key words】 drug-eluting bead; preparation method; clinical research

全球癌症统计数据显示, 2022 年有超过 75 万人因肝癌去世, 肝癌成为癌症相关死亡的第三大原因, 并在所有癌症类型中发病率居第 6 位^[1]。肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是最常见的肝癌形式, 多在中晚期确诊。该阶段肿瘤结节多发, 经消融、切除手术后的复发率高, 且不符合肝移植标准^[2]。此时, 经导管动脉化疗栓塞 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 成为一种可选疗法。TACE 是一种在 X 线透视引导下, 通过微导管将化疗药物和栓塞剂直接输送至肿瘤供血动脉的局

部靶向介入治疗方法^[3]。其机制为通过阻断肿瘤血液供应导致肿瘤缺血性损伤和坏死, 同时化疗药物发挥细胞毒性, 杀伤肿瘤细胞^[4]。与正常肝实质主要由门静脉供血 (约 3/4) 的方式不同, 肝恶性肿瘤 90% 以上的血液供应来自于肝动脉, 因此 TACE 是 HCC 治疗的常用介入手段之一^[5-6]。

TACE 分为常规 TACE (conventional TACE, cTACE) 和药物洗脱微球 TACE (drug-eluting beads-TACE, DEB-TACE)^[3]。在 cTACE 中, 药物和栓塞剂分开递送, 即先注入化疗药物碘化油乳剂, 再注入颗粒型栓塞剂 (包括明胶海绵颗粒、空白栓塞微球等) 完成血管栓塞。而在 DEB-TACE 中使用的栓塞剂——药物洗脱微球, 也可作为载体负载化疗药物, 实现药物与栓塞剂的同步递送。与 cTACE 相比, DEB-TACE 治疗后患者血浆中的药物浓度较低, 有效减少了全身毒性^[7-8]。此外, 药物洗脱微球在栓塞

接受日期: 2024-10-01

项目资助: 江苏省自然科学基金杰出青年基金项目

(No. BK20230041)

*** 通信作者:** 刘东飞, 教授;

研究方向: 微粒制剂基础研究与产业化开发;

E-mail: dongfei.liu@cpu.edu.cn

部位可缓慢、持续释放药物，从而维持肿瘤局部较高浓度的药物水平，增强治疗效果^[9]。药物洗脱微球属于医疗器械，自上市以来，各制造商已开发出多种不同材料组成的产品。本文将从药物洗脱微球的种类和性能、制备方法及临床研究方面介绍该微球的研究进展。

1 药物洗脱微球

药物洗脱微球是一种球形水凝胶微粒，能够负载阿霉素、伊立替康等离子型化疗药物^[10]。负载过

程是通过将微球与药物溶液混合，药物分子被微球吸附来实现的。作为栓塞剂，药物洗脱微球还应具备良好的生物相容性、可压缩性和可操作性。

1.1 市售药物洗脱微球

自 2003 年首款用于治疗富血管恶性肿瘤的商业化产品 DC Bead 上市以来，国内外医疗器械公司相继推出多种药物洗脱微球产品（见表 1）^[10]。根据材料特性，药物洗脱微球分为非生物降解性和生物降解性 2 种类型；根据功能特点，药物洗脱微球分为透射线型和不透射线型。

表 1 市售药物洗脱微球的基本信息
Table 1 Basic information of commercially available drug-eluting beads

商品名	粒径/ μm	组成材料	载药能力	其他特性	授权情况
DC/LC Bead	70 ~ 150、100 ~ 300、300 ~ 500	聚乙烯醇、N-丙烯酰氨基乙醛二甲基缩醛、2-丙烯酰胺-2-甲基丙磺酸钠盐	阿霉素：每毫升微球不超过 37.5 mg；伊立替康：每毫升微球不超过 50 mg	非生物降解	2003 年，CE 认证；2008 年，FDA510(k) 许可；2015 年，NMPA 批准
Hepasphere	20 ~ 40、30 ~ 60、50 ~ 100	乙酸乙酯、丙烯酸甲酯共聚	阿霉素：每瓶微球（25 mg）不超过 75 mg；伊立替康：每瓶微球（25 mg）不超过 100 mg	非生物降解	2004 年，CE 认证；2006 年，FDA510(k) 许可；2015 年，NMPA 批准
Embozene TANDEM/Oncozene	40 $\pm$ 10、75 $\pm$ 15、100 $\pm$ 25	聚甲基丙烯酸钠内核、聚[双（2，2，2-三氟乙氧基）膦腈]外壳	阿霉素、伊立替康：每毫升微球不超过 50 mg	非生物降解	已获得 CE 认证；2013 年，FDA510(k) 许可；2023 年，NMPA 批准
LifePearl	100 $\pm$ 25、200 $\pm$ 50、400 $\pm$ 50	聚乙二醇、3-磺丙基丙烯酸盐	阿霉素：每毫升微球 37.5 mg；伊立替康：每毫升微球 50 mg；依达拉星：每毫升微球 5 mg；表柔比星：每毫升微球 25 mg	非生物降解	2015 年，CE 认证；2015 年，FDA510(k) 许可
CalliSpheres	70 ~ 150、100 ~ 300、300 ~ 500、500 ~ 700、700 ~ 900、900 ~ 1200	聚乙烯醇、N-丙烯酰氨基乙醛二甲基缩醛、2-丙烯酰胺-2-甲基丙磺酸钠盐	阿霉素、表阿霉素、吉西他滨、伊立替康等	非生物降解	2015 年，NMPA 认证；2017 年，CE 认证；2018 年，FDA510(k) 许可
EvenSpheres	70 ~ 100、75 ~ 125、200 ~ 300、350 ~ 450、480 ~ 580、650 ~ 750、825 ~ 975、1 000 ~ 1 200	聚乙烯醇、N-丙烯酰氨基乙醛二甲基缩醛、2-丙烯酰胺-2-甲基丙磺酸钠盐	阿霉素、表阿霉素、吉西他滨、伊立替康等	非生物降解	2021 年，NMPA 认证；2021 年，FDA510(k) 许可
DiaSphere	70 ~ 150、100 ~ 300、300 ~ 500、500 ~ 700、700 ~ 900、900 ~ 1 200	以聚乙烯醇为主链的大分子交联聚合体	阿霉素、吡柔比星、表柔比星、伊立替康	非生物降解	2023 年，NMPA 认证
UniPearls	70、100、250、400、500、700、1 000	聚乙烯醇丙烯酸钠	阿霉素、伊立替康、吉西他滨等	非生物降解	2023 年，FDA510(k) 许可；2024 年，NMPA 认证
BioPearl	100 ~ 350	无相关信息	阿霉素、表柔比星、依达拉星	生物可降解	2020 年，CE 认证
DC/LC Bead LUMI	40 ~ 90、70 ~ 150	聚乙烯醇、N-丙烯酰氨基乙醛二甲基缩醛、2-丙烯酰胺-2-甲基丙磺酸钠盐、2，3，5-三碘苯甲醛	阿霉素：每毫升微球不超过 37.5 mg；伊立替康：每毫升微球不超过 50 mg	不透射线	2017 年，CE 认证；2015 年，FDA510(k) 许可
Vispearl	40 ~ 90、70 ~ 150、100 ~ 300、300 ~ 500	聚乙烯醇为主链的大分子交联聚合体、三碘基苯甲酸	无相关信息	不透射线	2024 年，NMPA 认证

CE：欧洲统一认证；NMPA：国家药品监督管理局；FDA：美国食品药品监督管理局

1.1.1 非生物降解性药物洗脱微球 药物洗脱微球通常由聚合物与单体或单体之间交联形成的复杂凝胶网络构成。在交联过程中, 交联剂与聚合物的反应性官能团反应形成化学键, 随着反应的进行, 聚合物链间逐渐形成交联点, 最终构建出稳定的三维交联网络结构^[11]。非生物降解性药物洗脱微球通常由非生物降解性材料制成, 例如聚乙烯醇、丙烯酸类聚合物等。这些材料不易被生物体内的酶或其他机制降解。非生物降解性药物洗脱微球能够在肿瘤供血血管中保持长期稳定的物理状态, 为持续阻断血流和持续的药物释放提供了保障, 实现对肿瘤血管的永久性闭塞^[12]。目前市场上的药物洗脱微球除 BioPearl 微球外, 均为非生物降解性药物洗脱微球。

1.1.2 生物降解性药物洗脱微球 生物降解性药物洗脱微球通常由生物可降解的天然或合成材料构成。其中, 天然材料包括明胶、海藻酸钠和壳聚糖等, 合成材料包括聚乙二醇-聚己内酯嵌段共聚物和聚乳酸-羟基乙酸共聚物等^[13-16]。在生理条件下, 这些材料能通过水解、酶解等机制逐渐降解, 从而使微球整体结构逐步降解。当前主流观点认为, 生物降解性药物洗脱微球的潜在优势在于, 微球降解后可使血管再通。这不仅有利于患者接受多次栓塞治疗, 还降低了肿瘤组织持续缺氧而诱发新血管生成的风险, 从而减少肿瘤复发的可能^[17]。此外, 与非生物降解性药物洗脱微球相比, 生物可降解的微球可能具有更强的持续释药能力, 在肿瘤组织内实现更持久、深入的药物渗透。这是由于前者在栓塞后期的药物释放量极低, 药物的血管外渗透深度仅有几百微米, 直接影响了其在肿瘤抑制方面的效果^[18-21]。而生物降解性药物洗脱微球则能够随着基质的降解, 持续释放较高含量的药物, 对肿瘤产生长期有效的抑制作用。

对于生物降解性药物洗脱微球, 不仅要求其降解时间能够平衡肿瘤持续缺血与血管再通, 也需确保药物在微球降解期间能够稳定且受控地释放, 避免药物突释^[17]。由于面临材料选择、药物载荷与释放控制等挑战, 大多数关于此类微球的开发仍处于实验室研究阶段。目前市场上仅有一款商用生物降

解性药物洗脱微球, 即由 Terumo Europe N.V. 公司开发的 BioPearl 微球。BioPearl 微球可由水介质驱动发生连续降解, 逐渐恢复血流并开通靶动脉通路, 但目前尚未公布其材料组成、降解周期等具体信息。

1.1.3 不透射线药物洗脱微球 在 DEB-TACE 中, 药物洗脱微球需与不透 X 射线造影剂混合, 并共同注入肿瘤供血动脉。造影剂随血流流经血管, 借助数字减影血管造影 (digital subtraction angiography, DSA)、计算机断层扫描 (computed tomography, CT) 等影像技术, 能够显示血管和血流情况。介入医生通过监测肿瘤供血动脉中的血流运动来判断是否到达栓塞终点, 通常以血流停滞为标志。常规药物洗脱微球不具备在 X 射线下的成像功能, 并且造影剂会随着时间的推移被冲洗而逐渐流失, 导致微球的成像显示在输送后不久便会减弱甚至消失, 使得术后判断微球位置变得困难^[22]。为了解决这一问题, 研究者们通常通过物理包埋或化学交联的方式, 将含碘化合物或其他具有高 X 射线吸收能力的元素 (如钽、钼等) 引入微球内, 从而使其具备不透射线的特性^[23-25]。不透射线药物洗脱微球能够在标准成像技术下提供准确的位置反馈, 帮助医生识别手术过程中治疗不足或非靶向栓塞的区域, 使得终点检测更加准确和标准化, 提高了 DEB-TACE 技术的安全性, 并有助于医生在术后优化治疗技术^[26]。

2015 年, Biocompatibles UK 公司推出了首款商业化的不透 X 射线药物洗脱微球——DC Bead LUMI。该微球由 2, 3, 5-三碘苯甲醛与干燥的 DC Bead 反应合成制得, 碘元素均匀分布于微球中并使其呈现淡金色, 含量约为每毫升微球 150 mg^[27]。临床试验表明, DC Bead LUMI 能通过透视、CT 等技术实现有效递送与监测, 其在术中及术后 1 个月内均可被观察到, 从而实现治疗过程的可视化^[28]。此外, 有研究表明, 在早癌 HCC 模型中, 通过测量栓塞部位负载阿霉素的 DC Bead LUMI 的 X 射线衰减, 并利用衰减与测得的肿瘤中阿霉素含量的相关性, 可以准确预测栓塞后 1 h 内肿瘤中实际的阿霉素含量^[29]。未来, 基于可显影药物洗脱微球的不透射线度和在栓塞部位的分布特征, 对局部药物浓度和药物空间分布进行预测有望成为现实。

1.2 药物负载

目前市售的药物洗脱微球均通过与药物溶液混合进行药物负载, 通常在 0.5~1 h 后完成药物负载。药物负载由药物的扩散效应驱动, 并主要依赖于离子交换机制^[30]。药物洗脱微球中含有磺酸基、羧基等带负电荷的离子基团, 可与含质子化胺基基团的阳离子药物产生离子间相互作用, 从而实现微球对药物的主动吸附。常见的阳离子化疗药物有含伯胺基团的阿霉素、表柔比星等蒽环类化疗药物以及含叔胺基团的伊立替康等^[10]。

药物洗脱微球的载药速度受到药物溶液浓度和微球尺寸等因素的影响。随着药物溶液浓度降低或微球粒径增大, 载药所需时间延长。例如, 100~300 μm 的 DC Bead 微球在 25 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的阿霉素溶液中孵育时, 45 min 内即可负载 98% 以上的药物, 而当浓度降低至 2 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 时, 达到相同负载程度所需的时间延长至 4 h。当 DC Bead 微球负载 25 mg 阿霉素时, 随着粒径从 100~300 μm 增加至 300~500、500~700 和 700~900 μm , 负载 99% 以上的阿霉素所需时间分别从 20 min 延长至 60、90 和 120 min^[31]。

此外, 一些市售的药物洗脱微球在负载药物后会出现收缩现象。微球的收缩效应对于临床使用过程中的粒径选择至关重要, 过低的粒径可能增加异位栓塞和不完全栓塞的风险。根据相关报道, DC Bead、CalliSpheres 和 LifePearl 微球在载药后均会收缩, 同时伴随着压缩模量的增加和平衡含水量的降低^[32-34]。这种现象在负载阿霉素、伊立替康和拓扑替康时均可被观察到, 并与药物分子的疏水性有关。研究表明, 微球粒径越大, 收缩效应越明显^[35]。

1.3 药物释放

药物洗脱微球的药物释放通过离子交换发生, 即释放介质中的同种电荷离子与微球中的药物发生置换, 药物随之释放。药物的释放速率与药物和微球自身的性质及外界环境条件有关。

在药物和微球的自身性质方面, 药物的释放速率受到药物与微球间的离子相互作用、微球内的药物-药物分子间相互作用的影响。在相同条件下, 微球对不同药物的释放速率不同。例如, DC Bead

通常释放阿霉素较慢, 而释放伊立替康则较快。关于此差异有 2 种解释: 一是与伊立替康中的叔胺相比, 阿霉素中的伯胺与微球间的离子相互作用可能较强; 二是阿霉素的两亲性和自组装特性可能导致其在微球内聚集, 影响释放速率^[36-37]。有研究表明, DC Bead 对两亲性分子的释放速率由两亲性分子通过聚合物网络中耗尽层的扩散决定^[38]。两亲性分子的临界胶束浓度越低, 耗尽层中的浓度梯度越小, 释放速率往往越慢, 这对应了阿霉素的缓慢释放。此外, 同种药物在不同微球中的释放速率也不同。De Baere 等^[33]的研究显示, DC Bead(100~300 μm)、HepaSphere(30~60 μm)、TANDEM(100 μm) 和 LifePearl(200 μm) 对阿霉素的释放达到释放平台的 75% 时所需时间分别为 197、110、77 和 139 min。类似的差异也出现在伊达比星和伊立替康的释放过程中^[39-40]。

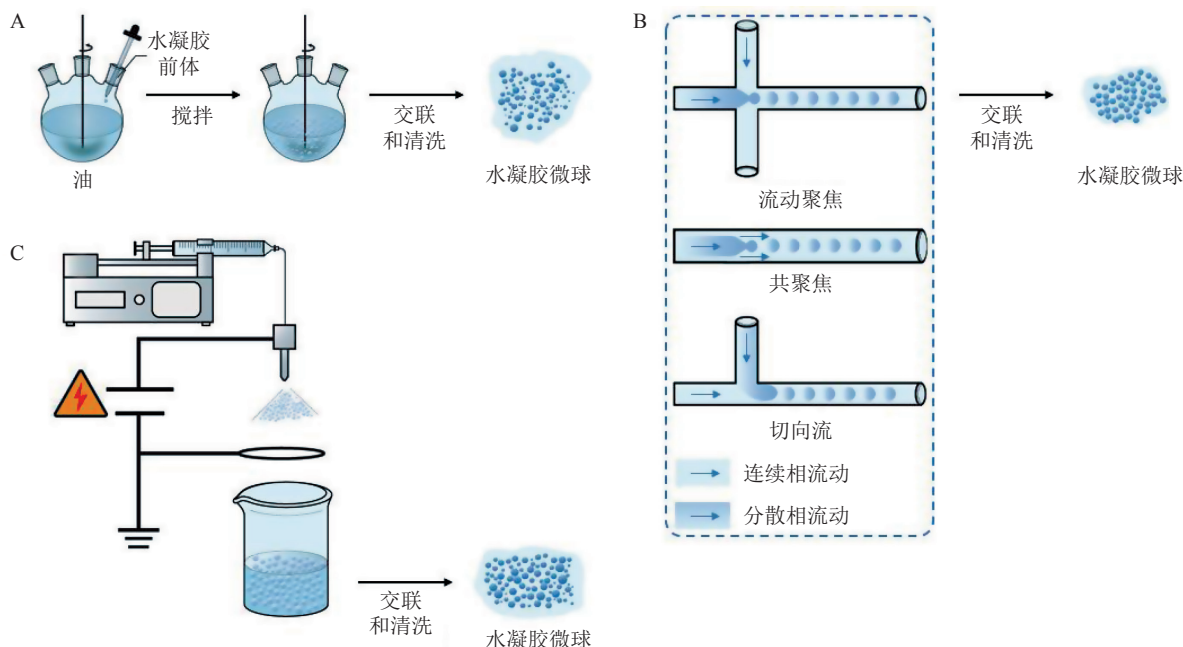
在外界环境方面, 药物的释放速率受到释放介质的组成、介质中离子强度、温度等因素的影响。以负载阿霉素的 DC Bead 为例, 在纯水中并不释放; 在磷酸缓冲盐和生理盐水中可缓慢释放, 但达到释放平台后停止且释放不完全; 在氯化钠溶液中, 阿霉素的释放速率随着氯化钠浓度的增加而增加, 但仍未完全释放; 而在乙醇和 20% 氯化钾溶液的混合溶液(体积比为 7:3)中, 阿霉素可实现快速且完全的释放^[41]。

2 药物洗脱微球的制备

药物洗脱微球是微米尺度的球形水凝胶颗粒, 其制备过程通常包括 2 个关键步骤: 液滴生成和液滴凝胶化^[42]。在液滴生成阶段, 水凝胶前体溶液通过特定的技术形成液滴。液滴生成技术有多种, 包括传统乳化技术、微流控技术、气流控技术、静电喷雾技术和光刻技术^[43]。在液滴凝胶化阶段, 液滴内的单体或聚合物通过化学交联、光聚合或离子交联等方式形成复杂的凝胶网络, 使液滴转化为微球。液滴生成方法的选择与微球的交联方式和特性(如结构特点、粒径大小和分散程度)有关。目前, 已应用于制备药物洗脱微球的技术主要包括传统乳化技术、微流控技术以及静电喷雾技术(见图 1)。

以下将对这 3 种技术进行介绍, 并讨论其在药物洗脱微球制备中的特点。由于液滴生成后的凝胶化过

程较为类似, 所以该过程主要在传统乳化技术中进行讨论。



A: 传统乳化技术制备水凝胶微球过程; B: 微流控技术制备水凝胶微球过程; C: 静电喷雾技术制备水凝胶微球过程

图 1 药物洗脱微球的制备示意图

Figure 1 Schematic diagram of preparation of drug-eluting beads

2.1 传统乳化技术

传统乳化技术是在表面活性剂存在的情况下, 将两不混溶的液体经过机械搅拌 (或超声) 混合形成水包油 (oil-in-water, O/W) 乳液、油包水 (water-in-oil, W/O) 乳液或多重乳液的技术^[44]。在乳液中, 分散相以微小液滴形式存在, 连续相包围并支撑分散相。在制备水凝胶微球时, 分散相通常为水凝胶前体溶液, 主要包含水凝胶的制备原料和交联剂, 而连续相则为含 W/O 型乳化剂的油溶液。两相混合生成分散于油相中的液滴, 随后液滴内交联形成微球。微球的粒径分布可通过调节工艺参数 (如搅拌转速) 及乳化剂的种类和含量进行调控。

传统乳化技术可以与几种常见的交联方法结合以制备药物洗脱微球。其中, 化学交联是最常用的方法, 根据其反应原理可分为基于自由基聚合的交联反应和基于缩合反应的交联反应。基于自由基聚合的交联反应原理为液滴内单体或聚合物的不饱和双键受到自由基激活后被打开, 进行链式聚合。自由基由加入的引发剂在特定条件下产生。常用的引

发剂是过硫酸盐/四甲基乙二胺组合, 其原理为四甲基乙二胺上的胺基诱导过硫酸根离子分解产生自由基^[45]。DC Bead 即为传统乳化技术结合自由基聚合制得, 具体过程为先通过搅拌乳化形成 W/O 乳液, 再在 55℃、惰性气体 (如氮气) 保护的条件下发生液滴内聚合, 并持续反应 3 h^[46-47]。最终得到的微球粒径高度分散, 需通过进一步湿筛才能获得各粒径范围的微球。其中, 乳滴的大小和稳定性受到搅拌速率、黏度、水/油两相比比例、稳定剂和表面活性剂的影响。基于缩合反应的交联反应原理为液滴内高分子材料的特征官能团 (如羟基、胺基等) 与双官能团交联剂在特定反应条件下发生羟醛缩合、胺醛缩合等缩合反应。常用的交联剂包括戊二醛和京尼平等^[48-50]。Chen 等^[51]使用聚乙烯醇和透明质酸通过乳液交联法制备了药物洗脱微球, 其中, 通过盐酸的加入引发戊二醛的交联反应。

乳液法制备药物洗脱微球能够在单个容器内完成乳化和交联步骤, 具有简单易行、产率高和生产设备成本低的优点; 然而, 该方法也存在微球粒径

范围宽泛、批次间差异大及质控复杂等缺点。

2.2 微流控技术

微流控技术是在微米级尺寸范围内精准控制液体流动的技术, 由于能生成单分散液滴以及精准控制液滴生成而受到广泛关注。液滴生成的过程包括通过注射泵将连续相和分散相分别注入不同的微通道, 然后连续相对分散相进行剪切, 当剪切应力和挤压压力超过界面张力占主导地位时, 分散相液流断裂形成微液滴^[52]。液滴在流经后段微通道或收集后, 可以通过溶剂挥发、冷冻干燥、交联等方法固化成微粒^[25, 53-55]。通过改变微流体的流速、微通道的结构和几何参数, 实现对微粒尺寸和形状的精准调控^[18, 56]。

根据微通道的几何结构, 微流控装置可分为3种类型: 流动聚焦、共聚焦和切向流(见图1B)。在流动聚焦中, 分散相受到连续相的流动聚焦挤压形成液滴; 在共聚焦中, 分散相与连续相平行流过通道, 当分散相流速较低时, 会在通道出口处由于受到连续相的剪切作用而形成单个液滴; 而在切向流中, 分散相和连续相的通道呈一定角度排列, 液滴则主要依靠粘性剪切力形成^[57]。

微流控技术常结合光交联、离子交联等快速交联方法制备药物洗脱微球或空白栓塞微球。例如, Wang等^[14]使用流动聚焦装置结合紫外光交联制备了由甲基丙烯酸壳聚糖聚合形成的栓塞微球。乳滴内的光引发剂可以在紫外光照射下产生活性自由基以引发聚合。Chen等^[58]使用共聚焦装置结合紫外光交联制备了聚乙二醇二丙烯酸酯药物洗脱微球, 其粒径分布控制在平均粒径的 $\pm 5\%$ 以内。Li等^[59]使用切向流装置制备了海藻酸钙栓塞微球, 其中连续相为含氯化钙颗粒的大豆油, 分散相中含海藻酸钠。乳滴形成后, 油相中的钙离子置换乳滴中的钠离子, 促使海藻酸分子内的古洛糖醛酸基团堆积形成交联网络结构, 最终形成微球。

微流控技术制备药物洗脱微球能够直接生成具有目标粒径的微球, 且微球的粒径变异系数小, 无需后续筛分。并且, 通过改变流体流速即可调节微球大小, 方法较为简单且成本较低^[60]。当需要大规模生产时, 能够通过增加微流控装置的数量提升生产

效率, 而无需调整微通道的结构或工艺控制参数^[61]。有专利提出一种制备均一粒径栓塞微球的设备及生产工艺^[62]。该设备的进料系统、微球生成模块和固化装置依次连接, 液滴在微球生成模块形成后, 直接进入固化装置进行交联。这种连续化的生产模式显著提高了栓塞微球的生产效率, 并且封闭的系统有利于进行无菌生产^[61]。然而, 设备中复杂的管路设置可能导致清洗困难。

2.3 静电喷雾技术

静电喷雾技术近年来开始应用于微球的制备。该技术的工作原理是在高压静电场的作用下, 带电液滴受到电场力的影响, 并在静电斥力和重力的共同作用下克服表面张力束缚, 最终分裂成细小液滴。这些小液滴经过固化后形成微球^[11]。微球的粒径受多种因素影响, 包括工艺参数(如电压、收集距离等)和溶液特性(如黏度、表面张力、电导率)。

Zhu等^[63]使用静电喷雾技术结合冷冻诱导组装制备了丝素蛋白药物洗脱微球。随着丝素蛋白溶液浓度从1%增加到8%, 微球的粒径从约1 600 μm 减小到约700 μm , 粒径分布在平均值的 $\pm 200 \mu\text{m}$ 范围内。溶液浓度的增加使得电导率和导电性增强, 导致射流的稳定性降低, 从而使微球的粒径减小。Li等^[64]采用静电喷雾技术制备了聚乙烯醇微球。将含有 Fe^{2+} 和 Fe^{3+} 的聚乙烯醇液滴入氢氧化钠-乙醇接收液中进行交联, 在碱性环境下, 铁离子发生共沉淀, 形成 Fe_3O_4 纳米粒子, 并作为物理交联剂使液滴凝胶化形成微球。最终制得的微球粒径在250~350 μm 。此外, 静电喷雾技术还广泛应用于海藻酸钙基质栓塞微球的制备^[65]。

使用静电喷雾技术制备药物洗脱微球的优势在于无需使用油相溶液和表面活性剂, 就能将凝胶前体溶液转化为粒径相对均匀的液滴, 从而避免了复杂的清洗步骤。并且该技术操作简单、收率高且环保^[66]。但与乳液法和微流控技术相比, 静电喷雾技术制备的微球球形度略差, 且应用范围有限, 主要结合反应条件较为简单的交联方法, 如离子交联制备微球, 尚未见到与反应条件复杂的化学交联相结合的研究。因此, 在药物洗脱微球的制备方面, 静电喷雾技术仍需进一步优化。

3 药物洗脱微球的临床研究

DEB-TACE 已广泛用于早期和中期不可切除的 HCC 治疗中,也可用于肝癌降期处理和肝移植桥接治疗,还可用于其他类型肝癌和肺癌的治疗。

临床治疗 HCC 时,药物洗脱微球常结合的化疗药物有阿霉素、伊达比星或表柔比星。经 DEB-TACE 治疗后,患者的总生存期(overall survival, OS)大多可达到 1~2 年,甚至更长,显示出良好的临床疗效^[67]。然而,治疗后存在局部复发的风险,可能与肿瘤急性缺氧引起血管内皮生长因子上调、肿瘤血管重建有关。DEB-TACE 联合抗血管生成靶向药物如索拉非尼、仑伐替尼或可增强治疗效果。但一项随机、双盲、安慰剂对照试验(NCT00855218)显示,DEB-TACE 与索拉非尼联合治疗并未显著改善中期 HCC 的预后。虽然与仑伐替尼单独使用相比,仑伐替尼与 DEB-TACE 联用能有效延长晚期 HCC 患者的无进展生存期(progression free survival, PFS)和 OS,例如,中位 PFS 从 4.4 个月延长到 8.6 个月,中位 OS 从 8.6 个月延长到 15.9 个月^[68-69],但 DEB-TACE 与该药物联用后能否改善预后仍需进一步研究。

此外,DEB-TACE 还用于肝内胆管癌及转移性肝癌(如结直肠癌肝转移、黑色素瘤肝转移)治疗。单独使用 DEB-TACE 治疗肝内胆管癌时,OS 约为 1 年;联合全身化疗可显著增加可切除或消融的比例,并有效延长 PFS 与 OS^[70]。负载伊立替康的药物洗脱微球可用于治疗结直肠癌肝转移,治疗后患者的 OS 通常超过 15 个月,且与伊立替康相关的腹泻和血液学异常等不良反应较少^[71]。

近年来,还出现了应用药物洗脱微球(负载吉西他滨、奥沙利铂或贝伐珠单抗)单独或联合靶向

药物治疗晚期肺癌的研究,显示出良好的安全性和治疗效果^[72-75]。例如,Bi 等^[74]使用负载吉西他滨的 Callispheres 治疗晚期和不可手术治疗的肺癌患者,中位 PFS 为 8.8 个月,中位 OS 为 10 个月。

4 结语与展望

药物洗脱微球以其精准药物递送、减少药物全身不良反应、延长药物作用时间及操作简便的优势,广泛用于 HCC 的动脉内化疗栓塞治疗。虽然药物洗脱微球已经是成熟的治疗工具,但其在生物降解性、显影能力、制备技术和联合治疗策略方面仍有较大的研究空间。

目前市场上的药物洗脱微球多为非生物降解性的,虽然能有效栓塞血管,但长期阻断肿瘤血供可能导致新生血管生成,增加肿瘤复发风险。因此,未来研究可着力于开发生物降解性药物洗脱微球,减少长时间阻塞的不良反应。此外,常规药物洗脱微球在影像学检查中难以显影,医生无法准确监测其分布和位置,影响治疗预后。由此,开发不透射线药物洗脱微球,实现术中、术后的实时观察和定位,是未来改进的一个重要方向。在制备方面,可以结合微流控技术,提高微球颗粒的均匀性与功能化,提升生产的可重复性和稳定性。在临床应用方面,研究与化疗、靶向治疗和免疫治疗的联合应用以及开发新的药物-微球组合,有利于为患者提供更多的治疗方案选择,实现个体化治疗,提高患者生存获益。

综上所述,药物洗脱微球具有广阔的发展前景。随着高分子材料学和医学影像技术的进步,药物洗脱微球的设计和应用将更加精细化、个性化,药物洗脱微球有望在肿瘤治疗中获得突破性进展,进一步提升应用价值。

【参考文献】

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] Reig M, Forner A, Rimola J, *et al.* BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: the 2022 update[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(3): 681-693.
- [3] 中国医师协会介入医师分会临床诊疗指南专委会. 中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞(TACE)治疗临床实践指南(2023年版)[J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(34): 2674-2694.
- [4] Vogel A, Meyer T, Sapisochin G, *et al.* Hepatocellular carcinoma[J]. *Lancet*, 2022, 400(10360): 1345-1362.
- [5] Tümen D, Heumann P, Gülow K, *et al.* Pathogenesis and current

- treatment strategies of hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Biomedicines*, 2022, 10(12): 3202[2024-10-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36551958/>. DOI: 10.3390/biomedicines10123202.
- [6] Yuan G, Liu Z Y, Wang W M, *et al.* Multifunctional nanoplateforms application in the transcatheter chemoembolization against hepatocellular carcinoma[J/OL]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 68[2024-10-01]. <https://jnanobiotechnology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12951-023-01820-7>. DOI: 10.1186/s12951-023-01820-7.
- [7] Vogl T J, Lammer J, Lencioni R, *et al.* Liver, gastrointestinal, and cardiac toxicity in intermediate hepatocellular carcinoma treated with PRECISION TACE with drug-eluting beads: results from the PRECISION V randomized trial[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2011, 197(4): 562–570.
- [8] Varela M, Real M I, Burrel M, *et al.* Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics[J]. *J Hepatol*, 2007, 46(3): 474–481.
- [9] Zhang W, Du N, Wang L W, *et al.* Effects of HepaSphere microsphere encapsule epirubicin with a new loading method transarterial chemoembolization: *in vitro* and *in vivo* experiments[J/OL]. *Discov Oncol*, 2023, 14(1): 209[2024-10-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36551958/>. DOI: 10.3390/biomedicines10123202.
- [10] Lewis A L. DC Bead: a major development in the toolbox for the interventional oncologist[J]. *Expert Rev Med Devices*, 2009, 6(4): 389–400.
- [11] Siqueira E, França J, Souza R, *et al.* Mechanisms of the chemical crosslinking to obtain the hydrogels: synthesis, conditions of crosslinking and biopharmaceutical applications[J/OL]. *Res Soc Dev*, 2023, 12: e18312943072[2024-10-01]. <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/43072>. DOI: 10.33448/rsd-v12i8.43072.
- [12] Gao F Y, Rafiq M, Cong H L, *et al.* Current research status and development prospects of embolic microspheres containing biological macromolecules and others[J/OL]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 267(Pt 2): 131494[2024-10-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38608974/>. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.131494.
- [13] Zheng Z Y, Ma M X, Han X P, *et al.* Idarubicin-loaded biodegradable microspheres enhance sensitivity to anti-PD1 immunotherapy in transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Acta Biomater*, 2023, 157: 337–351[2024-10-01]. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.12.004>.
- [14] Wang S Y, Yu H J, Wan G S, *et al.* Highly tough and elastic microspheric gel for transarterial catheter embolization in treatment of liver metastasis tumor[J/OL]. *Regen Biomater*, 2023, 10: rbad026[2024-10-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37016664/>. DOI: 10.1093/rb/rbad026.
- [15] Ho T C, Lim J S, Kim S J, *et al.* *In vitro* biodegradation, drug absorption, and physical properties of gelatin-fucoidan microspheres made of subcritical-water-modified fish gelatin[J/OL]. *Mar Drugs*, 2023, 21(5): 287[2024-10-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37233481/>. DOI: 10.3390/md21050287.
- [16] Jeon S I, Kim M S, Kim H J, *et al.* Biodegradable poly(lactide-co-glycolide) microspheres encapsulating hydrophobic contrast agents for transarterial chemoembolization[J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2022, 33(4): 409–425.
- [17] Mikhail A S, Negussie A H, Mauda-Havakuk M, *et al.* Drug-eluting embolic microspheres: state-of-the-art and emerging clinical applications[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2021, 18(3): 383–398.
- [18] Ma Y T, Li Z H, Luo Y C, *et al.* Biodegradable microembolics with nanografted polyanions enable high-efficiency drug loading and sustained deep-tumor drug penetration for locoregional chemoembolization treatment[J]. *ACS Nano*, 2024, 18(28): 18211–18229.
- [19] Liu X Y, Wang X Y, Luo Y C, *et al.* A 3D tumor-mimicking *in vitro* drug release model of locoregional chemoembolization using deep learning-based quantitative analyses[J]. *Adv Sci*, 2023, 10(11): e2206195[2024-10-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36793129/>. DOI: 10.1002/advs.202206195.
- [20] D'Inca H, Piot O, Diebold M D, *et al.* Doxorubicin drug-eluting embolic chemoembolization of hepatocellular carcinoma: study of midterm doxorubicin delivery in resected liver specimens[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2017, 28(6): 804–810.
- [21] Hong S, Choi W S, Purushothaman B, *et al.* Drug delivery in transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: *ex vivo* evaluation using transparent tissue imaging[J/OL]. *Acta Biomater*, 2022, 154: 523–535[2024-10-01]. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.10.044>.
- [22] Duran R, Sharma K, Dreher M R, *et al.* A novel inherently radiopaque bead for transarterial embolization to treat liver cancer - a pre-clinical

- study[J]. *Theranostics*, 2016, 6(1): 28–39.
- [23] Li J, Xu J Y, Wang Y P, *et al.* Fusible and radiopaque microspheres for embolization[J/OL]. *Adv Mater*, 2024, 36(39): e2405224[2024-10-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36967561/>. DOI: 10.1002/advs.202207381.
- [24] Gao F, Han T, Rafiq M, *et al.* Two-in-one visual gelatin embolization microspheres for precise localization and rapid embolization studies[J]. *ACS Materials Letters*, 2023, 5(7): 1859–1869.
- [25] 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(1): 131–142.
- [26] Lewis A L, Willis S L, Dreher M R, *et al.* Bench-to-clinic development of imageable drug-eluting embolization beads: finding the balance[J]. *Future Oncol*, 2018, 14(26): 2741–2760.
- [27] Ashrafi K, Tang Y, Britton H, *et al.* Characterization of a novel intrinsically radiopaque drug-eluting Bead for image-guided therapy: DC Bead LUMI™[J/OL]. *J Control Release*, 2017, 250: 36–47[2024-10-01]. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.02.001>.
- [28] Biondetti P, Lanza C, Carriero S, *et al.* Efficacy and safety of transarterial chemoembolization with DC Beads LUMI in the treatment of HCC: experience from a tertiary centre[J/OL]. *Technol Cancer Res Treat*, 2023, 22: 15330338231184840[2024-10-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37592839/>. DOI: 10.1177/15330338231184840.
- [29] Mikhail A S, Pritchard W F, Negussie A H, *et al.* Cone-beam computed tomography-based spatial prediction of drug dose after transarterial chemoembolization using radiopaque drug-eluting beads in woodchuck hepatocellular carcinoma[J]. *Invest Radiol*, 2022, 57(8): 495–501.
- [30] Zhao Y W, Liu S, Qin H, *et al.* Efficacy and safety of CalliSpheres drug-eluting beads for bronchial arterial chemoembolization for refractory non-small-cell lung cancer and its impact on quality of life: a multicenter prospective study[J/OL]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1110917[2024-10-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37124525/>. DOI: 10.3389/fonc.2023.1110917.
- [31] Lewis A L, Gonzalez M V, Lloyd A W, *et al.* DC bead: *in vitro* characterization of a drug-delivery device for transarterial chemoembolization[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2006, 17(2 Pt 1): 335–342.
- [32] Chen Q Y, Shu L, Sun Y L, *et al.* *In vitro* drug loading, releasing profiles, and *in vivo* embolic efficacy and safety evaluation of a novel drug-eluting microsphere (CalliSpheres)[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2023, 38(8): 512–520.
- [33] 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(9): 1425–1431.
- [34] 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(7): 1084–1090.
- [35] Forster R E, Small S A, 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(9): 2683–2690.
- [36] Ahnfelt E, Sjögren E, Hansson P, *et al.* *In vitro* release mechanisms of doxorubicin from a clinical bead drug-delivery system[J]. *J Pharm Sci*, 2016, 105(11): 3387–3398.
- [37] Biondi M, Fusco S, Lewis A L, *et al.* Investigation of the mechanisms governing doxorubicin and irinotecan release from drug-eluting beads: mathematical modeling and experimental verification[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2013, 24(10): 2359–2370.
- [38] Ahnfelt E, Gernandt J, Al-Tikriti Y, *et al.* Single bead investigation of a clinical drug delivery system - a novel release mechanism[J/OL]. *J Control Release*, 2018, 292: 235–247[2024-10-01]. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.11.011>.
- [39] 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(8): 1303–1309.
- [40] Pereira P L, 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(9): 873–878.
- [41] Gonzalez M V, Tang Y, Phillips G J, *et al.* Doxorubicin eluting beads-2: methods for evaluating drug elution and *in-vitro:in-vivo* correlation[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2008, 19(2): 767–775.
- [42] Daly A C, Riley L, Segura T, *et al.* Hydrogel microparticles for biomedical applications[J]. *Nat Rev Mater*, 2020, 5(1): 20–43.
- [43] Liu J C, Du C C, Chen H, *et al.* Nano-micron combined hydrogel

- microspheres: novel answer for minimal invasive biomedical applications[J/OL]. *Macromol Rapid Commun*, 2024, 45(11): e2300670[2024-10-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38400695/>. DOI: 10.1002/marc.202300670.
- [44] Li X B, Li L H, Wang D H, *et al.* Fabrication of polymeric microspheres for biomedical applications[J]. *Mater Horiz*, 2024, 11(12): 2820–2855.
- [45] Liu Y X, Liu L H, Wang K T, *et al.* Modified ammonium persulfate oxidations for efficient preparation of carboxylated cellulose nanocrystals[J/OL]. *Carbohydr Polym*, 2020, 229: 115572[2024-10-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31826514/>. DOI: 10.1016/j.carbpol.2019.115572.
- [46] Li X, Lv W X, Yang W Q, *et al.* Poly (hydroxyethyl methacrylate - acrylic acid) microspheres loaded with magnetically responsive Fe₃O₄ nanoparticles for arterial embolization, drug loading and MRI detection[J/OL]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2023, 79: 103993[2024-10-01]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773224722009042>. DOI: 10.1016/j.jddst.2022.103993.
- [47] Lewis A L. Composition for chemoembolotherapy of solid tumors: GB, EP1592405A1[P]. 2005-11-09.
- [48] Yang X Q, Wang S Z, Zhang X, *et al.* Development of PVA-based microsphere as a potential embolization agent[J/OL]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2022, 135: 112677[2024-10-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35581062/>. DOI: 10.1016/j.msec.2022.112677.
- [49] Wu X, Ge L M, Shen G H, *et al.* 131I-labeled silk fibroin microspheres for radioembolic therapy of rat hepatocellular carcinoma[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(19): 21848–21859.
- [50] Wei C X, Wu C W, Jin X, *et al.* CT/MR detectable magnetic microspheres for self-regulating temperature hyperthermia and transcatheter arterial chemoembolization[J/OL]. *Acta Biomater*, 2022, 153: 453–464[2024-10-01]. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.09.054>.
- [51] Chen M J, Shu G F, Lv X L, *et al.* HIF-2 α -targeted interventional chemoembolization multifunctional microspheres for effective elimination of hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Biomaterials*, 2022, 284: 121512[2024-10-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35405577/>. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2022.121512.
- [52] Zhu P A, Wang L Q. Passive and active droplet generation with microfluidics: a review[J]. *Lab Chip*, 2016, 17(1): 34–75.
- [53] Li X C, Li X X, Yang J L, *et al.* Living and injectable porous hydrogel microsphere with paracrine activity for cartilage regeneration[J/OL]. *Small*, 2023, 19(17): e2207211[2024-10-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36651038/>. DOI: 10.1002/sml.202207211.
- [54] Li J J, Wei G, Liu G W, *et al.* Regulating type H vessel formation and bone metabolism via bone-targeting oral micro/nano-hydrogel microspheres to prevent bone loss[J/OL]. *Adv Sci*, 2023, 10(15): e2207381[2024-10-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36967561/>. DOI: 10.1002/advs.202207381.
- [55] Chen Z H, Lv Z D, Zhuang Y P, *et al.* Mechanical signal-tailored hydrogel microspheres recruit and train stem cells for precise differentiation[J/OL]. *Adv Mater*, 2023, 35(40): e2300180[2024-10-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37230467/>. DOI: 10.1002/adma.202300180.
- [56] Shao L, Pan B C, Hou R X, *et al.* User-friendly microfluidic manufacturing of hydrogel microspheres with sharp needle[J/OL]. *Biofabrication*, 2022, 14(2)[2024-10-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35193129/>. DOI: 10.1088/1758-5090/ac57a5.
- [57] Chen Z H, Lv Z D, Zhang Z, *et al.* Advanced microfluidic devices for fabricating multi-structural hydrogel microsphere[J/OL]. *Exploration (Beijing)*, 2021, 1(3): 20210036[2024-10-01]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/EXP.20210036>.
- [58] Chen L P, Liu S X, Gao F Y, *et al.* Dual-modality imaging particle size monodisperse poly (ethylene glycol) diacrylate drug-loaded embolic microspheres for tumor therapy[J/OL]. *Colloids Surf*, 2023, 670: 131520[2024-10-01]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0927775723006040>. DOI: 10.1016/j.colsurfa.2023.131520.
- [59] Li Z H, Huang M, Li Y N, *et al.* Emulsion-based multi-phase integrated microbeads with inner multi-interface structure enable dual-modal imaging for precision endovascular embolization[J/OL]. *Adv Health Mater*, 2024, 13(27): e2400281[2024-10-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39081117/>. DOI: 10.1002/adhm.202400281.
- [60] Xu A Q, Sun Y C, Guo M Y. Monodisperse polyaspartic acid derivative microspheres for potential tumor embolization therapy[J/OL]. *Macromol Biosci*, 2024, 24(7): e2400047[2024-10-01]. <https://doi.org/10.1002/mabi.202400047>.
- [61] 李想, 孙考祥, 李又欣. 长效微球制剂产业化研究进展[J]. 中国药学杂志, 2019, 54(21): 1729–1733.

- [62] 苏州恒瑞宏远医疗科技有限公司. 制备粒径均一的聚乙烯醇栓塞微球的设备: CN112569878A[P]. 2021-03-30.
- [63] Zhu L, Dai Y F, Feng Y F, *et al.* Chemical-free fabrication of silk fibroin microspheres with silk I structure[J/OL]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 278(Pt 4): 134927[2024-10-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39182862/>. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.134927.
- [64] Li J J, Wang J H, Li J Y, *et al.* Fabrication of Fe₃O₄@PVA microspheres by one-step electrospray for magnetic resonance imaging during transcatheter arterial embolization[J/OL]. *Acta Biomater*, 2021, 131: 532–543[2024-10-01]. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.07.006>.
- [65] Han T T, Chen L P, Gao F Y, *et al.* Preparation of thrombin-loaded calcium alginate microspheres with dual-mode imaging and study on their embolic properties *in vivo*[J/OL]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2023, 189: 98–108[2024-10-01]. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2023.06.008>.
- [66] 杜青, 李娇娇, 杨鑫, 等. 静电喷雾制备多功能肝癌介入用栓塞微球研究进展 [J]. *医药导报*, 2023, 42(7): 1055–1060.
- [67] Savic L J, Chen E, Nezami N, *et al.* Conventional vs. Drug-eluting beads transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma-a propensity score weighted comparison of efficacy and safety[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(23): 5847[2024-10-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36497329/>. DOI: 10.3390/cancers14235847.
- [68] Fan W Z, Zhu B W, Yue S F, *et al.* Idarubicin-loaded DEB-TACE plus lenvatinib versus lenvatinib for patients with advanced hepatocellular carcinoma: a propensity score-matching analysis[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(1): 61–72.
- [69] Xia D D, Bai W, Wang E X, *et al.* Lenvatinib with or without concurrent drug-eluting beads transarterial chemoembolization in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: a real-world, multicenter, retrospective study[J]. *Liver Cancer*, 2022, 11(4): 368–382.
- [70] Xu S, Li Y M, Bie Z X, *et al.* Standard treatment-refractory/ineligible small cell lung cancer treated with drug-eluting beads bronchial arterial chemoembolization: a retrospective cohort study[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2023, 13(1): 339–351.
- [71] Malagari K, Kiakidis T, Moschouris H, *et al.* Prospective series of transarterial chemoembolization of metastatic colorectal cancer to the liver with 30 ~ 60 μ m microspheres loaded with irinotecan[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2023, 46(7): 880–890.
- [72] Xu S, Li Y M, Bie Z X, *et al.* Drug-eluting beads bronchial arterial chemoembolization/bronchial arterial infusion chemotherapy with and without PD-1 blockade for advanced non-small cell lung cancer: a comparative single-center cohort study[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2023, 13(9): 6241–6256.
- [73] Liu H T, Li Y H, Li Z M, *et al.* Bevacizumab loaded CalliSpheres® bronchial arterial chemoembolization combined with immunotherapy and targeted therapy for advanced lung adenocarcinoma[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1170344[2024-10-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37284322/>. DOI: 10.3389/fphar.2023.1170344.
- [74] Bi Y H, Zhang B, Ren J Z, *et al.* Clinical outcomes of gemcitabine-loaded callispheres drug-eluting beads for patients with advanced and inoperable lung cancer: a case series study[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 992526[2024-10-01]. <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2022.992526>. DOI: 10.3389/fphar.2022.992526.
- [75] Bi Y H, Li F Z, Ren J Z, *et al.* The safety and efficacy of oxaliplatin-loaded drug-eluting beads transarterial chemoembolization for the treatment of unresectable or advanced lung cancer[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1079707[2024-10-01]. <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2022.1079707>. DOI: 10.3389/fphar.2022.1079707.



【专家介绍】刘东飞: 中国药科大学药学院教授、博士生导师, 国家海外高层次青年人才, 现任中国药科大学药学院副院长、重庆中国药科大学创新研究院副院长。2014 年获得芬兰赫尔辛基大学药学博士学位; 曾于哈佛大学从事研究工作; 曾获聘赫尔辛基大学药学院 PI、赫尔辛基生命科学研究所 Fellow; 入选江苏省“双创人才”、“重庆英才·创新创业团队”、江苏省杰青。刘东飞教授的研究工作以解决高性能载药微粒的工程制备难题为目标, 聚焦多尺度下药物和载体材料的作用规律研究, 构建了基于界面作用的高性能微粒成形理论框架, 突破传统“相似相容”原理对药物装载种类和效率的限制, 构建超高载药微粒制剂的核心技术体系。相关成果已授权头部制药装备企业开发连续流生产关键设备, 与药企合作开发长效缓控释制剂尤其是微球、纳米粒等微粒制剂的具体品种。近 5 年以通讯作者身份在 *Nat Comm*, *Adv Mater*, *Angew Chem*, *Nano Lett* 等国际权威学术期刊上发表论文 10 余篇。