

专家论坛 · 综合介入与外周血管介入

载药微球经动脉化疗栓塞术治疗肝细胞癌的药物选择新进展

王若素, 刘宗义, 刘月, 高博文, 李肖

基金项目: 中国医学科学院医学与健康创新工程(编号:2021-I2M-1-015)

作者单位: 100021 北京,国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院介入治疗科

作者简介: 王若素,大学本科,理学学士,技师,研究方向:肿瘤介入及介入技术相关研究。E-mail:wrs99818@163.com

通信作者: 李肖,医学博士,主任医师,研究方向:门静脉高压及其并发症的 TIPS 手术、良恶性肿瘤与血管疾病的介入治疗、恶性肿瘤消融与粒子植入治疗及肿瘤介入技术相关研究。E-mail:simonlixiao@263.net



李肖,医学博士,主任医师,中国医学科学院肿瘤医院(国家癌症中心)介入治疗科主任,北京协和医学院及四川大学华西医学院博士研究生导师,博士后研究生导师。兼任世界华人肿瘤医师协会微创介入专委会候任主任委员、中国医师协会介入医师分会门静脉高压专委会主任委员、中华医学会急诊医学分会出血学组副组长、北京医学会介入医学分会副主任委员兼门静脉高压专委会主任委员、北京医师协会放射介入分会副会长兼肿瘤学组组长、北京肿瘤学会介入专委会候任主任委员、中国抗癌协会肿瘤消融治疗专委会副主任委员、中国临床肿瘤学会介入治疗专委会副主任委员、《中国介入影像与治疗学》杂志主编。以第一作者或通信作者

发表论文 90 余篇,其中 SCI 论文 67 篇,在 *Radiology*、*European Radiology*、*Journal of Vascular and Interventional Radiology* 等介入专业知名学术期刊上发表多项微创介入研究成果。作为项目负责人承担国家重点研发计划项目 1 项、国家自然科学基金项目 5 项。

[摘要] 肝细胞癌是发病率和死亡率较高的恶性肿瘤类型,如何有效提高肝细胞癌治疗效果是临床亟需解决的重要问题。经动脉化疗栓塞术(TACE)是中期肝细胞癌和不可外科手术的早期肝细胞癌的首选治疗方式。载药微球经动脉化疗栓塞术是临床常见的经动脉化疗栓塞类型。与传统 TACE 相比,载药微球经动脉化疗栓塞术可有效减少不良反应的发生,但未显著提高生存期限,如何有效提高载药微球经动脉化疗栓塞术的疗效是值得关注的问题。随着靶向及免疫药物在肝细胞癌治疗中的疗效不断明确,突破只能负载水溶性好的化疗药物的局限,探索新的载药性能是载药微球的新选择,也是提高载药微球经动脉化疗栓塞术整体疗效的新方向。

[关键词] 肝细胞癌; 经动脉化疗栓塞术; 载药微球

[中图分类号] R 735.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2022)09-0794-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.09.04

Recent advances in drug selection for the treatment of hepatocellular carcinoma by transarterial chemoembolization with drug-eluting beads WANG Ruo-su, LIU Zong-yi, LIU Yue, et al. Department of Interventional Radiology, National Cancer Center, National Clinical Research Center for Cancer, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

[Abstract] Hepatocellular carcinoma(HCC) is a malignant tumor with high morbidity and mortality. How to effectively improve the treatment effect of HCC is an important problem to be solved urgently in clinical practice. Transarterial chemoembolization(TACE) is the preferred treatment for the intermediate and unresectable early-stage HCC. Drug-eluting beads TACE(DEB-TACE) is one of the most commonly applied types of TACE. Compared with conventional TACE, DEB-TACE can significantly reduce the incidence of adverse reactions, but does not significantly improve the survival

time of the patients. Therefore, how to effectively improve the efficacy of DEB-TACE is a problem that is worthy of attention. With target therapies and immunotherapies showing continuously explicit promising clinical benefits in the patients with HCC, it is a new choice for drug-eluting beads to break through the limitation that only water-soluble chemotherapy drugs can be loaded and to explore new drug-loading properties. It is also a new direction to improve the overall efficacy of DEB-TACE.

[**Key words**] Hepatocellular carcinoma(HCC); Transarterial chemoembolization(TACE); Drug-eluting beads

据2020全球癌症统计报告,肝癌是全球第6大最常见的癌症类型和第3大癌症死亡原因,约有90.6万例新病例和83万例死亡病例^[1]。我国是肝癌高发的国家。据报道,肝癌居于我国常见癌症类型的第4位和常见癌症相关死亡的第2位^[1-2]。肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)是原发性肝癌最常见的病理类型,约占总体的90%以上^[3-5]。HCC根据巴塞罗那分期标准可分为极早期、早期、中期、晚期及终末期,不同分期的主要治疗方式及生存预后有明显不同。对于极早期及早期HCC患者,外科手术切除、肝移植及消融术等根治性治疗方式是首选治疗方式,总体中位生存期限>6年^[3-4]。中期HCC患者的首选治疗方式是经动脉化疗栓塞术(transarterial chemoembolization,TACE),总体中位生存期限为26~30个月^[4-6]。晚期HCC患者的主要治疗方式是系统性药物治疗,目前常用的药物主要包括抗程序性细胞死亡-1(programmed cell death-1,PD-1)/程序性细胞死亡配体-1(programmed cell death ligand-1,PD-L1)免疫抗体及靶向药物,总体中位生存期为8.0~19.2个月^[3-4,7]。HCC的整体预后较差,5年生存率约为18%,其主要原因是HCC起病隐匿,绝大多数患者在确诊时已处于中晚期。因此,在提高HCC早期发现率的同时,如何提高中晚期HCC的治疗疗效是亟需解决的重要临床问题。

1 载药微球经动脉化疗栓塞术(drug-eluting beads transarterial chemoembolization,DEB-TACE)治疗肝癌的研究现状

1.1 DEB-TACE在肝细胞癌治疗中的地位

TACE是国内外指南推荐的中期HCC或无法接受根治性治疗的早期HCC的首选治疗方式^[3,5,7-9]。TACE的总体客观反应率(objective response rate,ORR)约为52.5%,1年、2年、3年及5年的生存率(overall survival,OS)分别为70.3%、51.8%、40.4%及32.4%^[3-5]。根据操作方式的不同,TACE可分为传统经动脉化疗栓塞术(conventional transarterial chemoembolization,c-TACE)和DEB-TACE^[8,10]。c-TACE和DEB-TACE均是通过联

合抗肿瘤药物的局部细胞毒作用及栓塞肿瘤供血动脉引起局部组织的缺血、缺氧、坏死发挥抗肿瘤疗效,但c-TACE主要是先对肿瘤组织局部灌注抗肿瘤药物,随后采用栓塞剂栓塞肿瘤供血动脉;而DEB-TACE是采用可吸附抗肿瘤药物的药物洗脱微球直接栓塞肿瘤供血动脉,吸附抗肿瘤药物的药物洗脱微球可在栓塞部位局部释放抗肿瘤药物,因此,也可以达到局部药物诱导的细胞杀伤效果及局部肿瘤组织缺血、缺氧、坏死的效果^[11]。DEB-TACE与c-TACE相比具有明显的技术操作及临床症状改善上的优势:(1)DEB-TACE更有利TACE操作技术、给药量及药物控释速率的标准化,更有利TACE实现标准化的目标;(2)DEB-TACE的全身不良反应相对较小,由于DEB-TACE使用的药物洗脱微球在肿瘤组织内的药物释放过程相对缓慢,可避免类似c-TACE在给药过程中较高浓度抗肿瘤药作用于非靶器官的可能风险,因此DEB-TACE的不良反应较少。然而,值得注意的是,DEB-TACE与c-TACE的生存疗效并无显著性差异^[12]。一项随机对照试验结果显示,经DEB-TACE和c-TACE治疗的两组OS无显著差异,其术后1年、2年的OS分别为86.2% vs 83.5%、56.8% vs 55.4%。尽管该试验未获得统计学意义,但与c-TACE相比,DEB-TACE具有更好的完全缓解、客观缓解和疾病控制的趋势^[6,12]。如何进一步优化DEB-TACE的技术方案,提高DEB-TACE的治疗效果是十分重要的问题。

1.2 DEB-TACE的载药微球类型及载药应用现状

目前临床常用的载药微球包括DC Bead、HepaSphere、TANDEM、LifePearl、Callisphere及Biopeal微球等,其中,Biopeal微球是生物可降解,而另5种非可降解^[11,13]。根据栓塞血管直径的不同,目前常见的载药微球也具有不同直径的微球,例如50~100 μm、100~300 μm、300~500 μm、500~700 μm等,临床医师可根据实际栓塞肿瘤动脉的直径大小进行相应的选择^[11]。目前,临床常见的载药微球多为离子型载药微球,其主要通过正负电荷结合的原理负载水溶性较好的、正电荷的化疗药物,而对于非水溶性药物(如小分子靶向药)

及表面呈负电荷的蛋白质类药物(如抗体)等,载药微球的负载能力相对有限^[10,14]。因此,目前可用于 DEB-TACE 的常见化疗药物包括多柔比星、表柔比星、伊立替康、伊达比星、米铂等。Guiu 等^[15]的体外细胞实验对比阿霉素、表柔比星、伊达比星、铂类药物等多种抗肿瘤药物对人 HCC 细胞的毒性作用,发现伊达比星的细胞毒性作用最强,提示伊达比星可能是 TACE 较优的药物选择,但目前缺乏高质量的临床数据直接对比不同药物的 TACE 疗效^[10,14,16]。根据多项临床试验的结果,伊达比星 DEB-TACE、阿霉素 DEB-TACE 的 ORR 分别为 68%、53%,疾病进展期(time to progression, TTP)分别为 9.6 个月、9 个月,OS 分别为 18.6 个月、9.6 个月^[10,14]。临床试验对比表柔比星 DEB-TACE 及米铂 DEB-TACE 在 ORR 及 OS 上无显著差异^[10,14]。现有的证据均表明仅能载可水溶性的、正电荷化疗药的载药微球已经无法满足现有的临床需求,因此,优化载药微球的载药性能、拓宽载药微球的载药类型十分必要。

2 “靶免治疗”时代的 DEB-TACE 肝细胞癌治疗的载药新选择

2.1 肝癌的“靶免治疗”时代

随着医学的不断进步,肿瘤治疗已经逐渐步入了“靶免治疗”时代,HCC 也是如此。2009 年 Jordi Bruix 教授团队的临床试验 (SHARP) 中发现了索拉非尼 (sorafenib) 可较传统治疗延长晚期 HCC 的生存期至 10.7 个月,打破了晚期 HCC “无药可治”的局面,开启了 HCC 靶向治疗的时代^[3]。除了索拉非尼,后续还出现了仑伐替尼 (lenvatinib)、瑞戈非尼 (regorafenib)、卡博替尼 (cabozantinib) 等酪氨酸激酶靶向药,其中 III 期随机对照临床试验发现仑伐替尼与索拉非尼具有相近的疗效,但前者的不良反应少于索拉非尼,因此索拉非尼和仑伐替尼被指南推荐作为晚期 HCC 的一线治疗方式^[3,7,17]。瑞戈非尼也是一种多激酶抑制剂,研究发现,瑞戈非尼相比安慰剂可将索拉非尼治疗无效的晚期 HCC 患者的中位生存期从 7.8 个月增加到 10.6 个月,且瑞戈非尼的安全性及索拉非尼相似,因此被推荐作为晚期 HCC 的二线治疗药物^[3,7,17]。其他晚期 HCC 的二线治疗药物包括卡博替尼 (cabozantinib) 及雷莫芦单抗 (ramucirumab),其中雷莫芦单抗对甲胎蛋白 (alpha fetoprotein, AFP) ≥ 400 ng/ml 的晚期 HCC 患者有效^[3,16]。免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICI) 治疗,特别是针对 PD-1、PD-L1 及细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4, CTLA-4), 是近 10 年来肿瘤免疫治疗的重大突破^[18-20]。随着

PD-1/PD-L1 和 CTLA-4 抗体为主的免疫治疗在癌症治疗中疗效不断被认可,肝癌也随着进入了免疫治疗时代。目前现有的 PD-L1 抗体的药物包括阿替利珠单抗 (atezolizumab)、德瓦鲁单抗 (durvalumab) 以及信迪利单抗,PD-1 抗体的免疫药包括纳武利尤单抗 (nivolumab)、派姆单抗 (pembrolizumab) 和替雷利珠单抗 (tislezumab)。CTLA-4 抗体的免疫药包括伊匹单抗 (ipilimumab) 和替西木单抗 (tremelimumab)^[18-22]。然而,目前的临床试验结果表明,单一的免疫药物治疗效果并未优于索拉非尼等靶向药物治疗的效果,ORR 仅约 15% ~ 20%,中位 OS 为 8.5 个月^[3,6,23]。有研究者探索了双重免疫药物治疗的策略,例如德瓦鲁单抗 (durvalumab) + 替西木单抗 (tremelimumab),及纳武利尤单抗 (nivolumab) + 伊匹单抗 (ipilimumab),总体 ORR 提高至 24% ~ 32%,中位 OS 提高至 15.4 个月^[4,23-26]。随着对肝癌认识的不断深入,研究者发现靶向药物可能与免疫药物具有较好的协同作用,Kudo 等^[27] 发表的临床 III 期随机对照研究 (imbrave 150) 结果显示,血管内皮生长因子 β (vascular endothelial growth factor beta, VEGF- β) 受体抑制剂贝伐珠单抗 (bevacizumab) 联合 PD-L1 抑制剂阿替利珠单抗 (atezolizumab) 对于不可根治性治疗的 HCC 患者的疗效显著优于索拉非尼,二者 ORR 分别为 35.4%、13.9%,中位 OS 分别为 19.2 个月、13.4 个月,打破了索拉非尼为主的靶向药物在晚期肝癌治疗中首选治疗的局面,也推动了肝癌的治疗进入了“靶免治疗”时代。近几年肝癌治疗模式的不断变更,越来越多的研究证据显示靶向及免疫药物较化疗药物在肝癌治疗中更有优势,这更值得我们思考,DEB-TACE 的载药微球的研发及设计是否也应该跟上时代的步伐,而不是停留在只能承载化疗药物的旧时代。

2.2 载药微球的新尝试

2.2.1 小分子靶向药物及抗体类药物载药微球

TACE 主要通过栓塞肿瘤供血动脉,诱导肿瘤组织缺血、缺氧及坏死,从而发挥抗肿瘤的作用^[3,4,6]。然而,栓塞后肿瘤组织缺血、缺氧可增加局部组织内缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达,促进新血管生成,导致肿瘤不完全坏死,因此,抑制肿瘤组织内 VEGF 表达或抑制相关通路活化可能有效减少 TACE 术后肿瘤组织内新血管的生成,可提高 TACE 的疗效^[4,6,28]。Olivier Jordan 团队、Alban Dens 团队及 G. Borchard 团队分别制备了负载小分子靶向 VEGF 药物舒尼替尼 (sunitinib)、凡德他

尼(vandetanib)的载药微球,且通过临床前试验验证了其可有效增加局部组织内 VEGF 靶向药物的浓度、减少肿瘤组织内新血管的生成,并且具有较好的药物释放曲线^[10,14,29]。负载非水溶性靶向药物性能的实现得益于研究者对载药微球结构进行了优化,最常用的技术及采用高分子多聚化合物对负载的药物进行包覆或修饰载药微球表面结构,为小分子靶向药物提供新的结合位点^[28]。Zhijun Wang 团队制备了低氧激活前药(TH-302, evofosfamide)载药的磁性纳米颗粒载聚乳酸-羟基乙酸(poly lactic-co-glycolic acid, PLGA)载药微球,并发现 TH-302 载药栓塞比单一 TH-302 给药的抗肿瘤效果更优,且该载药微球具有较好的药物控释性能^[30-31]。G. Borchard 团队创新性地制备了 VEGF 受体抗体贝伐珠单抗载药微球,实现了蛋白质药物的载药,其主要采用“层层”的方法复合高分子多聚化合物多聚赖氨酸(poly-L-lysine, PLL)和海藻酸钠(sodium alginate, Alg)对 DC Bead 载药微球表面进行了修饰,使 DC Bead 微球表面呈正负荷,实现了载负电荷蛋白质药物的可能^[32-33]。

2.2.2 双重载药微球 联合治疗是采用多种治疗方式,并提高整体抗肿瘤效果,现广泛应用于各种癌症的治疗策略。特别是对于 HCC, TACE 联合其他类型的治疗方式被认为是一种良好的治疗策略。然而,近期靶向药物与 TACE 联合治疗效果不理想,且不良反应率相对较高,提示口服靶向药物作为 TACE 联合治疗具有一定的局限性^[34]。因此,需要一种可控的方法来生成具有多种特性的药物载体来包封和释放联合化疗药物。常规的载药微球为单室载体,只能载一种药物, Jianhong Xu 团队、Yubo Fan 团队及 Kim DH 团队等均创新性地制备了具有双室的载药微球^[35]。Kim DH 团队制备的 Janus 微载体由聚己内酯(polycaprolactone, PCL)和 PLGA 组成, PLGA 室分别含有疏水的瑞戈非尼和亲水的阿霉素。利用磁各向异性, Janus 微载体的旋转运动被磁场控制,这使得双重化疗药物的协同释放成为可能。此外, Janus 微载体显示磁共振(magnetic resonance, MR)对比效果,支持微载体装载的联合化疗药物经导管动脉内成功递送到靶向肿瘤。这种 Janus 微载体有可能作为一个通用的联合化疗平台,用于多种联合化疗药物的协同递送^[35-36]。

3 展望

HCC 是目前临床较难治疗的肿瘤类型之一,总体疗效欠佳,因此,如何有效提高 HCC 的总体治疗效果是亟需解决的重要临床问题。TACE 作为中期 HCC 及不可根治性治疗早期 HCC 的首选治疗方式,其整

体的 ORR 仅约为 52.5%, 中位 OS 仅为 26~30 个月,如何优化 TACE 的治疗策略以提高整体 TACE 的疗效值得思考。肝癌“靶免治疗”时代的到来,显著提高了晚期 HCC 的疗效,而 DEB-TACE 作为 TACE 的主要方式,理应顺应新时代临床的需求,突破只能负载水溶性化疗药物的局限,优化载药微球的性能及拓宽载药的类型。值得高兴的是,目前越来越多的研究者已经初步在靶向药物载药微球和免疫药物载药微球的制备上获得了一些突破,也意味着 DEB-TACE 也已经在化疗药物的载药微球的基础上转向靶免药物载药微球,同时,也为介入相关的研发团队和医生团队提出了新的要求,鼓励大家发挥创新和科研的精神,紧跟肿瘤治疗的革新步伐,制备不仅仅限于靶免载药微球,也应该制备更前沿的、更创新的载药微球,例如纳米载药微球、基因治疗药物载药微球和多功能复合型药物载药微球等,以提高 TACE 治疗 HCC 的疗效,提高载药微球在肿瘤介入治疗中的地位。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.
- [3] Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1):6.
- [4] Villanueva A. Hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2019, 380(15):1450-1462.
- [5] Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma[J]. Lancet, 2018, 391(10127):1301-1314.
- [6] Sieghart W, Huckle F, Peck-Radosavljevic M. Transarterial chemoembolization: modalities, indication, and patient selection[J]. J Hepatol, 2015, 62(5):1187-1195.
- [7] Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2018, 67(1):358-380.
- [8] Ikeda M, Kudo M, Aikata H, et al. Transarterial chemoembolization with miriplatin vs. epirubicin for unresectable hepatocellular carcinoma: a phase III randomized trial[J]. J Gastroenterol, 2018, 53(2):281-290.
- [9] 吕天石, 邹英华. 肝癌微创介入治疗进展[J]. 中国临床新医学, 2020, 13(3):211-215.
- [10] Mikhail AS, Negussie AH, 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.
- [11] 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(3):379-387. e1-e2.

- [12] Lewis AL, Dreher MR. Locoregional drug delivery using image-guided intra-arterial drug eluting bead therapy[J]. *J Control Release*, 2012, 161(2):338-350.
- [13] Angelico M. TACE vs DEB-TACE: Who wins? [J]. *Dig Liver Dis*, 2016, 48(7):796-797.
- [14] Fuchs K, Duran R, Denys A, et al. Drug-eluting embolic microspheres for local drug delivery—state of the art[J]. *J Control Release*, 2017, 262:127-138.
- [15] Guiu B, Chevallier P, Assenet E, et al. Idarubicin-loaded beads for chemoembolization of hepatocellular carcinoma: the IDASPHERE II single-arm phase II trial[J]. *Radiology*, 2019, 291(3):801-808.
- [16] Meyer T, Fox R, Ma YT, et al. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma(TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2(8):565-575.
- [17] Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. *Hepatology*, 2018, 68(2):723-750.
- [18] Jenkins RW, Barbie DA, Flaherty KT. Mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors[J]. *Br J Cancer*, 2018, 118(1):9-16.
- [19] Xu C, Chen YP, Du XJ, et al. Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis [J]. *BMJ*, 2018, 363:k4226.
- [20] Sharon E, Streicher H, Goncalves P, et al. Immune checkpoint inhibitors in clinical trials[J]. *Chin J Cancer*, 2014, 33(9):434-444.
- [21] Sun C, Mezzadra R, Schumacher TN. Regulation and function of the PD-L1 checkpoint[J]. *Immunity*, 2018, 48(3):434-452.
- [22] Rowshanravan B, Halliday N, Sansom DM. CTLA-4: a moving target in immunotherapy[J]. *Blood*, 2018, 131(1):58-67.
- [23] Sangro B, Sarobe P, Hervás-Stubbs S, et al. Advances in immunotherapy for hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(8):525-543.
- [24] Greten TF, Mauda-Havakuk M, Heinrich B, et al. Combined locoregional-immunotherapy for liver cancer[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(5):999-1007.
- [25] Schlageter M, Terracciano LM, D'Angelo S, et al. Histopathology of hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(43):15955-15964.
- [26] Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(1):25-34.
- [27] Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(10126):1163-1173.
- [28] 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.
- [29] Duran R, Namur J, Pascale F, et al. Vandetanib-eluting radiopaque beads: pharmacokinetics, safety, and efficacy in a rabbit model of liver cancer[J]. *Radiology*, 2019, 293(3):695-703.
- [30] Ma P, Chen J, Qu H, et al. Hypoxic targeting and activating TH-302 loaded transcatheter arterial embolization microsphere[J]. *Drug Deliv*, 2020, 27(1):1412-1424.
- [31] Choi JW, Park JH, Baek SY, et al. Doxorubicin-loaded poly(lactic-co-glycolic acid) microspheres prepared using the solid-in-oil-in-water method for the transarterial chemoembolization of a liver tumor[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2015, 132:305-312.
- [32] 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.
- [33] Sakr OS, Jordan O, Borchard G. Sustained protein release from hydrogel microparticles using layer-by-layer(LbL) technology[J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(8):2747-2755.
- [34] Ge XH, Geng YH, Chen J, et al. Smart amphiphilic janus microparticles: one-step synthesis and self-assembly[J]. *Chemphyschem*, 2018, 19(16):2009-2013.
- [35] Cho S, Min NG, Park W, et al. Janus Microcarriers for magnetic field-controlled combination chemotherapy of hepatocellular carcinoma [J]. *Advanced Functional Materials*, 2019, 29(26):1901384.
- [36] Varela M, Real MI, Burrel M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics[J]. *J Hepatol*, 2007, 46(3):474-481.
- [收稿日期 2022-09-06] [本文编辑 吕文娟 余 军]

本文引用格式

王若素,刘宗义,刘月,等.载药微球经动脉化疗栓塞术治疗肝细胞癌的药物选择新进展[J].*中国临床新医学*,2022,15(9):794-798.