

引用格式: 汤景文, 张磊. 新型介入生物栓塞材料的研究进展[J]. 中国材料进展, 2026, 45(6): 461-473.

TANG J W, ZHANG L. Advances in Novel Interventional Bio-Embolic Materials[J]. Materials China, 2026, 45(6): 461-473.

特约专栏

新型介入生物栓塞材料的研究进展

汤景文, 张磊

(东南大学医学院 东南大学附属中大医院介入与血管外科 智能影像与介入医学国家级重点实验室培育建设点
(东南大学), 江苏 南京 210009)

摘要: 随着材料科学的不断发展, 越来越多的生物栓塞材料应用于介入医学领域。血管栓塞治疗已成为治疗恶性肿瘤及出血、动静脉畸形、动脉瘤等血管相关疾病的常用治疗手段。生物栓塞材料可分为机械装置、固体颗粒栓塞剂、液体栓塞剂、液-固相转换栓塞剂等。其中, 明胶海绵、碘化油、聚乙烯醇等已经进入到临床应用阶段, 但这些栓塞材料的理化性质、生物学功能仍有待提高。介入生物栓塞材料已由功能单一向具有多功能集成、多模态成像、降解可控与良好可控性的智能响应型栓塞材料发展。对生物栓塞材料在介入治疗中的作用、分类及演化进行了综述, 并讨论了不足和发展方向。

关键词: 栓塞材料; 介入治疗; 机械装置; 固体颗粒栓塞剂; 液体栓塞剂

中图分类号: R318.08; R4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-3962(2026)06-0461-13

Advances in Novel Interventional Bio-Embolic Materials

TANG Jingwen, ZHANG Lei

(Nurturing Center of Jiangsu Province for State Key Laboratory of AI Imaging & Interventional Radiology,
Department of Interventional Radiology and Vascular Surgery of Zhongda Hospital of Southeast University,
Medical School of Southeast University, Nanjing 210009, China)

Abstract: With the continuous development of materials science, an increasing number of bio-embolic materials have been applied in the field of interventional medicine. Vascular embolization has become a commonly used therapeutic approach for benign and malignant tumors, as well as vascular-related diseases such as hemorrhage, arteriovenous malformations and aneurysms. Bio-embolic materials can be classified into mechanical devices, solid particulate embolic agents, liquid embolic agents and liquid-to-solid phase-transition embolic agents. Among them, gelatin sponge, iodized oil and polyvinyl alcohol have already entered clinical application; however, the physicochemical properties and biological functions of these embolic materials still require further improvement. Interventional bio-embolic materials are evolving from single-function materials toward intelligent responsive embolic materials with multifunctional integration, multimodal imaging capability, controllable degradation and favorable maneuverability. This article reviews the role, classification and evolution of bio-embolic materials in interventional therapy, and discusses the shortages and development directions.

Key words: embolic materials; interventional therapy; mechanical devices; solid particle embolic agents; liquid embolic agents

1 前言

血管栓塞治疗作为一种微创介入技术, 在临床治疗

中占据重要地位。该技术可以向靶血管输送栓塞剂, 使血管精准闭塞, 在控制出血、治疗血管畸形和动脉瘤等血管病变等方面发挥重要甚至关键作用, 目前已成为治疗血管相关疾病的首选方法^[1, 2]。在肿瘤治疗领域, 经导管动脉栓塞术(transcatheter arterial embolization, TAE)和经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)更是成为中晚期肝癌的主要治疗手段^[3]。

尽管临床可选的栓塞材料日益丰富(表1), 涵盖固

收稿日期: 2025-12-11 修回日期: 2026-05-11

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82302330)

第一作者: 汤景文, 男, 2003年生, 硕士研究生

通讯作者: 张磊, 男, 1989年生, 副研究员, 博士生导师,

Email: zhang_lei@seu.edu.cn

DOI: 10.7502/j.issn.1674-3962.202512006

体与液体栓塞剂等多种类型,然而,无论固体还是液体栓塞剂,它们面对血管尺寸差异较大及结构复杂时,在靶血管中的栓塞效果仍然有限,加之栓塞材料制造工艺繁琐、体内沉淀行为难以精确调控、显影功能缺乏以及治疗功能单一等诸多技术瓶颈,诸如金属弹簧圈等传统材料往往无法提供安全且可控的栓塞效果^[4,5]。此外,降解效应不可控、栓塞过程无法实时显影、血管闭塞效果有限、药物释放动力学不理想等问题也制约着目前栓塞材料进一步的临床应用^[3]。再者,在门静脉栓塞(portal vein embolization, PVE)等应用中,现有材料无法同时治疗肿瘤,也可能加剧 PVE 与手术切除间隔期的肿瘤进展风险^[6]。

近年来,介入材料和相关技术的快速发展极大地推动了新型栓塞剂的研发^[7]。水凝胶因其优异的栓塞强度、适宜的黏度、良好的生物相容性以及功能可调性,受到广泛关注^[2];液态金属基多功能柔性栓塞剂等新型材料体系在提升栓塞定位精度、调控药物释放动力学以及干预肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)方面潜力显著^[8-10]。

本文将综述栓塞在介入治疗中的作用机制和应用场景、分析各类栓塞材料的特点及最新进展、探讨当前栓塞材料面临的技术瓶颈和临床挑战,并讨论栓塞材料的未来发展方向,以及跨学科合作在推动栓塞治疗创新中的重要性^[11-14]。

表 1 部分已上市栓塞剂

Table 1 Selected commercially available embolic agents

Product	Core material or structure	Drug-loading or imaging features
Embosphere [®]	Tris-acryl gelatin microspheres	Not drug-loadable, contrast-suspended visualization
DC Bead TM / DC Bead MI TM	Sulfonated PVA hydrogel microspheres	Drug-loadable, sustained chemotherapy release, radiopaque LUMI version
Oncozene TM	Sodium polymethacrylate microspheres, Polyzene [®] -F coating	drug-loadable depending on product and regulatory indication
Embozene TANDEM TM	Sodium polymethacrylate hydrogel microspheres with Polyzene [®] -F coating	drug-loadable depending on product and regulatory indication
TheraSphere TM	Yttrium-90 glass microspheres	Not drug-loadable
SIR-Spheres [®]	Yttrium-90 resin microspheres	Not drug-loadable

Note: This table is intended to provide a materials-based reference framework for clinically available embolic agents. The specific indications, contraindications, and use specifications of each product should be interpreted in accordance with the corresponding instructions for use, regulatory documents, and locally approved labeling

2 栓塞在介入治疗中的作用

2.1 肿瘤介入治疗

TAE 与 TACE 已成为治疗恶性肿瘤的常用治疗手段^[12]。TAE 通过微导管将栓塞剂精准递送至肿瘤供血动脉,阻断肿瘤的血流和营养供应,发挥治疗作用;TACE 则是递送载药栓塞剂至肿瘤供血动脉,同时实现持续药物释放和血管机械性阻塞,发挥协同抗肿瘤效应^[15-17]。

2.2 血管病变治疗

栓塞治疗出血、动静脉畸形、动脉瘤等血管相关疾病时,主要采取主动闭塞病变血管的方式,当治疗特殊解剖部位(如头颈部)的血管病变时,栓塞技术因其微创特性显示出独特优势,可与手术、硬化疗法等形成多模式治疗方案^[18],对于特定类型的血管病变(瘘管型、非节段性、主要引流静脉直径<1.5 mm),栓塞治疗可达到 26.4%的治愈率^[19]。

3 栓塞材料的分类及演化

3.1 机械装置

3.1.1 弹簧圈

弹簧圈作为传统的机械栓塞装置,具有耐腐蚀性和优良的力学性能,可嵌于血管壁上闭塞血管。铂金属弹簧圈是治疗脑动脉瘤的一线选择,它通过填塞瘤腔隔绝血流,防止破裂,但此疗法存在长期闭塞率不足、弹簧圈易迁移或压缩等问题,导致部分患者需二次治疗^[20]。Dengiz 等^[21]采用微机电系统技术制造的新型薄膜镍钛种植物包含一个稳定的机械主干及可移动的薄皮瓣,提供了很高的机械稳定性,并显示出相对良好的流动动力学,可减少弹簧圈移位的风险。肝癌治疗中,弹簧圈联合聚乙烯醇(PVA)颗粒可栓塞门静脉,诱导肝叶增生以获得手术切除机会。但有研究^[22]表明,氰基丙烯酸酯(NBCA)联合碘油比弹簧圈方案能更快促进肝组织增生,肝脏体积肥大程度也更胜一筹。在血管出血治疗领域,

弹簧圈通过导管被推入出血动脉，通过密集堵塞来减缓血流并促进血栓形成从而止血，这种方法常用于创伤、消化道出血等紧急情况^[13]。然而，其再出血率较高且依赖患者的凝血能力，在凝血功能障碍患者中效果可能受限^[23]。另外，由于其不可降解的特性，弹簧圈会导致金属永久残留，可能引发机体产生排异反应。为解决此问题，Kim 等^[24]合成了一种新型脂肪酰胺基聚氨酯尿素 (PHEUU) 弹性体，并涂覆在可生物降解的金属 (镁合金) 卷材上，制备了一种生物可吸收的脑囊状动脉瘤栓塞装置。同时，弹簧圈还存在难以适应复杂血管形态以及在复杂神经血管网络中的操控性较差的缺点，特别是在亚毫米区域难以实现精确定位^[25]。目前，研究者们正尝试用水凝胶等新型材料替代传统弹簧圈，以期实现更可控的栓塞效果。

3.1.2 微型机器人

近年来微型机器人技术逐渐兴起，小巧的体积、可主动移动和远程控制的特性可以帮助微型机器人灵巧、准确地进入常规手段难以到达的病变部位^[26-28]。Law 等^[29]提出血液流速、血管夹角、磁场强度等因素与群体机器人完整性之间的关系，并在此基础上开发了能够控制群体机器人在生理条件下实现集群完整性的磁场驱动策略 (图 1)。Zang 和 Liu 等^[25]开发出一款具有高度可控性、可靠运动能力和多模态形状重构能力的磁控软体微型纤维机器人，能够适应不同的血管形态及尺寸，在靶向交汇处维持微粒群完整性，并在受到外部磁场时进行可控的形态变换及螺旋推进，轻松在亚毫米区域实现远程无束缚的机器人栓塞。Peng 等^[30]研发的由有机凝

胶与磁性颗粒复合制成的形状记忆磁性微型机器人不仅具有生物相容性、射线不透性、血栓形成能力以及快速热和磁响应，而且能够通过形状记忆特性在血管分叉处释放，解决导管在锐角或 U 型转弯中的导航难题。在兔子活体试验中，该机器人在 2 min 内行进 100 cm 并且完成肾动脉栓塞，4 周后仍然保持栓塞位置，同时肾脏体积缩小 36%。Jin 等^[28]通过蜂群微型机器人平台实现微创栓塞，整合导管介入技术，该机器人平台由自愈水凝胶基质、磁性纳米颗粒和成像掺杂剂等构成，在超声和荧光成像实时引导下，利用外部磁场控制微凝胶靶向聚集至瘤囊并在生理血流条件下保持长期自黏附。此蜂群微型机器人的可控聚集和磁场导向能力可以显著提升靶向栓塞的精确性，为动脉瘤栓塞提供了新策略。Ren 等^[31]从蚁群中获得灵感，构建了磁驱动和光驱动的蚂蚁微型机器人，这些微型机器人可在磁场和光场协同作用下可逆地组装成不同形态结构，具备跨越间隙、通过狭窄区域和运输微载体的能力，能够适应不同血管形态和血流动力学条件，未来有望用于介入栓塞。当前，机器学习正引起越来越多的关注，一种智能通用高通量振荡剪切技术 (iGHOST) 被提出，该微型机器人制备平台利用机器学习确定微型机器人的关键合成参数，可制造具有实时视觉引导的多种可编程、多功能的微型机器人用于体内血管栓塞。但此技术目前尚无法制备输送至远端血管所需的数十微米的微型机器人，这无疑大大限制了其应用^[32]。

微型机器人技术相比传统栓塞方法具有显著优势，其高度可控性解决了导管在复杂血管网络中转向困难

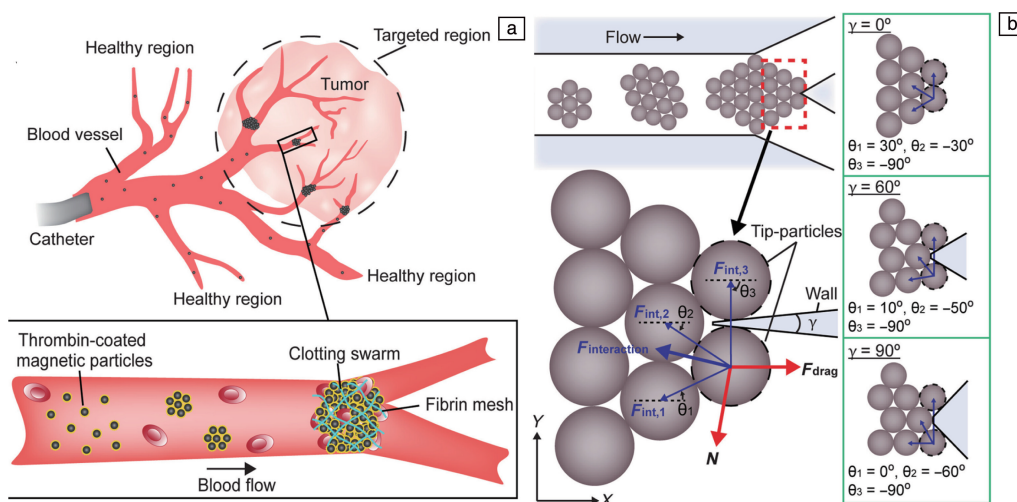


图 1 磁性颗粒机器人群在靶向交汇处维持微粒群完整性^[29]：(a) 利用磁性颗粒群阻塞靶向区域内交汇处的过程的示意图，(b) 尖端颗粒所受作用力的示意分析

Fig. 1 Maintenance of swarm integrity of magnetic microrobotics swarms at targeted junctions^[29]：(a) schematics diagrams of magnetic particle swarms blocking the junctions inside a targeted region, (b) schematic analysis of the forces exerted on tip-particles

的问题^[25]；复合设计使微型机器人能够适应不同血管形态和血流动力学条件^[33]；多功能整合特性为个性化栓塞治疗提供了可能^[14]；微型尺寸使微型机器人能通过复杂血管网络，减少传统导管介入的创伤^[30]。然而现有微型机器人在临床应用上仍面临挑战，例如可靠性和生物降解性等方面，科研人员需要推动更多活体模型（如猪脑血管）实验，验证微型机器人在复杂血管中的可靠性和安全性^[28, 34]。此外，成本过高也是亟待解决的问题。

机械栓塞装置的优势在于闭塞位置相对可控、即时阻断效果明确，并且与现有导管技术高度兼容。但其功能主要停留在物理占位和血栓诱导层面，对药物递送、术后影像随访和微环境调控的贡献有限。因此，机械栓塞装置未来的改良方向除了简单替换金属材料，更应提高复杂血管内的可操控性、可降解性和与成像及治疗模块的兼容性。

3.2 固体颗粒栓塞剂

3.2.1 天然生物材料

(1) 自体来源生物材料

自体来源生物材料通常来源于患者自身组织或血液成分，曾因其优异的生物相容性和无免疫原性而备受关注。研究表明^[11]，自体材料能够有效避免异体材料可能引发的免疫排斥反应。Diok^[35]在1970年尝试使用自体血凝块作为栓塞剂进行人类历史上首次有文献记载的栓塞手术，通过选择性地栓塞胃网膜右动脉来控制患者的胃溃疡出血。然而，自体材料的获取往往需要额外的手术操作，且存在供体部位并发症的风险，这在一定程度上限制了其临床应用范围^[1]。

(2) 明胶海绵

明胶海绵作为经典的栓塞材料，在临床应用中已有多年历史^[36-41]。它由动物胶原蛋白部分水解制成，具

有三维多孔结构，可通过调节交联度来控制其在体内的降解时间，通常可在2~4周内被机体吸收，能够快速吸收血液并激活内外源凝血途径^[36-38]。Zhu等^[39]研发的通过二醛淀粉交联的氨基化明胶海绵表现出优异的生物相容性和止血能力，其亲水表面和孔隙率高达80%的多孔结构可在5分钟内吸收30~50倍自身质量的模拟体液，不仅可以通过体积膨胀机械性地压迫伤口来止血，还可以通过静电相互作用加速止血过程，在大鼠股动脉损伤模型中可将止血时间控制在80秒内，同时在体外实验中氨基化明胶海绵面对金黄色葡萄球菌还表现出一定的抗菌性。当前可降解栓塞材料缺乏药物负载所需的阴离子基团，Ma等^[42]采用独特方法合成了甲基丙烯酸化卡拉胶（methacrylated carrageenan, MC）/明胶（gelatin）栓塞微球（MCGs），该微球继承了卡拉胶的阴离子特性，对阳离子药物（如仑伐替尼）表现出强吸附力（图2）；在动物模型中，该微球可有效阻断血管、高效负载并持续释放药物，实现可降解栓塞材料的强吸附载药。最近问世的采用静电纺丝与互穿聚合物网络策略制备的海藻酸盐（alginate）/明胶海绵（gelatin sponge）联合姜黄素（curcumin）负载静电纺丝纤维（CFAGS），可以通过CFAGS控制姜黄素的释放，使姜黄素大量定向积累于手术部位，达到快速止血和预防肿瘤复发的双重目的^[40]。Lü等^[41]的研究表明，戊二醛制成的明胶海绵虽然在体外实验中对肿瘤细胞有一定的细胞毒性作用，但在体内促进了肿瘤细胞增殖，这可能与诱发慢性M2d型巨噬细胞反应有关。当前，明胶海绵的介入栓塞应用正朝着高效止血、多功能化和精准治疗方向发展。通过材料改性和结构设计，新型明胶海绵在止血速度、生物相容性及辅助治疗方面展现出显著优势，但其长期安全性仍需进一步研究^[41]。

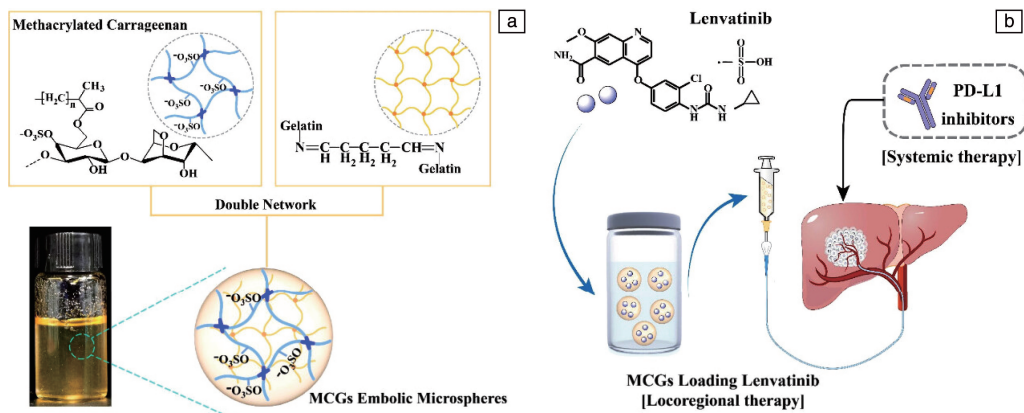


图2 MCGs的构建(a)及其负载仑伐替尼后联合PD-L1抑制剂用于肝癌局部-系统联合治疗(b)的示意图^[42]

Fig. 2 Schematic illustration of MCG construction (a) and lenvatinib loading combined with PD-L1 inhibitors for locoregional-systemic therapy of hepatocellular carcinoma (b)^[42]

(3) 海藻酸盐

海藻酸盐是一种从褐藻中提取的天然多糖，可以通过阳离子交联进行离子凝胶化来产生凝胶微球，广泛用于制备栓塞微球^[43]。褐藻资源的丰富性及提取手段的多样化使得海藻酸盐成本低廉，同时海藻酸盐具有良好的生物相容性、亲水性和可控的降解性，在栓塞治疗中表现优异^[17, 36]。例如，以海藻酸钠、壳聚糖和甘油磷酸钠为主要原料制备得到的壳聚糖/海藻酸钠复合栓塞剂，不仅具有良好的生物相容性，还具有与药物释放目的相匹配的良好降解性，表现出良好的栓塞效果^[44]。Du 等^[45]以钽 (Ba) 作为造影剂，通过一步法电喷雾技术制备负载原位合成硫酸钡颗粒的海藻酸钡 ($\text{BaSO}_4@ \text{BaAlg}$) 微球 (图 3)，可精准显示微球实时位置并且解决术后复查的显影难题，显著提高患者舒适度并降低费用；同时，电喷雾技术相比传统的微流控技术具有操作更便捷、产能更高、更加环保的优点。通过调控电喷雾参数，可轻松控制微球的尺寸与显影强度，实现可预测的栓塞效果。钽 (Ta) 与海藻酸钙

的组合也是研究的热点方向，Zeng 等^[46]通过一步电喷雾法制造了装载钽纳米颗粒的海藻酸钙 ($\text{Ta}@ \text{CaAlg}$) 微球，该微粒不仅可以负载药物并持续释放，还可以在 X 射线计算机断层扫描 (computed tomography, CT) 下实时反馈位置；Chen 等^[47]通过气体剪切法合成的钽负载海藻酸钙 ($\text{Ta}@ \text{CaAlg}$) 微球具有可调密度和机械性能的特点，同时随着钽浓度的逐渐增加， $\text{Ta}@ \text{CaAlg}$ 微球的射线不透水平可以增强到与临床造影剂 OMNIPAQUE 350 相当，能够解决传统栓塞材料非靶向递送和栓塞效果不佳的问题。载有 *C. novyi-NT* 孢子的海藻酸钙栓塞微球在缺氧条件下降解，释放细菌以增强肿瘤缺氧并激活细菌代谢，厌氧细菌代谢响应性微球-细菌栓塞疗法实现了完整的肿瘤反应，增强了肿瘤特异性的细菌递送和定植，显著抑制肿瘤生长^[48]。海藻酸盐栓塞微球由于其低廉的成本和优异的性能较受青睐，当前的研究致力于推动海藻酸盐栓塞微球向多功能化发展，例如兼具栓塞、载药、影像和响应性降解的复合微球^[17]。

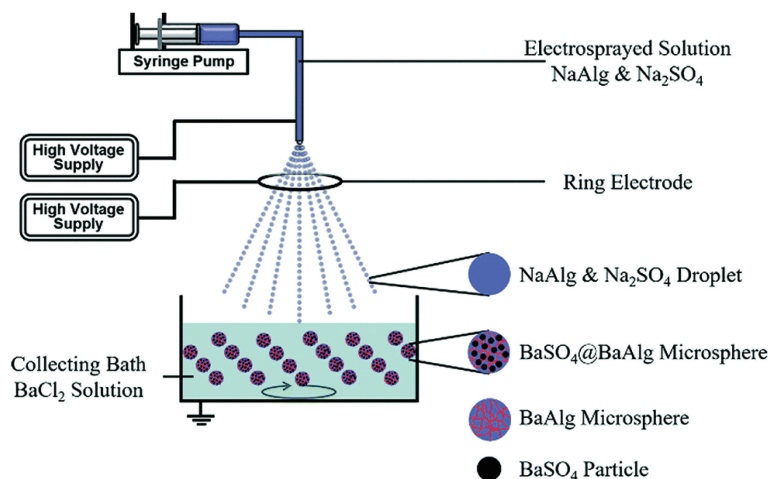


图 3 $\text{BaSO}_4@ \text{BaAlg}$ 微球一步电喷雾法制备的示意图^[45]

Fig. 3 Schematic illustration of the one-step electrospinning process for the fabrication of $\text{BaSO}_4@ \text{BaAlg}$ microspheres^[45]

(4) 透明质酸

透明质酸 (hyaluronic acid, HA) 是一种天然存在的亲水糖胺聚糖，具有优异的生物相容性和可降解性。HA 微球可通过化学交联或离子交联制备，其表面特性可通过分子修饰进行精确调控^[49, 50]。结合硫酸软骨素 (ChSMA) 的 HA 微球可以高效负载 IL_4 和 CD86 抗体，有改善线粒体、招募并重编程促炎巨噬细胞的能力，能够用于炎症相关疾病的介入治疗^[51]。基于 HA 制备的可吸收微球 (3Asphere) 作为载体能在短时间内定量负载药物 (如阿霉素 (DOX) 和凝血酶等)，通过微流控技术调控孔隙结构和降解速率，实现药物的完全缓释，减少传统栓塞微球的松散堆积问题；同时，3Asphere 还可通过 CD44 主动与

内皮细胞结合，促进微球黏附在血管上，并抑制肿瘤生长^[52]。但目前仍未有可用于栓塞的 HA 微球商业栓塞产品。

3.2.2 合成材料

(1) 聚乙烯醇

PVA 基栓塞材料是不可降解栓塞材料的代表之一，因其优异的生物相容性和可调控的机械性能而备受关注，然而组织黏附性和可视化较差一直是 PVA 基栓塞材料的痛点。Yang 等^[53]通过改性乳液交联法合成了碘化聚乙烯醇 (I-PVA) 微球，并通过在微球表面涂覆聚多巴胺 (PDA) 的方法使其获得超强的黏附性，制成直径 $147.9 \mu\text{m}$ 的 I-PVA@PDA 微球。该微球还可作为通用平台与其他显

像剂结合, 兼具 CT 成像能力、组织黏附性和药物控释功能, 动物实验显示该微球在肝门静脉栓塞中相比传统 PVA 颗粒更加明显地诱导肝细胞局灶性坏死和炎症细胞浸润, 具有更好的栓塞效果。Wang 等^[54]则在 PVA 微球上装载了 Ag_2S 量子点、 BaSO_4 纳米颗粒、DOX 和凝血肽, 得到了 $\text{Ag}_2\text{S}/\text{BaSO}_4/\text{PVA}$ 微球, 此微球不仅可以在栓塞后快速止血并促进肿瘤坏死, 而且还兼具优异的第二近红外窗口(NIR-II)荧光成像和 X 射线成像功能(图 4), 展示出广阔的发展前景。Wang 等^[55]使用微流控技术一步法制备含 Gd_2O_3 和 Fe_3O_4 纳米颗粒的 PVA 微球($\text{Gd}_2\text{O}_3/\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{PVA}$), 其在 T1 加权磁共振图像中信号显著增强且在 T2 加权图像中信号衰减, 其增强的双对比效应有利于形成更优的成像效果, 同时 Fe_3O_4 的超顺磁性也使该微球展现出优异的磁热效应, 可结合 TAE 用于热疗。TACE 可灭杀大部分的肿瘤细胞, 而残余的一小部分肿瘤细胞具有高度恶性且对常规药物耐药, 缺氧是导致这一现象的原因, 而诱导因子 HIF-2 α 则积极参与 TACE 后的慢性缺氧过程。Chen 等^[56]据此研制出载 DOX 和 PT-2385(HIF-2 α 抑制剂)的 PVA/HA 微球(PT/DOX-MS), 该微球可以下调缺氧肿瘤细胞中 HIF-2 α 的表达并抑制血

管内皮生长因子的转录, 抑制肿瘤转移和耐药; 在大鼠肿瘤模型中, 6 只大鼠有 5 只在接受 PT/DOX-MS 治疗仅两周后肿瘤消失, 显示出该栓塞微球的巨大临床潜力。

(2) 聚乙二醇

PEG 是另一种不可降解栓塞材料, 作为一种亲水性的高分子聚合物, 在血液中具有有良好的悬浮性能, 可以经导管远程输送^[57]。一项回顾性研究^[58]发现, 在 42 例接受采用负载 DOX 的 PEG 微球进行 TACE 的肝细胞癌患者中, 所有患者无手术相关并发症或全身药物相关不良事件发生, 表现出良好的耐受性, 证明了 PEG 优异的生物相容性。Li 等^[59]采用 PEG-聚己内酯多嵌段共聚物(PCEU)制备了具有热响应特性的弹性微球, 并通过包载碘油成功构建了兼具显影与可熔融双功能特性的新型栓塞系统。该微球在体内外实验中表现出优异的形变能力与弹性回复特性, 其中碘油不仅作为显影组分, 更作为增塑剂显著降低材料熔点, 促使微球在靶点发生原位融合, 从而实现血管的致密栓塞。Liu 等^[60]设计研发了负载 DOX 的二硫键交联可生物降解聚合物囊泡(Ps-DOX), 并与碘化油形成水包油型微乳液(Ps-DOX/L)。其中, 基于 PEG 涂层的 Ps-DOX 具有稳定均质、无渗漏

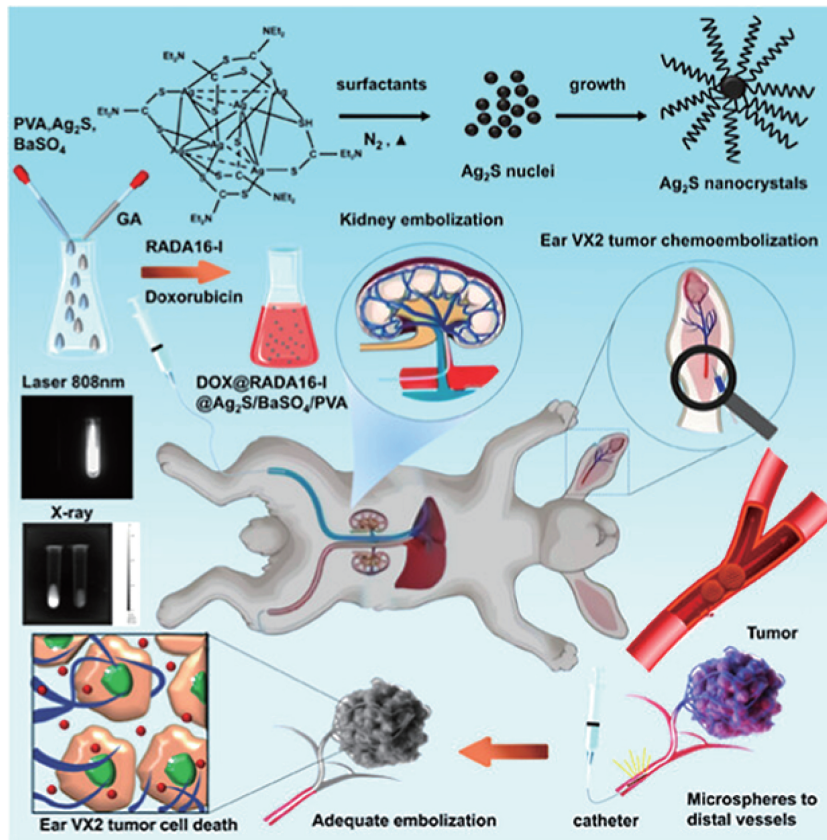


图 4 $\text{Ag}_2\text{S}/\text{BaSO}_4/\text{PVA}$ 载药栓塞微球的制备、影像示踪及其用于兔耳 VX2 肿瘤 TACE 治疗的示意图^[54]

Fig. 4 Schematic illustration of preparation and imaging tracking of $\text{Ag}_2\text{S}/\text{BaSO}_4/\text{PVA}$ drug-loaded embolic microspheres, and its TACE therapy for rabbit ear VX2 tumors^[54]

的特点，不仅可借助囊膜解交联快速实现细胞内释药，还具有比游离 DOX 更高的抗肝细胞癌活性。另外，PEG 涂层与疏水聚碳酸酯膜可以稳定碘化油乳液并调控微乳液尺寸，这些特性使 Ps-DOX/L 成为一种具有转化潜力的新型栓塞材料。

固体颗粒栓塞剂的发展逻辑主要体现为从不规则、非载药颗粒向校准化、可载药、可显影和可降解微球演进。天然材料侧重生物相容性与可降解性，合成材料则便于通过官能团修饰实现粒径、弹性、载药和显影性能的精确调控。其核心挑战在于如何在远端栓塞充分性、药物释放稳定性、炎症反应和长期闭塞安全性之间取得平衡。

3.3 液体栓塞剂

3.3.1 碘化油

碘化油是最经典也是应用最为广泛的液体栓塞剂。碘化油具有良好的流动性，可在 X 射线下显影，并可通过“虹吸效应”选择性地流向肿瘤区域，在临床应用中占据重要地位^[2]。然而传统碘化油化疗乳剂存在物理稳定性差的问题，导致化疗药物快速释放至体循环，严重影响

响治疗效果^[61]。为解决这一问题，Xia 等^[62]研发了用铁掺杂碳纳米酶(iron-doped carbon nanozymes, ICN)稳定的脂碘醇 Pickering 乳剂(lipiodol Pickering emulsion, LPE)来缓解碘化油-水分离问题，制成新型负载洛铂的脂醇乳剂，不仅构建稳定的水包油结构，而且促进了药物的释放，同时 ICN 还可通过芬顿反应催化活性氧的产生并消耗细胞内谷胱甘肽，从而诱导肿瘤细胞死亡，显著提高了栓塞效果(图 5)。Tao 等^[63]则通过编程 Janus 颗粒在碘化油-水界面处的自组装，形成了结构紧密的具有优异机械稳定性和黏弹性的结构化脂醇液滴，可以远端移动栓塞甚至 40 μm 的精细脉管系统，在兔肾栓塞模型中实现了高效的肾动脉栓塞。碘化油还可以与免疫调节剂(如抗 PD-1 抗体)联用，增强局部免疫应答，加速肿瘤细胞死亡^[64]。Chen 等^[65]合成了纳米级氢化镁(MgH₂)气体“炸弹”，与替拉扎明(TPZ)共同分散于碘化油中形成 L-MgH₂-TPZ 混悬液，混悬液进入动脉后 MgH₂ 与水发生反应产生 Mg²⁺、OH⁻ 与 H₂，刺激 T 细胞激活参与抗肿瘤反应、调节酸性 TME 的同时促进 TPZ 渗透入肿瘤细胞球灭

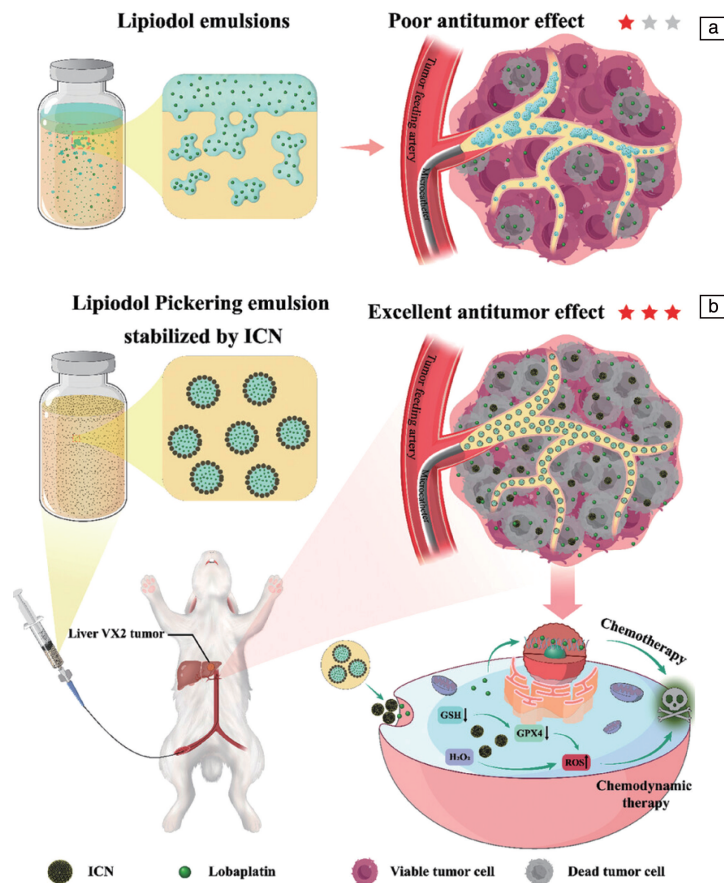


图 5 传统碘油乳剂(a)和由铁掺杂碳纳米酶(ICN)稳定的碘油 Pickering 乳剂(b)的介入栓塞疗效^[62]

Fig. 5 Interventional embolization therapy effect of conventional lipiodol emulsions (a) and lipiodol Pickering emulsion stabilized by iron-doped carbon nanozymes (ICN) (b) ^[62]

杀肿瘤,显著抑制了肿瘤进展。Zhang 等^[66]将葡萄糖氧化酶(glucose oxidase, GOx)整合到氟化钴(CoF)表面,构建了一种名为 GOCof₂ 的新型自我放大焦亡 STING 纳米佐剂,并将其与碘化油结合形成 GOCof₂ 碘化油栓塞剂,该栓塞剂可以将肿瘤内 H₂O₂ 转化为活性氧诱导细胞焦亡,并可以通过消耗葡萄糖持续产生 H₂O₂ 维持反应活性,随后释放的线粒体 DNA 激活 cGAS-STING 通路,抑制肿瘤生长。Zhang 等^[67]开发出一种简便且绿色的纯纳米药物制剂技术用以构建无载体吡啶菁绿纳米颗粒(indocyanine green nanoparticles, nanoICG),并将其分散于碘化油中,形成 SHIFT nanoICG 体系,利用 ICG 的红外荧光特性及碘化油的肿瘤特异性集聚,可实现微小肿瘤区域的精准可视化,为后续肿瘤切除手术实现全程精准荧光引导。Zhang 等^[68]成功构建了一种以纳米级磷酸钙(CaP)为乳化剂的新型水包油结构碘化油 Pickering 乳液体系。该体系创新性采用可降解 CaP 纳米颗粒稳定乳液界面,并实现了血管破坏剂 CA4P 的有效包载。在酸性微环境触发下, CaP 基质发生可控解离,进而介导 CA4P 的 pH 响应型释放行为;这种智能释药特性显著提升了乳液稳定性,更重要的是能够精准调控血管破坏剂的靶向释放,从而有效规避对健康组织的非特异性损伤。

3.3.2 无水乙醇

无水乙醇是一种强效的液体栓塞剂,常用于外周动静脉畸形的栓塞^[69],但射线可透性导致无水乙醇在 X 射线不可见,在用于介入栓塞时存在较大风险^[70]。Shen 等^[70]开发了显影乙醇注射液,通过将碘普罗胺与乙醇混合使溶液具备显影能力(含 81.4%乙醇和 111.3 mg/mL 碘),同时保留原有的硬化与栓塞效果。该复合策略使得该无水乙醇液体栓塞剂可在数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)下全程追踪注射过程,并在动物和患者中验证了其效果。无水乙醇常与射频消融等技术联用。例如,在 15 例左心室顶部起源的心律失常患者中,无水乙醇作为主要栓塞剂实现了急性期成功率 100%,其中部分病例联合了射频消融^[71]。然而,无水乙醇可能会导致严重并发症,如疼痛、皮肤坏死、神经损伤、心律失常甚至死亡,如何避免这些严重后果是未来研究的方向之一^[7]。

3.3.3 丙烯酸酯类

丙烯酸酯类液体栓塞剂的代表为 NBCA,其单体在与血液等富含离子的液体接触时会发生聚合反应^[22]。相较于其他栓塞剂,它具有操作便捷、聚合迅速的优势,因此常用于活动性大出血患者的栓塞止血^[72]。当前丙烯酸酯类液体栓塞剂虽然应用广泛,但存在缺乏固有 X 射线可见性和对微导管强黏附等局限性,常与碘化油混用

以避免这些缺陷。Jeon 等^[73]通过合成碘化氰基丙烯酸酯衍生物 4-碘丁基-2-氰基丙烯酸酯(IBCA)解决了传统丙烯酸酯类液体栓塞剂的局限性。IBCA 具有高碘含量和快速聚合特性,显著提高了 X 射线下的可视性,同时避免了与微导管的强黏附问题。

智能响应是丙烯酸酯类栓塞材料发展的一大方向。Cao 等^[16]采用微流控技术制备具有磁响应性功能的季戊四醇三丙烯酸酯(PETA)载药栓塞微球,兼具止血功能和 MRI 成像能力。在磁场的引导下,微球可精确导航至病灶部位,负载的肽类物质可加速栓塞部位凝血,实现了机械性血管阻断与药物释放的协同治疗。

液体栓塞剂的突出优势是远端渗透能力强,可进入颗粒或弹簧圈难以到达的微小血管网络。但流动性也带来非靶栓塞、聚合及沉淀时间难控和导管黏附等风险。因此,液体栓塞剂的材料创新可以围绕可视化、可控固化、低毒溶剂或无溶剂体系以及可预测的体内分布展开。

3.4 液-固相转换栓塞剂

当前,液-固相转换栓塞剂由于其可控的栓塞性能和多功能集成的特性已经引起广泛的关注,水凝胶基栓塞剂是其中最受关注的一类。这类材料能够实现从液态向固态的可控转变,兼具液体栓塞剂的远端渗透能力和固体栓塞剂的稳定滞留特性^[7]。研究表明^[2],水凝胶材料具有较高的栓塞强度、适宜的黏度和可靠的安全性。与传统栓塞剂相比,水凝胶基栓塞剂能够克服有机溶剂相关毒性、导管黏附和非预期导管滞留等并发症^[74]。另外,可以通过改变水凝胶的结构理化性质或引入其他功能成分来实现水凝胶基栓塞剂的多功能性^[12]。

在材料设计方面,水凝胶基栓塞剂主要通过物理或化学交联实现原位凝胶化。Kim 等^[36]开发了基于明胶和 HA 的可注射水凝胶栓塞剂,该材料在血管内可形成高度多孔结构,加速血栓形成,促进细胞浸润,并在小鼠颈动脉瘤模型中表现出优异的栓塞效果。Ai 等^[75]将 PVA 和羧甲基壳聚糖通过动态共价键交联制备复合双网络结构的水凝胶,将层状双氢氧化物掺入网络中,从而大大降低了注入水凝胶的屈服应力,同时在血液中通过与磷酸根离子二次交联进一步原位强化,可以获得更长的持续时间,该材料具有高剪切响应性,便于注射;另外,层状双氢氧化物对于光热剂 ICG 有强吸引力,在水凝胶基质包埋 DOX 后,可引入光热疗法和光热触发药物释放的能力,在动物模型上有效抑制了皮下肿瘤的生长。Zheng 等^[76]受木材结构启发,开发出一款基于硫酸盐木质素的温敏水凝胶(pN-KL),该水凝胶在 25 °C 时表现出优异流动性和可注射性,在 37 °C 时则具有高机械强度,而且该水凝胶负载 DOX 形成的 DOX-pN-KL 由于木质素芳

环与 DOX 间的 π - π 堆积作用进一步提高了机械强度，在栓塞时能够有效避免血管再通。Yang 等^[77]还研制出一款聚(N-异丙基丙烯酰胺)-交联-丙烯酸(P(NIPAM-ss-AA))的 pH/氧化还原双响应纳米凝胶。该凝胶可以利用肿瘤组织独特的低 pH 环境和胞质内的高谷胱甘肽环境精准地将负载药物(如 DOX)释放至肿瘤细胞内，解决水凝胶难以稳定运输药物至靶组织的痛点。

多功能性是水凝胶基栓塞剂的显著特征。Zhang 等^[78]开发出一种由泊洛沙姆-407 凝胶和载有伊达比星的 Fe_3O_4 纳米颗粒制成的复合水凝胶(IF@Gel)，可以诱导免疫原性细胞死亡效应，该效应被认为是激活免疫系统、促进肿瘤抗原呈递和激活免疫细胞的机制，可增强 TACE 治疗的免疫作用。Li 等^[79]将温敏含氟纳米凝胶与 Pickering 乳剂混合，在人体内通过凝胶网络包裹乳剂液滴，可实现肿瘤内长效超声成像及实时示踪，有效避免脱靶栓塞并实现长期监测。Albadawi 等^[23]通过将钽装入水凝胶中，制成了可用多种成像设备实时监测的钽微粒纳米复合水凝胶，此复合水凝胶不仅可以稳定促进血栓形成，还可以在非靶栓塞或者出现意外时被半影抽吸导管系统取回，极大地提高了栓塞的安全性。

尽管水凝胶基栓塞剂具有诸多优势，但在实际应用中仍面临着诸如生物相容性等方面的挑战。此外，栓塞剂的凝固时间需要针对特定适应症进行优化，以确保在 X 射线引导下实现精准输送^[80]。水凝胶基栓塞剂代表了栓塞材料发展的新方向，其多功能性和可设计性为解决临床栓塞治疗中的关键问题提供了新思路^[12]。当前，Jian 等^[81]通过丙烯酰胺(AAm)前体溶液与共晶镓铟(EGaIn)界面处的自由基聚合制备合成水凝胶。EGaIn/AAm 前驱体界面处新形成的水凝胶材料逐渐将整个水凝胶向上推动，使这些合成水凝胶材料能够自生，有望提高水凝胶的生产效率从而降低成本。

液-固相转换材料兼具液体栓塞剂的可递送性和固体栓塞剂的稳定滞留能力，是目前最能体现材料科学可设计性的方向之一。其优势并不只在于“能凝胶化”，而在于可将响应性释放、影像示踪、免疫调节和局部治疗整合进同一基质。未来转化的关键是凝胶时间窗口、注射阻力、血液环境下成胶一致性及降解产物安全性的标准化评价。

3.5 金属及液态金属栓塞剂

金属及液态金属材料体系是近年来介入栓塞材料中增长较快的研究方向之一。与传统聚合物微球或液体栓塞剂相比，金属基栓塞剂的优势并不局限于机械性血管闭塞，而在于其可通过金属离子释放、气体生成、磁热效应、放射不透性或多种模态成像能力，将“栓塞”与肿瘤

微环境调控、局部消融、免疫激活和术中可视化结合起来。可降解金属微球作为一种新型栓塞材料，强调气体释放、酸性微环境调节与免疫重塑，在肿瘤介入治疗中展现出独特优势。Liu 与 Ji 研究团队^[82]成功研制出一种镁微球(Mg MSs)，该微球在肿瘤微环境中可原位释放氢气并生成氢氧化镁，消除过量活性氧并有效中和肿瘤酸性微环境，恢复耗竭的 CD8^+ T 细胞，逆转免疫抑制状态，并激活特异性 T 细胞介导的抗肿瘤免疫应答，从而实现协同抗肿瘤效应；在 15 例使用 Mg MSs 进行 TACE 的肝细胞癌患者中，客观缓解率达到 93.3%，随访期间未观察到治疗相关不良事件，其疗效显著优于现有 TACE 栓塞材料。

液态金属微球也是当前的热门研究方向。液态金属微球的核心优势在于形变适应性及其金属特性带来的多模态成像能力，可实现 CT/MR 双模成像引导下的精准栓塞治疗^[83]，特别是铁掺杂的镓铟合金纳米颗粒负载的海藻酸钙微球(Fe@EGaIn/CA)，既保留了液态金属的柔性特征，又整合了光热/光动力治疗功能，同时又集成了 CT 成像和 MRI 双模态成像，为肝癌治疗提供了智能的一体化解决方案^[84, 85]。Liu 研究团队^[4]还研发了一种基于铋(Bi)的液态栓塞剂，该材料不仅可实现快速液-固相转变，还兼具磁热疗和多模态成像功能。在体内研究中，这种材料表现出优异的动静脉栓塞效率和良好的生物相容性，在肿瘤 TAE 治疗中可实现明显的肿瘤缩小及清晰的成像效果。

总体来看，金属及液态金属栓塞材料体系正在推动介入栓塞材料从“被动阻塞”向“主动治疗平台”转变。但该体系仍存在明显不足：第一，多数研究仍停留在小动物或兔 VX2 肝癌模型阶段，缺少大动物长期安全性和人体临床验证。第二，金属离子释放、体内代谢归宿和远期毒性仍需系统评价，尤其是镓铟合金等材料在长期滞留或降解过程中的安全边界尚未完全清楚。

3.6 放射性核素栓塞微球

经动脉放射栓塞(transarterial radioembolization, TARE)在当前肝细胞癌的栓塞治疗中也占据了重要地位，特别是在亚洲地区，医生们对 TARE 的重视程度越来越高^[86-92]。TARE 是经过供血动脉注入载有放射性核素的微球，用微球阻塞靶动脉停止供血并通过放射性核素发出的射线杀灭肿瘤组织。该技术要求所载放射性核素有适当的辐射光谱、较大的热中子截面、较短的半衰期并且没有任何同位素泄露^[87, 93]。钇-90 恰好满足这些要求，钇-90 是通过钇-89 在核反应堆中经中子辐照制得，半衰期为 64.2 小时，可发射高能 β 射线(最大能量为 2.28 MeV)，其平均穿透深度仅为 2.5 mm，在对肿瘤组

织具有较强杀伤力的同时可有效避免对健康组织产生伤害^[87, 89, 91, 93-95]。研究^[95-98]表明,接受钇-90 进行 TARE 治疗的患者在不良反应、缓解率、住院时间等方面优于接受 TACE 治疗的患者。当前临床上有两种可用于 TARE 治疗的市售微球,一种是由钇、氧化铝和二氧化硅制成的玻璃微球(TheraSphere™),但其具有快速沉降、分布不良、易反流的缺点;另一种是由钇和苯乙烯-二乙烯基苯聚合物制成的树脂微球(SIR-Spheres®),其沉降性能优秀,但比放射性较低,患者需多次注射或者更大注射剂量,同时两种微球都存在缺乏稳定的材料本征多模态显影能力和不可降解的缺点^[95, 96]。Zhang 等^[95]利用生物衍生材料壳聚糖制成新型功能性壳聚糖微球,该微球具有优异的沉降性能、较高的钇吸收能力和吸附稳定性,但还未进行体内验证实验。但是钇-90 放射治疗也会导致一些严重并发症,例如放射性肠胃炎、胆囊炎以及放射性肺炎等,如何避免这些问题也是未来放射性核素栓塞材料需要考虑的^[90]。

放射性核素栓塞微球已具备较明确的临床转化路径,其价值在于将血流阻断与局部放射治疗结合。与传统 TACE 相比,TARE 更依赖精确剂量学、微球分布和肝外分流评估。因此,该领域的材料改良重点应从单纯提高放射性活度,转向改善微球沉降行为、术中及术后可成像性和个体化剂量递送。

3.7 其他材料

除了以上介绍的材料外,还有一些其他的面向特定临床瓶颈问题的功能补偿型材料体系也不可忽视。Teng 研究团队^[99]成功开发出一种基于卡拉胶的高载药量可多模态成像的可降解多孔微球,该微球以交联卡拉胶构成三维网络骨架,其表面丰富的硫酸根基团与内部贯通的多孔结构协同作用,可实现高达 45 mg/mL 的 DOX 负载量;同时,该微球内部设计的粗糙褶皱结构通过亲疏水作用有效固定碘海醇与超顺磁性氧化铁纳米颗粒,使该材料在 DSA 与 MRI 中均表现出优异的双模态成像性能。释氧微球主要针对 TACE 术后缺氧、耐药和血管生成反弹,体现出“栓塞-递药-微环境调节”的耦合价值,Huang 等^[100]利用全氟碳化合物高氧亲和力及在热或者超声刺激下释氧的特性,合成了多腔室氧封装药微球,并引入磁性氧化铁纳米颗粒,通过交变磁场产生热量促进微球释氧,有效降低缺氧相关蛋白(HIF-1 α 、VEGF-A)及耐药蛋白(P-gp)表达,有效改善了 TACE 术后肿瘤内缺氧的问题,克服了肿瘤耐药性。

总体而言,上述新型介入栓塞材料的共同特征是从“单纯堵塞血管”转向“栓塞-成像-治疗-微环境调控”的功能耦合,但其临床转化仍取决于材料降解产物的长期安

全性、远端血管内可控分布、规模化制备的一致性以及与现有导管系统的兼容性。

4 当前介入生物栓塞材料的瓶颈

目前有多项生物栓塞材料临床试验正在进行,我国在这一领域位于全球领先地位。但目前介入生物栓塞材料的发展仍有以下痛点及困境。

(1)部分材料栓塞效果有限,在应对不同管径和结构的靶血管特别是远端血管及细小血管时栓塞效果不佳^[1]。智能响应水凝胶理论上可以到达体内所有细小血管并进行完全栓塞,成为当前比较热门的研究方向,但尚未有此类产品被批准用于临床应用^[85]。

(2)部分传统栓塞剂仅具备单纯机械栓塞功能,为术中的精确操作、术后的恢复与评估带来了一定难度^[14]。不过目前已有多功能集成的材料路径,例如加入不透射线成分钽实现多模态实时成像,可检测栓塞剂的时空分布;再如装载化疗药物进行协同治疗^[54, 58, 75]。肿瘤微环境有关的免疫治疗也是当前的热点,栓塞剂结合免疫药物初步显示出不错的效果。

(3)过分追求技术创新性而忽略临床应用的实际可行性,缺乏有效的医工交叉合作模式,导致基础医学与材料学科难以深度融合,材料设计与临床需求脱节,材料作用机制研究不够深入。故需建立多学科协同创新平台,促进多学科融合合作。

(4)目前多数栓塞材料临床前研究过度依赖鼠、兔等与人体生理差异较大的动物模型,灵长类动物模型或许更具参考价值。成本因素也不可忽视,部分新材料虽栓塞效果显著,但其高昂成本制约临床转化,亟待优化成本控制。另外,目前还缺乏统一的栓塞疗效评判标准,需要制定统一的标准化方案^[7]。

5 结 语

近年来,人工智能发展迅猛,和 3D 打印技术一起为栓塞材料研发提供了新的工具。例如当前材料开发流程缓慢,很大程度上是由于需要大量时间和材料试错,机器学习可以对已有的数据进行分析,从而实现更加有针对性的材料组合来创建具有特定功能的栓塞材料。人工智能也可以预测栓塞材料在体内的行为、模拟分子的相互作用,为优化材料提供参考并且降低试错成本^[101]。再如,可以利用人工智能/机器学习从粒径分布、黏性、弹性和显影强度等多维数据中提取设计规则,从而辅助筛选具有特定临床功能的栓塞体系^[102]。在微型机器人研究方面,iGHOST 等智能高通量策略已体现出采用机器学习优化合成参数、获得可编程微型机器人并用于实时视觉

引导栓塞的潜力^[32]。3D 打印则更接近个体化介入场景：一方面，患者特异性血管模型可用于复杂动脉瘤、动静脉畸形或急诊出血栓塞的术前模拟和器械选择^[103]；另一方面，基于患者解剖构型设计的多孔形状记忆聚合物栓塞装置已被用于探索颅内动脉瘤腔内个性化闭塞^[104]。人工智能与3D 打印支撑的智能制造可以批量制造栓塞材料，优化生产流程、提高生产效率，有效降低成本以促进临床应用。下一代介入栓塞材料应该是多功能集成、多模态成像、降解可控、具有良好可控性的智能响应材料，研发时应更加重视医工交叉、基础医学机制研究、智能制造及药械组合等多学科融合合作。

参考文献 References

- [1] WANG X, YANG H, WANG Y, *et al.* *Bioactive Materials* [J], 2025, 53: 141-160.
- [2] YAN C, CHENG Q, CAI J, *et al.* *Small* [J], 2025, 21(40): e04463.
- [3] XU X, LIU Y, LIU Y, *et al.* *Journal of Nanobiotechnology* [J], 2024, 22(1): 381.
- [4] DUAN M, ZHU X, FAN L, *et al.* *Advanced Materials* [J], 2022, 34(42): e2205002.
- [5] XIE R, CHEN Y C, ZHAO Y, *et al.* *ACS Applied Materials & Interfaces* [J], 2021, 13(48): 56988-56999.
- [6] CEVIK E, ALBADAWI H, ZHANG Z, *et al.* *Advanced Materials* [J], 2024, 36(29): e2402570.
- [7] KO G, CHOI J W, LEE N, *et al.* *Biomaterials* [J], 2022, 287: 121634.
- [8] WANG D, RAO W. *Theranostics* [J], 2023, 13(7): 2114-2139.
- [9] LUO Y, YIN Q, CHEN K, *et al.* *Nature Communications* [J], 2025, 16(1): 254.
- [10] WU H, LV S, ZHANG R, *et al.* *Advanced Materials* [J], 2025, 37(24): e2503971.
- [11] NUZULIA N A, MART T, AHMED I, *et al.* *ACS Biomaterials Science & Engineering* [J], 2024, 10(2): 637-656.
- [12] LI X, ULLAH M W, LI B, *et al.* *Advanced Healthcare Materials* [J], 2023, 12(17): e2202787.
- [13] ALTUN I, HU J, ALBADAWI H, *et al.* *Advanced Materials* [J], 2020, 32(52): e2005603.
- [14] GUO B, CHEN T, HU X, *et al.* *ACS Applied Materials & Interfaces* [J], 2024, 16(5): 6447-6461.
- [15] HUANG M, CHEN Z, MA Y, *et al.* *ACS Biomaterials Science & Engineering* [J], 2025, 11(8): 5074-5084.
- [16] CAO Q, WANG H, XU P, *et al.* *Biomacromolecules* [J], 2025, 26(11): 7410-7422.
- [17] GAO F, RAFIQ M, CONG H, *et al.* *International Journal of Biological Macromolecules* [J], 2024, 267: 131494.
- [18] GALLANT S C, CHEWNING R H, ORBACH D B, *et al.* *JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery* [J], 2021, 147(2): 197-206.
- [19] YU J X, HE C, YE M, *et al.* *Brain: A Journal of Neurology* [J], 2021, 144(11): 3381-3391.
- [20] KIM S, NOWICKI K W, GROSS B A, *et al.* *Biomaterials* [J], 2021, 277: 121109.
- [21] DENGIZ D, VELVALURI P, GROTEMEYER P, *et al.* *Biomaterials Advances* [J], 2025, 174: 214311.
- [22] LUZ J H M, VELOSO GOMES F, COSTA N V, *et al.* *Radiology* [J], 2021, 299(3): 715-724.
- [23] ALBADAWI H, ALTUN I, HU J, *et al.* *Advanced Science* [J], 2020, 8(1): 2003327.
- [24] KIM S, NOWICKI K W, YE S, *et al.* *Biomaterials* [J], 2022, 290: 121857.
- [25] LIU X, WANG L, XIANG Y, *et al.* *Science Robotics* [J], 2024, 9(87): eadh2479.
- [26] YANG M, GUO X, MOU F, *et al.* *Chemical Reviews* [J], 2023, 123(7): 3944-3975.
- [27] JIN D, ZHANG L. *Accounts of Chemical Research* [J], 2022, 55(1): 98-109.
- [28] JIN D, WANG Q, CHAN K F, *et al.* *Science Advances* [J], 2023, 9(19): eadf9278.
- [29] LAW J, WANG X, LUO M, *et al.* *Science Advances* [J], 2022, 8(29): eabm5752.
- [30] PENG Q, WANG S, HAN J, *et al.* *Research* [J], 2024, 7: 0339.
- [31] REN Z, XIN C, LIANG K, *et al.* *Nature Communications* [J], 2024, 15(1): 7253.
- [32] PENG X, TANG H, ZHAO Z, *et al.* *Small* [J], 2025, 21: e2408613.
- [33] DOBASHI Y, KU J C, RAMJIST J, *et al.* *Advanced Healthcare Materials* [J], 2023, 12(12): e2202632.
- [34] GOPESH T, WEN J H, SANTIAGO-DIEPPA D, *et al.* *Science Robotics* [J], 2021, 6(57): eabf0601.
- [35] DICK R. *The British Journal of Radiology* [J], 1977, 50(592): 241-242.
- [36] KIM S, NOWICKI K W, KOHYAMA K, *et al.* *Biomacromolecules* [J], 2024, 25(8): 4879-4890.
- [37] NEPAL A, TRAN H D N, NGUYEN N T, *et al.* *Bioactive Materials* [J], 2023, 27: 231-256.
- [38] XIE X, LI D, CHEN Y, *et al.* *Advanced Healthcare Materials* [J], 2021, 10(20): e2100918.
- [39] ZHU Y H, ZHOU C Y, PENG X, *et al.* *Carbohydrate Polymers* [J], 2024, 342: 122326.
- [40] CHEN K, PAN H, YAN Z, *et al.* *International Journal of Biological Macromolecules* [J], 2021, 182: 1339-1350.
- [41] LÜ W D, LIU Y Z, YANG Y Q, *et al.* *Materials Today Bio* [J], 2022, 14: 100233.
- [42] MA M, YU C, LIU H, *et al.* *ACS Applied Materials & Interfaces* [J], 2025, 17(30): 42893-42914.
- [43] JADACH B, ŚWIETLIK W, FROELICH A. *Journal of Pharmaceutical Sciences* [J], 2022, 111(5): 1250-1261.

- [44] CHEN C, HUANG X, WANG F, *et al.* *Biomaterials Advances*[J], 2023, 153: 213559.
- [45] DU Q, LI L, LIU Y, *et al.* *Journal of Materials Chemistry B*[J], 2018, 6(21): 3522–3530.
- [46] ZENG J, LI L, ZHANG H, *et al.* *Theranostics*[J], 2018, 8(17): 4591–4600.
- [47] CHEN P, JERNIGAN S, ZHAO K, *et al.* *Biomaterials Science*[J], 2025, 13(17): 4786–4802.
- [48] CHOI H, CHOI B, KIM D H. *Biomaterials*[J], 2025, 314: 122902.
- [49] ŁĘTOCHA A, MICHALCZYK A, MIASTKOWSKA M, *et al.* *ACS Applied Materials & Interfaces*[J], 2024, 16(39): 52878–52893.
- [50] SHUAI F, ZHANG Y, YIN Y, *et al.* *Carbohydrate Polymers*[J], 2021, 260: 117777.
- [51] XIAO P, HAN X, HUANG Y, *et al.* *Bioactive Materials*[J], 2024, 32: 242–259.
- [52] GUO J, HUANG J, HUANG Z, *et al.* *Nature Communications*[J], 2025, 16(1): 6239.
- [53] YANG X, WANG S, ZHANG X, *et al.* *Materials Science & Engineering: C*[J], 2022, 135: 112677.
- [54] WANG Y, REN Z, WU H, *et al.* *ACS Applied Materials & Interfaces*[J], 2024, 16(33): 43283–43301.
- [55] WANG Q, XIAO A, LIU Y, *et al.* *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*[J], 2018, 14(8): 2551–2561.
- [56] CHEN M, SHU G, LV X, *et al.* *Biomaterials*[J], 2022, 284: 121512.
- [57] ZHAO K, CHEN P, WANG Z, *et al.* *Biomaterials Advances*[J], 2025, 174: 214298.
- [58] ALIBERTI C, CARANDINA R, SARTI D, *et al.* *American Journal of Roentgenology*[J], 2017, 209(2): 430–434.
- [59] LI J, XU J, WANG Y, *et al.* *Advanced Materials*[J], 2024, 36(39): 2405224.
- [60] WU M, ZHANG L, SHI K, *et al.* *ACS Applied Materials & Interfaces*[J], 2023, 15(10): 12669–12677.
- [61] HE P, REN E, CHEN B, *et al.* *Theranostics*[J], 2022, 12(4): 1769–1782.
- [62] XIA X, LI Y, HUANG R, *et al.* *Advanced Science*[J], 2025, 12(5): e2410873.
- [63] TAO S, LIN B, ZHOU H, *et al.* *Nature Communications*[J], 2023, 14(1): 5575.
- [64] GRINDEL A L, FRETILLIER N, SOARES M, *et al.* *Frontiers in Immunology*[J], 2023, 14: 1272246
- [65] CHEN M, LU Q, GONG F, *et al.* *Advanced Materials*[J], 2025, 37(39): 2505770.
- [66] ZHANG L Z, WANG D, LIU Y M, *et al.* *Bioactive Materials*[J], 2025, 53: 641–655.
- [67] ZHANG Y, CHENG H, CHEN H, *et al.* *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*[J], 2022, 49(8): 2605–2617.
- [68] ZHANG L, WANG D, ZHANG L Z, *et al.* *Biomaterials*[J], 2025, 316: 123018.
- [69] WANG Y, LIU D, XIAO L, *et al.* *Biotechnology & Genetic Engineering Reviews*[J], 2024, 40(4): 4899–4910.
- [70] SHEN Y C, WANG D M, YANG X T, *et al.* *Military Medical Research*[J], 2024, 11(1): 39.
- [71] PATEL A, NS AHLAI M, FLAUTT T, *et al.* *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*[J], 2022, 15(8): e011017.
- [72] CHEVALLIER O, COMBY P O, GUILLEN K, *et al.* *Diagnostic and Interventional Imaging*[J], 2021, 102(7–8): 479–487.
- [73] JEON S I, PARK H J, CHO H, *et al.* *Advanced Healthcare Materials*[J], 2024, 13(29): 2401099.
- [74] JIN Z, FAN H, OSANAI T, *et al.* *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*[J], 2022, 119(42): e2206685119.
- [75] AI S, GAO Q, CHENG G, *et al.* *Biomacromolecules*[J], 2024, 25(3): 2052–2064.
- [76] ZHENG Z, ZHANG H S, QIAN K, *et al.* *Biomaterials*[J], 2023, 302: 122324.
- [77] YANG H, WANG Q, HUANG S, *et al.* *ACS Applied Materials & Interfaces*[J], 2016, 8(12): 7729–7738.
- [78] ZHANG X, DENG X, TAN J, *et al.* *Materials Today Bio*[J], 2024, 29: 101343.
- [79] LI L, CAO Y, ZHANG H, *et al.* *Journal of Nanobiotechnology*[J], 2023, 21(1): 413.
- [80] KO G, CHOI J W, SHIN K, *et al.* *Advanced Healthcare Materials*[J], 2022, 11(4): e2101908.
- [81] JIAN N, GUO R, ZUO L, *et al.* *Advanced Materials*[J], 2023, 35(12): e2210609.
- [82] GONG F, ZHENG L, XU J, *et al.* *Science Advances*[J], 2025, 11(27): eadv0885.
- [83] WANG D, WU Q, GUO R, *et al.* *Nanoscale*[J], 2021, 13(19): 8817–8836.
- [84] 吕学鹏, 朱海东, 熊非, 等. *介入放射学杂志*[J], 2025, 34(2): 200–205.
LÜ X P, ZHU H D, XIONG F, *et al.* *Journal of Interventional Radiology*[J], 2025, 34(2): 200–205.
- [85] 吕学鹏, 朱海东, 滕皋军, 等. *介入放射学杂志*[J], 2025, 34(4): 430–436.
LÜ X P, ZHU H D, TENG G J, *et al.* *Journal of Interventional Radiology*[J], 2025, 34(4): 430–436.
- [86] LIU D M, LEUNG T W, CHOW P K, *et al.* *International Journal of Surgery*[J], 2022, 102: 106094
- [87] CHEN K, TONG A K T, MOE F N N, *et al.* *Liver Cancer*[J], 2025, 14(2): 158–179.
- [88] TAI D W M, LOKE K S H, GOGNA A, *et al.* *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*[J], 2021, 6(12): 1025–1035.
- [89] LEWANDOWSKI R J, SERHAL M, PADIA S A, *et al.* *Radiology*[J], 2025, 316(1): e240333.

- [90] SANGRO B, MARTÍNEZ-URBISTONDO D, BESTER L, *et al.* Hepatology[J], 2017, 66(3): 969.
- [91] YU Q, KHANJYAN M, FIDELMAN N, *et al.* Hepatology Communications[J], 2023, 7(10): e0288.
- [92] WANG X, ZHANG L, DU R, *et al.* Nuclear Medicine Communications[J], 2025, 46(9): 801.
- [93] ŁADA W, ILLER E, WAWSZCZAK D, *et al.* Materials Science and Engineering: C[J], 2016, 67: 629–635.
- [94] MIYAZAKI T, WAKAYAMA T, ODA M, *et al.* Science and Technology of Advanced Materials[J], 2024, 25(1): 2331412.
- [95] ZHANG H Y, PAN X N, WU Q, *et al.* International Journal of Biological Macromolecules[J], 2025, 312: 144090.
- [96] PANG F, LI Y, ZHANG W, *et al.* Advanced Healthcare Materials [J], 2020, 9(13): 2000028.
- [97] WU X, GE L, SHEN G, *et al.* ACS Applied Materials & Interfaces [J], 2022, 14(19): 21848–21859
- [98] WANG E A, STEIN J P, BELLAVIA R J, *et al.* International Journal of Clinical Practice[J], 2017, 71(11): e12972.
- [99] LIU K L, JIN Z C, HU X L, *et al.* International Journal of Biological Macromolecules[J], 2020, 142: 866–878.
- [100] HUANG J X, ZHANG W H, WU Y M, *et al.* Advanced Healthcare Materials[J], 2024, 13(32): 2402253.
- [101] LI Z, SONG P, LI G, *et al.* Materials Today Bio [J], 2024, 25: 101014.
- [102] GOKCEKUYU Y, EKINCI F, GUZEL M S, *et al.* Applied Sciences[J], 2024, 14(15): 6590.
- [103] KAUFMANN R, ZECH C J, TAKES M, *et al.* Journal of Digital Imaging[J], 2022, 35(1): 9–20.
- [104] DAS R, CABANISS T L, PINEDA-CASTILLO S A, *et al.* Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials [J], 2024, 160: 106784.