

引用格式: 刘珮瑶, 毛纯柯, 邹涛, 等. 肿瘤微环境调控导向的介入栓塞材料研究进展[J]. 中国材料进展, 2026, 45(6): 518-532.  
LIU P Y, MAO C K, ZOU T, *et al.* Advances in Tumor Microenvironment-Oriented Transarterial Embolic Materials[J]. Materials China, 2026, 45(6): 518-532.

特约专栏

## 肿瘤微环境调控导向的介入栓塞材料研究进展

刘珮瑶<sup>1</sup>, 毛纯柯<sup>1</sup>, 邹涛<sup>1</sup>, 王向东<sup>2</sup>, 陈敏江<sup>1</sup>

(1. 温州医科大学附属第五医院, 浙江 丽水 323000)

(2. 兰州理工大学生命科学与工程学院, 甘肃 兰州 730050)

**摘要:** 经导管动脉栓塞及其衍生技术, 如经导管动脉化疗栓塞和经导管动脉放射栓塞, 已成为富血供实体肿瘤的重要局部治疗手段, 尤其在中晚期肝癌细胞瘤中应用广泛。然而, 现有治疗仍以姑息性控制为主, 其疗效受限于单纯血流阻断所诱导的肿瘤适应性反应, 包括缺氧驱动的新生血管形成、代谢重编程及免疫抑制性肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的建立, 最终导致肿瘤复发与进展。研究表明, 栓塞过程不仅是机械性血流阻断事件, 更是伴随 TME 动态重塑的复杂生物学过程。传统栓塞材料与药物洗脱微球主要依赖被动血管阻断, 仍缺乏对栓塞后 TME 演化过程的主动调控能力。因此, 介入栓塞材料正由单一栓塞功能向 TME 调控导向的多维度设计转变, 通过结构与功能协同, 实现对缺氧、代谢及免疫微环境的系统干预。围绕这一设计思路转变, 从空间调控、时序编程释放、信号响应及外场能量驱动等方面总结栓塞材料的结构设计与作用机制, 并探讨其在免疫重塑及不同临床场景中的应用前景, 以期为介入栓塞治疗的优化与转化提供理论支持。

**关键词:** 经导管动脉栓塞; 肿瘤微环境; 栓塞材料; 免疫调控; 肝癌细胞瘤

**中图分类号:** TB383; R318.08 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-3962(2026)06-0518-15

## Advances in Tumor Microenvironment-Oriented Transarterial Embolic Materials

LIU Peiyao<sup>1</sup>, MAO Chunke<sup>1</sup>, ZOU Tao<sup>1</sup>, WANG Xiangdong<sup>2</sup>, CHEN Minjiang<sup>1</sup>

(1. The Fifth Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Lishui 323000, China)

(2. School of Life Science and Engineering, Lanzhou University of Technology, Lanzhou 730050, China)

**Abstract:** Transarterial embolization and its derivative techniques, including transarterial chemoembolization and transarterial radioembolization, have become established locoregional therapies for hypervascular solid tumors, particularly in intermediate- and advanced-stage hepatocellular carcinoma. However, their clinical efficacy remains largely palliative, as therapeutic outcomes are constrained by adaptive tumor responses induced by vascular occlusion, including hypoxia-driven angiogenesis, metabolic reprogramming and the establishment of an immunosuppressive tumor microenvironment (TME), ultimately leading to tumor recurrence and progression. Emerging evidence indicates that embolization is not merely a mechanical vascular occlusion process, but a dynamic biological event accompanied by profound remodeling of the TME. Conventional embolic agents and drug-eluting microspheres primarily rely on passive vascular occlusion and lack the capability to actively regulate post-embolization TME evolution. Consequently, interventional embolic materials are shifting from single-functional vascular blockage toward TME-oriented multifunctional design, enabling coordinated regulations of hypoxia, metabolic and immune components through integrated structural and functional engineering. This review summarizes recent advances in embolic materials from the

perspectives of spatial regulation, temporally programmed release, stimulus-responsive systems and externally triggered energy-driven platforms. Furthermore, it discusses novel embolic materials' roles in immune reprogramming and different clinical scenarios, aiming to provide a reference for the optimization and translational development of interventional embolization strategies.

**Key words:** transcatheter arterial embolization; tumor microenvironment; embolic materials; immune regulation; hepatocellular carcinoma

收稿日期: 2026-04-30 修回日期: 2026-05-14

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82472088); 浙江省自然科学基金资助项目(LLSSZ24H180001)

第一作者: 刘珮瑶, 女, 2002年生, 硕士研究生

通讯作者: 陈敏江, 男, 1990年生, 研究员, 博士生导师,

Email: minjiangchen@wmu.edu.cn

DOI: 10.7502/j.issn.1674-3962.202604030

## 1 前言

以经导管动脉栓塞(transcatheter arterial embolization, TAE)为代表的介入栓塞疗法, 作为一类通过调控肿瘤血供实现局部治疗的微创策略, 已广泛应用于多种富血供实体肿瘤的临床管理中<sup>[1-3]</sup>。其基本原理为在影像引导下(如数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)), 通过导管系统将栓塞材料选择性递送至肿瘤供血动脉, 在阻断血流诱导缺血坏死的同时, 可进一步负载化疗药物、放射性核素或功能分子, 实现精准的局部强化治疗。基于这一策略发展出的经导管动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)和经导管动脉放射栓塞(transcatheter arterial radioembolization, TARE)等技术, 已成为不可切除肿瘤的重要治疗手段, 其中 TACE 在中晚期肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)治疗中被广泛视为标准方案之一。

尽管介入栓塞疗法在临床实践中取得了广泛应用, 其在多种肿瘤的治疗定位仍以姑息性或疾病控制为主, 尤其是在中晚期患者中, 更多被用于延缓进展或作为桥接治疗手段。以 HCC 为例, TACE 虽被推荐用于中期患者, 但其主要目标仍在于延长生存而非实现根治性清除, 以碘油为基础的 TACE 治疗中位总生存期仍维持在约 19~20 个月, 且大多数患者最终出现肿瘤进展<sup>[4]</sup>。类似的

治疗边界亦在其他实体肿瘤中存在, 这一临床定位从侧面反映出, 单纯依赖血流阻断所诱导的肿瘤杀伤效应仍不足以实现持久控制。

近年来, 随着对栓塞后肿瘤生物学响应的认识的加深, 肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)在治疗结局中的作用逐渐受到重视。介入栓塞并非单纯的“血流阻断事件”, 而是一个伴随 TME 深度重塑的动态生物学过程。TME 由肿瘤细胞、免疫细胞、血管结构及细胞外基质等多组分构成(图 1), 其状态直接决定治疗响应<sup>[5, 6]</sup>。栓塞诱导的急性缺血缺氧可激活缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ ), 进而上调血管内皮生长因子(VEGF), 驱动新生血管形成及侧支循环建立, 为肿瘤再灌注提供结构基础<sup>[7, 8]</sup>。同时, 缺氧促进糖酵解增强及乳酸蓄积, 导致 TME 酸化, 抑制效应 T 细胞功能, 并通过正反馈稳定 HIF-1 $\alpha$  信号通路<sup>[9, 10]</sup>。在免疫层面, 尽管栓塞诱导的肿瘤细胞死亡可触发免疫原性细胞死亡(immunogenic cell death, ICD), 释放肿瘤抗原及损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs), 但这一潜在的免疫激活效应常被随之增强的免疫抑制机制所抵消, 包括髓源性抑制性细胞募集、肿瘤相关巨噬细胞 M2 极化、调节性 T 细胞富集以及 CD39/CD73 介导的腺苷积累等<sup>[11-14]</sup>。上述变化共同塑造了一个以缺氧、酸化和免疫抑制为特征的 TME 状态, 从而促进肿瘤耐受与再生长。

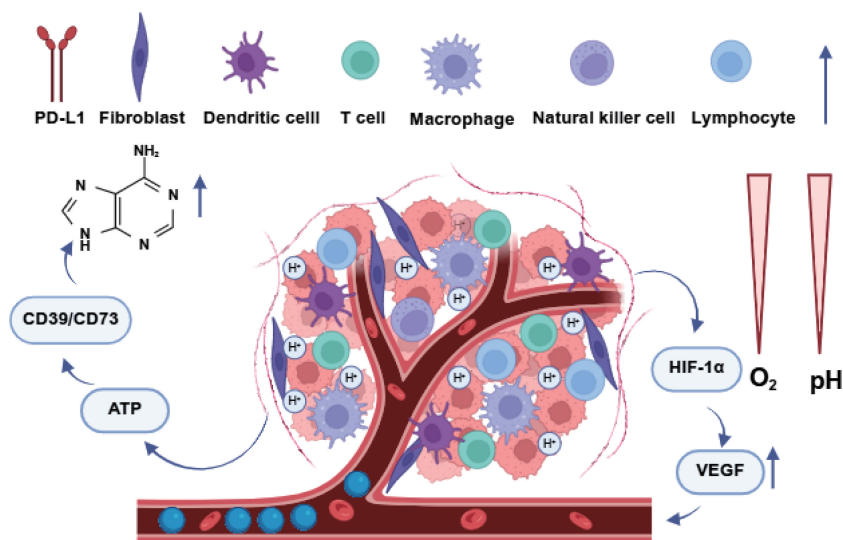


图 1 肿瘤微环境示意图

Fig. 1 Schematic diagram of tumor microenvironment (TME)

从材料学角度来看, 这一问题进一步受到现有栓塞材料设计范式的限制。传统栓塞材料如碘油、明胶海绵及聚乙烯醇(polyvinyl alcohol, PVA)颗粒, 主要依赖机械性血管阻断, 其功能本质上是“被动诱导缺血”; 药物洗脱微球(drug-eluting bead, DEB)虽通过整合化疗药物

改善了局部药代动力学行为, 但其核心仍局限于药物递送, 缺乏对栓塞后 TME 变化的主动干预能力<sup>[15, 16]</sup>。因此, 在“栓塞-TME 重塑-肿瘤适应”这一连续过程中, 现有材料更多表现为被动参与者, 而非调控者。基于上述认识, 介入栓塞材料的研究正由单一血管阻断功能, 向

面向 TME 调控的多维度工程化设计转变。在这一框架下,材料不再仅作为被动的栓塞载体,而是通过结构与功能的协同设计,参与对栓塞后血流动力学过程及 TME 演化的主动干预。

本综述将围绕这一转变,总结近年栓塞材料在结构设计、功能整合及 TME 调控机制方面的研究进展,旨在为介入栓塞治疗体系的转型升级提供理论支持和实践参考。

## 2 传统栓塞材料及药物洗脱微球

### 2.1 传统栓塞材料

早期介入治疗以 TAE 为主,通过栓塞材料对肿瘤供血动脉进行机械性阻断,从而诱导肿瘤发生缺血性坏死<sup>[17-19]</sup>。在这一阶段,栓塞材料的设计逻辑主要围绕“物理堵塞”,本质上属于被动型治疗手段。典型代表包括碘油、明胶海绵及 PVA 颗粒等,这些材料共同奠定了介入栓塞治疗的临床基础。

#### 2.1.1 碘油

碘油作为一种油性碘化造影剂,在 TACE 中兼具药物载体与栓塞介质的双重功能<sup>[20-22]</sup>。它可与化疗药物形成乳剂体系,经导管选择性注入肿瘤供血动脉后,依赖肿瘤血管结构及窦状隙的通透性在局部滞留,并通过其较高黏滞性及油性分布特征产生短效的栓塞作用。临床上通常在碘油-药物乳剂灌注后,联合颗粒类栓塞剂以实现更持久的血流阻断。临床研究表明,碘油-TACE 具有良好的耐受性,30 天死亡率约为 1%,尽管约 90% 的患者会出现短暂的栓塞后综合征(如发热、恶心和腹痛),但多数可在 3 天内缓解。多项 Meta 分析亦证实,碘油-TACE 可显著提高中晚期 HCC 患者的生存率,其 2 年生生存获益优于保守治疗。长期随访数据显示,该方法客观缓解率约为 52.5%,中位总生存期可达 19.4 个月,5 年生生存率约为 32.4%,表明其在不可切除 HCC 中的明确临床价值<sup>[4, 23, 24]</sup>。然而,碘油的疗效仍高度依赖肿瘤血供结构及药物滞留效率,且存在显著个体差异,这也从侧面反映出作为栓塞材料在“可控性”与“标准化”方面仍存在局限。

#### 2.1.2 明胶海绵

明胶海绵作为另一类经典栓塞材料,主要来源于猪皮、牛皮/骨和鱼鳞等含有大量胶原蛋白的动物结缔组织。因此,具有良好的生物相容性及可降解性<sup>[25]</sup>。明胶海绵通过物理交联形成多孔结构,可制备为颗粒、条状或粉末等不同形态,从而实现对不同层级血管分支的选择性阻断,形成从近端动脉到远端微血管的分级栓塞效应。在体内环境中,明胶海绵可逐渐吸水膨胀并形成机械性堵塞,同时在一定时间尺度内发生酶促降解,从而呈现“可逆性栓塞”特征,其栓塞时间可持续数周。在临

床实践中,明胶海绵常与碘油-化疗药物乳剂联合应用,以增强栓塞效果并延长缺血时间<sup>[26]</sup>。相关研究表明,该策略在子宫动脉栓塞等疾病中可显著缩小病灶体积并改善症状,其疗效与 PVA 颗粒相当<sup>[27, 28]</sup>。然而,由于其降解较快及结构稳定性有限,明胶海绵在肿瘤治疗中更常用于短期或辅助性栓塞,而非长期维持性阻断。

#### 2.1.3 PVA 颗粒

PVA 颗粒则是代表性的人工合成不可降解栓塞材料,来源于聚乙酸乙烯酯水解形成的线性水溶性高分子<sup>[29]</sup>。PVA 颗粒具有一定可压缩性,在通过导管输注过程中可发生暂时性形变,并在进入血管后恢复原始尺寸,从而实现目标血管的机械性嵌塞,形成相对持久甚至永久性的血管闭塞。临床随机研究显示,单纯 PVA 栓塞在总体生存期方面与 TACE 相当,但具有更低的高等级毒性发生率<sup>[30]</sup>。然而,PVA 颗粒不规则形态及宽粒径分布在一定程度上增强了栓塞覆盖范围,但也可能导致颗粒聚集、分布不均及栓塞路径不可预测性,从而影响栓塞的精确性与一致性。PVA 颗粒的非降解特性亦可能引发局部慢性炎症反应及异物反应,长期生物相容性仍存在一定争议。此外,PVA 颗粒在输注过程中可能造成导管堵塞,并增加异位栓塞风险,进一步限制其操作可控性。

### 2.2 药物洗脱微球( DEB )

DEB 的设计理念是在维持血管栓塞的基础上,实现化疗药物在肿瘤局部的可控释放,从而在病灶区域维持稳定且有效的药物浓度,以期提高抗肿瘤疗效并降低全身毒性反应<sup>[31, 32]</sup>。目前临床应用的 DEB 主要包括 DC Bead<sup>TM</sup>、DC Bead LUMI<sup>TM</sup>、Embozene TANDEM<sup>TM</sup>、HepaSphere<sup>TM</sup>、LifePearl<sup>TM</sup> 及 BioPearl<sup>TM</sup> 等,其技术路线主要分为两类:一类是基于离子交换机制的 PVA 水凝胶微球,另一类为基于可降解聚合物的缓释微球体系<sup>[33-35]</sup>。以 DC Bead<sup>TM</sup> 为代表的 PVA 水凝胶微球,其骨架中含有磺酸基等阴离子基团,可通过离子交换作用负载带正电的化疗药物,药物释放动力学受局部离子浓度及 pH 调控,可实现持续数天至数周的缓释过程。另一类如 HepaSphere<sup>TM</sup> 及 CalliSpheres<sup>TM</sup> 等,则采用聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)为基材,通过物理包埋实现药物负载,其释放行为由药物扩散与聚合物降解共同决定,具有良好的生物降解性及可控释放特性。

在此基础上,新一代 DEB 进一步整合了影像可视化功能<sup>[36]</sup>。以 DC Bead LUMI<sup>TM</sup> 为例,通过在 PVA 主链中引入碘化基团,实现了微球内高密度碘分布,使其在透视及计算机断层扫描(computed tomography, CT)成像下具备良好的显影能力。同时,该材料保留了原有的离子交换载药机制,其对阿霉素及伊立替康的负载与释放行为与传统 DC Bead<sup>TM</sup> 基本一致。动物实验进一步证实,该

类微球在肝动脉栓塞过程中具有良好的体内可视化能力，为影像引导下的精准载药微球经动脉化疗栓塞术( DEB-TACE) 提供了技术基础。

在临床疗效方面，与传统碘油 TACE( cTACE) 相比，DEB-TACE 能够显著降低全身药物暴露水平，从而减少化疗相关不良反应。多项临床研究显示，两者在总体生存期、肿瘤进展时间及客观缓解率方面差异不显著，但 DEB-TACE 在降低不良事件发生率及缩短住院时间方面具有一定优势。在部分亚组分析中，如早期获得完全缓解的患者，DEB-TACE 可显著延长肿瘤进展时间并减少再治疗次数<sup>[37, 38]</sup>。此外，在肝内胆管癌等特定肿瘤中，DEB-TACE 联合伊立替康亦表现出优于 cTACE 的客观缓解率及无进展生存期。近期前瞻性多中心研究进一步表明，在 DEB-TACE 中采用伊达比星作为载药，相较于表柔比星可显著延长无进展生存期且不增加不良反应，提示载药选择亦是影响疗效的重要因素<sup>[15, 16, 39, 40]</sup>。

尽管 DEB 在药物递送方面取得了显著进展，其局限性依然不容忽视。首先，该类材料的改进主要体现在药代动力学层面，而对栓塞后 TME 的调控能力有限，难以抑制缺氧诱导的血管生成、乳酸积累及免疫抑制等关键适应性过程。其次，现有 DEB 多呈现单相缓释特征，缺乏精确的时序调控能力，难以实现多阶段或级联式治疗策略。再次，尽管显影性与标准化水平有所提升，但微球在复杂肝内血管网络中的分布规律、远端栓塞深度及其与系统治疗联合的最佳时间窗口，仍缺乏统一的评价体系。

总体而言，传统栓塞材料及后续发展的 DEB 分别代表了介入栓塞由“单纯机械阻断”向“栓塞-药物递送一体化”的重要演进。前者具有技术成熟、来源广泛及操作可重复性高等优势，但其栓塞效果在很大程度上依赖材料粒径分布及血流动力学条件，难以实现稳定可控的栓塞深度，同时药物沉积呈现明显的时空不均一性；后者通过整合化疗药物实现局部控释，在一定程度上改善了药代动力学行为并降低全身毒性。然而，从机制层面来看，上述材料体系的功能提升仍主要局限于“血管阻断”及“药物递送”维度，对栓塞后诱导的 TME 重塑缺乏主动干预能力，难以应对缺氧、酸化及免疫抑制等关键适应性变化。这一局限在不同疾病中的影响程度存在差异：在急性出血控制或子宫肌瘤等以血供依赖为主的病理过程中，单纯机械性闭塞往往已足以产生显著疗效；而在 HCC 等高度血管化且易发生再血管化的实体肿瘤中，仅依赖缺血及局部化疗难以实现持久控制，提示肿瘤生物学过程在治疗结局中占据更为核心的地位。因此，如何从材料设计层面实现对 TME 动态演化的主动调控，而非局限于被动阻断与药物递送，已成为推动新一代功能化与智能化栓塞材料发展的关键驱动力。

### 3 TME 调控型介入栓塞材料

相较于以机械阻塞或药物递送为核心的传统栓塞体系，新型介入栓塞材料正逐步由“被动栓塞”向“主动 TME 调控”转变。其设计理念不再局限于缺血坏死的局部诱导，而是围绕肿瘤 TME 的关键病理特征，包括空间异质性、时间动态演化、信号通路重编程、代谢适应及免疫抑制状态等，通过材料结构与功能的协同设计，实现对 TME 的精准干预与系统性重塑，从而推动介入栓塞治疗由局部姑息性策略向系统性治疗平台转变。

基于栓塞材料发挥主导调控作用的不同维度，本文将新型 TME 调控型栓塞材料分为以下 5 类(图 2)：① 空间精准调控型栓塞剂主要关注材料在肿瘤血管网络中的分布、渗透与滞留，其核心在于解决“作用于何处”的问题；② 时序编程释放型栓塞剂强调治疗因子的释放顺序、持续时间及动态协同，以实现治疗过程的时间维度调控；③ 信号响应型栓塞剂则利用缺氧、酸性、氧化还原失衡及特异性酶表达等内源性 TME 信号，实现治疗功能的按需激活；④ 外场能量驱动型栓塞剂通过磁、光、声或放射等外源能量输入，构建可远程调控的时空治疗体系；⑤ 免疫重塑型栓塞剂则重点关注栓塞后抗原释放、免疫细胞募集、抗原呈递及免疫检查点调控等过程，旨在重建有效的抗肿瘤免疫循环。

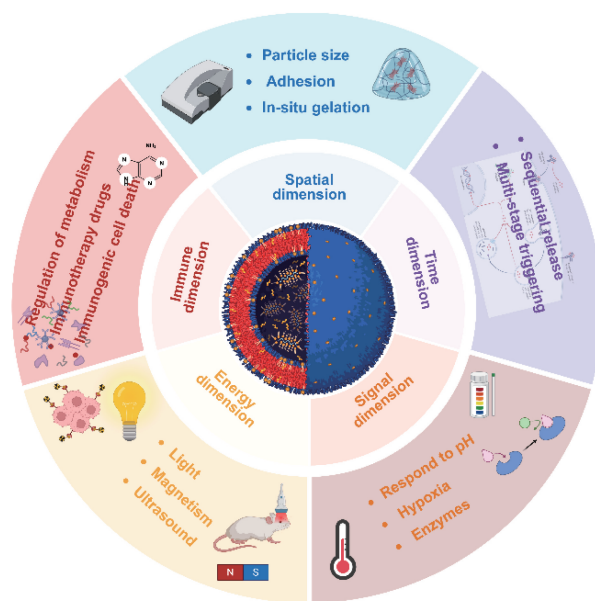


图 2 肿瘤微环境调控的 5 个维度

Fig. 2 Five dimensions of tumor microenvironment regulation

#### 3.1 空间精准调控型栓塞剂

肿瘤血管网络呈现出显著的层级化结构，从供血主干动脉到微动脉及毛细血管构成连续的分支体系，其空

间分布直接决定肿瘤内部氧供、营养扩散及免疫细胞浸润的梯度特征<sup>[41]</sup>。因此,对不同层级肿瘤血管网络的精准调控不仅决定血流阻断效率,更直接塑造 TME 的空间异质性分布。传统栓塞材料主要依赖粒径筛分实现血管阻断,其在血流中的分布具有较强随机性,难以实现对不同尺度血管网络的精准覆盖,导致肿瘤内部常形成“近端完全缺血-远端残余灌注”的不均一状态,从而限制缺氧诱导、代谢抑制及免疫重塑等效应的协同发生。

为突破这一局限,近年来栓塞材料设计逐渐从“被动血管匹配”转向“主动空间调控”,其核心在于通过调节材料在血流中的进入行为、滞留行为及空间填充方式,为后续缺氧、药物释放和免疫调控建立空间基础。围绕上述目标,当前研究主要从 3 个关键调控维度展开:① 血管尺度匹配相关的粒径与力学性质调控;② 增强血管内滞留的界面黏附策略;③ 实现复杂血管结构填充的动态相变或形变体系。

### 3.1.1 粒径及力学性质调控

栓塞材料能否有效进入并分布于不同层级血管,首先取决于其粒径与力学性质对血管几何结构的匹配程度。合理的粒径分布不仅决定材料的穿透深度,还直接影响其在血管网络中的空间定位,从而调控缺氧区域的范围及梯度分布。Li 等<sup>[42]</sup>构建了 PEG-PCL 多嵌段聚氨酯微球,并引入造影组分形成可视化微球体系。该类微球通过优化粒径分布(约 142~343  $\mu\text{m}$ )及弹性模量,在模拟血管通道中表现出良好的通过性与结构稳定性,能够适应不同管径并顺利通过迂曲血管,从而提升空间嵌塞效率。在体内兔耳模型中,其栓塞后坏死范围显著优于传统微球,提示粒径与力学性质的协同优化可有效提升栓塞深度。进一步地,Shen 等<sup>[43]</sup>制备的液态金属微球基于优异的可形变特性,在复杂及迂曲血管中展现出更高的适应性,相较于传统刚性颗粒,其在血管网络中的分布更加均匀。该类策略通过调控材料的“适配能力”和“分布深度”,实现从近端大血管到远端微血管的跨尺度覆盖,从而在空间上扩展缺氧区域并增强代谢抑制效应。然而,仅依赖粒径筛分仍难以避免栓塞材料在血流冲刷下的迁移或重排。

### 3.1.2 界面黏附

在动态血流环境中,栓塞材料的空间分布不仅取决于其适配能力,还依赖其在血管壁或局部血流区域的滞留能力。缺乏有效黏附作用的微球易发生迁移或重新分布,导致栓塞结构松散,进而影响缺血区域的连续性与稳定性。Guo 等<sup>[44]</sup>开发的透明质酸衍生物微球利用透明质酸与肿瘤血管内皮细胞表面 CD44 受体的特异性结合,

实现材料在血管内的主动黏附,并通过微流控实现尺寸精准控制。该策略显著增强了微球在目标血管中的滞留能力,使其能够在血流冲击下维持稳定分布,从而形成更加致密的栓塞结构,在多种动物模型中均表现出更深层次且更持久的血管封闭效果。此外,Jin 等<sup>[45]</sup>构建的 pH 响应性自组装水凝胶可在肿瘤弱酸性环境中发生增强黏附与网络重构,从而在局部形成稳定的栓塞结构,有效降低血管再通风险。界面黏附策略的引入使栓塞过程从“颗粒堆积”转变为“界面锚定”,其本质在于通过增强材料与血管壁或局部微环境的相互作用,稳定缺血区域边界,从而避免灌注恢复及缺氧梯度的破坏。

### 3.1.3 原位相变或形变体系

相较于依赖粒径筛分的固体微球体系,具备动态活性调控能力的液体或软物质栓塞材料为复杂血管网络的精准填充提供了新的策略。这类材料通常在注射阶段保持良好流动性,以实现深部渗透,而在血管内通过环境触发生相变或形变,从而实现对不规则血管腔的完整占据。Zhou 等<sup>[46]</sup>设计的由聚硫辛酸和深共晶溶剂组成的液体栓塞剂在进入血管后通过溶剂交换迅速转化为三维网络水凝胶,实现对不规则血管腔的完全填充与稳定封闭。此外,温度响应型纳米凝胶通过体内外环境差异触发体积或相态变化,在注射阶段保持良好流动性,而在体温条件下快速凝胶化,从而兼顾递送效率与栓塞稳定性<sup>[47, 48]</sup>。有研究利用 Janus 颗粒在碘油-水界面的自组装,构建出具有稳定界面结构的“结构化碘油液滴”<sup>[49]</sup>。该体系在血流剪切作用下可发生形变并实现界面颗粒的动态重排,从而表现出优异的黏弹性与机械稳定性。不同于传统依赖粒径筛分的被动栓塞机制,此类结构化液滴能够在血管腔内发生自适应填充与致密堆积,不仅可在近端供血动脉形成稳定阻塞,还可进一步进入远端微血管网络(约 40  $\mu\text{m}$ ),实现跨尺度血管覆盖。该“形变-填充-致密化”过程显著提升了血管闭塞的连续性与完整性,有效避免再通并降低非靶栓塞风险。

综合来看,空间精准调控型栓塞剂的优势在于在材料层面改善传统颗粒随机沉积分布的问题,通过粒径、界面黏附及相变行为的协同设计(图 3),提高远端血管覆盖、局部滞留和栓塞稳定性,使缺血、药物释放及后续免疫调控具有更明确的空间基础。其局限性在于,肿瘤供血动脉的分支结构、血流速度及侧支循环存在显著个体差异,材料在体内的实际分布仍可能偏离预期。另外,过度追求远端渗透还可能增加非靶栓塞及术中回流风险。因此,该策略的优化需在“深部覆盖”与“安全可控”之间取得平衡,可以通过影像可视化和体内分布标准化评价加以验证。

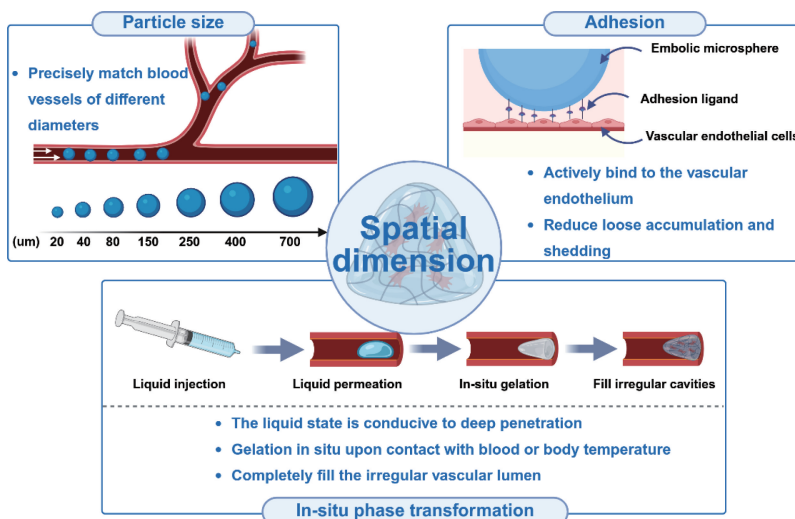


图 3 空间精准调控型栓塞剂的设计策略

Fig. 3 Design strategy of space-precise embolic agents

### 3.2 时序编程释放型栓塞剂

介入栓塞治疗后的 TME 呈现出高度程序化的动态演化过程，可划分为多个具有明确时间特征的阶段(图 4)：栓塞早期以急性缺血缺氧及细胞损伤为主，中期伴随 ICD 及炎症信号释放，而后期则逐渐转向血管再生、代谢重编程及免疫抑制状态的建立。因此，TME 在时间维度上本质上构成一个“分阶段生物学响应序列”，不同治疗机制在时间维度上具有差异化的最佳作用窗口。值得注意的是，栓塞诱导的缺氧虽可促进肿瘤细胞死亡，但同时也可激活 HIF-1 $\alpha$  等适应性应答通路，诱导药物耐受及免疫抑制，从而削弱传统“同步给药”策略的协同效应。基于这一时间依赖性特征，栓塞治疗的关键科学问题不再是单纯延长药物释放时间，而是如何实现对 TME 动态演化过程的精准匹配与干预，即不同治疗信号在何时出现、以何种顺序发生以及如何实现机制间的有效衔接。

#### 3.2.1 同步调控

同步调控策略的核心在于，在同一时间窗口内同时

引入具有拮抗关系的治疗机制，以抵消 TME 中快速产生的负反馈信号，从而增强初始治疗效应的稳定性。例如，Chen 等<sup>[50]</sup>通过将阿霉素与负载 A2AR 拮抗剂 SCH-58261 的固体脂质纳米颗粒共同封装于明胶微球中，实现了 TACE 诱导 ICD 与免疫抑制阻断的同步发生。在 TACE 诱导的 ICD 过程中，该体系在持续释放化疗药物的同时同步释放 SCH-58261，有效阻断 ADO-A2AR 轴，从而实现肿瘤细胞杀伤与免疫抑制逆转的时序耦合。

#### 3.2.2 顺序释放

顺序释放策略通过在时间维度上对不同治疗机制进行编排，实现由“初始杀伤”向“长期抑制”的功能递进，构建具有明确的先后逻辑的治疗级联。基于此，Peng 等<sup>[51]</sup>构建的自组装水凝胶栓塞剂通过整合化疗药物、抗血管生成小分子及放疗增敏纳米组分，在时间维度上实现多机制串联：首先诱导肿瘤细胞死亡，然后抑制缺氧诱导的血管再生，并最终通过放疗增强及 ICD 激活抗肿瘤免疫。该体系体现了由“局部杀伤”向“长期抑制与免疫

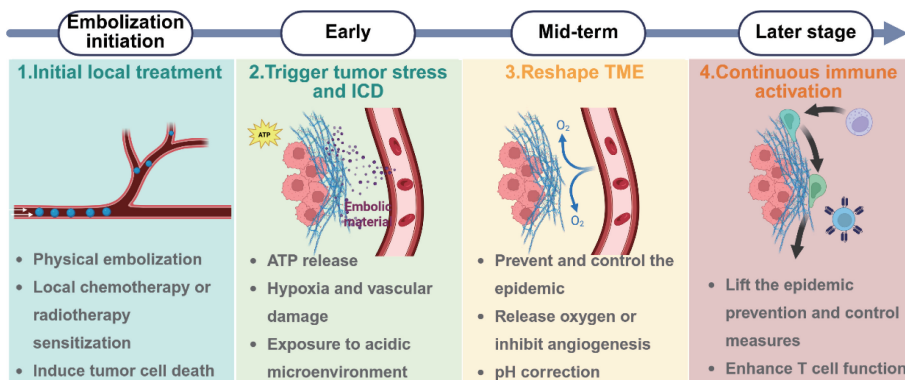


图 4 介入栓塞后不同阶段的 TME 特征

Fig. 4 Tumor microenvironment (TME) characteristics at different stages after interventional embolization

激活”过渡的时序设计理念。此外, Wang 等<sup>[52]</sup>开发的 Pickering 乳剂体系在栓塞早期, 先通过碘油乳剂实现血流阻断, 并依托磷酸钙纳米粒子中和酸性 TME; 后期, 持续释放的 L-精氨酸进一步调控 T 细胞代谢状态, 促进其由糖酵解依赖向氧化磷酸化增强转变, 从而改善 T 细胞存活并增强抗肿瘤功能。该策略将物理栓塞、代谢调节及免疫激活在时间上进行顺序整合, 实现从初始局部干预到后续免疫重塑的连续治疗过程。

综上, 时序编程释放调控策略不再局限于药物的持续释放, 而在于不同治疗机制“何时发生”及“如何衔接”。其优势在于对栓塞后微环境动态变化的精准匹配, 使栓塞材料从单一缓释向多阶段程序化治疗策略的转变。其局限在于, 体内释放动力学受血流残余灌注、材料降解、局部 pH 和酶活性等多因素影响, 实际适配 TME 阶段较难精确预测。因而, 未来研究应重视体内药代-药效关联、不同阶段生物标志物监测以及可重复的释放评价模型。

### 3.3 信号响应型栓塞剂

经动脉栓塞治疗后, TME 伴随缺血缺氧逐步演化, 表现出酸化加剧、活性氧(reactive oxygen species, ROS)积累、谷胱甘肽(glutathione, GSH)升高及特定酶表达异常等一系列病理信号<sup>[53]</sup>。这些信号不仅驱动肿瘤细胞存活、血管再生及免疫抑制, 还在空间和时间上呈现出高度异质性。因此, 如何利用这些内源性信号作为“触发开关”实现治疗功能的精准激活, 成为新型栓塞材料设计的关键问题。

传统 DEB 的药物释放主要依赖扩散或材料降解, 缺乏对微环境变化的感知能力, 导致药物释放与病理状态之间存在错配。相比之下, 在栓塞材料中引入病理信号响应模块, 使材料能够在特定 TME 条件下实现“按需激活”, 从而在特定的时间与位置发挥有效治疗作用。与时序编程释放型栓塞剂不同, 信号响应型栓塞剂侧重于对 TME 中异常病理信号的识别与按需激活。

#### 3.3.1 缺氧响应型

缺氧是 TACE 治疗后最显著的 TME 特征之一, 同时也是诱导肿瘤进展与治疗抵抗的关键因素。因此, 基于缺氧环境构建选择性激活体系是重要策略之一。Ma 等<sup>[54]</sup>构建了负载缺氧激活前药 TH-302 的 PLGA 微球, 栓塞后局部缺氧显著加剧, TH-302 在肿瘤低氧环境下被还原为活性烷化剂, 实现对肿瘤细胞的选择性杀伤(图 5a)。该体系在 VX2 肝癌模型中相较于传统碘油制剂表现出更优的靶向性及治疗效果。不同于利用缺氧的杀伤策略, Li 等<sup>[55]</sup>则通过引入过氧化氢酶响应 TME 中过表达的  $H_2O_2$  生成氧气, 从而缓解缺氧并联合索拉非尼抑制血管

生成。总体而言, 缺氧响应策略主要包括两种路径: 一是利用缺氧激活前药实现选择性杀伤, 二是通过供氧或调节氧代谢改善 TME, 从而增强后续治疗敏感性。

#### 3.3.2 pH 响应型

肿瘤组织由于糖酵解增强及乳酸积累, 通常呈现弱酸性微环境, 这一特征在介入栓塞后进一步加剧。基于 pH 差异构建的响应体系可实现选择性药物释放或微环境调控。Zhang 等<sup>[56]</sup>基于 TME 低 pH 特征, 构建了 pH 响应的 Pickering 乳剂(CCaP-LPE), 其在酸性条件下解体并快速释放血管破坏剂 CA4P, 实现对肿瘤血管的精准打击(图 5b)。类似地, Zhang 等<sup>[57]</sup>开发的  $CaCO_3$ -ALG 微球通过持续中和酸性环境提高局部 pH 值, 同时释放  $Ca^{2+}$  可能诱导肿瘤细胞钙超载, 从而抑制其增殖与迁移。pH 响应型栓塞剂既可作为“触发释放”工具, 也可通过调节酸碱平衡直接参与 TME 重塑。

#### 3.3.3 氧化还原/多重响应型

除缺氧与酸性外, TME 中还存在显著的氧化还原失衡, 如 GSH 升高及 ROS 动态变化。基于这些信号构建的响应体系可进一步提高治疗特异性, 并实现多机制协同。Yin 等<sup>[58]</sup>设计的自组装纳米粒子 ICT 可同时响应低 pH 和高 GSH 环境, 实现结构解离并释放凝血酶诱导肿瘤血管栓塞, 同时体系中释放的功能组分还可进一步参与成像与辅助治疗过程(图 5c)。Chen 等<sup>[59]</sup>基于纳米氢化镁构建氢化镁和缺氧激活前药替拉扎明(TPZ)的碘油混合体系, 该体系针对 TACE 后典型的缺氧与酸性共存的 TME 特征进行协同设计, 在缺氧条件下 TPZ 被选择性激活以实现肿瘤细胞特异性杀伤, 而  $MgH_2$  在酸性环境中被触发水解产生  $OH^-$ 、 $H_2$  及  $Mg^{2+}$ , 实现对 pH 的中和、药物渗透增强及免疫调控的多重协同效应, 实现了对 TME 关键病理特征的同步干预, 从而显著增强 TACE 治疗效果。总体来看, 多重响应策略通过整合多种 TME 特征, 实现更精确的触发条件及更强的治疗效应, 是当前重要的发展方向。

总的来说, 病理信号响应的核心不在于简单“响应什么信号”, 而在于如何利用 TME 内源性信息驱动治疗行为的精准启动与放大。从优势来看, 信号响应型栓塞剂可以利用这一特点, 实现病灶区域内的按需释放或微环境修饰, 从而提高治疗选择性并降低无效暴露。其局限性主要来自 TME 信号的空间异质性和时间波动性: 若触发信号强度不足, 可能导致材料激活不充分; 若响应阈值过低, 则可能引起非特异释放或过度治疗。此外, 多信号响应体系虽可提高逻辑选择性, 但也会增加栓塞材料结构复杂度和质量控制难度。因此, 合理设定响应阈值、明确体内触发条件, 并建立与病理信号强度相匹配的剂量设计, 是该类策略转化的关键。

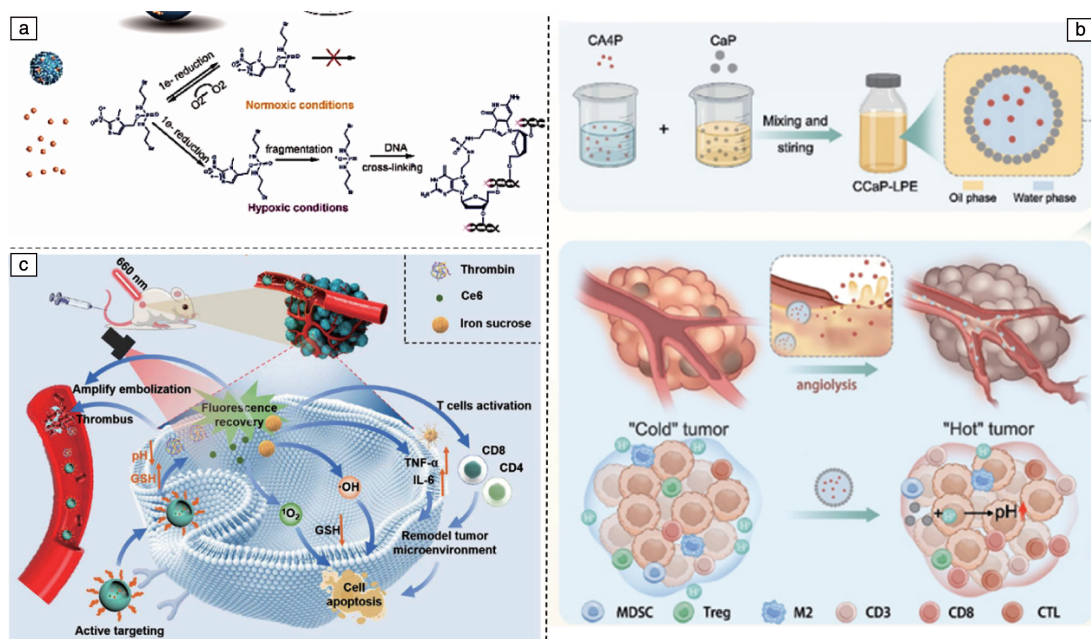


图 5 3 种信号响应型栓塞剂：(a) 含 TH-302 的 PLGA 微球的乏氧响应<sup>[54]</sup>；(b) pH 响应型 CCaP-LPE 的制备过程示意图及用于 TAE 时引发肿瘤血管破裂和酸性中和<sup>[56]</sup>；(c) ICT 纳米组装体抗肿瘤机制示意图<sup>[58]</sup>

Fig. 5 Three signal-responsive embolic agents; (a) oxygen release by PLGA microspheres contained TH-302<sup>[54]</sup>; (b) schematic diagram of the preparation process of pH-responsive CCaP-LPE for tumor vascular rupture and acid neutralization in transarterial embolization (TAE) therapy<sup>[56]</sup>; (c) schematic diagram of the anti-tumor mechanism of self-assembling nanoparticles ICT<sup>[58]</sup>

### 3.4 外场能量驱动型栓塞剂

外场能量驱动型栓塞剂通过引入磁场、光场及超声场等外源物理刺激，将传统以血流阻断为核心的被动栓塞过程拓展为可动态调控的能量响应系统。与单纯依赖药物释放或机械性闭塞的传统栓塞材料不同，该类体系能够在栓塞局部引入可控的能量输入，从而在空间受限的肿瘤微环境内产生热效应、光化学反应或空化机械效应，实现对 TME 的多层次重塑。

从机制上看，外场能量不仅作为治疗“增强手段”，更重要的是作为调控 TME 动态演化的“外源开关”，可在栓塞后不同时间阶段选择性激活不同生物学过程，从而弥补传统栓塞材料在 TME 干预能力上的不足。在此基础上，根据能量类型及其作用机制的差异，该类栓塞剂主要可分为磁热栓塞剂、光热栓塞剂、光动力栓塞剂及声动力栓塞剂 4 类。

#### 3.4.1 磁热栓塞剂

磁热栓塞剂利用交变磁场驱动磁性材料产生局部高热，在深部肿瘤中具有较好的穿透能力与可控性。Wang 等<sup>[60]</sup>构建的磁性微球 (ZnCo-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>CSNCs) 在交变磁场作用下实现高效磁热转换 (图 6a)，可同时释放 Zn<sup>2+</sup>/Fe<sup>2+</sup> 干扰细胞代谢并抑制热休克蛋白上调，从而突破肿瘤对热疗的耐受性。Wu 等<sup>[61]</sup>开发的 <sup>177</sup>Lu 标记磁性微球 (<sup>177</sup>Lu-MMS@PDA)，整合磁热治疗、放射栓塞和影像示踪到同

一平台中，同时证实其在比格犬大型动物上有着良好的疗效和生物安全性，为 HCC 的多模态局部治疗提供了更接近临床需求的设计方向。

#### 3.4.2 光热栓塞剂

光热栓塞剂通过近红外光激发光热材料产生局部高温，在栓塞富集区域实现高能量密度热杀伤。Sun 等<sup>[62]</sup>开发的 <sup>131</sup>I-PDA@PVA 微球将光热治疗与 TARE 相结合，通过聚多巴胺 PDA 实现光能向热能转化，同时利用 <sup>131</sup>I 提供持续辐射损伤，实现热-放射双重致死效应，显著增强肿瘤抑制能力 (图 6b)。此外，有研究<sup>[63]</sup>构建了一种多功能栓塞微球体系：以海藻酸钙/丝素蛋白为基体负载镱纳米棒及化疗药物多柔比星。该微球在实现肿瘤供血动脉有效栓塞的同时，依托镱元素的高原子序数特性，可实现长达 4 周的 CT 成像示踪，从而提高栓塞过程的可视化与可控性。在激光照射下，镱纳米棒能够高效将光能转化为热能，显著提升局部温度，不仅直接诱导肿瘤细胞发生热损伤，还可加速多柔比星的释放，实现光热-化疗协同治疗。该体系通过“栓塞-成像-能量响应-药物释放”的多功能整合，有效克服了传统栓塞剂疗效有限、缺乏实时监测及药物释放不可控等不足，体现了光热驱动型栓塞材料向多模态协同治疗方向的发展趋势。

然而，上述策略仍依赖经皮或体外激光照射，受限于生物组织对近红外光的吸收与散射，难以在深部肿瘤

实现有效能量沉积,从而制约了光热栓塞治疗的临床转化。为克服光热治疗中激光组织穿透深度有限及光热剂靶向性不足的问题,有研究提出了一种经血管介入的光热治疗策略<sup>[64]</sup>。该方法利用外径 0.60 mm 的微导管并内置直径约 100  $\mu\text{m}$  的超细光纤,可在血管腔内同步实现光热剂输送与 808 nm 激光原位照射,从而显著缩短光传播路径,提高深部组织的能量沉积效率。最终实现激光照射诱导的肿瘤局部温升,实现可控的血管阻断及大体积组织坏死。相较于传统体外照射模式,该策略通过“介入导管+内源光源”的方式,有效突破了光热治疗的组织穿透限制,并赋予其血管靶向与实时影像引导能力。

### 3.4.3 光动力栓塞剂

光动力栓塞剂通过光敏剂在特定波长光激发下产生 ROS,与栓塞诱导缺血形成协同杀伤<sup>[65]</sup>。其理论优势在于,栓塞可提高光敏剂在肿瘤局部的滞留,减少全身光毒性;而光动力产生的 ROS 又可进一步损伤肿瘤血管和肿瘤细胞,与缺血性坏死形成协同。但光动力栓塞剂对氧依赖性较强,使其在栓塞治疗所诱导的缺氧肿瘤微环境中

应用受到一定限制。有研究尝试将光动力过程反向用于“放大缺氧”,从而协同缺氧激活型化疗策略。例如, Yin 等<sup>[66]</sup>构建了一种酸响应性纳米平台,通过在磷酸钙纳米载体中共负载光敏剂 Chlorin e6、凝血酶及缺氧激活前药 AQ4N,实现多途径协同调控 TME。在酸性 TME 中,该纳米体系可降解释放凝血酶诱导血管栓塞,同时在激光照射下,Chlorin e6 介导光动力过程持续消耗局部氧气,从而进一步加剧肿瘤缺氧状态,显著增强 AQ4N 的活化与化疗效果。在荧光成像引导下,该体系实现了“栓塞-光动力-缺氧化疗”的协同治疗,并表现出良好的生物安全性。然而,总体而言,直接用于血管栓塞体系的光动力材料研究报道仍相对较少,这主要受限于光穿透深度不足及栓塞后缺氧环境对光动力疗效的抑制作用。

针对栓塞诱导的缺氧微环境对光动力疗效的制约,近年来也有研究通过供氧或发展氧非依赖型光敏剂体系,以克服缺氧对光动力治疗的限制。例如, Zeng 等<sup>[67]</sup>通过 NIR-II 光声成像引导的供氧和控释系统证明,利用材料局部递送氧气并实时监测治疗分布(图 6c),可显著改善

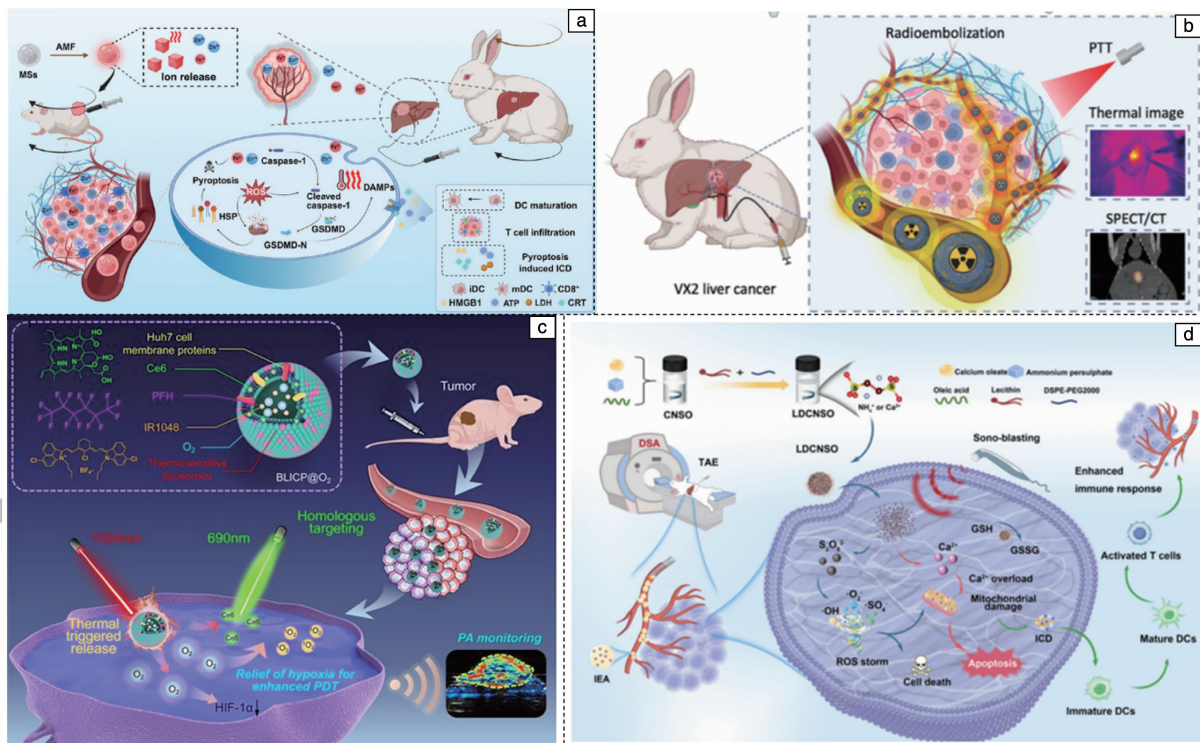


图 6 外场能量驱动性栓塞剂作用机制: (a) 磁性微球( $\text{ZnCo-Fe}_3\text{O}_4$  CSNCs)在交变磁场作用下在体内磁热治疗及促进免疫治疗的示意图<sup>[60]</sup>; (b) 光热材料和 TARE 结合在体内抗肿瘤示意图<sup>[62]</sup>; (c) NIR-II 光声引导可控供氧仿生纳米颗粒用于高特异性 HCC 光动力治疗的示意图<sup>[67]</sup>; (d) 声动力栓塞剂在体内抗肿瘤示意图<sup>[69]</sup>

Fig. 6 Action mechanism of external field energy-driven embolic agents: (a) schematic diagram of magnetic hyperthermia therapy and assisted immunotherapy of magnetic microspheres ( $\text{ZnCo-Fe}_3\text{O}_4$  CSNCs) *in vivo* under an alternating magnetic field<sup>[60]</sup>; (b) schematic diagram of anti-tumor effects of photothermal materials combined with TARE *in vivo*<sup>[62]</sup>; (c) schematic diagram of NIR-II photoacoustic-guided controllable oxygen supply biomimetic nanoparticles for highly specific photodynamic therapy of HCC<sup>[67]</sup>; (d) schematic diagram of anti-tumor effects of sonodynamic embolizers *in vivo*<sup>[69]</sup>

HCC 光动力治疗效果。Teng 等<sup>[68]</sup>开发了一种氧独立的超分子光动力剂，这种氧非依赖型或低氧适应型光敏体系的出现，为栓塞后缺氧环境下的光动力栓塞剂设计提供了新方向。然而，目前光动力体系在血管栓塞场景中的应用仍处于探索阶段，其临床转化仍受限于光穿透深度不足及复杂 TME 的多重影响。未来，通过将供氧增强、氧非依赖光敏剂与介入递送技术及多模态治疗策略相结合，有望构建适用于 TACE 等治疗场景的高效光动力栓塞体系，从而进一步提升介入治疗的精准性与协同性。

#### 3.4.4 声动力栓塞剂

声动力栓塞剂利用超声激发声敏剂产生 ROS 及机械空化效应，具有良好的组织穿透性和临床可及性。近年来，围绕声动力治疗与 TAE 的协同应用，研究主要集中于通过多级放大 ROS 生成及微环境调控以增强抗肿瘤效果。

一类策略是构建自由基级联放大体系，以强化氧化应激杀伤。例如，有研究开发了  $\text{Ca}^{2+}$  负载过硫酸盐纳米平台，在超声作用下释放硫酸根自由基 ( $\cdot\text{SO}_4^-$ )、羟基自由基 ( $\cdot\text{OH}$ ) 及超氧阴离子 ( $\cdot\text{O}_2^-$ )，并诱导  $\text{Ca}^{2+}$  超载及 GSH 耗竭，从而形成多通路氧化损伤放大机制 (图 6d)<sup>[69]</sup>。在与 TAE 联合应用时，该体系可有效抑制肿瘤生长，克服栓塞后缺氧诱导的耐药与肿瘤侵袭性增强问题。另一类策略聚焦于结构工程化的声敏剂递送系统，以提升空化效应与 ROS 生成效率。例如，采用多孔明胶微球包载缺氧型锰钨氧化物纳米点构建声动力栓塞微球，其多孔结构可增强超声诱导的空化效应，从而显著提高 ROS 产生效率。同时，微球协同锰离子的释放可进一步激活免疫通路，实现声动力治疗与免疫激活的协同效应，在动物模型中表现出显著的抗肿瘤效果，并可与免疫检查点抑制剂协同增强疗效<sup>[70]</sup>。

材料体系与介入过程的深度融合也为声动力栓塞提供了新的思路。例如，将液态金属 (Ca) 微球嵌入水凝胶体系可在超声作用下实现原位凝胶化与血管内栓塞，同时 Ca 元素不仅赋予材料良好的显影能力，还可作为声动力催化中心参与治疗过程，从而实现“栓塞-成像-治疗”一体化设计，并有效避免栓塞材料移位及再通等问题<sup>[71]</sup>。

综合来看，声动力栓塞策略充分利用超声的深穿透优势与对缺氧环境的适应性，通过“空化效应增强-ROS 级联放大-免疫激活”多重机制，实现了对传统栓塞治疗局限性的有效突破。未来，结合 TME 响应设计、免疫调控及精准介入递送技术，声动力有望成为深部肿瘤栓塞治疗中最具潜力的能量驱动策略之一。

综上，磁热、光热、光动力及声动力等外场驱动型栓塞策略，为传统以“血流阻断”为核心的栓塞治疗提供了重要功能拓展，推动其向“能量-微环境协同调控”模式转变。而这类外场驱动型栓塞治疗有望进一步向精准化

与协同化方向演进：一方面，通过发展介入式能量递送 (如导管内光源、局部声场调控等) 提高深部肿瘤的能量沉积效率；另一方面，结合多模态治疗策略 (如免疫治疗、代谢调控及缺氧激活治疗)，构建“栓塞-能量-免疫”一体化治疗体系，从而实现肿瘤生长、转移及复发的多维度干预。这一发展趋势将为 HCC 等实体肿瘤的精准介入治疗提供新的理论基础与技术路径。但该类策略通常依赖专用能量设备和精确的能量沉积控制，不同组织深度、血流散热、声光传播衰减及局部材料分布均会影响实际治疗剂量；过高能量输入还可能造成胆管、正常肝组织或邻近器官损伤。因而，外场驱动策略的临床转化不仅需要优化栓塞材料本身，还需建立“材料-设备-影像监测”一体化的剂量控制体系。

#### 3.5 免疫重塑型栓塞剂

肿瘤栓塞不仅通过缺血性坏死直接抑制肿瘤生长，还可通过调控 TME 实现长期抗肿瘤免疫记忆的建立。介入栓塞后 TME 通常表现为代谢抑制、免疫细胞功能受限及抗原呈递不足。免疫重塑型栓塞剂侧重点在于材料通过代谢调控、免疫信号激活及 ICD 诱导等途径，最终转化为抗肿瘤免疫效应。

##### 3.5.1 代谢与微环境重编程

代谢状态是决定肿瘤免疫反应方向的基础性调控因素，直接影响免疫细胞的能量供给、信号转导及效应功能。在栓塞治疗后，由于血流阻断与缺氧加重，肿瘤微环境通常呈现乳酸堆积、酸性增强、离子稳态紊乱及氧化还原失衡等代谢特征，这些变化共同构成一种“代谢免疫抑制屏障”，显著限制免疫细胞活性与抗原呈递效率。然而由于肿瘤代谢网络具有高度互联性与可塑性，单一代谢通路的干预往往可能引发代偿性代谢重编程。因此，代谢重编程在栓塞治疗中主要通过两个层面发挥作用：一是对 TME 进行物理化学性质重塑，二是直接干预肿瘤细胞内在生物代谢过程，从而协同解除免疫抑制并激活抗肿瘤免疫反应。

目前针对 TME 内酸碱平衡与离子稳态等基础代谢环境参数，其调控更多体现为对微环境条件的直接修饰，该类靶点具有较低的反馈调节空间与代偿激活概率，在栓塞后局部递送条件下更易实现可预测的 TME 重塑，从而为后续免疫激活提供稳定的代谢基础，也是目前研究的主要方向。例如，镁微球在栓塞后可持续产氢并生成  $\text{Mg}(\text{OH})_2$ ，从而中和酸性微环境并逆转  $\text{CD8}^+$  T 细胞功能耗竭状态，同时增强抗肿瘤免疫反应<sup>[72]</sup>。类似地， $\text{CaH}_2$  纳米材料在栓塞体系中通过水解产生  $\text{Ca}^{2+}$  与  $\text{OH}^-$ ，不仅实现酸中和，还可诱导局部钙超载并促进肿瘤细胞凋亡，从而进一步增强免疫细胞浸润与远端抗肿瘤效应<sup>[73]</sup>。

与微环境调控不同，肿瘤细胞代谢干预更侧重于直

接作用于肿瘤细胞能量代谢与应激通路,从源头触发 ICD 及先天免疫激活。Zhang 等<sup>[74]</sup>构建的 GOCof<sub>2</sub> 纳米体系通过葡萄糖氧化酶与钴基纳米酶协同作用,持续消耗葡萄糖并生成过氧化氢,重塑肿瘤糖酵解代谢并诱导氧化应激,从而促进肿瘤细胞焦亡。焦亡过程中释放的线粒体 DNA 进一步激活 cGAS/STING 通路,而 Co<sup>2+</sup>可增强该免疫信号放大效应,形成代谢干预与先天免疫激活的正反馈循环。该体系在联合免疫检查点治疗及经动脉栓塞应用中均表现出显著的抗肿瘤效果,提示代谢调控可通过“焦亡-cGAS/STING 轴”实现免疫级联放大,为代谢-免疫耦合型栓塞策略提供了新思路。Chen 等<sup>[75]</sup>基于栓塞后肿瘤缺氧变化特点,通过抑制 HIF-2 $\alpha$  改善缺氧适应性代谢,降低 VEGF 等促血管生成因子表达,并改善栓塞后缺氧驱动的免疫抑制状态。

### 3.5.2 免疫信号递送

栓塞材料同时可作为“免疫信号载体”,通过局部富集免疫佐剂或免疫调节分子,主动激活抗原呈递过程,从而启动抗肿瘤免疫循环。目前,该方向的研究仍以免疫佐剂的递送与局部控释为主,包括 TLR 激动剂(如 CpG、R848)、免疫检查点抑制剂以及部分具有免疫调节功能的小分子或放射性/化疗联合药物等。例如, Li 等<sup>[76]</sup>构建的<sup>131</sup>I-ICT/R848 微球,将淫羊藿次苷( ICT)、R848 和核素<sup>131</sup>I 协同递送,实现化疗、放疗与免疫激活一体化。其中, ICT 诱导 ICD,促进 DAMPs 释放并增强树突状细胞(dendritic cells, DCs)募集;而 R848 则进一步促进 DCs 成熟并激活 CD8<sup>+</sup> T 细胞反应,从而实现“冷肿瘤”向免疫活化的“热肿瘤”的转化(图 7a)。Hu 等<sup>[77]</sup>开发了基于丝素蛋白的栓塞材料,该材料用于栓塞阻断血管后不仅可诱导 ICD,还可募集中性粒细胞和巨噬细

胞等免疫细胞,亦可以作为载体持续释放免疫检查点抑制剂 Nivolumab 超过 28 天。

### 3.5.3 ICD 驱动的免疫放大

ICD 是免疫重塑型栓塞治疗的重要启动机制之一。栓塞所导致的缺血、氧化应激及代谢紊乱可在一定程度上诱导肿瘤细胞发生 ICD,从而促进 DCs 对肿瘤抗原的摄取与成熟,并进一步启动肿瘤特异性 T 细胞免疫反应(图 7b)<sup>[78]</sup>。然而,在常规栓塞治疗条件下,ICD 信号往往受限于局部缺氧、免疫抑制性微环境及抗原释放效率不足,其免疫激活强度难以实现有效的系统性扩增。因此,如何增强 ICD 信号的产生与传播,成为该类策略进一步提升疗效的关键瓶颈。

现有策略主要围绕 3 个协同方向展开:① 通过调控肿瘤代谢与微环境(如 pH 调节、糖酵解抑制及缺氧逆转)增强细胞应激水平,从源头提高 ICD 发生效率。例如, pH 响应性 Fe 基或 Zn 基体系通过调节酸性微环境并诱导铁死亡或代谢抑制,显著增强 ICD 并促进抗原释放<sup>[79, 80]</sup>。② 通过引入外源能量场增强 ROS 生成与细胞膜损伤,从而放大 ICD 信号强度与空间传播范围<sup>[70]</sup>。③ 通过免疫代谢通路干预或免疫检查点阻断,解除 ICD 后继发的免疫抑制,例如针对腺苷 A2AR 信号或 PD-1/PD-L1 轴的联合策略,可显著恢复 DC 功能与 CD8<sup>+</sup> T 细胞活性<sup>[50]</sup>。此外,新近研究首次将冷大气等离子体(cold atmospheric plasma, CAP)与介入栓塞材料结合,提出了一种全新的柔性等离子体微导管-栓塞剂平台<sup>[81]</sup>。CAP 通过产生活性氮氧化物选择性杀伤肿瘤细胞并诱导 ICD,精准激活非炎性焦亡通路 ROS/Caspase-8/GSDMC,释放 DAMPs,高效招募和激活 T 细胞及中性粒细胞,重塑免疫抑制微环境。

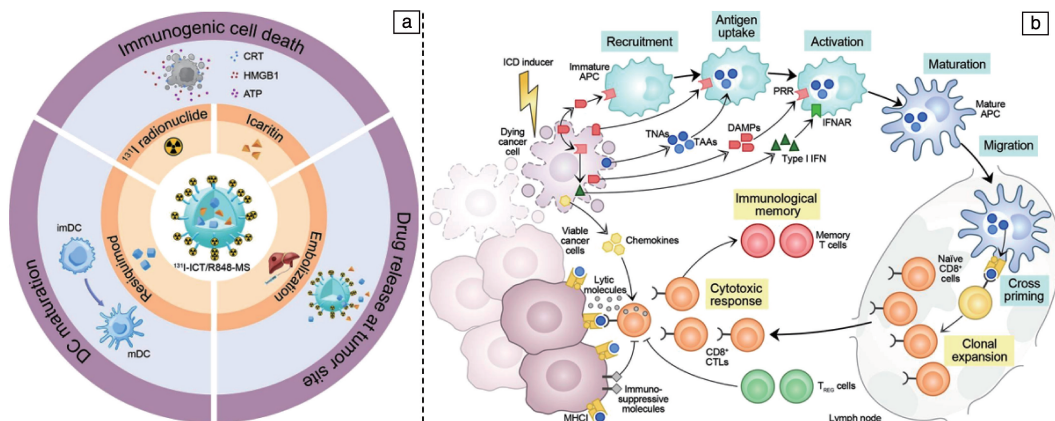


图 7 免疫重塑型栓塞剂作用机制: (a) 经肝动脉栓塞联合淫羊藿素、TLR-7/8 激动剂瑞喹莫特和<sup>131</sup>I 放射性核素治疗的示意图<sup>[76]</sup>; (b) 影响 ICD 引发抗癌免疫反应的主要因素<sup>[78]</sup>

Fig. 7 Mechanism of immune remodeling embolic agents; (a) schematic representation of transcatheter arterial embolization combined with icaritin, TLR-7/8 agonist remiquimod, and <sup>131</sup>I radionuclide therapy<sup>[76]</sup>; (b) the main factors influencing the induction of anti-cancer immune responses by immunogenic cell death (ICD)<sup>[78]</sup>

总体而言，免疫重塑型栓塞剂的研究已从传统“缺血性肿瘤控制”逐步转向“免疫循环重建”的系统性治疗理念。其核心优势是通过多维度调控 TME，实现从免疫抑制状态向免疫激活状态的转化。当前策略主要围绕 3 个相互关联的层面展开：代谢与微环境重编程为免疫反应提供基础条件，通过调控酸碱稳态、离子环境及关键代谢通路，解除免疫细胞功能抑制；免疫信号递送作为启动环节，通过局部富集免疫佐剂或免疫调节分子，促进抗原呈递与 T 细胞启动；而 ICD 驱动的免疫放大则进一步强化肿瘤抗原释放与危险信号扩增，实现从局部损伤向系统性抗肿瘤免疫的扩展。三者之间并非孤立作用，而是构成“代谢重塑-信号启动-免疫放大”的级联网络，共同推动栓塞治疗由单一局部控制模式向可诱导长期免疫记忆的综合治疗平台演进。然而，其临床转化还存在一些关键问题，如抗肿瘤免疫反应受患者基础肝病、肿瘤负荷、免疫细胞浸润状态及既往系统治疗影响显著，疗效存在较强个体差异；同时，局部免疫激活若缺乏剂量和时间控制，可能增加免疫相关不良反应或加重肝功能损伤。

## 4 不同肿瘤场景中栓塞材料适配逻辑

### 4.1 肝细胞癌

HCC 是介入栓塞材料创新最成熟且证据最充分的应用场景。这不仅源于它是典型的富血供特征，更在于它具备 3 方面有利于材料转化的病理基础：肝动脉主导供血为局部递送提供了稳定路径；TME 普遍呈现缺氧、再血管化及免疫抑制状态，使它具备高度可塑性；同时，TACE 与 TARE 已形成标准化临床流程，为新型材料的迭代优化提供了明确的转化通道<sup>[82]</sup>。因此，在 HCC 场景中，栓塞材料设计的核心已不再是“是否能够实现栓塞”，而是如何在既有介入流程中进一步提升局部控制能力、延长治疗窗口并增强与系统治疗的协同效应。

近年来，TACE 与系统治疗的联合结果进一步验证了这一发展方向。一项多中心、随机、双盲的 III 期试验 LEAP-012 研究显示，lenvatinib + pembrolizumab 并联合 TACE 可显著延长无进展生存期<sup>[83]</sup>；一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心、全球 III 期试验 EMERALD-1 研究亦证实，durvalumab + bevacizumab 联合 TACE 能够改善无进展生存期<sup>[84]</sup>。这些临床证据共同表明，以 TACE 为基础的局部治疗平台正在成为系统治疗的重要协同载体，而非单一局部控制手段。

在此背景下，HCC 栓塞治疗材料设计转变关键在于：由单纯强化栓塞或药物递送功能，转向构建可嵌入联合治疗体系的“稳定局部治疗平台”。其关键设计要素可归纳为 3 个层面：一是术中及术后影像可视化能力，

以保证治疗过程的精准可控；二是优化栓塞空间分布与远端渗透能力，以减少无效灌注与治疗盲区；三是实现与免疫检查点抑制剂及抗血管生成治疗的时间与空间协同，从而放大系统治疗效应。此外，针对缺氧及酸性微环境的主动调控亦逐渐成为重要设计方向，而单纯追求高载药量但忽视肝功能安全边界的策略，其临床转化价值相对有限。进一步而言，材料设计还需结合不同临床治疗目标进行分层优化。对于桥接移植或降期治疗患者，栓塞材料更强调可重复操作性、显影稳定性及肝功能保护，以支持多次介入治疗的安全实施；对于需长期联合系统治疗的患者，则应更关注局部治疗对免疫微环境及再血管化通路的持续调控能力；而在尾状叶、膈顶部或多支细小供血等复杂解剖病灶中，导管可达性及术中识别能力往往成为决定治疗效果的关键因素，此时影像引导能力的重要性甚至高于药物负载能力<sup>[85]</sup>。

### 4.2 肝内胆管细胞癌及结直肠癌肝转移

与 HCC 相比，肝内胆管细胞癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC) 及结直肠癌肝转移 (colorectal liver metastases, CRLM) 在血供特征及微环境组成上存在显著差异，这意味着 HCC 中已验证的栓塞材料策略并不能简单外推至其他肝脏恶性肿瘤类型。不同肿瘤亚型所呈现的血管结构、间质比例及系统治疗背景，共同决定了其对局部介入治疗的响应模式，从而形成了差异化的材料设计需求。

在 ICC 中，肿瘤常表现为乏血供、富间质及高纤维化特征，使得传统 TACE 在药物沉积与有效栓塞方面均受到限制<sup>[86]</sup>。尽管 TACE 可作为 ICC 术后辅助治疗中的一种手段，但其临床应用价值仍存在争议<sup>[87]</sup>。相比之下，TARE 因其不依赖肿瘤血供条件，通过<sup>90</sup>Y 或<sup>166</sup>Ho 微球实现持续  $\beta$  射线辐射杀伤，在乏血供肿瘤中表现出更稳定的局部控制效果，并已在临床研究中显示出生存获益<sup>[88]</sup>。因此，对于 ICC 而言，材料设计重点正逐步从强化栓塞效应转向可控的放射性递送与局部剂量分布优化，同时降低对周围胆管系统的潜在损伤。

CRLM 呈现更为复杂的病理特征，其肿瘤血供高度异质，且常伴多灶性分布、既往系统治疗暴露及耐药背景。在这一背景下，单纯依赖机械性栓塞难以形成长期疾病控制策略，临床上更多采用肝动脉灌注化疗、TARE 及消融等局部治疗方式与系统治疗联合应用<sup>[89]</sup>。因此，CRLM 的栓塞材料创新方向更强调精准递送能力与多治疗路径兼容性，而非单纯增强血管阻断效应。对于间质丰富或低灌注病灶而言，提升药物或放射性载荷在肿瘤内的空间分布均一性，以及与其他治疗（如化疗、免疫治疗及局部消融）的协同效率，往往比单一强化栓塞强度更具临床意义。

### 4.3 神经内分泌肿瘤肝转移及肾细胞癌

在神经内分泌肿瘤肝转移 (neuroendocrine tumor liver metastases, NELM) 及肾细胞癌 (renal cell carcinoma, RCC) 治疗中, 栓塞治疗的临床目标往往不再以单纯缩瘤为核心, 而是更强调功能性控制、症状缓解或手术前辅助准备等多维目标。因此, 此类场景本质上属于“非根治性导向”的介入治疗体系, 其材料设计逻辑亦相应发生转变。

在 NELM 中, 其主要治疗目标不仅包括肿瘤负荷控制, 还涉及激素分泌综合征的缓解与长期疾病控制。在此背景下, TARE 因其持续细胞毒性效应及良好的症状控制能力, 常被作为优选介入方案。此外, 经动脉放射性肽受体治疗与栓塞的联合策略亦逐渐受到关注。Baum 等<sup>[90]</sup> 研究表明,<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 与栓塞的序贯或联合应用可在放射损伤与血供阻断之间产生叠加效应, 从而增强局部治疗效果。

RCC 中的介入治疗多用于晚期姑息或术前辅助场景, 其核心目标在于缓解血尿、疼痛及减少术中出血风险。TAE 在此类场景中已被证实可实现良好的症状控制效果, 而 TACE 及 TARE 亦被用于进一步增强局部控制能力<sup>[91, 92]</sup>。因此, 在 RCC 中, 栓塞材料的设计更应服务于“症状缓解与手术窗口优化”, 而非单一强化肿瘤杀伤,

其关键在于控制性、可重复性及较低的系统毒性风险。

### 4.4 良性病变与其他富血供病灶

在良性病变及部分富血供非恶性病变中, 栓塞治疗的目标进一步向“功能保护与可逆干预”转变。以症状性子宫肌瘤的子宫动脉栓塞术为例, 除传统不可降解栓塞材料外, 可吸收栓塞微球逐渐受到关注。Spies<sup>[93]</sup> 通过对相关随机对照研究的分析指出, 可吸收明胶微球在保证短期疗效的同时, 其再通率较高且整体安全性良好, 提示其在需要功能保留的场景中具有潜在优势。此外, 在部分富血供良性或低度恶性病变 (如骨与软组织肿瘤相关出血或术前减瘤) 中, 栓塞治疗主要服务于体积缩小、疼痛控制及减少手术出血等功能性目标, 而非追求完全肿瘤坏死。因此, 材料设计更应强调生物相容性、可降解性及治疗可逆性, 以降低长期组织损伤风险。

从更广泛的患者角度来看, 不同临床情境下的栓塞治疗决策和对栓塞材料的需求往往受到多学科诊疗目标的影响 (见表 1)。部分患者旨在通过局部治疗争取手术、移植或消融机会, 而另一些患者则主要以症状缓解与器官功能维持为目标。这种差异决定了材料设计不再遵循统一强化路径, 而需根据临床目标在“治疗强度”与“安全边界”之间进行动态权衡。

表 1 不同肿瘤场景下介入栓塞材料的主要需求和优先设计方向

Table 1 The main demands and preferred design directions of interventional embolic materials in different tumor scenarios

Disease scenario	Main pathological features	Clinical tasks	Characteristics of preferred materials
HCC	The hyperglycemic blood supply and TME hypoxia/acidification/immunosuppression are obvious	Improve local control, reduce repetitive TACE, and serve local-system integration	Visualization, depth distribution, sequential release, acid neutralization/immune enhancement, and compatibility with ICI/VEGF combination
ICC	Relatively poor blood supply and abundant fibrotic interstitium	Improve local exposure, delay intrahepatic progression, and strive for a window of combined treatment	Stable local delivery, radiation or continuous drug exposure, with controllable bile duct injury
CRLM	Heterogeneous blood supply, multiple foci, often accompanied by a history of systemic treatment	Control of dominant lesions in the liver, conversion therapy or bridging	Local drug/nuclide delivery, repeatable treatment, compatible with ablation/radiotherapy/surgery
NELM	Multiple foci often require long-term symptom control	Relieve hormone symptoms and maintain long-term intrahepatic control	Good repeatability, relatively low toxicity, suitable for radiation or targeted delivery
RCC	Hyperglycemic embolization is often used for palliative care in the late stage or as an adjuvant before surgery	Simple TAE can effectively achieve palliative goals	High controllability, safety, simple operation, and low risk of non-target embolization
Benign lesion	The treatment goal is mostly to relieve symptoms rather than to cure them completely	Shrink the lesion, reduce bleeding and preserve tissue function	Biocompatibility, absorbability, and moderate reversibility

## 5 结 语

经动脉介入栓塞作为肝癌及多种实体肿瘤的重要局部治疗手段, 正在经历从单纯血流阻断向多维治疗平台的深刻转型。传统栓塞策略主要依赖缺血性坏死实现肿瘤控制, 但其疗效受限于肿瘤微环境适应性变化及后续

再血管化与耐药机制的激活。

近年来, 随着材料学与肿瘤微环境研究的交叉融合, 栓塞治疗的内涵已显著拓展。通过代谢重编程、免疫信号激活、免疫原性细胞死亡诱导以及外场能量耦合等策略, 栓塞材料不仅能够实现局部肿瘤控制, 还可系统性调控肿瘤免疫微环境, 促进抗肿瘤免疫循环的重建, 从

而将局部治疗转化为潜在的系统性抗肿瘤起始事件。面向临床转化, 肿瘤免疫微环境调控型栓塞材料的评价不应仅停留于体外响应行为或动物模型中的肿瘤抑制效果, 还应关注转化中的实际问题, 确保设计出的材料能够直接面向临床。与此同时, 不同肿瘤类型及临床场景对栓塞治疗的需求存在显著差异, 应进一步推动栓塞材料由“通用强化型设计”向“任务导向型与疾病分层适配设计”演进。未来栓塞材料的发展将不再局限于载药能力或栓塞强度的提升, 而更强调其在多学科联合治疗体系中的平台化作用, 包括与免疫治疗、靶向治疗及局部消融等策略的协同整合。

总体而言, 经动脉栓塞正从传统的局部血流阻断技术逐步发展为融合材料科学、肿瘤免疫学与介入医学的综合治疗平台, 为实体肿瘤的精准治疗提供了新的范式与方向。

#### 参考文献 References

- [1] Korean Liver Cancer Association (KLCA) and National Cancer Center (NCC) Korea. *Clinical and Molecular Hepatology*[J], 2022, 28(4): 583-705.
- [2] SINGAL A G, LLOVET J M, YARCHOAN M, *et al.* *Hepatology*[J], 2023, 78(6): 1922-1965.
- [3] REIG M, FORNER A, RIMOLA J, *et al.* *Journal of Hepatology*[J], 2022, 76(3): 681-693.
- [4] LENCIONI R, de BAERE T, SOULEN M C, *et al.* *Hepatology*[J], 2016, 64(1): 106-116.
- [5] BINNEWIES M, ROBERTS E W, KERSTEN K, *et al.* *Nature Medicine*[J], 2018, 24(5): 541-550.
- [6] de VISSER K E, JOYCE J A. *Cancer Cell*[J], 2023, 41(3): 374-403.
- [7] HUANG J X, ZHANG W H, WU Y M, *et al.* *Advanced Healthcare Materials*[J], 2024, 13(32): e2402253.
- [8] LIU K, MIN X L, PENG J, *et al.* *Journal of Clinical Medicine Research*[J], 2016, 8(4): 297-302.
- [9] BOEDTKJER E, PEDERSEN S F. *Annual Review of Physiology*[J], 2020, 82: 103-126.
- [10] JOYCE J A, FEARON D T. *Science*[J], 2015, 348(6230): 74-80.
- [11] TORKIAN P, HAGHSHOMAR M, FARSAD K, *et al.* *American Journal of Roentgenology*[J], 2023, 220(6): 863-872.
- [12] NOMAN M Z, DESANTIS G, JANJI B, *et al.* *Journal Experimental Medicine*[J], 2014, 211(5): 781-790.
- [13] CHIU D K, TSE A P, XU I M, *et al.* *Nature Communication*[J], 2017, 8(1): 517.
- [14] GALLUZZI L, BUQUÉ A, KEPP O, *et al.* *Nature Reviews Immunology*[J], 2017, 17(2): 97-111.
- [15] GOLFIERI R, GIAMPALMA E, RENZULLI M, *et al.* *British Journal of Cancer*[J], 2014, 111(2): 255-264.
- [16] LAMMER J, MALAGARI K, VOGL T, *et al.* *CardioVascular and Interventional Radiology*[J], 2010, 33(1): 41-52.
- [17] VAIDYA S, TOZER K R, CHEN J. *Seminars in Interventional Radiology*[J], 2008, 25(3): 204-215.
- [18] BRUIX J, LLOVET J M, CASTELLS A, *et al.* *Hepatology*[J], 1998, 27(6): 1578-1583.
- [19] CAMMÀ C, SCHEPIS F, ORLANDO A, *et al.* *Radiology*[J], 2002, 224(1): 47-54.
- [20] OHISHI H, YOSHIMURA H, UCHIDA H, *et al.* *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*[J], 1989, 23: S33-S36.
- [21] KANEMATSU T, FURUTA T, TAKENAKA K, *et al.* *Hepatology*[J], 1989, 10(1): 98-102.
- [22] KASUGAI H, KOJIMA J, TATSUTA M, *et al.* *Gastroenterology*[J], 1989, 97(4): 965-971.
- [23] LO C M, NGAN H, TSO W K, *et al.* *Hepatology*[J], 2002, 35(5): 1164-1171.
- [24] TAKAYASU K, ARII S, IKAI I, *et al.* *Gastroenterology*[J], 2006, 131(2): 461-469.
- [25] YAMADA R, KISHI K, SONOMURA T, *et al.* *CardioVascular and Interventional Radiology*[J], 1990, 13(3): 135-139.
- [26] WÁNG Y X, de BAERE T, IDÉE J M, *et al.* *Chinese Journal of Cancer Research*[J], 2015, 27(2): 96-121.
- [27] HUANG L Y, CHENG Y F, CHANG H W, *et al.* *Fertil Steril*[J], 2004, 81(5): 1375-1382.
- [28] SPIES J B, ALLISON S, FLICK P, *et al.* *Journal of Vascular and Interventional Radiology*[J], 2004, 15(8): 793-800.
- [29] SISKIN G P, ENGLANDER M, STAINKEN B F, *et al.* *American Journal of Roentgenology*[J], 2000, 175(3): 767-773.
- [30] MEYER T, KIRKWOOD A, ROUGHTON M, *et al.* *British Journal of Cancer*[J], 2013, 108(6): 1252-1259.
- [31] VARELA M, REAL M I, BURREL M, *et al.* *Journal of Hepatology*[J], 2007, 46(3): 474-481.
- [32] NAMUR J, CITRON S J, SELLERS M T, *et al.* *Journal of Hepatology*[J], 2011, 55(6): 1332-1338.
- [33] PÉREZ-LÓPEZ A, MARTÍN-SABROSO C, GÓMEZ-LÁZARO L, *et al.* *Acta Biomaterialia*[J], 2022, 149: 1-15.
- [34] MIKHAIL A S, NEGUSSIE A H, MAUDA-HAVAKUK M, *et al.* *Expert Opinion on Drug Delivery*[J], 2021, 18(3): 383-398.
- [35] LEWIS A L, GONZALEZ M V, LEPPARD S W, *et al.* *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*[J], 2007, 18(9): 1691-1699.
- [36] ASHRAFI K, TANG Y, BRITTON H, *et al.* *Journal of Controlled Release*[J], 2017, 250: 36-47.
- [37] BARGELLINI I, LORENZONI V, LORENZONI G, *et al.* *European Radiology*[J], 2021, 31(10): 7512-7522.
- [38] WANG J, XUE Y, LIU R, *et al.* *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*[J], 2022, 10: 1112500.
- [39] FACCIORUSSO A, DI MASO M, MUSCATIELLO N. *Digestive and Liver Disease*[J], 2016, 48(6): 571-577.
- [40] GUIU B, DESCHAMPS F, AHO S, *et al.* *Journal of Hepatology*[J], 2012, 56(3): 609-617.
- [41] LIU Z L, CHEN H H, ZHENG L L, *et al.* *Signal Transduction and Targeted Therapy*[J], 2023, 8(1): 198.

- [42] LI J, XU J, WANG Y, *et al.* *Advanced Materials*[J], 2024, 36(39): e2405224.
- [43] SHEN C, CHEN J, ZHANG G, *et al.* *Advanced Science*[J/OL], 2026. (2026-03-20)[2026-04-30]. <https://doi.org/10.1002/advs.202521441>
- [44] GUO J, HUANG J, HUANG Z, *et al.* *Nature Communications*[J], 2025, 16(1): 6239.
- [45] JIN D, WANG Q, CHAN K F, *et al.* *Science Advances*[J], 2023, 9(19): eadf9278.
- [46] ZHOU Y, LIU M, HE C, *et al.* *Bioactive Materials*[J], 2025, 48: 550-563.
- [47] LI Z, YANG X, LI Z. *Nature Communications*[J], 2025, 16(1): 11237.
- [48] LI L, LIU Y, LI H, *et al.* *Theranostics*[J], 2018, 8(22): 6291-6306.
- [49] TAO S, LIN B, ZHOU H, *et al.* *Nature Communications*[J], 2023, 14(1): 5575.
- [50] CHEN M, CHEN Y, CHEN W, *et al.* *Acta Biomaterialia*[J], 2025, 199: 443-455.
- [51] PENG Y, LIU H, LIANG X, *et al.* *Journal of Controlled Release*[J], 2025, 380: 1-16.
- [52] WANG D, ZHANG L, YANG W H, *et al.* *Advanced Science*[J], 2025, 12(6): e2410484.
- [53] GOENKA A, KHAN F, VERMA B, *et al.* *Cancer Communications*[J], 2023, 43(5): 525-561.
- [54] MA P, CHEN J, QU H, *et al.* *Drug Delivery*[J], 2020, 27(1): 1412-1424.
- [55] LI X, YU H, HUANG Y, *et al.* *Biomedicine & Pharmacotherapy*[J], 2020, 129: 110512.
- [56] ZHANG L, WANG D, ZHANG L Z, *et al.* *Biomaterials*[J], 2025, 316: 123018.
- [57] ZHANG A, XIAO Z, LIU Q, *et al.* *Advanced Healthcare Materials*[J], 2021, 10(19): e2100748.
- [58] YIN J, ZHANG X, YAO W, *et al.* *Small*[J], 2025, 21(38): e07309.
- [59] CHEN M, LU Q, GONG F, *et al.* *Advanced Materials*[J], 2025, 37(39): 2505770.
- [60] WANG D, ZHANG L, NIE J, *et al.* *Journal of the American Chemical Society*[J], 2025, 147(29): 25536-25552.
- [61] WU M, WANG D, QIN Y, *et al.* *Materials Today Bio*[J], 2025, 35: 102553.
- [62] SUN J, SUN X, YIN L, *et al.* *Advanced Healthcare Materials*[J], 2025, 14(9): e2401057.
- [63] YAN C, CHENG Q, CAI J, *et al.* *Small*[J], 2025, 21(40): e04463.
- [64] MA Y, XIAO J, CHEN G J, *et al.* *Biomaterials Science*[J], 2025, 13(4): 1091-1100.
- [65] LI G, WANG C, JIN B, *et al.* *Cell Death Discovery*[J], 2024, 10(1): 466.
- [66] YIN J, WANG C, ZHAO L, *et al.* *Biomaterials*[J], 2023, 296: 122094.
- [67] ZENG S, CHEN J, GAO R, *et al.* *Advanced Materials*[J], 2024, 36(4): e2308780.
- [68] TENG K X, NIU L Y, YANG Q Z. *Journal of the American Chemical Society*[J], 2023, 145(7): 4081-4087.
- [69] LI D, ZHANG K, WANG K, *et al.* *Nano Letters*[J], 2024, 24(29): 8996-9003.
- [70] XU J, PEI Z, WANG Y, *et al.* *Biomaterials*[J], 2025, 317: 123063.
- [71] XIA W, ZHOU Z, LIU R, *et al.* *Advanced Materials*[J], 2026, 38(20): e18664.
- [72] GONG F, ZHENG L, XU J, *et al.* *Science Advances*[J], 2025, 11(27): eadv0885.
- [73] GONG F, XU J, LIU B, *et al.* *Chem*[J], 2022, 8(1): 268-286.
- [74] ZHANG L, WANG D, LIU Y, *et al.* *Bioactive Materials*[J], 2025, 53: 641-655.
- [75] CHEN M, SHU G, LV X, *et al.* *Biomaterials*[J], 2022, 284: 121512.
- [76] LI X, QIAN Y, LU X, *et al.* *Journal of Controlled Release*[J], 2025, 378: 849-863.
- [77] HU J, ALBADAWI H, ZHANG Z, *et al.* *Advanced Materials*[J], 2022, 34(2): e2106865.
- [78] GALLUZZI L, VITALE I, WARREN S, *et al.* *Journal for Immunotherapy of Cancer*[J], 2020, 8(1): e000337.
- [79] YANG W, WANG C, YU C, *et al.* *Cell Reports Medicine*[J], 2026, 7(3): 102662.
- [80] JIANG N, PEI Z, GONG F, *et al.* *Cell Reports Medicine*[J], 2026, 7(5): 102748.
- [81] LI C, CHENG H, ZHUANG Z, *et al.* *Small Methods*[J], 2025, 9(8): e2500231.
- [82] MORIS D, MARTININO A, SCHILTZ S, *et al.* *CA: A Cancer Journal for Clinicians*[J], 2025, 75(6): 498-527.
- [83] KUDO M, REN Z, GUO Y, *et al.* *Lancet*[J], 2025, 405(10474): 203-215.
- [84] SANGRO B, KUDO M, ERINJERI J P, *et al.* *Lancet*[J], 2025, 405(10474): 216-232.
- [85] KIM H C, MIYAYAMA S, CHUNG J W. *Radiographics*[J], 2019, 39(1): 289-302.
- [86] BLAIR A B, ALOBUA W M, PALTA M, *et al.* *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*[J], 2025, 23(9): e257085.
- [87] SUN Y, JIANG W, DUAN R, *et al.* *Frontiers in Pharmacology*[J], 2024, 15: 1432603.
- [88] ABDELSALAM M E, AHRAR K, SHETH R A, *et al.* *CA: A Cancer Journal for Clinicians*[J], 2026, 76(1): e70051.
- [89] JOHNSTON F M, MAVROS M N, HERMAN J M, *et al.* *Journal of The National Comprehensive Cancer Network*[J], 2013, 11(2): 153-160.
- [90] BAUM R P, FAN X, JAKOBSSON V, *et al.* *Theranostics*[J], 2024, 14(2): 451-459.
- [91] KNIGHT A, GUNN A J. *Current Oncology Reports*[J], 2024, 26(7): 754-761.
- [92] WU G, CHEN C, CHANG J, *et al.* *Cancers*[J], 2025, 17(5): 726.
- [93] SPIES J B. *Radiology*[J], 2024, 312(3): e241471.