

特约专栏

新型碘油制剂及肝癌介入治疗研究进展

张洪瑞¹, 陈虎¹, 朱靖¹, 毛景松², 刘刚¹

(1. 厦门大学公共卫生学院 分子影像暨转化医学研究中心, 福建 厦门 361102)

(2. 厦门大学附属翔安医院 介入科, 福建 厦门 361102)

摘要: 碘油因其特异性滞留于肝细胞癌组织的性质已成为肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者介入治疗最常用的栓塞剂。以碘油为载体, 混合各类抗肿瘤药物制备成的新型碘油药物乳剂用于中晚期肝癌介入栓塞治疗的策略已得到临床广泛应用。但是不同碘油药物乳剂的适应症和疗效存在较大差异, 并且目前碘油乳剂普遍存在着稳定性不佳的难题, 限制了碘油乳剂在 HCC 介入治疗中的发展和应用。科学选用碘油药物乳剂及增加碘油乳剂的稳定性将是提高中晚期肝癌介入栓塞治疗疗效的关键。对碘油联合药物的种类以及增加碘油乳剂稳定性的相关方法进行综述, 为临床实践提供参考。

关键词: 碘油乳剂; 稳定性; 肝细胞癌; 介入治疗

中图分类号: R815 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-3962(2022)09-0742-07

引用格式: 张洪瑞, 陈虎, 朱靖, 等. 新型碘油制剂及肝癌介入治疗研究进展[J]. 中国材料进展, 2022, 41(9): 742-748.

ZHANG H R, CHEN H, ZHU J, *et al.* Research Progress of Lipiodol Emulsion in Transarterial Interventional Embolization for Hepatocellular Carcinoma[J]. Materials China, 2022, 41(9): 742-748.

Research Progress of Lipiodol Emulsion in Transarterial Interventional Embolization for Hepatocellular Carcinoma

ZHANG Hongrui¹, CHEN Hu¹, ZHU Jing¹, MAO Jingsong², LIU Gang¹

(1. Center for Molecular Imaging and Translational Medicine, School of Public Health, Xiamen University, Xiamen 361102, China)

(2. Department of Intervention, Xiang'an Hospital, Xiamen University, Xiamen 361102, China)

Abstract: Transarterial interventional embolization is one of the commonly used methods that are not suitable for surgical resection of patients with hepatocellular carcinoma. Lipiodol has become the most commonly used embolization agent for interventional therapy of hepatocellular carcinoma (HCC) due to its specific retention in HCC tissues. Using lipiodol as a carrier and mixing various anti-tumor drugs to prepare lipiodol drug emulsions for interventional embolization of advanced HCC strategies has been widely studied and applied in clinical practice. However, the application scenarios and curative effects of different lipiodol drug emulsions are quite different, and the current lipiodol emulsion generally has the problem of poor stability, which limits the development and application of lipiodol emulsion in interventional treatment of HCC. The scientific selection of lipiodol emulsion and increasing the stability of lipiodol emulsion will be the key to improve the curative effect of interventional embolization of advanced HCC. This article will review the types of lipiodol combined drugs and the related methods to increase the stability of lipiodol emulsion, so as to provide reference for clinical practice.

Key words: lipiodol emulsion; stability; hepatocellular carcinoma; interventional therapy

收稿日期: 2021-09-26 修回日期: 2022-08-10

基金项目: 科技部国家重点研发计划项目(2017YFA0205201);

国家自然科学基金杰出青年基金项目(81925019)

第一作者: 张洪瑞, 男, 1995年生, 硕士研究生

通讯作者: 刘刚, 男, 1979年生, 教授, 博士生导师,

Email: gangliu.cmitm@xmu.edu.cn

毛景松, 男, 1979年生, 副主任医师, 硕士生导师,

Email: maojingsong163@163.com

DOI: 10.7502/j.issn.1674-3962.202109037

1 前言

肝癌是全世界发病率和病死率最高的癌症之一, 也是全球第6大常见癌症和第3大致死性癌症^[1]。我国是全球肝癌高发国家之一, 肝癌已成为我国第2大致死性癌症, 对人民生命健康造成严重危害, 其有效诊治是亟

待研究和解决的问题^[2]。肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是原发性肝癌中最常见的组织学类型^[3]。手术切除和肝移植治疗是早期肝细胞癌的最佳治疗手段, 但是由于疾病起病隐匿, 大部分患者被发现时已经处于中晚期, 失去了手术治疗的时机。并且, 肝移植价格昂贵且肝源稀少, 能够接受肝移植治疗的患者十分有限^[4]。对于不能手术切除、多病灶型或肝外扩散的中晚期肝细胞癌患者, 经肝动脉化疗栓塞 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 已成为国际各大诊疗指南的一线推荐治疗方法^[5, 6]。碘油是目前 TACE 使用最广泛的栓塞剂, 与各类抗肿瘤药物物理混合, 制备成互不相溶的新型碘油复方药物乳剂是最主要的应用方式。

2 碘油应用于肝细胞癌诊疗的理论基础

2.1 肝细胞癌特殊的血供

大多数肝细胞癌是典型的富血管肿瘤, 微血管生物标志物的表达与疾病的发展和进展有关^[7]。正常肝脏组织受肝动脉和门静脉的双重血供, 其中 75% 左右的血供来自门静脉, 约 25% 来自肝动脉^[8]。但原发性肝细胞癌主要是依靠肝动脉供血, 仅有约 10% 的肝细胞癌存在门静脉供血^[9]。正是由于肝细胞癌特殊的血供特点, 经肝动脉开展介入治疗已经成为治疗非手术切除肝癌的重要手段之一。

2.2 碘油的特性

碘油能长期积聚于肝细胞癌组织中, 而在正常组织中却很少积聚或很快被排泄掉^[10]。碘油出现以上特性的原因尚不完全明确, 目前多数学者认为, 这与肝细胞癌组织血管丰富、血流量大、血管管壁弯曲, 以及碘油粘度大、难排泄有关, 肝细胞癌组织内淋巴系统的不完整及吞噬细胞的缺乏, 也可能是碘油得以长时间滞留的原因^[11-13]。根据肝脏肿瘤的血供特点和碘油在肝癌组织中的特异性分布, 碘油常被用于肝动脉的栓塞治疗。碘油经肝动脉进入肿瘤靶血管之后, 进入主要栓塞末梢血管并滞留, 从而使肿瘤组织缺血、缺氧而坏死^[13]。

碘油还具有不透 X 射线的特性, 因此富集于肿瘤区域的碘油不仅可用于肿瘤的治疗, 还可以应用于早期肿瘤的电子计算机断层扫描 (computed tomography, CT) 成像, 协助诊断肿瘤在体内的位置和大小^[7]。Liu 等^[14]研究发现, 利用碘油做 CT 造影可以有效诊断直径 ≤ 1 cm 的肝癌病灶。

在碘油的介入治疗中, 碘油不仅发挥栓塞剂的作用, 而且还承担载体的角色^[7, 11], 因其特异性滞留于肝细胞癌组织内的性质, 可以在碘油中混入各类抑制肿瘤细胞生长的化疗药物、放射性核素等制成碘油混合乳剂, 使

药物在病灶局部长时间滞留, 从而提高药物的疗效, 并减少药物对其他正常组织细胞的毒副作用^[7]。

3 碘油乳剂在肝细胞癌治疗中的研究进展

当前碘油乳剂在肝细胞癌治疗中的研究热点主要集中在以下 2 个方面: ① 研究碘油作为载体与各类药物制成碘油乳剂的治疗效果; ② 研究如何提高碘油乳剂的稳定性以取得更好的疗效。

3.1 与各类药物制成碘油乳剂

将碘油与各类药物混合制成的用于肝细胞癌治疗的碘油乳剂主要有细胞毒性化疗药物、药物洗脱微球 (drug-eluting microspheres, DEBs)、放射性元素标记物、多功能纳米材料等乳剂 (图 1)。本文按上述分类选取了一些有代表性的研究进行了阐述。

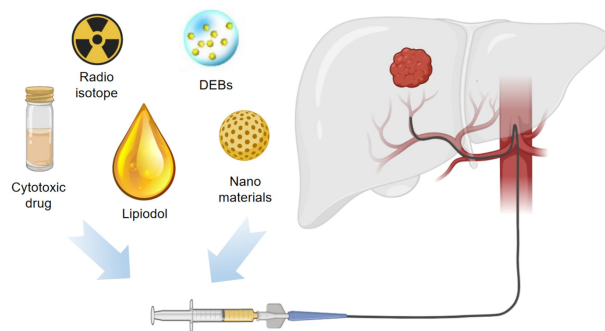


图 1 碘油与各类药物制成碘油乳剂用于经肝动脉介入栓塞治疗

Fig. 1 Lipiodol and various drugs were used to prepare lipiodol emulsion for transhepatic arterial interventional embolization

3.1.1 碘油细胞毒性药物乳剂

目前经肝动脉化疗栓塞常用的细胞毒性药物有阿霉素、伊达比星、丝裂霉素 C、顺铂等。细胞毒性化疗药物制成的碘油乳剂已被广泛应用于临床肝细胞癌的降期治疗和姑息疗法, 并且已被众多临床试验证明能够有效抑制肝细胞癌的进展, 延长患者的生存时间^[15-17]。抗肿瘤的细胞毒性化疗药物与碘油在注射前经简单混合制成乳剂, 经肝动脉注入, 与单纯的静脉化疗相比, 碘油和药物的混合乳剂能长期滞留在肝动脉, 并且随血流进入肿瘤微血管内, 药物在病灶处浓度更高、缓释时间更长, 抑制、杀伤肿瘤的效果显著优于单纯静脉化疗, 而且由于大部分药物都聚集于病灶处, 化疗药物对正常组织细胞的影响减小, 病人更少出现毒副作用^[15, 17]。Lo 等^[16]开展了一项随机对照临床试验, 试验选取了 80 名不能手术切除的肝细胞癌患者随机分为 2 组, 试验组的 40 名病人采用 TACE (顺铂碘油乳剂), 对照组的 40 名病人采用一般对症治疗, 结果分析显示, 试验组的平均生存时间要显著长于对照组。目前临床上主要存在 2 个限制碘油

化疗药物有效治疗肝细胞癌的因素。第 1 个因素是肝细胞的化疗栓塞尚未有统一规范化的定量标准^[18], 临床医师没有可参考的化疗药物种类及剂量标准, 不同医院采用不同的方案和剂量, 甚至同一科室的不同医师采用的方案也不相同。如何在标准不同的情况下比较疗效, 以及如何依据不同的临床证据制定规范统一的量化标准是亟待解决的问题。第二个因素是简单混合的化疗药物碘

油乳剂稳定性很差。临床上化疗药物和碘油的混合乳剂往往是在手术前用三通阀简单混合制成, 由于许多化疗药物是水溶性的, 无法稳定存在于碘油中, 简单混合后仅数分钟便分层析出, 这种药物突释作用严重影响了 TACE 治疗效果(图 2)^[19]。因此, 改善碘油化疗药物混合乳剂的稳定性是提高 TACE 疗效的重要研究方向, 本文后面章节将进行论述。



图 2 超稳定均相混合配方技术及传统碘化配方技术制备的碘油阿霉素配方在 0, 3, 12 h 和 21 d 的稳定性情况^[19]

Fig. 2 The stability of lipiodol doxorubicin (DOX) formula prepared by super-stable homogeneous intermixed formulation technology (SHIFT) and traditional iodinated formulation technology (TIFT) at 0, 3, 12 h and 21 days^[19]

3.1.2 碘油药物洗脱微球乳剂

传统碘油栓塞剂的治疗效果虽然已在长期临床实践中得到证明, 但是碘油在体内存在被组织降解及血液冲刷的问题, 影响栓塞效果。药物洗脱微球是近年来发展的一类血管栓塞材料, 其作为一种粒径可控的栓塞剂, 可显著改善这一短板。除此之外, 微球的使用更加精细和标准化^[20], 可减少治疗后的不良反应及毒副作用, 如恶心、呕吐、肝区疼痛^[7, 21]。然而微球本身没有靶向肿瘤细胞的性质, 且目前还没有明确证据表明微球的疗效优于碘油。Golfieri 等^[22]开展的多中心随机对照试验对比了药物洗脱微球和传统碘油 TACE 在肝细胞癌中的疗效, 指标包括肿瘤进展时间(time to progression, TTP)、不良事件(adverse events, AEs)和 2 年生存率。研究结果显示, DEBs 与传统碘油 TACE 对肝细胞癌的治疗都是有效且安全的, TTP ($P=0.766$) 和 2 年生存率没有统计学差异 ($P=0.949$), 唯一的不同的是药物洗脱微球的腹痛发生率低于传统碘油 TACE。如果能将碘油和微球混合, 结合肿瘤对碘油特异摄取的优势和微球标准可控的优势, 将极大提高栓塞剂性能, 改善肝细胞癌介入治疗的效果。李兆南等^[23]研究了聚乙烯醇微球碘油乳剂的治疗作用, 发现聚乙烯醇微球碘油乳剂组的治疗有效率高于碘油明胶海绵颗粒组, 且毒副作用和并发症的发生率更低。由于大部分药物洗脱微球表现为亲水性, 因此与碘油难以实现稳定的混合, 这成为阻碍碘油和微球混合应用的关键因素。为解决以上问题, Caine 等^[24]制备了新型的疏

水性聚乙烯醇水凝胶药物洗脱微球, 实现了微球与碘油的稳定混合, 为研制碘油微球栓塞剂拓宽了道路。

3.1.3 碘油放射性元素标记物乳剂

经肝动脉放疗栓塞(transcatheter arterial radioembolization, TARE)是一种内部放射疗法, 通过放射性高能射线的直接作用及电离辐射产生的氧自由基, 导致 DNA 损伤, 从而杀死癌细胞。与外部放射治疗相比, TARE 在肿瘤内部的放射剂量更大而且对正常组织的影响更小, 适用于多发性局部病灶和门静脉血栓形成的病例^[7, 25]。根据肝细胞癌的血供特点, 标记有放射性核素的碘油乳剂经导管通过肝动脉进入肿瘤组织之后, 主要栓塞肿瘤末梢血管, 在使肿瘤组织缺血缺氧坏死的同时实现“定向放疗”。这样就使得肿瘤组织本身聚集了足够的放射性核素, 又减少了周围正常组织的暴露放射量, 极大地提高了放疗效果, 减小了放疗对正常组织细胞的影响^[13]。而放疗与栓塞治疗的结合, 进一步提升了治疗的效果。目前肝细胞癌 TARE 治疗应用较广泛的核素有¹³¹I、⁹⁰Y 和¹⁸⁸Re。¹³¹I 标记的碘油已经在临床应用多年, 但其疗效依旧存在争论。Dumortier 等^[26]进行了¹³¹I-碘油乳剂治疗的前瞻性研究, 对研究对象随访 2 年, 发现¹³¹I-碘油乳剂治疗组的肿瘤复发率低于单纯碘油组 (28% vs. 56%, $P=0.0449$)。近年来, 由于其长半衰期(8 d)及高能 γ 辐射,¹³¹I 碘油逐渐被⁹⁰Y 微球和¹⁸⁸Re 碘油取代。¹⁸⁸Re 与¹³¹I 都发射 β 和 γ 射线, 但¹⁸⁸Re 发射的 γ 射线很少, 半衰期只有 16.9 h, 因此患者在治疗后仅需要短时间的隔离护

理。此外， ^{188}Re 辐射组织穿透深度达到 4 mm，远大于 ^{131}I 的 0.4 mm，更有利于杀伤深部肿瘤细胞^[27]。 ^{188}Re 碘油的研究发展迅速，已有 3 种用于肝细胞癌治疗的 ^{188}Re 碘油类型： ^{188}Re -HDD、 ^{188}Re -DEDIC 和 ^{188}Re -SSS。其中 ^{188}Re -HDD 是研究最早和最多的，已经在数名中晚期肝癌患者的治疗中显示出良好的肿瘤抑制作用^[27]。 ^{188}Re -HDD 的局限性在于其低放射标记率和过快的肾脏代谢。新研发的 ^{188}Re -SSS 是一种更稳定、标记效率更高的 ^{188}Re 碘油，目前正在进行临床试验^[27, 28]。

3.1.4 碘油多功能纳米材料乳剂

随着多功能纳米材料技术的不断突破，以碘油作为载体，结合多功能纳米材料的治疗策略使得纳米药物的靶向递送性能不断改善。这种策略通过将纳米药物分散在碘油中，来实现肿瘤靶向的缓控释放，显著提高了纳米药物的给药效率，同时还减少了纳米材料对正常组织的毒副作用，成为碘油临床应用研究的新方向^[29]。Li 等^[30]制备了负载阿霉素的空心金纳米球，与碘油混合后经大鼠肝动脉给药，实现了光热消融和化疗栓塞的联合治疗，取得了良好的治疗效果。碘油多功能纳米药物不仅能在肿瘤部位实现多治疗联合，还可利用不同纳米材料的特点，实现多模态成像监测与可控的药物释放。Liu 等^[31]制备了一种有机二氧化硅包覆的磁性纳米颗粒，不仅可以负载阿霉素，还可以连接 Cy5.5 分子，与碘油混合经肝动脉给药，实现了荧光和核磁共振多模态成像。Kim 等^[32]制备了一种负载阿霉素的白蛋白纳米粒子碘油乳剂微泡复合物 (DOX-NPs-MB)，经肝动脉给药后可以通过超声监测药物的递送，并通过超声触发药物的释放，有效提高了 VX2 兔子模型中的肿瘤杀伤效果 (图 3)。多功能纳米材料极大地扩展了介入治疗在肝细胞癌中的应用，同时碘油又解决了纳米材料的靶向性和缓释性问题，这二者的结合应用还为肝细胞癌的介入治疗拓宽了道路。目前，碘油多功能纳米药物的研究还处于临床前研究阶段，如何尽早实现临床转化还需要研究人员的更多探索。

3.2 提高碘油乳剂稳定性

TACE 的临床疗效尚不理想，可能的原因是用于治疗碘油乳剂性质不稳定，导致能在靶点发挥作用的药物剂量小、浓度低、清除过快^[33]。碘油乳剂的稳定性是影响其治疗效果的一个重要指标，稳定性好的碘油乳剂不易被冲刷稀释，在靶位的浓度更高、持续时间更久，可显著提高治疗效果。目前在化疗药物协同栓塞剂的常规制备工艺中，化疗药物与碘油大都是在手术前通过三向旋塞简单机械混合制备的。这种方式简单快捷，但是制作的乳剂往往存在药物分布不均、保存期短、制剂不稳定的问题。这些问题都限制了 TACE 的疗效。克服化

疗药物在碘油中的不稳定性是提高肝细胞癌介入治疗疗效的重要方向和研究热点 (表 1)。

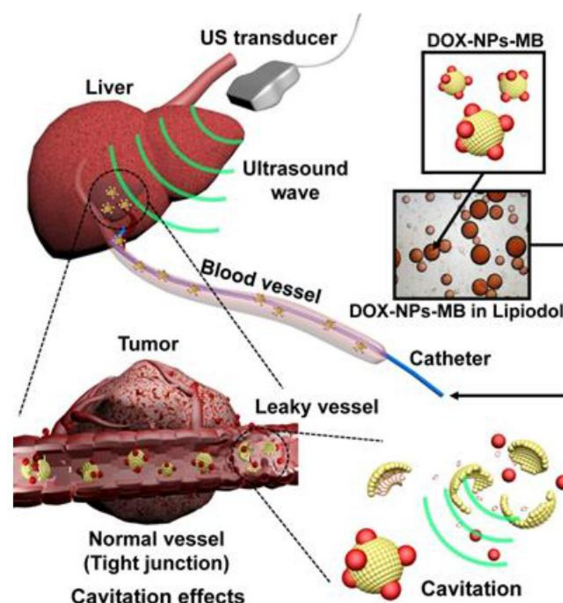


图 3 碘油配方中采用 DOX-NPs-MB 复合物，以及在 TACE 过程中通过超声处理 (US+) 增强药物递送示意图 (注：红色小球：负载阿霉素的白蛋白纳米颗粒，黄色小球：微泡)^[32]

Fig. 3 Schematic illustration showing the use of DOX-NPs-MB complex in lipiodol formulation to enhance drug delivery via ultrasound irradiation (US+) during TACE procedure (PS: Red spheres: doxorubicin loaded albumin nanoparticles, yellow spheres: microbubbles)^[32]

表 1 增加碘油乳剂稳定性的策略

Table 1 Strategies for increasing the stability of lipiodol emulsions

Methods	Results	References
Change the ratio and add emulsifiers	Increased stability and higher concentrations in cancer	[34]
Pickering emulsion	The stability is improved, the concentration of the lesion is higher and the action time is longer	[36, 37]
Super-stable homogeneous intermixed formulation technology (SHIFT)	The solubility and stability of the drug in lipiodol were improved. The green physics method	[19, 38, 40]

Deschamps 等^[34]在 VX2 兔子模型上探究了碘油乳剂的稳定性对治疗效果的影响，对照组使用传统的碘油阿霉素乳剂 (油水体积比为 1:1)，实验组使用提升稳定性的碘油阿霉素乳剂 (油水体积比为 3:1，增添乳化剂)。结果表明，强化稳定型乳剂在 HCC 组织中的密度要高于

传统乳剂组, 实验组 24 h 后 HCC 组织中的阿霉素浓度也同样高于对照组, 实验组肿瘤抑制程度更高, 证明了稳定性更好的碘油乳剂治疗效果更好。Boulin 等^[35]研究了 4 种稳定性不同的阿霉素碘油乳剂或伊达比星碘油乳剂, 对 8 例不能手术治疗的肝细胞癌患者的治疗效果, 结果显示, 稳定性最好的碘油乳剂伊达比星-碘油乳剂抗肿瘤效果最好。

还有一种改善碘油乳剂稳定性的方法是制备 Pickering 乳剂, Pickering 乳剂是一种以超细固体颗粒吸附在油/水界面以提高稳定性的剂型。Deschamps 等^[36]在 VX2 兔子模型上进行了分组实验, 对照组采用传统的碘油奥沙利铂乳剂, 实验组采用聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (poly lactic-co-glycolic acid, PLGA) 纳米颗粒制备的 Pickering 碘油奥沙利铂乳剂。实验结果显示, Pickering 组的药物稳定性更好、病灶处药物浓度更高、作用时间更长, 显示出更好的肿瘤抑制效果。Deschamps 等^[37]还利用纳米 PLGA 成功制备了能稳定负载阿霉素的 Pickering 油包水碘油乳剂, 并验证了其生物安全性, 这种更稳定的 Pickering 乳剂有望为碘油乳剂栓塞治疗带来更好的疗效。

目前, 提高碘油乳剂稳定性的策略大部分是改变药物性质或添加表面活性剂, 但是这些方法可能会改变药物原本的结构, 使药物无法发挥应有的作用, 或者引入有毒基团引起毒副作用。基于此, 作者课题组^[38]开发了一种“超稳定均相混合配方技术 (super-stable homogeneous intermixed formulation technology, SHIFT)”, 该技术可以在超临界状态下混合制剂, 提高了药物在碘油中的溶解度与稳定性。超临界状态即压力与温度都超过混合物的临界点时, 该物质会处于一种特殊的流体状态, 在这种状态下其扩散系数、密度、粘度等均会发生改变, 有利于提高药物在溶剂中的溶解性^[39]。并且这种混合技术是绿色物理的, 没有使用任何化学修饰, 可应用于碘油与临床上广泛使用的多种药物的稳定混合, 如诊断试剂、细胞毒性药物和放射性核素等^[38]。利用该技术实现了化疗药物阿霉素和碘油的均一稳定混合, 在取得更好疗效的同时减小了化疗药物对正常组织的影响^[19]。此外, 基于 SHIFT 技术制备的吲哚菁绿 (ICG)-碘油乳剂^[40]表现出更好的荧光性能和稳定性, 有望实现更精准的手术荧光导航 (图 4)。

4 结 语

碘油因其独特的性质在肝细胞癌的治疗中得以广泛应用, 其不仅可作为栓塞剂, 还可作为载体与各类抗肿瘤药物、放射性核素等制备成碘油药物乳剂, 使这些抗肿瘤药物能够在肿瘤区聚集并持续发挥作用, 显著提高

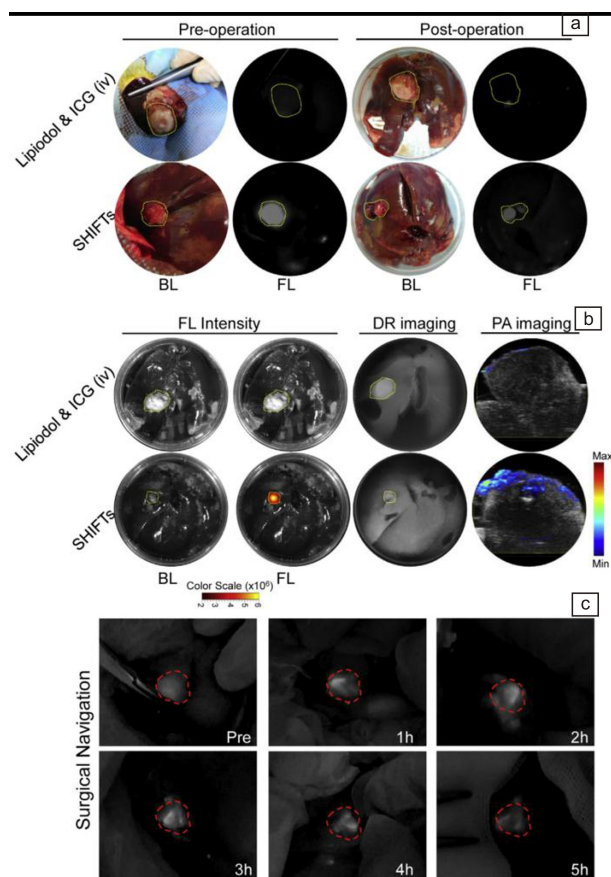


图 4 荧光引导下 VX2 兔子模型活体肿瘤切除的评价^[40]: (a) 分别用荧光强度投影系统和灯光下相机记录的手术前后照片, (b) 对切除的肿瘤进行荧光成像、数字化 X 线成像系统 (digital radiography, DR) 成像和光声成像的照片, (c) 在激光照射下抗淬灭情况

Fig. 4 Evaluation of living tumor resection in VX2 model rabbits guided by fluorescence^[40]: (a) the fluorescence (FL) holographic projection and bright light (BL) was recorded at pre-operation and post-operation, (b) the resected tumors were measured by fluorescent, DR imaging and photoacoustic imaging, (c) the anti-quenching ability was recorded under laser exposure

治疗效果^[7, 11]。研究碘油乳剂的应用对治疗肝细胞癌有着非常重要的意义, 目前研究的热点集中于研制新型抗肿瘤碘油乳剂和增加碘油乳剂稳定性 2 大方面。随着对肝细胞癌分子发病机制和肿瘤微环境的不断深入研究, 抗肿瘤血管生成治疗和免疫治疗正成为新的治疗趋势^[41]。有研究报道, 动脉栓塞术后会引起肿瘤内部缺氧加剧, 导致 HIF- α (缺氧诱导因子-1) 和 VEGF (血管内皮生长因子) 等因子上调, 引起肿瘤转移和复发^[42]。多激酶抑制剂索拉非尼、舒尼替尼等药物能靶向阻断多种血管内皮生长因子信号, 目前索拉非尼与经动脉栓塞的联

合治疗已经在临床上得到应用,使患者无进展生存时间得到有效延长^[43]。随着单克隆抗体药物被批准用于肝癌治疗,特别是程序性死亡受体1(PD-1)药物的应用,使免疫治疗联合介入治疗被寄予厚望,相关临床试验也不断开展起来。除此之外,还有一些肿瘤内部微环境响应的纳米材料也被设计出来^[44],这些纳米材料能与肿瘤内部特殊的酸性、乏氧等微环境产生响应,缓解肿瘤内部缺氧、纠正过酸环境,使肿瘤内部微环境正常化,从而帮助抑制肿瘤血管的生长并激活抗肿瘤免疫。这些新型抗肿瘤药物在肝细胞的介入治疗中展现出惊人的潜力,有望制备成碘油乳剂,为患者带来新的希望。另一方面,碘油乳剂的良好稳定性是保证其抗肿瘤疗效的关键^[33],制剂技术的突破和材料学的发展赋予碘油乳剂更加广阔的前景,应用新型制剂技术与新型纳米材料增加碘油乳剂的稳定性,能极大地拓展碘油乳剂平台,增强碘油被肝细胞癌特异性摄取的优势,不仅有利于更好地发挥药物疗效,还能显著减少治疗过程中的毒副作用和并发症,减轻病人的痛苦^[29]。特别是既不改变药物性质,又不引入其他基团的“绿色”稳定技术研究,有望为碘油乳剂的应用带来新的突破。

碘油乳剂在长期治疗肝细胞癌的临床实践中业已证明极富应用价值,其缓释特性及对肝细胞肿瘤的超选择性使它成为肝细胞癌治疗研究道路上的“明灯”,对碘油乳剂的不断深入研究和应用拥有光明的前景。

参考文献 References

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* A Cancer Journal for Clinicians[J], 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 国家卫生健康委员会. 2020 中国卫生健康统计年鉴[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2020: 269.
National Health Commission. 2020 China Health Statistics Yearbook [M]. Beijing: China Peking Union Medical University Press, 2020: 269.
- [3] MCGLYNN K A, PETRICK J L, EL-SERAG H B. Hepatology[J], 2021, 73(S1): 7-13.
- [4] BRUIX J, REIG M, SHERMAN M. Gastroenterology[J], 2016, 150(4): 835-853.
- [5] OMATA M, CHENG A L, KOKUDO N, *et al.* Hepatology International[J], 2017, 11(4): 317-370.
- [6] 闫东. 肝癌电子杂志[J], 2018, 5(3): 4-7.
YAN D. Electronic Journal of Liver Cancer[J], 2018, 5(3): 4-7.
- [7] IDÉE J M, GUIU B. Critical Reviews Oncology Hematology[J], 2013, 88(3): 530-549.
- [8] CHUANG V P, WALLACE S. Radiology[J], 1981, 140(1): 51-58.
- [9] 鲁东, 吕维富. 中国介入影像与治疗学[J], 2007, 4(3): 227-231.
LU D, LV W F. Chinese Interventional Imaging and Therapy [J], 2007, 4(3): 227-231.
- [10] NAKAKUMA K, TASHIRO S, HIRAOKA T, *et al.* Cancer[J], 1983, 52(12): 2193-2200.
- [11] 赵立新, 陈燕, 胡志强. 中外医用放射技术[J], 1999(4): 14-15.
ZHAO L X, CHEN Y, HU Z Q. Chinese and Foreign Medical Radiation Technology[J], 1999(4): 14-15.
- [12] NAKAKUMA K, TASHIRO S, HIRAOKA T, *et al.* Radiology[J], 1985, 154(1): 15-17.
- [13] 王锦波. 医学新知杂志[J], 1994(4): 188-189.
WANG J B. Journal of New Medical Knowledge [J], 1994(4): 188-189.
- [14] LIU F Y, LI X, YUAN H J, *et al.* Chinese Medical Journal[J], 2018, 131(20): 2410-2416.
- [15] LENCIONI R, DE BAERE T, SOULEN M C, *et al.* Hepatology[J], 2016, 64(1): 106-116.
- [16] LO C M, NGAN H, TSO W K, *et al.* Hepatology[J], 2002, 35(5): 1164-1171.
- [17] RAOUL J L, FORNER A, BOLONDI L, *et al.* Cancer Treat Reviews [J], 2019, 72: 28-36.
- [18] DUTTA R, MAHATO R I. Pharmacology & Therapeutics[J], 2017, 173: 106-117.
- [19] HE P, REN E, CHEN B, *et al.* Theranostics [J], 2022, 12(4): 1769-1782.
- [20] FORNER A, GILABERT M, BRUIX J, *et al.* Nature Reviews Clinical Oncology[J], 2014, 11(9): 525-535.
- [21] 陈元, 魏晓艳, 曹凯, 等. 中国肿瘤临床与康复[J], 2017, 24(6): 711-714.
CHEN Y, WEI X Y, CAO K, *et al.* Chinese Cancer Clinic and Rehabilitation[J], 2017, 24(6): 711-714.
- [22] GOLFERI R, GIAMPALMA E, RENZULLI M, *et al.* British Journal of Cancer[J], 2014, 111(2): 255-264.
- [23] 李兆南. 100~300 μm 直径聚乙烯醇微球联合碘化油乳剂栓塞治疗原发性肝癌的初步临床研究[D]. 泸州: 西南医科大学, 2018.
LI Z N. Preliminary Clinical Study of 100~300 μm Diameter Polyvinyl Alcohol Microspheres Combined with Iodized Oil Emulsion Embolization in the Treatment of Primary Liver Cancer[D]. Luzhou: Southwest Medical University, 2018.
- [24] CAINE M, CHUNG T, KILPATRICK H, *et al.* Theranostics [J], 2019, 9(19): 5626-5641.
- [25] 袁亮, 李玉伟. 中国介入放射学[J], 2009, 3(1): 67-69.
YUAN L, LI Y W. Chinese Interventional Radiology[J], 2009, 3(1): 67-69.
- [26] DUMORTIER J, DECULLIER E, HILLERET M N, *et al.* Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine [J], 2014, 55(6): 877-883.
- [27] GARCION E, CHÉREL M, NOIRET N, *et al.* Frontiers in Medicine (Lausanne)[J], 2019, 6: 132.
- [28] DELAUNAY K, EDELINE J, ROLLAND Y, *et al.* European Journal

- of Nuclear Medicine and Molecular Imaging [J], 2019, 46 (7): 1506–1517.
- [29] CHEN H, CHENG H, WU W, *et al.* Chinese Chemical Letters [J], 2020, 31(6): 1375–1381.
- [30] LI J, ZHOU M, LIU F, *et al.* Radiology [J], 2016, 281 (2): 427–435.
- [31] LIU L, XU X, LIANG X, *et al.* Journal of Colloid and Interface Science [J], 2021, 591: 211–220.
- [32] KIM D, LEE J H, MOON H, *et al.* Theranostics [J], 2021, 11(1): 79–92.
- [33] TANAKA T, MASADA T, NISHIOFUKU H, *et al.* European Radiology [J], 2018, 28(5): 2203–2207.
- [34] DESCHAMPS F, FAROUIL G, GONZALEZ W, *et al.* Cardiovascular and Interventional Radiology [J], 2017, 40(6): 907–913.
- [35] BOULIN M, SCHMITT A, DELHOM E, *et al.* European Radiology [J], 2016, 26(2): 601–609.
- [36] DESCHAMPS F, HARRIS KR, MOINE L, *et al.* Cardiovascular and Interventional Radiology [J], 2018, 41(5): 781–788.
- [37] DESCHAMPS F, ISOARDO T, DENIS S, *et al.* Acta Biomaterialia [J], 2019, 87: 177–186.
- [38] CHENG H, YANG X, LIU G. Science Bulletin [J], 2020, 65(20): 1685–1687.
- [39] PADRELA L, RODRIGUES M A, DUARTE A, *et al.* Advanced Drug Delivery Reviews [J], 2018, 131: 22–78.
- [40] CHEN H, CHENG H, DAI Q, *et al.* Journal of Controlled Release [J], 2020, 323: 635–643.
- [41] LLOVET J M, KELLEY R K, VILLANUEVA A, *et al.* Nature Reviews Disease Primers [J], 2021, 7(1): 7.
- [42] ZHU A X, DUDA D G, SAHANI D V, *et al.* Nature Reviews Clinical Oncology [J], 2011, 8(5): 292–301.
- [43] 徐克, 邵海波. 肝癌电子杂志 [J], 2020, 7(3): 2–6.
XU K, SHAO H B. Electronic Journal of Liver Cancer [J], 2020, 7 (3): 2–6.
- [44] GONG F, YANG N, WANG X, *et al.* Nano Today [J], 2020, 32: 100851.

(编辑 张雨明)