

新型温敏性水凝胶在经导管动脉化疗栓塞中的应用进展

葛校永 李亚华 李宗明 周子鹤 吴昆鹏 李一帆 韩新巍 任克伟

【摘要】 经导管动脉化疗栓塞术 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 是目前抗肿瘤治疗常用的方法,手术的成功很大程度上依赖于栓塞剂的选择。温敏性水凝胶是一种具有特殊结构、温度刺激下的溶胶-凝胶相变及良好生物相容性的新型液体栓塞剂。文章就温敏性水凝胶的特点及其作为栓塞剂在 TACE 治疗中的应用进展进行系统总结和论述,并浅析了目前的挑战与前景。

【关键词】 温敏性水凝胶;经导管动脉化疗栓塞术;肿瘤

Application progress of novel temperature-sensitive hydrogel in transcatheter arterial chemoembolization Ge Xiaoyong, Li Yahua, Li Zongming, Zhou Zihe, Wu Kunpeng, Li Yifan, Han Xinwei, Ren Kewei. Department of Interventional Radiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University; Engineering Technology Research Center for Minimally Invasive Interventional Tumors of Henan Province, Henan Zhengzhou 450052, China

Corresponding author: Ren Kewei, Email: renkewei@zzu.edu.cn

【Abstract】 Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) is a currently common approach to antitumor therapy, in which procedural success depends heavily on the choice of embolic agent. Temperature-sensitive hydrogel is a novel liquid embolic agent with special structure, temperature-stimulated sol-gel phase transition and excellent biocompatibility. This review systematically summarized and discussed the characteristics of temperature-sensitive hydrogel and its application progress as embolic agent for TACE therapy, and briefly analyzed the existing challenges and prospects.

【Keywords】 Temperature-sensitive hydrogel; Transcatheter arterial chemoembolization; Tumor

经导管动脉化疗栓塞 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 是一种通过阻断实体瘤血供,诱发肿瘤坏死或收缩,并且直接局部注射高浓度化疗药物,实现抗肿瘤作用的方法,具有微创、疗效显著、副作用小等优点,目前已广泛应用于不适合手术切除的中晚期实体瘤患者或恶性肿瘤术前新辅助治疗^[1-3]。TACE 的成功很大程度上依赖于栓塞剂的设计,理想的栓塞剂能够快速有效阻断肿瘤动脉血液供应,持续缓慢局部释放加载的抗癌药物。目前常用的栓塞剂包括碘油、明胶海绵/PVA 颗粒、载药微球等。对于常规 TACE

(conventional TACE, cTACE),首先局部注射具有亲脂特性和乳化抗癌药物作用的碘油,随后使用明胶海绵/PVA 颗粒栓塞。然而,碘油的亲脂性可能导致其扩散而引起全身毒性,明胶海绵的非均匀及可降解特性导致其中长期栓塞效果不理想。随着载药微球的出现,药物洗脱珠 TACE,又称载药微球 TACE (drug eluting beads-TACE, DEB-TACE) 弥补了 cTACE 某些不足之处。然而,由于载药微球尺寸限制,DEB-TACE 仅能栓塞供养肿瘤的高级别血管,也可能堵塞部分非肿瘤血管,引起正常组织的不必要损伤^[4]。因此,这些栓塞剂的缺点促使设计更加优良的栓塞材料。

刺激响应型水凝胶引起了广泛关注,因其无毒和良好生物相容性,越来越多地被应用于医学领域,比如栓塞制剂、药物输送载体、创面辅料等^[5,6]。水凝胶是呈三维网状结构的特殊聚合物,可以在温度、pH 值或光等外部条件下发生溶胶-凝胶的相

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-5782.2023.03.013

基金项目: 河南省科技厅中原学者工作站资助项目 (234400510027)

作者单位: 450052 河南郑州,郑州大学第一附属医院放射介入科;河南省肿瘤微创介入工程技术研究中心

通信作者: 任克伟, Email: renkewei@zzu.edu.cn

变^[7,8]。温敏性水凝胶是目前在临床中应用最广泛的一种。随着外界温度升高,流动的溶液相可以转变为固体状的凝胶相,这种可以引起相变的温度称为临界温度。通常,人体生理性体温是温敏性水凝胶的临界温度^[9]。目前,在临床中,可作为栓塞剂的温敏性水凝胶主要用于脑动静脉畸形、脑动脉瘤以及一些出血性疾病,而在肿瘤 TACE 中应用相对较少。本文系统综述温敏性水凝胶在 TACE 中的应用现状及进展,并尝试总结目前所面临的挑战及展望前景。

一、温敏性水凝胶分子材料

构成温敏性水凝胶常用的材料包括合成聚合物和天然聚合物两种。

(一) 合成聚合物

聚 N- 异丙基丙烯酰胺 (N-isopropyl acrylamide, pNIPAAm) 是一种合成的热响应聚合物,可在体温或接近体温时形成水凝胶^[10]。pNIPAAm 是目前主要用于研究和 FDA 批准的热响应聚合物,广泛用于药物输送应用^[11,12]。由 pNIPAAm 和聚丙烯酸 (polyacrylic acid, PAA) 制成的聚 N- 异丙基丙烯酰胺 -CO- 丙烯酸在体温附近显示出溶胶 - 凝胶转变,并使凝胶机械强度最大化,同时最大限度地减少了溶液黏度,增加了临床应用价值,被用作药物递送系统^[13,14]。凝胶的稳定性也是影响临床应用的重要因素,国内材料学专家制备了一种 BAB 型 HEMA/pNIPAAm 三嵌段共聚物水凝胶 [A=pNIPAAm, B= 甲基丙烯酸羟乙酯 (2-hydroxyethyl methacrylate, HEMA)], 通过延长 pNIPAAm 嵌段而设计成相对稳定的凝胶^[15]。Li 等^[16] 设计并制备了一种可注射的热响应水凝胶微粒 SiO₂-NaHA/pNIPAAm, 该水凝胶是由二氧化硅 (SiO₂) 作为核心,透明质酸钠 / 聚 (N- 异丙基丙烯酰胺) (NaHA/pNIPAAm) 作为壳体,通过自由基聚合;水凝胶的氢键在高于临界温度下被破坏,具有亲水作用的壳体变为疏水作用,导致凝胶内的水分子被挤出,微粒收缩;而且可以通过改变微粒或钙离子 (Ca²⁺) 的浓度来调节临界温度。

此外, Aubin 等^[17] 使用棒状纤维素纳米晶体 (cellulose nanocrystals, CNCs) 制造了一系列用于细胞封装的温敏性纳米原纤维水凝胶;通过可逆加成 - 断裂链转移聚合 (reversible addition-fragmentation chain transfer polymerization, RAFT 聚合), 用由 N- 异丙基丙烯酰胺 (NIPAAm) 和

N,N'- 二甲基氨基乙基丙烯酸酯 (DMAEMA) 构成的温度响应共聚物对 CNC 表面进行改性,将功能化的 CNC 悬浮液加热至 37℃ 以形成充满细胞的纳米原纤维水凝胶;通过改变共聚物组成和 CNC- 共聚物质量比来控制水凝胶的力学性能和结构。热可逆凝胶用于成纤维细胞和 T 细胞的包封和培养,细胞毒性低。细胞培养后,通过降低温度将细胞从凝胶中释放出来,从而能够进一步表征细胞。pNIPAAm 还可以赋予天然聚合物温度响应性能,然后可以使用天然聚合物调整温度响应性能。Wang 等^[18] 通过单电子转移活自由基聚合 (single electron transfer living radical polymerization, SETLRP) 合成了淀粉 -g-pNIPAAm 水凝胶 (starch graft pNIPAAm); 水凝胶的临界温度随接枝淀粉链长度和水凝胶浓度的增加而在 31.5℃ 至 23℃ 之间变化。

(二) 天然聚合物

壳聚糖是一种天然聚合物,具有生物相容性、生物降解性、低毒性及可逆的热响应特性,可作为药物递送系统用于治疗癌症和皮肤相关的疾病^[19-21]。例如,壳聚糖、透明质酸和 pNIPAAm 制成的给药系统显示出热反应性,用于镇痛药物纳布啡的受控递送^[22]。由交联壳聚糖和 pNIPAAm 通过乳液聚合制成的热响应水凝胶被用作抗菌药物左氧氟沙星的药物递送系统^[23]。使用戊二醛作为交联剂,将 pNIPAAm 和壳聚糖制成的热响应水凝胶涂在棉织物上,赋予棉织物抗菌活性^[24]。通过壳聚糖与 1,2- 丁烯氧化物之间的醚化反应制备热响应性羟丁基壳聚糖 (hydroxybutyl chitosan, HBC) 水凝胶^[25]; 将羟丁基引入壳聚糖骨架中,赋予 HBC 水凝胶多孔结构、亲水性和溶胶间快速相变的性能;将 HBC 溶液注射到大鼠肾动脉后, HBC 溶液转化为水凝胶并紧紧附着在血管内壁上,立即栓塞血管;同时,红细胞可以在 HBC 水凝胶周围聚集形成适度的凝血,有利于避免水凝胶随血流迁移。因此, HBC 水凝胶可用于出血性疾病的介入栓塞治疗。

此外,天然聚合物材料还包括由从蚕中分离出的丝和弹性蛋白与哺乳动物弹性蛋白交替组成的丝状弹性蛋白聚合物^[26]。通过相邻链的肽骨架和丝氨酸残基上的羟基紧密排列,蚕丝与其他丝单元形成氢键,并在含有丝基的聚合物链之间形成物理交联,形成具有弹性蛋白和丝基的独特性质的丝状弹性蛋白聚合物^[27]。在较低的温度下,弹性蛋

白中的氨基酸残基更容易与水分子相互作用,最大限度地减少丝单元之间的相互作用;随着温度的升高,弹性蛋白脱水,造成丝单元之间更紧密地结合在一起,从而形成物理交联^[28]。

明胶是一种源自胶原蛋白部分水解的蛋白质,在动物体内被发现,也是用作制成热响应水凝胶的天然聚合物。壳聚糖和明胶制成的可注射热响应水凝胶在接近体温时发生溶胶-凝胶转变,与人体组织相容性好^[29]。由壳聚糖、明胶和甘油磷酸盐开发的热响应水凝胶体系被用作髓核再生的细胞载体^[30]。通过一种简单的逐层沉积(LbL)法获得了明胶和硫酸软骨素的热响应水凝胶,具有较高的机械强度,改善了其生物医学应用^[31]。

二、温敏性水凝胶的特点

温敏性水凝胶具备不透 X 射线的特点,便于在数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)直视准确注射到靶血管。材料学专家通过 2-碘苯甲酰氯修饰聚 N-异丙基丙烯酰胺-CO-聚乙二醇,最终合成不透 X 射线的聚 N-异丙基丙烯酰胺-CO-聚乙二醇-2-碘苯甲酸乙酯水凝胶^[32]。还有研究学者设计了金纳米颗粒与聚 N-异丙基丙烯酰胺-CO-甲基丙烯酸丁酯结合形成络合物分散体^[33]。体内实验表明,络合物分散体表现出较高的血管造影能力和良好的血管栓塞性,并且由于金纳米颗粒卡在栓塞部位,有助于后期随访检查^[34]。由于热响应聚合物特殊的孔状结构和亲水性,最便捷的方式是把血管造影剂(碘克沙醇或碘海醇)直接加入到聚合物中,能够实现均匀的混合^[35,36]。特别注意的是,需要严格掌握造影剂和聚合物地混合比例,否则容易影响显影能力和栓塞性能。除此之外,最新研究将聚 N-异丙基丙烯酰胺-CO-丙烯酸与碘化油以一定比例乳化聚合制备呈热敏碘化油皮克林凝胶乳液(thermosensitive iodized oil Pickering gel emulsion, TIPE)^[37]。注射入体内后, TIPE 在生理温度下转变为不流动的凝固状,碘化油被锁在乳化结构中,从而实现局部栓塞和连续成像效果,既保留了碘化油的 X 射线成像效果,又提高了其栓塞效果。

温敏性水凝胶另一个显著特点是可以作为药物递送系统加载抗癌药物,实现局部抗肿瘤作用目的。药物递送系统的基本要求是不影响药物的理化性质及生物活性,且能够实现药物缓释^[38]。温敏性水凝胶因其三维多孔结构及溶胀特性而具有对

低分子溶质的高渗透性和良好的生物相容性^[39]。溶液状态的水凝胶可以不受血管直径的限制,随血流运往血管远端,因而具有良好的转运性能。载药水凝胶在注射入机体时,利用对体温的响应,提供了靶向释放的可能,控制药物的释放速率,保持恒定的血药浓度,避免了药物爆发式地释放,降低了药物副作用,提高药物的生物利用度^[40,41]。

三、温敏性水凝胶在肿瘤动物模型中的应用

温敏性水凝胶最早应用于神经介入领域,血管内治疗脑动静脉畸形或脑动脉瘤研究较多,并进行了一系列的改进^[42-44]。然而,温敏性水凝胶在 TACE 中的应用大多处于临床前研究,主要是基于动物模型评估温敏性水凝胶作为栓塞试剂及载药系统的可行性和栓塞性能。例如,有关文献报道聚 N-异丙基丙烯酰胺-CO-甲基丙烯酸丁酯[poly (N-isopropylacrylamide-co-butyl methacrylate), PIB]栓塞正常兔的肾动脉是容易可行的^[45]。随着注射速率的增加,PIB 可到达肾动脉更远端的分支,导致均匀长期闭塞,并且栓塞剂无外渗,无新生血管生成,无异物肉芽肿形成,无严重炎症改变。值得注意的是,与直径为 40 μm 的栓塞微球相比,刺激响应的水凝胶实现了远端血管更持久栓塞,降低了再通性,目标组织活性更低,未发现全身效应和非靶向组织栓塞^[46]。在栓塞治疗后,我们还可以通过无创计算机断层扫描(computed tomography, CT)灌注对其栓塞效果进行长期随访和评估^[47]。

更进一步讲,最新文献评价了温敏性水凝胶在动物肿瘤模型中的治疗效果。与碘油+明胶海绵栓塞相比,温敏性水凝胶栓塞术后 3 周实现了良好的肝癌栓塞治疗效果,病灶明显缩小,苏木精-伊红染色(hematoxylin-eosin staining, HE 染色)提示肿瘤细胞坏死、空泡样变,肿瘤组织中的 VEGF 和 CD31 表达水平更低,还可以显著抑制肝癌血管侧支循环的建立,抑制肝癌的增长、复发和转移^[48,49]。还有学者报道了温敏性水凝胶在肾癌术前应用的临床前研究^[50]。作者利用加载阿霉素的温敏性水凝胶作为栓塞剂对兔 VX2 肿瘤进行 TACE 治疗,在栓塞后,DSA 下显示肿瘤消失,成功栓塞了肾肿瘤。4 周后肉眼可见肿瘤显著缩小,HE 染色提示大多肿瘤细胞坏死、凋亡,说明加载阿霉素的温敏性水凝胶明显抑制了肿瘤增殖,为肿瘤的术前新辅助治疗提供了理论基础。

肿瘤的恶性增殖或者 TACE 后的供养血管闭塞导致肿瘤缺氧。然而,缺氧环境可激活缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor-1, HIF-1),使得糖酵解成为癌细胞主要供能方式。缺氧还与肿瘤的增殖、分化、血管生成密切相关,导致肿瘤患者很差的预后^[51]。新型温敏性水凝胶不仅可以完全栓塞兔 VX2 肝细胞癌,而且还可以降低肿瘤组织 HIF-1 表达水平,有效改善了肿瘤缺氧微环境^[52]。最近,国内生物材料专家设计了一种还有儿茶酚基团和锰离子(Mn^{2+})的温敏性水凝胶,可以通过依赖 Mn^{2+} 的氧化反应将过氧化氢(hydrogen peroxide, H_2O_2)转化为羟自由基,随后通过“儿茶酚-醌”转变清除羟自由基,最终抑制了缺氧反应。上述反应生成的醌不仅使水凝胶内部结构更加紧凑,还能增强水凝胶与血管壁的黏附性。应用兔 VX2 肝肿瘤模型的动物实验也表明,基于新型温敏性水凝胶的栓塞治疗促进了肿瘤坏死,抑制了血管生成和肿瘤转移,大大延长了模型兔的生存时间^[53]。

温敏性水凝胶良好的药物加载性能也是作为 TACE 栓塞剂的必要条件。肝癌动物模型研究表明,加载阿霉素的温敏性水凝胶可以实现药物持续释放,其抗肿瘤疗效优于阿霉素动脉灌注化疗后再栓塞组和单独栓塞组^[54]。同样,有研究在动物模型中评价了加载紫杉醇和顺铂的水凝胶对宫颈癌的抗肿瘤效果^[55]。作者将裸鼠移植瘤模型随机分为 4 组,即对照组(0.9% 氯化钠溶液)、单纯水凝胶组、游离药物组(紫杉醇+顺铂)和加载药物的水凝胶组。与其他组相比,加载药物的水凝胶组能明显抑制裸鼠体内肿瘤的生长,延长荷瘤裸鼠的生存时间。此外,文献报道了加载靶向药物阿帕替尼的相关研究,TACE 治疗兔 VX2 肝肿瘤后,作者检测药物可以连续释放 36 天,且肿瘤周边浓度最高,体现了药物在肿瘤局部的缓慢和持续释放,并明显降低了全身药物浓度。最重要的是,基于加载阿帕替尼温敏性水凝胶的 TACE 显著抑制了肿瘤生长,明显延长了生存时间^[56]。

四、温敏性水凝胶在临床中的应用

温敏性水凝胶在临床上的应用报道特别少,虽然在脑动静脉瘘或脑动脉瘤中的应用可以提供一些经验,之前动物实验可作为理论基础,但是在肿瘤患者中应用仍要慎重。临床医师首先对富血供实体瘤尝试应用温敏性水凝胶。有关文献报道了 2 例肾癌伴出血患者应用温敏性水凝胶进行肾栓塞,手术后

出血立即停止,除了因梗死后综合征引起发热外,无严重不良事件。1 例患者 1 个月后上段动脉部分再通,但因该患者双肺转移、全身情况恶化,导致栓塞后 5 个月死亡。另一名患者拒绝进一步治疗,在 5 个月的随访间隔期间仍然存活^[57]。

还有文献报道了 10 例基于温敏型液体栓塞剂进行动脉栓塞术治疗无法手术切除的晚期肝细胞癌患者^[58]。10 例患者的不良反应较轻,易于耐受。术后随访评估提示 1 例完全缓解,3 例部分缓解,5 例病情稳定,1 例进展,客观缓解率为 40%,疾病控制率为 90%,无疾病进展期为 18.4 周,中位生存期为 46.2 周。这种温敏型液体栓塞剂的主要成分是 N- 异丙基丙烯酰胺和 N- 正丙基丙烯酰胺的共聚物,配以显影剂碘海醇,已于 2020 年在国内批准上市(注册证编号:国械注准 20203130345),值得尝试开展大样本随机对照性临床研究。

温敏型液体栓塞剂目前已在临床广泛使用,根据我中心应用经验总结如下。临床体会:(1)载药过程方便快捷,即开即配即用,节省手术时间;(2)术中推注时不粘管、堵管,推注流畅,即使超细微导管推注也无明显阻力;(3)温敏性栓塞剂流动性好,术中实时显影,容易到达肿瘤供血动脉末梢及血管床,分布较均匀;(4)术后患者无明显疼痛,不良反应较低,耐受性好;(5)对于富血供肝恶性肿瘤患者,利用温敏性栓塞剂载药进行栓塞,可有效阻断肿瘤血液供给,控制肿瘤进展。临床见解:(1)在透视监测下缓慢推注适当剂量的栓塞剂,建议推注速度为 1.5~3 mL/min,直至血流速度变慢或停止;(2)栓塞剂流动速度减慢时及每次造影之前,需推生理盐水冲洗导管,然后进行造影评价血管流速;(3)接近栓塞终点前,每推注 0.5 mL 栓塞剂,建议使用生理盐水冲洗导管。

除此之外,温敏性水凝胶也应用于其他疾病的临床治疗中。例如,为了减轻腹腔镜手术患者术后的疼痛,Choi 等^[59]报道了一项在手术切口部位局部注射含 0.75% 罗哌卡因的温敏性水凝胶(简称 PF-72)的临床随机对照研究,与单纯应用 0.75% 罗哌卡因相比,含 0.75% 罗哌卡因的 PF-72 可明显降低手术患者术后 72 h 的疼痛,且未观察到 PF-72 相关的不良事件。Mair 等^[60]报道了一种在鼓膜切开置管术中使用环丙沙星热敏性耳膜混悬液(简称 OTO-201),以预防术后感染。当暴露在体温时,OTO-201 可迅速从液体转变为凝胶,使环丙沙星在

中耳中持续释放 1~2 周。三期临床研究显示,与对照组(耳内空气注射)相比,OTO-201 可显著提高手术患者的临床治愈和细菌清除率,未发现安全性或耐受性问题,并且避免了术后多日多次给药。

五、挑战与展望

虽然温敏性水凝胶拥有流动性、体温条件下相变能力、凝胶相结构稳定、栓塞持久、不透 X 射线、可加载药物等诸多优点,临床医师也在逐渐尝试应用于肿瘤栓塞治疗中,但是目前尚缺少相关循证医学证据。因此,大样本、多臂、多中心、前瞻性的临床研究迫在眉睫。此外,关于药物加载方面的研究仍然存在大量空白,我们应该充分利用可加载药物的优点,拓展加载药物的数量与种类,在动物模型或者临床中评估其抗肿瘤效果。总之,随着相关研究的进展,温敏性水凝胶适应症越来越广泛,具有很大的实际应用价值。

参 考 文 献

- [1] Liang L, Li C, Wang MD, et al. Development and validation of a novel online calculator for estimating survival benefit of adjuvant transcatheter arterial chemoembolization in patients undergoing surgery for hepatocellular carcinoma[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 165.
- [2] Kim JH, Yoon HK, Kim SY, et al. Transcatheter arterial chemoembolization vs. chemoinfusion for unresectable hepatocellular carcinoma in patients with major portal vein thrombosis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29(12): 1291-1298.
- [3] Farinati F, Rinaldi M, Gianni S, et al. Transcatheter arterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 1998, 28(5): 1441-1443.
- [4] Pouponneau P, Bringout G, Martel S. Therapeutic magnetic microcarriers guided by magnetic resonance navigation for enhanced liver chemoembolization: a design review[J]. *Ann Biomed Eng*, 2014, 42(5): 929-939.
- [5] 陆晨, 查刘生. 智能纳米水凝胶的刺激响应性研究进展[J]. *功能高分子学报*, 2012, 25(2): 211-220.
- [6] Overstreet DJ, Lee EJ, Pal A, et al. In situ crosslinking temperature-responsive hydrogels with improved delivery, swelling, and elasticity for endovascular embolization[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2022, 110(8): 1911-1921.
- [7] Koetting MC, Peters JT, Steichen SD, et al. Stimulus-responsive hydrogels: Theory, modern advances, and applications[J]. *Mater Sci Eng R Rep*, 2015, 93: 1-49.
- [8] Poupart O, Schmock A, Coniti R, et al. In vitro implementation of photopolymerizable hydrogels as a potential treatment of intracranial aneurysms[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8: 261.
- [9] Wang W, Wat E, Hui PC, et al. Dual-functional transdermal drug delivery system with controllable drug loading based on thermosensitive poloxamer hydrogel for atopic dermatitis treatment[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 24112.
- [10] Bearat HH, Lee BH, Vernon BL. Comparison of properties between NIPAAm-based simultaneously physically and chemically gelling polymer systems for use in vivo[J]. *Acta Biomater*, 2012, 8(10): 3629-3642.
- [11] Hacker MC, Klouda L, Ma BB, et al. Synthesis and characterization of injectable, thermally and chemically gelable, amphiphilic poly(N-isopropylacrylamide)-based macromers[J]. *Biomacromolecules*, 2008, 9(6): 1558-1570.
- [12] Moghadam S, Larson RG. Assessing the efficacy of poly(N-isopropylacrylamide) for drug delivery applications using molecular dynamics simulations[J]. *Mol Pharm*, 2017, 14(2): 478-491.
- [13] Vernon B, Martinez A. Gel strength and solution viscosity of temperature-sensitive, in-situ-gelling polymers for endovascular embolization[J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2005, 16(9): 1153-1166.
- [14] Cabane E, Zhang X, Langowska K, et al. Stimuli-responsive polymers and their applications in nanomedicine[J]. *Biointerphases*, 2012, 7(1-4): 9.
- [15] Dai F, Tang L, Yang J, et al. Fast thermoresponsive BAB-type HEMA/NIPAAm triblock copolymer solutions for embolization of abnormal blood vessels[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2009, 20(4): 967-974.
- [16] Li X, Chen R, Xu S, et al. Thermoresponsive behavior and rheology of SiO₂-hyaluronic acid/poly (N-isopropylacrylamide) (NaHA/PNIPAm) core-shell structured microparticles[J]. *J Chem Technol Biotechnol*, 2015, 90(3): 407-414.
- [17] Thérien AH, Wang Y, Nothdureft K, et al. Temperature-responsive nanofibrillar hydrogels for cell encapsulation[J]. *Biomacromolecules*, 2016, 17(10): 3244-3251.
- [18] Wang L, Wu Y, Men Y, et al. Thermal-sensitive Starch-g-PNIPAM prepared by Cu(0) catalyzed SET-LRP at molecular level[J]. *RSC Advances*, 2015, 5(87): 70758-70765.
- [19] Ashrafizadeh M, Hushmandi K, Mirzaei S, et al. Chitosan-based nanoscale systems for doxorubicin delivery: Exploring biomedical application in cancer therapy[J]. *Bioeng Transl Med*, 2023, 8(1): e10325.
- [20] Fathi M, Sahandi ZP, Majidi S, et al. Stimuli-responsive chitosan-based nanocarriers for cancer therapy[J]. *Bioimpacts*, 2017, 7(4): 269-277.
- [21] Tavakoli J, Wang J, Chuah C, et al. Natural-based hydrogels: a journey from simple to smart networks for medical examination[J]. *Curr Med Chem*, 2020, 27(16): 2704-2733.
- [22] Fang JY, Chen JP, Leu YL, et al. Temperature-sensitive hydrogels composed of chitosan and hyaluronic acid as injectable carriers for drug delivery[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 68(3): 626-636.
- [23] Shin B, Kim J, Vales TP, et al. Thermoresponsive drug controlled release from chitosan-based hydrogel embedded with poly (N-isopropylacrylamide) nanogels[J]. *J Polym Sci Part A: Polym Chem*, 2018, 56(17): 1907-1914.
- [24] Wang B, Wu X, Li J, et al. Thermosensitive behavior and antibacterial activity of cotton fabric modified with a chitosan-poly(N-isopropylacrylamide) interpenetrating polymer network hydrogel[J]. *Polymers*, 2016, 8(4): 110.

- [25] Sun G, Feng C, Jiang C, et al. Thermo-responsive hydroxybutyl chitosan hydrogel as artery intervention embolic agent for hemorrhage control[J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 105(Pt 1): 566-574.
- [26] Griswold E, Cappello J, Ghandehari H. Silk-elastinlike protein-based hydrogels for drug delivery and embolization[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, 191: 114579.
- [27] Guo Y, Sun L, Wang Y, et al. Nanomaterials based on thermosensitive polymer in biomedical field[J]. *Front Chem*, 2022, 10: 946183.
- [28] Le PN, Huynh CK, Tran NQ. Advances in thermosensitive polymer-grafted platforms for biomedical applications[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2018, 92: 1016-1030.
- [29] Bozoglan BK, Duman O, Tunç S. Preparation and characterization of thermosensitive chitosan/carboxymethylcellulose/scleroglucan nanocomposite hydrogels[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 162: 781-797.
- [30] Cheng YH, Yang SH, Lin FH. Thermosensitive chitosan-gelatin-glycerol phosphate hydrogel as a controlled release system of ferulic acid for nucleus pulposus regeneration[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(29): 6953-6961.
- [31] Criado M, Rey JM, Mijangos C, et al. Double-membrane thermoresponsive hydrogels from gelatin and chondroitin sulphate with enhanced mechanical properties[J]. *RSC Advances*, 2016, 6(107): 105821-105826.
- [32] Lee BH, Leon C, Mclemore R, et al. Synthesis and characterization of thermo-sensitive radio-opaque poly(N-isopropylacrylamide-co-PEG-2-iodobenzoate)[J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2011, 22(17): 2357-2367.
- [33] Ma Y, Wan J, Qian K, et al. The studies on highly concentrated complex dispersions of gold nanoparticles and temperature-sensitive nanogels and their application as new blood-vessel-embolic materials with high-resolution angiography[J]. *J Mater Chem B*, 2014, 2(36): 6044-6053.
- [34] Liu Y, Peng X, Qian K, et al. Temperature sensitive p(N-isopropylacrylamide-co-acrylic acid) modified gold nanoparticles for trans-arterial embolization and angiography[J]. *J Mater Chem B*, 2017, 5(5): 907-916.
- [35] Fatimi A, Zehtabi F, Lerouge S. Optimization and characterization of injectable chitosan-iodixanol-based hydrogels for the embolization of blood vessels[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2016, 104(8): 1551-1562.
- [36] Shi X, Gao H, Dai F, et al. A thermoresponsive supramolecular copolymer hydrogel for the embolization of kidney arteries[J]. *Biomater Sci*, 2016, 4(11): 1673-1681.
- [37] Xie W, Li H, Yu H, et al. A thermosensitive Pickering gel emulsion with a high oil-water ratio for long-term X-ray imaging and permanent embolization of arteries[J]. *Nanoscale*, 2023, 15(4): 1835-1848.
- [38] Stastný M, Plocová D, Etrych T, et al. HPMA-hydrogels containing cytostatic drugs. Kinetics of the drug release and in vivo efficacy[J]. *J Control Release*, 2002, 81(1-2): 101-111.
- [39] Hu Y, Xu M, Liu Y, et al. Chitosan gel incorporated peptide-modified AuNPs for sustained drug delivery with smart pH responsiveness[J]. *J Mater Chem B*, 2017, 5(6): 1174-1181.
- [40] Li X, Su X. Multifunctional smart hydrogels: potential in tissue engineering and cancer therapy[J]. *J Mater Chem B*, 2018, 6(29): 4714-4730.
- [41] Oneill HS, Herron CC, Hastings CL, et al. A stimuli responsive liposome loaded hydrogel provides flexible on-demand release of therapeutic agents[J]. *Acta biomaterialia*, 2017, 48: 110-119.
- [42] Poursaid A, Jensen MM, Huo E, et al. Polymeric materials for embolic and chemoembolic applications[J]. *J Control Release*, 2016, 240: 414-433.
- [43] Ihuchi T, Hiraki T, Matsui Y, et al. Embolization using hydrogel-coated coils for pulmonary arteriovenous malformations[J]. *Diagn Interv Imaging*, 2020, 101(3): 129-135.
- [44] 谭衍, 边远, 汤树洪, 等. 液体栓塞剂在颅内动脉瘤栓塞中的应用[J]. *广西医科大学学报*, 2015, 32(2): 299-301.
- [45] Zhao H, Zheng C, Feng G, et al. Temperature-sensitive poly(N-isopropylacrylamide-co-butyl methylacrylate) nanogel as an embolic agent: distribution, durability of vascular occlusion, and inflammatory reactions in the renal artery of rabbits[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2013, 34(1): 169-176.
- [46] Ganguli S, Lareau R, Jarrett T, et al. A water-based liquid embolic: evaluation of its safety and efficacy in a rabbit kidney model[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2021, 32(6): 813-818.
- [47] Zhang Z, Cen C, Qian K, et al. Assessment of the embolization effect of temperature-sensitive p(N-isopropylacrylamide-co-butyl methylacrylate) nanogels in the rabbit renal artery by CT perfusion and confirmed by macroscopic examination[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 4826.
- [48] 何阳, 苑天文, 孔鹏, 等. 兔 VX2 肝癌动物模型构建及载药温敏缓释栓塞剂介入干预的实验性研究[J]. *中国医师杂志*, 2019, 21(10): 1540-1542.
- [49] 李涵. 温敏纳米凝胶血管栓塞剂在肝癌介入治疗中的应用研究[D]. 华中科技大学, 2021.
- [50] He Y, Yuan T, Wang X, et al. Temperature sensitive hydrogel for preoperative treatment of renal carcinoma[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, 111: 110798.
- [51] Godet I, Shin YJ, Ju JA, et al. Fate-mapping post-hypoxic tumor cells reveals a ROS-resistant phenotype that promotes metastasis[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 4862.
- [52] Li L, Liu Y, Li H, et al. Rational design of temperature-sensitive blood-vessel-embolic nanogels for improving hypoxic tumor microenvironment after transcatheter arterial embolization[J]. *Theranostics*, 2018, 8(22): 6291-6306.
- [53] Fan M, Liu Y, Ren Y, et al. Cascade reaction of "Mn²⁺-Catechol" triggered by H₂O₂ to integrate firm tumor vessel embolization and hypoxic response relief[J]. *Adv Healthc Mater*, 2022, 11(15): e2200544.
- [54] Qian K, Ma Y, Wan J, et al. The studies about doxorubicin-loaded p(N-isopropyl-acrylamide-co-butyl methylacrylate) temperature-sensitive nanogel dispersions on the application in TACE therapies for rabbit VX2 liver tumor[J]. *J Control Release*, 2015, 212: 41-49.
- [55] 徐杉, 余妍忻, 杨金平, 等. 共载紫杉醇与顺铂的温度敏感性水凝胶对宫颈癌的抗肿瘤作用[J]. *肿瘤*, 2016, 36(10): 1130-1138.

- [56] Zhou C, Shi Q, Liu J, et al. Effect of inhibiting tumor angiogenesis after embolization in the treatment of HCC with apatinib-loaded p (N-isopropyl-acrylamide-co-butyl methyl acrylate) temperature-sensitive nanogel[J]. J Hepatocell Carcinoma, 2020, 7: 447-456.
- [57] Wang J, Pang Q, Liu Z, et al. A new liquid agent for endovascular embolization: initial clinical experience[J]. ASAIO J, 2009, 55(5): 494-497.
- [58] 曹广, 杨仁杰, 朱旭, 等. 新型温度敏感型栓塞剂用于原发性肝癌动脉栓塞的初步临床试验 [J]. 介入放射学杂志, 2015, 24(7): 592-596.
- [59] Choi BM, Hwang CS, Yoon YS, et al. Novel temperature-responsive hydrogel injected to the incision site for postoperative pain relief in laparoscopic abdominal surgery: a single-blind, randomized, pivotal clinical trial[J]. Surg Endosc, 2022, 36(8): 5794-5802.
- [60] Ansley J, Mair EA, Namini H, et al. OTO-201 for the treatment of acute otitis externa: results from a phase 3 randomized clinical study[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2019, 128(6): 524-533.
- (收稿日期:2023-02-08)
(本文编辑:魏军艳)

葛校永, 李亚华, 李宗明, 等. 新型温敏性水凝胶在经导管动脉化疗栓塞中的应用进展 [J/OL]. 中华介入放射学电子杂志, 2023, 11(3): 268-274.

