

# “给我一管微球，我能撼动肿瘤”

发布者：飞纳电镜

“给我一管微球，我能撼动肿瘤” 小编这里引用了北京友谊介入中心张致远先生的一篇文章题目来写一下扫描电镜在药物微球中的应用。首先，需要了解肿瘤的概念，小编不是此领域的专业人士，百度了一下：

肿瘤（tumour）是指机体在各种致癌因子作用下，局部组织细胞增生所形成的新生物，因为这种新生物多呈占位性块状突起，也称赘生物。

肿瘤是一个富含血液供应的组织，没有血管供应营养，肿瘤就没有办法生存。<sup>[1]</sup>



（图片来自网络，图侵权）

在**介入治疗技术**中，经导管血管栓塞术（TACE）是非常重要的—类技术，主要是经动脉或静脉内导管将栓塞剂注入到病变靶器官的供应血管内，使血管发生闭塞，中断血液供应。

目前，最有前景的栓塞剂为**载药栓塞微球 (DEB-TACE)**。DEB-TACE 是一种新型可加载化疗药物的栓塞材料，能与蒽环类药物（阿霉素或表柔比星等）结合。

与传统栓塞剂相比，DEB-TACE 载药速度快，载药量大，可以延长药物与肿瘤细胞的作用等优势。2006 年国外首次报道将载药栓塞微球植入在肿瘤血液循环中来治疗结直肠癌肝转移，取得了良好的疗效。至今已经过了十多年，国内自主研发的载药微球上市的也仅有几种，CalliSpheres 载药微球是其中之一。该微球：

- 呈完美球形、表面光滑、尺寸均一，有着高度的血管顺应性，利于“超选择”靶向介入治疗，对肿瘤供血靶血管的栓塞更精确；
- 具有独特的网状结构，可以吸附药物和实现缓释；
- PVA 材料不可降解，可以永久堵塞肿瘤血管，减少手术次数。

可见，**载药栓塞微球本身的材料、形貌、尺寸以及内部的结构对其性能有着重大的影响**。因此，在研究开发新型栓塞剂时，对于载药栓塞微球的这些性质参数准确表征显得至关重要，一般采用**扫描电镜 (SEM)** 来表征。

下面小编就如何使用 SEM 准确地对微球的形貌、尺寸和内部结构进行表征谈谈心得。载药微球一般表征的方法：

1. 制备好的微球进行脱水干燥处理，一般常用冷冻干燥或者 CO<sub>2</sub> 临界点干燥；
2. 对于表面形貌及尺寸的表征，采用 SEM 观察前要进行镀金处理，也可以采用低电压观察。
3. 对于截面的观察，最常用的比较经济的制样方法是用锋利的刀片随机进行裁切，或者用液氮浸泡，然后用镊子挤碎颗粒。

上面的方法缺点在于：

脱水处理过程耗时耗力，且脱水干燥后，微球表面形貌多多少少都会发生**失水皱缩，尺寸变小，不能准确地表征微球的性质参数**，因为这些微球都是在液态的环境中发生作用的。

其次，对于截面的观察，随机性太大，如对于一些比较坚硬的呈完美球形的微球，用刀片裁切时，**微球会发生滑移**，难以得到一个平整的截面。

为了解决这些问题，小编利用**飞纳电镜的温控样品杯（简称：冷台）**对其进行观察。其原理很简单，用一个快速制冷的装置，把悬浮在溶液中的载药微球冰冻，直接放入扫描电镜中进行观察。通过这种方法进行截面观察时，只需采用特制的道具进行切割即可。

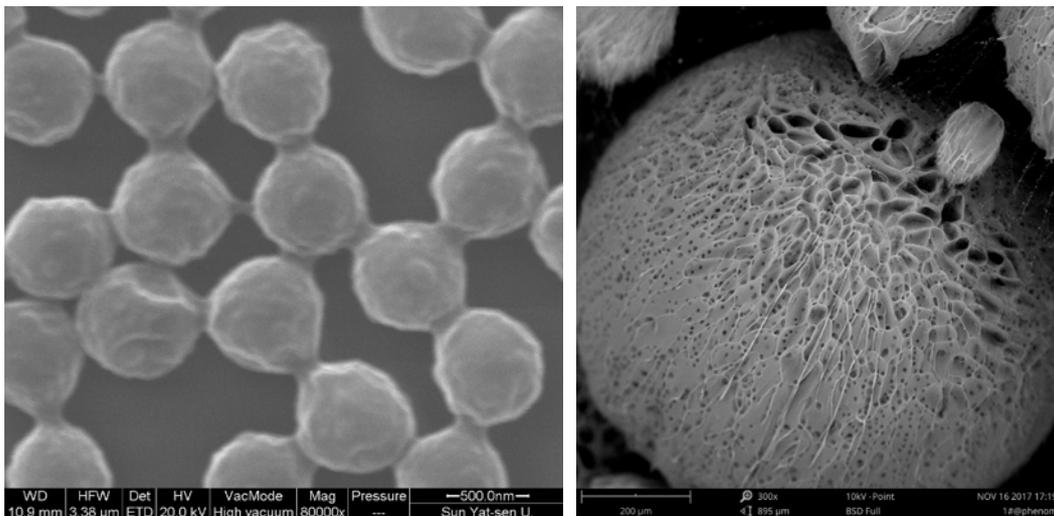


图 2 载药微球：左图为冷冻干燥、喷金处理；右图为通过飞纳电镜冷台直接冷冻观察

图 2 是载药微球的扫描电镜图像。上图是经过常规的脱水干燥处理所得到的图片，其直径约为 700 nm，表面皱缩严重，微球表面没有任何孔洞，与真实的微球形貌天差地别。下图是直接把悬浮在溶液中的微球冷冻观察，得到了微球最原始的表面形貌和尺寸，微球表面为多孔结构，直径约为 500-700  $\mu\text{m}$ 。

在冷冻的状态下,采用特制的工具,对微球进行切割,可以得到非常规整的截面,如图 3 所示,这个载药微球的截面为蜂巢状结构,大大提高了其载药能力。

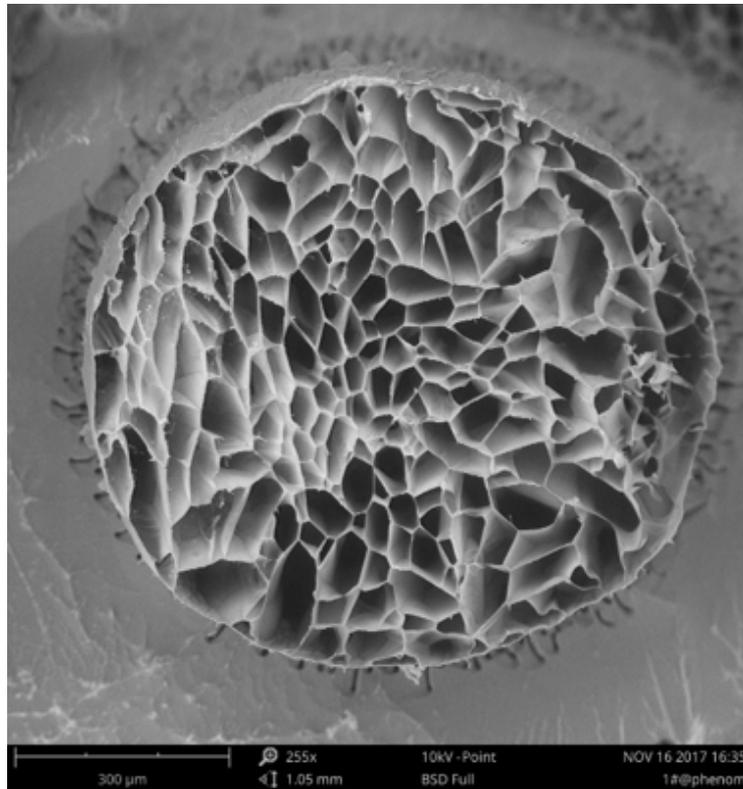
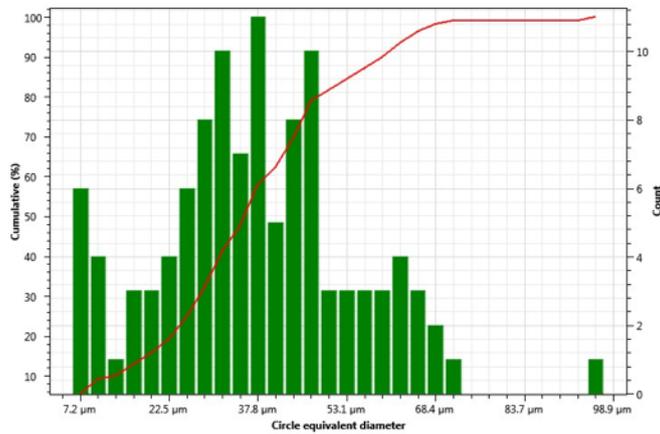
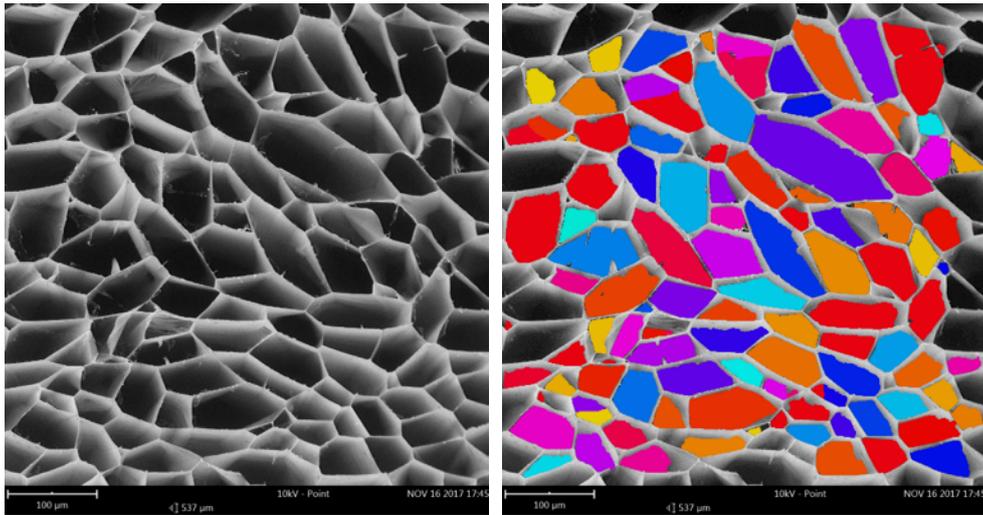


图 3 载药微球截面

除此之外,还可以利用**飞纳电镜的孔径分析测量统计系统**,自动统计微球截面孔洞的孔径分布,如图 4 所示。



## 诚挚感谢

广州医科大学杜玲然老师提供的扫描电镜图片及内容指导。

## 参考文献

- [1] 京友谊介入中心张致远《给我一管微球，我能撼动肿瘤》
- [2] 洛阳市中心医院王砚亮《“载药微球”——肝癌患者治疗的新武器》