



基于纳米材料的肿瘤声动力治疗研究进展

陈林飞^{1,2}, 徐沛瑶^{1,2}, 王士斌^{1,2}, 陈爱政^{1,2*}

1. 华侨大学生物材料与组织工程研究所, 厦门 361021;

2. 华侨大学化工学院, 福建省生物化工技术重点实验室, 厦门 361021

* 联系人, E-mail: azchen@hqu.edu.cn

2020-08-22 收稿, 2020-09-04 修回, 2020-09-07 接受, 2020-09-15 网络版发表

国家自然科学基金(81971734, U1605225, 31800794)和福建省科技创新团队发展计划资助

摘要 声动力治疗(sonodynamic therapy, SDT)因其组织穿透性强、精度高、毒副作用小等优点在抗肿瘤领域显示出广阔的应用前景. SDT主要依靠超声波激活聚集在肿瘤部位的声敏剂以产生抗肿瘤效应. 然而, 传统声敏剂固有的水溶性差、血液循环能力弱、靶向性低等缺点较大程度上限制了SDT的应用. 以纳米材料为基础的新型纳米声敏剂可以有效克服这些弊端, 在SDT中表现出独特的优势. 本文首先对SDT的可能作用机制, 包括超声空化效应、活性氧效应、肿瘤微环境调控效应等进行了综述; 其次重点介绍了近年来纳米材料在声动力治疗肿瘤中的相关应用进展, 包括聚合物、脂质体、无机纳米材料等传统声敏剂载体用于SDT疗效的增强, 以及本身具有声敏效应的金属基、硅基、碳基等纳米材料用于SDT新治疗策略的研究; 最后对SDT的发展前景进行展望, 并提出确认SDT的作用机制和开发新型高效的纳米声敏剂将是其未来的研究重点.

关键词 声动力治疗, 声敏剂, 纳米材料, 肿瘤, 机制

癌症严重威胁人类的生命健康, 在世界范围内引起了越来越多研究者的关注^[1]. 目前临床上癌症治疗主要有手术、化疗、放疗、免疫治疗等方法, 但传统癌症治疗方法具有一定的临床局限性, 给癌症治疗带来了严峻挑战. 因此, 寻找更为安全、有效和低成本的癌症治疗方法显得尤为迫切. 近年来, 光热疗法(photothermal therapy, PTT)、光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)、声动力疗法(sonodynamic therapy, SDT)等新颖治疗方法给癌症治疗带来了更多可能.

其中, SDT是由PDT发展而来的一种极具前景的非侵入性治疗方法^[2]. 1989年, Yumita等人^[3]发现, 在PDT中经常使用的几种血卟啉衍生物经超声激活后也能引起明显的细胞损伤. 后续研究表明, SDT较PDT而言组织穿透性更强, 可穿透软组织达数十厘米, 因此SDT在应对深部肿瘤治疗时显示出无法比拟的独特优势^[4].

SDT主要依赖于低频超声、分子氧和声敏剂的结合而产生具有细胞毒性的活性氧(reactive oxygen species, ROS), 来杀死肿瘤细胞^[5]. 其中, 声敏剂的选择在SDT中显得尤为重要. 当前, 大多数声敏剂均为光敏剂, 如卟啉类及其衍生物等, 但这些声敏剂大多水溶性较差, 且在血液循环中易被机体清除, 靶向性低, 很难在肿瘤部位大量富集, 严重限制了SDT在体内的应用^[6]. 近年来, 随着纳米技术在生物医学领域的应用和发展, 研究人员设计了多种基于蛋白质、有机聚合物以及无机材料等纳米药物递送系统, 为SDT提供了更为广阔的应用空间^[7]. 纳米材料作为药物载体可以显著克服上述传统有机声敏剂固有的缺点, 增强SDT疗效^[8]. 此外, 一些本身具有声敏剂特性的无机纳米材料的开发, 也为SDT提供了更多新颖高效的治疗策略. 常见的应用于SDT的各种纳米材料如图1所示. 基于此, 本文主要

引用格式: 陈林飞, 徐沛瑶, 王士斌, 等. 基于纳米材料的肿瘤声动力治疗研究进展. 科学通报, 2021, 66: 1057–1066

Chen L F, Xu P Y, Wang S B, et al. Research progress of tumor sonodynamic therapy based on nanomaterials (in Chinese). Chin Sci Bull, 2021, 66: 1057–1066, doi: [10.1360/TB-2020-1053](https://doi.org/10.1360/TB-2020-1053)

阐述了SDT可能的作用机制,及近年来纳米材料基声敏剂在肿瘤SDT中的研究进展。

1 SDT的可能机制

在过去的几十年里,研究者通过大量的体内外实验对SDT的作用机制进行了探索。由于SDT的最终治疗效果受到不同因素的影响,主要包括声敏剂的类型、超声波的频率和强度、生物模型和实验平台等^[9]。因此,很难找到一个具体的作用机制来阐明不同肿瘤模型的SDT治疗效果。目前,研究者初步探究的SDT作用机制主要包括: (1) 超声空化效应; (2) ROS效应; (3) 肿瘤微环境调控效应^[10-12], 如图2所示。其中,基于空化或声敏剂诱导ROS生成,引起细胞凋亡的SDT作用机制被广泛认可。然而,仍需要进一步的研究来阐明SDT的确切机制。

1.1 超声空化效应

超声空化效应是由超声波与水环境相互作用而引起的一种独特物理现象,分为惯性空化和非惯性空化。

惯性空化是指由高强度超声引起的气泡的快速增长、急剧收缩和破裂的过程。超声产生的能量会使液体介质的机械压力迅速增加,导致组织流体中产生大量的微泡,当声压足够大且超过阈值时,会导致微气泡在短时间内塌缩、爆裂,破裂的微泡会产生强烈的冲击波、局部的高温高压和自由基^[13,14]。这些突然出现的恶劣生理条件会导致细胞骨架和细胞膜的损伤,最终导致细胞死亡^[10]。非惯性空化是指当超声强度不足以引起空气微泡破裂时,液体中的微泡在低频超声场域中保持稳定形态被迫以较小的半径变化振荡的过程。此外,超声空化效应可以使细胞膜和肿瘤组织的通透性增加,空化微泡的破裂会导致细胞膜的破坏,从而增强治疗药物在细胞内的蓄积和转运^[6,15]。Feng等人^[16]制备了血卟啉单甲基醚/介孔碳酸钙-透明质酸复合纳米颗粒(HMME/MCC-HA NPs),在pH和超声的刺激下,介孔碳酸钙分解并产生大量的二氧化碳气泡,声敏剂HMME产生具有细胞毒性的ROS。同时二氧化碳气泡进一步增强了空化效应介导下对肿瘤细胞的杀伤作用。基于气体发生器产生的超声空化效应显著增强对肿瘤

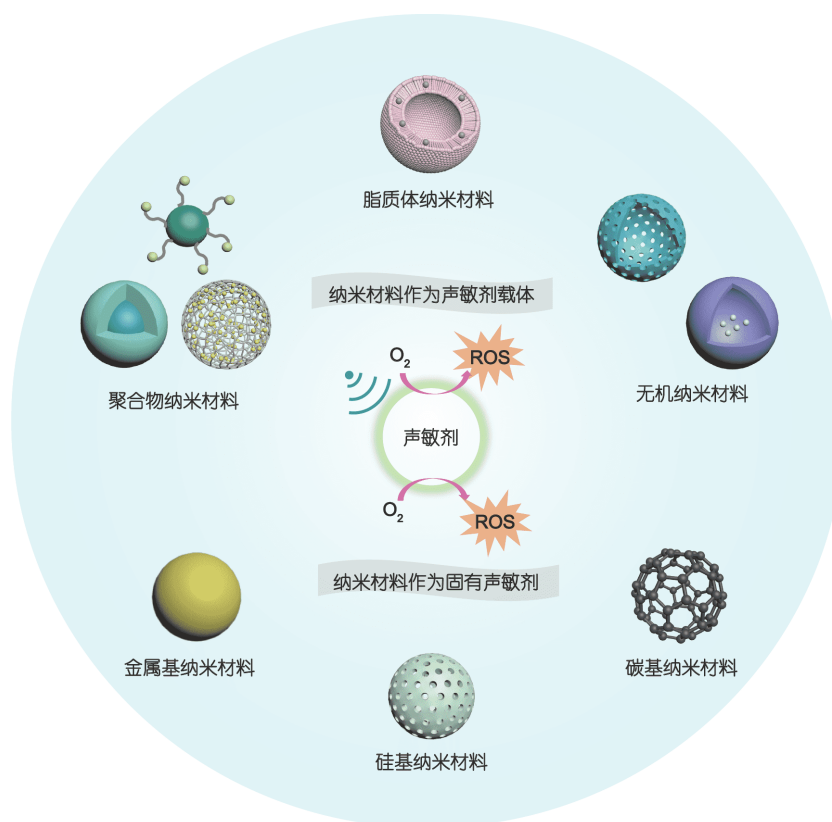


图1 (网络版彩色)应用于SDT的各种纳米材料

Figure 1 (Color online) Application of various nanomaterials in SDT

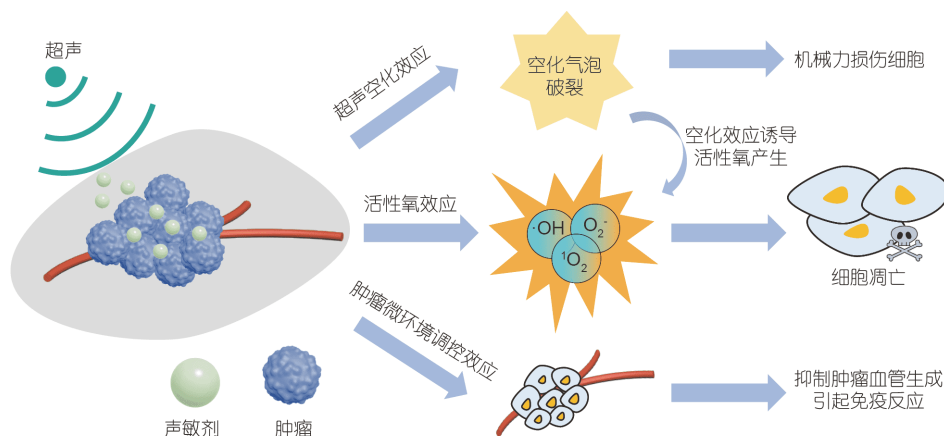


图2 (网络版彩色)SDT的可能作用机制示意图

Figure 2 (Color online) Schematic diagram of possible action mechanism of SDT

细胞的杀伤作用,具有安全、可靠、可控的特点,为癌症的治疗提供一个新的途径。

1.2 ROS效应

SDT主要通过两种方式诱导产生ROS。一方面,在超声刺激下,声敏剂从基态被激活到激发态,随后在返回基态的过程中释放大能量。然后,活化的声敏剂与周围的氧分子反应,产生具有高氧化活性的ROS,如单线态氧($^1\text{O}_2$)和自由基($\cdot\text{OH}$, $\text{O}_2\cdot^-$)等^[6]。另一方面,空化效应诱导产生的空泡破裂能瞬时释放能量,导致周围水分子发生裂解进而产生ROS。SDT的效能主要通过ROS产率来衡量,当足够多的ROS产生时,会产生一系列不利于细胞生长的生理反应过程,如线粒体膜电位降低、细胞骨架收缩、染色质凝集、膜破裂和DNA片段化等,最终导致细胞凋亡^[17]。近年来,研究者利用一些纳米载体通过增强声敏剂的敏感性或者增加其在肿瘤部位的蓄积,以期增加ROS的产量来提升SDT的治疗效果。Cao等人^[18]将金(Au)纳米晶体选择性地生长在具有高度暴露表面的二氧化钛(TiO_2)纳米薄片(NSs)边缘,制备了Au- TiO_2 NSs作为增强SDT的声敏剂。结果表明,在超声照射下,Au- TiO_2 NSs的ROS生成效率高于纯 TiO_2 NSs,具有更高的ROS产量,对肿瘤具有更强的抑制作用。因此,利用SDT的ROS治疗机制,通过增加ROS的产生来增强SDT疗效是极具前景的癌症治疗手段。

1.3 肿瘤微环境调控效应

肿瘤微环境是指肿瘤存在的细胞环境,包括周围的血管、免疫细胞、成纤维细胞、淋巴细胞、信号分

子、细胞外基质等。肿瘤微环境与肿瘤的生存息息相关,在肿瘤的生长和转移方面具有重要作用^[19]。其中新血管的生长和浸润为肿瘤提供了必要的营养和氧气^[20],为肿瘤转移提供了途径,因此抗血管新生成为目前研究较广的抗癌治疗方法。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)可在体内诱导新血管生成,有效地促进血管及淋巴管的再生。研究表明,SDT可以有效地通过抑制血管新生进而调节肿瘤微环境实现肿瘤治疗。Gao等人^[21]发现SDT可以显著抑制异种移植小鼠模型的肿瘤生长、瘤内血管分布和肿瘤细胞中VEGF的表达,在SDT后肿瘤微血管出现了较为明显的损伤和破坏。结果表明,SDT可在一定程度上有效抑制肿瘤新血管的生成,实现其抗肿瘤作用。另一方面,SDT还可以调节肿瘤微环境产生免疫反应。肿瘤微环境中反应性白细胞的浸润是肿瘤相关免疫反应发生的关键原因。Peng等人^[22]研究了SDT诱导的抗肿瘤免疫能力和效力。结果表明,SDT可以通过增加肿瘤组织中 CD8^+ /T细胞的浸润以及损伤小鼠B16F10黑色素瘤异种移植瘤的肿瘤血管来提高抗肿瘤免疫效果。目前关于SDT通过免疫反应来提高抗肿瘤效果的研究尚处于起步阶段,仍需不同的肿瘤模型来验证。

2 纳米材料在SDT中的应用

目前,声敏剂可以分为有机小分子声敏剂和无机声敏剂两大类。一般来说,纳米材料和声敏剂的结合使用主要分为:(1)纳米材料作为有机小分子声敏剂的载体,有效递送声敏剂于肿瘤部位释放进而实现SDT;(2)纳米材料作为SDT的固有声敏剂,如 TiO_2 纳米材料,其

本身就具有声敏剂的特性. 本文列举了近年来纳米材料应用于SDT的相关研究进展, 如表1所示.

2.1 纳米材料负载有机声敏剂应用于SDT

有机小分子声敏剂通常为卟啉及其衍生物, 如原卟啉IX^[45]、血卟啉单甲基醚^[46]、二氢卟吩e6(chlorin e6, Ce6)^[47]等. 然而, 这些声敏剂通常不溶于水, 易在血液循环过程中被排除, 很难在肿瘤部位高浓度富集, 严重限制了其治疗效果和临床应用^[6,48]. 近年来, 纳米技术的发展为传统声敏剂的应用提供了新的前景. 纳米材料具有比表面积大、负载量大、易与生物标志物结合等优点, 可以用作药物载体. 以纳米材料为基础的递送体系可以改善传统有机声敏剂的疏水性, 增加其生物利用度, 同时延长其血液循环时间, 有利于声敏剂在肿瘤部位的蓄积^[49]. 此外, 纳米材料可以通过增强渗透和保留效应(enhanced permeability and retention effect, EPR)或修饰主动靶向配体在肿瘤部位富集进而增强SDT的疗效^[47].

2.1.1 负载有机小分子声敏剂的聚合物纳米材料

聚合物纳米材料具有尺寸精小、生物相容性良好和靶向性强等优点, 已被广泛应用于生物医学领域^[50]. 其中, 将传统有机声敏剂和聚合物通过自组装的方式组合形成复合纳米颗粒, 是改善这些有机小分子生物利用度和提升其靶向性的有效途径. Liu等人^[23]基于疏水基团修饰硫酸软骨素(chondroitin sulfate, CS)可自组装形成纳米颗粒的特性, 开发了一种氧化还原/酶/超声多模态响应的硫酸软骨素-Ce6-疏辛酸纳米药物递送平台用于负载多西他赛(docetaxel), 有效实现SDT和化疗的协同治疗, 对黑色素瘤表现出抗增殖和抗转移疗效. 类似地, Wang等人^[24]利用聚乳酸-乙醇酸(PLGA)、透明质酸(HA)和5-氨基乙酰丙酸(ALA)通过自组装的方法制备了装载青蒿素(ART)的复合纳米颗粒(HA-PLGA@ART/ALA NPs). 体外和体内的抗癌结果表明, HA-PLGA@ART/ALA给药系统为肿瘤SDT提供了一种有前景的综合治疗策略.

然而, 大多数实体瘤处于缺氧状态, 因此较为简单的SDT纳米载药治疗体系往往会因为ROS产量不足而受到限制^[51]. 为了克服低氧环境给SDT带来的局限性, 研究者已经开发了新型纳米药物递送平台, 即通过在纳米载药体系中引入具有催化过氧化氢(H_2O_2)性能的物质(如 H_2O_2 酶、二氧化锰(MnO_2)、铂(Pt)纳米颗粒等), 促进肿瘤部位内源性 H_2O_2 产生 O_2 , 进而缓解肿瘤

部位缺氧状态, 促进ROS产生, 提升SDT效果. Li等人^[25]合成了高效无毒的氟化壳聚糖(FCS)作为经黏膜给药载体, 与中-四(4-羧基苯基)卟吩(TCPP)共轭过氧化氢酶(CAT-TCPP)组装, 形成CAT-TCPP/FCS NPs. 该NPs具有优异的膀胱黏膜层吸附性和肿瘤内的穿透性, 增加了其在肿瘤部位的积累, 同时内源性 H_2O_2 在过氧化氢酶催化分解下原位生成 O_2 , 通过改善肿瘤的缺氧微环境, 提升了膀胱癌的SDT效果. 此外, An等人^[26]制备了可生物降解的嵌有Pt粒子的中空聚多巴胺纳米颗粒, 共载上阿霉素(doxorubicin, DOX)和声敏剂Ce6, 并在其表面修饰线粒体靶向分子三苯基膦(triphenylphosphine, TPP), 构建了高效SDT协同化疗的肿瘤治疗纳米平台. 结果表明, Pt纳米颗粒通过催化 H_2O_2 产生 O_2 , 改善了肿瘤内部的缺氧环境, 促进了ROS的生成; 另外, 由于TPP的存在, 可将声敏剂Ce6直接靶向传递到线粒体, 进一步增强了ROS介导的肿瘤细胞凋亡. 总之, 聚合物纳米材料作为传统声敏剂的载体在SDT领域极具应用前景.

2.1.2 负载有机小分子声敏剂的脂质体纳米材料

脂质体纳米药物载体具有良好的生物相容性、可降解性和稳定性, 被广泛地应用于SDT领域. 脂质体是由脂质双分子层形成的球形囊泡, 由于其独特的结构, 可以同时包封亲水和疏水性药物, 保护药物免于体液的稀释和体内酶的分解^[52]. 脂质体作为载体可提高负载药物的靶组织富集量并降低其毒副作用. 此外, 通过合理设计的脂质体纳米材料不仅能实现联合给药, 还能控制药物的按需释放. Yue等人^[27]构建了脂质体共载疏水性声敏剂血卟啉单甲基醚和免疫佐剂咪喹莫特(imiquimod, R837)的SDT纳米增敏剂(HMME/R837@Lip). 结果表明, 在超声激发下, HMME/R837@Lip纳米增敏剂可以通过诱导细胞凋亡和坏死来杀死癌细胞, 并进一步刺激免疫系统, 增强抗肿瘤免疫效果. 由于SDT本身引起的抗肿瘤免疫反应程度有限, 不足以有效地阻止肿瘤的生长和转移, 而免疫佐剂R837的存在可以促进树突状细胞的成熟和细胞因子分泌, 引发免疫应答, 增强了以SDT为基础的免疫治疗.

近年来, 一些新的脂质体表面修饰方法开始出现, 使其在SDT治疗中展现出更大的优越性. 据报道, 可以用透明质酸^[53]、壳聚糖^[54]等对脂质体进行修饰以改善其性能, 尤其在脂质体纳米材料表面包覆仿生的细胞膜(红细胞膜、癌细胞膜等), 可以显著增强其血液循环能力或肿瘤靶向性. Zhao等人^[28]制备了脂质体纳米药

表 1 近年来纳米材料在SDT中的研究进展

Table 1 Research progress of nanomaterials in SDT in recent years

类型	材料	作用机制	文献
纳米材料作为有机声敏剂的载体	硫酸软骨素-Ce6-硫辛酸	ROS ($^1\text{O}_2$)/免疫反应	[23]
	HA-PLGA@ART/ALA NPs	ROS ($^1\text{O}_2$)	[24]
	CAT-TCPP/FCS NPs	ROS ($^1\text{O}_2$)	[25]
	Pt掺杂的CDP@HP-T NPs	ROS ($^1\text{O}_2$)	[26]
	HMME/R837@Lip	ROS ($^1\text{O}_2$)/免疫反应	[27]
	Lipo-Ce6/TPZ@M _H	ROS ($^1\text{O}_2$)	[28]
	Pt-CuS-TAPP Janus	ROS ($^1\text{O}_2$)	[29]
	BSO-TCPP-Fe@CaCO ₃	ROS ($^1\text{O}_2$)	[30]
	Au ₂₅ /B-TiO _{2-x} NTs	ROS ($^1\text{O}_2$)/·OH	[31]
	mTiO ₂ @PPY	ROS ($^1\text{O}_2/\text{O}_2^-$)	[32]
自身具有声敏剂特性的纳米材料	TiO ₂ @TiO _{2-x}	ROS ($^1\text{O}_2/\text{O}_2^-$)	[33]
	H-Pt-TiO ₂ Janus	ROS ($^1\text{O}_2/\text{O}_2^-/\cdot\text{OH}$)	[34]
	PEG-TiO _{1+x} NRs	ROS ($^1\text{O}_2/\cdot\text{OH}$)	[35]
	MnWO ₃ -PEG NPs	ROS ($^1\text{O}_2/\cdot\text{OH}$)	[36]
	DHMS NPs	ROS ($^1\text{O}_2/\cdot\text{OH}$)	[37]
	Au-MnO NPs	ROS ($^1\text{O}_2/\cdot\text{OH}$)	[38]
	Si NPs	空化效应	[39]
	介孔Si NPs	空化效应	[40]
	PTX@FA-CD/H-MSN	空化效应/(·OH)	[41]
	PpIX@HMOns-MnO _x -RGD	ROS ($^1\text{O}_2$)	[42]
碳基纳米材料	聚羟基富勒烯	ROS ($^1\text{O}_2/\text{O}_2^-/\cdot\text{OH}$)	[43]
	MnO _x /TiO ₂ -GR	ROS ($^1\text{O}_2/\text{O}_2^-/\cdot\text{OH}$)	[44]

物递送系统用于共载声敏剂Ce6和低氧激活剂替拉扎明(TPZ, 对低氧细胞具有强细胞毒性), 并在表面包覆上红细胞和血小板的杂化细胞膜, 构建了一个仿生纳米颗粒(Lipo-Ce6/TPZ@M_H)用于增强SDT治疗. 研究表明, 在给药后, 由于免疫逃逸和仿生杂化膜的靶向行为, 该仿生纳米颗粒表现出增强的肿瘤积累和保留能力. 超声刺激激发Ce6产生ROS, 同时肿瘤细胞的缺氧微环境激活TPZ, 进而实现高效协同治疗. 另外, 血小板的存在显著增强SDT介导的抗肿瘤免疫反应, 在一定程度上抑制了肿瘤转移.

2.1.3 负载有机小分子声敏剂的无机纳米材料

无机纳米载体在实现靶向给药、缓释给药、提高难溶性药物溶解度及其生物利用度方面表现出良好的应用前景. 其中, 介孔二氧化硅、碳酸钙、半导体、金属氧化物等无机纳米材料, 因其载药量高、易修饰、稳定性强等优异特性也被广泛应用于SDT领域来负载

传统声敏剂^[6,9]. Liang等人^[29]采用简便的真空金属溅射沉积法, 制备出Pt-CuS Janus空心纳米结构. 内部中空的CuS可以有效加载声敏剂四-(4-氨基苯基)卟啉(TAPP)实现SDT. 同时, 纳米Pt催化内源性H₂O₂的分解, 调节O₂的浓度, 以克服肿瘤缺氧环境, 增加SDT诱导的ROS产率. 重要的是, 贵金属Pt与CuS的复合可通过改变电子传输途径来显著提高该纳米结构的光热转换效率. 在实现PTT的同时, 产生的热量增强了Pt的H₂O₂酶活性, 从而产生更多的O₂, 进一步提高SDT的功效. Dong等人^[30]利用生物相容性良好的无定形CaCO₃纳米颗粒为模板, 制备了可pH解离的中空金属-有机配位纳米结构(BSO-TCPP-Fe@CaCO₃). 该纳米结构可联合Ca²⁺超载诱导的线粒体损伤、丁硫氨酸亚砷亚胺(BSO)介导的谷胱甘肽(GSH)消耗和TCPP介导的SDT, 导致显著的肿瘤细胞死亡.

随着纳米技术在生物医学领域的整合, 纳米载体

的出现为选择性地向肿瘤部位投递多种治疗药物并同时降低全身毒性提供了一种新途径. 纳米药物的发展为提高有机声敏剂的治疗效率提供了实验依据, 如将有机声敏剂封装或与纳米材料连接等. 此外, 这些纳米材料还可以作为增效剂, 提高SDT的治疗效率. 然而, 传统有机声敏剂固有的疏水性强、生物利用度低、靶向性不佳等问题不可避免. 因此, 开发更多新型纳米载药体系或者新型声敏剂来推动SDT的高效应用依旧必要.

2.2 自身具有声敏剂特性的纳米材料

2.2.1 金属基纳米材料

近年来, 本身具有声敏特性的纳米材料作为新型声敏剂在SDT中的应用愈加广泛. 这些新型的声敏剂通常由无机材料组成, 与有机声敏剂相比具有更好的理化性能. 其中, 金属基纳米材料(过渡金属氧化物、金属盐以及贵金属纳米材料等)因其较好的声敏效应在SDT领域引起了广泛的关注.

TiO₂纳米材料因其良好的生物相容性、耐热和耐腐蚀等特性, 广泛应用于药物缓控释体系^[55]. 同时, TiO₂纳米材料也是目前研究最多的无机纳米声敏剂. 先前的研究表明在紫外光照射下, TiO₂的电子从原子价带转移到传导带, 引发产生大量的ROS实现PDT, 导致细胞死亡^[31]. 然而, 由于紫外光的穿透深度有限, 限制了其在临床上的使用. Shimizu等人^[56]在后来的研究中发现, 将紫外光替换为超声后, TiO₂产生的声敏反应可以显著抑制肿瘤生长. 近年来, 多项研究表明, TiO₂作为固有声敏剂在SDT应用中显示出了优异的抗肿瘤性能. 此外, 具有较低细胞毒性和较高介孔体积的TiO₂, 不仅自身具有声动力效应, 也是一种良好的药物载体. He等人^[32]制备了光热材料聚吡咯(polypyrrole, PPY)包覆的介孔TiO₂纳米复合材料(mTiO₂@PPY), 可同时作为声敏剂和光热剂, 并具有良好的载药能力. 载上抗癌药物和厚朴酚(honokiol, HNK)后, mTiO₂@PPY-HNK纳米颗粒实现了基于SDT/PTT/化疗的多重联合治疗作用. 介孔TiO₂纳米材料为新型SDT抗肿瘤纳米系统的发展提供了巨大的前景, 也为联合治疗提供了更多的可能.

然而, 传统的TiO₂纳米材料由于其电子(electrons, e⁻)和空穴(holes, h⁺)会在能带结构上快速复合, 导致ROS产率低, 限制了SDT的疗效. 因此, 研究者开发了各种方法来提高TiO₂的ROS产率, 如通过将其与贵金

属^[57]、半导体^[58]等材料复合, 在其表面形成一层缺氧层以克服载流子复合等. Han等人^[33]通过在TiO₂纳米晶体表面形成缺氧TiO_{2-x}层, 构建了一个晶体无序的核/壳纳米结构(TiO₂@TiO_{2-x}), 通过促进e⁻和h⁺的分离, 显著提高了SDT的疗效. Liang等人^[34]首先制备了中空介孔结构的TiO₂ NPs, 然后通过真空金属溅射沉积技术将Pt层沉积在TiO₂ NPs上部, 进一步加氢还原, 使得TiO₂表面形成了一层缺氧层, 与此同时, 沉积的Pt层被重组为异质的Pt NPs, 并向整个TiO₂表面迁移. 研究结果表明, 这种无序的壳层和沉积的Pt NPs均促进了超声辐照下TiO₂能带结构中e⁻和h⁺的分离, 从而增强了SDT疗效. 除了将TiO₂和其他材料复合来提升SDT性能外, 钛基声敏剂本身仍然具有很大的开发空间. Wang等人^[35]制备了聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)改性的超细一氧化钛纳米棒(PEG-TiO_{1+x} NRs), 由于该纳米棒本身具有缺氧结构, 限制了e⁻和h⁺的复合进而高效生成ROS, 增强了SDT的疗效. 同时, PEG-TiO_{1+x} NRs表现出类似于过氧化物酶的纳米酶活性, 可以催化内源性的H₂O₂产生·OH, 从而实现了SDT和化学动力治疗(chemodynamic therapy, CDT)的联合治疗. 通过改性TiO₂纳米材料, 可显著提升其SDT效力, 有效抑制肿瘤.

除钛基纳米材料外, 锰、锌等过渡金属以及一些贵金属纳米材料也被应用于SDT研究^[59,60]. Gong等人^[36]报道了PEG修饰的超微小缺氧双金属氧化物纳米颗粒(MnWO_x-PEG NPs). 作为无机纳米增敏剂, MnWO_x-PEG NPs表现出比原卟啉IX和TiO₂等声敏剂更高的ROS产量. 同时, 该NPs具有耗竭GSH的能力, 进一步提升了SDT的治疗效果. Pan等人^[37]制备了金属-有机框架材料(MOFs)衍生的双层中空硅酸锰纳米颗粒(DHMS)用于SDT治疗, DHMS可有效克服SDT氧气依赖性的缺点, 实现高效的肿瘤治疗. Lin等人^[38]利用Au和MnO相结合设计了超声和GSH双响应的Au-MnO NPs, 实现了SDT和CDT协同抑制原位肝部肿瘤的生长.

2.2.2 硅基纳米材料

研究表明, 超声也能激发硅纳米材料产生ROS以实现SDT. Osminkina等人^[39]研究发现涂有生物可降解聚合物右旋糖酐的多孔硅纳米颗粒在超声(1~3 MHz, 1~2 W/cm²)刺激下可显著抑制人喉癌肿瘤细胞(Hep2)增殖. 随后, Osminkina等人^[40]通过体内外实验发现介孔硅纳米颗粒结合超声刺激显著抑制了小鼠Hep2癌细胞的增殖和Lewis肺癌细胞的生长. 这些结果证明硅基纳米材料可以作为一种有效的声敏剂.

利用介孔二氧化硅纳米颗粒优异的载药能力, 将其与传统化疗药物结合, 可实现协同治疗进而增强其抗肿瘤疗效。Wang等人^[41]通过将紫杉醇(PTX)负载于介孔二氧化硅纳米颗粒中, 并在其表面封装叶酸(folic acid, FA)及 β -环糊精(β -cyclodextrin, β -CD)以提升肿瘤靶向性。结果表明, 经超声辐射后, 该复合纳米颗粒(PTX@FA-CD/H-MSN, DESN)显示出增强的空化效应, 促进了ROS的生成。此外, 将硅基纳米材料和传统有机声敏剂结合能够获得多功能复合声敏剂。Zhu等人^[42]将氧化锰(MnO_x)和原卟啉负载于中空介孔有机硅纳米颗粒(HMONs)中, 同时利用多肽(arg-gly-asp, RGD)进行表面修饰构建了PpIX@HMONs- MnO_x -RGD复合纳米声敏剂。其中, MnO_x 具有纳米酶的效果通过原位分解 H_2O_2 来减轻肿瘤的缺氧环境, 增强超声触发的SDT疗效。目前, 基于硅纳米材料的SDT研究较少, 其声动力效应的具体机制尚不清楚, 但是普遍认为其能够提供空化成核位点、降低空化阈值促进空化气泡形成以杀伤肿瘤细胞。未来需要展开更多的研究来探索硅基纳米材料的确切SDT机制。

2.2.3 碳基纳米材料

除金属基和硅基纳米材料外, 石墨烯(graphene, GR)和富勒烯(fullerenes)等碳基材料也具有声敏剂特性。碳基纳米材料具有分离 e^- 和 h^+ 的能力, 作为声敏材料应用于SDT可以显著提升ROS的产生效率。Yumita等人^[43]的研究表明聚羟基富勒烯(PHF)在超声激发下可实现ROS介导的肿瘤细胞死亡。超声结合PHF的治疗与单独超声或者声敏剂PHF治疗相比, 对肿瘤细胞具有更显著的抑制作用。Dai等人^[44]研究了由GR和 MnO_x 功能化的半导体 TiO_2 ($\text{MnO}_x/\text{TiO}_2$ -GR)组成的层状复合声敏剂的SDT疗效。GR纳米片更大的表面积和更高的电导率促进了 e^- 和 h^+ 的有效分离, 显著提升了ROS的生成效率, 增强了SDT的疗效。然而, 基于碳基的纳米材料在SDT领域的应用仍有一些需要注意的问题, 包括其生

物利用度、生理稳定性和生物降解性等。

基于无机纳米材料的声敏剂较有机声敏剂而言, 具有更高的生理稳定性和多功能性。然而, 无机声敏材料存在超声吸收效率低、剂量依赖型细胞毒性等缺点。因此, 开发更加高效、安全的新型声敏剂依旧是未来SDT领域的研究重点。

3 结语与展望

SDT具有治疗效果好、组织穿透性强、安全性高和适应范围广等优点, 是一种很有应用前景的非侵入性肿瘤治疗方式。SDT的疗效与声敏剂的性质息息相关。理想的声敏剂应该具备声动力效应高、生物相容性良好、靶向性强、稳定性好且易于保存等特点。纳米技术和生物材料领域的快速发展推动了各种高效新型声敏剂的开发和利用。本文总结了近年来纳米材料在SDT应用中的相关研究进展。聚合物、脂质体以及一些无机纳米材料作为载体应用于SDT领域, 一定程度上克服了传统声敏剂固有的缺点, 增强了SDT的治疗效果。 TiO_2 等本身具有声敏特性的无机纳米材料为SDT提供了更多新颖有效的治疗策略。同时, 新型纳米声敏剂也为SDT与化疗、光热治疗、免疫治疗等协同治疗创造了更多的可能。然而, 在接受SDT作为传统癌症治疗的辅助或替代方法之前, 仍需做更多的工作。一方面, SDT的作用机制尚有很大的不确定性, 需要进一步阐明, 才能实现广泛的临床应用; 另一方面, 新型声敏剂的开发和利用往往受到诸如制备技术繁杂、肿瘤部位蓄积效果差和对健康组织的副作用等问题的限制。毒副作用小、疗效高的新型声敏剂还有待探索。纳米材料应用于SDT具有独特优势, 必要时可以根据精准治疗的需要设计多用途的纳米材料基新型声敏剂。因此, 今后的研究重点应在于确定SDT的作用机制和开发更加安全高效适用的新型声敏剂。相信纳米材料在肿瘤SDT领域的应用将在未来绽放出更为绚丽的光芒。

参考文献

- 1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA-Cancer J Clin*, 2018, 68: 394-424
- 2 Wang M X, Liang X L, Chen M, et al. Advances in equipment for tumor sonodynamic therapy (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2018, 63: 266-282 [王梦玄, 梁晓龙, 陈敏, 等. 癌症声动力治疗装置的研究进展. *科学通报*, 2018, 63: 266-282]
- 3 Yumita N, Nishigaki R, Umemura K, et al. Hematoporphyrin as a sensitizer of cell-damaging effect of ultrasound. *Cancer Sci*, 1989, 80: 219-222
- 4 Hoogenboom M, Eikelenboom D, Den Brok M H, et al. Mechanical high-intensity focused ultrasound destruction of soft tissue: Working mechanisms and physiologic effects. *Ultrasound Med Biol*, 2015, 41: 1500-1517
- 5 Shibaguchi H, Tsuru H, Kuroki M, et al. Sonodynamic cancer therapy: A non-invasive and repeatable approach using low intensity ultrasound with

- a sonosensitizer. *Anticancer Res*, 2011, 31: 2425–2429
- 6 Lin X, Song J, Chen X, et al. Ultrasound-activated sensitizers and applications. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59: 14212–14233
- 7 Pan X, Wang H, Wang S, et al. Sonodynamic therapy (SDT): A novel strategy for cancer nanotheranostics. *Sci China Life Sci*, 2018, 61: 415–426
- 8 Rabiee N, Yarak M T, Garakani S M, et al. Recent advances in porphyrin-based nanocomposites for effective targeted imaging and therapy. *Biomaterials*, 2020, 232: 119707
- 9 Canavese G, Ancona A, Racca L, et al. Nanoparticle-assisted ultrasound: A special focus on sonodynamic therapy against cancer. *Chem Eng J*, 2018, 340: 155–172
- 10 Liu R G, Zhang Q Y, Lang Y H, et al. Sonodynamic therapy, a treatment developing from photodynamic therapy. *Photodiagn Photodyn*, 2017, 19: 159–166
- 11 Son S, Kim J H, Wang X, et al. Multifunctional sonosensitizers in sonodynamic cancer therapy. *Chem Soc Rev*, 2020, 49: 3244–3261
- 12 Wu M, Ding Y, Li L. Recent progress in the augmentation of reactive species with nanoplateforms for cancer therapy. *Nanoscale*, 2019, 11: 19658–19683
- 13 Chen H, Zhou X, Gao Y, et al. Recent progress in development of new sonosensitizers for sonodynamic cancer therapy. *Drug Discov Today*, 2014, 19: 502–509
- 14 Mchale A P, Callan J F, Nomikou N, et al. Sonodynamic therapy: Concept, mechanism and application to cancer treatment. *Ther Ultrasound*, 2016, 880: 429–450
- 15 Sundaram J, Mellein B R, Mitragotri S. An experimental and theoretical analysis of ultrasound-induced permeabilization of cell membranes. *Biophys J*, 2003, 84: 3087–3101
- 16 Feng Q, Zhang W, Yang X, et al. pH/Ultrasound dual-responsive gas generator for ultrasound imaging-guided therapeutic inertial cavitation and sonodynamic therapy. *Adv Healthc Mater*, 2018, 7: 1700957
- 17 Xu H, Zhang X, Han R, et al. Nanoparticles in sonodynamic therapy: State of the art review. *RSC Adv*, 2016, 6: 50697–50705
- 18 Cao Y, Wu T, Dai W, et al. TiO₂ nanosheets with the Au nanocrystal-decorated edge for mitochondria-targeting enhanced sonodynamic therapy. *Chem Mater*, 2019, 31: 9105–9114
- 19 Hui L, Chen Y. Tumor microenvironment: Sanctuary of the devil. *Cancer Lett*, 2015, 368: 7–13
- 20 Lu M, Li L S, Song X, et al. The process of endothelial cell migration during tumor angiogenesis (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2013, 58: 3381–3389 [路曼, 李莉莎, 宋晓, 等. 肿瘤血管生成过程中内皮细胞迁移的研究进展. 科学通报, 2013, 58: 3381–3389]
- 21 Gao Z, Zheng J, Yang B, et al. Sonodynamic therapy inhibits angiogenesis and tumor growth in a xenograft mouse model. *Cancer Lett*, 2013, 335: 93–99
- 22 Peng Y, Jia L M, Wang S, et al. Sonodynamic therapy improves anti-tumor immune effect by increasing the infiltration of CD8⁺ T cells and altering tumor blood vessels in murine B16F10 melanoma xenograft. *Oncol Rep*, 2018, 40: 2163–2170
- 23 Liu M, Khan A R, Ji J, et al. Crosslinked self-assembled nanoparticles for chemo-sonodynamic combination therapy favoring antitumor, antimetastasis management and immune responses. *J Control Release*, 2018, 290: 150–164
- 24 Wang L, Hu Y, Hao Y, et al. Tumor-targeting core-shell structured nanoparticles for drug procedural controlled release and cancer sonodynamic combined therapy. *J Control Release*, 2018, 286: 74–84
- 25 Li G, Wang S, Deng D, et al. Fluorinated chitosan to enhance transmucosal delivery of sonosensitizer-conjugated catalase for sonodynamic bladder cancer treatment post-intravesical instillation. *ACS Nano*, 2020, 14: 1586–1599
- 26 An J, Hu Y G, Cheng K, et al. ROS-augmented and tumor-microenvironment responsive biodegradable nanoplateform for enhancing chemo-sonodynamic therapy. *Biomaterials*, 2020, 234: 119761
- 27 Yue W W, Chen L, Yu L D, et al. Checkpoint blockade and nanosonosensitizer-augmented noninvasive sonodynamic therapy combination reduces tumour growth and metastases in mice. *Nat Commun*, 2019, 10: 2025
- 28 Zhao H, Zhao B, Li L, et al. Biomimetic decoy inhibits tumor growth and lung metastasis by reversing the drawbacks of sonodynamic therapy. *Adv Healthc Mater*, 2020, 9: 1901335
- 29 Liang S, Deng X, Chang Y, et al. Intelligent hollow Pt-CuS Janus architecture for synergistic catalysis-enhanced sonodynamic and photothermal cancer therapy. *Nano Lett*, 2019, 19: 4134–4145
- 30 Dong Z, Feng L, Hao Y, et al. Synthesis of CaCO₃-based nanomedicine for enhanced sonodynamic therapy via amplification of tumor oxidative stress. *Chem*, 2020, 6: 1391–1407
- 31 Yang D, Gulzar A, Yang G, et al. Au nanoclusters sensitized black TiO_{2-x} nanotubes for enhanced photodynamic therapy driven by near-infrared light. *Small*, 2017, 13: 1703007
- 32 He Y, Wan J, Yang Y, et al. Multifunctional polypyrrole-coated mesoporous TiO₂ nanocomposites for photothermal, sonodynamic, and chemotherapeutic treatments and dual-modal ultrasound/photoacoustic imaging of tumors. *Adv Healthc Mater*, 2019, 8: 1801254
- 33 Han X, Huang J, Jing X, et al. Oxygen-deficient black titania for synergistic/enhanced sonodynamic and photoinduced cancer therapy at near infrared-II biowindow. *ACS Nano*, 2018, 12: 4545–4555
- 34 Liang S, Deng X, Xu G, et al. A novel Pt-TiO₂ heterostructure with oxygen-deficient layer as bilaterally enhanced sonosensitizer for synergistic

- chemo-sonodynamic cancer therapy. *Adv Funct Mater*, 2020, 30: 1908598
- 35 Wang X, Zhong X, Bai L, et al. Ultrafine titanium monoxide (TiO_{1+x}) nanorods for enhanced sonodynamic therapy. *J Am Chem Soc*, 2020, 142: 6527–6537
 - 36 Gong F, Cheng L, Yang N, et al. Ultrasmall oxygen-deficient bimetallic oxide MnWO_x nanoparticles for depletion of endogenous GSH and enhanced sonodynamic cancer therapy. *Adv Mater*, 2019, 31: 1900730
 - 37 Pan X Y, Wang W W, Huang Z J, et al. MOF-derived double-layer hollow nanoparticles with oxygen generation ability for multimodal imaging-guided sonodynamic therapy. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59: 2004894
 - 38 Lin X, Liu S, Zhang X, et al. An ultrasound activated vesicle of Janus Au-MnO nanoparticles for promoted tumor penetration and sono-chemodynamic therapy of orthotopic liver cancer. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 59: 1682–1688
 - 39 Osminkina L A, Nikolaev A L, Sviridov A P, et al. Porous silicon nanoparticles as efficient sensitizers for sonodynamic therapy of cancer. *Microporous Mesoporous Mat*, 2015, 210: 169–175
 - 40 Osminkina L A, Kudryavtsev A A, Zinovyev S V, et al. Silicon nanoparticles as amplifiers of the ultrasonic effect in sonodynamic therapy. *Bull Exp Biol Med*, 2016, 161: 296–299
 - 41 Wang J, Jiao Y, Shao Y. Mesoporous silica nanoparticles for dual-mode chemo-sonodynamic therapy by low-energy ultrasound. *Materials*, 2018, 11: 2041
 - 42 Zhu P, Chen Y, Shi J. Nanoenzyme-augmented cancer sonodynamic therapy by catalytic tumor oxygenation. *ACS Nano*, 2018, 12: 3780–3795
 - 43 Yumita N, Iwase Y, Imaizumi T, et al. Sonodynamically-induced anticancer effects by functionalized fullerenes. *Anticancer Res*, 2013, 33: 3145–3151
 - 44 Dai C, Zhang S, Liu Z, et al. Two-dimensional graphene augments nanosonosensitized sonocatalytic tumor eradication. *ACS Nano*, 2017, 11: 9467–9480
 - 45 Liang K C, Li Z C, Luo Y, et al. Intelligent nanocomposites with intrinsic blood-brain-barrier crossing ability designed for highly specific MR imaging and sonodynamic therapy of glioblastoma. *Small*, 2020, 16: 1906985
 - 46 Zhang Y, Xu Y J, Sun D, et al. Hollow magnetic nanosystem-boosting synergistic effect between magnetic hyperthermia and sonodynamic therapy via modulating reactive oxygen species and heat shock proteins. *Chem Eng J*, 2020, 390: 124521
 - 47 An J, Hu Y G, Li C, et al. A pH/ultrasound dual-response biomimetic nanoplatform for nitric oxide gas-sonodynamic combined therapy and repeated ultrasound for relieving hypoxia. *Biomaterials*, 2020, 230: 119636
 - 48 Choi V, Rajora M A, Zheng G, et al. Activating drugs with sound: Mechanisms behind sonodynamic therapy and the role of nanomedicine. *Bioconjugate Chem*, 2020, 31: 967–989
 - 49 Zhou L Q, Li P, Cui X W, et al. Ultrasound nanotheranostics in fighting cancer: Advances and prospects. *Cancer Lett*, 2020, 470: 204–219
 - 50 Kenry, Yeo T, Manghnani P N, et al. Mechanistic understanding of the biological responses to polymeric nanoparticles. *ACS Nano*, 2020, 14: 4509–4522
 - 51 Gao S, Jin Y, Ge K, et al. Self-supply of O_2 and H_2O_2 by a nanocatalytic medicine to enhance combined chemo/chemodynamic therapy. *Adv Sci*, 2019, 6: 1902137
 - 52 He H S, Lu Y, Qi J P, et al. Adapting liposomes for oral drug delivery. *Acta Pharm Sin B*, 2019, 9: 46–58
 - 53 Liu T Y, Huang H H, Chen Y J, et al. Study of a novel ultrasonically triggered drug vehicle with magnetic resonance properties. *Acta Biomater*, 2011, 7: 578–584
 - 54 Hamedinasab H, Rezayan A H, Mellat M, et al. Development of chitosan-coated liposome for pulmonary delivery of *N*-acetylcysteine. *Int J Biol Macromol*, 2020, 156: 1455–1463
 - 55 Meng R Q, Li Q L, Jin R Y. Progress of titanium dioxide nanostructures as carriers in sustained and controlled drug-release delivery system (in Chinese). *Chem Ind Eng Prog*, 2018, 37: 287–294 [孟戎茜, 李巧玲, 晋日亚. TiO_2 纳米结构作为载体在药物缓控释传递系统的应用. 化工进展, 2018, 37: 287–294]
 - 56 Shimizu N, Ogino C, Dadjour M F, et al. Sonocatalytic facilitation of hydroxyl radical generation in the presence of TiO_2 . *Ultrason Sonochem*, 2008, 15: 988–994
 - 57 Deepagan V G, You D G, Um W, et al. Long-circulating Au- TiO_2 nanocomposite as a sonosensitizer for ROS-mediated eradication of cancer. *Nano Lett*, 2016, 16: 6257–6264
 - 58 Liang S, Deng X R, Ma P A, et al. Recent advances in nanomaterial-assisted combinational sonodynamic cancer therapy. *Adv Mater*, 2020, 2003214
 - 59 Urbanova V, Pumera M. Biomedical and bioimaging applications of 2D pnictogens and transition metal dichalcogenides. *Nanoscale*, 2019, 11: 15770–15782
 - 60 Liu Y, Wang Y, Zhen W, et al. Defect modified zinc oxide with augmenting sonodynamic reactive oxygen species generation. *Biomaterials*, 2020, 251: 120075

Summary for “基于纳米材料的肿瘤声动力治疗研究进展”

Research progress of tumor sonodynamic therapy based on nanomaterials

Linfei Chen^{1,2}, Peiyao Xu^{1,2}, Shibin Wang^{1,2} & Aizheng Chen^{1,2*}

¹ Institute of Biomaterials and Tissue Engineering, Huaqiao University, Xiamen 361021, China;

² Fujian Provincial Key Laboratory of Biochemical Technology, College of Chemical Engineering, Huaqiao University, Xiamen 361021, China

* Corresponding author, E-mail: azchen@hqu.edu.cn

Sonodynamic therapy (SDT) is a new technique for tumor therapy developed on the basis of photodynamic therapy (PDT). Compared with PDT, SDT has many advantages, such as non-invasive, deep tissue penetration, safety, among others. The enhanced antitumor efficacy of SDT is mainly originated from the ultrasound activation of sonosensitizers accumulated at the tumor site. However, the exact mechanism of SDT is still under study. Low frequency ultrasound, molecular oxygen and sonosensitizers are the key factors of SDT, especially the sonosensitizers, which are most closely related to the SDT efficacy. At present, most of the sonosensitizers derive from photosensitizers, such as porphyrins and their derivatives. These traditional sonosensitizers are usually poor in water solubility, blood circulation and tumor targeting, leading to the unsatisfactory tumor site enrichment and SDT efficacy.

The novel nanomaterials-based sonosensitizers can effectively overcome the above-mentioned disadvantages and promote SDT application. Owing to the large specific surface area, high loading capacity and ease to combine with biomarkers, nanomaterials have been applied in SDT as carriers to improve the bioavailability of traditional sonosensitizers and enhance the SDT efficacy. In addition, some new types of inorganic sonosensitizers based on sonosensitive inorganic nanomaterials exhibited better physical and chemical properties and stability in SDT application than organic sonosensitizers. Moreover, nanomaterials can be endowed with new characteristics by surface modification by taking advantage of their unique physical and chemical properties, such as the surface, structure and size. For example, modification of nano-sonosensitizers with oxygen supply or tumor targeting ability can alleviate the hypoxic treatment environment of SDT and increase the accumulation of sonosensitizers at tumor site. In addition, nanomaterials-based sonosensitizers provide SDT with more possibilities when combined with chemotherapy, photothermal therapy, photodynamic therapy, and immunotherapy, among others, playing significant roles in improving the anti-tumor therapeutic effect.

This review begins with the summarization of the therapeutic mechanisms of SDT, including ultrasonic cavitation effect, reactive oxygen species effect, and tumor microenvironment regulation effect, among others. Next, we mainly introduce the progress of nanomaterials-based sonosensitizers for cancer SDT in recent years, including the application of polymers, liposomes, and inorganic nanomaterials as traditional sonosensitizer carriers for the enhancement of SDT efficacy, as well as metal, silicon, and carbon-based nanomaterials with sound sensitive effect for the development of SDT-based new therapeutic strategies. Finally, we summarize the aspects of the future development of SDT. Despite many advantages, there are still some issues worth to be considered for nanomaterials-based tumor SDT in the future. On the one hand, mechanisms of SDT for tumor therapy are still not clear and remain controversial, and further elucidation are still required for effective and precise treatment for different tumor models. On the other hand, it is still full of challenges to develop novel sonosensitizer with low toxicity and high efficacy. Therefore, to shed light on SDT mechanisms and explore innovative and efficient sonosensitizers will be the key to the future development of SDT.

sonodynamic therapy, sonosensitizers, nanomaterials, tumor, mechanism

doi: [10.1360/TB-2020-1053](https://doi.org/10.1360/TB-2020-1053)