

形貌和粒径对纳米金协同超声在医药领域应用的影响

王孟圆¹, 王冬晶², 孙亮¹, 王唯¹, 郎晨瑜¹, 刘宇¹, 刘彬^{1*}

(¹辽宁大学药学院, 沈阳 110036; ²北京利龄恒泰药业有限公司, 北京 102205)

摘要: 随着纳米技术的高速发展, 纳米材料在医药领域的应用也日益增多。然而, 纳米材料颗粒大小及形貌变化常会对其活性带来较大的影响, 因此相关研究越来越多。近年来, 超声作为一种临床辅助诊断、治疗的常用手段被广泛应用于医药领域, 而纳米金(gold nanoparticles, AuNPs)展示出较好的声敏性。基于此, 本文综述了不同形貌AuNPs协同超声在肿瘤治疗、药物递送及生物成像等方面的应用, 同时, 探讨了AuNPs粒径和形貌的改变对其声动力活性发挥的影响因素和作用机制。此外, 总结了AuNPs与超声协同在医药领域应用中亟待解决的问题, 以期为AuNPs在医药领域更广泛的使用提供新思路。

关键词: 纳米金; 粒径; 形貌; 超声; 应用; 影响

Effects of morphology and particle size of nano-gold on the synergistic application with ultrasound in the field of biomedicine

WANG Mengyuan¹, WANG Dongjing², SUN Liang¹, WANG Wei¹, LANG Chenyu¹,
LIU Yu¹, LIU Bin^{1*}

(¹School of Pharmaceutical Sciences, Liaoning University, Shenyang 110036, China;

²Beijing Liling Hengtai Pharmaceutical Co. Ltd., Beijing 102205, China)

Abstract: The rapid progress in nanotechnology has dramatically promoted the applications of nanomaterials in pharmaceuticals field. There are more and more relevant studies of nanomaterials because of their activities are influenced by finely tunable particle sizes and morphology. Ultrasound has been widely utilized in clinical diagnosis as well as therapeutic application around the world. Conspicuously, evidence from extensive studies suggests that gold nanoparticles (AuNPs) show good sensitive behaviors to ultrasound. This paper reviews the applications of AuNPs with different morphologies for cooperative ultrasound in tumor therapy, drug delivery and bioimaging. Moreover, the factors and mechanisms about how the morphology and size influence the AuNPs sonodynamic activities will be discussed in the last section. Furthermore, the problems that needed to be resolved in the application of AuNPs combined with ultrasound in the pharmaceutical field are summarized, in order to provide new ideas for more widely use of AuNPs in the future.

Key Words: gold nanoparticles; size; morphology; ultrasound; application; effect

收稿日期: 2021-09-29

基金项目: 辽宁省“兴辽英才计划”项目(XLYC2007054)

第一作者: E-mail: wangmengyuan8898@163.com

*通信作者: E-mail: liubin@lnu.edu.cn

纳米材料是指粒径在三维空间中至少有一维在1 nm~100 nm的物质,具有特殊的结构及尺寸效应、较大氧空位和比表面积,因此,与相应的块状材料相比展示出多种独特性质^[1,2]。据文献报道,纳米材料的性质随着形貌、粒径及暴露的晶面的不同会产生很大的变化,因而是影响其性能和应用的关键因素^[3,4]。众所周知,颗粒的大小降到纳米级别时会产生纳米效应,其理化性质也随之发生巨大变化,如材料的吸附性能得到大大提升、光吸收效率也随之增大,活性也越强^[5,6]。如Badwaik等^[7]发现,粒径不同的金纳米粒子(gold nanoparticles, AuNPs)对大肠杆菌的抑菌效果不同。因此,有必要研究纳米材料的不同粒径或形貌对其结构和活性的影响。

超声是一类频率高于人类听力感知的周期性振动的机械波,作为一种临床辅助诊断、治疗的常用手段,近年来被广泛应用于医药领域^[8]。如联合微泡增加药物递送的聚焦超声以及将超声敏感剂和低强度超声结合起来,激发特定的超声化学反应,产生局部细胞毒性的声动力疗法(sonodynamic therapy, SDT)。本课题组前期研究成果证实,喹诺酮类抗菌药具有良好的声敏性,超声可增强该类药物的抑菌效果,进一步研究发现,AuNPs对于上述药物的协同超声抑菌效果有明显促进作用^[9-12]。

AuNPs作为一种贵金属纳米材料,不仅具有纳米材料的属性,还具有毒性低、生物相容性好,特别是具有独特的声学 and 光学性质。因此,近年来在化学、生物、医学、环保等领域得到了广泛研究和应用。本文基于形貌对AuNPs性能的影响及其与超声联合在医药领域的广泛应用,针对AuNPs在粒径、形态以及结构修饰等因素改变前后与联合超声在医药领域中的应用进行分类汇总,并探讨了上述因素的改变对超声联合的影响和作用机制,最后总结并设想AuNPs联合超声在未来医药领域中进一步广泛应用的前景。

1 AuNPs粒径对其协同超声在医药领域应用的影响

一般而言,纳米粒子的生物效应强弱与其粒径大小有关。Prabhu等^[13]研究发现,不同粒径的

Cu纳米粒子的毒性效应不同,且粒径越小毒性越大。同时有研究表明,AuNPs的体内分布也与其粒径大小有关,小于10 nm的颗粒在器官中的分布最为广泛,包括血液、心脏、肺、肝、脾、肾、胸腺、大脑和生殖器官^[14]。此外,随着超声在临床应用的应用逐渐深入,不同粒径的AuNPs联合超声在医药领域的应用也展示出良好的效果。

Shancei等^[15]考察了被叶酸和半胱氨酸修饰的15 nm、23 nm和79 nm等不同粒径AuNPs联合超声对黑色素瘤细胞的抑制作用,结果显示,黑色素瘤细胞存活率随AuNPs粒径的增加而逐渐降低,其中粒径为79 nm的AuNPs协同超声对黑色素瘤细胞的抑制率高达82%,而单独超声对黑色素瘤细胞的抑制率仅为35%。说明粒径大小对于AuNPs联合超声抑制肿瘤作用的确是关键因素,但具体影响规律尚需要更多数据支撑。

Ohta等^[16]考察了不同粒径AuNPs在聚焦超声结合微泡的诱导下通过血脑屏障的情况,体外实验结果显示,3 nm和15 nm的AuNPs通过血脑屏障的数量显著增加,但是对于120 nm的AuNPs效果不明显。进一步在体研究发现,15 nm的AuNPs经聚焦超声联合微泡处理后的输送效率(%ID)达到0.22,高于同等条件下3 nm(0.06)和120 nm(0.12) AuNPs的输送效率。该课题组认为,上述实验结果可归因于在超声与微泡的辅助下,改变了不同粒径AuNPs对血脑屏障缝隙的竞争性透过和血液循环中的竞争性排泄过程。因此,AuNPs联合超声在辅助药物穿透血脑屏障过程中有潜在的应用价值。

2 AuNPs的不同形状对其协同超声在医药领域应用的影响

除了经典的金纳米球外,现阶段已通过各种合成技术成功制备出形状和结构多样的AuNPs。如金纳米棒(gold nanorods, AuNRs)由于自身高效的表面等离子体吸收,是非常合适的光声成像造影剂^[17]。金纳米簇(gold nanoclusters, AuNCs)存在明显的量子限域效应,且具有尺寸小、制备条件温和、无毒等突出优点^[18],使AuNCs在药物输送方面有巨大的应用潜力。Xiong等^[19]构建并评价了一种黄芪多糖和AuNRs包裹在聚乙二醇中的新型多功能治疗药物发挥光声成像增效剂的效果。实验

结果显示, 该复合药物在肿瘤中表现出浓度依赖性的造影增强, 而不含有AuNRs的该复合药物即使在高浓度下也没有光声对比变化。即封装的AuNRs有助于光声信号增强。Chen等^[20]通过体外实验发现, 超小型AuNRs(8 nm×45 nm)用于肿瘤光声成像时, 其产生的光声强度信号是常规AuNRs的3.5倍, 稳定性是常规AuNRs的3倍。Agarwal等^[21]利用AuNRs造影剂对前列腺癌进行了光声成像研究。结果表明, AuNRs能够增强光声成像效果, 可以为早期前列腺癌检测提供更准确的检测信息。尽管AuNRs辅助的光声成像技术已被广泛应用于临床成像研究, 但在实际应用过程中仍面临很多挑战, 如AuNRs辅助的光声成像无法完成对组织空腔或骨骼后面的区域成像、AuNRs体积过大时不易被机体代谢等^[22]。

Sultan等^[23]通过正电子发射断层成像技术测定聚焦超声照射对⁶⁴Cu-AuNCs穿透血脑屏障的效果时发现, 经聚焦超声照射后大脑中⁶⁴Cu-AuNCs的积累量显著多于未经聚焦超声照射的小鼠。这一结果表明, 聚焦超声可以促进AuNCs穿透血脑屏障并在大脑中积累。通过正电子发射断层成像证实, 聚焦超声照射后, 大脑中的AuNCs可以有效地渗透、保留和扩散。同时与具有显著高滞留效应的大纳米颗粒(>10 nm)相比, 超小纳米团簇具有比较低的非特异性肿瘤保留率^[24]。即AuNCs可以在成像或治疗过程中获得关于靶点的特定信息, 进而提高治疗疗效。因此, AuNCs联合聚焦超声有很大的潜力作为未来的脑肿瘤成像和精确治疗的应用平台。

3 AuNPs的结构修饰对其协同超声在医药领域应用的影响

AuNPs的表面容易被蛋白质、多肽、单克隆抗体和小分子等活性成分功能化, 从而在诊断、预防和治疗等各种应用中提高靶向特异性、选择性和灵敏性^[25-27]。Wójcik等^[28]证实, 经阿霉素非共价偶联修饰的谷胱甘肽AuNPs对猫纤维肉瘤细胞系的活性抑制作用强于未修饰的AuNPs。进一步研究表明, 在超声作用下, 修饰后的AuNPs可增加其对肿瘤的治疗效果, 进而作为超声增敏剂使用^[29-32]。

Deepagan等^[29]研究了亲水化的Au-TiO₂纳米复

合材料结合超声后对肿瘤的抑制效果。结果显示, 经超声辐照后的该复合材料对肿瘤抑制程度约是普通TiO₂纳米材料的3倍。由于Au-TiO₂纳米复合材料与未经修饰TiO₂纳米材料的理化性质相似, 推断肿瘤的消退是由于AuNPs对SDT的增强作用。Lin等^[30]开发了超声和谷胱甘肽双重刺激的Au-MnO纳米材料, 不但实现了超声刺激产生活性氧用于治疗肿瘤, 同时还实现了光声和核磁双重成像。这一复合材料在深部肿瘤的诊断和治疗中具有很大的潜力。Sazgarnia课题组通过体外实验发现, 在强度为2 W/cm²的超声辐照下, 原卟啉偶联后的AuNPs声动力活性得到大幅度提升, 体现在相对肿瘤体积的减少和动物平均存活时间的增加上^[31,32]。因此, 在探究AuNPs协同超声治疗肿瘤时, 可以考虑选择不同的化合物修饰AuNPs, 进而增加抗肿瘤疗效。

SDT已经成为传统动脉粥样硬化治疗的一种有前途的替代疗法, 它能够将超声波聚焦在斑块上, 并局部激活聚集在巨噬细胞中的声敏剂^[33]。Gonçalves等^[34]在用聚乙二醇修饰的氨基乙酰丙酸金纳米粒子作为声敏剂并结合超声后, 使巨噬细胞活力降低了约87.5%, 表明氨基乙酰丙酸金纳米粒子作为SDT的增敏剂, 在超声的协同作用下可以诱导巨噬细胞凋亡。即SDT联合氨基乙酰丙酸金纳米粒子具有治疗动脉粥样硬化的潜力。Brazzale等^[35]发现, 在超声照射下, 经叶酸和聚乙二醇修饰的AuNPs处理24 h的人结肠癌细胞的增殖率较未经AuNPs处理的人结肠癌细胞降低了46.67%±5.03%。并且与对照组相比, 坏死人结肠癌细胞中活性氧的产量显著增加。这一研究表明, 叶酸和聚乙二醇修饰的AuNPs本身可以作为SDT超声增敏剂, 同时也是一种很有前景的选择性靶向肿瘤部位的特异性治疗候选药物。综上所述, 在临床超声治疗中, 经功能化修饰的AuNPs可以作为SDT的超声增敏剂, 从而使SDT效果增强。

4 AuNPs粒径及形貌改变对其声活性效果的作用机制和影响因素

4.1 作用机制

(1)降低空化阈值。超声空化效应是指在超声作用下, 液体中的微气泡(空化核)发生周期振荡、

膨胀、收缩,最终爆裂崩溃的动力学过程。该过程不仅有高能释放,同时伴有高温高压的冲击波或微射流出现,从而对周围的细胞造成物理性损伤;此外,声敏剂亦可被空化作用产生的高能所激活并产生活性氧,进一步借助其引发的系列声化学反应对附近的细胞发挥杀伤作用^[12]。液体中存在AuNPs时会增加空化和气泡崩溃的可能性,进而有效地降低空化阈值,提高空化率^[36,37]。Shanei等^[15]认为,随着AuNPs粒径的增大,AuNPs表面的成核位点增多,空化气泡数量增加,进而降低空化阈值,增加了AuNPs协同超声对黑色素瘤细胞活力的抑制效果。这一结果与Sazgarnia等^[38]通过化学剂量法研究AuNPs粒径对声空化的影响时得到的结论相同。

(2)产生活性氧。多数学者认为,声敏剂在超声空化作用下,从基态被激活到激发态再回到基态,过程中释放能量并产生活性氧。活性氧产生过量时会导致机体氧化还原失衡,进而产生氧化应激,损伤机体,最终加速细胞凋亡。在超声辐照下,经修饰后的AuNPs可以作为超声增敏剂,促进活性氧的生成从而导致细胞死亡,到达治疗的效果。如Gonçalves等^[34]发现超声激活声敏剂后,促进了机体产生活性氧,进一步诱导动脉粥样硬化板的巨噬细胞凋亡。Brazzale等^[35]研发的靶向的AuNPs声敏剂,在超声激活下使目标肿瘤细胞中活性氧显著增加,进而诱导肿瘤细胞活性下降。

4.2 影响因素

(1)超声参数。包括超声的局部强度、频率以及暴露时间,这些参数对羟基自由基的产生和空化产生均有影响。Shanei等^[39]发现,在超声频率和暴露时间一定的情况下,超声空化效果和羟基自由基的产生量会随着超声强度的增强而增强,直至达到峰值。该课题组的实验结果进一步验证了以上观点,即较高超声强度(2 W/cm^2)作用下,对黑色素瘤细胞的抑制效果明显优于较低超声强度(0.5 W/cm^2)的效果^[15]。目前,研究者们一般认为低能量($<3\text{ W/cm}^2$)和低频率($<2\text{ MHz}$)的超声波间断照射可促进SDT的作用效果^[40],高能量或高频率则容易导致体系中活性氧产量过剩,从而导致正常细胞死亡^[41]。对比以上文献发现,面对临床不同类型的患者,可以有针对性地选择超声参数,以达

到最佳治疗效果。

(2)表面电荷性质。表面电荷性质不仅影响AuNPs的细胞毒性,也会影响AuNPs在机体内的分布。如Schaeublin等^[42]发现,无论是正电荷或负电荷的 2 nm AuNPs均具有细胞毒性,并且负电荷的AuNPs毒性更高。Sultan等^[23]通过体内药代动力学研究发现,中性电荷的 ^{64}Cu -AuNCs在 24 h 内血液滞留率最高,同时在脾脏($2.0\%\pm 0.2\%\text{ ID/g}$)和肝脏($8.2\%\pm 0.5\%\text{ ID/g}$)中积累量最低。因此,改变AuNPs的表面电荷性质,可以减少AuNPs的细胞毒性并使其更好地在机体分布。

(3)形貌。AuNPs形貌的影响是当前许多纳米材料活性研究的主题,如AuNPs形貌与细胞摄取和毒性之间的联系以及与蛋白质相互作用等^[43-45]。但AuNPs形貌影响超声空化的相关研究仍较少。根据超声空化效应的相关理论,液体中空化核的存在是发生空化的先决条件。液体中物体的不同几何形状及表面的粗糙程度会影响物体和液体表面接触后形成的空穴数量,这些空穴可在一定条件下形成空化核,液体中空化核数量增多,易产生气泡,使超声空化阈值降低^[46]。需要考虑的是,改变AuNPs的形貌会不可避免地引起AuNPs其他性质的变化,因而产生的生物效应将是各种性质引起效果的叠加。综上,不同形貌的AuNPs联合超声必将产生不同的效果,这为AuNPs应用于未来临床检测和治疗提供了新的方向,但其背后的影响机制仍需大量实验深入探索。

5 总结与展望

综上所述,不同粒径的AuNPs联合超声在临床消除肿瘤和辅助药物穿透血脑屏障等方面存在应用潜力。不同形貌的AuNPs与超声的联合应用逐渐发展成为临床诊断和治疗手段,如AuNRs应用于临床光声成像和AuNCs应用于精确脑肿瘤治疗等,这对疾病的早发现早治疗起到积极作用。超声联合特异性修饰AuNPs可以应用于增加抗肿瘤疗效和作为超声增敏剂增强SDT。

目前关于超声协同不同粒径和形貌的AuNPs应用于肿瘤治疗、药物递送等医药领域的研究逐渐深入,但仍旧缺少更多实际的案例进一步证明其在临床应用的潜力。未来要系统并有针对性地

将AuNPs与超声应用于临床应用仍需关注以下几个问题。(1)尽管AuNPs在机体内细胞毒性已有大量研究,但是AuNPs的细胞毒性与粒径之间的关系仍存在争议。因此,仍需大量体内体外研究数据证实二者之间的关系,为使不同粒径AuNPs应用于临床治疗铺平道路。(2)AuNRs因其独特的性质可以作为超声成像造影剂,但当其体积较大时(>10 nm)不易被生物体代谢,不利于AuNRs在临床的广泛使用。(3)功能化修饰后的AuNPs成分复杂,需要找到体内稳定性、肿瘤靶向定位、细胞毒性和疗效之间的平衡点。目前,仍缺乏相关修饰后AuNPs的临床试验,说明实现这一平衡受多因素制约。要真正实现功能化修饰AuNPs的临床价值,必须解决这一问题。(4)超声治疗在临床应用中的重难点在于既要提升超声空化的作用,又要减少超声对局部正常组织的损伤。目前可行的解决方法是优化声敏剂和采用多频超声。但由于人体体积过大、构造复杂,超声在临床的应用仍需不断探索。因此在今后的研究中,需要更深入地关注不同粒径和形貌AuNPs与超声协同的联合疗法,开发超声响应的多功能AuNPs以期实现更多疾病的诊断成像和治疗等将是广大研究者的奋斗方向。

参考文献

- [1] 冉燕. 不同形貌的金纳米晶体的制备及其催化性质的研究[D]. 济南: 山东大学, 2012: 1-2
- [2] Guardia P, Labarta A, Batlle X. Tuning the size, the shape, and the magnetic properties of iron oxide nanoparticles. *J Phys Chem C*, 2010, 115(2): 390-396
- [3] 杨倩茹. 二氧化铈基复合材料的制备及其光催化性能研究[D]. 武汉: 中国地质大学, 2017: 25-29
- [4] 王凯, 汪涵, 周榆, 等. 形貌可控的银纳米颗粒合成及应用. *过程工程学报*, 2019, 19(5): 919-931
- [5] 冯雅楠, 甘俊珍, 陈星晖, 等. 形貌和粒度对纳米二氧化铈光催化降解盐基品红的研究. *应用化工*, 2019, 48(1): 14-17
- [6] 刘慧颖, 乔宇, 石波, 等. 不同形貌氧化锌微/纳米颗粒对食源性致病菌的抑菌研究. *中国农业科技导报*, 2018, 20(5): 140-147
- [7] Badwaik VD, Vangala LM, Pender DS, et al. Size-dependent antimicrobial properties of sugar-encapsulated gold nanoparticles synthesized by a green method. *Nanoscale Res Lett*, 2012, 7(1): 1
- [8] Chen YW, Liu TY, Chang PH, et al. A theranostic nrGO@MSN-ION nanocarrier developed to enhance the combination effect of sonodynamic therapy and ultrasound hyperthermia for treating tumor. *Nanoscale*, 2016, 8(25): 12648-12657
- [9] Liu B, Wang J, Wang X, et al. Spectrometric studies on the sonodynamic damage of protein in the presence of levofloxacin. *J Fluoresc*, 2010, 20(5): 985-992
- [10] Liu B, Wang DJ, Wang X, et al. Spectroscopic investigation on protein damage by ciprofloxacin under ultrasonic irradiation. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2011, 78(2): 712-717
- [11] Liu B, Wang DJ, Liu BM, et al. The influence of ultrasound on the fluoroquinolones antibacterial activity. *Ultrason Sonochem*, 2011, 18(5): 1052-1056
- [12] 曹晓丽, 王晓, 王晓芳, 等. 纳米技术在声/光动力抗菌化学疗法中的应用进展. *国际药学研究杂志*, 2018, 45(6): 429-435
- [13] Prabhu BM, Ali SF, Murdock RC, et al. Copper nanoparticles exert size and concentration dependent toxicity on somatosensory neurons of rat. *Nanotoxicology*, 2010, 4(2): 150-160
- [14] Sazgarnia A, Shanei A, Taheri AR, et al. Therapeutic effects of acoustic cavitation in the presence of gold nanoparticles on a colon tumor model. *J Ultrasound Med*, 2013, 32(3): 475-483
- [15] Shanei A, Akbari-Zadeh H, Attaran N, et al. Effect of targeted gold nanoparticles size on acoustic cavitation: an *in vitro* study on melanoma cells. *Ultrasonics*, 2020, 102: 106061
- [16] Ohta S, Kikuchi E, Ishijima A, et al. Investigating the optimum size of nanoparticles for their delivery into the brain assisted by focused ultrasound-induced blood-brain barrier opening. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 18220
- [17] Chamberland DL, Agarwal A, Kotov N, et al. Photoacoustic tomography of joints aided by an Etanercept-conjugated gold nanoparticle contrast agent—an *ex vivo* preliminary rat study. *Nanotechnology*, 2008, 19(9): 095101
- [18] Jung Y, Reif R, Zeng Y, et al. Three-dimensional high-resolution imaging of gold nanorods uptake in sentinel lymph nodes. *Nano Lett*, 2011, 11(7): 2938-2943
- [19] Xiong J, Jiang B, Luo Y, et al. Multifunctional nanoparticles encapsulating astragalus polysaccharide and gold nanorods in combination with focused ultrasound for the treatment of breast cancer. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 4151-4169
- [20] Chen YS, Zhao Y, Yoon SJ, et al. Miniature gold nanorods for photoacoustic molecular imaging in the second near-infrared optical window. *Nat Nanotechnol*, 2019, 14(5): 465-472

- [21] Agarwal A, Huang SW, O'Donnell M, et al. Targeted gold nanorod contrast agent for prostate cancer detection by photoacoustic imaging. *J Appl Phys*, 2007, 102(6): 064701
- [22] 杨玉东, 刘公召, 李冬至, 等. 金纳米棒: 性能, 制备, 修饰, 生物成像技术及应用. *科学通报*, 2015, 60(9): 817-829
- [23] Sultan D, Ye D, Heo GS, et al. Focused ultrasound enabled trans-blood brain barrier delivery of gold nanoclusters: effect of surface charges and quantification using positron emission tomography. *Small*, 2018, 14(30): e1703115
- [24] Yang X, Yang M, Pang B, et al. Gold nanomaterials at work in biomedicine. *Chem Rev*, 2015, 115(19): 10410-10488
- [25] Mahato K, Nagpal S, Shah MA, et al. Gold nanoparticle surface engineering strategies and their applications in biomedicine and diagnostics. *Biotech*, 2019, 9(2): 2-19
- [26] Ma Z, Han K, Dai X, et al. Precisely striking tumors without adjacent normal tissue damage via mitochondria-templated accumulation. *ACS Nano*, 2018, 12(6): 6252-6262
- [27] Ramalingam V. Multifunctionality of gold nanoparticles: plausible and convincing properties. *Adv Colloid Interface Sci*, 2019, 271: 101989
- [28] Wójcik M, Lewandowski W, Król M, et al. Enhancing anti-tumor efficacy of doxorubicin by non-covalent conjugation to gold nanoparticles—*in vitro* studies on feline fibrosarcoma cell lines. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0124955
- [29] Deepagan VG, You DG, Um W, et al. Long-circulating Au-TiO₂ nanocomposite as a sonosensitizer for ROS-mediated eradication of cancer. *Nano Lett*, 2016, 16(10): 6257-6264
- [30] 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 Engl*, 2020, 59(4): 1682-1688
- [31] Sazgarnia A, Shanei A, Eshghi H, et al. Detection of sonoluminescence signals in a gel phantom in the presence of Protoporphyrin IX conjugated to gold nanoparticles. *Ultrasonics*, 2013, 53(1): 29-35
- [32] Shanei A, Sazgarnia A, Meibodi NT, et al. Sonodynamic therapy using protoporphyrin IX conjugated to gold nanoparticles: an *in vivo* study on a colon tumor model. *Iran J Basic Med Sci*, 2012, 15(2): 759-767
- [33] Li Q, Kang J, Xiong X, et al. Protoporphyrin IX-mediated sonodynamic therapy promotes autophagy in vascular smooth muscle cells. *Oncol Lett*, 2017, 14(2): 2097-2102
- [34] Gonçalves KO, Vieira DP, Courrol LC. Study of THP-1 macrophage viability after sonodynamic therapy using methyl ester of 5-aminolevulinic acid gold nanoparticles. *Ultrasound Med Biol*, 2018, 44(9): 2009-2017
- [35] Brazzale C, Canaparo R, Racca L, et al. Enhanced selective sonosensitizing efficacy of ultrasound-based anticancer treatment by targeted gold nanoparticles. *Nanomedicine (Lond)*, 2016, 11(23): 3053-3070
- [36] Tuziuti T, Yasui K, Sivakumar M, et al. Correlation between acoustic cavitation noise and yield enhancement of sonochemical reaction by particle addition. *J Phys Chem A*, 2005, 109(21): 4869-4872
- [37] Sazgarnia A, Shanei A, Shanei MM. Monitoring of transient cavitation induced by ultrasound and intense pulsed light in presence of gold nanoparticles. *Ultrason Sonochem*, 2014, 21(1): 268-274
- [38] Sazgarnia A, Shanei A. Evaluation of acoustic cavitation in terephthalic acid solutions containing gold nanoparticles by the spectrofluorometry method. *Int J Photoenergy*, 2012, 2012: 1-5
- [39] Shanei A, Shanei MM. Effect of gold nanoparticle size on acoustic cavitation using chemical dosimetry method. *Ultrason Sonochem*, 2017, 34: 45-50
- [40] 钱之或, 徐可. 声动力治疗在肿瘤治疗中的研究与进展. *肿瘤*, 2020, 40(9): 503-510
- [41] Harris F, Dennison SR, Phoenix DA. Sounding the death knell for microbes? *Trends Mol Med*, 2014, 20(7): 363-367
- [42] Schaeublin NM, Braydich-Stolle LK, Schrand AM, et al. Surface charge of gold nanoparticles mediates mechanism of toxicity. *Nanoscale*, 2011, 3(2): 410-420
- [43] Sangabathuni S, Vasudeva Murthy R, Chaudhary PM, et al. Glyco-gold nanoparticle shapes enhance carbohydrate-protein interactions in mammalian cells. *Nanoscale*, 2016, 8(25): 12729-12735
- [44] Carnovale C, Bryant G, Shukla R, et al. Size, shape and surface chemistry of nano-gold dictate its cellular interactions, uptake and toxicity. *Prog Mater Sci*, 2016, 83: 152-190
- [45] Carnovale C, Bryant G, Shukla R, et al. Impact of nanogold morphology on interactions with human serum. *Phys Chem Chem Phys*, 2018, 20(46): 29558-29565
- [46] 杨迎春. 纳米颗粒的制备及其对空化阈值影响的探究[D]. 西安: 陕西师范大学, 2012: 49-51