

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.04.036

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.04.036>

## 可调控活性氧的纳米声敏剂在声动力疗法的应用进展

卢璐<sup>1</sup>, 张坤<sup>2</sup> 综述 徐晓红<sup>1</sup> 审校

(1. 广东医科大学第一临床医学院, 广东 湛江 524000; 2. 同济大学附属第十人民医院超声医学科, 上海 200072)

**[摘要]** 声动力疗法(sonodynamic therapy, SDT)是一种有潜力的治疗方法, 具有微创、安全、疗效好等优点。超声波(ultrasound, US)可以聚焦到肿瘤区域激活声敏剂, 主要通过生成各种活性氧(reactive oxygen species, ROS)物质发挥抗肿瘤作用。SDT疗效主要取决于肿瘤细胞内ROS的浓度。纳米声敏剂具有体积小、尺寸可调、稳定性高、载体容量高的优点。因此如何开发与应用纳米声敏剂调节ROS产量, 使肿瘤抑制效率达到最大是当前研究的热点之一。本文将总结纳米声敏剂促进ROS生成和减少ROS消耗这2种调节策略的研究现状, 旨在探究其向临床转化的潜力。

**[关键词]** 声动力疗法; 活性氧; 纳米声敏剂; 肿瘤

## Advances in the application of nanosonosensitizers for modulating reactive oxygen species in sonodynamic therapy

LU Lu<sup>1</sup>, ZHANG Kun<sup>2</sup>, XU Xiaohong<sup>1</sup>

(1. First Clinical Medical College, Guangdong Medical University, Zhanjiang Guangdong 524000;

2. Department of Medical Ultrasound, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China)

**Abstract** Sonodynamic therapy (SDT) is a promising treatment method with the advantages of minimally invasive, safety and efficacy. Ultrasound (US) can be focused to the tumor area to activate sonosensitizers, which enhances anti-tumor effects mainly through the generation of various reactive oxygen species (ROS). The level of ROS in tumor cells is closely related to the effect of SDT. Nanosonosensitizer has the advantages of small size, adjustable size, high stability and high carrier capacity. So how to develop and apply nanosonosensitizers to modulate the production of ROS to maximize the efficiency of tumor suppression is one of the hot spots of current research. This paper summarizes the current status of research on two modulation strategies including the promotion of ROS production and the reduction of ROS consumption by nanosonosensitizers, with the aim of exploring their potential for clinical translation.

**Keywords** sonodynamic therapy; reactive oxygen species; nanosonosensitizers; tumour

收稿日期 (Date of reception): 2021-05-11

通信作者 (Corresponding author): 徐晓红, Email: 13828297586@139.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81771836, 81501473); 上海市科学技术委员会青年科技启明星项目 (A类) (19QA1406800)。This work was supported by the National Natural Science Foundation (81771836, 81501473) and the Shanghai Science and Technology Committee Rising-Star Program (A type) (19QA1406800), China.

声动力疗法(sonodynamic therapy, SDT)是在光动力疗法基础上发展演变而来的一种非侵入性肿瘤治疗方式,通过口服或者静脉注射声敏剂后给予特定强度的超声波(ultrasound, US)辐照,能够诱导细胞凋亡和坏死,从而杀灭肿瘤细胞<sup>[1]</sup>。SDT的抗肿瘤机制复杂,活性氧(reactive oxygen species, ROS)是主要机制。SDT主要通过2种途径产生ROS。一种是当US经过液态介质时,由US引起的声能会导致机械压力迅速增加,从而在组织液中产生微泡,并将这些能量储存于微泡内。微泡坍塌瞬间释放大量能量,产生“声致发光现象”,声敏剂吸收能量后被激活,直接与周围的三线态氧反应产生单线态氧(singlet oxygen,  $^1\text{O}_2$ )<sup>[2-3]</sup>。 $^1\text{O}_2$ 可以破坏细胞膜,并影响线粒体的功能,在导致肿瘤细胞G<sub>2</sub>/M期阻滞的同时,通过Fas信号通路诱导肿瘤细胞凋亡。另一种是气泡破裂过程中升高的温度和压力可通过直接分解声敏剂或使声敏剂与水水解产生的H<sup>+</sup>或OH<sup>-</sup>反应而生成自由基,自由基通过与氧气反应产生过氧自由基和烷氧基自由基,从而导致膜脂质的链式过氧化<sup>[4]</sup>。大部分肿瘤细胞都表现出高氧化应激状态,利用肿瘤细胞对氧化应激反应更为敏感的特点,通过调节肿瘤细胞内ROS水平使

其突破磷脂过氧化、线粒体膜电位下降、DNA双链断裂以及蛋白质破坏的临界值,从而损害细胞功能,引起肿瘤细胞凋亡或坏死<sup>[5-6]</sup>。

传统声敏剂因其光毒性、安全性低、生物相容性差、易降解、ROS产量低等诸多缺陷导致SDT效率低下<sup>[7]</sup>。为了解决这一关键问题,近年来研究者们开始引入纳米材料。纳米材料具有粒径小、表面积与体积比大的生物学特性,可以高效地运载和携带小分子药物、DNA、RNA、蛋白质和探针等化合物进入肿瘤区域。它们还具有尺寸可调、稳定性高、载体容量高、结合亲水和疏水物质的能力强等特点,因此在肿瘤学的领域里具有高度吸引力<sup>[8-9]</sup>。合成和开发各种高效安全的纳米声敏剂已成为当前SDT的研究热点。综合目前已报道的研究结果<sup>[10]</sup>可以看出纳米声敏剂的优越性,它能发挥协同作用并且显著增强SDT疗效,改善患者预后,降低SDT向临床转化的门槛。纳米声敏剂增强SDT疗效的重要一环是调节ROS产量,通过促进ROS生成和减少ROS消耗这两大途径使ROS产量达到最大化(图1),利用高浓度、大剂量、具有强氧化性的ROS使细胞产生不可逆性损伤,诱导细胞凋亡和坏死以抑制肿瘤的生成和转移,达到根治肿瘤的目的<sup>[10]</sup>,并有望向临床转化。

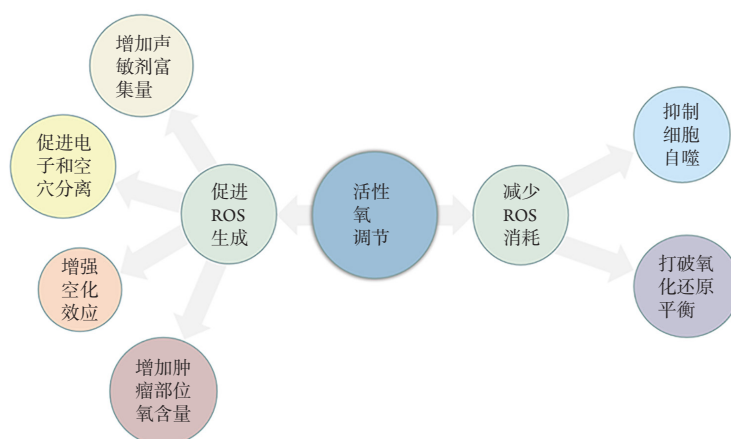


图1 纳米声敏剂对ROS的调节示意图

Figure 1 Diagram of the modulation of ROS by nanosensitizers

## 1 促进ROS生成

### 1.1 增加声敏剂蓄积量

传统有机声敏剂在肿瘤处富集量小,导致ROS产量小,SDT疗效低<sup>[7]</sup>。为了增加声敏剂在肿瘤处的富集量,研究者们<sup>[11]</sup>把声敏剂封装到纳米材

料里,利用纳米颗粒辅助递送,通过被动靶向和主动靶向2种模式明显改善有机声敏剂的药物性能,使声敏剂在肿瘤部位大量积聚。被动靶向一般建立在肿瘤的增强渗透性和滞留效应(enhanced permeability and retention effect, EPR)的基础上,于是研究者们把声敏剂封装到聚合物<sup>[12-13]</sup>、脂质

体<sup>[14-15]</sup>、胶束<sup>[16]</sup>等纳米载体里, 利用纳米载体粒径小和实体瘤脉管系统的高度渗透性的特点使声敏剂富集到肿瘤区域。

主动靶向主要分为生物导向型、体内刺激导向型和体外刺激导向型。生物导向型是利用肿瘤细胞过度表达的膜蛋白或抗原, 通过在声敏剂表面连接上配体或抗体后, 依靠配体受体或抗原抗体特异性识别结合作用, 将声敏剂聚集到肿瘤区域, 例如给声敏剂接上核适配体AS1411<sup>[17]</sup>。体内刺激导向型是依据实体瘤内弱酸性、谷胱甘肽(glutathione, GSH)浓度偏高、乏氧等特点设计了pH响应型<sup>[18-19]</sup>、氧化还原响应型<sup>[20]</sup>、厌氧菌驱动型<sup>[21-22]</sup>等相应的靶向策略。而体外刺激导向型是利用纳米载体自身的理化性质, 让其在外部环境(光、温度、超声、磁场等)引导下将声敏剂递送到肿瘤区域而产生的响应, 例如将顺磁性的锰离子螯合到声敏剂上<sup>[23]</sup>或用氧化铁纳米颗粒<sup>[24]</sup>、四氧化三铁纳米颗粒<sup>[25-26]</sup>担载声敏剂, 利用外部磁场使声敏剂大量聚集到靶部位, 实现磁性靶向递送和增加ROS产量。

## 1.2 促进电子和空穴分离

尽管二氧化钛纳米颗粒(titanium oxide nanoparticles, TiO<sub>2</sub> NPs)能有效产生ROS, 但纯TiO<sub>2</sub>的带隙宽且电子-空穴的快速复合常导致TiO<sub>2</sub> NPs具有ROS量子产率低的缺点。为克服这个缺点, 多名研究者<sup>[27-30]</sup>提出增加电子陷阱来缩窄TiO<sub>2</sub>带隙、减小带隙能的方法。通过把TiO<sub>2</sub> NPs与贵金属螯合起来, 利用沉积在TiO<sub>2</sub> NPs上的金离子、银离子和铂离子作为电子陷阱来俘获光激发的电子, 增加电子和空穴的重组时间, 使这些空穴、电子与周围的氧气和水分子反应生成大量ROS物质, 从而提高ROS量子产率。

另一方面, 富含氧缺陷的纳米材料有助于电荷转移, 可以提高电子与空穴的分离效率。例如Han等<sup>[31]</sup>构建了一种由聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)修饰的含氧缺陷的黑色二氧化钛涂层的纳米颗粒(B-TiO<sub>2-x</sub>-PEG NPs), 表面的TiO<sub>2-x</sub>涂层具有大量的氧空位, 能增强电子和空穴从能带结构中分离以及提高光热转换效率(达39.8%), 通过SDT与光热疗法(photothermal therapy, PTT)的协同效应实现了根治肿瘤且无复发的目标。Liu等<sup>[32]</sup>通过惰性气体脱氧法制备了获得了钆掺杂的氧化锌纳米球声敏剂(D-ZnOx:Gd), 通过密度泛函理论可得富含氧空位的纳米粒, 更容易吸附氧气和水分子, 强度达0.15 eV或0.32 eV, 有利于它们下

一步电离, 显著提高ROS的生成效率。在乳腺癌移植瘤小鼠模型中, SDT/PTT协同治疗组的肿瘤完全消失且15 d内无复发迹象。Dai等<sup>[33]</sup>发现石墨烯的高电导率亦有利于电子和空穴与TiO<sub>2</sub>能带的分离, 并避免它们在US照射下重新结合, 促进了ROS生成。

除缩窄带隙、降低带隙能外, 还可以通过增加声致发光能量和能量在靶部位的积蓄来增加ROS生成。Lee等<sup>[34]</sup>制备了PEG修饰的介孔二氧化硅-二氧化钛纳米粒子(P-MSTN), 并将全氟己烷(perfluorohexacene, PFH)封装到P-MSTN内部。在US辐照下, PFH气泡可产生强大的声致发光能量, 使PFH@P-MSTN产生大量的ROS。Wang等<sup>[35]</sup>报告了一种具有单晶结构的介孔钛矿二氧化硅纳米粒子(PEG-MTNs), 它独特的中孔纳米结构可以增加US能量在肿瘤组织内的积蓄, 并且单晶结构有助于电子和空穴的分离, 可以提高ROS的产量。

## 1.3 增强空化效应

通常情况下, 体内缺乏内源性空化核会导致空化阈值高, 导致需要高强度的超声才能有效激发超声空化效应。为保证治疗效果并减少高强度US对正常组织的损伤, 可选择引进外源性空化核联合低强度超声的治疗策略。Pan等<sup>[36]</sup>研发了一种由金属-有机框架衍生的含有卟啉环金属中心(porphyrin-like metal centers, PMCS)的碳纳米结构。PMCS具有比表面积大(约1 215.2 m<sup>2</sup>/g)和多孔结构能携带更多空化核, 产生数量更多、尺寸更大的空化气泡, 降低空化初始阶段所需要的声能。体外实验证明了PMCS与卟啉锌和介孔二氧化硅相比产生的<sup>1</sup>O<sub>2</sub>水平分别增加了205.5%和91.8%。体内实验表明经过18 d的治疗之后, PMCS+US组的肿瘤抑制率高达85%, 并且对小鼠体内主要组织器官无明显损伤。

除研发具有高的比表面积和多孔结构的新材料外, 还可利用US产生微泡的物质。全氟化物是一种US响应型的相变材料, 常用的全氟戊烷、全氟己烷、全氟化碳等在常温常压下为液态, 但经过US辐照后会发生液相-气相转变, 形成大量微泡, 有利于降低US的空化阈值。Chang等<sup>[37]</sup>使用封装了PFH的纳米液滴作为附加的空化核, 通过短脉冲聚焦US辐照使纳米声敏剂(PFH@BSA-IR780)发生声学液滴汽化的现象, 产生更可控更剧烈的惯性空化。稳定的惯性空化不仅可以增加ROS的产量, 而且可以对肿瘤细胞造成剧烈的机械损伤,

并导致严重的细胞裂解。

#### 1.4 增加肿瘤区域氧气含量

SDT发挥抗肿瘤效应的过程需要具备3个必要条件: US、声敏剂和氧气。肿瘤微环境(tumour microenvironment, TME)的缺氧状态严重阻碍了需要持续消耗氧气发挥抗肿瘤作用的SDT的疗效。为增加肿瘤区域的氧气浓度, 为SDT提供充足的氧气, 学者们提出采用运输氧气、原位生成氧气和减少氧气消耗的方法来增加肿瘤区域的氧分压, 逆转缺氧状态, 从而增加ROS的产量及ROS诱发的细胞毒性<sup>[38]</sup>。

最常用的策略是通过纳米囊泡运输氧气来增加肿瘤区域的氧气含量。Tan等<sup>[39]</sup>开发了具有壳/核结构的携氧纳米气泡(IR780@O<sub>2</sub> NBs), 通过US破坏纳米囊泡释放氧气, 与IR780 NBs+US组相比, IR780@O<sub>2</sub> NBs+US组的细胞活力明显降低, ROS产生率和细胞凋亡率明显增加, 说明提高肿瘤区域的氧气含量有利于纳米声敏剂产生更多ROS来诱导肿瘤细胞凋亡。另外, 具有良好生物相容性的全氟化物也因氟的高电子负电性而具有出色的氧亲和力, Zeng等<sup>[40]</sup>构建了一种由聚乙二醇共轭原卟啉IX(PEG-PpIX)修饰的氟化阳离子聚合物构成的纳米囊泡, 内部装载了PFH。PFH会富集周边的氧气以供给声敏剂生成大量<sup>1</sup>O<sub>2</sub>并延长<sup>1</sup>O<sub>2</sub>的寿命, 促使肿瘤细胞大量凋亡。Chen等<sup>[41]</sup>构建了氟碳链修饰的中空介孔有机二氧化硅纳米载体(IR780@O<sub>2</sub>-FHMON), 氟碳链及纳米载体的中孔能为氧气提供足够的存储空间和结合位点。经US辐照后, 肿瘤细胞内的氧气浓度可在2 h达到15 mg/mL, 说明该纳米声敏剂明显改善了胰腺癌的缺氧状态。另外在胰腺癌移植瘤小鼠模型中, IR780@O<sub>2</sub>-FHMON+US组的肿瘤体积明显缩小, 是IR780@FHMON+US组的肿瘤体积的1/4, 说明运输氧气的纳米声敏剂可以实现乏氧肿瘤的高效SDT治疗。

由于载氧材料运输的氧气含量有限以及运输过程中部分氧气的泄漏导致最终供给量未达到目标量, 于是利用过氧化氢酶或具有纳米酶样活性的纳米声敏剂催化分解内源性过氧化氢(hydrogen peroxide, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)原位产生氧气的策略应运而生, 从另一途径解决肿瘤乏氧问题。Zhou等<sup>[42]</sup>将声敏剂和过氧化氢酶一起封装到介孔有机硅纳米颗粒中, 设计了一种多功能纳米平台(HA-MON@Ce6/CAT)来调节肿瘤微环境, 即利用过氧化氢酶分解TME中过量的H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>产生氧气。具有纳米酶样活性

的无机材料(即含锰、金、铂、铜和铁的纳米材料)和有机材料(即含芳基硼酸及其酯等衍生物的纳米材料)也被广泛利用。Zhu等<sup>[43]</sup>构建了一种负载原卟啉的介孔有机硅纳米粒子(PpIX@HMONS-MnOx-RGD, 缩写为PMR), 其中MnOx可将肿瘤中过量的H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>转化为氧气, 并且氧气的产量与锰离子的浓度呈正相关。在细胞实验中发现PMR组瘤内氧合血红蛋白饱和度从4.8%增加至18.7%, 并且PMR组的ROS产量明显高于其他组。在荷瘤裸鼠的体内实验中, 经过15 d的治疗后, PMR+US组的肿瘤抑制率高达96%。

运输氧气和原位生成氧气的方法只能暂时缓解肿瘤中的缺氧情况, 因为在运送过程中会出现氧气泄漏以及催化H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>过程中氧气的产生效率仍不够高。作为向肿瘤输送氧气的替代方法, 减少肿瘤耗氧量是一个新的尝试。线粒体是细胞进行有氧呼吸的主要场所, TME缺氧的原因之一是肿瘤细胞的线粒体需要不断消耗氧气生成大量三磷酸腺苷来提供肿瘤细胞生长需要的能量。因此抑制线粒体呼吸, 可以减少肿瘤细胞的耗氧量, 干扰肿瘤细胞正常的能量代谢, 突破乏氧对SDT疗效的限制<sup>[44]</sup>。Zhang等<sup>[45]</sup>制备了pH响应的载药脂质体(MI-PEOz-lip), 在肿瘤区域定点释放的二甲双胍可抑制线粒体呼吸并减少肿瘤耗氧量, 结合US辐照可产生大量有细胞毒性的<sup>1</sup>O<sub>2</sub>, 在乳腺癌移植瘤裸鼠模型中对肿瘤有明显抑制作用。

## 2 减少ROS消耗

### 2.1 抑制细胞自噬

自噬对肿瘤细胞的作用是把双刃剑, 既能发挥毒性作用, 也能发挥保护作用——即自噬可减少ROS诱发的氧化损伤, 维持细胞稳态, 通过抑制细胞自噬可增强SDT疗效。SDT一方面诱导细胞产生ROS, 使线粒体膜电位下降, 不能正常合成腺苷三磷酸; 另一方面通过激活MAPK信号通路和抑制AMPK信号通路, 诱导细胞发生保护性自噬, 而抑制自噬可以阻断肿瘤细胞的保护作用, 进一步降低肿瘤细胞线粒体膜电位, 线粒体膜电位的降低又可促进ROS生成, 增强肿瘤特异性氧化损伤<sup>[46]</sup>。多项研究<sup>[47-48]</sup>表明抑制细胞自噬在增强SDT疗效方面具有很大潜力。Feng等<sup>[49]</sup>报道了一种负载羟氯喹硫酸盐(hydroxychloroquine, HCQ)的仿生纳米平台(CCM-HMTNPs/HCQ)。响应US刺激释放的HCQ能够阻断自噬通量并切断源自受损细胞器的营养供应, 通过抑制自噬降低肿瘤细胞线粒体的膜电

位, 利于ROS蓄积, 增强了ROS对肿瘤细胞的特异性氧化损伤。同时, HCQ可使肿瘤组织的血管正常化, 因此减轻了肿瘤的缺氧, 增强了氧依赖性的SDT治疗。

## 2.2 打破氧化还原平衡

GSH在肿瘤组织中的浓度比在正常组织中的浓度高100倍, 高浓度的GSH会缓和细胞内强烈的氧化应激反应, 维持氧化还原的平衡, 减轻ROS对细胞的损伤, 从而降低SDT疗效。因此通过阻止GSH对ROS的清除来增强SDT效率是一个有前景的调节策略。利用具有氧化还原特性的金属离子与GSH共同参与细胞内氧化还原反应使GSH耗竭, GSH被氧化成氧化型谷胱甘肽, 被还原的金属离子还能介导类芬顿反应触发 $H_2O_2$ 生成具有强细胞毒性的羟基自由基(hydroxyl radicals,  $\cdot OH$ ), 从而增加ROS产量。例如Fu等<sup>[50]</sup>制备的PGC-DOX纳米诊疗剂和Zhang等<sup>[51]</sup>报道的一种新型的低氧反应性铜金属-有机骨架纳米粒子(Cu-MOF NPs), 都是利用 $Cu^{2+}$ 与细胞内GSH之间的氧化还原反应消耗GSH, 并将 $Cu^{2+}$ 还原为 $Cu^+$ , 随后与内源性 $H_2O_2$ 反应生成大量 $\cdot OH$ , 通过化学动力疗法增强SDT疗效, 对小鼠体内的肿瘤表现出极佳的抑制能力。

除了利用具有氧化还原特性的金属离子与GSH共同参与细胞内氧化还原反应来消耗GSH, 还可以使用有催化功能的纳米酶分解肿瘤组织中蓄积的GSH, 通过分解GSH, 削弱肿瘤细胞清除ROS的能力, 使ROS的产量达到最大。Zhong等<sup>[52]</sup>合成了一种新型声敏剂—— $PtCu_3$ -PEG纳米笼, 它既可作为具有过氧化氢酶样催化活性的纳米酶催化 $H_2O_2$ 分解生成 $\cdot OH$ , 也可作为具有谷胱甘肽过氧化物酶样催化活性的纳米酶分解GSH, 加速GSH的耗竭。在US辐照下,  $PtCu_3$ -PEG生成了大量的 $^1O_2$ 和 $\cdot OH$ , 并且 $PtCu_3$ -PEG+US治疗组的肿瘤体积较空白组缩小了81.25%, 显微镜下可观察到明显的细胞凋亡。

同样地, 使用GSH抑制剂抑制GSH缓和氧化应激的功能也可达到减少ROS消耗的目的。Dong及其团队<sup>[53-54]</sup>分别合成了2个可逆转缺氧微环境的纳米平台(分别为BSO-TCPP-Fe@CaCO<sub>3</sub>和BSO/GA-Fe(II)@liposome), 内部均封装了L-硫氨酸亚砷(L-buthionine sulfonimine, BSO), 通过把BSO定点释放到肿瘤区域抑制GSH功能, 放大氧化应激效应。另外, 纳米平台中的 $Ca^{2+}$ 超载可导致线粒体功能障碍, 产生过多的ROS以及 $Fe^{2+}$ 介导的芬顿反应, 可持续生成大量的 $\cdot OH$ , 打破了细胞内氧化还

原平衡, 并进一步重塑肿瘤微环境, 实现了高效的协同抗肿瘤作用。

## 3 结语

综上, 纳米医学的快速发展为SDT治疗肿瘤提供了更安全可靠的保障。SDT发挥抗肿瘤效应的主要机制是ROS, 因此开发可有效调节ROS的纳米声敏剂是提高SDT疗效的重要一环。尺寸可调的纳米粒子可以通过增强肿瘤的EPR效应使声敏剂富集到肿瘤区域, 还可通过pH响应、 $H_2O_2$ 响应、GSH响应等方式逆转TME的缺氧状态, 促进ROS生成和减少ROS消耗, 提高肿瘤抑制率。鉴于TME的复杂程度, 单一功能的纳米平台对肿瘤的抑制效率受到限制, 需要联合多种调节途径才能使ROS产量达到最大化, 充分发挥SDT抗肿瘤作用。研发安全、高效的多功能纳米声敏剂仍是当前SDT疗法研究的关键点, 是实现临床转化的重要前提。光动力疗法已成功应用于皮肤相关疾病的临床治疗, 相信多功能纳米声敏剂联合SDT将在未来的肿瘤治疗中具有广阔而深远的应用前景。

## 参考文献

1. Yumita N, Iwase Y, Imaizumi T, et al. Sonodynamically-induced anticancer effects by functionalized fullerenes[J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(8): 3145-3151.
2. Canavese G, Ancona A, Racca L, et al. Nanoparticle-assisted ultrasound: A special focus on sonodynamic therapy against cancer[J]. *Chem Eng J*, 2018, 340: 155-172.
3. Choi V, Rajora MA, Zheng G, et al. Activating drugs with sound: mechanisms behind sonodynamic therapy and the role of nanomedicine[J]. *Bioconjug Chem*, 2020, 31(4): 967-989.
4. Wan GY, Liu Y, Chen BW, et al. Recent advances of sonodynamic therapy in cancer treatment[J]. *Cancer Biol Med*, 2016, 13(3): 325-338.
5. Zhu P, Chen Y, Shi J, et al. Nanoenzyme-augmented cancer sonodynamic therapy by catalytic tumor oxygenation[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(4): 3780-3795.
6. Kwon S, Ko H, You DG, et al. Nanomedicines for reactive oxygen species mediated approach: an emerging paradigm for cancer treatment[J]. *Acc Chem Res*, 2019, 52(7): 1771-1782.
7. Pan X, Wang H, Wang S, et al. Sonodynamic therapy (SDT): a novel strategy for cancer nanotheranostics[J]. *Sci China Life Sci*, 2018, 61(4): 415-426.
8. Liu Y, Chen S, Sun J, et al. Folate-targeted and oxygen/indocyanine

- green loaded lipid nanoparticles for dual-mode imaging and photo-sonodynamic/photothermal therapy of ovarian cancer in vitro and in vivo[J]. *Mol Pharm*, 2020, 17(4): 1442-1443.
9. Gorgizadeh M, Azarpira N, Lotfi M, et al. Sonodynamic cancer therapy by a nickel ferrite/carbon nanocomposite on melanoma tumor: In vitro and in vivo studies[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2019, 27: 27-33.
  10. 闫春阳, 王碧琳, 毕良佳. 活性氧类在声动力疗法中的研究进展[J]. *医学综述*, 2021, 27(4): 643-647.  
YAN Chunyang, WANG Bilin, BI Liangjia. Research progress of active oxygen species in sonodynamic principle therapy[J]. *Medical Recapitulate*, 2021, 27(4): 643-647.
  11. Bertrand N, Wu J, Xu X, et al. Cancer nanotechnology: the impact of passive and active targeting in the era of modern cancer biology[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2014, 66: 2-25.
  12. 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[J]. *ACS Nano*, 2020, 14(2): 1586-1599.
  13. She J, Zhou X, Zhang Y, et al. Thermo-triggered in situ chitosan-based gelation system for repeated and enhanced sonodynamic therapy post a single injection[J]. *Adv Healthc Mater*, 2021, 10(3): e2001208.
  14. Zhang Y, Ou Y, Guo J, et al. Ultrasound-triggered breast tumor sonodynamic therapy through hematoporphyrin monomethyl ether-loaded liposome[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2020, 108(3): 948-957.
  15. Sun Y, Wang H, Wang P, et al. Tumor targeting DVDMS-nanoliposomes for an enhanced sonodynamic therapy of gliomas[J]. *Biomater Sci*, 2019, 7(3): 985-994.
  16. Martins YA, Fonseca MJV, Pavan TZ, et al. Bifunctional therapeutic application of low-frequency ultrasound associated with zinc phthalocyanine-loaded micelles[J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 8075-8095.
  17. Baneshi M, Dadfarnia S, Shabani AMH, et al. A novel theranostic system of AS1411 aptamer-functionalized albumin nanoparticles loaded on iron oxide and gold nanoparticles for doxorubicin delivery[J]. *Int J Pharm*, 2019, 564: 145-152.
  18. An J, Hu YG, Li C, et al. A pH/Ultrasound dual-response biomimetic nanoplatform for nitric oxide gas-sonodynamic combined therapy and repeated ultrasound for relieving hypoxia[J]. *Biomaterials*, 2020, 230: 119636.
  19. Lin B, Chen H, Liang D, et al. Acidic pH and High-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dual tumor microenvironment-responsive nanocatalytic graphene oxide for cancer selective therapy and recognition[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(12): 11157-11166.
  20. Ko NR, Van SY, Hong SH, et al. Dual pH- and GSH-responsive degradable PEGylated graphene quantum dot-based nanoparticles for enhanced HER2-positive breast cancer therapy[J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2020, 10(1): 91.
  21. Yan S, Zeng X, Wang Y, et al. Biomineralization of bacteria by a metal-organic framework for therapeutic delivery[J]. *Adv Healthc Mater*, 2020, 9(12): e2000046.
  22. Chen W, Wang Y, Qin M, et al. Bacteria-driven hypoxia targeting for combined biotherapy and photothermal therapy[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(6): 5995-6005.
  23. Huang P, Qian X, Chen Y, et al. Metalloporphyrin-encapsulated biodegradable nanosystems for highly efficient magnetic resonance imaging-guided sonodynamic cancer therapy[J]. *J Am Chem Soc*, 2017, 139(3): 1275-1284.
  24. Chen YW, Liu TY, Chang PH, et al. A theragnostic nrGO@MSN-ION nanocarrier developed to enhance the combination effect of sonodynamic therapy and ultrasound hyperthermia for treating tumor[J]. *Nanoscale*, 2016, 8(25): 12648-12657.
  25. Shen S, Wu L, Liu J, et al. Core-shell structured Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@TiO<sub>2</sub>-doxorubicin nanoparticles for targeted chemo-sonodynamic therapy of cancer[J]. *Int J Pharm*, 2015, 486(1-2): 380-388.
  26. Li WP, Su CH, Chang YC, et al. Ultrasound-induced reactive oxygen species mediated therapy and imaging using a Fenton reaction activable polymersome[J]. *ACS Nano*, 2016, 10(2): 2017-2027.
  27. Gao F, He G, Yin H, et al. Titania-coated 2D gold nanoplates as nanoagents for synergistic photothermal/sonodynamic therapy in the second near-infrared window[J]. *Nanoscale*, 2019, 11(5): 2374-2384.
  28. Ahamed M, Khan MAM, Akhtar MJ, et al. Ag-doping regulates the cytotoxicity of TiO<sub>2</sub> nanoparticles via oxidative stress in human cancer cells[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 17662.
  29. Hariharan D, Thangamuniyandi P, Jegatha Christy A, et al. Enhanced photocatalysis and anticancer activity of green hydrothermal synthesized Ag@TiO<sub>2</sub> nanoparticles[J]. *J Photochem Photobiol B*, 2020, 202: 111636.
  30. Liu L, Miao P, Xu Y, et al. Study of Pt/TiO<sub>2</sub> nanocomposite for cancer-cell treatment[J]. *J Photochem Photobiol B*, 2010, 98(3): 207-210.
  31. 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[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(5): 4545-4555.
  32. Liu Y, Wang Y, Zhen W, et al. Defect modified zinc oxide with augmenting sonodynamic reactive oxygen species generation[J/OL]. *Biomaterials*, 2020, Epub ahead of print.
  33. Dai C, Zhang S, Liu Z, et al. Two-dimensional graphene augments nanosensitized sonocatalytic tumor eradication[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(9): 9467-9480.
  34. Lee J, Kim JH, You DG, et al. Cavitation-inducible mesoporous silica-titania nanoparticles for cancer sonotheranostics[J]. *Adv Healthc Mater*, 2020, 9(19): e2000877.

35. Wang X, Wang W, Yu L, et al. Site-specific sonocatalytic tumor suppression by chemically engineered single-crystalline mesoporous titanium dioxide sonosensitizers[J]. *J Mater Chem B*, 2017, 5(24): 4579-4586.
36. Pan X, Bai L, Wang H, et al. Metal-organic-framework-derived carbon nanostructure augmented sonodynamic cancer therapy[J]. *Adv Mater*, 2018, 30(23): e1800180.
37. Chang N, Qin D, Wu P, et al. IR780 loaded perfluorohexane nanodroplets for efficient sonodynamic effect induced by short-pulsed focused ultrasound[J]. *Ultrason Sonochem*, 2019, 53: 59-67.
38. 黄碧英, 牛诚诚. 纳米材料改善肿瘤缺氧增强声动力疗效的研究进展[J]. *临床超声医学杂志*, 2021, 23(5): 382-385.  
HUANG Biying, NIU Chengcheng. Research progress of nanomaterials to enhance the efficacy of sonodynamic treatment by relieving tumor hypoxia[J]. *Journal of Clinical Ultrasound in Medicine*, 2021, 23(5): 382-385.
39. Tan H, Tian Y, Yang H, et al. Oxygen-sufficient lipid nanobubbles combined with UTMD for enhanced sonodynamic therapy of Hep-G2 cells[J/OL]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2021, Epub ahead of print.
40. Zeng Q, Qiao L, Cheng L, et al. Perfluorohexane-loaded polymeric nanovesicles with oxygen supply for enhanced sonodynamic therapy[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2020, 6(5): 2956-2969.
41. Chen J, Luo H, Liu Y, et al. Oxygen-self-produced nanopatform for relieving hypoxia and breaking resistance to sonodynamic treatment of pancreatic cancer[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(12): 12849-12862.
42. Zhou H, Sun J, Wu J, et al. Biodegradable nanosonosensitizers with the multiple modulation of tumor microenvironment for enhanced sonodynamic therapy[J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16: 2633-2646.
43. Zhu P, Chen Y, Shi J. Nanoenzyme-augmented cancer sonodynamic therapy by catalytic tumor oxygenation[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(4): 3780-3795.
44. 李琪, 陈斌, 秦泽莲. 线粒体功能障碍的原因及其对肿瘤作用的研究进展[J]. *中国微创外科杂志*, 2016, 16(12): 1150-1154.  
LI Qi, CHEN Bin, QIN Zelian. Mechanisms of mitochondrial dysfunction and its influence on cancer[J]. *Chinese Journal of Minimally Invasive Surgery*, 2016, 16(12): 1150-1154.
45. Zhang N, Tan Y, Yan L, et al. Modulation of tumor hypoxia by pH-responsive liposomes to inhibit mitochondrial respiration for enhancing sonodynamic therapy[J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 5687-5700.
46. Hu J, Zhang Y, Jiang X, et al. ROS-mediated activation and mitochondrial translocation of CaMKII contributes to Drp1-dependent mitochondrial fission and apoptosis in triple-negative breast cancer cells by isorhamnetin and chloroquine[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 225.
47. Pilapong C, Phatruengdet T, Krungchanuchat S, et al. Autophagic stress; a new cellular response to nanoparticles[J]. *Nanoscale*, 2020, 12(11): 6556-6561.
48. Varisli L, Cen O, Vlahopoulos S, et al. Dissecting pharmacological effects of chloroquine in cancer treatment: interference with inflammatory signaling pathways[J]. *Immunology*, 2020, 159(3): 257-278.
49. Feng Q, Yang X, Hao Y, et al. Cancer cell membrane-biomimetic nanopatform for enhanced sonodynamic therapy on breast cancer via autophagy regulation strategy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(36): 32729-32738.
50. Fu LH, Wan Y, Qi C, et al. Nanocatalytic theranostics with glutathione depletion and enhanced reactive oxygen species generation for efficient cancer therapy[J]. *Adv Mater*, 2021, 33(7): e2006892.
51. Zhang K, Meng X, Yang Z, et al. Enhanced cancer therapy by hypoxia-responsive copper metal-organic frameworks nanosystem[J]. *Biomaterials*, 2020, 258: 120278.
52. Zhong X, Wang X, Cheng L, et al. GSH-depleted PtCu<sub>3</sub> nanocages for chemodynamic enhanced sonodynamic cancer therapy[J]. *Adv Funct Mater*, 2020, 30(4): 1907954.
53. Dong Z, Feng L, Chao Y, et al. Amplification of tumor oxidative stresses with liposomal Fenton catalyst and glutathione inhibitor for enhanced cancer chemotherapy and radiotherapy[J]. *Nano Lett*, 2019, 19(2): 805-815.
54. Dong Z, Feng L, Hao Y, et al. Synthesis of CaCO<sub>3</sub>-based nanomedicine for enhanced sonodynamic therapy via amplification of tumor oxidative stress[J]. *Chem*, 2020, 6(6): 1391-1407.

本文引用: 卢璐, 张坤, 徐晓红. 可调控活性氧的纳米声敏剂在声动力疗法的应用进展[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(4): 995-1001. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.04.036

**Cite this article as:** LU Lu, ZHANG Kun, XU Xiaohong. Advances in the application of nanosonosensitizers for modulating reactive oxygen species in sonodynamic therapy[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42(4): 995-1001. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.04.036