

无机纳米声敏剂在肿瘤声动力治疗中的应用进展

马静文, 孙晓莲*

(中国药科大学药分系 天然药物活性组分与药效国家重点实验室 药物质量与安全预警教育部重点实验室, 江苏 南京 210009)

[摘要] 肿瘤声动力治疗 (SDT) 是利用超声波将声能聚集于深部组织, 并激活声敏药物产生抗肿瘤效应。SDT 能够克服目前肿瘤治疗中诸如穿透深度有限等弊端。无机纳米声敏剂具有体内稳定性高、物理化学性质可控以及易于实现多功能化等优点, 在肿瘤治疗方面具有广阔的应用前景。综述无机纳米声敏剂在 SDT 中的应用进展, 并对其未来可能的研究方向进行展望。

[关键词] 超声; 声动力治疗; 活性氧自由基; 无机纳米声敏剂

[中图分类号] R730.5; R454.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094 (2018) 11-0824-07

Application of Inorganic Nanosensitizers in Sonodynamic Therapy for Tumor

MA Jingwen, SUN Xiaolian

(Department of Pharmaceutical Analysis, State Key Laboratory of Natural Medicines, Key Laboratory of Drug Quality Control and Pharmacovigilance, Ministry of Education, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

[Abstract] Sonodynamic therapy (SDT) is a new strategy for tumor elimination that uses ultrasound to focus sound energy in deep tissues and activate sonosensitizer to produce anti-tumor effect. SDT could overcome some shortcomings of current tumor therapy, such as limited penetration depth. Inorganic nanomaterials-based sonosensitizers have attracted great attention because of their high *in vivo* stability, tunable physicochemical properties and ease of multifunctionalization. This review summarized recent studies on inorganic nanosensitizers in SDT and predicted their future trends of development.

[Key words] ultrasound; sonodynamic therapy; reactive oxygen species; inorganic nanosensitizer

癌症严重危害人类的健康。肿瘤声动力治疗 (sonodynamic therapy, SDT) 是利用超声波将声能聚集于深部组织, 并激活声敏药物产生抗肿瘤效应。超声波是指在人耳听力频率范围以上 (> 20 kHz) 的声波。与其他辐射相比, 超声具有安全性高、无创、生物耐受性好以及组织穿透深度深等优点, 广泛应用在临床诊

断治疗中。根据超声频率的不同可将其分为以下几类: 常规超声、声化学超声、理疗超声和诊断超声^[1] (见图 1)。一些用于诊断超声的造影剂已被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准上市, 例如 Alunex[®] 和 Optison[®]。但用于超声治疗的声敏药物目前大多还处于研究阶段。

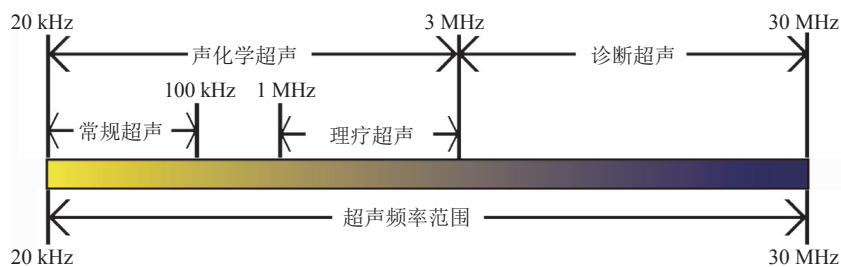


图 1 不同频率的超声 (常规超声、声化学超声、理疗超声和诊断超声)

Figure 1 Ultrasound frequencies (conventional power ultrasound, sonochemical ultrasound, physiotherapy ultrasound and diagnostic ultrasound)

接受日期: 2018-11-06

项目资助: 国家自然科学基金 (No. 51502251, No. 81571743); 天然药物活性组分与药效国家重点实验室 (中国药科大学) 自主课题 (No. SKLNMZZRC05)

*通讯作者: 孙晓莲, 教授;

研究方向: 纳米医学;

E-mail: xiaolian_sun@cpu.edu.cn

Yumita 等^[2]于 1989 年首先发现, 血卟啉在超声辐射下能够增强对小鼠肉瘤以及大鼠腹水肝癌细胞的损伤。后续研究又发现, 多种光敏剂、部分天然产物和一些无机材料均能在超声辐照下起到增强抗肿瘤作用的效果, 这些物质被称为声敏剂。目前, 声敏剂可以分为有机小分子声敏剂和无机纳米声敏剂两大类。小分子声敏剂多为卟啉类以及其他脂溶性小分子, 其在水中的

溶解度较低, 在体内的代谢循环较快, 不容易在肿瘤组织中积累, 并不适合临床应用。此外, 有机小分子声敏剂在连续超声激发下的稳定性也需要进一步探索。相比之下, 无机纳米材料具有以下优势: 1) 通过调整反应条件可以方便地控制其粒径和形貌; 2) 在体液中稳定性更好; 3) 无机材料自身结构稳定, 在连续外加场刺激下不会发生变化。现有的基于无机纳米的声敏剂主要分为以下 2 类: 负载有机小分子声敏剂的无机纳米材料 (主要是介孔材料) 和自身具有声敏剂特征的无机纳米材料。本文对无机纳米声敏剂在 SDT 中的应用进展进行综述。

1 声动力效应及其诱导细胞死亡的可能机制

声动力现象产生的具体机制目前尚不明确。研究

者普遍认为, 超声空化与声动力现象密切相关。超声空化是一种经典的超声非热效应。当空化产生的气泡经过生长、震动, 生长到近共振尺寸, 然后塌缩; 剧烈塌缩导致塌缩气泡附近产生高温高压环境(温度 $> 10\ 000\ \text{K}$, 压力 $> 8.1 \times 10^7\ \text{Pa}$), 可以触发化学反应 (超声化学) 以及荧光发射 (超声荧光)^[3]。活性氧自由基 (reactive oxygen species, ROS) 是超声空化气泡塌缩的重要产物。例如, 对二氧化钛纳米材料 (TiO_2 nanomaterials, $\text{TiO}_2\ \text{NM}$) 的声动力效应影响因素进行研究, 在超声辐射下, $\text{TiO}_2\ \text{NM}$ 能够有效产生羟基自由基 ($\cdot\text{OH}$)。通过脱氧以及去气等因素对 $\text{TiO}_2\ \text{NMs}$ 的声动力效应验证了空化作用在 $\cdot\text{OH}$ 形成中起关键作用^[4]。基于 $\text{TiO}_2\ \text{NM}$ 的声动力效应及其诱导肿瘤细胞凋亡/坏死的可能机制见图 2。

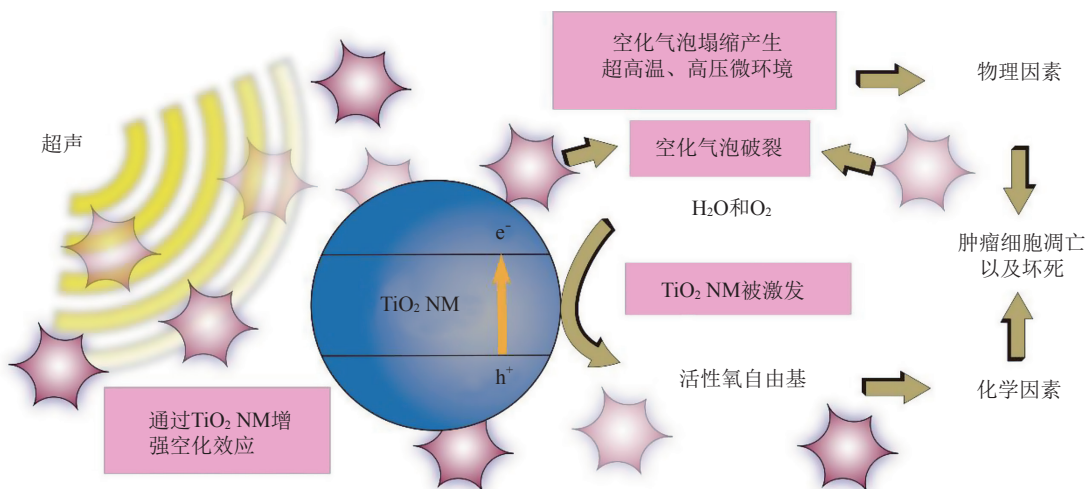


图 2 TiO_2 纳米材料的声动力效应及其诱导肿瘤细胞凋亡/坏死的可能机制

Figure 2 Sonodynamic effects of $\text{TiO}_2\ \text{NM}$ and the proposed mechanisms of inducing apoptosis or necrosis of cancer cells

声动力效应产生的 ROS 可破坏细胞中蛋白质, 损伤 DNA, 促使细胞内脂质过氧化, 进一步诱导肿瘤细胞凋亡, 达到抑制肿瘤生长的目的。许多研究者对声敏剂诱发细胞死亡的机制进行了研究。当同时使用声敏剂和超声 (声动力处理组) 处理细胞时, 细胞表面的微绒毛结构消失, 细胞膜出现空泡, 细胞收缩且细胞骨架发生变化^[5-8]。与单纯声敏剂或单纯超声处理相比, 声动力处理后肿瘤细胞凋亡/坏死的比率显著升高^[8-11], 并且 caspase 依赖的细胞凋亡途径在声动力诱导细胞凋亡中起主要作用^[6, 11-13]。同时, 声动力处理组中出现了线粒体肿胀以及线粒体膜电位丢失, 这些现象说明线粒体功能丧失^[8, 12, 14]; 另外, 声动力处理组出现了脂质过氧化和抗氧化酶表达下调的显著特征^[15-16]。除了空

化效应外, 在 SDT 过程中热效应也起到部分作用。研究表明, SDT 除了引发肿瘤细胞凋亡外, 也抑制了肿瘤血管生成^[17]。因此, 声动力效应诱导肿瘤细胞凋亡的途径十分复杂, 包括由于 ROS 产生引起的氧化损伤, 超声空化以及超声热效应等现象均会对肿瘤细胞产生影响, 最终协同导致肿瘤细胞死亡。

2 无机纳米声敏剂

无机纳米材料具有体内稳定性高, 物理化学性质可控以及易于进行表面修饰、实现多功能化等优点, 被广泛用于肿瘤的诊断及治疗研究。无机纳米材料在 SDT 中的应用主要包括作为小分子声敏剂的载体和自身作为声敏剂。

2.1 负载有机小分子声敏剂的无机纳米材料

一些有机小分子能够在治疗用超声频率(1~3 MHz)下被激发产生 ROS。报道比较多的有机小分子声敏剂为卟啉类衍生物, 例如原卟啉 IX (protoporphyrin IX, PpIX)^[18-19]、ATX-70^[20]、Chlorin e6^[21]、血卟啉 (hematoporphyrin, HP)^[22]。其他一些非卟啉结构的天然小分子也被证实具有声动力效果, 例如孟加拉玫红 (rose bengal, RB)^[23-24]、5-氨基酮戊酸^[25]、姜黄素^[7]、叶绿素^[26]、青蒿素^[27]。

尽管有机小分子具有较好的声动力效果, 但是大部分有机声敏剂水溶性较差, 小分子在体内的快速代谢限制了其临床应用。纳米材料作为载体能够改善治疗药物的亲水性和其在体内的稳定性, 延长循环时间。同时, 利用纳米材料的实体瘤高通透性和滞留效应 (enhanced permeability and retention effect, EPR), 可以增加声敏剂在肿瘤组织中的富集; 而在液体中纳米颗粒也能够为空化气泡的形成提供位点, 降低空化阈值, 从而进一步增强声敏剂的声动力效果^[1, 28-29]。Sazgarnia 等^[30]用金纳米颗粒 (gold nanoparticles, Au NP) 作为 PpIX 的载体, 研究发现将 PpIX 连接到 Au NPs 表面后增强了 PpIX 声动力效果, 有效延长了 CT26 荷瘤小鼠的生存时间。

介孔材料具有较大的比表面积和介孔结构, 常被用作药物载体。肿瘤微环境/超声双响应的载体更有利于介孔材料在生物组织中的降解, 可避免材料自身在肿瘤组织中的积累带来的长期毒性。多项研究已构建了介孔碳酸钙 (mesoporous calcium carbonate, MCC) 纳米材料用于负载声敏剂血卟啉单甲醚 (hematoporphyrin monomethyl ether, HMME)。研究显示, MCC 在肿瘤组织微酸性环境中溶解, 可触发 HMME 的释放和 CO₂ 的产生; HMME 在超声波作用下可有效抑制体内 MCF-7 肿瘤的生长, 而 CO₂ 具有超声造影功能, 可用于影像监测^[31]。除了 MCC 外, 介孔二氧化硅 (MSN) 是另一类较常用的介孔材料, 但是以往报道多认为 MSN 不能被生物组织降解。将二硫键引入到介孔硅材料后, 在肿瘤组织还原性微环境中 MSN 可被有效降解并促进声敏剂 (金属卟啉) 的释放; 该研究中构建的金属卟啉 (MnPpIX) 包裹的可生物降解的中空介孔硅纳米颗粒 (HMON) 在 7 d 后能够在 4T1 细胞中完全降解; 负载 MnPpIX 后在超声作用下该材料能够显著抑制 4T1 细胞的增殖和小鼠内移植瘤的生长, 超声动力治疗组肿瘤组织的凋亡、坏死和生长抑制率均明显高于只使

用超声和只使用声敏药物的实验组^[32]。MSN 生长在还原型石墨烯纳米片 (reduced graphene oxide nanosheet, nrGO) 上, 并用来共负载声敏剂 RB 和氧化铁纳米粒子 (iron-oxide nanoparticles, ION) 造影剂, 得到 nrGO@MSN-ION-PEG-RB 复合物; 其中 nrGO 既作为载体, 又作为导热剂。研究发现, nrGO@MSN-ION-PEG-RB 的 ¹O₂ 产率远高于 RB 和 nrGO@MSN-ION-PEG 的混合物; nrGO@MSN-ION-PEG 的超声热效应远高于 ION 和 nrGO@MSN, 说明 nrGO 不仅能够通过提供更多的空化成核位点, 降低空化阈值, 增强 RB 在超声辐照下的 ROS 产率; 还可以促进能量转移增强超声热效应, nrGO@MSN-ION-PEG-RB 成功实现了 SDT 与超声热疗的联合治疗, 对表皮和深层组织的肿瘤均表现出显著的抑制作用, 说明超声具有应用在深层组织肿瘤治疗的应用前景^[33]。

综上所述, 以无机纳米材料负载有机声敏剂, 有利于改善脂溶性有机小分子在体内的水溶性、生物相容性, 可延长其在体内的循环时间, 增强其在肿瘤组织的积累。更重要的是, 通过合理设计无机纳米载体材料, 能够有效地触发肿瘤微环境响应的声敏剂释放, 提高肿瘤治疗的特异性, 还可协同增强肿瘤疗效, 结合超声成像功能实现诊疗一体化。

2.2 自身具有声动力效应的无机声敏剂

一些无机材料本身能够被超声激发产生 ROS。这些材料多数为半导体材料, 具有特殊的能带结构。与有机声敏剂相比, 无机声敏剂大多具有更好的稳定性。此外, 无机材料自身作为纳米载体可以负载多种诊断和治疗的组分, 更容易实现诊疗一体化。

2.2.1 二氧化钛纳米材料 目前研究最多的无机声敏剂是 TiO₂ NM。TiO₂ NM 能够在超声作用下产生 ROS。其中超声空化作用在 TiO₂ NM 的 SDT 中起重要作用, 超声空化的热效应以及声致发光均对 TiO₂ NM 表面产生活化的热电子, 进而产生 ·OH 这一过程有重要贡献^[4, 34]。值得一提的是, TiO₂ NM 早期被广泛作为光敏剂来研究。研究发现, 在光动力实验组中用紫外照射激发 TiO₂ NM 20 min 内未见明显的细胞毒性; 加入自由基清除剂可以完全阻断光动力效应引发的细胞毒性; 而在声动力实验组中, 反应初期就出现明显的细胞死亡; 加入自由基清除剂也不能完全阻断 TiO₂ NM 的声动力效应引发的细胞毒性; 这些结果说明由光动力和声动力引发的 TiO₂ NM 的细胞毒性的机制并不完全

相同^[35]。

TiO₂ NM 本身用作肿瘤治疗具有一定的局限性, 例如其分散性不好, 容易发生聚集。利用生物相容性较好的聚合物对 TiO₂ NM 表面进行修饰, 可以增强其在体内的稳定性。最为常用的聚合物有聚乙二醇 (PEG)^[36] 和羧甲基葡聚糖 (carboxymethyl dextran, CMD)^[37]。You 等^[37] 合成的 CMD 修饰的 TiO₂ NM 展现了优越的体内稳定性, 其与超声联合作用, 不仅对皮下瘤模型表现出抑制作用, 并且能够对原位肝癌模型具有一定的抑制作用, 这为治疗深层组织肿瘤提供了可能。

相比于基于 EPR 效应的被动靶向, 主动靶向修饰能够增强 TiO₂ NM 在肿瘤部位的积累, 有利于提高 SDT 治疗肿瘤的特异性。Ogino 等^[38] 利用特异性靶向 HepG2 细胞的 pre-S1/S2 蛋白 (从乙型肝炎病毒中分离, 特异性靶向肝细胞) 修饰 TiO₂ NM 的研究发现, pre-S1/S2 蛋白修饰后的 TiO₂ NM 在 HepG2 细胞中的积累远高于 pre-S1/S2 蛋白非靶向的 WiDr 细胞。Ninomiya 等^[39] 通过调控超声剂量进一步优化 TiO₂ NM 声动力效果的研究发现, 0.5 MHz、0.8 W·cm⁻² 与 1 MHz、0.4 W·cm⁻² 双超声联合激发 pre-S1/S2 蛋白修饰的 TiO₂ NM 时对 HepG2 细胞的损伤最大。Ninomiya 等^[40] 的另一项研究则使用亲和素作为靶向分子修饰 TiO₂ NM, 修饰后的 TiO₂ NM 能够有效靶向 MCF-7 细胞, 其细胞吞噬率高达 80%, 而正常细胞仅为 30%; 与超声联合处理 96 h 后, 肿瘤细胞的存活率显著降低。

尽管 TiO₂ NM 能够有效地抑制肿瘤生长, 但是 TiO₂ 自身的 ROS 产率以及声动力效果并不理想。这可能是由于超声空化产生的能量不足以激发 TiO₂ 产生电子跃迁, 并且激发后产生的电子-空穴对会很快发生重组, 这限制了 TiO₂ 纳米材料的声动力效应。阻止电子-空穴重组是提高 TiO₂ NM 声动力效应有效途径之一。研究发现, 将 TiO₂ NM 与贵金属偶联在一起能够有效阻止电子-空穴重组, 在 TiO₂ NM 表面负载 3 种不同粒径的 Au NP, 同时负载小粒径和大粒径 Au NP 的 TiO₂ NM (NC-2) 的声动力效果比仅负载小粒径 Au NP (NC-1) 和仅负载大粒径 Au NP (NC-3) 更强, 其原因为 NC-1 中 Au NPs 的密度过低, 不足以阻止电子-空穴重组, 而 NC-3 中大粒径的 Au NP 使等离子体诱导的电子泵效应红移到可见光区 (波长 >500 nm); 与单纯的 TiO₂ NM 相比, 表面修饰 Au NP 的 TiO₂ NM 表现出更强的 ROS 产率, 以及更强的肿瘤抑制率^[41]。

将 TiO₂ NM 与导电材料石墨烯偶联, 能够有效地将超声激发后 TiO₂ NM 表面产生的活化电子转移, 从而阻止电子-空穴对重组, 进一步提高 TiO₂ NM 的声动力效果。Dai 等^[42] 在二维石墨烯 (graphene, GR) 上同时负载了 TiO₂ NM 和具有核磁共振 (MRI) T1H 造影功能的氧化锰 (MnO_x) 纳米颗粒, 并用聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 进行修饰, 构建了 MnO_x/TiO₂-GR-PVP 复合纳米材料; 在 4T1 荷瘤小鼠模型肿瘤治疗中, MnO_x/TiO₂-GR-PVP 复合纳米材料能够在超声和 808 nm 激光共同作用下表现出对肿瘤的协同抑制效果, 在联合治疗组的肿瘤组织中出现了更多肿瘤细胞的凋亡和坏死。

另外, TiO₂ NM 做成介孔材料以后, 不仅自身具有声动力效应, 而且也成为一种良好的药物载体。Shi 等^[43] 利用介孔二氧化钛 (MTN) 作为载体负载多烯紫杉醇 (docetaxel, DTX), 并在 MTN 表面修饰 ROS 响应的化学键, 同时通过超分子组装进一步将 β-环糊精 (β-Cyclodextrin, β-CD) 修饰在其表面, 构建了 MTN@DTX-CD 复合纳米材料; 在超声作用下, MTN 被激发产生大量 ROS, 触发 ROS 响应的化学键断裂, 释放 DTX; MTN@DTX-CD 复合材料成功被用于声动力和化疗的联合治疗, 在 MCF-7 荷瘤小鼠模型中表现出优异的肿瘤抑制率。

2.2.2 晶体硅纳米材料 除了 TiO₂ NM 外, 超声也能够激发硅纳米材料产生 ROS^[44-45]。Osminkina 等^[46] 最先发现超声处理中的硅纳米材料能够增强细胞损伤。在 0.2 或 0.5 W·cm⁻² 的超声处理下, 0.3 g·L⁻¹ 浓度介孔硅纳米材料能够显著抑制 Hep2 肿瘤细胞, 并且超声作用的时间越长, Hep2 细胞存活率越低。为了改善介孔硅纳米颗粒的生物相容性, 将其表面用生物相容性较好的可降解葡聚糖修饰, 修饰后的介孔硅颗粒能够通过胞吞作用被 CF2Th 细胞吞噬; 当不进行超声处理时, 未发现明显的细胞毒性, 而超声处理后产生了对 Hep2 明显的细胞毒性。

尽管基于硅纳米材料的声动力效应的具体机制尚不清楚, 但是普遍认为其与介质中存在的纳米硅颗粒能够提供空化成核位点、降低空化阈值促进空化气泡形成有关^[44]; 而液体中存在的硅纳米材料也可以增强局部的超声热效应, 从而增强细胞损伤^[45]。更深入的有关硅纳米材料的声动力效应的机制研究需要进一步探索。

2.2.3 其他 除了以上 2 种无机声敏剂外, 多氢富勒烯 (polyhydroxy fullerenes, PHF) 也能够被超声激发,

具有一定的声动力效果。Yumita 等^[47]研究表明, 超声激发 PHF 的过程中会产生氮氧化物, 且呈时间依赖性; 当体系中存在 ROS 清除剂时, 能够显著抑制细胞损伤和氮氧化物产生, 与只使用声敏剂或只使用超声进行治疗相比, PHF 与超声联合声动力治疗组能够显著抑制小鼠结肠癌肿瘤的生长。

3 结语与展望

综上所述, SDT 可利用超声波照射肿瘤部位, 使选择性聚集在肿瘤组织的声敏药物活化, 引发声动力反应破坏肿瘤组织。理想的声敏剂需要具有高效的声动力反应特性、优良的生物相容性及肿瘤靶向性, 并相对稳定、易于保存。相较于有机小分子, 无机纳米材料具有稳定性高、亲水性好、循环能力强、肿瘤靶向性高等优点。目前无机纳米材料作为声敏剂的应用主要体现在: 1) 利用具有肿瘤微环境响应性的无机介孔材料作为有机声敏剂的载体, 使小分子在正常生理环境下保持稳定, 但在肿瘤组织中快速降解释放, 从而提高小分子的肿瘤靶向性, 防止非特异性损伤; 2) 利用自身具有声动力效应的纳米材料作为声敏剂, 通过在表面修饰生物相容性聚合物及靶向分子, 可有效提高纳米材料

的肿瘤聚集性。

目前, 如何有效地提高声敏剂的声动力反应效率是研究重点之一。虽然普遍认为纳米材料可以提供空化成核位点、降低空化阈值并促进能量转移, 从而增强超声热效应, 但是声动力现象的具体机制尚有待探索。同时, 超声辐射参数对于声动力现象的影响也未明确。

除了声敏剂自身存在的缺陷以外, 肿瘤组织固有微环境(例如乏氧状态等)也是限制基于 ROS 产生 SDT 疗效的原因之一。通过改善肿瘤组织微环境来改善 SDT 效果也是当前的研究重点。除此以外, 大多数无机纳米材料在体内很难降解, 其累积也会造成组织损伤, 这限制了无机纳米声敏剂的临床推广。目前有研究通过在 MSN 纳米颗粒中引入二硫键或通过将 Fe、Mn 等元素掺杂在 MSN 中, 利用肿瘤组织的微酸以及还原性环境降解其中的二硫键、Fe—O 及 Mn—O 键, 以期实现 MSN 的生物可降解^[48-50]。目前, 生物可降解并可从体内有效排出的无机声敏剂是未来研究的一个重要方向。

总之, 超声的无创、穿透深度深、耐受性好等优点赋予了超声更广阔的诊断治疗前景, 特别是对位于深层组织的肿瘤治疗具有更重要的意义。

[参考文献]

- [1] Serpe L, Foglietta F, Canaparo R, *et al.* Nanosonotechnology: the next challenge in cancer sonodynamic therapy[J]. *Nanotechnol Rev*, 2012, 1(2): 173-182.
- [2] Yumita N, Nishigaki R, Umemura K, *et al.* Hematoporphyrin as a sensitizer of cell-damaging effect of ultrasound[J]. *Jpn J Cancer Res*, 1989, 80(3): 219-222.
- [3] Didenko T, Suslick S. The energy efficiency of formation of photons, radicals and ions during single-bubble cavitation[J]. *Nature*, 2002, 418(6898): 394-397.
- [4] Shimizu N, Ninomiya K, Ogino C, *et al.* Potential uses of titanium dioxide in conjunction with ultrasound for improved disinfection[J]. *Biochem Eng J*, 2010, 48(3): 416-423.
- [5] Yumita N, Okudaira K, Momose Y, *et al.* Sonodynamically induced apoptosis and active oxygen generation by gallium-porphyrin complex, ATX-70[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2010, 66(6): 1071-1078.
- [6] Yumita N, Iwase Y, Nishi K, *et al.* Involvement of reactive oxygen species in sonodynamically induced apoptosis using a novel porphyrin derivative[J]. *Theranostics*, 2012, 2(9): 880-888.
- [7] Wang F, Gao Q, Guo S, *et al.* The sonodynamic effect of curcumin on THP-1 cell-derived macrophages[J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013(Suppl 3): 737264-737272.
- [8] Li H, Song Y, Xu G, *et al.* *In vitro* study of haematoporphyrin monomethyl ether-mediated sonodynamic effects on C6 glioma cells[J]. *Neurol Sci*, 2008, 29(4): 229-235.
- [9] Cheng J, Sun X, Guo S, *et al.* Effects of 5-aminolevulinic acid-mediated sonodynamic therapy on macrophages[J]. *Int J Nanomedicine*, 2013, 8(1): 669-676.
- [10] Li Y, Wang P, Wang X, *et al.* Involvement of mitochondrial and reactive oxygen species in the sonodynamic toxicity of chlorin e6 in human leukemia K562 cells[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2014, 40(5): 990-1000.
- [11] Zheng L, Sun X, Zhu X, *et al.* Apoptosis of THP-1 derived macrophages induced by sonodynamic therapy using a new sonosensitizer hydroxyl acetylated curcumin[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e93133. Doi: 10.1371/journal.pone.0093133.
- [12] Dai S, Hu S, Wu C. Apoptotic effect of sonodynamic therapy mediated by hematoporphyrin monomethyl ether on C6 glioma cells *in vitro*[J].

- Acta Neurochir*, 2009, 151(12): 1655-1661.
- [13] Sun H, Ge W, Gao X, *et al.* Apoptosis-promoting effects of hematoporphyrin monomethyl ether-sonodynamic therapy (HMME-SDT) on endometrial cancer[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0137980. Doi: 10.1371/journal.pone.0137980.
- [14] Song W, Cui H, Zhang R, *et al.* Apoptosis of SAS cells induced by sonodynamic therapy using 5-aminolevulinic acid sonosensitizer[J]. *Anticancer Res*, 2011, 31(1): 39-45.
- [15] Liu Q, Li M, Xiao M, *et al.* Study of the synergistic effect on hepatoma 22 tumor cells by focused ultrasound activation of hematoporphyrin[J]. *J Ultrasound Med*, 2008, 27(1): 57-64.
- [16] Li X, Gao L, Zheng L, *et al.* The efficacy and mechanism of apoptosis induction by hypericin-mediated sonodynamic therapy in THP-1 macrophages[J]. *Int J Nanomedicine*, 2015, 10(22): 821-838.
- [17] Wood A K, Sehgal C M. A review of low-intensity ultrasound for cancer therapy[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2015, 41(4): 905-928.
- [18] Li Y, Wang P, Zhao P, *et al.* Apoptosis induced by sonodynamic treatment by protoporphyrin IX on MDA-MB-231 cells[J]. *Ultrasonics*, 2012, 52(4): 490-496.
- [19] Wang P, Xiao L, Wang X, *et al.* Sonodynamic effects of protoporphyrin IX disodium salt on Ehrlich ascetic tumor cells[J]. *Ultrasonics*, 2010, 50(6): 634-638.
- [20] Miyoshi N, Mišik V, Fukuda M, *et al.* Effect of gallium-porphyrin analogue ATX-70 on nitroxide formation from a cyclic secondary amine by ultrasound: on the mechanism of sonodynamic activation[J]. *Radiat Res*, 1995, 143(2): 194-202.
- [21] Chen B, Zheng R, Liu D, *et al.* The tumor affinity of chlorin e6 and its sonodynamic effects on non-small cell lung cancer[J]. *Ultrason Sonochem*, 2013, 20(2): 667-673.
- [22] Miyoshi N, Igarashi T, Riesz P. Evidence against singlet oxygen formation by sonolysis of aqueous oxygen-saturated solutions of hematoporphyrin and rose bengal. The mechanism of sonodynamic therapy[J]. *Ultrason Sonochem*, 2000, 7(3): 121-124.
- [23] Sugita N, Iwase Y, Yumita N, *et al.* Sonodynamically induced cell damage using rose bengal derivative[J]. *Anticancer Res*, 2010, 30(9): 3361-3366.
- [24] Umemura I, Yumita N, Umemura K, *et al.* Sonodynamically induced effect of rose bengal on isolated sarcoma 180 cells[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1999, 43(5): 389-393.
- [25] Ohmura T, Fukushima T, Shibaguchi H, *et al.* Sonodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid and focused ultrasound for deep-seated intracranial glioma in rat[J]. *Anticancer Res*, 2011, 31(7): 2527-2533.
- [26] Wang J, Guo Y, Liu B, *et al.* Detection and analysis of reactive oxygen species (ROS) generated by nano-sized TiO₂ powder under ultrasonic irradiation and application in sonocatalytic degradation of organic dyes[J]. *Ultrason Sonochem*, 2011, 18(1): 177-183.
- [27] Chen H J, Huang X R, Zhou X B, *et al.* Potential sonodynamic anticancer activities of artemether and liposome-encapsulated artemether[J]. *Chem Commun*, 2015, 51(22): 4681-4684.
- [28] Tuziuti T, Yasui K, Sivakumar M, *et al.* Correlation between acoustic cavitation noise and yield enhancement of sonochemical reaction by particle addition[J]. *J Phys Chem A*, 2005, 109(21): 4869-4872.
- [29] Wang S, Gao R, Zhou F, *et al.* Nanomaterials and single oxygen photosensitizers: potential applications in photodynamic therapy[J]. *J Mater Chem*, 2004, 14(4): 487-493.
- [30] Sazgarnia A, Shanei A, Meibodi T, *et al.* In a novel nanosonosensitizer for sonodynamic therapy *in vivo* study on a colon tumor model[J]. *J Ultrasound Med*, 2011, 30(10): 1321-1329.
- [31] Feng Q, Zhang W, Yang X, *et al.* pH/ultrasound dual-responsive gas generator for ultrasound imaging-guided therapeutic inertial cavitation and sonodynamic therapy[J]. *Adv Healthc Mater*, 2017, 7(5): 1700957. Doi: 10.1002/adhm.201700957.
- [32] 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.
- [33] Chen Y W, Liu T Y, Chang P H, *et al.* A theranostic 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.
- [34] Shimizu N, Ogino C, Dadjour M F, *et al.* Sonocatalytic facilitation of hydroxyl radical generation in the presence of TiO₂[J]. *Ultrason Sonochem*, 2008, 15(6): 988-994.
- [35] Yamaguchi S, Kobayashi H, Narita T, *et al.* Sonodynamic therapy using water-dispersed TiO₂-polyethylene glycol compound on glioma cells: comparison of cytotoxic mechanism with photodynamic therapy[J]. *Ultrason Sonochem*, 2011, 18(5): 1197-1204.
- [36] Harada A, Ono M, Yuba E, *et al.* Titanium dioxide nanoparticle-entrapped polyion complex micelles generate singlet oxygen in the cells by ultrasound irradiation for sonodynamic therapy[J]. *Biomaterials*, 2013, 1(1): 65-73.
- [37] You D G, Deepagan V G, Um W, *et al.* ROS-generating TiO₂

- nanoparticles for non-invasive sonodynamic therapy of cancer[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 23200. Doi: 10.1038/srep23200.
- [38] Ogino C, Shibata N, Sasai R, *et al*. Construction of protein-modified TiO₂ nanoparticles for use with ultrasound irradiation in a novel cell injuring method[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20(17): 5320-5325.
- [39] Ninomiya K, Noda K, Ogino C, *et al*. Enhanced OH radical generation by dual-frequency ultrasound with TiO₂ nanoparticles: its application to targeted sonodynamic therapy[J]. *Ultrason Sonochem*, 2014, 21(1): 289-294.
- [40] Ninomiya K, Fukuda A, Ogino C, *et al*. Targeted sonocatalytic cancer cell injury using avidin-conjugated titanium dioxide nanoparticles[J]. *Ultrason Sonochem*, 2014, 21(1): 1624-1628.
- [41] Deepagan V G, You D G, Um W, *et al*. Long-circulating Au-TiO₂ nanocomposite as a sonosensitizer for ROS-mediated eradication of cancer[J]. *Nano Lett*, 2016, 16(10): 6257-6264.
- [42] Dai C, Zhang S, Liu Z, *et al*. Two-dimensional graphene augments nanosensitized sonocatalytic tumor eradication[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(9): 9467-9480.
- [43] Shi J, Chen Z, Wang B, *et al*. Reactive oxygen species-manipulated drug release from a smart envelope-type mesoporous titanium nanovehicle for tumor sonodynamic-chemotherapy[J]. *ACS Appl Mater Inter*, 2015, 7(51): 28554-28565.
- [44] Sviridov P, Osminkina A, Nikolaev L, *et al*. Lowering of the cavitation threshold in aqueous suspensions of porous silicon nanoparticles for sonodynamic therapy applications[J]. *Appl Phys Lett*, 2015, 107(12): 871-875.
- [45] Sviridov A P, Andreev V, Ivanova E M, *et al*. Porous silicon nanoparticles as sensitizers for ultrasonic hyperthermia[J]. *Appl Phys Lett*, 2013, 103(19): 2873-2877.
- [46] Osminkina L A, Nikolaev A L, Sviridov A P, *et al*. Porous silicon nanoparticles as efficient sensitizers for sonodynamic therapy of cancer[J]. *Micropor Mesopor Mat*, 2015, 210: 169-175.
- [47] Yumita N, Iwase Y, Imaizumi T, *et al*. Sonodynamically-induced anticancer effects by functionalized fullerenes[J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(8): 3145-3151.
- [48] Xu J T, He F, Cheng Z Y, *et al*. Yolk-structured upconversion nanoparticles with biodegradable silica shell for FRET sensing of drug release and imaging-guided chemotherapy[J]. *Chem Mater*, 2017, 29(17): 7615-7628.
- [49] Yu L, Chen Y, Wu M, *et al*. "Manganese extraction" strategy enables tumor-sensitive biodegradability and theranostics of nanoparticles[J]. *J Am Chem Soc*, 2016, 138(31): 9881-9894.
- [50] Wang L, Huo M, Chen Y, *et al*. Iron-engineered mesoporous silica nanocatalyst with biodegradable and catalytic framework for tumor-specific therapy[J]. *Biomaterials*, 2018, 163: 1-13.



[专家介绍] 孙晓莲: 博士, 中组部“青年千人计划”A类入选者(优先资助), 现任中国药科大学药学院教授, 《药学进展》青年编委。孙晓莲教授长期从事新型纳米材料的可控设计、构建和医学应用评价等方面的研究, 制备了一系列具有特殊信号的新型无机纳米材料, 并结合方法开发, 提高检测的灵敏度和准确性; 在影像诊疗方面, 充分利用纳米材料自身影像特征开发诊疗一体化多功能纳米材料, 利用多种诊疗手段协同作用, 提高诊疗的准确度和有效性。以第一作者和通讯作者发表SCI论文48篇, 其中影响因子大于10的有10篇, 影响因子大于20的有2篇, 他引近700次。主持国家自然科学基金青年项目1项、面上项目1项, 参编英文专著2部, 申请中国专利1项, 并担任*ACS Nano*、*Theranostic*、*Biomaterials*、*ACS Applied Materials & Interfaces*等杂志的审稿专家。