

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230703

• 综述 •

超声激励微泡空化在新型辅助治疗中的应用及进展

刘奕佳^{1,2}, 汤晓轶^{1,2}, 赵佳琦^{1,2*}

1. 海军军医大学(第二军医大学)第二附属医院超声诊断科, 上海 200003

2. 同济大学附属上海市第四人民医院超声医学科, 上海 200434

[摘要] 超声激励微泡空化(USMC)是超声场中震荡微泡引发的空化现象,该效应已在提高细胞膜的通透性、增强肿瘤细胞对化疗或免疫治疗的敏感性及增加溶栓药物对血栓渗透和血管再通方面取得了突破性进展。近年来,超声医学与材料学的交叉融合催生了超声响应性多功能纳米级微泡的研究,提升了USMC治疗效果。本文综述了USMC在改善缺血疾病的组织灌注、肿瘤化疗和免疫治疗、超声溶栓等方面的应用及研究进展。

[关键词] 超声疗法; 超声造影剂; 纳米技术; 空化疗法; 肌骨超声

[引用本文] 刘奕佳,汤晓轶,赵佳琦. 超声激励微泡空化在新型辅助治疗中的应用及进展[J]. 海军军医大学学报, 2024, 45(11): 1419-1424. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230703.

Application and progress of ultrasound-stimulated microbubble cavitation in novel adjuvant therapies

LIU Yijia^{1,2}, TANG Xiaoyi^{1,2}, ZHAO Jiaqi^{1,2*}

1. Department of Ultrasound, The Second Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200003, China

2. Department of Ultrasound, Shanghai Fourth People's Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200434, China

[Abstract] Ultrasound-stimulated microbubble cavitation (USMC) is a cavitation phenomenon triggered by oscillating microbubbles in ultrasound field, and this effect has led to breakthroughs in improving the permeability of cell membranes, enhancing the sensitivity of tumor cells to chemotherapy or immunotherapy, and increasing the penetration of thrombolytic drugs into blood clots and vascular recanalization. In recent years, the cross-fertilization of ultrasound medicine and materials science have given rise to the study of ultrasound-responsive multifunctional nanobubble to enhance USMC treatment. This article reviews the application and research progress of USMC in improving tissue perfusion in ischemic diseases, tumor chemotherapy and immunotherapy, ultrasonic thrombolysis, and other treatments.

[Key words] ultrasonic therapy; ultrasound contrast agent; nanotechnology; cavitation therapy; musculoskeletal ultrasound

[Citation] LIU Y, TANG X, ZHAO J. Application and progress of ultrasound-stimulated microbubble cavitation in novel adjuvant therapies[J]. Acad J Naval Med Univ, 2024, 45(11): 1419-1424. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230703.

进入 21 世纪以来, 超声医学取得了突飞猛进的发展, 各种超声新技术层出不穷, 广泛应用于

腹部脏器、浅表器官、心血管系统及新兴的肌肉骨骼系统等领域^[1]。其中具有代表性的超声造影

[收稿日期] 2023-12-06

[接受日期] 2024-05-07

[基金项目] 国家自然科学基金(81501492), 上海市自然科学基金(20ZR1457900), 上海市虹口区卫生健康委员会医学科研课题(虹卫 2302-26), 上海市虹口区卫生健康委员会临床重点扶持专科项目(HKLCFC202404), 海军军医大学(第二军医大学)第二附属医院人才建设三年行动计划——“金字塔人才工程”军事医学人才项目(1009), 同济大学附属上海市第四人民医院科研启动专项(SYKYQD06101), 同济大学附属上海市第四人民医院学科助推计划临床研究重点项目(SY-XKZT-2023-2002)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81501492), Natural Science Foundation of Shanghai (20ZR1457900), Medical Research Project of Health Commission of Shanghai Hongkou District (HW2302-26), Clinical Key Supporting Project of Health Commission of Shanghai Hongkou District (HKLCFC202404), Military Medical Talent Project of “Pyramid Talent Program” of Three-year Action Plan for Talent Construction of The Second Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University) (1009), Science and Technology Initiation Project of Shanghai Fourth People's Hospital Affiliated to Tongji University (SYKYQD06101), and Clinical Key Research Project in the Discipline-driven Plan of Shanghai Fourth People's Hospital Affiliated to Tongji University (SY-XKZT-2023-2002).

[作者简介] 刘奕佳, 硕士生, 住院医师. E-mail: ultrasoundlyj@smmu.edu.cn

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-55603999, E-mail: qiqiblu67@163.com

(contrast-enhanced ultrasound, CEUS) 技术通过外周静脉注射微泡 (microbubble, MB) 造影剂, 实现了对病变区域及微循环血流灌注情况的实时观察^[2], 显著提升了超声诊断的灵敏度和特异度, 并在肿瘤良恶性鉴别中发挥了重要作用, 被誉为超声医学领域的第三次技术革命^[3]。与此同时, 超声在治疗领域的潜力也逐渐显现, 部分新兴技术已用于疾病的物理干预。

近年来超声激励微泡空化 (ultrasound-stimulated microbubble cavitation, USMC) 成为国内外疾病治疗领域的一个研究热点。相较于其他治疗手段, USMC 具备无创、低不良反应和物理靶向性等巨大优势, 可以改善组织血流灌注、改变实体肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME)、溶解血管内血栓等。随着超声医学与材料科学的交叉融合, 大量多功能超响应性纳米级 MB 进一步提升了 USMC 在治疗方面的应用效果^[4]。本文围绕 USMC 在改善缺血疾病的组织灌注、肿瘤化疗和免疫治疗、超声溶栓等方面的应用及研究进展进行综述。

1 USMC 声动力学治疗原理

1.1 基本概念 超声治疗是一种常用的物理治疗方式, 当超声波在组织中传播时会产生多种生物学效应。基于这些效应, 治疗超声被划分为多种类型, 主要分为两大类: 热效应和空化效应。高强度聚焦超声是一种利用超声热效应的典型超声治疗方式。该疗法通过聚焦高强度超声于生物组织的特定区域, 产生热效应, 使焦域处的目标组织瞬间发生凝固性坏死, 从而达到治疗疾病的目的^[5]。这种方法具有非侵入性和非电离等优点, 是治疗常见肿瘤的理想外科手段^[6]。与之相对应, USMC 则利用了超声空化效应。在超声的作用下, 液体中的 MB 会发生收缩、膨胀、震荡、内爆等一系列动力学过程^[7]。USMC 能够在超声扫描区域内制造出可控的空化效应, 从而增强局部的血流灌注, 提升药物的渗透性, 并加速血栓的溶解, 在新型辅助治疗领域展现出巨大的应用潜力^[8]。

1.2 空化效应的原理 超声空化分为稳态空化和瞬态空化 2 种类型。在低声强下, 液体中的 MB 会出现小幅度线性震荡, 即稳态空化。此种震荡扰动空化泡周围的液体流动, 产生影响周围血细胞或血管壁的空化微流^[7], 进而使得空化泡附近细胞细胞

膜上的磷脂分子断裂并形成声孔效应, 以达到增强血流灌注及促进分子药物吸收的作用^[9]。随着声强增大, 空化核在声压驱动下的动力学过程更加剧烈, 并呈现出非线性震荡的特征。空化泡体积在负压相下迅速增大, 而在正压相中又急剧收缩至内破裂, 即瞬态空化。此时产生的微射流甚至可以穿过周围血管内皮细胞层对邻近区域造成比稳态空化更为显著的机械性损伤, 从而达到摧毁肿瘤内部异常血管结构、机械溶解血栓的目的^[10-11]。在 USMC 过程中, 为了评估空化的可能性, 常借助仪器上的一个重要参数——机械指数 (mechanical index, MI)。MI 由声波的峰值负压 (单位为 MPa) 除以探头的超声频率 (单位为 MHz) 计算得出。

随着对超声生物学效应机制的深入研究, 现已明确超声的空化效应能够增强化学效应。在瞬态空化过程中, 气泡的剧烈动力学变化通常会在纳秒级时间内引发高温高压的极端物理条件。这些极端条件可以诱导生成高活性物质, 尤其是活性氧, 从而对肿瘤细胞产生杀伤作用^[12]。当联合使用声敏剂时, 治疗效果可显著增强, 这便是声动力治疗的化学机制。

将 MB 造影剂注入血管后, 可以人为地增加声场中的空化泡数量, 从而有效降低空化阈值, 增强治疗效果。目前利用 USMC 联合超声 MB 造影剂实现治疗区域内可控的 MB 爆破达到增强治疗效应的研究主要集中在三方面: 通过增强乏血供区域的血流灌注治疗肌骨疾病; 联合化疗或免疫治疗增强实体肿瘤组织的治疗效果; 加速血管内血栓的溶解速度治疗血栓疾病。

2 应用 USMC 增强治疗效果的研究

2.1 在缺血性肌肉损伤中的应用 肌骨关节位于人体表浅部位, 其损伤在临床十分常见, 由于骨骼肌组织具有丰富的血液循环特性, CEUS 能够无创且实时地对受损区域进行微循环灌注成像, 从而准确评估肌肉受损程度。随着对超声空化效应的深入认识, 越来越多的研究者开始关注在利用诊断超声频率进行 CEUS 检查的同时, 通过 USMC 来改善组织灌注, 逆转缺血性损伤, 最终实现诊疗一体化的目标^[9,13]。

Belcik 等^[14-15] 的系列研究揭示了 USMC 能够通过红细胞和内皮细胞表面的微孔释放 ATP, 进而

激活下游嘌呤能信号通路。在其针对后肢缺血小鼠模型的治疗实验中,经USMC治疗后的小鼠缺血后肢通过激活的嘌呤能信号通路促进了一氧化氮(nitric oxide, NO)和前列腺素类物质的合成增加。这一过程与ATP代谢产物激活的A_{2a}受体共同介导了血管舒张反应,提升了缺血骨骼肌组织中的微循环血流量,使得USMC治疗后的小鼠缺血后肢的肌肉血流灌注量增加6倍,且这种改善效果持续超过24 h。该研究证实ATP介导的下游嘌呤能信号通路参与了USMC的治疗过程。Mocchetti等^[16]发现与泛连接蛋白1(pannexin 1, Panx1)缺陷的C57BL/6小鼠相比,野生型C57BL/6小鼠在经过USMC治疗后,冠状动脉循环中有更高的ATP释放量和更长时间的微血管灌注增益,提示Panx1通道与USMC介导ATP释放的通路存在强相关性。此外,Belcik等^[15]首次尝试应用USMC治疗肌肉灌注障碍的镰状细胞病患者,在诊断强度的超声参数下,患者的指浅屈肌和指深屈肌的肌肉灌注量增加2倍。在此基础上,Mason等^[9]将该方法应用于增加外周动脉性疾病(peripheral artery disease, PAD)患者小腿和PAD模型小鼠后肢肌肉血流灌注,在USMC治疗10 min后,成功地在PAD患者和模型小鼠中分别获得超过1 h和24 h的血流灌注倍增效果,并通过比较PAD患者与PAD模型小鼠血流灌注增加时间及肢体暴露在超声下的面积,提出通过增加USMC治疗面积来延长灌注增益时间的观点。

以上研究结果表明,在确保不引发不良反应的安全诊断超声强度内,利用高度靶向的USMC来增加组织血流灌注的方法是可行的,未来有望成功应用于加速伤口愈合过程、改善PAD患者肢体的慢性缺血症状及缓解急性缺血性疾病进展等治疗方面。

2.2 在肿瘤治疗方面的应用 在实体肿瘤治疗的过程中,肿瘤细胞的快速增殖和新生血管的异常增生进一步加剧了TME中缺氧、缺血和高间质液压力等异常状态^[17],这些因素使得抗癌药物难以渗透到肿瘤组织内部,给临床治疗带来极大困难^[18]。低MI下的USMC通过在血管壁和细胞膜表面形成暂时性微孔,提高了化学药物的渗透性并诱导NO释放,从而改善TME^[18]。在高MI下,USMC具有阻碍肿瘤生成并摧毁异常血管的作用^[10]。由于

不同MI对应着不同强度的机械效应,因此USMC在处理脆弱且易受损伤的肿瘤血管时会产生截然相反的结果。这种现象引起人们对于USMC在肿瘤化学治疗、免疫治疗等领域的广泛关注,并掀起研究热潮^[19]。

Li等^[20]发现,在肿瘤治疗过程中,低MI(0.4)USMC能显著提升肿瘤组织的血流灌注,这一效应促进了CD8⁺T细胞浸润和抗程序性死亡受体配体1(programmed death 1, PD-1)抗体的递送,从而有效抑制结肠癌MC38细胞系荷瘤小鼠的肿瘤生长,延长小鼠生存周期。然而,高MI(1.2)USMC则会导致肿瘤组织微血管发生出血性损伤,进而引发水肿与血管阻塞,使得肿瘤血流灌注显著下降。基于上述发现,Tang等^[18]进一步探索了低MI USMC与多柔比星(doxorubicin, DOX)化疗的联合疗法,发现肿瘤区域的平均灌注面积增加了11.84%,同时肿瘤内DOX浓度升高2.82倍。这一结果证明低MI的USMC具有通过增强肿瘤组织血流灌注来提高肿瘤化疗疗效的潜力。Yu等^[21]则利用高MI USMC毁损肿瘤血管的特性,将其与血管内皮抑制素(endostar, 商品名:恩度)联合应用,结果显示联合应用显著抑制了肿瘤血流灌注与生长,为肿瘤治疗开辟了新途径。

由于肿瘤新生血管在结构和功能上的异常,使得其对USMC的敏感性增加,因此不同MI的USMC对肿瘤血流灌注的双向作用,在与肿瘤的化疗和免疫疗法联合应用时,能够发挥更大的治疗潜力。

2.3 在血栓性疾病中的应用 USMC诱导产生的剪切力能够有效疏松血栓的内部结构,实现机械性溶栓。当这种剪切力与血栓溶解剂[如重组组织型纤溶酶原激活物、尿激酶(urine kinase, UK)]联合应用时,可以增加溶栓剂的渗透性和溶栓效果,同时降低出血风险,为血栓治疗提供了新思路^[11,22]。

研究发现,TNF- α 水平上调与血栓形成显著相关^[23]。Chen等^[24]通过在USphereTM Labeler MB表面连接TNF- α 抗体制备出一种靶向血栓的MB,并在家兔深静脉血栓模型中进行了验证,结果显示这种靶向MB与USMC联合使用能够增强UK的溶栓效果,疗效优于非靶向MB组及单纯UK溶栓组。

Wang等^[25]利用人静脉血样本构建了血栓体外模型,并在此模型上验证了USMC结合造影剂

MB能够有效增强UK的体外溶栓效果,随后狗的血栓模型验证结果证明超声+MB+UK溶栓模式的疗效优于单独使用溶栓剂,并能够通过降低药物剂量减少不良反应的发生,提高治疗效果。Chen等^[26]构建了一种在外部磁场作用下能够顺血流方向定向移动到血栓所在部位的磁性MB(magnetic microbubble, M-MB),并在大鼠后肢闭塞性血栓模型上通过“吸引”M-MB聚集在血栓周围区域,与对照组相比,在联合USMC后,超声溶栓效果更好、闭塞管道再通率更高、远端缺氧组织灌注量增加、骨骼肌损伤减少。

3 应用USMC促进治疗效果的应用前景

随着多学科交叉融合,特别是纳米材料与超声医学的结合,推动了功能超声响应性的纳米材料的研发和应用^[4,27]。诸如相变造影剂等纳米材料因其粒径优势,在血管渗透性、药物负载量、循环稳定性及生物安全性等方面具有比MB更为突出的优点^[28-29]。

Wang等^[30]制备了一种可重构脂质体,该脂质体通过跨膜靶向肽修饰并负载吉西他滨和全氟正戊烷(perfluoropentane, PFP)。在USMC的刺激下,PFP发生液-气相变,导致纳米液滴转变MB,随后破裂重组成更小的纳米脂质体,这些脂质体表面暴露出环状的精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(cyclic arginine-glycine-aspartic acid, cRGD)和天冬酰胺-甘氨酸-精氨酸(asparagine-glycine-arginine, NGR)等肿瘤靶向肽。在小鼠模型中这种新型脂质体展现出良好的抗肿瘤效果。Ma等^[31]使用了一种cRGD靶向的纳米级MB,该MB在联合UK并借助USMC的机械溶解血栓作用下,透射电镜观察显示其能显著破坏血栓内的纤维蛋白网络,相较于微米级靶向MB联合UK空化溶栓,该气泡具有更好的血栓渗透效果和溶栓率。在肿瘤免疫治疗中,相较于USMC通过MB促进肿瘤灌注增加免疫疗效^[20],纳米级MB因其粒径优势可以更容易地穿过血管内皮层而在肿瘤组织中聚集。Hu等^[32]利用纳米级MB的在肿瘤内引发的空化效应改善了肿瘤TME的乏血供状态,他们的研究证明USMC能够显著提升肿瘤抗原与损伤相关分子模式的表达,并展现出与抗PD-1治疗之间显著的协同效果。

超声医学与多功能超声响应性纳米级MB的结

合,凭借其在血液循环中的粒径优势,在超声触发的药物释放^[33]、基因递送治疗^[34]、声动力治疗^[35-36]等方面显示出强大的疗效和广阔的应用前景。然而,纳米材料在临床转化过程中存在瓶颈,尤其是安全性和成本问题限制了纳米医学的临床试验及成果转化^[37]。此外,如何平衡纳米材料合成的难易度与验证模型的复杂性也是纳米医学所必须克服的巨大挑战^[38]。

4 结 语

USMC在临床应用和基础科研领域都占有重要地位。作为一种新型的辅助治疗方式,USMC展现出巨大潜力,在多种疾病治疗方面都有着广泛的应用前景。除了超声成像的固有优势(如实时性、便携性、低成本),基于MB和纳米级MB造影剂在超声刺激下产生的空化效应,更是带来了高度靶向性、剂量可控性及低不良反应等令人振奋的优点。

然而,USMC的空化效应受到多种因素的制约,包括超声的频率、强度、辐照时长以及造影剂浓度等。此外,不同实验室所采用的造影剂材质各异,这会导致其在超声场中产生各不相同的声动力学效应。因此,有必要进一步研究USMC的最佳应用条件,以阐明该疗法在不同疾病模型中达到最佳疗效的特定超声参数,否则可能低估其实际治疗效果,也可能忽视潜在的不良反应。为此,需要融合生物学、物理学、化学、材料学及医学等多学科的知识应对这一挑战。

综上所述,纳米材料与超声医学的融合有望显著提升超声在疾病诊疗中的应用效果。这一目标的实现,离不开跨学科专家与临床医师的紧密协作,共同推动该领域的持续发展,深化对USMC治疗机制的理解,并不断优化其疗效,最终惠及广大患者。

[参 考 文 献]

- [1] FRANGIONI J V. New technologies for human cancer imaging[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(24): 4012-4021. DOI: 10.1200/jco.2007.14.3065.
- [2] QIN D, LEI S, WANG X, et al. Resonance behaviors of encapsulated microbubbles oscillating nonlinearly with ultrasonic excitation[J]. Ultrason Sonochem, 2023, 94: 106334. DOI: 10.1016/j.ultsonch.2023.106334.
- [3] OUYANG J, XIE A, ZHOU J, et al. Minimally invasive

- nanomedicine: nanotechnology in photo-/ultrasound-/radiation-/magnetism-mediated therapy and imaging[J]. Chem Soc Rev, 2022, 51(12): 4996-5041. DOI: 10.1039/d1cs01148k.
- [4] SONG X, ZHANG Q, CHANG M, et al. Nanomedicine-enabled sonomechanical, sonopiezoelectric, sonodynamic, and sonothermal therapy[J]. Adv Mater, 2023, 35(31): e2212259. DOI: 10.1002/adma.202212259.
- [5] JIANG B L, GAO X, XIONG J, et al. Experimental study on synergistic effect of HIFU treatment of tumors using *Bifidobacterium* bound with cationic phase-change nanoparticles[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(10): 5714-5725. DOI: 10.26355/eurrev_202005_21363.
- [6] YAMAGUCHI T, KITAHARA S, KUSUDA K, et al. Current landscape of sonodynamic therapy for treating cancer[J]. Cancers, 2021, 13(24): 6184. DOI: 10.3390/cancers13246184.
- [7] TANDIONO, OHL S W, OW D S W, et al. Sonochemistry and sonoluminescence in microfluidics[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(15): 5996-5998. DOI: 10.1073/pnas.1019623108.
- [8] KOOIMAN K, ROOVERS S, LANGEVELD S A G, et al. Ultrasound-responsive cavitation nuclei for therapy and drug delivery[J]. Ultrasound Med Biol, 2020, 46(6): 1296-1325. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.01.002.
- [9] MASON O R, DAVIDSON B P, SHEERAN P, et al. Augmentation of tissue perfusion in patients with peripheral artery disease using microbubble cavitation[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2020, 13(3): 641-651. DOI: 10.1016/j.jcmg.2019.06.012.
- [10] WU N, CAO Y, LIU Y, et al. Low-intensity focused ultrasound targeted microbubble destruction reduces tumor blood supply and sensitizes anti-PD-L1 immunotherapy[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2023, 11: 1173381. DOI: 10.3389/fbioe.2023.1173381.
- [11] WANG Z, PAN Y, HUANG H, et al. Enhanced thrombolysis by endovascular low-frequency ultrasound with bifunctional microbubbles in venous thrombosis: *in vitro* and *in vivo* study[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2022, 10: 965769. DOI: 10.3389/fbioe.2022.965769.
- [12] LI Y, LIN L, XIE J, et al. ROS-triggered self-assembled nanoparticles based on a chemo-sonodynamic combinational therapy strategy for the noninvasive elimination of hypoxic tumors[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2023, 15(12): 15893-15906. DOI: 10.1021/acsami.3c00990.
- [13] ZHAO C, ZHANG R, LIU S, et al. Photoacoustic/ultrasound-guided gene silencing: multifunctional microbubbles for treating adjuvant-induced arthritis[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 117: 109978. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.109978.
- [14] BELCIK J T, MOTT B H, XIE A, et al. Augmentation of limb perfusion and reversal of tissue ischemia produced by ultrasound-mediated microbubble cavitation[J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2015, 8(4): e002979. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002979.
- [15] BELCIK J T, DAVIDSON B P, XIE A, et al. Augmentation of muscle blood flow by ultrasound cavitation is mediated by ATP and purinergic signaling[J]. Circulation, 2017, 135(13): 1240-1252. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024826.
- [16] MOCSETTI F, BELCIK T, LATIFI Y, et al. Flow augmentation in the myocardium by ultrasound cavitation of microbubbles: role of shear-mediated purinergic signaling[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2020, 33(8): 1023-1031.e2. DOI: 10.1016/j.echo.2020.03.016.
- [17] HE J, LIU Z, ZHU X, et al. Ultrasonic microbubble cavitation enhanced tissue permeability and drug diffusion in solid tumor therapy[J]. Pharmaceutics, 2022, 14(8): 1642. DOI: 10.3390/pharmaceutics14081642.
- [18] TANG N, TANG J, TANG J, et al. Sononeoperfusion: a new therapeutic effect to enhance tumour blood perfusion using diagnostic ultrasound and microbubbles[J]. Cancer Imaging, 2023, 23(1): 29. DOI: 10.1186/s40644-023-00545-y.
- [19] HAN Y, SUN J, WEI H, et al. Ultrasound-targeted microbubble destruction: modulation in the tumor microenvironment and application in tumor immunotherapy[J]. Front Immunol, 2022, 13: 937344. DOI: 10.3389/fimmu.2022.937344.
- [20] LI N, TANG J, YANG J, et al. Tumor perfusion enhancement by ultrasound stimulated microbubbles potentiates PD-L1 blockade of MC38 colon cancer in mice[J]. Cancer Lett, 2021, 498: 121-129. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.10.046.
- [21] YU Y, QIAO W, FENG S, et al. Inhibition of Walker-256 tumor growth by combining microbubble-enhanced ultrasound and endostar[J]. J Ultrasound Med, 2022, 41(10): 2591-2600. DOI: 10.1002/jum.15949.
- [22] BAUTISTA K J B, KIM J, XU Z, et al. Current status of sub-micron cavitation-enhancing agents for sonothrombolysis[J]. Ultrasound Med Biol, 2023, 49(5): 1049-1057. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2023.01.018.
- [23] AUE G, LOZIER J N, TIAN X, et al. Inflammation, TNF α and endothelial dysfunction link lenalidomide to venous thrombosis in chronic lymphocytic leukemia[J]. Am J Hematol, 2011, 86(10): 835-840. DOI: 10.1002/ajh.22114.
- [24] CHEN J, YANG Y, LI Y, et al. Targeted microbubbles combined with low-power focused ultrasound promote the thrombolysis of acute deep vein thrombosis[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2023, 11: 1163405. DOI: 10.3389/

- fbioe.2023.1163405.
- [25] WANG F, SHI T, SU C. Ultrasound with microbubble contrast agent and urokinase for thrombolysis[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2019, 45(3): 859-866. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.10.021.
- [26] CHEN X, WU W, WANG S, et al. Magnetic targeting improves the therapeutic efficacy of microbubble-mediated obstructive thrombus sonothrombolysis[J]. *Thromb Haemost*, 2019, 119(11): 1752-1766. DOI: 10.1055/s-0039-1695767.
- [27] WANG Z, WANG X, CHANG M, et al. Ultrasound nanomedicine and materdicine[J]. *J Mater Chem B*, 2023, 11(24): 5350-5377. DOI: 10.1039/D2TB02640F.
- [28] QIN Q, ZHOU Y, LI P, et al. Phase-transition nanodroplets with immunomodulatory capabilities for potentiating mild magnetic hyperthermia to inhibit tumour proliferation and metastasis[J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 131. DOI: 10.1186/s12951-023-01885-4.
- [29] KAYKANAT S I, UGUZ A K. The role of acoustofluidics and microbubble dynamics for therapeutic applications and drug delivery[J]. *Biomicrofluidics*, 2023, 17(2): 021502. DOI: 10.1063/5.0130769.
- [30] WANG G, JIANG Y, XU J, et al. Unraveling the plasma protein corona by ultrasonic cavitation augments active-transporting of liposome in solid tumor[J]. *Adv Mater*, 2023, 35(9): e2207271. DOI: 10.1002/adma.202207271.
- [31] MA L, WANG Y, ZHANG S, et al. Deep penetration of targeted nanobubbles enhanced cavitation effect on thrombolytic capacity[J]. *Bioconj Chem*, 2020, 31(2): 369-374. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.9b00653.
- [32] HU J, HE J, WANG Y, et al. Ultrasound combined with nanobubbles promotes systemic anticancer immunity and augments anti-PD1 efficacy[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(3): e003408. DOI: 10.1136/jitc-2021-003408.
- [33] DUAN L, YANG L, JIN J, et al. Micro/nano-bubble-assisted ultrasound to enhance the EPR effect and potential theranostic applications[J]. *Theranostics*, 2020, 10(2): 462-483. DOI: 10.7150/thno.37593.
- [34] SITTA J, HOWARD C M. Applications of ultrasound-mediated drug delivery and gene therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11491. DOI: 10.3390/ijms222111491.
- [35] SI Y, YUE J, LIU Z, et al. Phase-transformation nanoparticle-mediated sonodynamic therapy: an effective modality to enhance anti-tumor immune response by inducing immunogenic cell death in breast cancer[J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16: 1913-1926. DOI: 10.2147/IJN.S297933.
- [36] HE Z, DU J, MIAO Y, et al. Recent developments of inorganic nanosensitizers for sonodynamic therapy[J]. *Adv Healthc Mater*, 2023, 12(22): e2300234. DOI: 10.1002/adhm.202300234.
- [37] GAWNE P J, FERREIRA M, PAPALUCA M, et al. New Opportunities and old challenges in the clinical translation of nanotheranostics[J]. *Nat Rev Mater*, 2023, 8(12): 783-798. DOI: 10.1038/s41578-023-00581-x.
- [38] RUSSELL P, ESSER L, HAGEMeyer C E, et al. The potential impact of nanomedicine on COVID-19-induced thrombosis[J]. *Nat Nanotechnol*, 2023, 18(1): 11-22. DOI: 10.1038/s41565-022-01270-6.

[本文编辑] 商素芳