

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH260528

声动力疗法在肝细胞癌中的应用

张雪柠, 左梓峰, 闫慧敏, 张 杨, 盖永浩

山东第一医科大学附属省立医院超声医学科, 济南 250000

通信作者: 盖永浩, ultra_gaiyonghao@163.com (ORCID: 0000-0002-0031-1461)

摘要: 声动力疗法(SDT)是利用低频超声激活富集于肿瘤部位的声敏剂,通过空化效应原位产生活性氧(ROS),从而实现肿瘤的精准、高效治疗。借助其强穿透性、治疗范围可控等优势,SDT备受青睐并被广泛应用于多种肿瘤的治疗研究中。在肝细胞癌(HCC)的治疗中,传统疗法虽已取得显著成效,但存在一定的局限性。基于此,以纳米医学为基础的SDT,通过纳米药物靶向性能实现特异性杀伤HCC,并能与光动力疗法、化疗及免疫疗法产生协同效应,从而为开发新型HCC治疗模式提供了契机。本文系统综述SDT的作用机制及其在HCC治疗中的研究与应用进展,分析当前研究的不足,并提出对未来的展望,以期HCC的相关研究提供理论基础与科学指导。

关键词: 癌, 肝细胞; 声动力疗法; 活性氧

基金项目: 国家自然科学基金(82102040); 山东省自然科学基金(ZR2025MS1483, ZR2021QH228); 泰山学者工程专项经费资助(tsqnz20221171)

Application of sonodynamic therapy in hepatocellular carcinoma

ZHANG Xuening, ZUO Zifeng, YAN Huimin, ZHANG Yang, GAI Yonghao

Department of Ultrasound, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250000, China

Corresponding author: GAI Yonghao, ultra_gaiyonghao@163.com (ORCID: 0000-0002-0031-1461)

Abstract: Sonodynamic therapy (SDT) applies low-frequency ultrasound to activate sonosensitizers that have accumulated in tumor location, which induces cavitation effects and leads to the in-situ generation of reactive oxygen species (ROS), thereby achieving precise and efficient tumor treatment. Owing to its advantages such as deep tissue penetration and controllable treatment range, SDT has attracted significant attention and has been widely used in the research on the treatment of various tumors. While conventional treatment modalities have achieved significant efficacy in the treatment of hepatocellular carcinoma (HCC), there are still certain limitations. In this context, nanomedicine-based SDT leverages the targeting capabilities of nano-agents to realize specific killing of HCC cells, and furthermore, it can synergize with photodynamic therapy, chemotherapy, and immunotherapy to provide new opportunities for developing novel treatment modalities for HCC. This article reviews the mechanism of action of SDT and the advances in the research and application of SDT in the treatment of HCC, analyzes the shortcomings of existing studies, and proposes the directions for future development, in order to provide a theoretical foundation and scientific guidance for related research on HCC.

Key words: Carcinoma, Hepatocellular; Sonodynamic Therapy; Reactive Oxygen Species

Research funding: National Natural Science Foundation of China (82102040); Natural Science Foundation of Shandong Province (ZR2025MS1483, ZR2021QH228); The Taishan Scholars Program of Shandong Province (tsqnz20221171)

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的治疗主要包括手术和非手术两种方式,前者仅适用于早期患者;后者适用于已失去外科手术机会的中晚期患者,主要包括肝动脉化疗栓塞术、热消融术等。然而,现有治

疗方案多存在一定程度的弊端,比如手术创伤较大、化疗易引发多药耐药,且多难以实现完全治愈^[1]。因此,如何提升疗效、减少治疗相关毒副作用成为当前的研究重点,开发更为高效、精准且微创的新型疗法具有重要的意义。声动力疗法(sonodynamic therapy, SDT)作为一种非侵入性治疗技术,其原理是利用低频超声激活富集于肿瘤部位的声敏剂,在原位产生活性氧(reactive oxygen species, ROS),以实现肿瘤的精准杀伤^[2]。与手术、放疗及化疗等现有主流治疗方式相比,SDT可实现对深部肝肿瘤的精准且有效治疗,同时可有效规避手术造成的创伤以及放疗带来的放射性肝损伤等问题。该疗法通过一种患者友好型的治疗方式,有效控制肿瘤并保留肝功能,从而在患者的全生命周期内降低总体医疗负担。基于其高选择性、特异靶向性、强组织穿透力、良好安全性及高患者接受度等优势^[3],SDT有望成为一种有前景的HCC治疗方法。

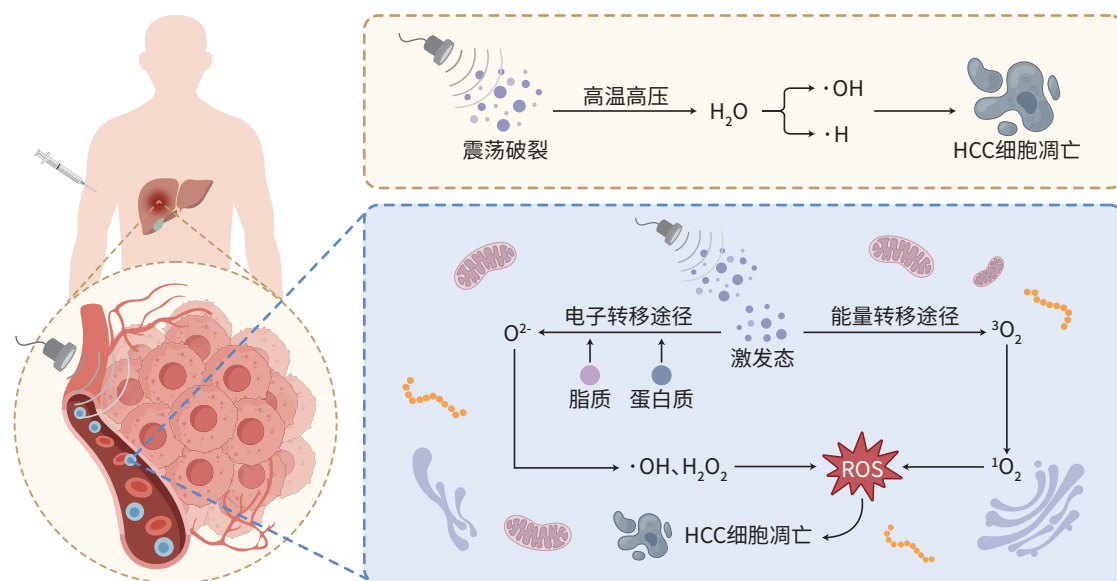
1 SDT治疗HCC的机制

SDT治疗HCC的机制主要涉及空化效应与强氧化性ROS的生成两个方面^[4],二者协同作用可实现针对肿瘤细胞的靶向杀伤(图1)。

1.1 空化效应 空化效应是指组织液在超声波作用下产生大量直径1~10 μm的空化微泡,并经历冲击、膨胀、收缩和内爆的动态过程,包括稳定空化和惯性空化^[5-6]。稳定空化发生在低强度超声(≤ 1 MHz)作用于液

体介质时,此强度超声作用下产生的空化气泡会持续振荡,对周围肿瘤细胞施加剪切力和微射流,从而增加细胞膜通透性并促使声敏剂进入细胞发挥作用,以促进物质的传输和扩散,从而实现药物的靶向释放;惯性空化则是指液体在受到较高强度超声(>1 MHz)作用时发生的强气泡快速增长、急剧收缩并瞬间崩塌,释放大能量,在局部形成高温高压环境,导致肿瘤细胞内水分子裂解产生羟基自由基($\cdot\text{OH}$)和氢自由基($\cdot\text{H}$),从而引发肿瘤细胞的凋亡与坏死。

1.2 ROS的产生 ROS包括单线态氧($^1\text{O}_2$)、羟基自由基($\cdot\text{OH}$)和超氧阴离子(O_2^-)。高活性ROS可启动一系列反应链,导致线粒体膜电位下降、细胞骨架收缩、染色质凝聚、膜断裂、脂质过氧化以及DNA、RNA损伤等,最终诱发细胞坏死、自噬或凋亡^[7]。ROS主要有以下两种产生机制:一是基于声敏剂的电子转移反应,包括电子转移途径和能量转移途径。前者是指声敏剂吸收超声能量后,从基态跃迁至激发态后直接与氧分子或生物分子(如脂质、蛋白质)发生电子转移生成超氧阴离子(O_2^-),进一步转化为 $\cdot\text{OH}/\text{H}_2\text{O}_2$,产生广谱氧化损伤;后者是指激发态声敏剂(T_1)将能量转移给基态氧($^3\text{O}_2$),生成高毒性的单线态氧($^1\text{O}_2$),可通过氧化细胞膜不饱和脂肪酸破坏线粒体功能。二是空化效应所致热解作用,温度升高使声敏剂分解产生自由基与其他内源底物反应,并通过水分子热解生成ROS,从而直接破坏肿瘤细胞膜及细胞器。



注:HCC,肝细胞癌;ROS,活性氧;SDT,声动力疗法。

图1 SDT杀伤HCC细胞的作用机制

Figure 1 The mechanism of action of SDT against HCC cells

1.3 SDT治疗HCC的机制 低频超声可以有效将能量通过声敏剂转移至肿瘤内部氧气分子,生成强氧化性ROS,进而达到杀伤肿瘤细胞的目的;此外,借助超声的空化效应产生冲击波,提高细胞膜渗透性,有助于声敏剂突破肿瘤的血管与基质屏障,充分到达肿瘤内部,以提升治疗效果。声敏剂是指一类用于SDT的能被超声激活并产生ROS的功能材料,具有深层组织穿透与靶向杀伤病变细胞的特性,主要包括有机分子和无机纳米材料等类型。其到达肿瘤组织后,可借助超声精确聚焦于病灶,并在超声空化效应转换的波、热、光及其他能量激活下产生强氧化ROS。ROS不仅能对肿瘤细胞线粒体造成氧化损伤,诱导肿瘤细胞凋亡,还可以引发免疫原性细胞死亡,促进抗原呈递细胞提呈抗原与CD8⁺T细胞介导的抗肿瘤免疫。此外,SDT能调节不同免疫细胞表型、调控炎症免疫与适应性免疫,激发抗肿瘤免疫应答,最终在不损伤周围健康组织的情况下,实现对肿瘤细胞的选择性杀伤。

2 SDT治疗HCC研究进展

2.1 SDT治疗HCC的认识 细胞焦亡是一种炎症性程序性细胞死亡,高效诱导并触发细胞焦亡,可抑制肿瘤增殖,并增强机体对肿瘤的免疫应答,因此被认为是用于开发新的肿瘤治疗方案的一种有效机制^[8]。目前该领域研究主要集中于化疗药物、小分子药物或核酸药物等,虽然取得了良好的治疗效果,但常对正常组织产生毒副作用,如肝脂肪变性,甚至引发严重疾病。SDT能够通过产生瞬间高浓度ROS来诱导急性细胞焦亡。通过设计靶向肿瘤的声敏剂,并利用聚焦超声与适宜剂量进行精准治疗,可在杀伤HCC的同时实现对肿瘤周围正常组织的保护,从而避免毒副作用的产生。SDT作为一种前景广阔的治疗方式,其穿透力高度依赖于声敏剂的超声响应特性、肿瘤靶向能力及药代动力学特性。为进一步增强SDT对HCC细胞的杀伤效果,目前已开发出一系列新型声敏剂。

2.2 新型声敏剂

2.2.1 基于聚合酞菁的纳米增敏剂体系 该纳米增敏剂体系可有效内化至HCC细胞,在SDT作用下不仅可诱导HCC细胞死亡,还可延缓体内深部原位肝肿瘤的生长^[9]。

2.2.2 一硫化锡纳米颗粒(SnS nanoparticles, SnSNP) 肿瘤致密的间质会在一定程度上限制纳米声敏剂的渗透,阻碍抗肿瘤免疫反应。SnSNP作为声敏剂,具有窄

带隙(1.18 eV),可在超声作用下实现高效的电子(e⁻)-空穴(h⁺)对分离,从而大量生成ROS。与此同时,其温和的光热特性还可使肿瘤胶原蛋白原位变性,并在近红外照射下深入肿瘤组织,破坏致密间质屏障^[10]。因此,将SnSNP作为声敏剂,能有效克服肿瘤微环境对治疗的限制,显著增强SDT效果,提升机体抗肿瘤免疫力。

2.2.3 锰配位多酞菁 HCC细胞可在缺氧环境中通过诱导因子通路、代谢适应性改变、抗氧化防御及免疫抑制等机制,将缺氧环境转化为生存优势,导致恶性肿瘤细胞增殖、肿瘤转移和耐药等问题,而SDT常因耗氧而进一步加重缺氧,增强了肿瘤细胞的生存优势。为同时解决SDT治疗时的肿瘤细胞乏氧问题,有研究发现二价锰离子可促进内源性过氧化氢转化为氧气,以缓解肝脏肿瘤微环境缺氧,提高SDT的治疗效果^[11]。因此,Liao等^[12]使用锰配位多酞菁声空化剂原位降低空化阈值,有助于在肿瘤微环境中形成空化效应,产生微射流以消融HCC并生成高浓度ROS,同时缓解缺氧。

2.2.4 Ce6-Leu@Mn²⁺智能探针 在原位产氧策略的基础上,Song等^[13]结合纳米形态转化策略提出了一种新方法,即由谷胱甘肽和亮氨酸氨基肽酶双响应特性、2-氰基苯并噻唑基团和二价锰离子螯合二氢卟吩e6(Ce6)组成的Ce6-Leu@Mn²⁺智能探针。作为肿瘤SDT的声敏剂,该探针在超声作用下可将内源性过氧化氢转化为氧气,进一步提升SDT的治疗效果。

2.2.5 基于锰卟啉的金属有机框架 肿瘤微环境中大量存在的还原型谷胱甘肽^[14]可保护HCC细胞免受过量游离ROS引起的氧化损伤,这种抗氧化作用显著降低了SDT的治疗效果。为此,Xu等^[15]成功构建了一种基于锰卟啉的金属有机框架,该结构可有效内化至HCC细胞内并持续催化肿瘤过表达的过氧化氢原位产生氧气,以缓解肿瘤缺氧状态,并显著降低微环境中谷胱甘肽水平,从而增强SDT的效果。近年来,随着纳米生物材料的飞速发展,SDT的内涵得到显著拓展。新型声敏剂不仅能更高效地产生ROS,同时兼备主动改善肿瘤微环境的功能,特别是通过纳米酶催化产氧来逆转乏氧状态。相关研究打破了其自身疗效的限制,为SDT联合其他疗法提升肿瘤治疗效率奠定了基础,使其成为HCC综合治疗中一个具有重要前景的组成部分。

3 多模态疗法(SDT联合其他治疗方式)治疗HCC

HCC作为一种复杂的实体肿瘤,通常伴随不同程度的细胞失调,且大多数声敏剂ROS生成效率低。因此单

一治疗模式往往难以实现现阶段肝癌肿瘤的充分抑制与清除。因此,越来越多的研究致力于将SDT与其他治疗方法相结合,以提升整体治疗效果^[16]。

3.1 声-光动力学疗法(sonodynamic-photodynamic therapy, SPDT)

3.1.1 SPDT的认识 光动力学疗法(photodynamic therapy, PDT)是一种临床批准的微创治疗方法,可对恶性肿瘤细胞产生选择性细胞毒性。然而,PDT的功效受许多因素的极大限制,如光敏剂本身、光穿透能力等。因此,PDT与其他疗法的组合应用已成为肿瘤治疗中的常规模式。与光相比,超声波穿透性更强,能作用于深部的肿瘤细胞。此外,其能量只集中于靶肿瘤,对周围正常组织的影响较小。这些独特的优势使SDT在无创治疗肿瘤方面更具潜力,但SDT的延迟杀伤效果并不理想,故将SDT和PDT相结合的SPDT成为一种治疗肿瘤的新方法。该多模态治疗方式的基础是多功能的敏化剂:既具有声敏剂特性,又具备光敏剂的功能,在超声/激光存在情况下均可以有效生成ROS。联合应用SDT和PDT可显著降低敏化剂的使用剂量,从而有效减少由敏化剂引发的毒副作用。

3.1.2 新型声光敏化剂

3.1.2.1 Ce6 Ce6作为兼具声敏和光敏特征的第二代敏化剂,具有单线态氧产生率高、毒性低及近红外发射等优势,在声光动力学治疗与荧光成像研究中应用广泛^[17]。但其较差的水溶性、稳定性以及肿瘤靶向性限制了在临床实践中的进一步应用。为解决这一问题,Xing等^[18]开发了负载有超小铁酸锰纳米颗粒和Ce6的铁酸锰纳米颗粒/Ce6@MB纳米平台,有效改善了Ce6分子自身水溶性与靶向性递送能力。该平台不仅能够将Ce6精准递送至肿瘤部位并在超声控制下精准释放,还可响应肿瘤微环境的缺氧和酸性状态,通过增加ROS生成进一步增强了SPDT对HCC的治疗效果。此外,该平台可实现超声造影、近红外荧光成像和T₁核磁共振的多模态成像,用于HCC的准确诊断和治疗指导。

3.1.2.2 姜黄素(curcumin, CUR) CUR作为一种具有特异性抗肿瘤作用及对正常细胞毒性较低的声光敏化剂,可诱导HCC细胞凋亡。因此,Zhu等^[19]成功制备出磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3靶向的CUR载药微泡纳米平台,以介导SPDT杀伤HCC细胞。CUR作为声光敏化剂介导的SPDT,能够诱导线粒体膜电位崩解并促进细胞内ROS蓄积,进而协同激活HCC细胞的凋亡与焦亡信号通路;而磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3在HCC细胞中高表达,在

良性肝病变中不表达的特性,有效增强了SPDT的靶向性,磷脂可用作药物载体,并将药物释放至靶向肿瘤。除此以外,CUR载药聚乳酸-乙醇酸共聚物微泡等基于CUR的纳米递送系统,均可用于高效治疗HCC^[20]。

SPDT的联合治疗代表了一种多模式协同对抗肝癌的先进策略。其通过物理能量的互补、生化效应的协同以及纳米技术的整合,有效地克服了单一疗法的局限,在增强肿瘤局部杀伤的同时,降低了敏化剂的细胞毒性作用,为改善肝癌患者的预后提供了强有力的新方向。

3.2 SDT联合化疗

3.2.1 SDT联合化疗的认识 由于多重耐药的存在,HCC的化疗效果并不理想,且血液循环会加快化学药物的排泄,使得静脉给药用量通常较大,从而增加全身性毒副作用。为突出化疗药物的肿瘤杀伤性并减弱毒副作用,研究者们将声动力与化学动力联合治疗肝癌,通过纳米技术将二者巧妙结合,形成了一个自我增强的循环系统。

3.2.2 新型纳米平台

3.2.2.1 叶酸偶联的多壁碳纳米管-冬凌草甲素-脂质体微泡偶联物(FMTP-LUMO) Wang等^[21]将LUMO与FMTP共价结合,制备出一种新型偶联物(FMTP-LUMO)。该体系以冬凌草甲素常作为化疗药物,并结合声敏剂血红素广泛应用于SDT领域。实验证明FMTP-LUMO作为冬凌草甲素的载体,能够与血红素协同作用实现肝癌的靶向声化学治疗,并且在达到相同治疗效果的同时显著降低了药物剂量。

3.2.2.2 二氧化钛包裹的Fe₃O₄纳米颗粒(Fe₃O₄@TiO₂ NP)纳米材料 肝癌内部低氧微环境抑制ROS的产生,导致SDT的作用减弱。为了强化化疗联合SDT治疗策略的治疗效果,有研究者通过强化SDT产生ROS的能力有效改善肿瘤乏氧环境。二氧化钛包裹的Fe₃O₄纳米颗粒能够利用Fe₃O₄内核实现磁靶向和磁共振成像功能,以二氧化钛作为纳米载体可保留良好声敏性并高效负载化疗药物阿霉素,在超声作用下可高效产生ROS,实现HCC靶向富集和长效滞留,从而延长药物作用时间^[22],为联合治疗提供了新策略。

3.2.2.3 超声响应的多功能纳米粒子 研究者们通过化学动力疗法的纳米平台分解肿瘤内的过氧化氢来产生氧气缓解肿瘤缺氧,从而显著增强SDT的疗效。负载双重药物多柔比星和复合超声敏感剂CUR-金的超声响应多功能纳米粒子的最外层由可酸性水解的聚乙二醇修饰,从而能够在血液和正常组织中维持稳定,而在酸性

肿瘤微环境中发生剥离,释放药物。此外,在HCC细胞中,该纳米粒子可将过氧化氢转化为氧气,改善缺氧微环境,并产生大量超氧阴离子和羟基自由基,验证了其良好的协同治疗效果^[23]。

3.2.2.4 吲哚菁绿-阿霉素纳米颗粒/全氟己烷@SP94肽修饰脂质体(ICG-DOX NP/PFH@SP94-Lip)纳米囊泡新型的自富氧活性靶向纳米囊泡 ICG-DOX NP/PFH@SP94-Lip,通过载氧体全氟己烷提高肿瘤组织中氧水平,在靶向运输化疗药物的同时改善了缺氧环境,从而提高SDT联合化疗的效果^[24]。此外,囊泡中的SP94肽增强了纳米微粒对肝癌细胞的选择性,但不会损害正常肝细胞。该纳米囊泡与外部超声刺激联合后可显著抑制肿瘤细胞的生长。

与单纯化疗或SDT相比,此类联合治疗策略通过构建的纳米颗粒能够选择性地将药物递送至肿瘤,可协同增强细胞毒性与疗效,有望在降低药物剂量的同时提升治疗效果。

3.3 SDT联合免疫治疗 免疫治疗是一种通过激活免疫功能,增强肿瘤微环境的抗肿瘤免疫力来控制杀伤肿瘤细胞的治疗方法。HCC的发生、发展及治疗过程均受到免疫系统的精密调节。近年来,免疫检查点抑制剂^[25]在肿瘤治疗中取得重要进展,并在HCC治疗方面获得广泛关注^[26]。然而,HCC具有异质性和耐药性,且目前尚无有效的生物标志物来指导临床决策,因此通常需与其他治疗方式联合以提升疗效^[27]。SDT可通过产生的肿瘤细胞碎片促使机体产生特异性抗肿瘤免疫反应,但由于肿瘤微环境的特异性,机体产生免疫耐受,逃避免疫系统的监视,使得肿瘤容易发生免疫逃逸,导致单纯使用SDT的临床治疗效果不理想。因此,SDT与免疫治疗联合可以有效提高抗肿瘤免疫应答效率并减少不良免疫事件的发生。一种新型微球将SDT与经动脉栓塞疗法相结合以提高疗效,利用明胶微球封装声敏化剂缺氧钨酸锰,形成缺氧钨酸锰包封微球(hypoxic manganese tungstate-encapsulated gelatin microspheres, Mn-GMS),在超声波作用下,Mn-GMS的多孔结构能产生强烈空化效应,其ROS生成率高于游离缺氧钨酸锰纳米点,从而引发强烈的细胞杀伤效应与免疫性细胞死亡。金属离子在经动脉栓塞治疗后的原位肝癌中诱导免疫效应,有效提升了声动力栓塞-金属免疫疗法的疗效^[28]。此外,生物活性Mn-GMS释放的锰离子还能进一步促进树突状细胞成熟,并激活环鸟苷酸-腺苷酸合成酶/干扰素基因刺激因子通路,进一步增强免疫效果。因此,这

项研究为将SDT应用于深部肿瘤提供了一种策略,也为肝癌治疗提供了一种前景广阔的声动力栓塞疗法。

4 小结与展望

本文系统综述了SDT的作用机制、治疗HCC的优势、现阶段存在的主要问题及相应解决方案,并阐述了基于SDT的联合治疗策略,展示出其广阔的应用前景。然而,SDT在肝癌治疗中仍面临药物递送效率不足、肿瘤微环境抵抗等多重挑战^[3]。为解决这些难题,纳米技术与生物学相结合推动了新型纳米药物体系的研发,这些系统不仅能实现肿瘤精准靶向、缓解瘤内缺氧,还能破坏癌细胞的自我保护能力。在此基础上,SDT已进化成为一套能够主动调控肿瘤微环境并全面激发机体免疫的综合性治疗方案。凭借其非侵入性、深部组织穿透能力及较低毒副作用等优势,SDT有望实现实时、高效及无创的治疗效果,在肝癌及其他实体肿瘤治疗领域具有重要的潜力和广阔的应用前景。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 张雪柠负责课题设计,资料分析,撰写论文;左梓峰、闫慧敏和张杨参与收集数据,修改论文;盖永浩负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] LEE DD, CROOME KP, SHALEV JA, et al. Early allograft dysfunction after liver transplantation: An intermediate outcome measure for targeted improvements[J]. Ann Hepatol, 2016, 15(1): 53-60. DOI: 10.5604/16652681.1184212.
 - [2] HUANG YX, OUYANG WH, LAI ZJ, et al. Nanotechnology-enabled sonodynamic therapy against malignant tumors[J]. Nanoscale Adv, 2024, 6(8): 1974-1991. DOI: 10.1039/d3na00738c.
 - [3] SON S, KIM JH, WANG XW, et al. Multifunctional sonosensitizers in sonodynamic cancer therapy[J]. Chem Soc Rev, 2020, 49(11): 3244-3261. DOI: 10.1039/c9cs00648f.
 - [4] KOOIMAN K, ROOVERS S, LANGEVELD SAG, et al. Ultrasound-responsive cavitation nuclei for therapy and drug delivery[J]. Ultrasound Med Biol, 2020, 46(6): 1296-1325. DOI: 10.1016/j.ultrasmed-bio.2020.01.002.
 - [5] ALPHANDÉRY E. Ultrasound and nanomaterial: An efficient pair to fight cancer[J]. J Nanobiotechnology, 2022, 20(1): 139. DOI: 10.1186/s12951-022-01243-w.
 - [6] YANG YR, HUANG J, LIU M, et al. Emerging sonodynamic therapy-based nanomedicines for cancer immunotherapy[J]. Adv Sci, 2023, 10(2): 2204365. DOI: 10.1002/adv.202204365.
 - [7] YU P, ZHANG X, LIU N, et al. Pyroptosis: Mechanisms and diseases[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 128. DOI: 10.1038/s41392-021-00507-5.
 - [8] ZHANG NS, DAI ZF. Utilizing sonodynamic therapy-induced pyroptosis for liver cancer therapy[J]. J Sichuan Univ Med Sci, 2024, 55(5): 1329-1335. DOI: 10.12182/20240960210.
- 张妮丝,戴志飞.利用声动力作用诱导细胞焦亡的肝癌治疗方式[J].四川大学学报(医学版),2024,55(5):1329-1335. DOI:10.12182/

- 20240960210.
- [9] LIN XH, LIU SY, 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[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59(4): 1682-1688. DOI: 10.1002/anie.201912768.
- [10] LI YJ, CHEN W, KANG Y, et al. Nanosensitizer-mediated augmentation of sonodynamic therapy efficacy and antitumor immunity[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 6973. DOI: 10.1038/s41467-023-42509-7.
- [11] CHANG CC, DINH TK, LEE YA, et al. Nanoparticle delivery of MnO₂ and antiangiogenic therapy to overcome hypoxia-driven tumor escape and suppress hepatocellular carcinoma[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(40): 44407-44419. DOI: 10.1021/acsami.0c08473.
- [12] LIAO M, CHEN F, CHEN L, et al. Synergistic enzyme-mimetic catalysis-based non-thermal sonocavitation and sonodynamic therapy for efficient hypoxia relief and cancer ablation[J]. *Small*, 2023, 19(42): e2302744. DOI: 10.1002/sml.202302744.
- [13] SONG QF, WANG AN, ZHANG YQ, et al. A transformable and self-oxygenated smart probe for enhanced tumor sonodynamic therapy[J]. *Acta Biomater*, 2024, 184: 409-418. DOI: 10.1016/j.actbio.2024.06.019.
- [14] NIU BY, LIAO KX, ZHOU YX, et al. Application of glutathione depletion in cancer therapy: Enhanced ROS-based therapy, ferroptosis, and chemotherapy[J]. *Biomaterials*, 2021, 277: 121110. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2021.121110.
- [15] XU QB, ZHAN GT, ZHANG ZL, et al. Manganese porphyrin-based metal-organic framework for synergistic sonodynamic therapy and ferroptosis in hypoxic tumors[J]. *Theranostics*, 2021, 11(4): 1937-1952. DOI: 10.7150/thno.45511.
- [16] XU MM, ZHOU LQ, ZHENG L, et al. Sonodynamic therapy-derived multimodal synergistic cancer therapy[J]. *Cancer Lett*, 2021, 497: 229-242. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.10.037.
- [17] FAN SS, ZHANG Y, TAN HS, et al. Manganese/iron-based nano-probes for photodynamic/chemotherapy combination therapy of tumor guided by multimodal imaging[J]. *Nanoscale*, 2021, 13(10): 5383-5399. DOI: 10.1039/d0nr08831e.
- [18] XING LJ, YANG XT, BAI JH, et al. Use of UMFNPs/Ce6@MBs in multimodal imaging-guided sono-photodynamic combination therapy for hepatocellular carcinoma[J]. *Biomater Sci*, 2024, 13(1): 179-192. DOI: 10.1039/d4bm00613e.
- [19] ZHU JX, WANG YF, YANG PP, et al. GPC3-targeted and curcumin-loaded phospholipid microbubbles for sono-photodynamic therapy in liver cancer cells[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2021, 197: 111358. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2020.111358.
- [20] ZHU JX, ZHU WT, HU JH, et al. Curcumin-loaded poly(L-lactide-co-glycolide) microbubble-mediated sono-photodynamic therapy in liver cancer cells[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2020, 46(8): 2030-2043. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.03.030.
- [21] WANG CJ, WANG HZ, LI W. A novel conjunction of folate-targeted carbon nanotubes containing protohemin and oridonin-liposome loaded microbubbles for cancer chemo-sonodynamic therapy[J]. *J Drug Target*, 2019, 27(10): 1076-1083. DOI: 10.1080/1061186X.2019.1591422.
- [22] SHEN S, WU L, LIU JJ, et al. Core-shell structured Fe₃O₄@TiO₂-doxorubicin nanoparticles for targeted chemo-sonodynamic therapy of cancer[J]. *Int J Pharm*, 2015, 486(1-2): 380-388. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.03.070.
- [23] GAO XJ, BAO K, ZHANG YQ, et al. The synergistic effects of multidrug-loaded nanocarriers improve tumor microenvironment responsive chemo-sonodynamic therapy of hepatocellular carcinoma[J]. *Adv Funct Materials*, 2023, 33(29): 2215014. DOI: 10.1002/adfm.202215014.
- [24] ZHANG WY, HAN B, GAO CY, et al. Integrated platform of oxygen self-enriched nanovesicles: SP94 peptide-directed chemo/sonodynamic therapy for liver cancer[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2022, 179: 206-220. DOI: 10.1016/j.ejpb.2022.09.012.
- [25] DONNE R, LUJAMBIO A. The liver cancer immune microenvironment: Therapeutic implications for hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2023, 77(5): 1773-1796. DOI: 10.1002/hep.32740.
- [26] XU HC, WANG FL, XIE LH. Current status and perspectives in clinical treatment of intermediate and advanced primary hepatocellular carcinoma[J]. *J Changchun Univ Chin Med*, 2024, 40(1): 103-107. DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2024.01.024.
- 许华晨, 王凤玲, 谢林虎. 中晚期原发性肝细胞癌的临床治疗现状与展望[J]. *长春中医药大学学报*, 2024, 40(1): 103-107. DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2024.01.024.
- [27] LLOVET JM, CASTET F, HEIKENWALDER M, et al. Immunotherapies for hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(3): 151-172. DOI: 10.1038/s41571-021-00573-2.
- [28] XU JC, PEI ZF, WANG YJ, et al. Bioactive microspheres to enhance sonodynamic-embolization-metalloimmune therapy for orthotopic liver cancer[J]. *Biomaterials*, 2025, 317: 123063. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2024.123063.

收稿日期: 2025-09-19; 录用日期: 2025-11-28

本文编辑: 王亚南

引证本文: ZHANG XN, ZUO ZF, YAN HM, et al. Application of sonodynamic therapy in hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Hepatol*, 2026, 42(5): 1192-1197.

张雪柠, 左梓峰, 闫慧敏, 等. 声动力疗法在肝细胞癌中的应用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2026, 42(5): 1192-1197.