

• 综述 •

基于肿瘤声动力疗法的三阴性乳腺癌治疗的前期研究进展

黄剑康, 景香香*

海南医科大学附属海南医院(海南省人民医院)超声医学科, 海南 海口 570311

[摘要] 三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC), 即雌激素受体、孕激素受体和人表皮生长因子受体2均阴性表达的一种乳腺癌亚型, 其在病理和分子水平上具有广泛的肿瘤异质性, 且具有较强的侵袭性和转移能力。目前的治疗效果均不理想, 治疗后复发及转移可能性大。而肿瘤声动力疗法(sonodynamic therapy, SDT)因其无创性及较高的组织穿透能力, 逐步被引入各种癌症治疗的研究中。文章简要介绍了SDT的基本原理及目前基于SDT治疗TNBC的前期研究进展。

[关键词] 声动力疗法; 三阴性乳腺癌; 肿瘤异质性; 治疗

[中图分类号] R730.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2025)08-1211-08

doi: 10.7655/NYDXBNSN250413

Research progress on the treatment of triple negative breast cancer based on tumor sonodynamic therapy

HUANG Jiankang, JING Xiangxiang*

Department of Ultrasound, Affiliated Hainan Hospital of Hainan Medical University (Hainan General Hospital)
Haikou 570311, China

[Abstract] Triple-negative breast cancer (TNBC) is a subtype of breast cancer with negative expression of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), which has extensive tumor heterogeneity at the pathological and molecular levels, and strong invasive and metastatic abilities. Currently, the treatment regimens for TNBC are not satisfactory, and there is a high possibility of recurrence and metastasis after treatment. Sonodynamic therapy (SDT), due to its non-invasiveness and high tissue penetration ability, has been gradually introduced into the research on the treatment of various cancers. This article briefly introduces the basic principle of SDT and the current research progress on the treatment of TNBC based on SDT.

[Key words] sonodynamic therapy; triple-negative breast cancer; tumor heterogeneity; therapy

[J Nanjing Med Univ, 2025, 45(08): 1211-1218]

癌症是21世纪以来威胁人类生命健康的主要疾病之一, 也是在大多数国家中导致人群过早死亡的主要原因^[1]。据统计, 近年来乳腺癌一直都是女性癌症中发病率及病死率最高的^[2-3]。因基因表达的差异性, 乳腺癌具有很强的异质性, 通过免疫组化法检测4种关键标志物[雌激素受体(estrogen

receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、人表皮生长因子受体(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)和核抗原 Ki67]的表达水平, 可将乳腺癌分为4类分子分型: Luminal A型、Luminal B型、HER2阳性型、三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC; 即ER⁻、PR⁻、HER2⁻)^[4-5]。作为乳腺癌的一种特殊亚型, TNBC通常更具侵袭性, 易转移, 易复发, 预后差^[6-7], 其占比达到所有乳腺癌患者的15%~20%, 且在年轻女性群体中发病率较高^[8-9]。由于TNBC的特殊分子表型, 其对内分泌治疗和分子靶向治疗均不敏感。手术切除和化疗

[基金项目] 国家自然科学基金(82460351, 81871365); 海南省重点研发计划(824CXTD436); 海南省自然科学基金(823RC574)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: ljxx@hainmc.edu.cn (ORCID: 0000-0001-9375-3738)

是目前针对TNBC的主要治疗方法,但是传统的辅助化疗效果并不理想,化疗的不良反应也给患者身心带来了极大的痛苦。因此,寻找TNBC的早期诊断和治疗方法成为临床迫切的需求。近年来,肿瘤声动力疗法(sonodynamic therapy, SDT)逐渐步入公众视野,其起源于光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)^[10],但相比PDT,SDT具有更高的组织穿透力,可以作用于深部组织结构而产生治疗效应,其作为一种无创治疗方式具有一定的肿瘤治疗潜能。文章主要围绕SDT的基本原理、在TNBC中的前期治疗研究、目前的现状及未来发展方向等进行综述。

1 肿瘤SDT的基本原理

SDT源于PDT,与PDT机制相似,SDT通过超声激发产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)来杀伤肿瘤细胞^[11]。肿瘤SDT主要是通过超声波激活靶向聚集于肿瘤部位的声敏剂,使声敏剂吸收能量发生电子跃迁,继而发生能态变化并释放出大量ROS。ROS进一步作用于肿瘤细胞及其遗传物质,破坏肿瘤细胞及细胞器膜的完整性,并阻碍遗传信息的表达和传递,进而抑制或杀伤肿瘤细胞,从而达到抗肿瘤的目的^[12-14]。

目前SDT用于肿瘤治疗的具体机制尚未完全阐明,但由超声空化效应和超声空化激活的声敏剂

诱导细胞毒性ROS的产生导致肿瘤细胞死亡,是目前公认的SDT主要机制之一^[15-16]。超声空化效应是指在超声激发下气泡的成核、生长和塌陷过程。通常,超声空化可分为稳态空化和惯性空化,稳态空化是指微泡在低强度超声刺激下可以长时间保持稳定,不发生破裂,并在小范围内振荡,加速周围液体的流动,增加细胞膜的通透性,便于药物(如声敏剂等)进入细胞发挥其作用。相反,惯性空化则涉及微泡在高强度超声激发下发生剧烈振荡、膨胀并最终破裂。而当气泡破裂时,会产生大量的能量,从而发挥以下作用:①改变周围压力,空化气泡在破裂瞬间产生巨大的冲击波,它可以向周围环境传递压力,这种压力可引起部分具有压电性能的声敏材料的电荷分布发生变化并产生内部电场,进而与肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中的氧相互作用产生ROS;②声发光现象,气泡破裂的瞬间,发出一定波长的光,被声敏剂吸收,进而与氧、水反应产生ROS;③热解,空化气泡产生的能量可向周围微环境传递,导致温度升高,水裂解产生羟自由基($\cdot\text{OH}$),进一步与其他内源性底物反应产生ROS(图1)^[17]。除此以外,微泡破裂过程中,大量能量释放到周围环境中,产生的高温和高压可以通过破坏细胞膜结构和酶活性而引起细胞坏死。同时,微泡的破裂会产生高剪切力导致细胞受到机械性损伤^[18]。

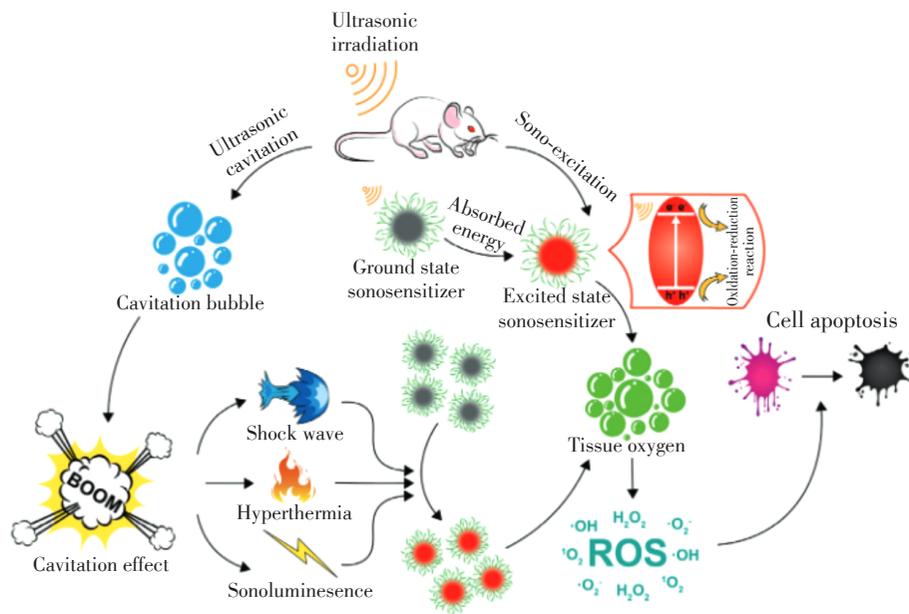


图1 SDT的可能机制

Figure 1 The possible mechanisms of SDT

2 SDT在TNBC中的前期治疗研究

基于SDT的TNBC治疗研究已经取得了一定的成果。然而声敏剂在肿瘤部位的低浓聚、低氧环境导致的低ROS产率、过量还原型谷胱甘肽对氧化应激反应的抵抗及肿瘤酸性微环境对免疫反应的抑制等均为单一SDT疗法治疗TNBC效果不佳的原因。而目前对于各种肿瘤疗法,如传统疗法(手术、放疗、化疗等)、动力学疗法[PDT、SDT、化学动力学疗法(chemodynamic therapy, CDT)等]及一些其他新兴疗法(免疫疗法、基因疗法、光热疗法、铁死亡诱导、微环境调节、线粒体自噬等)已有深入研究。将SDT与其他一种或多种肿瘤治疗方法相结合,以提高ROS的产量及整体疗效已经成为目前TNBC SDT的研究趋势。另外,对纳米材料的研究也为各种治疗方法相结合提供了可能性,这些都推动着SDT与其他治疗方法联合,向协同抗肿瘤的 mode 发展。

2.1 SDT协同传统化疗

截至目前,全身化疗是TNBC最有效的治疗方法,如通过静脉给予阿霉素(doxorubicin, DOX)直接作用于肿瘤细胞^[19]。然而因TNBC的强侵袭性、强转移性及化疗药物在肿瘤部位的低浓聚,导致TNBC经常规化疗后难以获得有效缓解^[20]。同时,DOX在具有较强抗癌细胞毒性的同时,其不良反应也难以忽视,包括血液学毒性和进行性心脏损伤。而SDT可以通过声孔效应增加细胞膜的通透性,从而增加化疗药物进入癌细胞的量,促进化疗药物在血管化程度低的实体肿瘤组织中的扩散,减少引起细胞毒性作用所需的化疗药物有效剂量。Xu等^[21]为了解决传统化疗方法的根本缺陷,合成了负载DOX和二氢卟吩e6(chlorin e6, Ce6)的介孔二氧化硅纳米颗粒MSN-DOX-Ce6,体内外实验表明,这种新式纳米药物可以通过联合化疗和SDT来提高抗肿瘤效果,并在一定程度上降低了化疗药物使用量,从而减轻化疗导致的损伤。而Feng等^[22]除了将SDT与化疗相结合,还引入了其他调节性药物,其将CHK1抑制剂SRA737和DOX共载于脂质体样纳米卟啉(Pp18-lippos)上,设计了SRA737-DOX@P18纳米复合物PSDL,它可以被超声激活,通过将化疗与SDT结合,并通过SRA737放大了DOX的DNA损伤效应,协同增强抗肿瘤治疗,体内外实验均显示PSDL联合超声抗肿瘤效果优异。

2.2 SDT协同动力学疗法

2.2.1 SDT协同PDT

PDT因其微创、低毒性等优点在肿瘤治疗领域得到了广泛的应用。但由于光的穿透能力局限于浅部组织,而无法作用于深部病灶,使PDT的临床应用受到限制。声-光动力学疗法(sonodynamic and photodynamic therapy, SPDT)是一种新兴的治疗方法。SDT在穿透深度上的优越性弥补了PDT的固有缺陷。此外,大多数声敏剂也兼具光敏剂活性,可同时被光照或超声激活^[15,23]。SDT联合PDT可在减少致敏剂剂量的同时产生更多ROS,协同杀伤肿瘤细胞。在SPDT过程中,致敏剂将激光或超声的能量传递给氧,产生ROS,如单线态氧(1O_2)、 $\cdot OH$ 和脂质过氧化物,从而损伤肿瘤细胞,而SPDT对氧气(O_2)的消耗会进一步加剧肿瘤内部的乏氧状态,严重干扰SPDT的抗肿瘤作用^[24-25]。为了更好地实现SDT与PDT的协同抗肿瘤效应,Wang等^[26]设计了一种脂质囊泡(Lipo-Ce6)将致敏剂(Ce6)和 O_2 共同运输到肿瘤中,以提高SPDT对TNBC的治疗效率。结果表明,与游离Ce6相比,相同浓度的Lipo-Ce6在光照下能产生更高水平的 1O_2 ,且Lipo-Ce6在细胞内的累积量是游离Ce6的4倍。Lipo-Ce6-SPDT对4T1细胞的毒性明显强于游离Ce6-SPDT,氧微泡(O_2MB)进一步增强Lipo-Ce6-SPDT在低氧条件下的细胞毒性。Lipo-Ce6-SPDT+ O_2MB 组细胞内ROS水平约为Lipo-Ce6-SPDT+C3F8MB组的2.5倍。此外, O_2MB 可快速缓解反应过程中瘤体环境的乏氧状态,并显著提高SPDT在体内的抗肿瘤活性。He等^[27]也通过纳米技术将 O_2 载入纳米微泡(nanobubble, NB)中,构建了具有光声双响应和缺氧改善特性的IR780@ O_2NB 来对抗TNBC,在实现SPDT的同时向乏氧的肿瘤微环境中递送 O_2 ,以调节SPDT的抗肿瘤效率。其实验结果表明与单一SDT相比,SPDT通过产生更多的ROS使治疗效果增加了1.67倍,而引入NB和 O_2NB 可进一步促进这一过程(与单一SDT相比ROS分别增加了2.23倍和2.93倍)。这些结果均表明SDT与PDT协同抗TNBC的优越性。

2.2.2 SDT协同CDT

CDT是一种基于ROS的疗法,可以利用TME中的酸性和高水平的 H_2O_2 ,通过芬顿(Fenton)及Fenton样反应在肿瘤原位催化 H_2O_2 分解产生毒性 $\cdot OH$,从而避免了对健康器官和组织的渗透和不良反应。而基于声敏剂的SDT过程中ROS的产生高度依赖于环境氧浓度,可被肿瘤的乏氧状态干

扰,导致SDT效率的降低^[23,28]。据报道,TNBC已经进化并获得了特异性的抗氧化防御功能,这极大地限制了单一SDT的杀伤效率。因此,联合SDT和CDT产生大量ROS用以肿瘤治疗成为了一种可能。Chen等^[29]开发了一种用于治疗TNBC的掺杂单铜原子的二氧化钛(Cu/TiO₂)纳米声敏剂。一个单Cu原子被锚定在空心TiO₂声敏剂中最稳定的Ti空位上,不仅显著提高了Cu介导的Fenton反应的催化活性,而且通过促进电子和空穴的分离,也显著提高了TiO₂的SDT效率,小鼠体内外研究均表明,这种单原子掺杂的纳米声敏剂可有效抑制TNBC。

2.3 SDT协同新兴疗法

2.3.1 SDT协同免疫疗法

不同于其他癌症治疗方法通过直接杀伤肿瘤细胞来产生抗癌作用,免疫疗法主要通过机体免疫系统特异性地识别和破坏肿瘤细胞从而达到抗肿瘤的目的,过程中不会对正常组织造成任何损伤。此外,其可以诱导免疫记忆的产生来诱导机体免疫系统形成持久的抗肿瘤屏障,进而防止肿瘤的复发和转移。因此,免疫疗法是一种非常有前景的肿瘤治疗方法。然而,其在疗效上的局限性限制了应用范围。如对于晚期实体肿瘤的治疗效果较差,而对于清除机体内弥漫性分布的肿瘤细胞效果较好。因此,免疫疗法一般作为一种辅助疗法与其他传统治疗方法相结合,以提高综合治疗效果,预防癌症的复发和转移^[23,28]。而与SDT相关的研究表明,SDT在诱导肿瘤细胞发生凋亡坏死的过程中可促进肿瘤细胞碎片等肿瘤相关抗原(tumor associated antigen, TAA)的释放,增强肿瘤的抗原性并诱导宿主抗肿瘤免疫效应的产生。同时,SDT还产生一系列的佐剂样信号分子,即损伤相关分子模式(damage associated molecular pattern, DAMP),包括暴露在细胞表面的钙网蛋白(calreticulin, CRT)、肿瘤细胞分泌的高迁移率族蛋白1(high mobility group box 1, HMGB1)、细胞释放的三磷酸腺苷和热休克蛋白(HSP70、HSP90)。TAA与DAMP的协调促进树突状细胞募集并增强对肿瘤抗原的摄取,启动一系列细胞学应答,最终激活抗肿瘤免疫应答^[30-31]。因此,SDT联合免疫治疗不仅能有效治疗原发肿瘤,还能抑制肿瘤复发。Chen等^[32]通过将锰-原卟啉(MnP)封装到叶酸脂质体中,设计了一种多功能纳米声敏剂(FA-MnP)。在TNBC小鼠模型中,FA-MnP不仅能有效抑制浅表肿瘤的生长,而且能有效抑制深部肿瘤的生长。且FA-MnP诱导的

SDT进一步将免疫抑制的M2巨噬细胞极化为抗肿瘤的M1巨噬细胞,并引起免疫原性细胞死亡,进一步激活免疫细胞发挥杀伤作用。表明FA-MnP纳米系统不仅具有良好的SDT效应,而且还能同时激活SDT介导的免疫应答,产生协同抗肿瘤效应。

2.3.2 SDT协同基因疗法

基因治疗常因酶降解和转染效率低而失败,单基因治疗通常不能完全杀死肿瘤细胞^[33-34]。基于此,He等^[35]构建了siTRIM37和IR780共载纳米微泡siRNA@IR780 NB,以实现TNBC的基因联合声动力治疗。一方面,超声激发siRNA@IR780 NB破裂产生超声靶向纳米泡破坏效应,促进IR780和siTRIM37进入细胞,提高了IR780局部浓度和基因转染效率,同时siTRIM37可抑制TRIM37的表达,通过凋亡途径诱导TNBC细胞死亡;另一方面,在超声刺激下,IR780产生大量ROS杀伤TNBC细胞。siTRIM37诱导的TNBC细胞凋亡和SDT产生的ROS对癌细胞的杀伤作用相协同,共同增强了这种SDT协同基因疗法的抗肿瘤疗效。

2.3.3 SDT协同光热治疗(photothermal therapy, PTT)

PTT是一种理想的无创肿瘤治疗方法。当光热剂被外源性光源触发时,会在局部产生高温,导致肿瘤细胞不可逆死亡。然而,由于光的穿透能力有限,PTT常用于一些浅表肿瘤的治疗,而在深部肿瘤的治疗中受到严重限制。此外,PTT过程中引起的不均匀性热分布亦可导致肿瘤细胞杀灭不全,进而导致肿瘤的复发和转移^[23]。而另有研究报道PTT产生的局部热效应可以加速肿瘤内血液流动与氧合,缓解肿瘤缺氧。这一机制可以充分弥补SDT的局限性,从而实现有效的联合治疗^[36-37]。Han等^[38]通过在TiO₂纳米晶体表面添加1个乏氧TiO_{2-x}涂层来增强并协同声/光诱导的肿瘤治疗,构建了一种黑色的无序晶体核/壳结构TiO₂@TiO_{2-x}及聚乙二醇化纳米复合材料B-TiO_{2-x}。其中富含氧空位的乏氧TiO_{2-x}涂层在外部超声辐照下,促进并增强了能带结构中电子和空穴的分离,明显提高了SDT疗效。而这种乏氧TiO_{2-x}涂层亦可赋予B-TiO_{2-x}较高的光热转换效率,从而将SDT与PTT相结合,产生高效的协同抗肿瘤效果。其在4T1荷瘤小鼠模型中,展现出了高效的协同治疗效果,且与其他测试的对照组相比没有任何明显的不良反应。此外,Kayani等^[39]在研究中设计制备了金纳米团簇-牛血清白蛋白-阿霉素纳米生物偶联物(Dox-AuNCs-BSA)对人TNBC细胞MDA-MB-231进行化疗、PTT、SDT研究。光热转换

效率评估、MTT检测、ROS生成检测和FACS分析表明, Dox-AuNCs-BSA是一种完美的三联化疗/光热/声敏剂, 可最大限度地提高协同抗肿瘤治疗效果, 并减少化疗药物剂量相关的不良反应。

2.3.4 SDT协同铁死亡诱导

铁死亡是一种铁依赖性的, 区别于细胞凋亡、坏死、自噬的新型细胞程序性死亡方式, 其特征在于细胞内铁离子积累、脂质过氧化水平升高, 最终导致细胞死亡^[40]。作为一种肿瘤抑制机制, 诱导肿瘤细胞发生铁死亡可以达到肿瘤治疗的目的。诱导铁死亡的手段包括使用特定铁死亡诱导剂, 调节细胞内环境以及调控细胞的基因表达等。Wang等^[41]将SDT与铁死亡诱导相结合设计出一种新型靶向纳米系统, 通过将声敏剂IR780和铁死亡激活剂RSL-3包裹在生物相容性聚乳酸羟基乙酸纳米粒子中, 形成“Mito-Bomb”(命名为IRP NPs)。该纳米体系中的IR780被用于介导线粒体靶向SDT。RSL-3通过抑制抗氧化系统中谷胱甘肽过氧化物酶4 (glutathione peroxidase 4, GPX4)的活性, 诱导肿瘤细胞发生铁死亡, 从而重塑肿瘤代谢, 使肿瘤细胞对SDT诱导的凋亡极其敏感。研究者通过各种体内实验也进一步证实了这种协同疗法对TNBC的可行性, 并发现RSL-3可以通过抑制缺氧诱导因子和诱导ROS产生来提高SDT的协同抗TNBC效果。Cao等^[42]除了单一地将SDT与铁死亡相结合, 还通过直接引入金属离子及其他药物来共同增强基于SDT的协同抗肿瘤效应。通过将 Fe^{2+} 和 Mn^{2+} 引入声敏剂TCPP中, 并负载上小分子偶氮引发剂AIPH, 设计出一种新型诊疗系统FTM@AM。这种新型FTM@AM介导的增强型SDT, 通过打破TME对铁死亡进程的抑制并攻击细胞骨架中的 α -肌动蛋白, 在时间和空间上有效抑制了恶性TNBC的侵袭, 为高侵袭性TNBC的精准治疗提供了新的策略。

2.3.5 SDT协同肿瘤乏氧微环境调节

TME是一个复杂的微环境体系, 其特异性的乏氧状态为其特征之一。既往研究表明, 近90%实体肿瘤中的氧浓度低于正常组织器官^[43-44]。导致这一乏氧微环境形成的因素繁多, 主要是因为肿瘤形成过程中血管内皮细胞受各种致癌因素损伤, 血管内皮细胞水肿进而导致管腔狭窄、血供减少, 与具有高增殖活性和高代谢能力的癌细胞相协同, 共同形成局部的乏氧状态。这种乏氧状态虽能诱导促血管生成因子的表达, 但由于调控的失衡及血管成熟障碍, 血管内皮排列紊乱, 形成无功能的血管, 进

而共同促成乏氧TME^[44]。此外, 大多数声敏剂依赖氧(通过消耗 O_2 产生ROS用以杀伤肿瘤细胞), 在SDT过程中会进一步加剧肿瘤内的缺氧, 形成恶性循环, 严重限制了SDT的疗效。研究者采取了多种策略来调节肿瘤乏氧, 例如氧微泡^[26-27]、金属^[45]或过氧化氢酶在肿瘤原位与 H_2O_2 反应产生氧、载氧全氟化碳^[19]或血红蛋白等。有研究将替拉扎明(tirapazamine, TPZ)引入, 与SDT相协同, 将低氧TME作为有利因素, 触发低氧靶向治疗, 实现协同治疗。在乏氧条件下, TPZ可被肿瘤细胞内还原酶代谢, 产生高度细胞毒性的ROS, 导致DNA链断裂, 从而破坏肿瘤细胞。如Xue等^[46]通过引入SDT诱导的乏氧激活型前药TPZ, 显著增强了SDT协同化疗和免疫疗法抗4T1 TNBC细胞的疗效。此外还有研究通过共递送氧化磷酸化阻断药物到肿瘤内, 限制肿瘤细胞内线粒体氧化呼吸链的耗氧, 从而相对性地提高TME的氧浓度^[47]。

2.3.6 SDT协同线粒体自噬抑制

线粒体除了作为产能细胞器外还参与细胞坏死和程序性凋亡过程, 并且对细胞的代谢和存活起着至关重要的作用^[48]。自噬作为一种细胞保护机制, 能够清除多余或功能失调的线粒体, 并维持线粒体数量的精细调节, 以平衡细胞内的稳态。因而, 在癌症的发生发展过程中, 调节线粒体自噬的平衡, 既可以促进癌细胞的发生发展, 亦可以产生抑制作用^[49]。PINK/Parkin通路为线粒体自噬的经典途径, 在正常线粒体中, PINK1持续被转运到线粒体内膜并立即被降解, 因此水平较低^[50]。然而, 当线粒体膜电位受损时, PINK1稳定在外膜上, 并在外膜表面形成一个大型复合物, 复合物会将Parkin招募到受损的线粒体处, 共同导致线粒体外膜蛋白的泛素化, 并最终导致线粒体自噬^[51]。Zheng等^[52]将SDT与线粒体自噬抑制相结合, 通过一种基于有机金属化合物(M)的功能化的两亲性聚合物PEI-PEG5000-C18-M依次连接黑磷(BP)纳米片和铂铜合金($PtCu_3$)纳米笼, 制备出了BP-M- $PtCu_3$ 液态Z型异质结构。这种基于M的Z型结构延长了声激活的电子和空穴的分离时间, 从而在超声刺激下高效产生ROS。而且 $PtCu_3$ 释放的 Cu^{2+} 通过减少磷空位的形成加速BP的降解, 导致细胞内磷酸盐离子积累、溶酶体pH升高和溶酶体水解酶失活, 因此溶酶体无法水解自噬溶酶体内受损的线粒体, 导致受损的线粒体持续存在, 而这些线粒体无法有效地为癌细胞提供能量, 从而阻止癌细胞在氧化应激下的自我

保护,有效清除 TNBC 细胞。

3 SDT 的现状与未来发展方向与展望

SDT 作为新兴疗法,针对其耐药性的系统性研究较少。但部分研究提示,在 SDT 治疗癌症的过程中,肿瘤细胞可能通过上调抗氧化酶(如 GPX4)或 DNA 修复蛋白等降低 ROS 对细胞的损伤,从而产生适应性耐药^[41,53]。且在部分针对实体瘤(如肝癌、乳腺癌)的动物实验中,SDT 可有效抑制肿瘤生长,但长期反复治疗后是否出现耐药,仍需更多研究验证。

目前对于单一 SDT 疗法用于抗 TNBC 的研究已经难以满足人们对于实现高效精准肿瘤治疗的需求,将 SDT 与其他新兴疗法(如酶动力学疗法、磁动力学疗法等)相结合,以实现更加高效的协同抗肿瘤疗法成为基于 SDT 的 TNBC 治疗方案研究的主要方向。同时,对于优化药物递送系统及调节局部 TME,以促进治疗药物更精准大量地浓聚于肿瘤内部,延缓药物排出,提高药物利用率及疗效,减少过量的药物对瘤体周边正常组织可能造成的损伤效应也是研究热点。而通过向 SDT 治疗系统中引入某些金属离子(如 Mn^{2+} 、 Fe^{3+} 等)、荧光显像剂及微泡等物质,以实现治疗过程的实时成像,用以判断合适的激发时机,以实现更精准的肿瘤治疗也是一大热点。

未来应继续深入研究基于 SDT 的协同促肿瘤治疗的机制,设计出更具优势的联合治疗方案,以采取更精准的协同措施提高肿瘤杀伤力。除本文总结的协同治疗外,还需要探索更多的协同和互补治疗方案,如将变性渗透策略与其他疗法广泛结合,以探究其促进药物在肿瘤部位浓聚的效果;进一步探索抗肿瘤免疫过程,以设计出能够增强机体抗肿瘤免疫及逆转肿瘤免疫抑制性微环境的新型疗法;将多种治疗方法相协同,以克服肿瘤对单一疗法的耐受,严格检测这种复合疗法的生物安全性及可行性并积极推进临床试验,争取早日投入临床。

虽然基于 SDT 的 TNBC 治疗研究已经取得了一定的成就,但多数研究仍然集中在基础实验(如细胞或动物试验),需要进一步探索各方案的生物安全性并逐步向临床试验研究迈进,是否能实现临床转化仍然是其重点需要解决的问题。

利益冲突声明:

所有作者单位都隶属于海南医科大学附属海南医院(海

南省人民医院),无利益冲突。

Conflict of Interests:

All author's department are Affiliated Hainan Hospital of Hainan Medical University/Hainan General Hospital, and there is no conflict of interest in this work.

作者贡献声明:

黄剑康负责文献收集、分析以及文章撰写;景香负责本综述的框架设计以及文章撰写、审阅与修订。

Author's Contributions:

HUANG Jiankang collected the literature and drafted the manuscript. JING Xiangxiang conceived and designed the project, and revised the manuscript.

[参考文献]

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, WEIDERPASS E, et al. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide [J]. *Cancer*, 2021, 127(16): 3029–3030
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249
- [3] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229–263
- [4] PRAT A, CHEANG M C U, MARTÍN M, et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(2): 203–209
- [5] GOLDHIRSCH A, WINER E P, COATES A S, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2013 [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(9): 2206–2223
- [6] KATSURA C, OGUNMWONYI I, KANKAM H K, et al. Breast cancer: presentation, investigation and management [J]. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2022, 83(2): 1–7
- [7] YIN L, DUAN J J, BIAN X W, et al. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress [J]. *Breast Cancer Res*, 2020, 22(1): 61
- [8] YAO H, HE G C, YAN S C, et al. Triple-negative breast cancer: is there a treatment on the horizon? [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(1): 1913–1924
- [9] SMOLARZ B, NOWAK A Z, ROMANOWICZ H. Breast cancer - epidemiology, classification, pathogenesis and treatment (review of literature) [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(10): 2569
- [10] YUMITA N, NISHIGAKI R, UMEMURA K, et al. Hema-

- toporphyrin as a sensitizer of cell-damaging effect of ultrasound[J]. *Jpn J Cancer Res*, 1989, 80(3): 219-222
- [11] PAN X T, WANG H Y, WANG S H, et al. Sonodynamic therapy (SDT): a novel strategy for cancer nanotheranostics[J]. *Sci China Life Sci*, 2018, 61(4): 415-426
- [12] GENG C, ZHANG Y L, HIDRU T H, et al. Sonodynamic therapy: a potential treatment for atherosclerosis[J]. *Life Sci*, 2018, 207: 304-313
- [13] CHEN H J, ZHOU X B, GAO Y, et al. Recent progress in development of new sonosensitizers for sonodynamic cancer therapy [J]. *Drug Discov Today*, 2014, 19(4): 502-509
- [14] ROSENTHAL I, SOSTARIC J Z, RIESZ P. Sonodynamic therapy - a review of the synergistic effects of drugs and ultrasound [J]. *Ultrason Sonochem*, 2004, 11(6): 349-363
- [15] YAN P, LIU L H, WANG P. Sonodynamic therapy (SDT) for cancer treatment: advanced sensitizers by ultrasound activation to injury tumor[J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2020, 3(6): 3456-3475
- [16] JIANG Z Y, XIAO W J, FU Q R. Stimuli responsive nanosensitizers for sonodynamic therapy [J]. *J Control Release*, 2023, 361: 547-567
- [17] HE Z Y, DU J, MIAO Y Q, et al. Recent developments of inorganic nanosensitizers for sonodynamic therapy [J]. *Adv Healthc Mater*, 2023, 12(22): e2300234
- [18] CAO X S, LI M X, LIU Q Y, et al. Inorganic sonosensitizers for sonodynamic therapy in cancer treatment [J]. *Small*, 2023, 19(42): e2303195
- [19] WEN B J, HUANG D Q, SONG C H, et al. Ultrasound-responsive oxygen-carrying pollen for enhancing chemosonodynamic therapy of breast cancer [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(21): e2300456
- [20] KANG Z Y, YANG M, FENG X L, et al. Multifunctional theranostic nanoparticles for enhanced tumor targeted imaging and synergistic FUS/chemotherapy on murine 4T1 breast cancer cell[J]. *Int J Nanomedicine*, 2022, 17: 2165-2187
- [21] XU P, YAO J, LI Z, et al. Therapeutic effect of doxorubicin - chlorin e6 - loaded mesoporous silica nanoparticles combined with ultrasound on triple-negative breast cancer [J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 2659-2668
- [22] FENG X L, WU C, YANG W H, et al. Mechanism-based sonodynamic-chemo combinations against triple-negative breast cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(14): 7981
- [23] WANG X T, XU X H, YANG Z, et al. Improvement of the effectiveness of sonodynamic therapy: by optimizing components and combination with other treatments [J]. *Biomater Sci*, 2023, 11(23): 7489-7511
- [24] PHUNG C D, TRAN T H, PHAM L M, et al. Current developments in nanotechnology for improved cancer treatment, focusing on tumor hypoxia [J]. *J Control Release*, 2020, 324: 413-429
- [25] DANG J J, HE H, CHEN D L, et al. Manipulating tumor hypoxia toward enhanced photodynamic therapy (PDT) [J]. *Biomater Sci*, 2017, 5(8): 1500-1511
- [26] WANG H P, SHANG J T, YANG F, et al. Modulation of tumour hypoxia by ultrasound-responsive microbubbles to enhance the sono-photodynamic therapy effect on triple-negative breast cancer[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2023, 42: 103642
- [27] HE X, TIAN Y H, DONG J L, et al. RNA-seq reveals the mechanism of pyroptosis induced by oxygen-enriched IR780 nanobubbles-mediated sono-photodynamic therapy [J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19: 13029-13045
- [28] SON S, KIM J H, WANG X W, et al. Multifunctional sonosensitizers in sonodynamic cancer therapy [J]. *Chem Soc Rev*, 2020, 49(11): 3244-3261
- [29] CHEN Q Q, ZHANG M, HUANG H, et al. Single atom-doped nanosensitizers for mutually optimized sono/chemo-nanodynamic therapy of triple negative breast cancer[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(6): e2206244
- [30] WANG T, PENG W R, DU M, et al. Immunogenic sonodynamic therapy for inducing immunogenic cell death and activating antitumor immunity[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1167105
- [31] ZHANG C, PU K Y. Organic sonodynamic materials for combination cancer immunotherapy [J]. *Adv Mater*, 2023, 35(51): e2303059
- [32] CHEN H Q, LIU L L, MA A Q, et al. Noninvasively immunogenic sonodynamic therapy with manganese protoporphyrin liposomes against triple-negative breast cancer[J]. *Biomaterials*, 2021, 269: 120639
- [33] CASPER J, SCHENK S H, PARHIZKAR E, et al. Polyethylenimine(PEI) in gene therapy: current status and clinical applications[J]. *J Control Release*, 2023, 362: 667-691
- [34] YANG J X, ZENG W N, FU X X, et al. Targeted intelligent mesoporous polydopamine nanosystems for multimodal synergistic tumor treatment [J]. *J Mater Chem B*, 2022, 10(29): 5644-5654
- [35] HE X, ZHANG S T, TIAN Y H, et al. Nanobubble-mediated co-delivery of siTRIM37 and IR780 for gene and sonodynamic combination therapy against triple negative breast cancer[J]. *Biomed Mater*, 2024, 19(6): 065015
- [36] GONG F, CHENG L, YANG N L, et al. Preparation of TiH1.924 nanodots by liquid-phase exfoliation for

- enhanced sonodynamic cancer therapy[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):3712
- [37] LIANG S, DENG X R, CHANG Y, et al. Intelligent hollow Pt-CuS Janus architecture for synergistic catalysis-enhanced sonodynamic and photothermal cancer therapy[J]. *Nano Lett*, 2019, 19(6):4134-4145
- [38] HAN X X, HUANG J, JING X 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
- [39] KAYANI Z, HELI H, DEHDARI VAIS R, et al. Synchronized chemotherapy/photothermal therapy/sonodynamic therapy of human triple-negative and estrogen receptor-positive breast cancer cells using a doxorubicin - gold nanoclusters - albumin nanobioconjugate [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2024, 50(6):869-881
- [40] TANG D L, CHEN X, KANG R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications [J]. *Cell Res*, 2021, 31(2):107-125
- [41] WANG J X, ZHAO Z Y, LIU Y, et al. ‘Mito-Bomb’: a novel mitochondria-targeting nanosystem for ferroptosis-boosted sonodynamic antitumor therapy[J]. *Drug Deliv*, 2022, 29(1):3111-3122
- [42] CAO C, LU Y, PAN X N, et al. Time and space dual-blockade strategy for highly invasive nature of triple-negative breast cancer in enhanced sonodynamic therapy based on Fe-MOF nanoplateforms[J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13(15):e2304249
- [43] MANTEL C R, O’LEARY H A, CHITTETI B R, et al. Enhancing hematopoietic stem cell transplantation efficacy by mitigating oxygen shock [J]. *Cell*, 2015, 161(7):1553-1565
- [44] CHEN Z, HAN F F, DU Y, et al. Hypoxic microenvironment in cancer: molecular mechanisms and therapeutic interventions [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):70
- [45] KUANG Y Q, LUO R X, CHEN A H, et al. Vacancy-engineered Mn-doped iron oxide nano-crystals for enhanced sonodynamic therapy through self-supplied oxygen [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2024, 244:114172
- [46] XUE Y F, WANG Q L, CHEN Y, et al. Biomimetic diselenide - sonosensitizer nanoplateform for enhanced sonodynamic therapy and *in situ* remodeling immunosuppressive microenvironment *via* activating innate and adaptive immunotherapy [J]. *Adv Healthc Mater*, 2025, 14(6):e2403998
- [47] GONG J L, CHENG D L, LIU C C, et al. Hybrid cell membrane-coated nanoparticles for synergizing sonodynamic therapy and immunotherapy against triple-negative breast cancer[J]. *Adv Healthc Mater*, 2025, 14(3):e2404184
- [48] WANG S L, LONG H J, HOU L J, et al. The mitophagy pathway and its implications in human diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):304
- [49] LU Y Y, LI Z J, ZHANG S Q, et al. Cellular mitophagy: Mechanism, roles in diseases and small molecule pharmacological regulation[J]. *Theranostics*, 2023, 13(2):736-766
- [50] PICCA A, FAITG J, AUWERX J, et al. Mitophagy in human health, ageing and disease[J]. *Nat Metab*, 2023, 5(12):2047-2061
- [51] SONG L, HUANG Y M, HOU X D, et al. PINK1/parkin-mediated mitophagy promotes resistance to sonodynamic therapy [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(5):1825-1839
- [52] ZHENG Y, ZHANG T H, CHANG M Q, et al. Sonoactivated Z-scheme heterojunction for enhanced sonodynamic mitophagy inhibition and triple negative breast cancer treatment[J]. *Adv Mater*, 2025, 37(4):e2413601
- [53] COUGHLIN S S. Epidemiology of breast cancer in women [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1152:9-29

[收稿日期] 2025-04-08

(本文编辑:蒋莉)