



超声响应型纳米材料在抗炎治疗中的分类与应用*

谢李欣¹, 杜哲菲¹, 彭秋霞¹, 张坤², 方超^{1Δ}

1. 上海市第十人民医院 超声科(上海 200072); 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院 中心实验室(成都 610072)

【摘要】 超声波作为一种具有优秀的组织穿透力的高频机械波,因其无创性和高效性,近年来不仅广泛应用于医学诊断成像中,也被证实疾病治疗领域有着广阔的应用前景。小尺寸和高反应活性是超声响应型纳米材料的独特优势。该类材料具有在超声刺激下精准控制药物释放的能力,为提升药物治疗效率提供了新途径,因而受到了广大学者的关注。炎症是机体为应对损伤而产生的一种防御性反应,然而,炎症反应过度可能会导致多种机体组织损伤,甚至危及患者的生命。许多研究已证实利用超声响应型纳米材料控制炎症反应是一种可行的治疗方式。目前,超声响应型纳米材料在抗炎治疗中仍有瓶颈,如纳米材料的设计与合成过程复杂,纳米材料生物体内相容性与安全性等问题仍有待进一步验证等。本篇综述针对抗炎领域常见的超声响应型纳米材料进行了归纳与分类,并系统介绍了不同纳米材料的特性。另外,对于超声响应型纳米材料在骨骼疾病、皮肤与肌肉疾病、自身免疫性疾病与呼吸系统疾病等不同疾病中的抗炎应用也进行了阐述,以期未来超声响应型纳米材料在抗炎领域的精准治疗、靶向递送、临床试验等方向的进一步研究和临床应用提供参考。

【关键词】 超声波 纳米结构 炎症 治疗 疾病

Classification and Application of Ultrasound-Responsive Nanomaterials in Anti-Inflammatory Therapy XIE Lixin¹, DU Zhefei¹, PENG Qiuxia¹, ZHANG Kun², FANG Chao^{1Δ}. 1. Department of Medical Ultrasound, Shanghai Tenth People's Hospital, Shanghai 200072, China; 2. Central Laboratory, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China

Δ Corresponding author, E-mail: max999515@163.com

【Abstract】 Ultrasound, a high-frequency mechanical wave with excellent tissue penetration, has been widely applied in medical diagnostic imaging. Furthermore, it has been reported that ultrasound has broad prospects for extensive applications in the field of disease treatment in recent years due to its non-invasiveness and high efficiency. Ultrasound-responsive nanomaterials have the unique advantages of a small size and a high reactivity. Such materials have the capability for precision control of drug release under ultrasound stimulation, which provides a new approach to enhancing the efficiency of drug therapy. Therefore, these materials have attracted the attention of a wide range of scholars. Inflammation is a defensive response produced by organisms to deal with injuries. However, excessive inflammatory response may lead to various tissue damages in organisms and even endanger patients' lives. Many studies have demonstrated that limiting the inflammatory response using ultrasound-responsive nanomaterials is a viable way of treating diseases. Currently, there are still challenges in the application of ultrasound-responsive nanomaterials in anti-inflammatory therapy. The design and synthesis process of nanomaterials is complicated, and further verification of the biocompatibility and safety of these materials is needed. Therefore, in this review, we summarized and classified common ultrasound-responsive nanomaterials in the field of anti-inflammation and systematically introduced the properties of different nanomaterials. In addition, the anti-inflammatory applications of ultrasound-responsive nanomaterials in various diseases, such as bone diseases, skin and muscle diseases, autoimmune diseases, and respiratory diseases, are also described in detail. It is expected that this review will provide insights for further research and clinical applications in the realms of precision treatment, targeted drug delivery, and clinical trial validation of ultrasound-responsive nanomaterials used in anti-inflammatory therapies.

【Key words】 Ultrasonic Nanostructures Inflammation Therapy Disease

超声波是一种频率在20 kHz以上的高频机械波,具有非侵入性和空间准确性等优势^[1]。超声波的衰减小于

紫外线,其组织穿透力强。超声响应材料通过三类效应影响组织或细胞。首先是热效应,即增加或降低组织或细胞的温度^[2]。其次是机械效应,即超声波通过高频率振动加速药物释放^[2]。最后是空化效应,即压力变化导致空腔的形成、生长、振荡和塌陷^[3]。超声成像诊断已被广泛

* 国家自然科学基金(No.82022033)资助

Δ 通信作者, E-mail: max999515@163.com

出版日期: 2024-07-20

应用于临床中,能够检查大多数组织器官的病变。近年来,声动力治疗(sounddynamic therapy, SDT)和高强度聚焦超声等超声疗法备受关注。纳米材料直径小、表面积体积比大,能高效结合药物,在调控下具有靶向性,能够精准控制药物释放。此外,纳米材料能够在表面进行物理和化学修饰以提高生物相容性和靶向性,减少被免疫细胞清除的可能。超声响应型纳米材料在超声波刺激下产生超声生物学效应,从而实现患处精准释药并完成局部治疗。由于超声设备操作简单,与纳米材料相结合能够提高给药效率的特点,故开发超声响应型纳米材料具有广阔前景。炎症是一种对病原体或内源性因子的保护性反应。然而,炎症如果未受到控制或长期慢性转化,往往会导致疾病发生,甚至诱发全身免疫-炎症反应失调。因此,减少炎症因子释放,限制炎症反应在疾病治疗中具有重要意义。本综述主要归纳了应用于抗炎的超声响应型纳米材料的主要类别,并阐述了超声响应型纳米材料在人体各个系统中的抗炎应用,旨在为进一步开发应用于抗炎的超声响应型纳米材料提供参考。

1 超声响应型纳米材料分类

超声响应型纳米材料主要可分为有机和无机两种类型。有机纳米材料能够改善载药效率,易于合成和修饰,并具有良好的理化性质和生物相容性。而无机纳米材料可控性高,副反应弱,生物利用度高,表面积大,药物释放调节性能良好^[2,4]。

1.1 有机纳米材料

1.1.1 脂质体

脂质体是一种将药物包裹于类脂质双分子层内形成的载体,兼具亲水性和亲脂性。脂质体具有良好的生物相容性,并且能够装载具有不同物理化学性质的各类药物。同时,脂质体能够通过表面配体进行靶向,从而增强药物递送效率。然而,脂质体在血液循环中的稳定性较差,可能导致药物在到达靶点之前过早释放,从而对健康组织造成损害,这使得脂质体的研发仍具有挑战性。研究表明,超声能够启动脂质体的药物释放,这一现象可能的机制为热效应和机械效应^[5]。UN等^[6]运用超声和甘露糖修饰脂质体/ICAM-1 siRNA复合物来抑制各种类型的急性肝炎。LI等^[7]开发了一个血小板混合小胶质细胞平台,并通过超声响应白介素(interleukin, IL)-4脂质体修饰,成功实现抗炎极化。

1.1.2 纳米气泡

纳米气泡由完整气体核心和不同壳纳米材料组成。纳米气泡的小尺寸使其能够进入传统疗法无法进入的区

域,并且能够选择性地靶向器官和组织,提高了药物递送的效率。具有不同类型壳的纳米气泡具有不同的特点和优势,例如蛋白壳能够延长纳米气泡在体内的循环时间,脂质壳具有良好的超声响应性^[8]。超声可通过空化效应促进纳米气泡的药物递送。已有的研究证实了超声与纳米气泡的结合能够在靶器官中触发气泡聚集,具有高度的可控性^[9]。此外,LI等^[10]注意到纳米气泡的研究往往仅限于药物递送,因此,该团队利用超声诱发纳米气泡爆炸,从而破坏深部肿瘤。LIU等^[11]制备了两种亲脂性染料串联掺杂的纳米气泡,并证实与微泡相比,纳米气泡在具有超声增强能力的同时还具有更小的尺寸与更高的浓度。然而,有研究指出纳米气泡可能存在载药能力有限以及表面分子修饰难度大的缺陷^[12]。由于纳米气泡在细胞毒性、生物相容性、生物代谢等方面仍存在相关的未知因素,其可能的不良反应令人担忧^[13]。此外,纳米颗粒的合成非常耗时,如何调节纳米气泡的大小与体内稳定性以提高药物递送效率和生物安全性也需予以重视。

1.1.3 胶束

胶束指当水溶液中的表面活性剂达到一定浓度时,一种由两亲性分子组成的胶状团聚体,一般可以由天然表面活性剂或聚合物制成^[1]。作为一种高效的药物递送纳米载体,胶束能够自组装为多种不同的形态,并且能够结合多种生物分子,以具有多种特性。胶束具有良好的热力学和动力学稳定性,能够保持载药的完整性,防止药物过早释放^[14]。由于聚合物胶束具有更高的靶向性、稳定性和药物装载能力,其在医学领域的应用相较于天然表面活性剂胶束更为广泛。超声引发的空化效应和热效应能够促进胶束的药物释放^[15]。TAKEMAE等^[16]研发了与表柔比星结合的聚合物胶束纳米颗粒,通过高强度聚焦超声介导药物释放,并导致活性氧产生以损伤肿瘤细胞。LI等^[17]则设计了一种新的机械响应型聚合物胶束系统,通过超声触发加速 Fe^{2+} 和羟基自由基的释放,从而通过细胞凋亡和铁死亡相结合的方式治疗肿瘤。

1.1.4 树枝状大分子

树枝状大分子是一种具有高度枝化结构的聚合物,可以由聚氨基胺、聚丙烯亚胺和聚(L-赖氨酸)等多种材料组成^[1]。树枝状大分子可分为核心、分支间的空间及其表面三个区域,能够装载具有疏水性或亲水性的不同药物。同时,其表面具有活性官能团,可通过修饰提高其靶向性。树枝状大分子的尺寸具有可调节性,此外,其可控的物理化学性质也使其成为装载药物的有利候选者。HUANG等^[18]证明,聚氨基胺树突状大分子能够在超声刺激下增强皮肤中的渗透性。ZHANG等^[19]开发了一种树

枝状大分子纳米凝胶平台,通过超声增强该平台的肿瘤渗透性。然而,阳离子树突状大分子被证实具有血液毒性、消化系统毒性和肝毒性,仍需对其进行表面改性以克服不良反应。

1.2 无机纳米材料

1.2.1 金属单质纳米材料

金属单质纳米材料具有良好的导热性,表面活性高,易于修饰,利于与药物结合。同时,金属单质纳米材料具有良好的生物相容性。由于具有超声的生物学效应,金属单质纳米材料的声敏特性使其适用于生物诊疗。例如,金纳米颗粒的声敏特性主要是利用了超声的热效应和机械效应^[20]。FAN等^[21]研制了一种将小分子万古霉素共价附着在金纳米颗粒表面的纳米药物,这种超声响应纳米药物给药系统的设计克服了药物泄漏问题。此外,HUO等^[22]设计了一种利用金单质纳米颗粒合成的超声响应纳米开关,以期精确调节药物活性。

1.2.2 金属氧化物纳米材料

金属氧化物纳米材料具有良好的声学特性,在超声引导下的疗法中具有显著的应用潜力。此外,金属氧化物纳米材料具有一定的热稳定性和机械强度,能够减少潜在的毒性和副作用。氧化钛(TiO_2)具有体内长期稳定性和低毒性,且本身可以响应超声波并产生活性氧,因此往往被用作声敏剂,以增强SDT的效果^[8]。结合 TiO_2 纳米颗粒的SDT被证实能够在与光动力治疗协同的情况下达到优异的抗菌效果并抑制炎症活性^[23]。LIN等^[24]构建了 TiO_2 多功能纳米超声增敏剂,有效增强SDT并抑制肿瘤生长。四氧化三铁(Fe_3O_4)纳米颗粒生产成本较低,且生物相容性较好。ZHANG等^[25]开发了一种封装了 Fe_3O_4 纳米颗粒的超声可控纳米平台,并证实了该平台可通过SDT根除多重耐药菌感染。研究证实超声响应的 Fe_3O_4 纳米颗粒能够将巨噬细胞极化为促炎症表型并消除生物膜^[26]。

1.2.3 碳纳米材料

碳纳米材料主要包括富勒烯、碳纳米管、石墨烯和碳量子点等。由于碳纳米材料具有动态可调的物理化学性质,能够响应外部刺激的变化,化学稳定性高,合成方法简易,具有独特的应用价值。已有研究利用石墨烯制成水凝胶纳米发生器,用于脓毒症的抗炎治疗^[27]。此外,RICOTTI等^[28]制备了含石墨烯的纳米复合水凝胶,并证实其在超声刺激下具有抗炎作用和促软骨形成能力。然而,碳纳米材料的缺陷使其仍需进一步改进。碳纳米管在水溶液中的低溶解度对其生物适用性有着不利影响,而非共价功能化在保留其物理化学功能的同时,能够提高水溶性和生物相容性^[29]。氧化石墨烯能够改变石墨烯

的高度疏水性,已被广泛应用于药物递送的载体。

1.3 其他

水凝胶具有较大的比表面积和优异的保水性,生物相容性良好,在医疗领域应用广泛。智能水凝胶能够响应超声等外界刺激。DAI等^[30]成功合成了一种具有内外源响应性的有机-无机复合类生态位水凝胶。这一水凝胶在超声介导下能够产生大量活性氧,促进肿瘤细胞凋亡。然而,水凝胶可能引起免疫介导的异物反应,从而导致水凝胶周围的纤维化反应,这一潜在的不良反应该值得重视^[31]。硅质体是一种有机-无机复合脂质体,相较于脂质体,硅质体具有更高的稳定性。WU等^[32]引入SDT控制药物释放,实现超声介导的稳定给药。压电纳米材料具有压电效应,其类型主要包括无机材料、有机材料和复合材料。已有研究证实将压电纳米材料与精确控制参数的超声刺激相结合,能够显著促进体外软骨细胞的分化^[28]。

2 超声响应型纳米材料在炎症治疗中的研究进展

2.1 骨组织炎症

骨组织炎症作为一种常见而复杂的骨骼系统疾病,通常由细菌感染、创伤、自身免疫疾病等引起。治疗表面形成的细菌生物膜是目前的一项重大临床挑战。传统治疗方法,如大剂量抗生素注射及清创手术对深层生物膜效果甚微,并面临耐药性、免疫系统受损等问题。然而,内源性触发策略如酸碱度(pH)、活性氧往往受到异质性和个体差异的限制。利用超声强大的组织穿透深度(约10 cm),结合超声响应型纳米材料,在根除深层感染方面有望成为新的治疗方向^[33]。

为充分发挥SDT效果,CHENG等^[34]整合内源性 with 外源性触发因素,开发了一种富肌聚合物修饰的金掺杂钛酸纳米管(Au/TNT@PG)用于耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染骨髓炎的精密SDT催化治疗,在酸性感染微环境中催化内源性 H_2O_2 分解成有毒的 $\cdot\text{OH}$,并增强巨噬细胞向M2型的极化,协同抑制浮游细菌和固基生物膜。SDT治疗时,有机声敏剂存在脱靶、排泄率差和生物不相容等问题,而无机声敏剂因其独特的物理性质和化学稳定性成为更佳候选者^[35]。MAO等^[36]通过在碳化钛(Ti_3C_2)薄片内设计二维催化平面缺陷,可在超声刺激下产生大量的活性氧达到(99.72±0.03)%的杀菌能力,通过声子阻力效应干预电子转移,有效降低MRSA负荷。同时,细菌生物膜的形成导致的骨植入物相关性感染对预后造成严重威胁。HUANG等^[37]设计了一种多功能纳米反应器,将压电钛酸钡与聚多巴胺和铜结合,通过超声激

活压电热载体触发串联催化,促进活性氧产生和细菌铜中毒死亡。目前已开发的声敏涂层活性氧产率较低,若仅单独应用超声并长期治疗,可能因高温等对周围健康组织造成损害。有研究在TiO₂层中引入氧空位,并于羟基磷灰石纳米棒上沉积含Mg—O的非晶纳米层;该阵列可在5 min的超声处理内具有强大的杀菌和生物膜清除率(MRSA的抗菌效果为99.23%,金黄色葡萄球菌的抗菌效果为99.87%),为强化MRSA感染性骨质疏松治疗提供了原位SDT杀菌和成骨碱性微环境^[33,38]。

由超声诱发的抗菌治疗有望成为新一代的非抗生素治疗。值得注意的是,在保证杀菌的同时应减少对周围正常组织的损伤;且对于骨组织而言,需兼顾损伤部位的生物力学,探究SDT与修复的平衡。

2.2 皮肤与肌肉炎症

多数药物难以通过皮肤屏障达到高效治疗,使用大剂量抗生素对抗感染,面临损害表面及腺体定植微生物,引发微生态紊乱的难题。与局限的光/热治疗相比,SDT依赖低频超声和无毒声敏剂相互作用产生活性氧,展现高细胞毒性和组织穿透性的同时可避免皮肤光毒性和耐药性。

目前已开发的策略多数仅有治疗功能而无及时监测并管理疾病的功能,开发可视化的治疗平台具有非常意义。HAN等^[39]和PANG等^[40]开发的智能超声脂质体平台(MLP18),利用细菌特异性麦芽糖糊精转运途径精确递送,特异性区分炎症部位并释放声敏剂,实现特异性标记和可视化治疗,消除细菌性肌炎小鼠的炎症和脓肿。值得注意的是,针对皮肤表面及深层炎症,同样可通过高效透皮递送达到抗炎效果。痤疮主要由痤疮丙酸杆菌引起,高达80%的青少年深受影响,频繁发作和永久性的瘢痕甚至危害心理健康^[41]。XIANG等^[42]基于超声触变界面工程,设计了一种含有锌卟啉基金属有机骨架和氧化锌的透明质酸钠微针贴片(ZnTCPP@ZnO),压至皮肤后可溶解至真皮层,超声照射15 min可使活性氧介导的抗菌效率高达99.73%,同时痤疮相关炎症因子水平下调;锌离子上调DNA复制相关基因,促进皮肤修复。而HAN等^[43]开发的超声-纳米气泡偶联剂,利用放大超声的空化效应,在2 W、650 kHz、50%占空比20 min时有效穿透深度达728 μm,实现打开角质层和基底膜双屏障给药。皮肤创面具有细菌易感性,高效创面愈合已成为临床面临的问题之一。在敷料中加入抗生素虽可抵御感染,但仍存在药物释放不可控、耐药性等缺点。LIU等^[44]研制了一种超声触发的压电复合水凝胶,在超声振动下,嵌入OHA/THM-APMH水凝胶的钛酸钡(BaTiO₃)纳米粒可建立强

大的内置电场,使表面迅速产生活性氧杀菌;同时该水凝胶独特的三羟基结构可克服儿茶酚基易氧化的特点,保证出色的伤口愈合和生物黏附性能。SHANG等^[45]针对糖尿病足溃疡抑炎和愈合,设计了一种超声增强的纳米酶水凝胶喷雾(ACPCAH),通过SDT/声温协同增强SOD-CAT-GOx-POD/NOS级联反应。

总之,抗菌并维护微生态、内环境和血管网络稳态对炎症控制和软组织修复至关重要,精准抗菌和快速修复将是未来临床应用的主要焦点。

2.3 肺部炎症

治疗由多重耐药菌如MRSA、铜绿假单胞菌等引起的呼吸系统深部感染是一项极具挑战性的任务。解决细菌生物膜的耐受性和免疫逃避问题是有效治疗的关键。目前,治疗性抗生素选择高度受限,研究人员已经开发了多种替代抗菌策略。PAN等^[46]将吸入给药和SDT有机结合,开发了一种金属有机框架ZIF-8衍生的纳米颗粒(ZTNs)作为可吸入声敏剂。经超声照射,ZTNs比传统无机声敏剂TiO₂产生更多的活性氧,可使患细菌性肺炎的严重免疫缺陷小鼠存活率达100%。由铁依赖性脂质过氧化引起的特殊形式的死亡被定义为铁死亡。HU等^[47]则设计了一种基于Fe₃O₄的细菌铁死亡诱导剂(mFe-CA),并于表面包覆红细胞膜和血小板膜组成的杂交仿生膜;超声刺激下,大量活性氧产生、脂质过氧化、谷胱甘肽消耗和呼吸链抑制,阻断细菌群体感应,破坏生物膜。针对铜绿假单胞菌生物膜诱导的慢性肺部炎症,XIU等^[26]则将物理破坏、化学降解、抗生素杀伤和免疫激活功能整合至单一治疗剂,由派拉西林和具有过氧化物酶样活性的Fe₃O₄纳米颗粒组成载药外壳,开发了一种超声响应型微泡,达到多重抗菌效果。

目前,超声响应型纳米材料治疗肺部炎症仍存在潜在缺陷,需要进一步研究和技术创新来实现对药物释放的控制以及生物安全性、深部穿透治疗等方面的提高。

2.4 自身免疫性疾病

部分研究已在利用超声响应型纳米材料治疗自身免疫性疾病方面进行了重要的探索。自身免疫性疾病是由于机体对自身抗原失去免疫耐受而发生的异质性疾病,包括类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、系统性红斑狼疮等。其中,RA表现为慢性多关节破坏,以滑膜炎和滑膜组织结构改变为特征,包括血管和神经增生^[48]。目前主要应用于临床的非甾体类抗炎药、糖皮质激素和改善疾病的抗风湿药,仅能通过阻断特定的效应细胞因子及其下游通路实现症状缓解,关注潜在的驱动因素治疗RA将成为下一代治疗的方向。JIANG等^[49]提出,滑膜

表面TREM2⁺组织常驻巨噬细胞屏障的破坏和重建可为治愈RA的潜在驱动因素,并利用超声驱动的BaTiO₃纳米机器人(USNRs)对巨噬细胞进行重编程,通过修补免疫屏障达到消除RA的症状和病理的效果。而LI等^[50]则瞄准RA的根本触发因素之一——线粒体异常,开发了一种超声压电催化疗法,诱导线粒体膜电位去极化而激活自噬。压电催化的线粒体自噬疗法也为其他炎症性疾病提供了崭新思路。滑膜增生、炎症细胞浸润和局部缺氧是早期RA的主要病理生理变化。而成纤维细胞样滑膜细胞(fibroblast-like synoviocytes, FLS)的异常增殖作为滑膜炎发展的关键因素,进一步促进微环境缺氧^[51]。LI等^[52]的研究则揭示了声敏剂积聚和缺氧对SDT的严重限制,进而研制了一种新的纳米酶(Rh/SPX-HAS),通过诱导大量活性氧抑制FLS生长,缓解缺氧,抵抗血管生成,提高SDT治疗效果。

超声响应型纳米材料在自身免疫性疾病的根本治疗方面具有巨大的潜力,进一步探索靶向和交互以及免疫调节或将成为未来的前景和发展方向。

2.5 其他疾病

超声响应型纳米材料在其他类型炎症治疗中也发挥着重要的作用。CHEN等^[27]设计了一种超声响应型可编程水凝胶纳米发电机,通过无线电刺激迷走神经用于脓毒症的抗炎治疗,为开发可植入的高性能纳米发电机作为可编程的无电池神经刺激器提供了一种新的策略。同时,一种特殊设计的超声响应水凝胶贴片也表现出优异的角膜组织黏附力和活性氧生成能力,用于角膜炎的高效治疗^[53]。超声响应型纳米材料同样显示出良好的体外深层抗真菌功效。通过独特的设计,超声响应型纳米材料在多种炎症类型中具有广泛的应用前景。

3 总结与展望

总的来说,超声响应型纳米材料尺寸小,给药效率高,治疗操作便捷,能够人工调节,实现个性化治疗。超声响应型纳米材料在生物医学领域有着广泛的应用潜力,目前临床上超声多用于辅助诊断,实际用于治疗的案例还不多。本综述总结了超声响应型纳米材料的主要类别以及它们在人体各个系统中的抗炎应用。然而,仍需进一步研究以减少超声响应型纳米材料潜在的毒性,并需要在临床试验中进一步证实其可行性,这需要基础实验研究人员与临床医生紧密合作,并尽可能实现医学多学科与其他学科交叉合作,共同探索材料生物副作用。未来,超声响应型纳米材料将会更加智能化和精准化,这意味着在抗炎领域的研究将不仅专注于疗效,更会着重

提高药物靶向性同时最小化对健康组织的副作用影响。此外,超声响应型纳米材料也将努力实现诊断、治疗和监测等多功能性,使得一种纳米材料可以完成多种医学任务,从而提高医疗效率。为了确保超声响应型纳米材料在临床上安全有效地使用,未来还需要进行大量临床安全性和有效性的长期研究。只有通过充分的科学验证和数据支持,才能让这些新型材料真正走进临床实践,并为患者带来更好的诊疗效果。我们相信在不久的将来,超声响应型纳米材料在抗炎治疗方面的研究会进一步扩展到更广泛的领域。

* * *

作者贡献声明 谢李欣负责论文构思和初稿写作,杜哲菲负责正式分析,彭秋霞、张坤和方超负责监督指导和审阅与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊,且对将要发表版本进行最终定稿,并同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution XIE Lixin is responsible for conceptualization and writing--original draft. DU Zhefei is responsible for formal analysis. PENG Qiuxia, ZHANG Kun, and FANG Chao are responsible for supervision and writing--review and editing. All authors have agreed to submit their articles to the Journal and to finalize the version to be published, and agree to take responsibility for all aspects of their work.

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Declaration of Conflicting Interests All authors declare no competing interests.

参 考 文 献

- [1] TEHRANI FATEH S, MORADI L, KOHAN E, *et al.* Comprehensive review on ultrasound-responsive theranostic nanomaterials: mechanisms, structures and medical applications. *Beilstein J Nanotechnol*, 2021, 12: 808–862. doi: 10.3762/bjnano.12.64.
- [2] AYANA G, RYU J, CHOE S W. Ultrasound-responsive nanocarriers for breast cancer chemotherapy. *Micromachines (Basel)*, 2022, 13(9): 1508. doi: 10.3390/mi13091508.
- [3] SHARMA D, LEONG K X, CZARNOTA G J. Application of ultrasound combined with microbubbles for cancer therapy. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(8): 4393. doi: 10.3390/ijms23084393.
- [4] WANG Z, WANG X, CHANG M, *et al.* Ultrasound nanomedicine and materdicine. *J Mater Chem B*, 2023, 11(24): 5350–5377. doi: 10.1039/d2tb02640f.
- [5] SCHROEDER A, KOST J, BARENHOLZ Y. Ultrasound, liposomes, and drug delivery: principles for using ultrasound to control the release of drugs from liposomes. *Chem Phys Lipids*, 2009, 162(1/2): 1–16. doi: 10.1016/j.chemphyslip.2009.08.003.
- [6] UN K, KAWAKAMI S, YOSHIDA M, *et al.* Efficient suppression of murine intracellular adhesion molecule-1 using ultrasound-responsive and mannose-modified lipoplexes inhibits acute hepatic inflammation. *Hepatology*, 2012, 56(1): 259–269. doi: 10.1002/hep.25607.

- [7] LI Y, TENG X, YANG C, *et al.* Ultrasound controlled anti-inflammatory polarization of platelet decorated microglia for targeted ischemic stroke therapy. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2021, 60(10): 5083–5090. doi: 10.1002/anie.202010391.
- [8] QIN Y, GENG X R, SUN Y, *et al.* Ultrasound nanotheranostics: Toward precision medicine. *J Control Release*, 2023, 353: 105–124. doi: 10.1016/j.jconrel.2022.11.021.
- [9] ZHAO Z, SAIDING Q, CAI Z, *et al.* Ultrasound technology and biomaterials for precise drug therapy. *Mater Today*, 2023, 63: 210–238. doi: 10.1016/j.mattod.2022.12.004.
- [10] LI H, WU Z, ZHANG J, *et al.* Instant ultrasound-evoked precise nanobubble explosion and deep photodynamic therapy for tumors guided by molecular imaging. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(18): 21097–21107. doi: 10.1021/acscami.1c05517.
- [11] LIU R, TANG J, XU Y, *et al.* Bioluminescence imaging of inflammation *in vivo* based on bioluminescence and fluorescence resonance energy transfer using nanobubble ultrasound contrast agent. *ACS Nano*, 2019, 13(5): 5124–5132. doi: 10.1021/acsnano.8b08359.
- [12] AHMED S E, MARTINS A M, HUSSEINI G A. The use of ultrasound to release chemotherapeutic drugs from micelles and liposomes. *J Drug Target*, 2015, 23(1): 16–42. doi: 10.3109/1061186x.2014.954119.
- [13] HANSEN H, CHA H, OUYANG L, *et al.* Nanobubble technologies: Applications in therapy from molecular to cellular level. *Biotechnol Adv*, 2023, 63: 108091. doi: 10.1016/j.biotechadv.2022.108091.
- [14] RAVEENDRAN R. Polymeric micelles: Smart nanocarriers for anticancer drug delivery - ScienceDirect. *Drug Deliv Nanosystems Biomed Appl*, 2018: 255–273. doi: 10.1016/B978-0-323-50922-0.00012-2.
- [15] RAPOPORT N, PITT W G, SUN H, *et al.* Drug delivery in polymeric micelles: from *in vitro* to *in vivo*. *J Control Release*, 2003, 91(1/2): 85–95. doi: 10.1016/s0168-3659(03)00218-9.
- [16] TAKEMAE K, OKAMOTO J, HORISE Y, *et al.* Function of epirubicin-conjugated polymeric micelles in sonodynamic therapy. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 546. doi: 10.3389/fphar.2019.00546.
- [17] LI Y, QIN Y, SHANG Y, *et al.* Mechano-responsive leapfrog micelles enable interactive apoptotic and ferroptotic cancer therapy. *Adv Funct Mater*, 2022, 32(29): 2112000.1–2112000.13. doi: 10.1002/adfm.202112000.
- [18] HUANG B, DONG W J, YANG G Y, *et al.* Dendrimer-coupled sonophoresis-mediated transdermal drug-delivery system for diclofenac. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 3867–3876. doi: 10.2147/dddt.S75702.
- [19] ZHANG G, ZHAN M, ZHANG C, *et al.* Redox-responsive dendrimer nanogels enable ultrasound-enhanced chemioimmunotherapy of pancreatic cancer via endoplasmic reticulum stress amplification and macrophage polarization. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(24): e2301759. doi: 10.1002/advs.202301759.
- [20] BEIK J, SHIRAN M B, ABED Z, *et al.* Gold nanoparticle-induced sonosensitization enhances the antitumor activity of ultrasound in colon tumor-bearing mice. *Med Phys*, 2018, 45(9): 1–9. doi: 10.1002/mp.13100.
- [21] FAN J L, XUAN M J, ZHAO P K, *et al.* Ultrasound responsive microcapsules for antibacterial nanodrug delivery. *Nano Res*, 2023, 16(2): 2738–2748. doi: 10.1007/s12274-022-4919-9.
- [22] HUO S, LIAO Z, ZHAO P, *et al.* Mechano-nanoswitches for ultrasound-controlled drug activation. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(12): e2104696. doi: 10.1002/advs.202104696.
- [23] CHENG S, QI M, LI W, *et al.* Dual-Responsive Nanocomposites for Synergistic Antibacterial Therapies Facilitating Bacteria-Infected Wound Healing. *Adv Healthc Mater*, 2023, 12(6): e2202652. doi: 10.1002/adhm.202202652.
- [24] LIN X, HUANG R, HUANG Y, *et al.* Nanosonosensitizer-augmented sonodynamic therapy combined with checkpoint blockade for cancer immunotherapy. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16: 1889–1899. doi: 10.2147/ijn.S290796.
- [25] ZHANG J, ZHANG L, ZHANG Y, *et al.* An ultrasound-controllable ROS-responsive nanoplatfor for O(2) and NO generation to enhance sonodynamic therapy against multidrug-resistant bacterial infections. *Nanoscale*, 2023, 15(48): 19638–19649. doi: 10.1039/d3nr04801b.
- [26] XIU W, REN L, XIAO H, *et al.* Ultrasound-responsive catalytic microbubbles enhance biofilm elimination and immune activation to treat chronic lung infections. *Sci Adv*, 2023, 9(4): eade5446. doi: 10.1126/sciadv.ade5446.
- [27] CHEN P, WANG Q, WAN X, *et al.* Wireless electrical stimulation of the vagus nerves by ultrasound-responsive programmable hydrogel nanogenerators for anti-inflammatory therapy in sepsis. *Nano Energy*, 2021, 89(Pt.A): 1–12. doi: 10.1016/j.nanoen.2021.106327.
- [28] RICOTTI L, CAFARELLI A, MANFERDINI C, *et al.* Ultrasound Stimulation of Piezoelectric Nanocomposite Hydrogels Boosts Chondrogenic Differentiation *in Vitro*, in Both a Normal and Inflammatory Milieu. *ACS Nano*, 2024, 18(3): 2047–2065. doi: 10.1021/acsnano.3c08738.
- [29] TERADAL N L, JELINEK R. Carbon Nanomaterials in Biological Studies and Biomedicine. *Adv Healthc Mater*, 2017, 6(17): 1700574. doi: 10.1002/adhm.201700574.
- [30] DAI Z, ZHANG Q, LI X, *et al.* *In situ* forming pH/ROS-responsive nichelike hydrogel for ultrasound-mediated multiple therapy in synergy with potentiating anti-tumor immunity. *Materials Today*, 2023, 65: 62–77. doi: 10.1016/j.mattod.2023.03.025.
- [31] CAO H, DUAN L, ZHANG Y, *et al.* Current hydrogel advances in physicochemical and biological response-driven biomedical application diversity. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 426. doi: 10.1038/s41392-021-00830-x.
- [32] WU R Q, WANG Y, SUN S H, *et al.* Ultrasound triggered local sequential reactive oxygen species and nitric oxide release for enhanced cerasomal drug delivery. *Chem Eng J*, 2024, 486: 150134. doi: 10.1016/j.cej.2024.150134.
- [33] MALEKI A, SEYEDHAMZEH M, YUAN M, *et al.* Titanium-Based Nanoarchitectures for Sonodynamic Therapy-Involved Multimodal Treatments. *Small*, 2023, 19(12): e2206253. doi: 10.1002/smll.202206253.
- [34] CHENG Y, ZHANG Y, ZHAO Z, *et al.* Guanidinium-Decorated

- Nanostructure for Precision Sonodynamic-Catalytic Therapy of MRSA-Infected Osteomyelitis. *Adv Mater*, 2022, 34(50): e2206646. doi: 10.1002/adma.202206646.
- [35] GONG F, CHENG L, YANG N, *et al.* Ultrasmall Oxygen-Deficient Bimetallic Oxide MnWO(X) Nanoparticles for Depletion of Endogenous GSH and Enhanced Sonodynamic Cancer Therapy. *Adv Mater*, 2019, 31(23): e1900730. doi: 10.1002/adma.201900730.
- [36] MAO C, JIN W, XIANG Y, *et al.* Realizing Highly Efficient Sonodynamic Bactericidal Capability through the Phonon-Electron Coupling Effect Using Two-Dimensional Catalytic Planar Defects. *Adv Mater*, 2023, 35(9): e2208681. doi: 10.1002/adma.202208681.
- [37] HUANG Y, WAN X, SU Q, *et al.* Ultrasound-activated piezo-hot carriers trigger tandem catalysis coordinating cuproptosis-like bacterial death against implant infections. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 1643. doi: 10.1038/s41467-024-45619-y.
- [38] CHEN S, LIU F, XIN H, *et al.* Boosting MRSA infectious osteoporosis treatment: mg-doped nanofilm on vacancy-enriched TiO₂ coating for providing *in situ* soundynamic bacteria-killing and osteogenic alkaline microenvironment. *Adv Funct Mater*, 2023, 34(11): 2311965. doi: 10.1002/adfm.202311965.
- [39] HAN X, YI W, CHEN S, *et al.* Ultrasound-responsive smart composite biomaterials in tissue repair. *Nano Today*, 2023, 49: 101804. doi: 10.1016/j.nantod.2023.101804.
- [40] PANG X, XIAO Q, CHENG Y, *et al.* Bacteria-Responsive Nanoliposomes as Smart Sonotheranostics for Multidrug Resistant Bacterial Infections. *ACS Nano*, 2019, 13(2): 2427–2438. doi: 10.1021/acsnano.8b09336.
- [41] HABESHIAN K A, COHEN B A. Current issues in the treatment of acne vulgaris. *Pediatrics*, 2020, 145(Suppl 2): S225–S230. doi: 10.1542/peds.2019-2056L.
- [42] XIANG Y, LU J, MAO C, *et al.* Ultrasound-triggered interfacial engineering-based microneedle for bacterial infection acne treatment. *Sci Adv*, 2023, 9(10): eadf0854. doi: 10.1126/sciadv.adf0854.
- [43] HAN X, WANG F, SHEN J, *et al.* Ultrasound Nanobubble Coupling Agent for Effective Noninvasive Deep-Layer Drug Delivery. *Adv Mater*, 2024, 36(3): e2306993. doi: 10.1002/adma.202306993.
- [44] LIU D, LI L, SHI B L, *et al.* Ultrasound-triggered piezocatalytic composite hydrogels for promoting bacterial-infected wound healing. *Bioact Mater*, 2023, 24: 96–111. doi: 10.1016/j.bioactmat.2022.11.023.
- [45] SHANG L, YU Y, JIANG Y, *et al.* Ultrasound-augmented multienzyme-like nanozyme hydrogel spray for promoting diabetic wound healing. *ACS Nano*, 2023, 17(16): 15962–15977. doi: 10.1021/acsnano.3c04134.
- [46] PAN X, WU N, TIAN S, *et al.* Inhalable MOF-derived nanoparticles for sonodynamic therapy of bacterial pneumonia. *Adv Funct Mater*, 2022, 32(25): 2112145.1–2112145.13. doi: 10.1002/adfm.202112145.
- [47] HU H, HUA S Y, LIN X, *et al.* Hybrid Biomimetic Membrane Coated Particles-Mediated Bacterial Ferroptosis for Acute MRSA Pneumonia. *ACS Nano*, 2023, 17(12): 11692–11712. doi: 10.1021/acsnano.3c02365.
- [48] ZHANG F, WEI K, SLOWIKOWSKI K, *et al.* Defining inflammatory cell states in rheumatoid arthritis joint synovial tissues by integrating single-cell transcriptomics and mass cytometry. *Nat Immunol*, 2019, 20(7): 928–942. doi: 10.1038/s41590-019-0378-1.
- [49] JIANG L, WANG Y, LIU C, *et al.* Ultrasound-driven BaTiO₃ nanorobots patching immunologic barrier to cure chronic rheumatoid arthritis. *J Adv Ceram*, 2023, 12(5): 1105–1117. doi: 10.26599/JAC.2023.9220730.
- [50] LI B, YANG C, GUO M, *et al.* Ultrasound-remote selected activation mitophagy for precise treatment of rheumatoid arthritis by two-dimensional piezoelectric nanosheets. *ACS Nano*, 2023, 17(1): 621–635. doi: 10.1021/acsnano.2c09834.
- [51] LEECH M T, MORAND E F. Fibroblasts and synovial immunity. *Curr Opin Pharmacol*, 2013, 13(4): 565–569. doi: 10.1016/j.coph.2013.04.001.
- [52] LI W, SONG Y, LIANG X, *et al.* Mutual-reinforcing sonodynamic therapy against Rheumatoid Arthritis based on sparfloxacin sonosensitizer doped concave-cubic rhodium nanozyme. *Biomaterials*, 2021, 276: 121063. doi: 10.1016/j.biomaterials.2021.121063.
- [53] KONG B, LIU R, HU X, *et al.* Cornea-inspired ultrasound-responsive adhesive hydrogel patches for keratitis treatment. *Adv Funct Mater*, 2024, 34(12): 2310544. doi: 10.1002/adfm.202310544.

(2024-03-11收稿, 2024-06-18修回)

编辑 余琳



开放获取 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用4.0国际许可协议(CC BY-NC 4.0), 详细信息请访问

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>。

OPEN ACCESS This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© 2024 《四川大学学报(医学版)》编辑部 版权所有

Editorial Office of *Journal of Sichuan University (Medical Science)*