

超声化学在生物医学中应用的研究进展^{*}

罗楚文^{a,b} 孔超颖^{a,b} 汤朝晖^{*,a,b,c}

(^a 中国科学院长春应用化学研究所 中国科学院生态环境高分子材料重点实验室 长春 130022)

(^b 中国科学技术大学应用化学与工程学院 合肥 230026)

(^c 吉林省生物医用高分子材料工程实验室 长春 130022)

摘要 超声是一类频率超过人类听力上限的机械波, 具有高能和高穿透性的特点, 能穿透生物体软组织的阻碍, 在其内部诱导发生化学反应. 近年来, 超声化学手段越来越多地被应用于生物医学的研究当中, 并为生物医学的发展提供了新的着力点. 本文从三个方面, 即超声的机械化学作用、声敏剂辅助的超声化学和超声的空化效应, 总结并综述了超声化学在生物医学领域应用的研究进展.

关键词 超声; 生物医学; 机械化学; 声敏剂; 声空化

Research Progress in Sonochemistry for Biomedical Applications^{*}

Luo, Chuwen^{a,b} Kong, Chaoying^{a,b} Tang, Zhaohui^{*,a,b,c}

(^a Key Laboratory of Polymer Ecomaterials, Changchun Institute of Applied Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Changchun 130022, China)

(^b School of Applied Chemistry and Engineering, University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China)

(^c Jilin Biomedical Polymers Engineering Laboratory, Changchun 130022, China)

Abstract Ultrasound is a kind of mechanical wave, whose frequency exceeds the upper limit of human hearing. Ultrasound has high energy and penetration, which can pierce the barrier of biological soft tissue and induce the occurrence of chemical reactions. In recent years, sonochemistry has been increasingly used in biomedical research, providing a new focus for the development of biomedicine. This review is mainly divided into three parts, the mechanochemistry of ultrasound, the sonochemistry assisted by sonosensitizers, and the cavitation effect of ultrasound, to describe the research progress in sonochemistry for biomedical applications.

Keywords ultrasound; biomedicine; mechanochemistry; sonosensitizer; ultrasonic cavitation

1 引言

超声, 即一类波长在空气中短于2 cm的机械波, 其特点是频率超过人类听力的上限, 故无法被人耳感知. 超声具有较强的组织穿透能力, 聚焦后能穿透几十厘米的软组织^[1]. 因此, 超声常被用于非侵入式医疗, 如超声探测、超声碎石和超声切除等. 同时, 超声还具有较高的能量, 可以催化某些化学反应的发生, 并为其提供能源^[2].

超声所具有的高能和高穿透力的特点为生物医学发展提供了新的着力点. 相比于传统的生物医学手段, 超声的高穿透性使得它能够忽略皮肤和组织的阻碍, 直接到达靶点, 参与并调控药物在生物体内释放和转化的过程, 能有效减弱药物的毒性, 并增强药物作用时的靶向性^[3]. 超声控制的药物激活和释放具有定点、定时、

速率可控的特点, 且能在一定程度上脱离对生物体中原本存在的代谢路径的依赖, 具有一定的专一性^[4-5]. 同时, 在水等液体介质中, 超声还可以激发不稳定的空泡, 制造能产生瞬间高温高压的微型反应釜, 这会导致羟基自由基、单线态氧等多种活性氧(ROS)类物质的产生^[6]. 超声的这些特点, 不仅拓展了药物激活或释放的手段, 增加了药物设计中能够使用的结构和功能种类, 同时也极大降低了治疗过程中药物脱靶的可能性. 这些机制使得超声治疗成为了近年来生物医学领域中炙手可热的研究方向之一.

超声治疗主要可以分成两种形式. 第一种是利用超声物理性质进行治疗. 这种治疗一般集中在宏观组织层面, 对肿瘤切除、异物粉碎等效果较好. 例如利用超声热效应进行的超声热消融; 利用超声力学效应进行的超声机械消融等^[7]. 而对于细胞层面, 超声的物理效应

^{*} Dedicated to the 90th anniversary of *Acta Chimica Sinica*.

^{*} E-mail: ztang@ciac.ac.cn

Received April 11, 2023; published June 16, 2023.

Project supported by the Ministry of Science and Technology of China (2022YFE0110200) and the National Natural Science Foundation of China (52025035).

^{*} 庆祝《化学学报》创刊90周年.

项目受中国科技部(2022YFE0110200)和国家自然科学基金(52025035)资助.

则主要表现为诱导空化引发微射流, 导致细胞膜通透性增加, 使得药物的递送和释放更加容易^[8]. 超声治疗的第二种形式是利用超声化学性质进行治疗. 超声的化学效应主要体现在微观分子层面. 例如, 超声能激活分子的机械响应基团, 导致发生分子内或分子间的重连或重排^[9]; 或激发空泡, 随后坍塌, 构建高温高压的微型反应釜, 导致反应^[10]; 亦或使分子进入激发态, 使其与周围分子产生相互作用^[11]等. 本文主要侧重于超声化学效应的介绍, 并指出它们在生物医学领域中的应用. 在生物医学领域中应用的超声化学效应主要可以分成三种, 超声的机械化学作用、声敏剂辅助的超声化学和超声的空化效应.

2 超声的机械化学作用

作为机械波的一种, 超声会对其声场中的物质施加力的作用, 使其在平衡位置进行简谐运动, 形成疏密相间的物质空间分布. 对于固体而言, 其中的粒子被束缚在晶格附近, 只能围绕平衡位置进行振动. 这种振动一旦超出限制, 就很难恢复, 只能逐渐累积, 最终导致变形, 直到碎裂^[12]. 典型的例子便是超声碎石. 而对于流体, 超声能轻易在其中撕裂出微小空泡, 这些空泡在生长到一定阈值之后便会崩溃, 释放出能量, 回到初始状态, 周而复始. 对于流体中的大分子聚合物而言, 情况则有些特殊. 这是由于大分子聚合物的分子链较长, 在超声中受力不均, 存在一定的拉伸和挤压. 此时, 由于其内部的原子依靠化学键或相互作用连接, 虽然具有柔性, 但还是存在一定的限制, 不能随意运动. 这使得流体中的大分子聚合物具有一定的, 类似固体的性质, 超声产生的张力便可以在大分子链的中心积累, 直到超过上限, 引起其本身的撕裂^[13]. 同时, 流体中空泡的崩溃也会引起能产生拉伸剪切力的微流, 冲击聚合物大分子, 增大其分子链中的张力. 这两种效应最终会造成聚合物链的断裂, 产生活性端基, 导致反应的发生. 这便是超声的机械化学作用. 聚合物断裂的位点, 与以下几个因素相关: 聚合物分子大小, 期望断点的位置以及期望断点附近的键强与相互作用^[14].

首先是聚合物分子大小. 一般而言, 超声场中力的分布是不均匀的. 想要发生反应, 则需要超声能成功作用于聚合物的分子链之上, 因此体积小的聚合物不容易发生反应. 以机械化学中常用的载体, 多聚核苷酸类聚合物为例, 这种载体可以通过设计其碱基序列, 在特定的区域进行互补配对, 形成一个由氢键封装的, 可由超声打开的, 承载药物的空间. 这种类型载体的药物释放效率和其本身链的长度相关, 其链越长, 越容易在超声的作用下激活释放. 当一条链上含有多个载药单元时, 超声处理 30 min 便可实现约 80% 的运载物释放. 对只含有单个单元的载药链进行处理, 则无法激活释放药物^[15].

其次是期望断点的位置. 一般而言, 聚合物链的中心位置受力最大, 而处于末端的机械响应基团则几乎不会被触发. 这是由于在声场中, 力的分布是不均匀的, 会优先在链的中心进行积累, 导致中心最先出现断键, 同时释放积累的张力; 而处于末端的基团则几乎无法得到足够的张力来进行激活^[16].

最后是期望断点附近的键强与相互作用. 键越弱, 和周围的相互作用力越小, 越容易断裂. 键角和键长也能造成一定影响. 好的机械响应基团一般是一些不太稳定的结构, 或弱共价键, 例如二硫键^[17]、偶氮键^[18]等; 或非共价键, 如配位键^[19]、氢键^[20]等. 同时, 对某些结构进行限制, 导致其只能采取特定的方式断裂, 也能影响断裂所需的能量. 例如, 两个环戊二烯配体可与过渡金属进行配位, 当进行超声处理时, 部分顺式构象的环戊二烯配体需要扭转为反式构象才能脱离(图 1a). 但如果两个配体的一端存在连接, 便可以在顺式构象的条件下进行剥离, 减小活化所需要的能量(图 1b)^[21].

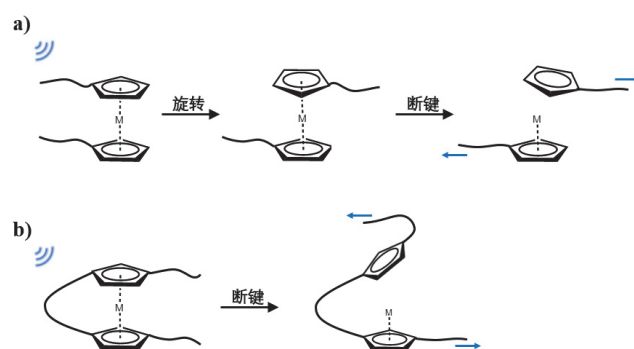


图 1 高分子茂金属催化剂活性中心释放过程示意图. (a) 顺式构象, 两配体未连接; (b) 顺式构象, 两配体连接

Figure 1 Schematic diagram of the active center release process of metallocene catalysts. (a) *Cis* conformation, two ligands not connected; (b) *Cis*, connected

超声的机械化学作用在生物医学方面的应用尚处于起步阶段, 主要可分成两个方向: 载体药物的超声释放和药物前体的超声激活. 上文提到的多聚核苷酸类聚合物就是典型超声释药载体. 其他类型的超声释药载体原理类同, 都是依靠超声响应基团构建药物承载空间, 然后在超声的作用下激活打开, 释放其内部存储的药物分子^[22]. 超声激活前药则稍有不同. 在此类药物中, 药物分子和超声响应基团直接相连, 药物分子本身的结构参与了聚合物分子超声响应性的构建. 这种方式的好处是, 第一, 药物分子和载体通过共价键连接, 结合更加紧密, 减少了脱靶的可能性; 第二, 超声激活前药可以搭载一些超声释药载体难以搭载的药物, 如小分子气体药物等. 例如, 一种能在超声激活下释放一氧化碳(CO)的前体药物. 虽然高浓度(50%以上)的 CO 会抑制血红蛋白和氧气的结合, 造成窒息, 但低浓度(6%~10%)的 CO 具有消除炎症, 保护组织免受氧化应激等作用. CO 的这些作用是通过和体内含有过渡金属的蛋白结合, 提

高或抑制它们的活性来实现的^[23]。临床实验表明,少量吸入 CO 能提高移植手术和败血症治疗的成功率。但由于 CO 的毒性,这种操作需要很强的专业性,因此应用范围极其有限^[24]。而 CO 前体药物可以通过定点,缓慢释放 CO,减小 CO 的毒性影响,最大限度地发挥其作用。例如一种降冰片-2-烯-7-酮衍生物的聚合物载体,可以在超声的作用下开环,通过 β -消除释放搭载的 CO(图 2)。对超声前后的聚合物红外光谱检测表明,其中的酯羰基带出现了小幅度的偏移,符合生成共轭体系的特征,证明了 CO 的释放;同时,对低分子量聚合物进行的相同条件下超声激活实验中,聚合物未出现活化的迹象,表明了该反应的机械化学特征^[25]。

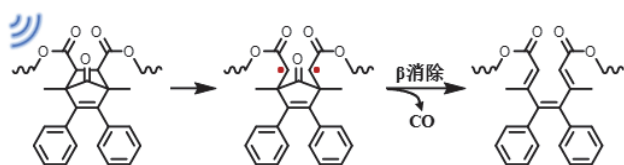


图 2 降冰片-2-烯-7-酮前药的超声激活机理
Figure 2 The mechanism of ultrasonic activation of norborn-2-en-7-one prodrug

3 声敏剂辅助的超声化学

声敏剂,是指一类可以被超声激活,产生 ROS 的物质^[26]。ROS 是一类含氧的化学物质,它具有不成对的电子,因此具有很高的化学反应活性。ROS 有两种存在形式,一种是氧自由基,如超氧化物、烷基自由基、过氧自由基等。另一种是非自由基 ROS,如过氧化氢、有机过氧化物等。声敏剂产生的 ROS 主要以第一种形式存在。ROS 可以氧化细胞内脂质,消耗细胞内还原性物质,造成细胞的铁死亡;ROS 还可以氧化蛋白质和核酸,导致基因突变和细胞凋亡等^[27]。ROS 是广谱的抗菌杀毒剂,见效快,疗效好,但高水平的 ROS 也会损伤 DNA,诱导癌症的发生。ROS 还能抑制免疫细胞的功能,促进肿瘤的进展,同时还能激活细胞的上皮间质转化,促使癌症的侵袭和转化。由于 ROS 对肿瘤发生、增殖和转移的重要性,绝大部分肿瘤细胞的 ROS 含量都相对于它们来源组织的正常细胞升高。然而,肿瘤细胞对 ROS 的耐受也是有限的。大量积累的 ROS 可以诱发肿瘤细胞的内质网应激,导致线粒体主导的细胞凋亡, P53 介导的细胞凋亡或细胞铁死亡^[28]。ROS 的双重作用使得其靶向释放尤为重要。声敏剂可以在超声作用下定点高效产生 ROS,除了普通的杀菌抗毒作用之外,还能有效诱发肿瘤细胞的坏死和凋亡,更高效地发挥出超声抗癌抑菌的作用。根据声敏剂本身的性质,声敏剂可以分为三类^[29],有机声敏剂^[30]、无机声敏剂^[31]和复合型声敏剂^[32](表 1)。

表 1 三类声敏剂的优势和劣势,以及其目前存在的类型

Table 1 The advantages and disadvantages of three kinds of sonosensitizers, and their types

优势/劣势	类型
有机声敏剂 优势: 合成简单, 生物降解性好, ROS 产率高 劣势: 稳定性较差, 光毒性高, 水溶性相对较差	共轭高分子 ^[33,36] 有机配合物 ^[38-39]
无机声敏剂 优势: 纳米结构可控, 稳定性高, 光毒性低, 水溶性好 劣势: 合成相对困难, 生物降解性低, ROS 产率小	压电效应激活的声敏剂 ^[49] 声电耦合激活的声敏剂 ^[51] 声致发光激活的声敏剂 ^[54-56]
复合型声敏剂 优势: 取长补短, 能最大程度发挥出声敏剂本身的优势 劣势: 体系相对复杂	弥补缺陷的复合型声敏剂 ^[59] 拓展功能的复合型声敏剂 ^[62]

3.1 有机声敏剂

有机声敏剂是最早被发现的声敏剂类型。最早报道的声敏剂是于 1989 年发现的血卟啉^[33]。它能以超声为能源,在水溶液中不断地制造 ROS^[34]。此类声敏剂大多由光敏剂转化而来,特点是拥有较大的共轭体系,呈现出部分半导体的性质。这种类型的声敏剂禁带较窄,能吸收长波光进行跃迁,在相对较低的能量下激发^[35]。共轭大分子类声敏剂被超声激发的机理非常复杂,除了声致发光激活之外,有些共轭高分子本身就能吸收超声能量,导致其中的电子发生跃迁。这些机理最终导致的结果是相同的,如图 3 所示,有机声敏剂本身被激发,随后转变为三线态,催化 ROS 的生成。因此,这些作用往往不是孤立的,它们彼此之间能互相影响,互相促进。有研究表明,在体外检测且相同、低强度的超声作用下,于光敏剂卟啉上引入声空化敏感性的醚基侧链,能提高人肺癌细胞系 PC-9 7.7% 的细胞凋亡率^[36]。

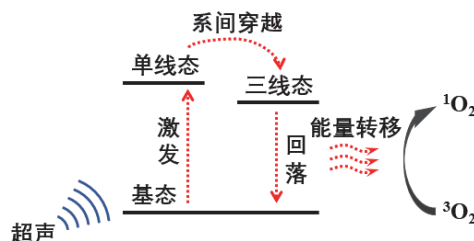


图 3 有机声敏剂超声激活产生 ROS 机理

Figure 3 ROS generation mechanism of ultrasonic activation of organic sonosensitizers

除了共轭结构的有机大分子之外,很多有机金属配合物也能作为声敏剂^[37]。和共轭大分子不同,有机金属配合物的有机配体只决定配合物对超声的敏感程度,起能量接收和传递的功能,而其中中心金属受体的性质则决定了配合物的超声活性。例如,对于铜卟啉类化合物而言,一价的亚铜离子配合物能够在超声的作用下激发,催化单线态氧的形成^[38];而二价铜离子配合物的超声活性则非常小。根据此特性,可以设计一种乏氧、超声双激活的前药。二价铜卟啉在正常体液中无活性,而一旦进入肿瘤微环境,便能被其中丰富的谷胱甘肽还原,变成声敏感的一价铜卟啉,然后在超声的激活下,产生

单线态氧, 发挥出其抗癌的效应. 这种前药在非靶器官中无活性, 减小了铜卟啉类药物在皮肤等裸露组织中的光毒性, 同时, 还提高了药物本身的靶向性, 降低了药物脱靶的可能^[39].

3.2 无机声敏剂

无机声敏剂出现的时间相对较晚^[40]. 和有机声敏剂相比, 无机声敏剂具有纳米结构可控、稳定性高、光毒性低、水溶性好等优点^[41-42]. 但也存在合成相对困难, 生物降解性低, ROS 产率小等缺点^[43]. 总而言之, 无机声敏剂和有机声敏剂各有优劣, 适用于不同的情况. 根据现有的机理研究, 无机声敏剂可以分成三类: 压电效应激活的无机声敏剂^[44], 声电耦合激活的无机声敏剂^[45]以及声致发光激活的无机声敏剂^[46].

首先是压电效应激活的无机声敏剂. 压电材料的特点是, 当其在外力作用下发生形变时, 内部能产生极化现象, 激发电场; 而外力撤除后又会恢复到不带电的状态^[47]. 压电效应能通过改变材料两端的电势差来将机械能转化为电能. 在溶液中, 压电材料的两端能形成闭合回路, 可以导致溶液中离子的移动, 同时引发电化学反应. 这种反应会一直持续到材料两侧电势相同为止. 而超声具有波峰和波谷, 施加在压电材料上的力存在周期性变化. 这使得材料中激发的电势差也会响应性地发生变化, 让其周围的电化学反应持续下去^[48]. 例如非中心对称的四方晶型压电纳米材料钛酸钡, 能在超声的作用下建立动态的内置电场, 可以随声场变化交替催化单线态氧和羟基自由基的生成^[49], 产生杀菌和癌症治疗的作用.

其次是声电耦合激活的无机声敏剂. 声电耦合效应指的是声子和电子的相互作用. 声子是用来描述晶格简谐振动的准粒子, 并非真实存在的粒子, 拥有能量和准动量, 能与其他粒子产生相互作用. 声电耦合的实质是晶格振动时, 原子或离子偏离平衡位置, 引起势能的改变, 最终导致电子的运动情况发生改变^[50]. 超声能产生声子, 导致声电耦合, 干预该类声敏剂中电子的转移, 导致单线态氧等一系列 ROS 的产生. 一定的二维催化平面缺陷可以增强声子的拖曳效应, 更好地干预电子转移. 例如, 一种具有二维催化平面缺陷的 Ti_3C_2 声敏剂, 能与氧气结合, 在具有携带氧气能力的同时, 还能将超声诱导氧气转化为单线态氧这个反应的活化能从 1.65 eV 降低至 0.06 eV, 极大地提高了 ROS 的生成速度, 具有了 99.72%±0.03% 的高杀菌效率^[51].

最后是声致发光激活的无机声敏剂. 这种类型的声敏剂有非常优异的光活性, 能被声致发光产生的瞬间光源激活. 该类声敏剂的缺点是会产生光毒性, 保存困难, 优点是可以进行光声协同激活, ROS 的产率较高, 且光敏剂的发现较声敏剂早, 相关理论发展更为成熟^[52-53], 能在一定程度上克服无机声敏剂本身的固有缺陷. 例如常见的声/光响应催化剂之一, 二氧化钛, 合成简便, 且

有大量不同的方法以提升其 ROS 产率. 例如与金偶联^[54]; 制成超细的氧化钛纳米棒^[55]; 搭载在碳化钛二维非线性光学材料上等^[56]. 这些方法通常可以归类为三类, 偶联贵金属、提高表面积和增加氧空位.

3.3 复合型声敏剂

将前面介绍的两种声敏剂和其他功能性物质相连接, 组成复合体系, 即可制成复合型声敏剂. 其优点是取长补短, 能最大程度地发挥出声敏剂本身的优势^[57]. 复合型声敏剂的第一种设计方式可以是弥补声敏剂某一方面缺陷, 例如声敏剂在缺氧环境下 ROS 的产率不足, 导致抗癌效果不够理想, 便可以构建过氧化氢催化剂和声敏剂的复合体系^[58]. 这种复合型声敏剂能利用肿瘤微环境中过量产生的过氧化氢, 分解制造氧气, 增加声敏剂在肿瘤微环境中的 ROS 产率(图 4). 这种做法能极大程度地弥补单一声敏剂的劣势, 它可以部分解除癌症治疗中肿瘤微环境极度缺氧的桎梏, 从而发挥出超声治疗中组织穿透力强, 在肿瘤中作用深度大的优势^[59].

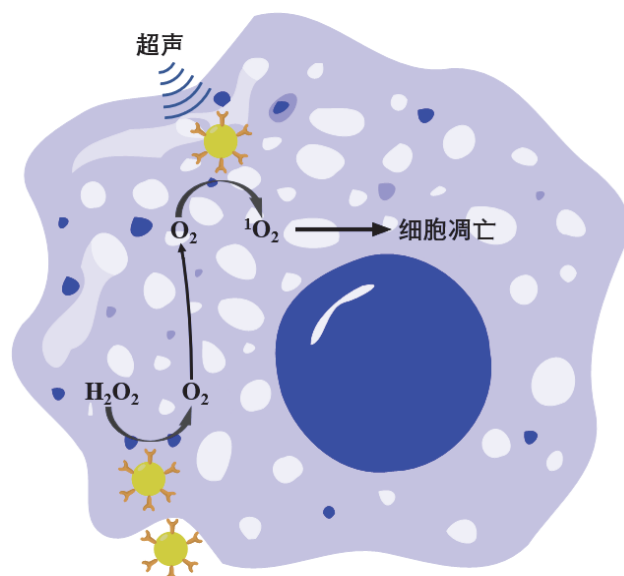


图 4 过氧化氢催化剂和声敏剂复合体系在肿瘤细胞中的超声激活
Figure 4 Ultrasound activation of a composite system of hydrogen peroxide catalyst and sonosensitizer in tumor cells

复合型声敏剂的第二种设计方式可以是拓展声敏剂某一方面的功能, 例如成像技术和声动力治疗的结合, 能在治疗肿瘤的同时, 把握治疗的进度^[60-61]. 作为一种高频率的机械波, 超声存在透射和反射两种传播路径. 常见的超声治疗利用的一般是超声的高穿透性, 即超声的透射波, 而很少利用超声的反射波. 这是由于超声的反射波能量较低, 且其传播方向远离靶点, 难以起到治疗的作用. 但超声反射时也会带回反射物质的部分信息. 使用超声造影剂增强这些信息的对比度, 就能得到组织内部的清晰图景. 这便是超声成像. 有部分声敏剂, 如亚甲基蓝, 本身就具有超声造影剂的性质, 但缺

点是在生物体内容易灭活,且肿瘤定位性差.将亚甲基蓝装载进生物可降解的聚乳酸乙醇酸纳米颗粒,即可增强其稳定性和靶向性,可同时进行超声成像和声动力治疗^[62].除了上述例举的几个例子之外,复合型声敏剂还能是多响应^[63]、多功能^[64]体系等.复合型声敏剂的开发具有巨大的潜力.

4 超声的空化效应

4.1 声空化效应的介绍

前面提到,超声会迫使其场中的物质振动,产生疏密相间的区域.超声频率越高,能量越大,产生的效果就越极端.在液体介质中,若振动产生的压力超过介质内部的压力时,稀疏区就可能被撕裂为真空.此时,真空区域周围溶解的气体过饱和析出,同时,周围介质也会因减小的压强而迅速蒸发.两者向内填充,形成气泡^[65].但这种状态并不稳定.随着介质中物质的继续运动,气泡会被压缩.由于发生的速度很快,因此可近似看作绝热过程,这最终会产生瞬间的高温和高压.这就是超声的声空化效应^[66].超声强度是声空化效应剧烈程度的决定性因素.当超声强度超过声空化阈值时,由于惯性,气泡来不及回复到平衡状态,便会直接炸开,周围的介质直接涌入,剧烈地释放出储存的能量,导致其中分子的碎裂,同时产生微射流和声致发光.声空化阈值由许多条件所决定,其中,充入气体和加入某些固态催化剂都能降低超声的声空化阈值^[67].

均相声化学的实验表明,超声辐照下的溶液有三个反应位点,气泡内部、气泡与溶液的交界处和溶液本身.当超声强度小于声空化阈值,或超声的频率等于气泡的共振频率时,产生的气泡能维持较长的时间,此时反应主要发生在气泡内部,其中热解产物会扩散至气泡与溶液的交界处,发生进一步的反应.高频超声产生的气泡寿命较短,产物更多是交界处溶剂裂解产生的自由基,随着气泡破裂而扩散至溶液内部,发生进一步的反应^[68].声空化导致的化学反应与反应物本身性质相关.以水溶液中的溶质为例,其挥发性和疏水性越强,越容易进入到气泡当中,此时主要发生的是热解;而溶质的挥发性和疏水性越弱,则越容易留在溶液内部,此时溶质主要是与溶剂裂解产生的自由基进行反应.

除此之外,空化效应还是超声其他效应的基础.声空化效应能将超声的能量转化为热能,导致超声热效应和声致发光^[69];气泡破裂产生的微射流和剪应力可以破坏周围物体,是超声辅助催化、超声机械消融和超声机械化学的原理之一^[70];声空化效应还能在细胞膜等屏障上打开微孔,增强细胞膜或血脑屏障等的透过性^[71],能协助药物的运输和吸收等.除了上述间接作用之外,声空化效应还能裂解水产生 ROS,发挥抗癌抑菌的作用.

4.2 声空化剂

在溶液中,声空化效应发生的位置往往是随机的.这使得在超声催化的化学反应中,其能量利用率有限,且常导致副反应,影响反应的产率和选择性.这些缺点常导致意料之外的副作用,这限制了超声在生物医学领域中的应用.声空化剂可以解决这些问题.它可以控制空化效应发生的位点,同时降低空化效应发生的阈值,提高超声能量转化效率,催化声化学反应的发生^[72].声空化剂一般是富含气体的纳米颗粒.如图 5 所示,这些气泡会在超声的作用下膨胀,炸裂,诱发 ROS 的生成.这些气泡能为超声的空化提供气泡核,降低阈值,控制空化发生的位置,而纳米颗粒本身则为这些微小气泡提供依附载体,使它们稳定存在于溶液之中.以多孔硅纳米颗粒为例,其结构中含有大量微孔洞,能在液体环境中负载大量气体.在超声作用下,这些微气泡可以从多孔硅纳米颗粒的孔隙中生长出来,达到共振尺寸.当超声的强度超过一定阈值之后,便会导致气泡的坍塌,并诱导次谐波的产生.气泡坍塌的过程决定了次谐波的频率和振幅,因此,对其强度的测量可以间接推算出声空化的活性.在相同条件下,对新配置的多孔硅纳米颗粒悬浊液,放置了很久的多孔硅纳米颗粒悬浊液和无多孔硅纳米颗粒的普通纯水进行超声激活,测得第一组的次谐波振幅最大,而后两者次谐波振幅相似.这在一定程度上证明了多孔硅纳米颗粒能促使超声空化的发生,且这种能力是新配置多孔硅纳米颗粒悬浊液所独有的.这间接表明了其中隐藏的微气泡对空化的促进作用^[73].

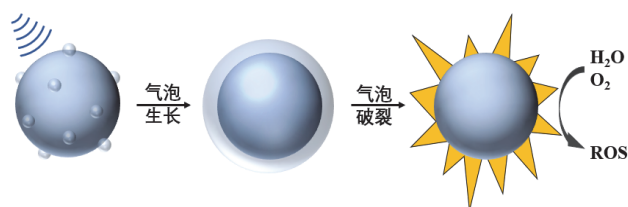


图 5 超声激活声空化剂产生 ROS 的机理

Figure 5 ROS production mechanism of acoustic cavitation agent activated by ultrasound

由上述的机理研究可以发现,声空化剂特性是结构相关的,因此可以对其他物质进行结构改造,让其拥有声空化剂的功能.如,一种由 AuPd 和 TiO₂ 组合而成的纳米声光敏剂,对超声具有极高的响应活性.其中的 AuPd 负责破坏表面的平整性和增加纳米颗粒的疏水性,以增强其在水溶液中的气体捕获能力,提高声空化效应发生在该纳米颗粒表面的概率^[74];TiO₂ 则作声光敏剂的核心,能被声空化气泡破裂产生的闪光所激活,产生自由基.利用该声敏剂对苯甲醇的超声催化氧化实验表明,在合适条件下,TiO₂ 的声催化效率最高能增加 1.5 倍^[75].

在生物医学应用中,声空化剂很少单独存在,而是以和声敏剂组合的形式,发挥功能增强剂的作用,同时减少毒副作用的发生。例如,具有疏水表面的碳点声敏剂,可以和两亲性分子在水溶液中形成带有脂壳的气态微泡,在超声作用下,产生羟基自由基、过氧化氢、单线态氧等多种类型的 ROS,氧化脂膜,诱导肿瘤细胞的凋亡。体外细胞毒性实验表明,在低浓度碳点溶液中,在低强度超声(1 W/cm^2)条件下,没有观测到明显的 TRAMP(转基因小鼠前列腺癌)细胞的死亡;而在搭载了脂壳气态微泡的同浓度的碳点溶液中,在相同强度和持续时间的超声作用下,TRAMP 细胞活力降到了 $49.1\% \pm 5.7\%$,证明了脂壳气态微泡在超声激活中的辅助效应^[76]。

5 总结与展望

和传统医疗手段相比,超声疾病治疗具有无创、高穿透性、安全、高靶向性等特点,可以极大程度地减轻患者在治疗过程中的痛苦,缩短患者治疗和恢复的时间。同时,超声对药物的激活具有精确的时空控制,能降低药物脱靶的可能,减少药物的毒副作用,为制造疗效更好、副作用更低的药物提供了方法。毫无疑问,超声治疗具有极大的潜力。本文从超声的机械化学作用、声敏剂辅助的超声化学和超声的空化效应三个方面综述了超声化学在生物医学领域中的应用,展现了其广阔的前景。但超声化学在临床上的应用依然存在不小的挑战。目前报道的超声激活药物杀伤手段较为单一,大多依靠产生的 ROS,易受生物体内复杂环境的影响,导致临床表现欠佳,易产生耐药性;同时,超声化学相关的机理尚未完全明确,存在一定争议,这对超声激活药物的设计和对其不良反应的避免都有一定的影响。尽管超声化学距离在临床上的应用还有一定距离,但这些问题已经有了解决的曙光。例如,更多超声响应基团的发现将促进超声化学在生物医学中的应用,拓展超声激活药物的种类和治疗手段;而对新声敏剂的开发和对声敏剂应用领域的拓展则将帮助我们对其中蕴藏化学原理的研究和阐明。相信在理论和应用研究者的共同努力下,超声化学将为生物医学的发展带来新的曙光。

作者简介



罗楚文, 2022 年至今硕士就读于中国科学院长春应用化学研究所, 专业方向为高分子化学与物理。



孔超颖, 2020 年至今博士就读于中国科学院长春应用化学研究所, 材料化学工程专业, 主要从事于超声激活抗肿瘤前药设计的研究。



汤朝晖, 中国科学院长春应用化学研究所研究员, 博士生导师。曾在英国帝国理工学院和美国纽约州立大学石溪分校做博士后。主要从事高分子载体抗肿瘤纳米药物研究。在 *Adv. Mater.*, *Adv. Sci.*, *Prog. Polym. Sci.*, *Chem. Sci.*, *Biomaterials*, *Nano Lett.*, *J. Control. Release* 等知名期刊发表学术论文 120 余篇。

References

- [1] Wang, T.; Peng, W. R.; Du, M.; Chen, Z. Y. *Front. Oncol.* **2023**, *13*, 1167105.
- [2] Glowinski, S.; Szczesniak, B.; Choma, J.; Jaroniec, M. *Molecules* **2023**, *28*, 2639.
- [3] Liang, G. H.; Sadhukhan, T.; Banerjee, S.; Tang, D. S.; Zhang, H. C.; Cui, M. H.; Montesdeoca, N.; Karges, J.; Xiao, H. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, DOI: 10.1002/anie.202301074.
- [4] Zhang, S. S.; Xia, S. J.; Chen, L.; Chen, Y.; Zhou, J. Q. *Adv. Sci.* **2023**, *10*, DOI: 10.1002/advs.202206009.
- [5] Fang, J.-N.; Wang, Y.-T.; Liu, M.-J.; Wu, N.-R.; Sun, R.-S.; Lv, X.; Tang, Z.-Y.; Tian, Y.; Zhang, J.-B. *J. Dalian Medical Univ.* **2021**, *43*, 533 (in Chinese). (房佳霓, 王雨婷, 刘铭杰, 乌尼热, 孙仁淞, 吕侠, 唐泽耀, 田燕, 张建斌, 大连医科大学学报, **2021**, *43*, 533.)
- [6] Liu, X. Y.; Pan, X. T.; Wang, C. H.; Liu, H. Y. *Particuology* **2023**, *75*, 199.
- [7] Yuan, J. Y.; Ye, D. Z.; Chen, S.; Chen, H. *Front. Phys.* **2021**, *9*, 636985.
- [8] Zafar, M. N.; Abuwatfa, W. H.; Hussein, G. A. *Pharmaceutics* **2023**, *15*, 421.
- [9] Brantley, J. N.; Wiggins, K. M.; Bielawski, C. W. *Polym. Int.* **2013**, *62*, 2.
- [10] Adityosulindro, S.; Barthe, L.; Gonzalez-Labrada, K.; Haza, U. J. J.; Delmas, H.; Julcour, C. *Ultrason. Sonochem.* **2017**, *39*, 889.
- [11] Foglietta, F.; Canaparo, R.; Cossari, S.; Panzanelli, P.; Dosio, F.; Serpe, L. *Pharmaceutics* **2022**, *14*, 1102.
- [12] Duryea, A. P.; Maxwell, A. D.; Roberts, W. W.; Xu, Z.; Hall, T. L.; Cain, C. A. *IEEE Trans. Sonics Ultrason.* **2011**, *58*, 971.
- [13] Li, J.; Nagamani, C.; Moore, J. S. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2181.
- [14] Kung, R.; Gostl, R.; Schmidt, B. M. *Chem. - Eur. J.* **2022**, *28*, e202103860.
- [15] Huo, S. D.; Zhao, P. K.; Shi, Z. Y.; Zou, M. C.; Yang, X. T.; Warszawik, E.; Loznik, M.; Gostl, R.; Herrmann, A. *Nat. Chem.* **2021**, *13*, 131.
- [16] Klok, H. A.; Herrmann, A.; Gostl, R. *ACS Polym. Au* **2022**, *2*, 208.
- [17] Shi, Z. Y.; Wu, J. N.; Song, Q. C.; Gostl, R.; Herrmann, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 14725.
- [18] Kim, G.; Wu, Q.; Chu, J. L.; Smith, E. J.; Oelze, M. L.; Moore, J. S.; Li, K. C. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2022**, *119*, e2109791119.

- [19] Di Giannantonio, M.; Ayer, M. A.; Verde-Sesto, E.; Lattuada, M.; Weder, C.; Fromm, K. M. *Chimia* **2018**, *72*, 902.
- [20] Huo, S. D.; Liao, Z. H.; Zhao, P. K.; Zhou, Y.; Gostl, R.; Herrmann, A. *Adv. Sci.* **2022**, *9*, 2104696.
- [21] Sha, Y.; Zhang, H.; Zhou, Z.; Luo, Z. Y. *Polym. Chem.* **2021**, *12*, 2509.
- [22] Yildiz, D.; Goestl, R.; Herrmann, A. *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 13708.
- [23] Motterlini, R.; Otterbein, L. E. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2010**, *9*, 728.
- [24] Katsnelson, A. *ACS Cent. Sci.* **2019**, *5*, 1632.
- [25] Sun, Y. Y.; Neary, W. J.; Burke, Z. P.; Qian, H.; Zhu, L. Y.; Moore, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 1125.
- [26] Jiang, Q.; Geng, P.; Zhang, W.; Chen, Z.-G. *Mater. China* **2022**, *41*, 730 (in Chinese). (姜琴, 耿鹏, 张雯, 陈志钢, 中国材料进展, **2022**, *41*, 730.)
- [27] Peng, H. B.; Zhang, X. C.; Yang, P.; Zhao, J. X.; Zhang, W.; Feng, N. P.; Yang, W. L.; Tang, J. *Bioact. Mater.* **2023**, *19*, 1.
- [28] Huang, R.; Chen, H.; Liang, J. Y.; Li, Y.; Yang, J. L.; Luo, C.; Tang, Y. S.; Ding, Y.; Liu, X.; Yuan, Q.; Yu, H.; Ye, Y. C.; Xu, W. F.; Xie, X. *J. Cancer* **2021**, *12*, 5543.
- [29] Gong, Z. R.; Dai, Z. F. *Adv. Sci.* **2021**, *8*, 2002178.
- [30] Gong, Y.-A.; Wang, X.-W.; Gong, F.; Li, G.-Q.; Yang, Y.-Q.; Hou, L.-Q.; Zhang, Q.; Liu, Z.; Cheng, L. *Sci. China Mater.* **2022**, *65*, 2600 (in Chinese). (龚越涵, 王咸文, 巩飞, 李光强, 杨雨琦, 侯林倩, 张桥, 刘庄, 程亮, 中国科学: 材料科学, **2022**, *65*, 2600.)
- [31] Li, G. Q.; Zhong, X. Y.; Wang, X. W.; Gong, F.; Lei, H. L.; Zhou, Y. K.; Li, C. F.; Xiao, Z. D.; Ren, G. X.; Zhang, L.; Dong, Z. Q.; Liu, Z.; Cheng, L. *Bioact. Mater.* **2022**, *8*, 409.
- [32] Zhang, H. X.; Li, Y. M.; Liu, J. Y.; Chang, C. *Front. Mater.* **2022**, *9*, 908789.
- [33] Yumita, N.; Nishigaki, R.; Umemura, K.; Umemura, S. *Jpn. J. Cancer Res.* **1989**, *80*, 219.
- [34] Shang, Z.-Y.; Shi, H.-W.; Liu, Y.-S.; Geng, S.-L.; Wang, G.-Z.; Zhang, K. *Acta Chim. Sinica* **2004**, *62*, 1277 (in Chinese). (尚志远, 石焕文, 刘渊声, 耿森林, 王公正, 张坤, 化学学报, **2004**, *62*, 1277.)
- [35] Chang, C. C.; Hsieh, C. F.; Wu, H. J.; Ameen, M.; Hung, T. P. *Appl. Sci.-Basel* **2022**, *12*, 7819.
- [36] Jin, Y. H.; Zhou, Q.; Geng, J. X.; Meng, Q. W.; Wei, Z. X.; Ding, M. J.; Zhou, J.; Zeng, Y.; Cao, W. W.; Liu, F.; Yu, Y. *Front. Pharmacol.* **2021**, *12*, 792360.
- [37] Liang, C.; Xie, J. E.; Luo, S. L.; Huang, C.; Zhang, Q. L.; Huang, H. Y.; Zhang, P. Y. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 5001.
- [38] Ma, A. Q.; Ran, H.; Wang, J. X.; Ding, R.; Lu, C. Y.; Liu, L. L.; Luo, Y. M.; Chen, H. Q.; Yin, T. *Nanomaterials* **2022**, *12*, 209.
- [39] Wang, H.; Guo, J. X.; Lin, W.; Fu, Z.; Ji, X. R.; Yu, B.; Lu, M.; Cui, W. G.; Deng, L. F.; Engle, J. W.; Wu, Z. Y.; Cai, W. B.; Ni, D. L. *Adv. Mater.* **2022**, *34*, 2110283.
- [40] Dong, C. H.; Hu, H.; Sun, L. P.; Chen, Y. *Biomed. Mater.* **2021**, *16*, 032006.
- [41] Sun, L. H.; Wang, P.; Zhang, J. X.; Sun, Y.; Sun, S. H.; Xu, M. H.; Zhang, L. L.; Wang, S. M.; Liang, X. L.; Cui, L. G. *Biomater. Sci.* **2021**, *9*, 1945.
- [42] Hu, X.; Zhao, Q.-W. *Her. Med.* **2022**, *41*, 1622 (in Chinese). (胡希, 赵青威, 医药导报, **2022**, *41*, 1622.)
- [43] Xing, X. J.; Zhao, S. J.; Xu, T.; Huang, L.; Zhang, Y.; Lan, M. H.; Lin, C. W.; Zheng, X. L.; Wang, P. F. *Coord. Chem. Rev.* **2021**, *445*, 214087.
- [44] Marino, A.; Almicci, E.; Migliorin, S.; Tapeinos, C.; Battaglini, M.; Cappello, V.; Marchetti, M.; de Vito, G.; Cicchi, R.; Pavone, F. S.; Ciofani, G. *J. Colloid Interface Sci.* **2019**, *538*, 449.
- [45] Chen, L. Q.; Mao, Z.; Wang, Y.; Kang, Y.; Wang, Y.; Mei, L.; Ji, X. Y. *Sci. Adv.* **2022**, *8*, eabo7372.
- [46] Yang, C. C.; Wang, C. X.; Kuan, C. Y.; Chi, C. Y.; Chen, C. Y.; Lin, Y. Y.; Chen, G. S.; Hou, C. H.; Lin, F. H. *Antioxidants* **2020**, *9*, 880.
- [47] Wang, D.; Liu, R.; Han, C. C.; Tan, B. H.; Fu, Q.; Liu, Z. F. *Inorganics* **2023**, *11*, 11.
- [48] Huang, T.; Zhao, Y.-C.; Li, L.-L. *J. Inorg. Mater.* **2022**, *37*, 1170 (in Chinese). (黄田, 赵运超, 李琳琳, 无机材料学报, **2022**, *37*, 1170.)
- [49] Zhu, P.; Chen, Y.; Shi, J. L. *Adv. Mater.* **2020**, *32*, 2001976.
- [50] Quan, Y. J.; Yue, S. Y.; Liao, B. L. *Nanoscale Microscale Thermophys. Eng.* **2021**, *25*, 73.
- [51] Mao, C. Y.; Jin, W. Y.; Xiang, Y. M.; Zhu, Y. Z.; Wu, J.; Liu, X. M.; Wu, S. L.; Zheng, Y. F.; Cheung, K. M. C.; Yeung, K. W. K. *Adv. Mater.* **2023**, DOI: 10.1002/adma.202208681.
- [52] Ma, R.; Su, H.; Sun, J.; Li, D. H.; Zhang, Z. W.; Wei, J. J. *Ultrason. Sonochem.* **2022**, *90*, 106222.
- [53] Zhang, Q.-L.; Li, L.; Liu, Y.-Z.; Wei, B.; Guo, J.-X.; Feng, Y.-J. *Acta Phys.-Chim. Sin.* **2015**, *31*, 1015 (in Chinese). (张巧玲, 李磊, 刘有智, 魏冰, 郭加欣, 冯玉杰, 物理化学学报, **2015**, *31*, 1015.)
- [54] Deepagan, V. G.; You, D. G.; Um, W.; Ko, H.; Kwon, S.; Choi, K. Y.; Yi, G. R.; Lee, J. Y.; Lee, D. S.; Kim, K.; Kwon, I. C.; Park, J. H. *Nano Lett.* **2016**, *16*, 6257.
- [55] Wang, X. W.; Zhong, X. Y.; Bai, L. X.; Xu, J.; Gong, F.; Dong, Z. L.; Yang, Z. J.; Zeng, Z. J.; Liu, Z.; Cheng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 6527.
- [56] Zhang, D. Y.; Liu, H. K.; Younis, M. R.; Lei, S.; Chen, Y. Z.; Huang, P.; Lin, J. J. *Nanobiotechnol.* **2022**, *20*, 53.
- [57] Tang, J. J.; Zhang, X. G.; Cheng, L. L.; Liu, Y. D.; Chen, Y.; Jiang, Z. Z.; Liu, J. *Bioact. Mater.* **2022**, *15*, 355.
- [58] Wang, X.; Wu, M.; Li, H. Z.; Jiang, J. L.; Zhou, S. S.; Chen, W. Z.; Xie, C.; Zhen, X.; Jiang, X. Q. *Adv. Sci.* **2022**, *9*, 2104125.
- [59] Wang, S. T.; Zeng, N.; Zhang, Q.; Chen, M. Z.; Huang, Q. Q. *Front. Oncol.* **2022**, *12*, 888855.
- [60] Carlos, L. D. *Light: Sci. Appl.* **2022**, *11*, 149.
- [61] Song, X.-J.; Liu, Z. *Acta Phys.-Chim. Sin.* **2018**, *34*, 123 (in Chinese). (宋雪娇, 刘庄, 物理化学学报, **2018**, *34*, 123.)
- [62] Li, Y. Z.; Hao, L.; Liu, F. Q.; Yin, L. X.; Yan, S. J.; Zhao, H. Y.; Ding, X. Y.; Guo, Y.; Cao, Y.; Li, P.; Wang, Z. G.; Ran, H. T.; Sun, Y. *Int. J. Nanomedicine* **2019**, *14*, 5875.
- [63] Dong, Z. L.; Feng, L. Z.; Hao, Y.; Li, Q. G.; Chen, M. C.; Yang, Z. J.; Zhao, H.; Liu, Z. *Chem* **2020**, *6*, 1391.
- [64] Feng, X. B.; Lei, J.; Ma, L.; Ouyang, Q. L.; Zeng, Y. X.; Liang, H.; Lei, C. C.; Li, G. C.; Tan, L.; Liu, X. M.; Yang, C. *Small* **2021**, *18*, 2105775.
- [65] Wu, P. F.; Bai, L. X.; Lin, W. J.; Wang, X. M. *Ultrason. Sonochem.* **2018**, *49*, 89.
- [66] An, Y.; Yuan, Y.; Miao, B.-Y. *J. Shaanxi Norm. Univ.* **2020**, *48*, 74 (in Chinese). (安宇, 袁月, 苗博雅, 陕西师范大学学报, **2020**, *48*, 74.)
- [67] Shi, Z. F.; Lin, S. Y. *Technical Acoustics* **2009**, *28*, 334.
- [68] Karthikesh, M. S.; Yang, X. M. *Exp. Biol. Med.* **2021**, *246*, 758.
- [69] Dezhkunov, N. V. *Ultrason. Sonochem.* **2002**, *9*, 103.
- [70] Gai, W. Z.; Tian, S.; Liu, M. H.; Zhang, X. H.; Deng, Z. Y. *Ultrason. Sonochem.* **2022**, *90*, 106189.
- [71] Kim, K.; Lee, J. M.; Park, M. H. *Pharmaceutics* **2023**, *15*, 698.
- [72] Song, L.; Hou, X. D.; Wong, K. F.; Yang, Y. H.; Qiu, Z. H.; Wu, Y.; Hou, S.; Fei, C. L.; Guo, J. H.; Sun, L. *Acta Biomater.* **2021**, *136*, 533.
- [73] Vviridov, A.; Mazina, S.; Ostapenko, A.; Nikolaev, A.; Timoshenko, V. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 1065.
- [74] Stride, E.; Coussios, C. *Nat. Rev. Phys.* **2019**, *1*, 495.
- [75] Jonnalagadda, U. S.; Fan, Q. W. H.; Su, X. Q.; Liu, W.; Kwan, J. J. *Chemcatcher* **2022**, *14*, DOI: 10.1002/cctc.202200732.
- [76] Fan, C. H.; Wu, N.; Yeh, C. K. *Ultrason. Sonochem.* **2023**, *94*, 106342.

(Cheng, B.)