

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.06.013

· 综述 ·

声动力治疗联合免疫治疗在抗癌领域的研究进展

Research advances in sonodynamic therapy combined with immunotherapy for cancer treatment

李周畅 综述;周青,邓倾 审阅(武汉大学人民医院 超声影像科,湖北 武汉 430060)

[摘要] 传统的癌症治疗方法存在诸多局限性,难以实现肿瘤的精准治疗与长期控制。声动力治疗(SDT)作为一种非侵入性、时空精准且具有深度组织穿透性的新兴肿瘤治疗手段,能够通过低强度超声波激活在肿瘤部位富集的声敏感剂,从而生成活性氧物质,选择性地杀死肿瘤细胞,且对正常组织损伤较小。在精准杀伤肿瘤细胞的同时,SDT还能诱导癌细胞发生免疫原性细胞死亡,激活免疫细胞的抗肿瘤活性,启动抗原特异性免疫反应。然而,由于复杂的免疫抑制性肿瘤微环境,SDT单独应用时产生的免疫效应有限,难以有效抑制肿瘤的复发和远处转移。近年来,研究者们尝试将SDT与免疫治疗联合应用,这种联合疗法通过其协同机制增强了抗肿瘤免疫效应,同时减少了免疫治疗所产生的脱靶毒性,已成为一种突破现有治疗局限的新型治疗策略。本综述将探讨SDT的作用机制、其引发的免疫效应、以及SDT与免疫治疗的多种联合模式,并对当前的研究进展和面临的挑战进行总结和展望。

[关键词] 声动力治疗;免疫治疗;联合治疗;肿瘤**[中图分类号]** R730.59 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025) 06-0658-06

癌症是全球范围内主要的病死原因之一,其治疗耗费了大量的医疗资源,并带来严重的社会负担。传统的癌症治疗手段如手术、放疗和化疗虽已应用多年,但依然存在诸多局限性。近年来,一种更加精确且不良反应较小的新兴疗法——声动力疗法(sonodynamic therapy, SDT),开始引起广泛关注^[1]。SDT通过激活声敏感剂,使肿瘤组织在低强度超声波作用下产生活性氧(reactive oxygen species, ROS),从而选择性杀死肿瘤细胞,对周围正常组织的损伤较小^[2]。此外,SDT诱导的肿瘤细胞死亡还可以激活宿主的免疫系统,触发更广泛的抗肿瘤免疫反应^[3]。然而,单靠SDT引发的免疫反应不足以完全抑制肿瘤的生长和转移,因此结合免疫治疗成为了一种具有前景的策略^[4]。本综述将探讨SDT与免疫治疗联合应用的理论基础和研究进展,分析其在抗癌治疗中的潜力和挑战。

1 SDT

1.1 SDT直接杀伤肿瘤细胞的机制

SDT杀死肿瘤细胞的机制尚未完全明确,可能的机制包括ROS生成、抑制血管生成及热效应^[5-6]。SDT对肿瘤细胞的主要杀伤作用是通过产生的大量ROS来实现的。

1.1.1 ROS生成

SDT中ROS的生成可能由超声激活声敏感剂及空化效应引发。SDT的核心是声敏感剂,这是一类在超声波激发下能够产生ROS的化合物。声敏感剂在正常状态下是惰性的,但在超声波照射下,吸收声能后能

从基态跃迁到激发态,通过与氧分子(O_2)反应,生成超氧阴离子($O_2^{\cdot-}$)和过氧化氢(H_2O_2)^[7]。这些氧自由基通过Fenton反应等途径进一步生成具有高活性的羟自由基($\cdot OH$)^[8-9]。此外,激发态声敏感剂还可与氧分子发生能量转移反应,生成单线态氧(1O_2)^[10]。

空化效应是超声对于液体介质中的微气泡(microbubble, MB)产生的影响,分为非惯性空化和惯性空化。非惯性空化是指气泡在超声波的作用下于液体介质中振荡,产生生物学效应,但不引起气泡破裂^[11]。惯性空化则是指气泡在振荡过程中逐渐增大,达到一定尺寸后塌陷。强烈的塌陷产生的冲击波和微射流对周围介质施加高压并引发瞬时的温度升高,这种条件下,水分子会解离产生 $\cdot OH$ 、 O_2 和 H_2O_2 等ROS^[12]。

上述机制产生的大量ROS通过促进脂质过氧化,损伤细胞内的线粒体膜,导致线粒体膜电位去极化,增加膜通透性,从而诱导癌细胞凋亡^[13]。此外,ROS引发线粒体膜损伤,可使细胞色素C从线粒体释放到细胞质中,继而激活半胱天冬酶依赖性凋亡途径,间接杀死肿瘤细胞^[14]。

除了通过ROS作用外,空化效应还可以通过机械损伤直接杀死肿瘤细胞。气泡爆破产生的冲击

[基金项目] 国家自然科学基金(No. 81901759, No. 82271999); 武汉大学人民医院交叉创新人才项目(No. JCRCFZ-2022-004); 武汉大学教育发展基金(No. 2002330)

[作者简介] 李周畅(2001—),女,硕士生,主要从事声动力治疗的抗癌研究

[通信作者] 邓倾(扫码获取作者联系方式)



波, 及非惯性空化引起的气泡振荡产生的机械切应力和局部流动可破坏癌细胞的胞膜和细胞骨架, 进而引发细胞凋亡^[15]。

1.1.2 血管生成的抑制

SDT可以抑制内皮细胞的增殖、迁移、侵袭和生成。此外, SDT还可以抑制肿瘤血管的生长和肿瘤细胞内皮生长因子的表达, 破坏肿瘤微血管, 减少瘤内血供, 最终抑制肿瘤生长^[16]。李志韬等^[17]使用氨基酮戊酸作为声敏剂介导SDT, 评价了其在小鼠颈动脉球囊损伤模型中对内膜增生的抑制作用。实验结果显示, 与对照组、单一氨基酮戊酸治疗组及单一超声(ultrasound, US)治疗组相比, SDT治疗组动脉新生内膜与中膜比值及增生内膜面积均明显减少。

1.1.3 声热效应

当声波在组织中传播时, 会与组织产生摩擦, 导致超声波能量在组织中被吸收并转化为热能^[18]。在超声辐照的焦点区域, 声波汇聚, 引起局部能量增加, 使温度升高。病灶区的高温导致蛋白质凝固和细胞膜融合, 产生热消融效应, 进而引起肿瘤细胞坏死^[19]。然而, SDT通常使用低强度超声, 因此声热效应在SDT引起的生物学效应中并非主要因素。

1.2 声动力治疗的免疫效应

SDT主要通过超声照射声敏剂产生ROS, 从而诱导癌细胞发生免疫原性细胞死亡(immunogenic cell death, ICD)^[20]。ICD是一种特异性的调节性细胞死亡(regulatory cell death, RCD)。癌细胞的ICD不仅会引起炎症反应, 还会刺激树突状细胞(DC)、CD8⁺细胞毒性T淋巴细胞(CTL)和CD4⁺T辅助细胞(Th细胞)的抗肿瘤活性, 诱发抗原特异性免疫反应^[21]。ICD的发生必须同时满足三个条件: 抗原性、免疫佐剂性和许可的肿瘤微环境^[22]。

1.2.1 抗原性与免疫佐剂性

SDT通过热效应、空化效应及机械损伤可以诱导肿瘤细胞死亡, 破坏肿瘤组织, 触发肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen, TAA)及损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMP)的释放^[23]。TAA的暴露和释放增加了肿瘤细胞的抗原性; 而DAMP则作为免疫佐剂, 包括钙网蛋白(calreticulin, CRT)、高迁移率的基因蛋白1(HMGB1)、ATP及热激蛋白(HSP70、HSP90), 同样具有抗原性。此外, ROS触发内质网应激, 并损伤线粒体, 内质网氧化应激可促进CRT和HSP的高表达, 线粒体损伤则促进ATP和HMGB1的分泌^[24]。

TAA和DAMP在募集和成熟抗原提呈细胞(APC)中起关键作用。DAMP可与DC上的多种模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)相互作

用, 如低密度脂蛋白受体相关蛋白1、Toll样受体2(Toll-like receptor, TLR2)、TLR4等, 导致DC上调共刺激分子(如CD40、CD80), 并将外来抗原提呈给T淋巴细胞, 从而促使T淋巴细胞受体识别, 激活CTL和Th细胞等免疫细胞, 引发抗原特异性免疫反应。CRT表达“吃我”(eat me)信号, 通过CD91识别并结合APC, 促进APC的募集、抗原提呈、促炎细胞因子的释放以及Th17细胞的激活, 进而启动免疫应答^[25]。HMGB1通过PRR促进DC的激活和迁移, 诱导促炎细胞因子的释放^[26]。ATP作为“找我”(find me)信号, 通过与APC上的P2RY2或P2RX7嘌呤能受体结合, 介导APC的募集、激活和炎症反应^[27]。此外, ATP通过激活caspase-1依赖的NLRP3炎症小体, 刺激白细胞介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)的分泌, 进而促进CTL和T细胞通过IL-17和干扰素(IFN)介导抗肿瘤免疫应答^[28]。HSP通过与未成熟DC上的TLR4结合, 促进TAA的摄取与提呈^[29]。

1.2.2 肿瘤微环境的调节

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)在调节肿瘤的生长和转移中发挥着关键性作用, 其特点包括缺氧、免疫抑制、高浓度过氧化氢和微酸性等。TME可分为三种类型, 既热TME、免疫排斥性TME和冷TME。大多数类型的肿瘤属于冷TME^[30]。肿瘤组织中氧耗量可能超过氧量, 导致局部缺氧。在缺氧条件下, 细胞通过增加受氧诱导转录因子(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)调控的基因表达, 启动肿瘤的缺氧代谢, 促进肿瘤组织血管生成, 保护肿瘤细胞免受氧化应激, 并且增强其侵袭性。缺氧会特异性地微调重塑肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)的分化, 使其偏向于抑制抗肿瘤免疫的M2型巨噬细胞^[31-32]。ZHANG等^[33]合成了表面修饰低分子量透明质酸(low molecular weight hyaluronic acid, LMWHA)的介孔普鲁士蓝多功能纳米颗粒(LMWHA-MPB), 该纳米颗粒作为原位氧气发生器, 通过催化内源性H₂O₂分解产生大量O₂, 缓解了肿瘤缺氧状态。

SDT通过诱导肿瘤细胞死亡, 促使垂死的肿瘤细胞释放TAA和DAMP, 进而刺激抗肿瘤免疫反应, 改善免疫微环境^[23]。然而, TME中的TAM通常极化成为M2型, 阻碍抗原提呈并抑制免疫反应^[34]。CHEN等^[35]设计了一种多功能纳米声敏剂(FA-MnP), 其诱导的SDT可以将巨噬细胞由M2型巨噬细胞转化为M1型巨噬细胞。M1型巨噬细胞能够释放促炎因子, 抑制肿瘤细胞生长, 同时增加CTL的浸润, 增强抗肿瘤免疫和抗炎症反应。

酸性环境将对各种免疫细胞产生负面影响。在

酸性环境下, T细胞内乳酸浓度升高, 抑制其活性, 并减少细胞因子的分泌。此外, DC在酸性TME中会表达出多种免疫抑制因子, 导致调节性T淋巴细胞(Treg细胞)数量增加, 并且抑制Th细胞的激活。此外, 肿瘤中的TAM可以感知到酸性微环境, 并极化为M2型巨噬细胞, 最终导致免疫逃逸^[36]。张春美等^[37]制备了一种搭载锰卟啉(PMnCl)和双氯芬酸(diclofenac, Dc)的纳米脂质体(MD@Lip), 通过联合PMnCl介导的SDT和Dc介导的肿瘤乳酸微环境调控杀死肿瘤细胞。Dc可有效抑制乳酸转运蛋白单羧酸转运蛋白1和4, 减少乳酸从肿瘤细胞中流出, 从而降低TME中乳酸含量, 调控酸性TME。

此外, 肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblast, CAF)的分泌物(如胶原蛋白、纤维蛋白和细胞外基质)会形成厚间质, 将肿瘤与免疫系统分离, 并且增强免疫抑制^[38]。为克服此类问题, LI等^[39]使用单硫化锡纳米颗粒作为纳米声敏剂, 该纳米颗粒表现出温和的光热特性, 可以使肿瘤中的胶原蛋白原位变性, 并在近红外照射下促进肿瘤肿块的深度渗透, 从而增强抗肿瘤免疫效果。

2 SDT与免疫治疗的联合应用

肿瘤免疫治疗的核心是激活免疫系统, 以寻找并消灭肿瘤细胞。激活的免疫反应不仅能够促进全身免疫监控, 消除局部和转移性肿瘤, 还能产生长期的免疫记忆, 预防肿瘤复发^[40]。尽管肿瘤免疫治疗有许多优势, 因其产生的免疫不良反应, 免疫治疗的临床转化仍然存在障碍。SDT作为一种新兴的非侵入性肿瘤治疗手段, 可以引起肿瘤细胞ICD, 产生肿瘤碎片, 这些碎片作为肿瘤抗原, 诱发抗肿瘤免疫反应^[23]。然而, 复杂的免疫抑制性TME限制了SDT的免疫效应, 仅凭SDT诱导的抗肿瘤免疫反应不足以抵抗肿瘤生长^[41]。因此, 探索一种可以增强抗肿瘤免疫效应并减少免疫相关不良反应的治疗策略尤为关键。随着纳米技术的发展, SDT的纳米声敏剂可以作为免疫调节剂的载体, 将SDT与免疫治疗联合应用, 在提高抗肿瘤免疫效应的同时减少了单独应用免疫治疗时造成的脱靶毒性^[42]。此外, 超声的热效应可使肿瘤内局部温度升高, 促进血管舒张, 增强免疫调节剂的传递, 并且增加了免疫细胞浸润^[43]。

2.1 SDT与免疫佐剂的联合应用

由于免疫佐剂通过调节DC功能来增强肿瘤免疫治疗效果^[44], 因此SDT可以通过使用纳米载体共同递送超声增敏剂和免疫佐剂, 精确控制免疫佐剂的时空释放, 在肿瘤部位原位激活抗肿瘤免疫反应, 从而提高免疫疗法的治疗效果^[45]。

2.1.1 SDT与免疫激动剂的联合应用

在SDT诱导的免疫反应基础上, 进一步结合免疫激动剂, 能够显著增强机体的抗肿瘤免疫活性。免疫激动剂不仅通过激活DC等关键免疫细胞来加强宿主免疫反应, 还与SDT产生的DAMP协同作用, 为更加精准的免疫调控提供了可能。免疫激动剂主要包括TLR激动剂和干扰素基因刺激剂(stimulator of interferon genes, STING)激动剂。TLR是典型的PRR, 存在于单核细胞、巨噬细胞和DC等免疫细胞上。DAMP与APC上的TLR结合后, 能够激活APC, 并诱导其迁移到淋巴结中, 随后释放多种细胞因子(如TNF α 、IL6、IL12等), 这些细胞因子可以激活CTL, 产生强大的抗肿瘤免疫^[46]。咪喹莫特(R837)是一种常见的TLR激动剂。LEI等^[47]制备了一个基于谷胱甘肽敏感二硫键的系统, 将亮氨酸修饰微气泡、还原型亚甲基蓝(methylene Blue, MB)和R837连接, 构建了可激活的声动力增敏剂平台(MR), 实现了有效的SDT与免疫治疗联合作用, 且不损害正常组织。研究人员还使用两亲性聚合物C18PMH-PEG制备了自组装MB-R837-PEG(MRP)纳米颗粒, MRP在肿瘤微环境中被谷胱甘肽选择性激活, 释放MB和R837, 诱导声动力效应和抗肿瘤免疫反应。实验结果显示, MRP+US治疗组的肿瘤部位T细胞、M1型巨噬细胞和DC的比例显著增加, 且相比于对照组和单一US治疗组, MRP+US治疗组肿瘤细胞的凋亡比例显著提高。

cGAS-STING通路在抗肿瘤免疫中起着关键作用。肿瘤细胞的双链DNA进入APC细胞质后被cGAS识别, 激活cGAS的酶功能, 催化产生第二信使环状GMP-AMP(cyclic GMP-AMP, cGAMP)。cGAMP结合并激活STING, 引发I型IFN、促炎因子和趋化因子的产生, 并上调共刺激分子, 从而共同激活NK细胞和CTL, 产生抗肿瘤免疫效应^[48]。JIANG等^[45]合成了声波激活的半导体聚合物纳米激动剂(semiconducting polymer nanoagonist, SPNM), 其由声敏剂的半导体聚合物骨架组成, 通过 $^1\text{O}_2$ 可裂解的二苯氧乙烯连接小分子非核苷酸STING激动剂MSA-2。实验结果表明, SPNM治疗组肿瘤中, 成熟DC比例显著高于对照组及单一MSA-2治疗组。在抑制肿瘤生长方面, 未经US处理的SPNM治疗组未能抑制原发性和远处肿瘤的生长, 相较于单一MSA-2治疗组, SPNM+US治疗组的原发肿瘤及远处肿瘤生长抑制率显著提高。

2.1.2 SDT与免疫抑制剂的联合应用

在利用免疫激动剂增强免疫反应的同时, 研究者们也逐渐意识到调控肿瘤微环境中的免疫抑制机

制同样重要。因此,免疫抑制剂的引入,特别是在与SDT的联合使用中,不仅可以增强T细胞的活性,还能够逆转肿瘤逃逸机制,为治疗提供更持久的效果。肿瘤细胞可通过吲哚胺2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)途径减少TME中T细胞的浸润,从而逃避免疫系统的攻击。活化的DC产生的IDO能将色氨酸代谢为犬尿氨酸,并产生导致犬尿氨酸代谢物堆积的酶,这些代谢物不仅可以抑制CTL的增殖和活性,还促进Treg细胞的分化,进而导致免疫失调^[49]。因此,使用IDO途径抑制剂可以逆转IDO介导的免疫抑制,诱导宿主免疫反应,增强免疫系统的抗肿瘤能力。XIE等^[50]将竹红菌乙素(hypocrellin, HB)和NLG8189(IDO途径抑制剂)组装,开发了一种用于声动力增强免疫治疗的自传递纳米药物(HB-NLG8189),并用通过伪装巨噬细胞膜(macrophage cell membrane, MPCM)构建出HB-NLG8189@MPCM纳米药物。实验结果显示,与单一NLG8189治疗组及HB+US治疗组相比,HB-NLG8189@MPCM联合US治疗组肿瘤中Th细胞和CTL的数量显著提升,且对原发肿瘤及远处肿瘤的生长抑制显著,表现出优的抗肿瘤免疫治疗效果。

2.2 SDT与免疫检查点抑制剂的联合应用

由于大多数肿瘤具有冷免疫微环境,这些肿瘤内免疫效应细胞浸润不足,限制了免疫检查点阻断治疗(immune checkpoint blockade, ICB)的疗效^[51]。此外,肿瘤细胞表面高表达多种免疫抑制蛋白,这些蛋白通过与免疫细胞特异性表面受体结合,抑制其免疫活性,从而阻碍SDT免疫效应^[52]。因此,将SDT对免疫效应细胞的激活作用与ICB对免疫检查点的阻断作用相结合的联合疗法能够显著增强抗肿瘤免疫效应。

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)本身不具备直接杀死肿瘤细胞的能力,而是通过诱导T细胞激活,间接发挥抗肿瘤作用^[53]。抗PD-1药物是一种常见的ICI。当抗PD-1与T细胞膜表面的PD-1结合时,幼稚T细胞将被激活、扩增并释放穿孔素和颗粒酶,从而增强肿瘤杀伤作用。同时,Treg细胞中PD-1的条件性缺失或阻断可削弱其在肿瘤微环境中的增殖和浸润,进而增强抗肿瘤免疫力^[54]。CHEN等^[55]合成了一种具有良好稳定性的二硒化钛(TiSe₂)纳米片,并将TiSe₂介导的SDT与抗PD-1免疫检查点阻断治疗相结合,实验结果显示,联合治疗组中CTL数量相较于对照组高出了3.84倍,且远处肿瘤中的免疫抑制性Treg细胞的数量显著降低。在抑制肿瘤生长方面,单一PD-1治疗对原发或远处肿瘤的效果不显著。尽管TiSe₂介导的SDT

治疗能够有效抑制原发肿瘤生长,但无法抑制远处肿瘤的生长,而联合治疗组不仅完全根除了原发肿瘤,还显著抑制了远处肿瘤的生长。

2.3 SDT与免疫治疗联合应用目前的挑战

尽管SDT与免疫治疗的联合治疗发展迅速,但仍存在局限性:(1)声敏剂的低ROS产率限制了SDT与免疫治疗的联合治疗疗效;(2)SDT诱导免疫效应的机制还有待进一步探索;(3)ICB通常是全身注射,药物靶向性不足,导致药物利用率减低,且可能引发免疫相关不良事件;(4)SDT在人体的临床应用研究较少,有待进一步的临床转化。

3 结 语

声动力治疗作为一种新兴的肿瘤治疗方法,通过与免疫治疗的结合,展现了强大的抗肿瘤潜力。虽然目前仍面临一些技术和临床应用上的挑战,但随着研究的不断深入,SDT与免疫治疗的联合应用有望成为未来癌症治疗的重要策略。

[利益冲突声明] 本研究不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] ZHANG P F, XIAO Y F, SUN X, *et al.* Cancer nanomedicine toward clinical translation: obstacles, opportunities, and future prospects[J]. *Med*, 2023, 4(3): 147-167. DOI:10.1016/j.medj.2022.12.001.
- [2] 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. DOI:10.1039/c9cs00648f.
- [3] ZENG Z L, ZHANG C, HE S S, *et al.* Activatable cancer sonodynamic immunotherapy using semiconducting polymer nanobodies[J/OL]. *Adv Mater*, 2022, 34(28): e2203246[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35524454/>. DOI:10.1002/adma.202203246.
- [4] LIANG S, YAO J J, LIU D, *et al.* Harnessing nanomaterials for cancer sonodynamic immunotherapy[J/OL]. *Adv Mater*, 2023, 35(33): e2211130[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36881527/>. DOI:10.1002/adma.202211130.
- [5] WU S K, SANTOS M A, MARCUS S L, *et al.* MR-guided focused ultrasound facilitates sonodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid in a rat glioma model[J/OL]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 10465[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31320671/>. DOI:10.1038/s41598-019-46832-2.
- [6] TANG J, GUHA C D, TOMÉ W A. Biological effects induced by non-thermal ultrasound and implications for cancer therapy: a review of the current literature[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2015, 14(2): 221-235. DOI:10.7785/tcrt.2012.500407.
- [7] LIANG Y L, ZHANG M Z, ZHANG Y J, *et al.* Ultrasound sonosensitizers for tumor sonodynamic therapy and imaging: a new direction with clinical translation[J/OL]. *Molecules*, 2023, 28(18): 6484[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37764260/>. DOI:10.3390/molecules28186484.
- [8] MA S F, ZHAO H H, ZHANG H P, *et al.* Novel 131-iodine labeled and ultrasound-responsive nitric oxide and reactive oxygen species

- controlled released nanoplatfrom for synergistic sonodynamic/nitric oxide/chemodynamic/radionuclide therapy[J/OL]. *Bioorg Chem*, 2024, 150: 107593[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38971093/>. DOI:10.1016/j.bioorg.2024.107593.
- [9] GAO F L, SUN M M, ZHANG J, *et al.* Fenton-like reaction and glutathione depletion by chiral manganese dioxide nanoparticles for enhanced chemodynamic therapy and chemotherapy[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2022, 616: 369-378. DOI:10.1016/j.jcis.2022.02.060.
- [10] LIN G, NASH G T, LUO T K, *et al.* 2D nano-sonosensitizers facilitate energy transfer to enhance sonodynamic therapy[J/OL]. *Adv Mater*, 2023, 35(19): e2212069[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36840977/>. DOI:10.1002/adma.202212069.
- [11] AHMADI F, MCLOUGHLIN I V, CHAUHAN S, *et al.* Bio-effects and safety of low-intensity, low-frequency ultrasonic exposure[J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2012, 108(3): 119-138. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2012.01.004.
- [12] HE Z Y, DU J, MIAO Y Q, *et al.* Recent developments of inorganic nanosensitizers for sonodynamic therapy[J/OL]. *Adv Healthc Mater*, 2023, 12(22): e2300234[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37070721/>. DOI:10.1002/adhm.202300234.
- [13] HUANG Y X, OUYANG W H, LAI Z J, *et al.* Nanotechnology-enabled sonodynamic therapy against malignant tumors[J]. *Nanoscale Adv*, 2024, 6(8): 1974-1991. DOI:10.1039/d3na00738c.
- [14] NOWAK K M, SCHWARTZ M R, BREZA V R, *et al.* Sonodynamic therapy: Rapid progress and new opportunities for non-invasive tumor cell killing with sound[J/OL]. *Cancer Lett*, 2022, 532: 215592[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35151824/>. DOI:10.1016/j.canlet.2022.215592.
- [15] DEEPAGAN V G, YOU D G, UM W, *et al.* Long-circulating Au-TiO₂ nanocomposite as a sonosensitizer for ROS-mediated eradication of cancer[J]. *Nano Lett*, 2016, 16(10): 6257-6264. DOI: 10.1021/acs.nanolett.6b02547.
- [16] XIONG W L, WANG P, HU J M, *et al.* A new sensitizer DVDMS combined with multiple focused ultrasound treatments: an effective antitumor strategy[J/OL]. *Sci Rep*, 2015, 5: 17485[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26631871/>. DOI: 10.1038/srep17485.
- [17] 李志韬, 关羽, 田振, 等. 声动力疗法通过p38MAPK/SRF通路抑制血管平滑肌细胞表型转化和动脉内膜增生[J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2019, 53(4): 331-336. DOI: 10.3969/j.issn.1000-1905.2019.04.001.
- [18] SIRSI S R, BORDEN M A. State-of-the-art materials for ultrasound-triggered drug delivery[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2014, 72: 3-14. DOI:10.1016/j.addr.2013.12.010.
- [19] ASHAR H, RANJAN A. Immunomodulation and targeted drug delivery with high intensity focused ultrasound (HIFU): Principles and mechanisms[J/OL]. *Pharmacol Ther*, 2023, 244: 108393[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36965581/>. DOI:10.1016/j.pharmthera.2023.108393.
- [20] LIU B J, DU F X, FENG Z Y, *et al.* Ultrasound-augmented cancer immunotherapy[J]. *J Mater Chem B*, 2024, 12(15): 3636-3658. DOI:10.1039/d3tb02705h.
- [21] KROEMER G, GALASSI C, ZITVOGEL L, *et al.* Immunogenic cell stress and death[J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(4): 487-500. DOI: 10.1038/s41590-022-01132-2.
- [22] YANG Y R, HUANG J, LIU M, *et al.* Emerging sonodynamic therapy-based nanomedicines for cancer immunotherapy[J/OL]. *Adv Sci*, 2023, 10(2): e2204365[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36437106/>. DOI:10.1002/advs.202204365.
- [23] WU W X, XU M, QIAO B, *et al.* Nanodroplet-enhanced sonodynamic therapy potentiates immune checkpoint blockade for systemic suppression of triple-negative breast cancer[J]. *Acta Biomater*, 2023, 158: 547-559. DOI:10.1016/j.actbio.2022.12.023.
- [24] WANG T, PENG W R, DU M, *et al.* Immunogenic sonodynamic therapy for inducing immunogenic cell death and activating antitumor immunity[J/OL]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1167105[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37168380/>. DOI: 10.3389/fonc.2023.1167105.
- [25] XIAO L J, ZHANG L Q, GUO C L, *et al.* "Find me" and "eat me" signals: tools to drive phagocytic processes for modulating antitumor immunity[J]. *Cancer Commun*, 2024, 44(7): 791-832. DOI:10.1002/cac2.12579.
- [26] BIANCHI M E, CRIPPA M P, MANFREDI A A, *et al.* High-mobility group box 1 protein orchestrates responses to tissue damage via inflammation, innate and adaptive immunity, and tissue repair[J]. *Immunol Rev*, 2017, 280(1): 74-82. DOI: 10.1111/imr.12601.
- [27] VIJAYAN D, YOUNG A, TENG M W L, *et al.* Targeting immunosuppressive adenosine in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(12): 709-724. DOI:10.1038/nrc.2017.86.
- [28] GHIRINGHELLI F, APETOLO L, TESNIERE A, *et al.* Activation of the NLRP3 inflammasome in dendritic cells induces IL-1beta-dependent adaptive immunity against tumors[J]. *Nat Med*, 2009, 15(10): 1170-1178. DOI:10.1038/nm.2028.
- [29] LIN T J, LIN H T, CHANG W T, *et al.* Shikonin-enhanced cell immunogenicity of tumor vaccine is mediated by the differential effects of DAMP components[J/OL]. *Mol Cancer*, 2015, 14: 174[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26403780/>. DOI: 10.1186/s12943-015-0435-9.
- [30] KHOSRAVI G R, MOSTAFAVI S, BASTAN S, *et al.* Immunologic tumor microenvironment modulators for turning cold tumors hot[J]. *Cancer Commun*, 2024, 44(5): 521-553. DOI:10.1002/cac2.12539.
- [31] CONTE M, CABEZA FERNÁNDEZ V, OLIVER F J, *et al.* Emergence of cyclic hypoxia and the impact of PARP inhibitors on tumor progression[J/OL]. *NPJ Syst Biol Appl*, 2024, 10(1): 122[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39433780/>. DOI: 10.1038/s41540-024-00453-2.
- [32] JEONG S K, KIM J S, LEE C G, *et al.* Tumor associated macrophages provide the survival resistance of tumor cells to hypoxic microenvironmental condition through IL-6 receptor-mediated signals[J]. *Immunobiology*, 2017, 222(1): 55-65. DOI: 10.1016/j.imbio.2015.11.010.
- [33] ZHANG H J, ZHANG X G, REN Y P, *et al.* An in situ microenvironmental nano-regulator to inhibit the proliferation and metastasis of 4T1 tumor[J]. *Theranostics*, 2019, 9(12): 3580-3594. DOI:10.7150/thno.33141.
- [34] 乔蓉, 秦鸿雁, 陈衍. 肿瘤相关巨噬细胞在肝细胞癌免疫治疗耐药中的作用[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2023, 30(8): 715-719. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2023.08.010.
- [35] 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/OL]. *Biomaterials*, 2021, 269: 120639[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33434714/>. DOI:10.1016/j.biomaterials.2020.120639.
- [36] 战楚婷, 张境丰, 刘江华. 肿瘤酸性微环境对相关免疫成分的作用研究进展 [J]. *广西医科大学学报*, 2022, 39(06): 1008-1012. DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2022.06.0027.
- [37] 张春美, 谭妍迪, 黄菊, 等. 声动力联合肿瘤乳酸微环境调控治疗乳腺癌的实验研究 [J]. *中国超声医学杂志*, 2023, 39(04): 453-455.
- [38] KENNEL K B, BOZLAR M, DE VALK A F, *et al.* Cancer-associated fibroblasts in inflammation and antitumor immunity[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(6): 1009-1016. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-22-1031.
- [39] LI Y J, CHEN W, KANG Y, *et al.* Nanosensitizer-mediated augmentation of sonodynamic therapy efficacy and antitumor immunity[J/OL]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 6973[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37914681/>. DOI:10.1038/s41467-023-42509-7.
- [40] OLIVEIRA G, WU C J. Dynamics and specificities of T cells in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2023, 23(5): 295-316. DOI:10.1038/s41568-023-00560-y.
- [41] ZHANG Z, LI B, XIE L S, *et al.* Metal-phenolic network-enabled lactic acid consumption reverses immunosuppressive tumor microenvironment for sonodynamic therapy[J]. *ACS Nano*, 2021, 15(10): 16934-16945. DOI:10.1021/acsnano.1c08026.
- [42] ZAFAR A, HASAN M, TARIQ T, *et al.* Enhancing cancer immunotherapeutic efficacy with sonotheranostic strategies[J]. *Bioconjug Chem*, 2022, 33(6): 1011-1034. DOI: 10.1021/acs.bioconchem.1c00437.
- [43] XIANG Y T, TANG L, PANG H, *et al.* Ultrasound-induced thermal effect enhances the efficacy of chemotherapy and immunotherapy in tumor treatment[J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19: 6677-6692. DOI:10.2147/IJN.S464830.
- [44] LIU J, LI H J, LUO Y L, *et al.* Programmable delivery of immune adjuvant to tumor-infiltrating dendritic cells for cancer immunotherapy[J]. *Nano Lett*, 2020, 20(7): 4882-4889. DOI: 10.1021/acs.nanolett.0c00893.
- [45] JIANG J L, ZHANG M M, LYU T, *et al.* Sono-driven STING activation using semiconducting polymeric nanoagonists for precision sono-immunotherapy of head and neck squamous cell carcinoma[J/OL]. *Adv Mater*, 2023, 35(30): e2300854[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37119091/>. DOI: 10.1002/adma.202300854.
- [46] KAUR A, BALDWIN J, BRAR D, *et al.* Toll-like receptor (TLR) agonists as a driving force behind next-generation vaccine adjuvants and cancer therapeutics[J/OL]. *Curr Opin Chem Biol*, 2022, 70: 102172[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35785601/>. DOI:10.1016/j.cbpa.2022.102172.
- [47] LEI H L, KIM J H, SON S, *et al.* Immunosonodynamic therapy designed with activatable sonosensitizer and immune stimulant imiquimod[J]. *ACS Nano*, 2022, 16(7): 10979-10993. DOI:10.1021/acsnano.2c03395.
- [48] GARLAND K M, SHEEHY T L, WILSON J T. Chemical and biomolecular strategies for STING pathway activation in cancer immunotherapy[J]. *Chem Rev*, 2022, 122(6): 5977-6039. DOI: 10.1021/acs.chemrev.1c00750.
- [49] QU X Y, WANG Y M, JIANG Q, *et al.* Interactions of Indoleamine 2, 3-dioxygenase-expressing LAMP3⁺ dendritic cells with CD4⁺ regulatory T cells and CD8⁺ exhausted T cells: synergistically remodeling of the immunosuppressive microenvironment in cervical cancer and therapeutic implications[J]. *Cancer Commun*, 2023, 43(11): 1207-1228. DOI:10.1002/cac2.12486.
- [50] XIE F, LIU Z, WANG P Y, *et al.* Self-delivering nanodrugs developed via small-molecule-directed assembly and macrophage cloaking for sonodynamic-augmented immunotherapy[J/OL]. *Adv Healthc Mater*, 2022, 11(16): e2102770[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35575205/>. DOI: 10.1002/adhm.202102770.
- [51] WANG X X, LI F X, ZHANG J L, *et al.* A combination of PD-L1-targeted IL-15 mRNA nanotherapy and ultrasound-targeted microbubble destruction for tumor immunotherapy[J]. *J Control Release*, 2024, 367: 45-60. DOI:10.1016/j.jconrel.2024.01.039.
- [52] LIU W Y, ZHOU H Y, LAI W J, *et al.* The immunosuppressive landscape in tumor microenvironment[J]. *Immunol Res*, 2024, 72(4): 566-582. DOI:10.1007/s12026-024-09483-8.
- [53] HAYASE E, JENQ R R. Role of the intestinal microbiome and microbial-derived metabolites in immune checkpoint blockade immunotherapy of cancer[J/OL]. *Genome Med*, 2021, 13(1): 107[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34162429/>. DOI: 10.1186/s13073-021-00923-w.
- [54] SUN Q, HONG Z Y, ZHANG C, *et al.* Immune checkpoint therapy for solid tumours: clinical dilemmas and future trends[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 320[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37635168/>. DOI: 10.1038/s41392-023-01522-4.
- [55] CHEN L B, XUE W, CAO J, *et al.* TiSe₂-mediated sonodynamic and checkpoint blockade combined immunotherapy in hypoxic pancreatic cancer[J/OL]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 453[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36243711/>. DOI: 10.1186/s12951-022-01659-4.

[收稿日期] 2025-02-18

[修回日期] 2025-05-22

[本文编辑] 向正华