

声动力疗法的机制研究进展

蒋恩琰 王丹 张照霞 张梓宸 王韞智 梁子彬 刘飞 陈磊

摘 要 声动力疗法是一种组织穿透性良好、精度高、副作用小的无创治疗手段。超声驱动的声动力治疗具有无创性、靶向性和组织穿透性等优势,且可显著增强肿瘤治疗效果,在肿瘤防治方面具有良好的应用前景。目前声动力法机制研究中尚缺乏超声机械力效应概述,本文就空化效应和机械力效应产生活性氧诱导钙超载途径进行综述。

关键词 声动力疗法;空化效应;机械力;活性氧;钙超载

[中图分类号]R445.1

[文献标识码]A

Research progress in mechanistic studies of sonodynamic therapy

JIANG Enyan, WANG Dan, ZHANG Zhaoxia, ZHANG Zichen, WANG Yunzhi, LIANG Zibin, LIU Fei, CHEN Lei

Department of Neurosurgery, the Fifth Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangdong 519000, China

ABSTRACT Sonodynamic therapy is a non-invasive treatment with good tissue penetration, high precision and few side effects. Due to the advantages of non-invasiveness, targeting and tissue penetration, as well as the significant enhancement of tumor therapeutic effect, ultrasound-driven sonodynamic therapy has a promising application in tumor prevention and treatment. Currently, there is still a lack of an overview concerning the mechanical effects of ultrasound in the study on the mechanisms of sonodynamic therapy, this paper reviews the reactive oxygen species-induced calcium overload pathway generated by the cavitation effect and the mechanical force effect.

KEY WORDS Sonodynamic therapy; Cavitation effect; Mechanical force; Reactive oxygen species; Calcium overload

声动力疗法(sonodynamic therapy, SDT)是一种组织穿透性良好、精度高、副作用小的无创治疗手段,其通过靶向照射病灶区的声敏剂触发特定效应,以物理和化学的机制诱导线粒体功能障碍、细胞程序性死亡、组织或细胞膜间隙的改变和调节免疫微环境^[1-2]。具体指利用超声局部位位的性质,将能量聚焦于恶性肿瘤发生部位,激活肿瘤细胞中的声敏剂,对于肿瘤的治疗具有较高选择性且对周围正常组织损伤较小,与传统放疗相比展现出显著的优越性。目前,对SDT机制的研究主要认为是通过空化效应和声敏剂促进活性氧(ROS)的产生和钙超载的出现,进而激活下游信号通路。本文就空化效应和机械力效应产生ROS诱导钙超载途径进行综述。

一、空化效应

空化效应是一种物理作用,其在超声波作用下引起微气泡压力持续变化,通过收缩和膨胀来动态响应压力变化。当以足够振幅激发时,气泡半径和外部压力呈不均匀状态,提示气泡

可能在坍塌时出现反弹,或表现出膨胀或完全内爆,此过程即空化效应,主要分为惯性空化和稳定(非惯性)空化。

1. 惯性空化:是指高强度超声波引起空化微泡的迅速膨胀和急剧收缩,在短时间内微泡大量破裂,从而产生强烈的喷射、冲击波和局部高温高压。其主要应用于消融术等靶向治疗手段,如原发性或帕金森性震颤患者的无创丘脑切开术^[3]。其具体作用机制为:气泡的坍塌引起流体动力流动的不对称性,导致液体射流优先指向表面。射流不仅造成了机械损伤,而且在非对称坍塌过程中产生的旋涡环也会出现声致光现象。声致光可以产生自由基,因此在气泡周围的大分子中,这是一个机械和化学反应的交叉区域。

2. 稳定空化:是指低强度超声波引起空化微泡小范围内的持续震荡,从而增强核心气体向外扩散的速率,有利于载体转运至胞内。其具体作用机制为:低强度超声波导致气泡周围产生微流。这种微流将驱散气泡附近的边界层,化学物质将迅速

基金项目:中山大学中央高校基本科研业务费专项资金资助(23qnp145);中国博士后科学基金面上项目(2020M683105)

作者单位:519000 广东省珠海市,中山大学附属第五医院神经外科(蒋恩琰、张梓宸、王韞智、刘飞、陈磊),胃肠外科(王丹),器官移植管理办公室(张照霞),胸部肿瘤科(梁子彬)

通讯作者:陈磊, Email: clzzzz@126.com

对流到试剂或催化剂的表面。这种空化效应引起的微对流主要是由气泡震荡的剪切力产生。稳定空化主要应用于 SDT 联合声敏剂向病灶区靶向产生治疗效应,包括靶向释放载体药物和提高药物摄取、穿透及改变免疫微环境等^[4-5]。Zheng 等^[6]研究认为机械力是由空化效应的声流产生,随着空化效应增加,机械力也会增加,最终引起细胞的物理损伤。Yamaguchi 等^[7]研究认为空化效应可以激活声敏剂,促进 ROS 的释放;也有研究^[8]表明,空化本身也能促进 ROS 释放,进而引起细胞化学性损伤。

总之,空化效应本身为一种物理作用,是超声引起多种效应的始动因素。根据超声的强度和频率不同,其作用机制明显不同,进而下流效应也存在差异。

二、机械力效应

目前认为超声机械力作用是通过介导空化效应产生的,包括微气泡的直接接触和非直接接触。Zhou 等^[9]研究表明可以利用声辐射力将微气泡压缩到细胞膜上,导致细胞膜破裂。较短的超声脉冲和较大的超声强度诱导微泡崩溃造成细胞膜损伤。而在非直接接触的情况下,由低声压下的震荡产生微流诱导的剪切应力也可以作用于细胞膜,这也对应了空化效应的惯性空化和稳定空化的作用机制。这一机制也验证了 Ward 等^[10]提出的假设,即细胞微气泡距离与空化效率存在明显的关系,较大的距离将妨碍空化微泡与细胞膜之间的直接接触,减少微流产生的剪切力对细胞膜的影响。但另有研究^[11]认为,超声也可以由衰减的超声梯度产生剪切力而不介导空化效应,虽然这种声流相较于震荡微气泡产生的微流更微弱,但相应的剪切应力仍会导致部分生物效应,如增加细胞膜孔隙、激活机械敏感离子通道和促进胞吞作用。

1. 增加细胞膜孔隙:实时超快透射显微镜发现,孔隙的形成主要是由于黏附微泡的稳定空化,在较低超声强度下振荡幅度较小时,对细胞膜的影响较大。一般来说,惯性空化导致的孔隙尺寸(数百纳米至微米范围)较稳定空化时的孔隙尺寸(几纳米至数百纳米)大。此外,孔隙已被证明与声压相关,更高的声压导致更大的微气泡振荡和更大的孔隙,也会增加细胞间隙,微气泡在局部超声辐照下产生振荡,由此产生的机械作用会导致内皮细胞间隙短暂增加,并促进药物外渗。总之,随着超声能量的增加,对细胞膜的作用越大,当能量积聚突破阈值时,最终细胞膜孔隙进一步增大导致细胞膜完整性不可逆破坏,ROS 和 Ca^{2+} 的大量内流进一步加速细胞死亡^[12]。但适量的 Ca^{2+} 通过细胞膜破口内流并触发胞吞胞吐作用和细胞内酶体募集使细胞膜完整性得以修复。

2. 激活机械敏感性离子通道:机械敏感性离子通道可以将外部机械力信号转化为细胞内电生化信号。目前发现机械敏感性通道有 Ca^{2+} 、 K^+ 、 Na^+ 通道等。该类通道是由于超声波的机械力作用而导致膜外受体拉伸变平,以改变嵌入其中的机械力敏感离子通道的状态,从而介导跨膜电流。Kubaneck 等^[13]在爪蟾卵母细胞中发现 K^+ 和 Na^+ 机械力敏感离子通道 (TREK-1、TREK-2、TRAAK 通道和 Nav1.5 通道) 在超声激活后可引起以

跨膜电流。其中,机械敏感性 Ca^{2+} 通道 Piezo 参与较多重要的生理过程,包括感知、心血管呼吸功能、肿瘤与免疫等^[14]。其为三聚体螺旋桨状结构,包括 3 个叶片、1 个中心帽和核心跨膜段。无受力时,静息的 Piezo 通道弯曲、关闭,其圆顶表面积(大约 400 nm^2) 在细胞膜平面上有一个较小的投影面积(大约 280 nm^2); 当受到机械力作用时, Piezo 圆顶的曲率将会变小(即变得比较平),因而在细胞膜平面上的投影面积会增大,而这个面积变化所贡献的自由能差使得 Piezo 通道开放构象在能量上更稳定,通道即打开,使 Ca^{2+} 通过^[15]。由此,SDT 介导机械力可以刺激 Piezo 通道引起 Ca^{2+} 内流,从而调控不同的生理反应^[16]。

3. 促进胞吞作用:Meijering 等^[17]研究发现了胞吞作用和孔隙与药物分子量之间的关系,大分子($>155 \text{ kDa}$) 依赖胞吞作用更广泛,而小分子依赖孔隙是主要机制。机械敏感的整合素能够识别细胞外信号,并将这些信号转导到下游的细胞过程,如胞吞和胞吐。此过程增加(胞吐作用)或消除(胞吞作用)细胞膜,膜破坏范围较大则需通过胞吐增加膜长度促进其修复;膜破坏范围较小时通过胞吞作用重新封闭,去除稳定性差的细胞膜完成修复^[18],这有利于恢复细胞膜的完整性,而这一过程也依赖 Ca^{2+} 内流进行。因此,胞内 Ca^{2+} 在 SDT 中起到了特别重要的作用,机械力通过不同途径可以导致不同浓度的胞内 Ca^{2+} 水平,其作用效果可能完全相反,可以加速细胞死亡,也可以促进细胞膜修复。

三、ROS 机制

在超声的诱导下,声敏剂受到激活从基态转变为激发态,并与周围的氧分子发生一系列反应,产生大量的 ROS 物质,从而杀伤病原体细胞。强氧化性物质,包括单态氧、自由基、离子和过氧化物,在细胞损伤和死亡中起关键作用。尤其是极强氧化性的单态氧,通过夺获电子降低肿瘤细胞线粒体的膜电位,使线粒体膜受损合并影响细胞骨架,促进细胞色素酶的释放。而氧自由基通过脂质过氧化链反应增加细胞膜不稳定性,扰乱线粒体功能引发 DNA 链损伤,诱发细胞坏死和自噬。另外,SDT 产生的 ROS 还能通过破坏内质网 Ca^{2+} ATP 酶 (SERCA) 诱导内质网应激和激活线粒体信号通路进一步加重钙超载,最终细胞死亡。在 SDT 过程中,ROS 的产生具有多种途径。

1. 激活声敏剂产生 ROS:受低频超声波的刺激后,激发态的声敏剂导致周围氧分子发生一系列反应,产生大量 ROS^[7],从而对病灶区产生靶向的细胞毒性作用。

2. 空化效应直接产生 ROS:在单纯超声波的刺激下,气泡剧烈震荡可以导致 ROS 的产生^[8],且 ROS 随超声强度的增加而增加^[19]。震荡微气泡引起的剪切应力增加导致更多形式的 ROS 产生和内源性 ROS 清除剂谷胱甘肽的减少^[20]。因此,SDT 产生的 ROS,一部分是由激活声敏剂产生,而另一部分是由超声剪切力产生;推测前者可能起主要作用。

3. 介导其他氧化应激信号通路:Ying 等^[21]研究发现,低强度脉冲超声 (LIPUS) 可以通过调节 PI3K-Akt / Nrf2 信号传导来减弱氧化应激,减缓牙周炎的发生。故推测超声的空占比可能会影响组织抗氧化作用。适当的空占比不足以损伤细胞器导

致 ROS 的产生或累积,并且可以激活抗氧化应激信号通路,最终提高了组织氧化应激的耐受能力。

四、钙超载机制

Ca²⁺在细胞增殖和死亡的调控中起关键作用,也是 SDT 导致细胞死亡的主要因素之一。因此,维持细胞内 Ca²⁺稳态对于正常的细胞功能至关重要。在细胞内, Ca²⁺在细胞质和细胞器之间存在浓度梯度,如内质网、溶酶体和线粒体。Ca²⁺稳态的变化可能导致细胞死亡。过量的 Ca²⁺可改变线粒体膜电位和膜通透性,促进细胞凋亡因子细胞色素 C(Cyt-c)的释放,从而促进细胞凋亡。同样, Ca²⁺增加也会影响细胞内 ROS 的稳态,尤其会导致线粒体中 ROS 的增加。

1. 机械力引起细胞损伤导致 Ca²⁺内流:机械力产生的细胞膜特定孔隙甚至细胞膜的破坏可导致胞外 Ca²⁺内流^[22]。超声强度越高,细胞膜电位变化越快,这可能是由于同时有更多的微气泡破裂所致。为了重建细胞膜完整性, Ca²⁺通过细胞膜破口内流触发胞吐、细胞内酶体募集使细胞膜得以封闭,参与细胞膜创面修复。Ca²⁺内流是细胞修复的主要触发因素。细胞内 Ca²⁺浓度可能由破孔大小、细胞内外 Ca²⁺浓度梯度等因素间接决定的,同时它也决定了修复细胞膜的机制——胞吞作用或胞吐作用,或当 Ca²⁺内流超过一定阈值时细胞启动凋亡程序^[23]。

2. 机械力激活 Ca²⁺通道:目前对于超声介导机械力影响细胞膜上启动 Ca²⁺信号传导的机制尚未明确,多推测超声通过非损伤性机械力导致胞外 Ca²⁺内流可能是涉及内源性机械力敏感离子通道的激活^[24]。尤其是在皮层神经元中,现被证实存在多种机械敏感性通道,包括 TRPV1、TRPV2、TRPV4、Piezo、TRPC1、TRPM7 和 TRPP1/2 复合体^[25]。Yoo 等^[26]研究对 3D 神经元组织分别使用钆红 (IC50~500 nM, 1 μM) 阻断了 TRPV1、TRPV2、TRPV4 通道和肽抑制剂 GsMTx4 (IC50 ~5 μM, 10 μM) 阻断了 Piezo1 和 TRPC1 通道,结果发现在神经元中仅存在后者参与超声机械力的作用。Burks 等^[27]研究在超声或 MRI 引导下观察经脉冲聚焦超声辐照小鼠肾脏和腓绳肌组织,结果发现超声机械力可能是通过介导机械敏感性 Na⁺通道,促进细胞膜去极化后再影响机械-电压门控钙通道 (VGCC) 的,但 Yoon 等^[28]研究认为在胰腺 β 细胞系中机械力是直接刺激 VGCC 介导 Ca²⁺内流的。但该领域的研究目前尚少,主要是基于上述的两种观点,即直接作用或间接传导^[29-30]。

3. ROS 引起 Ca²⁺内流:①可能是自由基调节离子通道,如电压门控 Ca²⁺通道。ROS 可通过血管平滑肌细胞的 L 型和 T 型电压门控通道刺激 Ca²⁺进入^[31]。过氧化氢的应用也以电压依赖的方式增加了表达人类心脏 L 型 α1 亚基的细胞的电流^[32]。同样, NOX1 NADPH 氧化酶衍生的 ROS 也被证明参与平滑肌细胞内 Ca²⁺动员,部分是通过 L 型钙通道对凝血酶反应中 Ca²⁺内流的调控^[33]。②ROS 通过脂质过氧化诱导细胞损伤,导致脂质双分子层重排和膜破坏^[34]。这种机制则是破坏细胞膜后, Ca²⁺通过细胞膜破损处流入,引起 Ca²⁺浓度升高。

五、ROS-钙信号相互作用

ROS 与钙信号的相互作用是双向的,其中 ROS 可以调节细

胞钙信号,而钙信号对 ROS 的生成也是至关重要的。钙超载会激活 ROS 生成酶和自由基的形成。Chen 等^[35]研究发现,由 SDT 产生的 ROS 延长了 Piezo1 通道的开放时间,并且过量的 Ca²⁺又会促进细胞内脂质过氧化最终导致细胞死亡。Hammers 等^[36]研究发现,SDT 可以诱导 Ca²⁺内稳态破坏以调节细胞内 ROS 生成和凋亡的发生,用 Ca²⁺螯合剂处理后细胞的 ROS 生成和细胞凋亡受到明显抑制;故推测 SDT 产生的 ROS 改变了机械敏感性 Ca²⁺通道,然后通过线粒体相关膜激活了内质网,最终导致 Ca²⁺水平和 ROS 生成增加;SDT 也可激活线粒体渗透过渡孔开放,导致 ROS 升高,遂引起内质网 Ca²⁺的释放。Görlach 等^[37]研究也发现了这种氧钙相互作用机制,同时认为这种机制是内质网、线粒体和溶酶体等细胞器沟通的物质基础。

六、总结与展望

总之,超声效应在机制上存在差异,甚至是完全相反,推测与超声的频率和强度、细胞类型有关。不同细胞系上的受体分布和类型不同,对于机械刺激的反应也不同。不同细胞的外基质密度不同,导致相同强度超声所引起的声压不同,最终剪切力也不同,导致微气泡外壳成分不同。因此,不同频率和强度组合后的超声会引起不同细胞系的差异性反应,且不同机制之间又存在紧密联系,相互牵制,最终导致超声引起多种不同的效应。与传统治疗相比,SDT 在无创和靶向等方面上有独特优势,也逐渐得到了认可和应用。但仍然存在局限性,如声敏剂的安全性和稳定性、不同组织的最优参数调节等。随着技术的提高,对 SDT 机制的深入了解和新型声敏剂的开发,未来对 SDT 技术的全面掌握,将推动 SDT 更加广泛的应用于临床。

参考文献

- [1] Zhao Y, Bian Y, Xiao X, et al. Tumor microenvironment-responsive Cu/CaCO₃-based nanoregulator for mitochondrial homeostasis disruption-enhanced chemodynamic/sonodynamic therapy[J]. Small, 2022, 18(38): e2204047.
- [2] Ji C, Si J, Xu Y, et al. Mitochondria-targeted and ultrasound-responsive nanoparticles for oxygen and nitric oxide codelivery to reverse immunosuppression and enhance sonodynamic therapy for immune activation[J]. Theranostics, 2021, 11(17): 8587-8604.
- [3] Martínez-Fernández R, Múñez-Miró JU, Rodríguez-Rojas R, et al. Randomized trial of focused ultrasound subthalamotomy for Parkinson's disease[J]. N Engl J Med, 2020, 383(26): 2501-2513.
- [4] Ho YJ, Li JP, Fan CH, et al. Ultrasound in tumor immunotherapy: current status and future developments[J]. J Control Release, 2020, 323(1): 12-23.
- [5] Kim C, Lim M, Woodworth GF, et al. The roles of thermal and mechanical stress in focused ultrasound-mediated immunomodulation and immunotherapy for central nervous system tumors[J]. J Neurooncol, 2022, 157(2): 221-236.
- [6] Zheng L, Shen CL, Li JM, et al. Assessment of the preventive effect against diabetic cardiomyopathy of FGF1-loaded nanoliposomes combined with microbubble cavitation by ultrasound[J]. Front Pharmacol, 2019, 10(1): 1535.

- [7] Yamaguchi T, Kitahara S, Kusuda K, et al. Current landscape of sonodynamic therapy for treating cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(24):6184.
- [8] Vanbavel E. Effects of shear stress on endothelial cells: possible relevance for ultrasound applications [J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2007, 93(1-3):374-383.
- [9] Zhou Y, Yang K, Cui J, et al. Controlled permeation of cell membrane by single bubble acoustic cavitation [J]. *J Control Release*, 2012, 157(1):103-111.
- [10] Ward M, Wu J, Chiu JF. Experimental study of the effects of Optison concentration on sonoporation in vitro [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2000, 26(7):1169-1175.
- [11] Przystupski D, Ussowicz M. Landscape of cellular bioeffects triggered by ultrasound-induced sonoporation [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19):11222.
- [12] Li F, Park TH, Sankin G, et al. Mechanically induced integrin ligation mediates intracellular calcium signaling with single pulsating cavitation bubbles [J]. *Theranostics*, 2021, 11(12):6090-6104.
- [13] Kubanek J, Shi J, Marsh J, et al. Ultrasound modulates ion channel currents [J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1):24170.
- [14] Syeda R. Physiology and pathophysiology of mechanically activated PIEZO channels [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2021, 44(1):383-402.
- [15] Lin YC, Guo YR, Miyagi A, et al. Force-induced conformational changes in PIEZO1 [J]. *Nature*, 2019, 573(7773):230-234.
- [16] Jiang Y, Yang X, Jiang J, et al. Structural designs and mechanogating mechanisms of the mechanosensitive piezo channels [J]. *Trends Biochem Sci*, 2021, 46(6):472-488.
- [17] Meijering BD, Juffermans LJ, van Wamel A, et al. Ultrasound and microbubble-targeted delivery of macromolecules is regulated by induction of endocytosis and pore formation [J]. *Circ Res*, 2009, 104(5):679-687.
- [18] Lentacker I, De Cock I, Deckers R, et al. Understanding ultrasound induced sonoporation: definitions and underlying mechanisms [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2014, 72(1):49-64.
- [19] Sun XP, Cao F, Shao CL, et al. Subergorgiaols A-L, 9, 10-secosteroids from the South China Sea gorgonian *Subergorgia rubra* [J]. *Steroids*, 2015, 94(1):7-14.
- [20] Jia C, Xu L, Han T, et al. Generation of reactive oxygen species in heterogeneously sonoporated cells by microbubbles with single-pulse ultrasound [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2018, 44(5):1074-1085.
- [21] Ying S, Tan M, Feng G, et al. Low-intensity pulsed ultrasound regulates alveolar bone homeostasis in experimental periodontitis by diminishing oxidative stress [J]. *Theranostics*, 2020, 10(21):9789-9807.
- [22] Li F, Yang C, Yuan F, et al. Dynamics and mechanisms of intracellular calcium waves elicited by tandem bubble-induced jetting flow [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(3):353-362.
- [23] Hassan MA, Campbell P, Kondo T. The role of Ca(2+) in ultrasound-elicited bioeffects: progress, perspectives and prospects [J]. *Drug Discov Today*, 2010, 15(21-22):892-906.
- [24] Kubanek J, Shukla P, Das A, et al. Ultrasound elicits behavioral responses through mechanical effects on neurons and ion channels in a simple nervous system [J]. *J Neurosci*, 2018, 38(12):3081-3091.
- [25] Ranade SS, Syeda R, Patapoutian A. Mechanically activated ion channels [J]. *Neuron*, 2015, 87(6):1162-1179.
- [26] Yoo S, Mittelstein DR, Hurt RC, et al. Focused ultrasound excites cortical neurons via mechanosensitive calcium accumulation and ion channel amplification [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):493.
- [27] Burks SR, Lorsung RM, Nagle ME, et al. Focused ultrasound activates voltage-gated calcium channels through depolarizing TRPC1 sodium currents in kidney and skeletal muscle [J]. *Theranostics*, 2019, 9(19):5517-5531.
- [28] Yoon CW, Lee NS, Koo KM, et al. Investigation of ultrasound-mediated intracellular Ca²⁺ oscillations in HIT-T15 pancreatic β -cell line [J]. *Cells*, 2020, 9(5):1129.
- [29] Shen X, Song Z, Xu E, et al. Sensitization of nerve cells to ultrasound stimulation through Piezo1-targeted microbubbles [J]. *Ultrason Sonochem*, 2021, 73(1):105494.
- [30] Zhang L, Li Z, Skrzypczynska KM, et al. Single-cell analyses inform mechanisms of myeloid-targeted therapies in colon cancer [J]. *Cell*, 2020, 181(2):442-459.
- [31] Tabet F, Savoia C, Schiffrin EL, et al. Differential calcium regulation by hydrogen peroxide and superoxide in vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2004, 44(2):200-208.
- [32] Hudasek K, Brown ST, Fearon IM. H₂O₂ regulates recombinant Ca²⁺ channel α 1C subunits but does not mediate their sensitivity to acute hypoxia [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 318(1):135-141.
- [33] Zimmerman MC, Takapoo M, Jagadeesha DK, et al. Activation of NADPH oxidase 1 increases intracellular calcium and migration of smooth muscle cells [J]. *Hypertension*, 2011, 58(3):446-453.
- [34] Chen B, Daneshgar N, Lee HC, et al. Mitochondrial oxidative stress mediates bradyarrhythmia in leigh syndrome mitochondrial disease mice [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(5):1001.
- [35] Chen L, Yan Y, Kong F, et al. Contribution of oxidative stress induced by sonodynamic therapy to the calcium homeostasis imbalance enhances macrophage infiltration in glioma cells [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(8):2036.
- [36] Hammers DE, Donahue DL, Tucker ZD, et al. Streptolysin S targets the sodium-bicarbonate cotransporter NBCn1 to induce inflammation and cytotoxicity in human keratinocytes during Group A Streptococcal infection [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12(1):1002230.
- [37] Görlach A, Bertram K, Hudecova S, et al. Calcium and ROS: a mutual interplay [J]. *Redox Biol*, 2015, 6(1):260-271.

(收稿日期:2023-01-31)