

声压电动力学治疗的研究进展

王妍¹, 王娴², 钱晓芹³

摘要 声动力学治疗作为一种新型的无创治疗方法,利用低强度超声激活声敏剂产生活性氧,从而诱导细胞氧化损伤和死亡,在组织穿透力及减少副作用方面具有显著优势。然而,目前高效的声敏剂仍非常匮乏。近年来,以压电材料作为新型的声敏剂逐渐引起关注,其具有独特的压电效应,在超声作用下可促进电荷载流子的分离和迁移,催化氧化还原反应,从而有效地增加活性氧产生,实现了超声-机械能-化学能的转化,被称为声压电动力学治疗(SPDT)。目前 SPDT 已被证实在癌症治疗、细菌耐药、动脉粥样硬化、神经修复等方面均具有广阔的应用前景,本文就 SPDT 的作用机制及其在疾病治疗中的研究进展进行综述。

关键词 声动力治疗;活性氧;声敏剂;纳米材料;压电效应
[中图分类号]R445.1 [文献标识码]A

Research progress of sono-piezo dynamic therapy

WANG Yan¹, WANG Xian², QIAN Xiaoqin³

1.Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China.2.Department of Ultrasound Medicine, Jiangsu University Affiliated People's Hospital, Zhenjiang 212002, China.3.Department of Ultrasound Medicine, Northern Jiangsu People's Hospital, the Yangzhou Clinical Medical College of Jiangsu University, Yangzhou 225001, China

ABSTRACT As a novel non-invasive treatment modality, sonodynamic therapy (SDT) utilizes low-intensity ultrasound (US) to trigger sonosensitizers to generate reactive oxygen species (ROS), which induce cellular oxidative damage and death, and has remarkable advantages in tissue penetration and reduced side effects. However, efficient sonosensitizers are still scarce. Recently, piezoelectric semiconductor nanomaterials have garnered attention as new types of sonosensitizers. These piezoelectric nanomaterials leverage their unique piezoelectric effect to enhance the separation and migration of electron/hole pair under ultrasound stimulation, thereby catalyzing the redox reactions of substrates and effectively increasing ROS production. This process realizes the conversion of ultrasound-mechanical energy into chemical energy, a phenomenon known as sono-piezo dynamic therapy (SPDT). SPDT holds promising applications across various biomedical fields, including cancer treatment, bacterial resistance, atherosclerosis, and neuron repair. This article reviews the mechanism of action of SPDT and its research progress in the treatment of diseases.

KEY WORDS Sonodynamic therapy; Reactive oxygen species; Sonosensitizer; Nanomaterial; Piezotronic effect

活性氧是细胞内产生的一类具有氧化活性的化学物质,主要包括超氧阴离子($\cdot O_2^-$)、单线态氧(1O_2)、羟自由基($\cdot OH$)和过氧化氢(H_2O_2)等,是细胞中重要的调节和信号分子,具有双重调控作用。生理条件下低水平的活性氧作为“氧化还原信使”激活细胞内的多种信号转导通路,维持细胞代谢平衡。但过量的活性氧会破坏细胞氧化还原平衡,导致氧化应激,引发 DNA

损伤、脂质过氧化、蛋白质结构功能改变,最终导致细胞死亡^[1-2]。随着纳米医学的发展,利用纳米材料在外源刺激下产生过量的活性氧以治疗疾病的方法引起了广泛关注,被称为纳米动力学疗法^[3]。根据其激发能量不同可分为光动力学治疗、声动力学治疗(sonodynamic therapy, SDT)、化学动力学治疗和放射动力学治疗等^[4]。超声波具有非侵入性、深组织穿透力

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82471987);2023年度镇江市科技创新资金(SH2023049)

作者单位:1. 江苏大学,江苏 镇江 212013;2. 江苏大学附属人民医院超声医学科,江苏 镇江 212002;3. 苏北人民医院 江苏大学扬州临床医学院 超声医学科,江苏 扬州 225001

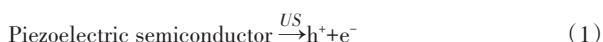
通讯作者:钱晓芹, Email: yz_tyz1030@126.com

(>10 cm)、时空可控性、低副作用等优点,已成为纳米医学研究的热点。SDT最早由Umemura等于1990年提出,其利用超声波穿透深部组织并聚焦于病变区域激活声敏剂,为非侵入靶向根治实体肿瘤提供了可能。与光动力学治疗等相比,SDT具有更强的组织穿透能力,同时避免了对正常组织的损伤,具有广阔的临床转化前景。目前,SDT已在乳腺癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、结直肠癌及胶质瘤等治疗中表现出良好的疗效。此外,SDT还在感染性疾病、动脉粥样硬化、糖尿病、神经系统疾病等治疗中展示出潜在的临床应用价值^[5]。

SDT主要包括三个组成部分:超声、声敏剂和氧气。其中声敏剂的选择对SDT疗效起着至关重要的作用。目前声敏剂主要分为有机声敏剂和无机声敏剂两大类。传统的有机声敏剂如卟啉及其衍生物等由于稳定性有限、光毒性强、机体清除快、肿瘤富集性差等限制了其应用^[6]。随着基于半导体纳米材料的无机声敏剂如TiO₂^[7]、MnWO₄^[8]等被开发出来,有效提高了化学稳定性并降低了光毒性。然而,大多无机声敏剂由于电子(e⁻)和空穴(h⁺)分离效率低和快速复合限制了活性氧的产生效率。因此,开发新型高效的声敏剂以提高SDT疗效,是目前研究和临床转化的关键问题。压电材料是一类通过压电效应实现电能和机械能转换的多功能材料,在超声波辐照下可以促进e⁻和h⁺分离并抑制其快速复合,产生的电荷可以直接作用于细胞介质或催化活性氧产生,被称为声压电动力学治疗(sonopiezo dynamic therapy, SPDT)^[9]。本文就SPDT的作用机制及其在疾病治疗中的研究进展进行综述。

一、SPDT的作用机制

SDT中活性氧产生的主要机制是空化效应和声致发光^[10-11]。当超声波在液体中传播时,声敏剂可以提供额外的成核位点,从而促进大量空化气泡形成、快速膨胀和内爆坍塌。气泡坍塌过程中伴随声致发光、高温、高压(可达10⁸ Pa)、放电和微射流等现象^[12-13]。其中声致发光诱导活性氧产生的过程与光动力疗法的光催化相似,由于光生电荷载流子的快速复合,光催化效率通常较低。气泡坍塌产生的高压启发了另一种新的超声驱动的治疗方式的可能性。压电材料具有非中心对称的晶体结构,由于其结构的各向异性,对外部刺激具有良好的响应性,可以将机械应力(如超声空化产生的高压)转化为电信号,称为压电效应^[14]。当压电材料被超声极化时,由于e⁻和h⁺的分离产生内部电场,分离的e⁻和h⁺迁移到其相反的表面[见反应式(1)],由此产生的压电势可催化底物(如H₂O和O₂)的氧化还原反应[见反应式(2)(3)]^[15-16]。研究^[17]报道了压电材料可以在超声作用下分解水分子,并由此提出了压电化学效应,也被称为压电催化效应^[18]。与光动力疗法的光催化不同,压电催化依赖于机械力诱导电荷而非光激发电荷。压电催化理论将压电效应和催化作用结合起来,利用压电材料的可调电子状态,引发或加速化学反应。目前压电催化理论有两种,即能带理论和屏蔽电荷效应^[19]。



1. 能带理论:在能带理论中,压电效应产生的压电势作为驱动力控制内部载流子迁移并调节能带结构,导带和价带的能级决定化学反应中的催化活性^[20]。压电半导体吸收能量,e⁻从价带激发到导带,从而在导带中留下h⁺。同时通过机械应变产生内建压电场,导致能带弯曲,从而促进载流子的分离和转移。当价带电位高于H₂O/·OH的氧化电位时,在能量上有利于·OH的产生;当导带电位低于O₂/·O₂⁻的还原电位时,O₂可被催化生成·O₂⁻^[21]。

2. 屏蔽电荷效应:与能带理论不同,屏蔽电荷效应强调了外部屏蔽电荷在催化中的主要作用。在液体介质中,压电半导体的束缚电荷被表面的屏蔽电荷平衡,保持电中性。在一定强度的超声波辐照下,电荷平衡状态被压缩应力(超声波产生的空化效应)所破坏,额外的屏蔽电荷从表面释放,与表面附近的物质(如水分子、O₂)发生氧化还原反应,从而产生活性物质。在屏蔽电荷效应中,压电势作为催化反应的驱动力,决定了材料的反应性,当等于或大于反应所需的吉布斯自由能变化时,则发生压电催化效应产生活性氧^[22]。

二、SPDT在疾病治疗中的应用

(一)在肿瘤治疗中的应用

目前肿瘤的治疗方法包括手术、放疗、化疗、免疫治疗和辅助治疗等,尽管这些疗法已经取得了一定的临床疗效,但患者在治疗过程中仍存在严重毒副作用、治愈率低等问题。SPDT具有较高的组织渗透性、空间可控性和原位产生活性氧的能力,在深部肿瘤的治疗中表现出潜在的应用价值,已成为恶性肿瘤治疗的替代疗法^[23]。

作为钙钛矿结构的纳米材料,钛酸钡(BTO)是一种典型的压电半导体材料,由于其良好的生物相容性和机电耦合特性,已成功应用于恶性肿瘤SPDT。Zhu等^[24]应用水热法合成了粒径为100 nm的四方相BTO纳米颗粒(T-BTO NPs),首次将超声与T-BTO NPs结合用于肿瘤治疗,结果显示,在超声波辐照下T-BTO NPs可发生极化并建立动态内部电场,催化氧化还原反应产生活性氧;电子自旋共振结果表明,T-BTO NPs水溶液显示出·OH和·O₂⁻特征信号,这可能归因于e⁻和h⁺分离引起的能带倾斜在能量上有利于·OH和·O₂⁻的产生;体外细胞和体内肿瘤异种移植实验均表明T-BTO NPs在超声波辐照下具有显著的肿瘤清除效果,并在体内表现出良好的生物安全性。针对肿瘤微环境的缺氧状态(动脉血氧分压≤2.5 mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa),Wang等^[25]合成了一种超小的脂质体(DSPE-PEG₂₀₀₀)包被的BTO纳米颗粒(P-BTO),其粒径为(6.83±1.75) nm,在超声波辐照下其表面可产生不平衡电荷,诱导氧化还原反应的级联,同时产生活性氧和O₂。活性氧可以诱导肿瘤细胞凋亡,O₂显著缓解了肿瘤微环境缺氧状态,下调缺氧诱导因子-1α(HIF-1α)的表达,从而抑制肿瘤转移,为易转移的三阴性乳腺癌提供了一种新型疗法。

在压电半导体纳米材料的基础上,研究人员通过掺杂、表面修饰、构建异质结、引入氧缺陷等一系列修饰策略,提高了

SPDT 疗效。基于 BTO 显著的压电效应, Zhao 等^[26]制备了 $\text{Cu}_{2-x}\text{O}-\text{BaTiO}_3$ 异质结构 ($\text{Cu}_{2-x}\text{O}-\text{BTO NCs}$), 在超声波辐照下该异质结构的形成可以进一步增强 e^- 和 h^+ 的分离和迁移, 从而促进活性氧的产生。此外, 由于 Cu(I) 的存在, $\text{Cu}_{2-x}\text{O}-\text{BTO NCs}$ 具有类芬顿反应的活性, 将肿瘤微环境的内源性 H_2O_2 转化为细胞毒性 $\cdot\text{OH}$, 实现声压电动力学和化学动力学的协同治疗, 且其在 4T1 荷瘤小鼠模型中表现出较高的细胞毒性和肿瘤生长抑制率 (76.0%)。Cheng 等^[27]制备了铋掺杂的缺氧 BTO 纳米颗粒 (OBB NPs), 并将其应用超声波辐照以治疗卵巢癌, 压电响应力显微镜下可见 OBB NPs 的电滞回线明显窄于 BTO, 表明较小的电压变化即可引起 OBB NPs 相变, 较 BTO 具有更好的压电性能。以上结果证实, 铋掺杂构建氧缺陷和肖特基结不仅可以降低禁带宽度, 还可以改善 BTO 的压电响应, 进一步提高肿瘤的治疗效果。

在空间结构上, 二维层状压电半导体是 SPDT 的理想材料。Dong 等^[28]应用水热法合成了二维压电结构的 Bi_2MoO_6 (BMO NRs), 并对其聚乙二醇修饰以用于实现谷胱甘肽增强的肿瘤声 SPDT。肿瘤微环境中高水平谷胱甘肽 [$(1 \sim 10) \times 10^{-3} \text{ mol}$] 作为主要的内源性抗氧化剂, 消耗细胞内过量的活性氧, 维持氧化还原稳态, 从而削弱 SPDT 的疗效。该研究结果表明, 在人宫颈癌 Hela 细胞内, BMO NRs 可以消耗内源性谷胱甘肽, 产生 Mo^{5+} 离子并产生氧空位, 谷胱甘肽激活的 BMO NRs 由于内部氧缺陷而显示出更高的活性氧生成效率。同时, BMO NRs 还可作为体内 CT 成像的造影剂, 在治疗的同时能够对感兴趣区的组织靶向成像, 实现诊疗一体化。

(二) 在抗菌治疗和伤口愈合中的应用

目前抗生素耐药性是细菌感染治疗面临的主要问题。SPDT 作为一种新的治疗方法, 可在超声辐照下压电催化产生活性氧, 参与细菌代谢的电子传递链, 破坏细菌细胞壁, 使细菌蛋白质变性^[29]。此外, 压电材料在超声波辐照下可在表面产生正负电荷, 干扰细菌的正常生理活动。

Feng 等^[30]选择卟啉的中空金属有机骨架 (HNTM) 作为声敏剂, 通过静电相互作用在 HNTM 表面修饰具有压电效应的二硫化钼纳米片 (MoS_2), 并在表面修饰一层红细胞膜, 制备了 RBC-HNTM- MoS_2 纳米复合材料, 用于耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 感染的骨髓炎的抗菌治疗。在超声波辐照下, MoS_2 发生极化可以改善 HNTM 在 HNTM- MoS_2 异质界面处的电荷转移, 从而增加活性氧的产生。此外, 在 HNTM- MoS_2 表面修饰的红细胞膜可中和骨髓中剩余的毒素, 从而消除骨感染。该研究结果显示, HNTM- MoS_2 在超声波辐照 15 min 后, MRSA 细胞内 DNA 损伤和氧化应激增加, 导致其嘌呤代谢、色氨酸代谢、泛酸和辅酶 A 合成障碍, 对 MRSA 抗菌效率达 98.5%。Liu 等^[31]开发了一种基于 SPDT 的多功能水凝胶敷料, 在超声波辐照下嵌入水凝胶的 BTO 建立了强大的内部电场以产生活性氧, 在体外和体内实验中均显示出优异的抗菌性能, 同时通过促进上皮细胞迁移、减轻炎症和促进血管生成以促进伤口修复。此外, 水凝胶将 BTO 纳米颗粒限制在伤口区域, 并在超声波辐照下局

部诱导压电催化以清除细菌, 显著提高了治疗的生物安全性。

与肿瘤治疗类似, 压电半导体纳米材料可以通过构建异质结构提高 SPDT 抗菌效果。Wu 等^[32]构建了具有肖特基结的 Au@BaTiO_3 (Au@BTO), 并证实 Au 纳米颗粒负载到 BTO 表面形成金属/半导体肖特基结诱导 BTO 的能带弯曲, 促进 e^- 和 h^+ 的分离及迁移; 同时体外实验结果表明 Au@BTO 具有高效的抗菌性能, 在超声波辐照 4 min 后对大肠杆菌抗菌效率达 99.23%, 对金黄色葡萄球菌抗菌效率达 99.94%; 划痕试验等亦证实了 Au@BTO 可以促进成纤维细胞迁移, 从而加速小鼠伤口愈合。

(三) 在动脉粥样硬化治疗中的应用

动脉粥样硬化是一种血管慢性炎症性疾病, 其中巨噬细胞在斑块的发展中发挥了重要作用, 可分为 M1 和 M2 两种亚型, 两种巨噬细胞间的动态平衡主导了斑块的演变, 靶向诱导病变巨噬细胞凋亡是早期动脉粥样硬化斑块的主要治疗策略^[33-34]。

Cheng 等^[35]通过将巨噬细胞膜包覆在棒状 Au-ZnO 肖特基结表面, 然后靶向递送至动脉粥样硬化病变, 电子自旋共振结果表明, 由超声波辐照的压电催化可以产生大量活性氧, 包括 $\cdot\text{O}_2^-$ 、 $^1\text{O}_2$ 、 $\cdot\text{OH}$ 。该实验以泡沫细胞作为体外动脉粥样硬化模型, 应用流式细胞术评价细胞凋亡情况, 结果显示 Au-ZnO@MM+US 组泡沫细胞的凋亡率可达 81.25%; 应用 JC-1 试剂盒评估线粒体膜电位变化, 进一步验证了细胞凋亡及其机制, 证实超声波辐照下产生的活性氧可以诱导过度自噬和线粒体功能障碍, 从而促进泡沫细胞凋亡, 并抑制斑块进展。

(四) 在神经修复中的应用

深部脑刺激疗法是一种新型的神经外科治疗方法, 通过在大脑的特定区域植入电极, 产生电刺激调节异常大脑活动, 已被用于帕金森疾病、静止性震颤和肌张力障碍等治疗中。然而, 与其他脑部手术相同, 该方法具有侵入性外科手术的风险。因此, 临床上迫切需要一种无创的神经刺激方法。压电半导体纳米材料利用其独特的压电效应, 在外部刺激下可以产生直流电, 同时超声波具有较强的组织穿透力和精确聚焦等优点。因此, SPDT 为帕金森病、脑卒中等脑部疾病的治疗提供新的方向。

Chen 等^[36]设计了一种多级结构压电纳米簇 (PEP@BT NCs), 在超声波辐照下实现了远程神经调控, 随后在斑马鱼和小鼠帕金森病模型中评估其神经调控效果, 结果显示在两种动物模型中 PEP@BT NCs 均表现出多巴胺能神经元的再生和功能恢复效果, 分析原因为超声波辐照的 PEP@BT NCs 刺激可以诱导膜去极化并使神经元中钙离子内流, 增强了酪氨酸羟化酶的活性, 从而改善多巴胺的产生。Kim 等^[37]设计了一种释放一氧化氮的压电 BTO 纳米粒 (BTNP) 的多功能体系, 发现其在外部超声波辐照下可以产生一氧化氮和直流电, 其中一氧化氮的释放破坏了血脑屏障, 使纳米粒积聚到脑实质中, 而压电诱导的输出电流可打开附近神经元的钙离子通道并加速突触神经递质的释放, 从而刺激神经系统。

三、小结与展望

近年来, 关于 SPDT 的研究已取得较多进展, 研究人员通过

合成不同类型的声压电纳米材料,实现了SPDT基础材料的开发;通过调控声压电纳米材料的结构和性质,对其声压电动力学性能进一步优化;通过一系列的修饰策略,实现更高效的疗效。目前SPDT已在体外和体内实验中展现出一定的疗效,主要分为两个方面,即压电催化氧化还原反应产生活性氧、产生电信号影响生物活性。

尽管目前关于SPDT的研究已得到初步进展,但仍面临着挑战,如部分纳米材料在细胞及动物实验中表现出良好的生物相容性,但长期的生物安全性、靶向性、降解性仍需进一步评估;长时间超声波辐照可导致局部温度升高和空化效应,可能诱导细胞和组织热损伤和机械损伤,需进一步探讨超声波辐照条件(功率、频率、占空比、持续时间等)与纳米材料精确匹配,以提高生物安全性,实现最佳疗效;除产生活性氧外,压电半导体在超声波辐照下还可以产生其他细胞毒性自由基(如硫酸盐、氮氧化物和烷氧基),这也为未来研究提供了一个新的方向;此外,SPDT可以与免疫治疗、气体治疗、化学动力学治疗、光热治疗、光动力学治疗相结合,构建多模态联合治疗,进一步提高疗效。

参考文献

- [1] Huang X, He D, Pan Z, et al. Reactive-oxygen-species-scavenging nanomaterials for resolving inflammation[J]. *Mater Today Bio*, 2021, 11: 100124.
- [2] Sahoo BM, Banik BK, Borah P, et al. Reactive oxygen species(ROS): key components in cancer therapies[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2022, 22(2): 215-222.
- [3] Di Y, Deng R, Liu Z, et al. Optimized strategies of ROS-based nanodynamic therapies for tumor theranostics[J]. *Biomaterials*, 2023, 303: 122391.
- [4] Song X, Zhang Q, Chang M, et al. Nanomedicine-enabled sonomechanical, sonopiezoelectric, sonodynamic, and sonothermal therapy[J]. *Adv Mater*, 2023, 35(31): e2212259.
- [5] 张政, 杨丹丹, 张欣, 等. 声动力治疗的研究进展[J]. *临床超声医学杂志*, 2021, 23(8): 611-614.
- [6] Son S, Kim JH, Wang X, et al. Multifunctional sonosensitizers in sonodynamic cancer therapy [J]. *Chem Soc Rev*, 2020, 49 (11) : 3244-3261.
- [7] Wang X, Zhong X, Bai L, et al. Ultrafine titanium monoxide(TiO_{1+x}) nanorods for enhanced sonodynamic therapy [J]. *J Am Chem Soc*, 2020, 142(14): 6527-6537.
- [8] 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 [J]. *Adv Mater*, 2019, 31(23): e1900730.
- [9] Wang Q, Tian Y, Yao M, et al. Bimetallic organic frameworks of high piezovoltage for sono-piezo dynamic therapy [J]. *Adv Mater*, 2023, 35(41): e2301784.
- [10] Liu X, Pan X, Wang C, et al. Modulation of reactive oxygen species to enhance sonodynamic therapy [J]. *Particuol*, 2023, 75: 199-216.
- [11] Wen S, Zhang W, Yang J, et al. Ternary $\text{Bi}_2\text{WO}_6/\text{TiO}_2$ -Pt heterojunction sonosensitizers for boosting sonodynamic therapy [J]. *ACS Nano*, 2024, 18(34): 23672-23683.
- [12] He Z, Du J, Miao Y, et al. Recent developments of inorganic nanosensitizers for sonodynamic therapy [J]. *Adv Healthc Mater*, 2023, 12(22): e2300234.
- [13] 蒋恩琰, 王丹, 张照霞, 等. 声动力疗法的机制研究进展[J]. *临床超声医学杂志*, 2023, 25(8): 677-680.
- [14] Chen S, Tong X, Huo Y, et al. Piezoelectric biomaterials inspired by nature for applications in biomedicine and nanotechnology [J]. *Adv Mater*, 2024, 36(35): e2406192.
- [15] Shi J, Zeng W, Dai Z, et al. Piezocatalytic foam for highly efficient degradation of aqueous organics [J]. *Small Science*, 2021, 1 (2) : 2000011.
- [16] Zhao Y, Huang T, Zhang X, et al. Piezotronic and piezo-phototronic effects on sonodynamic disease therapy [J]. *BME Mat*, 2023, 1(1) : e12006.
- [17] Hong K, Xu H, Konishi H, et al. Direct water splitting through vibrating piezoelectric microfibers in water [J]. *J Phys Chem Lett*, 2010, 1(6): 997-1002.
- [18] Chen S, Zhu P, Mao L, et al. Piezocatalytic medicine: an emerging frontier using piezoelectric materials for biomedical applications [J]. *Adv Mater*, 2023, 35(25): e2208256.
- [19] Wang K, Han C, Li J, et al. The mechanism of piezocatalysis: energy band theory or screening charge effect? [J]. *Angew Chem*, 2022, 134(6): e202110429.
- [20] Ma J, Xiong X, Wu D, et al. Band position-independent piezo-electrocatalysis for ultrahigh CO_2 conversion [J]. *Adv Mater*, 2023, 35 (21): e2300027.
- [21] Li Z, Zhang T, Fan F, et al. Piezoelectric materials as sonodynamic sensitizers to safely ablate tumors: a case study using black phosphorus [J]. *J Phys Chem Lett*, 2020, 11(4): 1228-1238.
- [22] Meng N, Liu W, Jiang R, et al. Fundamentals, advances and perspectives of piezocatalysis: a marriage of solid-state physics and catalytic chemistry [J]. *Prog Mater*, 2023, 138: 101161.
- [23] Wu N, Fan CH, Yeh CK. Ultrasound-activated nanomaterials for sonodynamic cancer theranostics [J]. *Drug Discov Today*, 2022, 27(6): 1590-1603.
- [24] Zhu P, Chen Y, Shi J. Piezocatalytic tumor therapy by ultrasound-triggered and BaTiO_3 -mediated piezoelectricity [J]. *Adv Mater*, 2020, 32(29): e2001976.
- [25] Wang P, Tang Q, Zhang L, et al. Ultrasmall barium titanate nanoparticles for highly efficient hypoxic tumor therapy via ultrasound triggered piezocatalysis and water splitting [J]. *ACS Nano*, 2021, 15(7): 11326-11340.
- [26] Zhao Y, Wang S, Ding Y, et al. Piezotronic effect-augmented Cu_{2-x}O - BaTiO_3 sonosensitizers for multifunctional cancer dynamic therapy [J]. *ACS Nano*, 2022, 16(6): 9304-9316.
- [27] Cheng S, Luo Y, Zhang J, et al. The highly effective therapy of ovarian cancer by bismuth-doped oxygen-deficient BaTiO_3 with enhanced sono-piezocatalytic effects [J]. *Chem Eng J*, 2022, 442: 136380.

- [28] Dong Y, Dong S, Liu B, et al. 2D piezoelectric Bi₂MoO₆ nanoribbons for GSH-enhanced sonodynamic therapy [J]. *Adv Mater*, 2021, 33(51):e2106838.
- [29] Sirelkhatim A, Mahmud S, Seeni A, et al. Review on zinc oxide nanoparticles: antibacterial activity and toxicity mechanism [J]. *Nanomicro Lett*, 2015, 7(3):219-242.
- [30] Feng X, Ma L, Lei J, et al. Piezo-augmented sonosensitizer with strong ultrasound-propelling ability for efficient treatment of osteomyelitis [J]. *ACS Nano*, 2022, 16(2):2546-2557.
- [31] Liu D, Li L, Shi B, et al. Ultrasound-triggered piezocatalytic composite hydrogels for promoting bacterial-infected wound healing [J]. *Bioact Mater*, 2022, 24:96-111.
- [32] Wu M, Zhang Z, Liu Z, et al. Piezoelectric nanocomposites for sonodynamic bacterial elimination and wound healing [J]. *Nano Today*, 2021, 37:101104.
- [33] Wang G, Qiu J, Hu J, et al. Id1: a novel therapeutic target for patients with atherosclerotic plaque rupture [J]. *Med Hypotheses*, 2011, 76(5):627-628.
- [34] Cao Z, Yuan G, Zeng L, et al. Macrophage-targeted sonodynamic/photothermal synergistic therapy for preventing atherosclerotic plaque progression using CuS/TiO₂ heterostructured nanosheets [J]. *ACS Nano*, 2022, 16(7):10608-10622.
- [35] Cheng J, Pan W, Zheng Y, et al. Piezocatalytic schottky junction treats atherosclerosis by a biomimetic trojan horse strategy [J]. *Adv Mater*, 2024, 36(19):e2312102.
- [36] Chen Y, Feng P, Zhong G, et al. Piezoelectric nanogenerators enabled neuromodulation rescued dopaminergic neuron loss in Parkinson's disease [J]. *Nano Energy*, 2024, 121:109187.
- [37] Kim T, Kim HJ, Choi W, et al. Deep brain stimulation by blood-brain-barrier-crossing piezoelectric nanoparticles generating current and nitric oxide under focused ultrasound [J]. *Nat Biomed Eng*, 2023, 7(2):149-163.

(收稿日期:2024-08-26)

· 病例报道 ·

Prenatal ultrasonic manifestations of syndrome caused by *Tp63* gene mutation: a case report

Tp63 基因变异导致的综合征产前超声表现 1 例

吴丽萍, 杨聪聪, 初晓凌

[中图法分类号]R445.1;R714.5

[文献标识码]B

孕妇, 24 岁, 自述夫妻双方身体健康, 无裂手裂足等畸形及家族史; 孕期无致畸药物服用史、放射接触史和病毒感染史; 无吸烟、饮酒等不良嗜好。2 年前第 1 次妊娠, 孕 21 周于我院行胎儿系统超声检查: 胎儿双顶径 5.4 cm, 头围 18.9 cm, 腹围 15.1 cm, 股骨长 3.4 cm, 胎盘附着于子宫后壁, 羊水最大深度 5.2 cm, 胎心率 146 次/min。依次检查胎儿头颅、脊柱、双侧上肢、下肢、颜面部、胸腔、腹腔均未见异常。反复扫查胎儿双手双足发现结构异常, 双手掌冠状切面示手呈“V”形, 从手掌部中央裂开, 将手掌分成两部分, 桡侧与尺侧各有一部分手掌; 足底平面示双足呈“V”形向足心裂开, 足趾数量减少, 呈钳样改变(图 1A、B)。超声提示: ①单胎妊娠; ②胎儿手足发育异常(裂手裂足畸形)。孕妇及其家属要求终止妊娠, 引产一男死婴, 大体肉眼观与产前超声所见一致(图 1C、D)。未行基因检测。

1 年前该孕妇再次妊娠, 孕 21⁺周胎儿系统超声检查: 胎儿双顶径 5.3 cm, 头围 19.4 cm, 腹围 17.1 cm, 股骨长 3.4 cm, 胎盘

附着于子宫后壁, 羊水最大深度 5.4 cm, 胎心率 136 次/min。依次检查胎儿头颅、脊柱、双侧上肢、下肢、胸腔、腹腔均未见异常。反复扫查胎儿颜面部、双手双足发现结构异常: ①正中唇部连续性中断, 上牙槽突连续性中断, 后方软硬腭及颧骨水平板均见连续性中断, 后方犁骨可见; ②双手指数量减少, 掌骨显示欠清晰, 手掌呈“V”形向掌心裂开, 手指向手心处弯曲, 形态不自然, 似中央手指缺如, 远端部分指骨相互贴近, 结构紊乱; ③双足趾数量减少, 呈“V”形向足心裂开, 两侧足趾向内侧屈曲(图 2A~C)。超声提示: ①单胎妊娠; ②胎儿唇腭裂; ③胎儿手足发育异常(裂手裂足畸形)。孕妇及其家属要求终止妊娠, 引产一男死婴, 大体肉眼观见裂手裂足, 拇指(趾)并指, 唇腭裂, 皮肤干裂(图 2D~G)。因孕周限制无法观察牙齿、汗腺、乳腺和泪管发育情况。全外显子测序检测示引产胎儿在 *Tp63* 基因 c.637C>T(p.R225C) 存在变异; 应用 Sanger 测序对其父母进行检测, 母亲是杂合体, 父亲未携带该变异基因(图 3)。

作者单位: 山东省立第三医院超声医学科, 山东 济南 250031

通讯作者: 初晓凌, Email: wzzwlp1705@163.com