脂质微泡结合超声靶向爆破用于治疗小鼠乳腺癌的药效学评价

张 迪，王晓雪，张书贺，赵艺涵，金光明*
（延边大学附属医院超声医学科，吉林延吉 133000）

摘要：该研究将转铁蛋白-聚乙二醇化多西他赛白蛋白纳米粒（Tf-PEG-DANPs）制备成脂质微泡并对其表征，结合超声靶向微泡爆破（UTMD）技术，通过体外细胞试验和体内动物模型治疗，探索了该微泡结合UTMD的药物靶向性、治疗效果，以及其毒性和不良反应。结果显示，Tf-PEG-DANPs脂质微泡粒的径和ζ电位分别为（152.11±16.28）nm和（－6.24±2.35）mV；呈类球形，分布均匀；包封率和载药量分别为（94.61±0.67）%和（8.82±0.92）%。与常规制剂相比，该微泡联合UTMD在体外可显著抑制小鼠乳腺癌细胞（4T1细胞）增殖并促进其凋亡。小鼠体内药效学研究结果显示，该微泡联合UTMD对乳腺癌肿瘤的抑制作用较强，且未造成小鼠的肝肾功能损伤。该研究为乳腺癌的靶向治疗提供了一种高效、低毒的新策略，具有重要的临床应用潜力。

关键词：脂质微泡；超声靶向微泡爆破；多西他赛；抗肿瘤药；乳腺癌；细胞毒性；药效学
中图分类号：R944.9；R965；R979.1^{+}9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)07-0893-08
引用：张 迪, 王晓雪, 张书贺, 等. 脂质微泡结合超声靶向爆破技术用于治疗小鼠乳腺癌的药效学评价[J]. 中国医药工业杂志, 2025, **56**(7): 893-900. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.07.008

Pharmacodynamic Evaluation of Lipid Microbubbles Combined with Ultrasound Targeted Destruction Technology for Treatment of the Mouse Breast Cancer

ZHANG Di, WANG Xiaoxue, ZHANG Shuhe, ZHAO Yihan, JIN Guangming*
(*Dept. of Ultrasound, Yanbian University Hospital, Yanji 133000*)

ABSTRACT: This study developed transferrin-PEGylated docetaxel albumin nanoparticles (Tf-PEG-DANPs)-loaded lipid microbubbles and characterized their properties. Combined with ultrasound-targeted microbubble destruction (UTMD) technology, the drug targeting ability, therapeutic efficacy, toxicity, and adverse effects were systematically investigated through *in vitro* cellular experiments and *in vivo* animal models. The results demonstrated that Tf-PEG-DANPs-loaded lipid microbubbles exhibited a particle size of (152.11±16.28) nm with a ζ potential of (－6.24±2.35) mV, and displayed uniform quasi-spherical morphology. The encapsulation efficiency and drug loading were (94.61±0.67) % and (8.82±0.92) %, respectively. Compared with the conventional formulations, the Tf-PEG-DANPs-loaded lipid microbubbles combined with UTMD significantly inhibited proliferation and induced apoptosis in mouse 4T1 breast cancer cells. Furthermore, *in vivo* pharmacodynamic evaluationsshowed enhanced tumor suppression efficacy without inducing hepatic or renal toxicity in murine models. This research provided a novel targeted therapeutic strategy with high efficacy and low systemic toxicity, demonstrating substantial clinical potential for breast cancer treatment.

Key Words: lipid microbubble; ultrasound-targeted microbubble destruction; docetaxel; antineoplastics; breast cancer; cytotoxicity; pharmacodynamics

中国女性乳腺癌发病人数及死亡人数均居世界首位[1]。对于晚期乳腺癌，化疗仍然是首选，但由于化疗药物吸收率低、药物不能在病灶充分地发挥效用，导致我国乳腺癌患者的预后及5年生存率不乐观[2]。因此，现阶段乳腺癌治疗的难点集中在如何提升药物靶向性和增加药物吸收率两方面。研发具有更高靶向性、更高吸收率的抗肿瘤药物制剂和设计出新型治疗方式的需求十分迫切。根据本课题组的前期研究，转铁蛋白-聚乙二醇化多西他赛白蛋白纳米粒（transferrin-PEGylated docetaxel albumin nanoparticles，Tf-PEG-DANPs）对非小细胞肺癌及乳腺癌的疗效良好[3—5]，但在靶向性及吸收率方面仍有较大的提升空间。

超声靶向微泡破坏（ultrasound targeted microbubble destruction，UTMD）技术是一种新型的医学技术。它利用超声波（ultrasound，US）的能量和微泡的特性，将药物或治疗物质精确地输送到病变部位，从而达到治疗的目的。其原理是利用US的能量，将微泡聚集在病变部位，然后通过US引发的各种理化效应使微泡破裂，释放药物或治疗物质；其中，起主要作用的是US的空化效应，即肿瘤血管内的液体在US减压作用下产生大量真空微气泡；而当转换成增压作用时，这些真空微气泡受压破裂，瞬间形成上千个大气压的冲击力，使药物制剂穿过分子间隙，直接被推入肿瘤细胞内发挥治疗作用。此技术具有非侵入性、精确性高、治疗效果好等优点，目前被广泛应用于肿瘤、心血管及神经系统疾病等领域的治疗[6]。在肿瘤治疗中，UTMD技术可以将化疗药物精确地输送到肿瘤部位，减少药物对正常细胞的损伤，提高治疗效果。同时，US可以促进药物的渗透和吸收，增强药物的疗效。

收稿日期：2025-03-01

基金项目：吉林省自然科学基金项目（YDZJ202201ZYTS204）、吉林省教育厅“十三五”科学技术研究规划项目（192823）、吉林省卫生与健康青年科技骨干培养计划项目（2018Q038）

作者简介：张　迪，女，硕士研究生，专业方向：超声结合纳米靶向抗肿瘤药物治疗。

通信作者：金光明，男，博士，主任医师，从事超声结合纳米靶向抗肿瘤药物治疗。

E-mail：jgm920@sina.com

本研究拟将Tf-PEG-DANPs进一步制备成脂质微泡（lipid microbubbles）的形式，并对乳腺癌肿块进行US照射，旨在提升药物的吸收率和靶向性，探索一种新的治疗模式。本研究还全面研究了US的一些物理及化学效应，希望能详细阐明US辅助主动靶向抗肿瘤纳米制剂治疗乳腺癌的机制。

1　仪器与试药

Alpha 1-2/LD-Plus型冷冻干燥机（德国Christ公司）；Nano DeBEE 45-1型乳均机（美国Nano公司）；Malvern Nano ZS 90型马尔文激光粒度分析仪（英国Malvern公司）；JEM1400PLUS型透射电镜、TCS SP2型激光共聚焦显微镜（confocal laser microscope，CLSM）（德国Leica公司）；V-999H型旋转蒸发仪（美国Agilent公司）；AIRTECH型超净台（苏州安泰空气技术有限公司）；RDN-1000型细胞培养箱（宁波扬辉仪器有限公司）；Frontier 5000 Multi Pro型多功能离心机（中国OHAUS公司）；Acuson S2000微型超声仪（德国SIEMENS公司）；Spectra Max190型酶标仪（美国MD公司）；Sephadex G-50凝胶柱［格来赛生命科技（上海）有限公司］；透析膜、膜筛及微孔滤膜均购自上海源叶生物科技有限公司。

多西他赛（docetaxel，**1**）原料药（西安新诚生物科技有限公司，含量99.2%，批号561156）；**1**注射液（江苏恒瑞医药股份有限公司，商品名Aisu®，约含**1** 25%，批号H20020543）；ART202S重组人转铁蛋白、白蛋白（北京知禾新创生物技术有限公司）；PEG（相对分子质量20 000，北京键凯科技股份有限公司）；甘氨酸（河北拓海生物科技有限公司，批号2112091255）；CCK8溶液（上海酶联生物科技有限公司）；香豆素6（coumarin 6，C6，上海源叶生物科技有限公司）；4',6-二脒基-2-苯基吲哚（4',6-diamidino-2-phenylindole，DAPI，美国Thermo Fisher公司）；10% FBS胎牛血清、RPMI 1640培养液（含1%谷氨酰胺）、1%青霉素-链霉素双抗、胰蛋白酶、DMEM培养基、PBS、氯仿、乙醇、硼酸缓冲液（0.1 mol/L，pH 9.0）、5%葡萄糖、全氟戊烷（perfluoro-*n*-pentane，PFP）、无水乙醇、多聚甲醛（polyformaldehyde，PFA）、乙腈、三氯甲烷、中性甲醛缓冲液均购自吉林省玉禾生物科技有限责任公司。

小鼠乳腺癌细胞（4T1细胞）由延边大学基础医学院提供。培养条件为5% CO_2、温度37 ℃，细胞培养至对数生长

期时进行试验。

实验用BALB/c小鼠共20只，购自北京维通利华实验动物技术有限公司，均为雌性，4～7周龄，平均体质量20 g，洁净级别为SPF级，生产许可证编号为SCXK（京）2024-0003，使用许可证编号为SYXK（京）2024-0008。在延边大学附属医院中心试验室SPF级动物房饲养，温度18～22 ℃，湿度50%～60%（实验单位使用许可证编号为B10018692）。所有动物实验设计与操作均遵守延边大学附属医院实验动物管理和保护条例，严格遵守伦理3R原则，伦理审查报告审批号为IACUC-202401016-08。

2 方法与结果

2.1 Tf-PEG-DANPs脂质微泡的制备

将**1**原料药30 mg溶于氯仿550 μL和乙醇50 μL中配制成混合溶液；另将白蛋白300 mg溶于无菌水30 mL中。将上述两种溶液混合后移至乳均机内，在1.4×10^5 kPa下进行乳化12个循环，再将产物放入旋转蒸发仪内去除氯仿制成载**1**白蛋白纳米粒（docetaxel albumin nanoparticles，DANPs）。DANPs与硼酸缓冲液按规定比例混合，按比例加入PEG，于搅拌仪中反应3 h后，加入甘氨酸终止反应[3]。反应物经透析膜（截留分子量为70 000）旋转过滤0.5 h，去除未反应的白蛋白和PEG，剩余物经0.22 μm过滤器过滤并灭菌后得到PEG化DANPs（PEG-DANPs）。将PEG-DANPs缓慢加至含20 μg/mL转铁蛋白的PBS中充分搅拌，上Sephadex G-50凝胶柱，以PBS（pH 7.4）为洗脱液去除游离转铁蛋白；所获得的复合物经0.45 μm膜过滤，即得Tf-PEG-DANPs。将所得Tf-PEG-DANPs溶于5%葡萄糖溶液，精密量取1 mL，缓慢加入全氟戊烷10 μL，于冷水浴内超声（65 W，60 s，40 ℃），最终得Tf-PEG-DANPs脂质微泡。

2.2 脂质微泡粒径、ζ电位及包封率的测定

用纯净水稀释Tf-PEG-DANPs脂质微泡，采用粒度分析仪测定粒径及ζ电位，采用TEM观察脂质微泡的显微形态。以乙腈溶解**1**配制成对照品贮备液（1.0 mg/mL）。取贮备液适量，以流动相［乙腈和水（体积比55∶45）］稀释成质量浓度为400、200、100、50、25、12.5、6.25 μg/mL的系列溶液，进行HPLC分析。

色谱条件：色谱柱 ZORBAX RRHT柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 乙腈和水（体积比55∶45）；检测波长 230 nm；流速 1.0 mL/min；柱温 25 ℃；进样量 20 μL。

以**1**质量浓度（c）为横坐标、峰面积（A）为纵坐标，绘制标准曲线。结果显示，**1**质量浓度为6.25～400 μg/mL时，与峰面积线性关系良好，线性回归方程为A=22.208c+45.413 2（R^2=0.999 6）。

分别取适量Tf-PEG-DANPs及Tf-PEG-DANPs脂质微泡，溶于去离子水中，以0.22 μm微孔滤膜过滤除去未被包封的药物，在滤液中加入适量的乙腈，混合破乳。采用HPLC法测定Tf-PEG-DANPs及Tf-PEG-DANPs脂质微泡中的药物含量，根据下式计算包封率和载药量。结果显示，Tf-PEG-DANPs包封率和载药量分别为（93.90±1.38）%和（8.75±0.85）%（n=5）；Tf-PEG-DANPs脂质微泡包封率和载药量分别为（94.61±0.67）%和（8.82±0.92）%（n=5）。

载药量 = 脂质微泡内药物质量 / 脂质微泡的总质量 ×100%

包封率 = 脂质微泡内药物质量 / 脂质微泡中的投药量 ×100%

结果显示，Tf-PEG-DANPs粒径和ζ电位分别为（98.50±15.46）nm，（－8.73±2.29）mV；Tf-PEG-DANPs脂质微泡粒径和ζ电位分别为（152.11±16.28）nm，（－6.24±2.35）mV。TEM结果（图1）显示，Tf-PEG-DANPs和Tf-PEG-DANPs脂质微泡呈类球形，粒度分布均匀。

2.3 统计学方法

运用统计软件SPSS 26.0进行统计学分析。计量资料的正态性检验采用Kolmogorov-Smirnov检验，符合正态分布的两组间差异采用独立样本t检验，多组间均值差异采用方差分析检验，当P<0.05时认为差异有统计学意义。

2.4 脂质微泡对4T1细胞增殖的抑制效果

取对数生长期的4T1细胞，以每孔8×10^{3}个细胞的密度接种至96孔板，采用RPMI 1640培养基，在37 ℃、5% CO_2条件下培养24 h后，分别加入质量浓度为0.05、0.1、0.5、1、5 μg/mL的Aisu®、Tf-

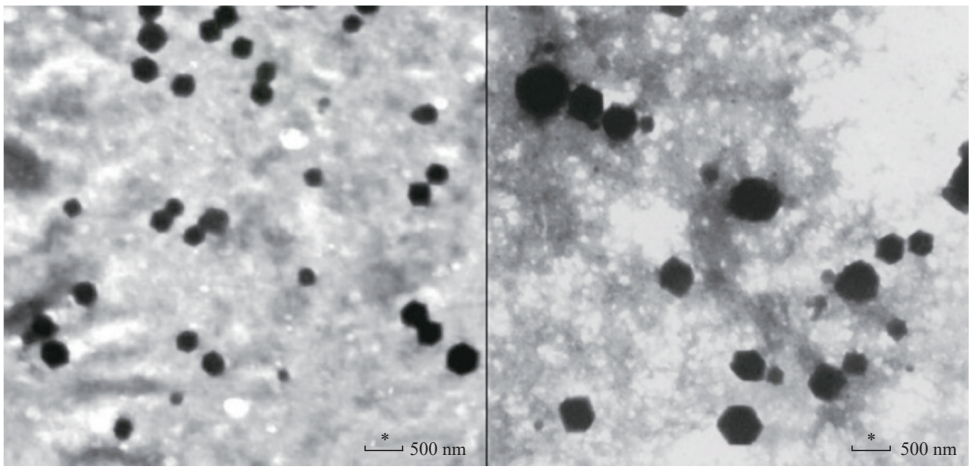


图 1　Tf-PEG-DANPs（A）**和 Tf-PEG-DANPs 脂质微泡**（B）**的 TEM 照片**（×300 000）

Fig.1　TEM Images of Tf-PEG-DANPs（A）and Tf-PEG-DANPs-loaded Lipid Microbubbles（B）（×300 000）

PEG-DANPs 和 Tf-PEG-DANPs 脂质微泡，继续培养 4 h。然后将细胞暴露在 1.0 MHz 的超声下照射 30 s，再继续培养。分别于培养 24、48 及 72 h 时取样，吸弃旧培养基，加入 CCK8 溶液 10 μL 继续培养 0.5 ～ 3 h。采用酶标仪测定培养 48 h 时 4T1 细胞在 450 nm 处的吸光度值，并计算不同质量浓度及不同药物对 4T1 细胞增殖的抑制率。

CCK8 试验结果（图 2）表明，Aisu®、Tf-PEG-DANPs 和 Tf-PEG-DANPs 脂质微泡 3 种制剂结合超声照射均对 4T1 细胞的增殖均有一定抑制作用，其中 Tf-PEG-DANPs 脂质微泡 + 超声组对 4T1 细胞的抑制作用要显著强于其他 2 组，提示其对 4T1 细胞的增殖抑制作用最强。

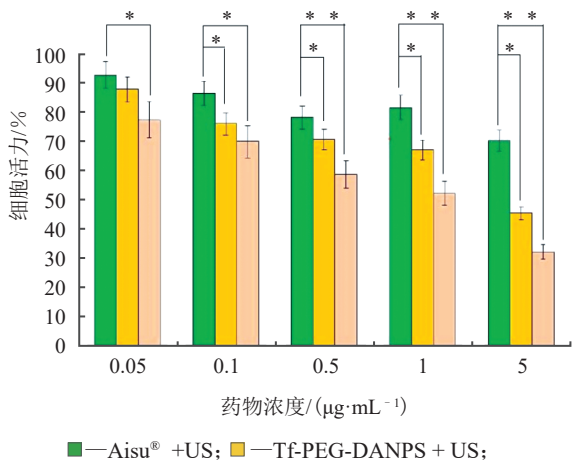


图 2　CCK8 检测各给药组对细胞增殖的抑制情况

（* 表示 P<0.05，** 表示 P<0.01；n=3）

Fig.2　The Inhibition of Cell Proliferation in Each Drug Group Detected by CCK8（*Represents P<0.05, **Represents P<0.01; n=3）

2.5　Tf-PEG-DANPs 脂质微泡的细胞摄取率

称取 C6 粉末 10 mg，加入无水乙醇溶解，制备成 1 mg/mL 的贮备液。称取 PFA 1 g、Tf-PEG-DANPs 脂质微泡冻干粉末（或 Tf-PEG-DANPs 冻干粉末）0.4 mg、PBS 12.5 mL，溶于三氯甲烷中，加入 C6 贮备液 200 μL，在 1.0 MHz 超声下照射 2 min，使其完全溶解。于 40 ℃水浴旋蒸 30 min 除去三氯甲烷，使药物在器壁上形成一层均匀的薄膜。加入 PBS 2 mL，水化 1 h，随后于冰水浴中超声 10 min（65 W，超声 2 s，间歇 2 s），即得 C6-Tf-PEG-DANPs 脂质微泡（或 C6-Tf-PEG-DANPs）。

取对数生长期的 4T1 细胞，在 12 孔板底部预先铺上直径为 20 mm 的细胞爬片，将 4T1 细胞以每孔 1×10^5 个细胞的密度接种于该 12 孔板中，再于 37 ℃、5% CO_2 条件下培养。24 h 后吸弃培养基，向孔中加入提前用无血清 1640 培养基稀释的游离 C6 溶液、

C6-Tf-PEG-DANPs、C6-Tf-PEG-DANPs 脂质微泡（各试验组中 C6 的质量浓度均为 10 μg/mL），继续培养 4 h，然后用 PBS（4 ℃预冷）清洗 3 次，用 4% PFA 溶液固定 15 min 后，每孔中再加入 1 μg/mL 的 DAPI 染液 500 μL，染色 15 min，经 PBS 洗涤 3 次，取出细胞爬片，倒扣在含有抗荧光衰减封片剂的载玻片上，采用 CLSM 观察并拍照。

结果（图 3）显示，相比于游离 C6 溶液，4T1 细胞对 C6-Tf-PEG-DANPs 和 C6-Tf-PEG-DANPs 脂质微泡摄取更多，说明二者具有优秀的细胞靶向性，而 C6-Tf-PEG-DANPs 脂质微泡又因为载药量高，因此进入细胞的量更多。

2.6 Tf-PEG-DANPs 脂质微泡结合超声的体内抗肿瘤作用

取 BALB/c 小鼠 20 只，随机分为 4 组，每组 5 只，用 4T1 细胞（细胞密度为每 1 mL 含 1×10^5 个）建立皮下移植瘤模型，当皮下移植瘤平均体积到达约 120 mm^3 时，分别给予 5%葡萄糖注射液（对照组）、Aisu®、Tf-PEG-DANPs 和 Tf-PEG-DANPs 脂质微泡，均通过尾静脉注射（20 mg/kg）给药，每 7 d 给药 1 次，共 4 次，每次注射给药后马上对小鼠乳腺癌肿块进行超声照射，主要照射部位为肿块及其滋养动脉，每次 30 s，强度为 1.0 MHz。于 D9、D15、D21、D27、D33 分别记录瘤块体积与小鼠体质量，绘制瘤块体积或小鼠体质量与药物治疗时间的关系曲线。在最后一次给药 48 h 后，将荷瘤小鼠全部处死，取瘤块、肺脏、肝脏等器官，以 10%中性甲醛缓冲液固定，之后送检［经苏木精和伊红（H&E）染色切片，进行病理 HE 检查（由军事医学科学院病理所承担完成）］。综合所有结果分析药物结合超声波的抗肿瘤效率及毒性。

乳腺癌荷瘤小鼠的体内药效学结果（图 4）显示，与 5%葡萄糖注射液 + 超声治疗组相比，Aisu®+ 超声治疗组、Tf-PEG-DANPs+ 超声治疗组和 Tf-PEG-DANPs 脂质微泡 + 超声治疗组均对肿瘤生长起到了一定的抑制作用，且 Tf-PEG-DANPs 脂质微泡 + 超声治疗组对肿瘤的抑制作用显著强于其他各组（$P<0.05$）。肿瘤组织 H&E 染色结果（图 5）显示，5%葡萄糖 + 超声治疗组镜下几乎没有看到细胞核呈棕黄色的凋亡细胞，Aisu®+ 超声治疗组、Tf-PEG-DANPs+ 超声治疗组镜下凋亡细胞逐渐增多，而 Tf-PEG-DANPs 脂质微泡 + 超声治疗组镜下可见弥漫性

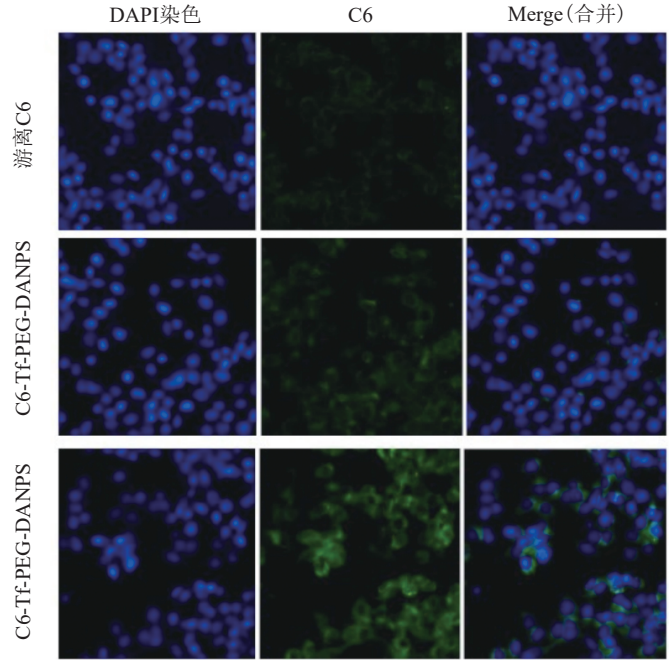
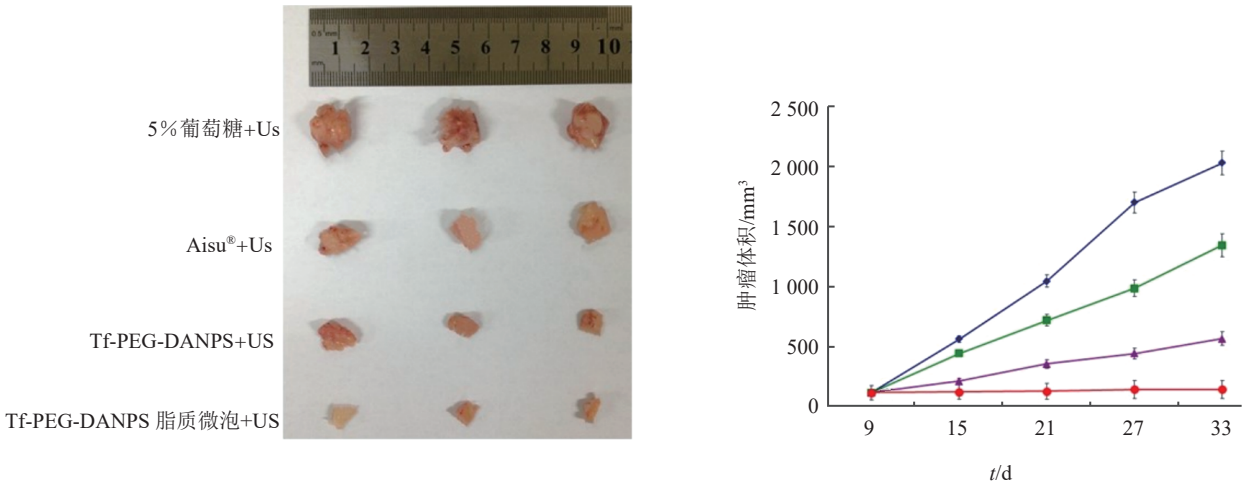


图 3 4T1 细胞对游离 C6 溶液、C6-Tf-PEG-DANPs、C6-Tf-PEG-DANPs 脂质微泡摄取情况（×100）

Fig.3 CLSM Images of 4T1 Cells Incubated with Free C6, C6-Tf-PEG-DANPs and C6-Tf-PEG-DANPs-loaded Lipid Microbubbles（×100）



◆—5% Glucose；■—PEG-DANPs；▲—Tf-PEG-DANPs；●—US+Tf-PEG-DANPs。

A—瘤块大小图；B—瘤块体积变化（* 表示 $P<0.05$，** 表示 $P<0.01$；$n=5$）。

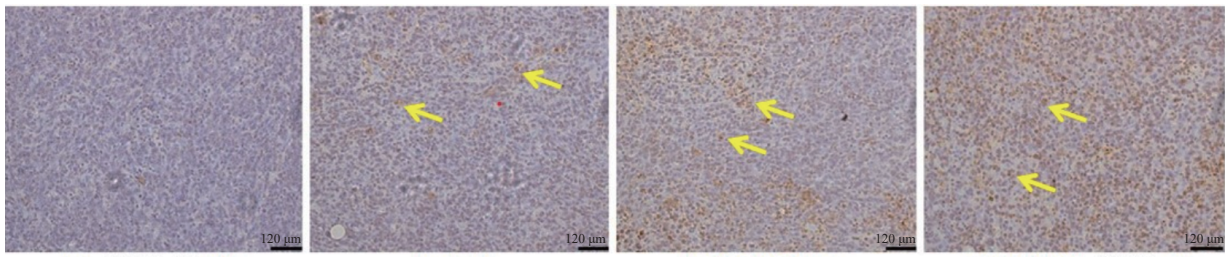
图 4　各组接受治疗小鼠体内药效学研究

Fig.4　*In vivo* Pharmacodynamic Study of Treated Mice in Each Group

分布的大片状棕黄色凋亡细胞，说明了该组诱导乳腺癌细胞凋亡的作用较强。此外，Tf-PEG-DANPs+超声治疗组和 Tf-PEG-DANPs 脂质微泡＋超声治疗组与 Aisu®+ 超声治疗组相比，可以较好地保持小鼠体质量（图 6A），维持机体机能（$P<0.05$ 和 $P<0.01$），其中 Tf-PEG-DANPs 脂质微泡＋超声治疗组维持体质量的效果更为显著。Tf-PEG-DANPs+ 超声治疗组小鼠的肝功能保护效果显著优于 5% 葡萄糖注射液＋超声治疗组（$P<0.05$），但与其他组相比无明显统计学差异，各治疗组在肾功能方面均未造成明显损伤（图 6B），说明 Tf-PEG-DANPs 脂质微泡＋超声治疗组对小鼠的不良反应较小。

3　讨论

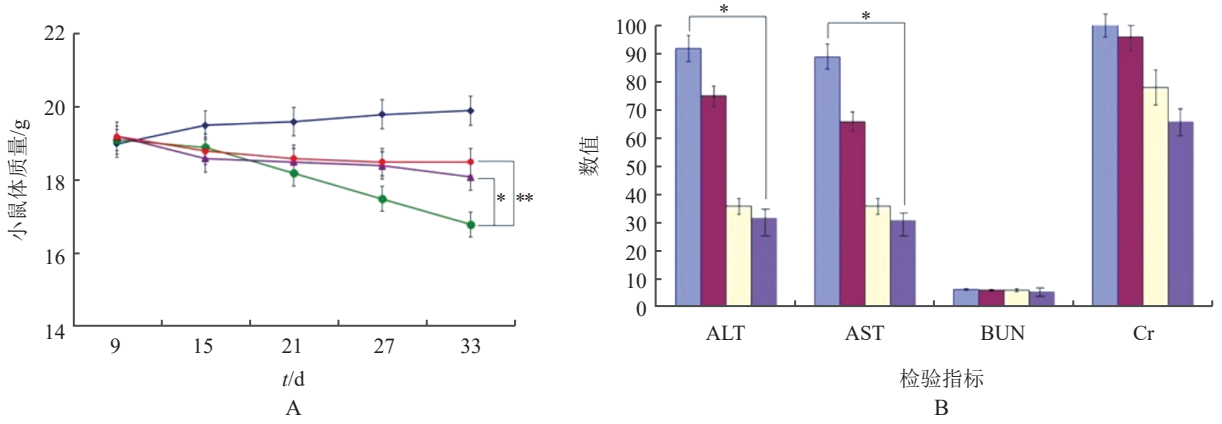
近年来，临床对更高靶向性、更高吸收率、更轻微不良反应的新型化疗制剂有强烈需求，因此设计出一种易接受、易推广的新型治疗方式日益迫切[7]。相关研究[8—9]显示，PEG 化修饰的纳米制剂在前列腺癌、胰腺癌及一些瘢痕疙瘩等疾病的治疗方面展现了巨大的潜力。为进一步提升纳米制剂的靶向性，本研究在前期研究的基础上将 Tf-PEG-DANPs 进一步制成了脂质微泡的形式，以进一步提升吸收率和靶向性。结果显示，该微泡大小适宜、



注：黄色箭头指示处为细胞核呈棕黄色的凋亡细胞。

图 5　肿瘤组织的 HE 染色切片（×500）

Fig.5　HE Staining Sections of Tumor Tissue (×500)



A—小鼠体质量变化曲线（◆—5%葡萄糖注射液 + 超声治疗组；●—Aisu®+ 超声治疗组；▲—Tf-PEG-DANPs+ 超声治疗组；●—Tf-PEG-DANPs 脂质微泡 + 超声治疗组）；B—小鼠肝肾功能检验数据［ALT—谷丙转氨酶 /（IU·L^{-1}）；AST—谷草转氨酶 /（IU·L^{-1}）；BUN—尿素氮 /（mmol·L^{-1}）；Cr—肌酐 /（mmol·L^{-1}）］（* 表示 $P<0.05$，** 表示 $P<0.01$；n=5）。

图 6 各组小鼠毒性和不良反应研究

Fig.6 The Toxicity and Side Effects of Mice in Each Group.

分布均匀、分散性稳定，同时具有较好的载药量及包封率，具备优越的载药性能。随后，本研究将 C6 与 Tf-PEG-DANPs 脂质微泡相连接，利用 CLSM 技术观察纳米制剂进入肿瘤细胞的情况。结果显示，4T1 细胞对 Tf-PEG-DANPs 脂质微泡的摄取较多，说明 Tf-PEG-DANPs 脂质微泡靶向性最好[10]。这是因为乳腺癌 4T1 细胞中转铁蛋白受体（transferrin receptor，TR）过表达[11]，C6-Tf-PEG-DANPs 脂质微泡中的 Tf 可以与乳腺癌 4T1 细胞表面 TR 特异性结合，进而提升药物的主动靶向性。另外，C6-Tf-PEG-DANPs 脂质微泡包含磷脂双分子层包膜，亲脂特性使其更易进入 4T1 细胞[12]。

然而，目前临床上不论是传统的乳腺癌化疗，还是新兴的内分泌、免疫治疗，仍以传统的静脉注射方式进行给药[13]，药物吸收率在达到一定程度后也无法进一步提升，已经越来越不能满足临床提高药物生物利用度及吸收率的要求。基于这种情况，许多利用医学物理、化学效应辅助治疗的新型治疗方式逐渐登上了历史的舞台。现阶段的主要辅助手段有超声波、热辐射、离子导入、红外照射及电极扫描等[14—15]。这些手段已应用于肝癌、胰腺癌、宫颈癌、视网膜母细胞瘤、卵巢癌、前列腺癌及乳腺癌等疾病的辅助治疗[16—19]，虽有一定提升治疗效果的作用，但均存在不同程度的局限性及不良反应，因而疗效仍较为有限。

本研究创新性地将 Tf-PEG-DANPs 脂质微泡结合 UTMD 技术治疗小鼠乳腺癌模型，旨在通过超声照射这种辅助手段进一步提升药物吸收率。与前期研究相比，超声的空化效应使抗肿瘤药物的吸收率得到明显提升[4—5]。ŞENAY 等[20]利用超声结合纳米微泡对肿瘤进行辅助治疗，并认为主要机制为超声的空化效应能在瞬时产生上千个大气压的冲击力，使载药微泡破裂并直接将药物推入肿瘤细胞，从而大幅提升了药物的吸收。其次，空化效应可造成肿瘤细胞膜弥散的程度加大、过程加快，使抗肿瘤药更多、更快地进入细胞[21]。另外有研究[22]表明，超声照射过程中产生的热能可加速肿瘤内部及周边血液和淋巴液循环，提升新陈代谢，进一步促进抗肿瘤药的吸收。

综上所述，Tf-PEG-DANPs 脂质微泡结合超声照射具有高靶向性、高疗效及低毒性特征，有望成为治疗乳腺癌的新方法，也为临床治疗乳腺癌增添了一种新选择。但是，该疗法在临床实践及推广过程中仍存在一些不足之处，例如：超声照射深度不足，限制了对位置较深肿块的治疗效果；初学者不易掌握超声照射的操控要领等[23]，这些问题均需要积累

更多的经验及制定完整的理论来解决。

参考文献：

[1] 崔芳芳，鲍俊哲，王琳琳，等. 1990—2019年中国女性“两癌”疾病负担变化趋势及预测分析[J]. 中国卫生统计，2022, **39**(5): 647-652.

[2] 张　雪，董晓平，管雅喆，等. 女性乳腺癌流行病学趋势及危险因素研究进展[J]. 肿瘤防治研究，2021, **48**(1): 87-91.

[3] JIN G M, JIN M J, YIN X Z, *et al*. A comparative study on the effect of docetaxel-albumin nanoparticles and docetaxel-loaded PEG-albumin nanoparticles against non-small cell lung cancer[J]. *Int J Oncol*, 2015, **47**(10): 1945-1953.

[4] JIN G M, JIN M J, JIN Z H, *et al*. Docetaxel-loaded PEG-albumin nanoparticles with improved antitumor efficiency against non-small cell lung cancer[J]. *Oncol Rep*, 2016, **36**(14): 871-876.

[5] 陈　兰，阴美娇，权修权，等. 超声波结合聚乙二醇化多西他赛白蛋白纳米粒治疗Balb/c小鼠乳腺癌模型的研究[J]. 实用医学杂志，2020, **36**(7): 890-894.

[6] TIAN P, WANG Y Z, DU W Y. Ultrasound-targeted microbubble destruction enhances the anti-tumor action of miR-4284 inhibitor in non-small cell lung cancer cells[J]. *Exp Ther Med*, 2021, **21**(6): 551.

[7] 翟婧彤，吕　丹，马　飞. 2020年度乳腺癌治疗新进展[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志，2020, **7**(1): 24-33.

[8] YAHŞI S, CEYLAN C, KIZILKAN Y, *et al*. Cribriform morphology in gleason score 3+4 moderate-risk prostate cancer: is it risk factor for biochemical recurrence?[J]. *Arch Esp Urol*, 2022, **75**(4): 325-329.

[9] SADOUGHI F, MANSOURNIA M A, MIRHASHEMI S M. The potential role of chitosan-based nanoparticles as drug delivery systems in pancreatic cancer[J]. *IUBMB Life*, 2020, **72**(5): 872-883.

[10] YAN C Y, SHI W G, GU J W, *et al*. Design of a novel nucleus-targeted NLS-KALA-SA nanocarrier to delivery poorly water-soluble anti-tumor drug for lung cancer treatment[J]. *J Pharm Sci*, 2021, **110**(6): 2432-2441.

[11] CHEN X L, SUN H, HU J, *et al*. Transferrin gated mesoporous silica nanoparticles for redox-responsive and targeted drug delivery[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017, **152**(4): 77-84.

[12] 马宁辉，路　璐，丁　越，等. 盐酸阿霉素和知母皂苷AⅢ共载脂质体的制备及包封率的测定[J]. 中草药，2019, **50**(1): 69-75.

[13] ANEES A, HASSAN Y, MOTIWALA Z Y, *et al*. Tissue damage caused by diclofenac intramuscular injection: the nicolau syndrome[J]. *Ibnosina J Med Biome*, 2023, **15**(8): 99-101.

[14] 孙茂本，蔡良真，刘冬生. 高频热疗配合化疗治疗晚期复发乳腺癌的疗效观察[J]. 中国实用医药，2020, **15**(14): 59-61.

[15] MALLICK B, MISRA J C, CHOWDHURY A R. Influence of Hall current and Joule heating on entropy generation during electrokinetically induced thermoradiative transport of nanofluids in a porous microchannel[J]. *Appl Math Mech*, 2019, **40**(10): 1509-1530.

[16] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, **70**(1): 7-30.

[17] MAZONAKIS M, LYRARAKI E, TOLIA M, *et al*. Risk for second bladder and rectal malignancies from cervical cancer irradiation[J]. *J Appl Clin Med Phys*, 2021, **22**(7): 103-109.

[18] SARANYA S, RADHIKA S, ABDULLA C M A, *et al*. Ultrasound irradiation in heterocycle synthesis: an overview[J]. *J Heterocyclic Chem*, 2021, **58**(8): 1570-1580.

[19] ZHOU H, FU J, FU Q H, *et al*. Biotin-streptavidin-guided two-step pretargeting approach using PLGA for molecular ultrasound imaging and chemotherapy for ovarian cancer[J]. *PeerJ*, 2021, **9**(10): 11486-11502.

[20] ŞENAY H Ş, GÜLIZ A K, HABIBE Y, *et al*. Development of ultrasound-triggered and magnetic-targeted nanobubble system for dual-drug delivery[J]. *J Pharm Sci*, 2019, **108**(3): 1272-1283.

[21] LAMBIN T, LAFON C, DRAINVILLE R A, *et al*. Locoregional therapies and their effects on the tumoral microenvironment of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2022, **28**(13): 1288-1303.

[22] REN L Q, LIU Y, YAO T F, *et al*. *In vivo* tumor ultrasound-switchable fluorescence imaging via intravenous injections of size-controlled thermosensitive nanoparticles[J]. *Nano Res*, 2023, **1**(16): 1009-1020.

[23] ZHANG Y, TANG N J, HUANG L D, *et al*. Effect of diagnostic ultrasound and microbubble enhanced chemotherapy on metastasis of rabbit VX2 tumor[J]. *Med Phys*, 2021, **48**(7): 3927-3935.