

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2017.05.010

• 综述 •

靶向超声造影剂在癌症诊疗中的应用前景

赵苗¹, 赵云¹, 周军²

Application Perspectives of Targeted Ultrasound Contrast Agents in Diagnosis and Therapy of Cancer

ZHAO Miao¹, ZHAO Yun¹, ZHOU Jun²

1. Department of Imaging and Nuclear Medicine, Medical College of Three Gorges University, Yichang 443000, China; 2. Department of Ultrasonography, The First Clinical Medical Science of Three Gorges University & Yichang Central People's Hospital, Yichang 443000, China

Corresponding Author: ZHAO Yun, E-mail: zhaoyun@ctgu.edu.cn



Abstract: Cancer has become the important social problems in China with its increasing incidence and mortality. Targeted ultrasound contrast agents-mediated ultrasound molecular diagnostic techniques and targeted therapeutic techniques may contribute to secondary prevention and tertiary prevention of cancer. Targeted ultrasound contrast agents have shown a prominent application value for its good advantage in cancer identification, efficacy monitoring, and serving as the gene and drug carriers to mediate cancer targeted therapy, and ultimately achieving the integration of cancer diagnosis and therapy though they are currently still in preclinical stage. Recently, foreign studies have also confirmed that targeted ultrasound contrast agents have anti-vascular effects and thus enhance the radiotherapy effect. Targeted ultrasound contrast agents-mediated ultrasound molecular imaging, precise chemotherapy, targeted gene therapy, radiotherapy sensitization are important support technologies of “precision medicine”. It will help to further accelerate ultrasound contrast agents translating into clinical applications by summarizing its recent progress and potential clinical application.

Key words: Targeted ultrasound contrast agents; Cancer; Molecular imaging; Therapy

摘要: 随着癌症发病率和死亡率的持续增加, 靶向超声造影剂介导的超声诊断技术和治疗技术对癌症的二级预防和三级预防具有积极影响。尽管靶向超声造影剂目前仍然处于临床前实验阶段, 但是已经初步展现出其突出的应用价值。它能够在癌症鉴别、疗效监测以及作为基因和药物载体介导癌症靶向治疗等方面发挥重要作用, 最终得以实现癌症诊断治疗一体化。近期, 国外研究还证实靶向超声造影剂具有抗肿瘤血管作用从而增强放疗效果。靶向超声造影剂介导的分子成像、精准化疗、靶向基因治疗、放疗增敏是实现“精准医疗”的重要支持技术, 总结近年来靶向超声造影剂在肿瘤疾病中的研究进展和应用潜力能够进一步推进其向临床应用的转化。

关键词: 靶向超声造影剂; 癌症; 分子成像; 治疗

中图分类号: R445.1; R730.41 **文献标识码:** A

0 引言

自2010年以来, 癌症已经成为国内首要死亡病因和主要的公共卫生问题, 癌症发病率和死亡率仍然处于上升趋势, 基于人群癌症登记册数据(2009—2011年)分析, 估计2015年我国新增约4 292 000例癌症患病病例和2 814 000例死亡病

例, 形势不容乐观^[1]。靶向超声造影剂(ultrasound contrast agents, UCAs)介导的分子成像克服了传统影像技术“同病异影, 异病同影”的局限性, 对癌症的诊断具有高度特异性。随着生物医学工程学的不断进步, 靶向UCAs的应用范围正在不断扩大, 在成像方面, 已经实现从血管内成像到血管外成像、单模态成像到多模态成像, 在应用方面, 已经实现从单纯成像到诊断治疗于一体的多功能成像。将靶向UCAs作为药物和基因的非病毒载体联合超声微泡击破技术(ultrasound triggered microbubble destruction, UTMD)提高癌症治疗的靶向性和治疗效果是近几年的研究热点。本文就靶向UCAs的发展以及在癌症鉴别诊断、癌症精准

收稿日期: 2016-10-21; 修回日期: 2017-02-03

基金项目: 湖北省重点实验室开放基金(2016KZL09)

作者单位: 1. 443000 宜昌, 三峡大学医学院影像医学与核医学专业; 2. 443000 宜昌, 三峡大学第一临床医学院超声科

通信作者: 赵云, E-mail: zhaoyun@ctgu.edu.cn

作者简介: 赵苗(1992-), 女, 硕士在读, 主要从事超声微泡的研究

化疗、基因治疗、放疗方面潜在的临床应用作一简要综述。

1 超声成像和治疗的分子探针-靶向超声造影剂

超声分子成像作为分子成像的重要组成部分,是将靶向UCAs作为分子探针,运用超声成像技术特异性地检测疾病解剖结构改变前的细胞和分子变化,从而更好地掌握疾病发生、发展、转归及治疗效果等信息。传统超声微泡由外壳和气体核心构成,根据外部包裹材料不同,主要分为白蛋白、非离子表面活性剂、糖类、磷脂和可生物降解的高分子多聚合物为外膜成分的五大类超声微泡造影剂。它们生物相容性好、稳定性好,在体内可以通过进入正常的体内新陈代谢过程和直接降解排出体内。微泡内充填的气体通常是空气、氮气、二氧化碳、氟硫气体、氟碳气体等,它们在体内不经过新陈代谢由肺呼出。氟硫气体、氟碳气体等生物惰性气体由于在包膜的低扩散性和在血液的低溶解性能够提高微泡在外周循环系统的稳定性,是微泡制备理想的填充气体,其低溶解性致使存在凝聚融合成大气泡造成栓塞的风险。靶向UCAs是继包裹空气或氧气的无壳型微泡、包裹空气的人血清清蛋白微泡和包裹全氟化碳等惰性气体的传统微泡之后的第四代造影剂,它将特异性配体(包括多肽、抗体等)连接在微泡外壳,借此实现特异性地与一种疾病过程的生物学标志物结合。Pysz等^[2]制备的第一个临床级血管内皮细胞生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)靶向微泡(BR55)初步展现了靶向UCAs在临床成像和治疗上的应用潜力,目前寻找特异性更强、稳定性更好、安全性更高、应用范围更广的造影剂是超声造影领域最为重要的研究方向,而纳米级UCAs、多模态UCAs、多功能UCAs是近几年的研究热点。

1.1 纳米级UCAs

纳米级UCAs克服了传统微泡(通常为1~5 μm)被限制在血管池的缺点,能够穿过血管间隙较大的肿瘤新生血管(通常为380~780 nm),实现肿瘤组织显像和治疗性药物的局部释放,从而具有较好的造影诊断和治疗功能^[3]。

1.2 多模态UCAs

多模态UCAs不仅可用于超声分子显像,还可增强光声显像、磁共振显像或CT显像,目前已经制备出超声和光声双模态成像以及超声和MRI双

模态显像的超声造影剂^[4-5]。

1.3 多功能UCAs

多功能UCAs不仅可用于成像,而且可以作为药物、肽类和基因的载体,介导药物靶向治疗和基因靶向转染^[6]。

2 靶向超声造影剂介导癌症诊断

2.1 超声分子成像原理及成像技术

靶向微泡经静脉注入后,浓聚在特异性分子标志物过表达的组织内,超声波入射到微泡上发生背向散射,从而增强回波信号。在低功率超声波激发下,微泡发生压缩、膨胀,其半径出现周期性改变,声阻抗随之发生改变,产生的不对称非线性振荡使微泡充当了回波增强器,进一步增强微泡和周围组织的信噪比。为了更好地区分结合型微泡和循环微泡,提高组织特异性,最简单的方法是等待至10 min,此时绝大多数循环微泡已经被肝脾内皮网状系统破坏或者已经溶解,这个时间段也允许靶向微泡更加充分结合到靶点上,另一种更为准确并普遍运用在临床前实验的方法是破坏—补给法,即在微泡破坏前后分别检测成像信号^[7]。超高速超声定位显微镜(ultrafast ultrasound localization microscopy, uULM)是近期研发的一种敏感度极强、分辨率极高、能够对单个微泡定位的成像技术^[8]。

2.2 癌症的超声分子成像

超声分子成像常见的靶点是血管腔内侧内皮细胞表面表达的受体分子,因此炎症因子、斑块和肿瘤成为超声分子成像三大重要的应用领域,其中癌症的早期诊断是超声分子成像最重要的应用领域。血管生成是癌症发展的一个标志,因此可以根据血管新生的分子变化实现癌症评估,如血管内皮细胞生长因子受体2、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、整合素 $\alpha v\beta 3$ 、内皮因子等。Bachawal等^[9]发现VEGFR2靶向的UCAs能够早期评估乳腺导管内原位癌进展并且很好地区分良恶性实体肿瘤(敏感度为84%,特异性为89%),Barua等^[10]使用整合素 $\alpha v\beta 3$ 靶向微泡提高卵巢肿瘤相关微血管生成的检出率,相对于正常卵巢组织,早期卵巢癌和晚期卵巢癌的超声信号强度分别增加了19倍和26倍,Wang等^[11]认为前列腺特异性膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)靶向微泡有望用于早期诊断和靶向治疗前列腺癌。最近还证实跨膜蛋白-1靶向肽、胸腺细胞分化抗原1、分泌型卷曲相关蛋白

2和CD276等新型标志物能够分别作为胰腺癌、血管肉瘤、卵巢癌、乳腺癌超声分子成像潜在的特异性靶点^[12-15]。纳米级靶向造影剂具有量化诊断疾病和作为药物运载体治疗疾病的潜力，是未来癌症诊断和治疗的新方向。Yang等^[3]成功制备出直径为(478.2±29.7) nm的纳米级UCAs，并将其与生物素化抗人类表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER2) 亲合体分子相连，这种靶向造影剂能够高亲和力、高特异性地结合到HER2过表达的乳腺癌细胞上。不仅如此，超声分子成像还能用于癌症疗效的监测，Wang等^[16]发现，VEGFR2靶向微泡介导的三维分子成像比非靶向微泡提供更多反映人结肠癌小鼠模型抗肿瘤血管生成疗效的参考信息，如反映VEGFR2表达情况的分子靶向超声信号以及反映肿瘤血管百分比的相对血管容量和相对血流速度。

3 靶向超声造影剂介导癌症治疗

3.1 靶向超声造影剂介导精准化疗

靶向UCAs不仅可以介导分子成像，还可以作为药物载体介导肿瘤细胞凋亡、肿瘤微血管闭塞，实现成像诊断和靶向治疗一体化。微泡在适当的超声波辐照下，发生空化效应，产生剪切力、微流、喷射使细胞膜上形成小孔，扩大毛细血管间隙，促进细胞摄取药物。在Fan等^[17]的实验中，扫描电子显微镜和透射电子显微镜结果提示纳米级微泡联合UTMD技术可能通过空化效应增强前列腺癌化疗效果。越来越多的实验证实UTMD是一个增加体内细胞膜通透性的工具，促进实体瘤的高通透性和滞留效应。颅内肿瘤，尤其是侵犯周围脑实质的恶性肿瘤，手术切除十分困难，因此放化疗显得尤其重要，为了克服化疗药物有肝肾毒性、难以通过血脑屏障、肿瘤特异性低等缺点，Fan等^[18]尝试利用聚焦超声暂时打开局部血脑屏障并输送VEGFR2靶向载药微泡，针对性治疗小鼠神经胶质瘤，Zhao等^[19]将西仑吉肽包封在纳米粒内，利用超声辐照使药物穿过血脑屏障、积聚在肿瘤部位。部分药物由于严重的不良反应在临床应用中受到限制，为了扩大化疗药物的临床应用范围，一些学者做了有益的研究。Liu等^[20]使用包封紫杉醇、靶向促黄体生成素释放激素类似物受体的微泡诱导卵巢癌细胞凋亡，治疗后24、48和72 h的抗增殖活性分别为(41.30±3.93)%、(67.76±2.45)%和(75.93±2.81)%，验证了超声联合卵巢癌靶向载药微泡将提高化疗

效率的假说。由于乏血供肿瘤(如胰腺癌)基质细密、血管网不丰富导致化疗药物递送效率低，Xing等^[21]使用CA19-9靶向的载紫杉醇纳米粒联合UTMD技术抑制胰腺癌的生长，发现0.9%氯化钠溶液组、PTX组、纳米粒组、靶向纳米粒组、纳米粒组联合超声组、靶向微泡组联合超声组的抑瘤率分别为0、16.02%、62.24%、82.99%、82.76%、90.51%，生存期分别为(41±4.74)、(43±3.95)、(51±4.65)、(63±3.10)、(58±5.53)、(75±7.12)天，明显抑制了肿瘤生长、延长了荷瘤裸鼠的生存期。相比于病毒载体，超声微泡安全性高、转染效率高，通过超声触发药物释放和配体分子实现的双重靶向作用是靶向UCAs介导精准化疗的重要条件。

3.2 超声靶向造影剂介导癌症基因治疗

靶向基因疗法是通过将遗传物质转染到靶细胞内并改变信号通路或充当治疗药物杀伤疾病细胞从而达到治疗目的方法，它是治疗癌症等难治性疾病的重要方法。提高基因治疗的靶向性和保证基因治疗安全是基因治疗的关键。将脂质材料、聚合物等材料作为遗传物质(质粒DNA、siRNA、miRNA等)载体介导基因转染时，载基因微泡在代谢器官(如肝、肺等)中聚集，会造成对非作用部位的不良反应。微泡是含气的微粒，在局部超声波辐照下发生破裂、释放内容物，利于靶组织更好的吸收遗传物质，微泡破裂产生的空化效应增加细胞膜的通透性，有利于促进基因转染^[22]。这种外部局部物理触发能提高基因转染的靶向选择性，在基因载体上连接识别疾病相关分子的配体能够进一步提高靶向性，Chertok等^[23]制备的肝素修饰载基因脂质体在肝脏中的基因表达比聚乙二醇修饰脂质体高700倍，前者联合UTMD技术时使基因转染率提高4 000倍。血脑屏障是神经科学要攻克的一道难关，国内外研究证实，微泡联合聚焦超声可以无创的将局部血脑屏障打开，使遗传物质进入脑组织，诱发中枢神经系统疾病的基因治疗^[24]。Fan等^[25]提出的叶酸修饰载DNA阳离子微泡能够选择性地聚集在叶酸表达量较高的C6脑胶质瘤细胞。携iRGD肽阳离子微泡是近期研发的新型阳离子靶向微泡，它能够通过穿膜肽靶向作用于肿瘤细胞和肿瘤新生血管的内皮细胞^[26]。

3.3 超声靶向造影剂增强癌症放疗效果

成像技术是现代放射治疗中的重要工具，它用于治疗前放射剂量预估、治疗期间定位、治

疗后评估疗效。超声成像可以清晰地显示除肺和骨骼以外的软组织,具有分辨率高、实时成像、无电离辐射等优点。靶向微泡不仅能够作为超声分子成像造影剂预测放疗效果、显示放射敏感区域、量化评估放疗的生物毒性,还能够通过改善肿瘤细胞环境和运载放射增敏剂进一步提高放疗效果^[27]。微泡受到超声波辐照破裂时,发生“空化效应”时产生的剪切力通过激活神经酰胺介导的ASMase信号诱导内皮细胞凋亡,这种通过超声刺激微泡破坏肿瘤血管内皮细胞的方法是放射肿瘤学近几年的研究重点,可以作为癌症放疗的辅助手段。Tran等^[28]在一项前列腺癌和膀胱癌动物实验上发现,放疗联合超声微泡能够减少肿瘤血流灌注、促进肿瘤细胞死亡和延缓肿瘤生长。若UTMD技术联合放疗,血管内皮细胞和肿瘤细胞共同参与的级联死亡信号会加重肿瘤损伤^[29]。Ji等^[30]将这种放疗增强剂应用在膀胱癌动物模型上,证实UTMD与放疗在体内能产生协同作用,联合治疗对细胞的杀伤力比单纯放疗增强了数十倍。目前的研究证据表明,UTMD技术能够成功用于增强放疗效果,降低放疗剂量,达到根治癌症的目的,如果使用靶向作用于肿瘤血管内皮细胞的靶向微泡(如VEGFR-2靶向微泡),可以进一步提高癌症治疗的靶向性,保护正常组织。

4 问题与展望

第一个临床级靶向UCAs(BR55)的引入使超声分子成像初步进入临床实验阶段,但是超声靶向造影剂在人体中使用仍然面临一些挑战。首先,需要设计出靶向作用强、显影效果好、载药量高、性能稳定高的造影剂,并且充分考虑到造影剂的成本和运输保存等问题。其次,需要进一步证实靶向微泡在人体上使用的可行性和安全性,目前的实验对象仍然是以鼠类为主的动物移植瘤模型,应该尽量使用生理机能与人类更相似的大型动物模型(如猪、灵长类动物等)或者构建表达人类疾病靶点的裸鼠模型。第三,超声造影技术的发展依赖于超声成像技术(如三维扫描技术,自动扫描装置)的改进,因此硬件和软件上的创新也必不可少。第四,为了让这些新技术的临床应用获得广泛支持,需要更加深入地与临床医生沟通交流。近年来的临床前实验研究肯定了超声分子成像及超声微泡靶向治疗的安全性和可行性,展现出超声微泡在肿瘤疾病的应用潜力,包括更早期更准确的诊断癌症、UTMD技术

介导精准化疗、基因靶向治疗以及增强放疗敏感度。尽管靶向UCAs真正进入临床应用还有诸多问题需要加以解决,但目前在小鼠及大型动物上的实验研究结果为向临床应用转化打下了良好的基础,相信随着生物医学工程学和现代分子生物学的不断发展,靶向UCAs有望在将来应用于临床。

参考文献:

- [1] Chen W, Zheng R, Baade P, *et al.* Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-32.
- [2] Pysz MA, Foygel K, Rosenberg J, *et al.* Antiangiogenic cancer therapy: monitoring with molecular US and a clinically translatable contrast agent (BR55)[J]. *Radiology*, 2010, 256(2): 519-27.
- [3] Yang H, Cai W, Xu L, *et al.* Nanobubble-Affibody: Novel ultrasound contrast agents for targeted molecular ultrasound imaging of tumor[J]. *Biomaterials*, 2015, 37: 279-88.
- [4] Jian J, Liu C, Gong Y, *et al.* India ink incorporated multifunctional phase-transition nanodroplets for photoacoustic/ultrasound dual-modality imaging and photoacoustic effect based tumor therapy[J]. *Theranostics*, 2014, 4(10): 1026-38.
- [5] Perlman O, Weitz IS, Azhari H. Copper oxide nanoparticles as contrast agents for MRI and ultrasound dual-modality imaging[J]. *Phys Med Biol*, 2015, 60(15): 5767-83.
- [6] Xu J, Zeng X, Liu Y, *et al.* A novel dual-targeted ultrasound contrast agent provides improvement of gene delivery efficiency *in vitro*[J]. *Tumor Biol*, 2016, 37(7): 8609-19.
- [7] Abou-Elkacem L, Bachawal SV, Willmann JK. Ultrasound molecular imaging: Moving toward clinical translation[J]. *Eur J Radiol*, 2015, 84(9): 1685-93.
- [8] Errico C, Pierre J, Pezet S, *et al.* Ultrafast ultrasound localization microscopy for deep super-resolution vascular imaging[J]. *Nature*, 2015, 527(7579): 499-502.
- [9] Bachawal SV, Jensen KC, Lutz AM, *et al.* Earlier detection of breast cancer with ultrasound molecular imaging in a transgenic mouse model[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(6): 1689-98.
- [10] Barua A, Yellapa A, Bahr JM, *et al.* Enhancement of ovarian tumor detection with $\alpha v\beta 3$ integrin-targeted ultrasound molecular imaging agent in laying hens: a preclinical model of spontaneous ovarian cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24(1): 19-28.
- [11] Wang L, Li L, Guo Y, *et al.* Construction and *in vitro/in vivo* targeting of PSMA-targeted nanoscale microbubbles in prostate cancer[J]. *Prostate*, 2013, 73(11): 1147-58.
- [12] Foygel K, Wang H, Machtaler S, *et al.* Detection of pancreatic ductal adenocarcinoma in mice by ultrasound imaging of thymocyte differentiation antigen 1[J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(4): 885-94.
- [13] Tsuruta JK, Klauber-DeMore N, Streeter J, *et al.* Ultrasound molecular imaging of secreted frizzled related protein-2 expression in murine angiosarcoma[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e86642.

- [14] Lutz AM, Bachawal SV, Drescher CW, *et al.* Ultrasound molecular imaging in a human CD276 expression-modulated murine ovarian cancer model[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(5): 1313-22.
- [15] Zhang H, Tam S, Ingham ES, *et al.* Ultrasound molecular imaging of tumor angiogenesis with a neuropilin-1-targeted microbubble[J]. *Biomaterials*, 2015, 56: 104-13.
- [16] Wang H, Lutz AM, Hristov D, *et al.* Intra-animal Comparison between Three-dimensional Molecularly Targeted US and Three-dimensional Dynamic Contrast-enhanced US for Early Antiangiogenic Treatment Assessment in Colon Cancer[J]. *Radiology*, 2017, 2082(2): 443-52.
- [17] Fan X, Wang L, Guo Y, *et al.* Inhibition of prostate cancer growth using doxorubicin assisted by ultrasound-targeted nanobubble destruction[J]. *Int J Nanomedicine*, 2016, 11: 3585-96.
- [18] Fan CH, Ting CY, Liu HL, *et al.* Antiangiogenic-targeting drug-loaded microbubbles combined with focused ultrasound for glioma treatment[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(8): 2142-55.
- [19] Zhao YZ, Lin Q, Wong HL, *et al.* Glioma-targeted therapy using Cilengitide nanoparticles combined with UTMD enhanced delivery[J]. *J Control Release*, 2016, 224: 112-25.
- [20] Liu H, Chang S, Sun J, *et al.* Ultrasound-mediated destruction of LHRHa-targeted and paclitaxel-loaded lipid microbubbles induces proliferation inhibition and apoptosis in ovarian cancer cells[J]. *Mol Pharm*, 2014, 11(1): 40-8.
- [21] Xing L, Shi Q, Zheng K, *et al.* Ultrasound-Mediated Microbubble Destruction (UMMD) Facilitates the Delivery of CA19-9 Targeted and Paclitaxel Loaded mPEG-PLGA-PLL Nanoparticles in Pancreatic Cancer[J]. *Theranostics*, 2016, 6(10): 1573-87.
- [22] 张宇虹, 夏稻子, 礼广森, 等. 超声靶向破坏微泡技术介导shRNA抑制小鼠肝癌细胞株JNK1基因表达[J]. *中国医学影像技术*, 2014, 30(8): 1131-5. [Zhang YH, Xia DZ, Li GS, *et al.* Inhibitory effects of shRNA on expression of JNK1 in mouse hepatocellular carcinoma cell lines mediated by ultrasound-targeted microbubble destruction[J]. *Zhongguo Yi Xue Ying Xiang Ji Shu*, 2014, 30(8): 1131-5.]
- [23] Chertok B, Langer R, Anderson DG. Spatial Control of Gene Expression by Nanocarriers Using Heparin Masking and Ultrasound-Targeted Microbubble Destruction[J]. *ACS Nano*, 2016, 10(8): 7267-78.
- [24] Lin CY, Hsieh HY, Chen CM, *et al.* Non-invasive, neuron-specific gene therapy by focused ultrasound-induced blood-brain barrier opening in Parkinson's disease mouse model[J]. *J Control Release*, 2016, 235: 72-81.
- [25] Fan CH, Chang EL, Ting CY, *et al.* Folate-conjugated gene-carrying microbubbles with focused ultrasound for concurrent blood-brain barrier opening and local gene delivery[J]. *Biomaterials*, 2016, 106: 46-57.
- [26] 曾欣欣, 徐金锋, 刘莹莹, 等. 携iRGD肽阳离子微泡的制备及其基本性质检测[J]. *中国超声医学杂志*, 2016, 32(5): 471-3. [Zeng XX, Xu JF, Liu YY, *et al.* Preparation and Characterization of iRGD Targeted Cationic Microbubbles[J]. *Zhongguo Chao Sheng Yi Xue Za Zhi*, 2016, 32(5): 471-3]
- [27] O'Shea T, Bamber J, Fontanarosa D, *et al.* Review of ultrasound image guidance in external beam radiotherapy part II: intra-fraction motion management and novel applications[J]. *Phys Med Biol*, 2016, 61(8): R90-137.
- [28] Tran WT, Iradji S, Sofroni E, *et al.* Microbubble and ultrasound radioenhancement of bladder cancer[J]. *Br J Cancer*, 2012, 107(3): 469-76.
- [29] Lai P, Tarapacki C, Tran WT, *et al.* Breast tumor response to ultrasound mediated excitation of microbubbles and radiation therapy *in vivo*[J]. *Oncoscience*, 2016, 3(3-4): 98-108.
- [30] Ji Y, Han Z, Shao L, *et al.* Antitumor effects of combining tumor radiation with the antivasular action of ultrasound stimulated microbubbles[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(9): 9958-74.

[编辑: 刘红武; 校对: 黄园玲]