

# 基于钛酸钡纳米颗粒为声敏剂的声动力疗法对肿瘤影响的研究进展

阿迪力江·麦麦提伊敏, 阿巴斯·买尼克, 周鹏, 丁路\*

新疆医科大学第四附属医院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年1月29日; 录用日期: 2024年2月23日; 发布日期: 2024年2月29日

## 摘要

近年来, 声动力治疗(Sonodynamic Therapy, 简称SDT)成为肿瘤治疗一种新选择, 具有无创伤、可重复等特点。SDT利用高穿透组织的超声波照射触发声敏剂来产生 $O_2$ , 随后产生活性氧(ROS)来破坏肿瘤组织, 达到治疗肿瘤的目的。钛酸钡纳米颗粒作为生敏剂具有细胞相容性、高介电常数值和铁电特性, 在超声的作用下有良好的催化性能, 结合超声在声动力治疗中表现出重要的作用。本文对声动力疗法结合钛酸钡纳米颗粒影响肿瘤相关的研究进展进行综述。

## 关键词

钛酸钡, 声动力疗法, 活性氧, 肿瘤

## Research Progress on the Effect of Sonodynamic Therapy on Tumors Based on Barium Titanate Nanoparticles as Sonosensitizer

Maimaitiyimin·Adilijiang, Abasi·Mainike, Peng Zhou, Lu Ding\*

The Fourth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 29<sup>th</sup>, 2024; accepted: Feb. 23<sup>rd</sup>, 2024; published: Feb. 29<sup>th</sup>, 2024

\*通讯作者。

文章引用: 阿迪力江·麦麦提伊敏, 阿巴斯·买尼克, 周鹏, 丁路. 基于钛酸钡纳米颗粒为声敏剂的声动力疗法对肿瘤影响的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(2): 4260-4266. DOI: 10.12677/acm.2024.142590

## Abstract

In recent years, Sonodynamic Therapy (SDT) has become a new choice for tumor treatment, which has the characteristics of non-trauma and repeatability. SDT uses ultrasound irradiation of highly penetrating tissue to trigger acoustic sensitized agents to produce  $O_2$ , which then produces reactive oxygen species (ROS) to destroy tumor tissue and achieve the purpose of tumor treatment. As a sensitizer, barium titanate nanoparticles have cytocompatibility, high dielectric constant value and ferroelectric properties, and have good catalytic performance under the action of ultrasound, which shows an important role in sonodynamic therapy. In this paper, the research progress on the effects of sonodynamic therapy combined with barium titanate nanoparticles on tumor was reviewed.

## Keywords

Barium Titanate, Sonodynamic Therapy, Reactive Oxygen Species, Tumors

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 研究背景

癌症是全球的重大公共卫生问题，严重威胁人类健康，并且发病率和死亡率很高，造成巨大人口损失，带来了沉重的经济和医疗负担。随着人口老龄化，这一趋势将更加明显，我国面临的癌症防治形势也十分严峻[1]。肿瘤的有效治疗、提高肿瘤患者生存率已成为热门研究。目前肿瘤常用的主要治疗的方法包括手术、化疗以及放疗等。但仍存在一些不良反应以及复发等情况。声动力疗法是一种新型无创性的治疗方法[2]，其利用高能量声波或声脉冲，通过皮肤传递到受影响的组织深层。这些声波在组织内会产生机械性的作用，导致细胞和组织受到生物物理学的刺激。这种刺激可能会促进组织修复和再生过程，同时减少疼痛和炎症反应。在肿瘤的治疗中具有较大的应用潜力[3]。

## 2. 声动力疗法

声动力疗法[4] (sonodynamic therapy, SDT)这一概念于 1989 年国际超声学会议上由日本学者 Umemura S 提出，SDT 是指对肿瘤患者静脉注射声敏剂，而后用一定频率和强度超声辐照肿瘤部位，使聚集在肿瘤部位声敏剂产生抗肿瘤因子而杀伤肿瘤细胞，抑制肿瘤的生长，SDT 利用高穿透组织的超声波照射声敏剂来触发单线态氧( $O_2$ )、羟基自由基(-OH)在内的活性氧(ROS)，随后产生活性氧(ROS)破坏肿瘤组织。SDT 有显著的优越性[5]，比如超声具有穿透性，对深部肿瘤的的治疗无需借助内镜、超声治疗装置简单、声敏剂的毒性较小、副作用小。但是，SDT 在体内的祛瘤效果并不理想，这可能是由于肿瘤微环境氧合不足，ROS 生成效率低所致，提高肿瘤微环境中的氧含量结合 SDT 未来很可能是一种很有前途的肿瘤治疗方法。

## SDT 治疗机制

SDT (声动力治疗)是一种针对肿瘤治疗的新兴技术，其治疗机制一直备受关注。虽然各研究机构对

SDT 的作用机制已经进行了广泛的研究,但目前仍然不清楚具体的机制。然而,目前已有一些较为公认的可能机制,包括超声空化效应[6]、自由基[7]和单线态氧的产生以及超声直接诱导肿瘤细胞凋亡[8]。

超声空化效应[6]是一种通过超声增加机械压力而导致液体中产生微气泡的物理现象。是指通过高强度的超声导致气泡在局部高压和高温下快速增长、急速收缩和崩塌,从而产生冲击波、局部高温高压以导致局部细胞的损伤,最终导致细胞死亡。

自由基[7]是通过水的热分解和微气泡的扩大使组织内局部的液体蒸发生热分解,离解成  $\text{OH}^\cdot$ , 进而与  $\text{H}^\cdot$  反应生成自由基;并且[9],由声敏剂和超声产生的自由基与  $\text{O}_2$  反应生成过氧基和烷氧基,过氧基和烷氧基导致细胞膜过氧化,导致细胞膜不稳定。除此之外[7],声敏剂通过超声空化效应接受声能后,由基态激活至激发态,而活化后的声敏剂返回至基态时所释放的能量可与周围的基态氧直接反应生成激发态的单线态氧,从而诱导细胞不可逆性损伤。

超声[10]也可通过机械效应、空化效应及热效应对细胞造成损伤,在微观环境发生的极端生化反应和其间衍生的活跃的化学物质如  $\text{O}_2$  和自由基会破坏生物大分子、损伤肿瘤微血管、抑制肿瘤生长。

除上述外,有研究报道[11],SDT 促进免疫效应细胞的浸润,发挥免疫系统对癌细胞的适应性免疫反应;还有报道认为,声动力治疗可通过体内凋亡影响血管生成[12];也有报道认为,超声诱导凋亡可能通过调节与凋亡相关的关键基因的表达实现[13];还有学者认为,声动力对参与肿瘤细胞凋亡的信号通路有直接影响[14]。由此可见,关于声动力治疗的机制目前仍存在争议,未来仍需深入研究验证。

### 3. SDT 在肿瘤治疗中的研究进展

研究发现[15],声动力疗法能够诱导卵巢癌 SKOV3 细胞发生凋亡,有效抑制增殖迁移,抑制肿瘤生长,认为其主要的机制是声动力疗法联合声诺维产生大量 ROS,诱导癌细胞发生钙离子相关凋亡途径,从而发挥抗肿瘤效应。还有研究表明[16]声动力疗法对前列腺癌的治疗可行性,SDT 可较好解决有创光纤导入及光毒性的局限,有望为晚期前列腺癌的治疗提供一种全新、高效、便捷的定性治疗手段,还首次证明将新型白蛋白-原卟啉 IX (HSA-PPIX)作为 SDT 疗法的声敏剂用于良性前列腺增生(BPH)治疗,研究结果证实 SDT 可有效缩小大鼠前列腺增生组织,且无明显并发症,有望未来用于高龄或者身体条件差,不能耐受手术治疗的 BPH 患者;李志远[2]等研究发现用黑磷纳米片作为声敏剂在细胞层面和小鼠肿瘤模型中验证了黑磷纳米片的超声动力活性;还有研究者[17]分别用二氧化钛( $\text{TiO}_2$ )整合贵金属 Pt 纳米粒子提高 ROS 的产率,达到抑制肿瘤的效果、还分别用富含缺陷的钛基 MOF(D-MOF (Ti))、较窄带隙的 VS4 纳米晶枝等声敏剂证实这些声敏剂在协同声动力和化学动力学治疗中表现出来的巨大的潜力。还研究表明[18]低强度超声联合 5-氨基酮戊酸对人骨肉瘤 U2-OS 细胞具有促进凋亡作用,其机制主要是声敏剂特异性聚集在肿瘤细胞内,特别是在线粒体内,超声波作用于肿瘤细胞并且活化声敏剂,使肿瘤细胞发生内源性凋亡。

## 4. 声敏剂在 SDT 中的应用研究进展

### 4.1. 常见声敏剂及分类

声动力治疗(SDT)是一种联合抗肿瘤的治疗方法,其中超声、声敏剂和氧气是三大基本要素。超声本身带有一定的抗肿瘤效应,然而加入声敏剂后,这种效应将进一步增强。

声敏剂[19]是指能够增强细胞毒性作用的化合物。目前,越来越多的天然产物,如血卟啉、叶绿素、竹红菌素和姜黄素等,作为声敏剂被开发出来。根据分子结构的不同,声敏剂可以分为[3]:有机声敏剂、无机声敏剂和有机-无机结合声敏剂。

纳米声敏剂在肿瘤治疗中展现出了明显的优势,这一点在相关研究中得到了充分的验证[20]。这些优

势主要包括以下几个方面：首先，纳米声敏剂能够延长血液循环时间，实现在肿瘤部位更好的蓄积。这意味着纳米声敏剂能够更有效地在肿瘤组织中积聚，从而提高治疗效果。其次，纳米声敏剂能够改善有机声敏剂疏水性等性质。通过纳米技术的应用，声敏剂的疏水性变得更好，从而提高了其在治疗中的可溶性和稳定性，进一步增强了治疗效果。此外，纳米声敏剂还可以通过增强渗透性或利用主动靶向的配体进行修饰，从而提高治疗效果。纳米技术能够改善声敏剂在肿瘤组织中的渗透性，使其更好地进入病灶区域，提高治疗精度。此外，靶向修饰技术能够将声敏剂直接送达到肿瘤细胞表面，使得治疗更加精准有效。

综上所述，纳米声敏剂在肿瘤治疗中的优势不容忽视。通过延长血液循环时间、改善声敏剂疏水性和使用靶向修饰等手段，纳米声敏剂能够实现更好的积聚、提高可溶性和稳定性，并且增强治疗精度。这些优势将进一步推动肿瘤治疗的进步，为患者带来更好的生活质量。

传统的有机声敏剂通常水溶性低、代谢快且容易被血液循环消除，导致其在所需部位的浓度偏低进而使 SDT 效率低下[21]。为了解决这一问题，最常用的策略是将纳米粒子与有机声敏剂结合来提高 SDT 敏化效果[22]，无机声敏剂由于具有较高的生理和化学稳定性而具有广阔的应用前景[23]。

无机纳米声敏剂相较于传统的有机声敏剂来说，具备着许多优越性[24]，首先，无机纳米声敏剂具有可控的尺寸和形貌，通过调整纳米材料的尺寸和形貌参数，可以获得更好的声动力性能。其次，无机纳米声敏剂具备着化学结构的稳定性，其 ROS 的生成速率不会受到光漂白现象的干扰。此外，无机纳米声敏剂还可以作为成核点，在超声空化过程中促进微泡的生成。

目前已报道的无机纳米声敏剂主要可以分 4 类，分别是贵金属、碳基纳米材料、过渡金属氧化物和半导体化合物[3]。纳米声敏剂的应用可显著提高声动力在肿瘤治疗中的效果，但目前对声动力治疗的安全性研究仍较少，因此阻碍了声动力治疗的进一步临床应用。提高纳米声敏剂的生物安全性不仅需要纳米毒理学进行系统和长期的研，还需要致力于更加高效、新的声敏剂的研发。

最近钛酸钡(BaTiO<sub>3</sub>, BTO)因优异的压电性颇受关注，钛酸钡属于半导体类无机纳米材料，有关研究报告[25]，钛酸钡表现出良好的压电特性。虽然目前钛酸钡作为声敏剂的研究不太多，但钛酸钡压电性能较好，有望成为肿瘤治疗一个新的声敏剂。

## 4.2. 钛酸钡

### 4.2.1. 钛酸钡的性质

钛酸钡[26]属于半导体类无机纳米声敏剂，钛酸钡(BaTiO<sub>3</sub>, BTO)是一种压电材料，压电现象是 P. Curie 和 J. Curie 在 1880 年首次发现的，“压电”源于“压”和“电”，其中“压”代表压力，“电”对应移动电子。压电效应是指某些电介质沿某一方向外力作用变形时，其内部产生极化的现象。压电催化是指当压电材料被施加振动受到形变时通过压电效应产生正负电荷，这些电荷可进一步生成活性超氧自由基和羟基自由基并参与二次反应，实现染料降解，整个过程中会发生机械能和化学能的转化，具有高介电常数的特点[27]。

缺氧( $PO_2 \leq 2.5$  mmHg)是实体瘤微环境(TME)中的众多典型特征之一，这与缺氧诱导因子 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ )的过表达有关[28]。有研究报告，超微四方钛酸钡纳米颗粒被用作压电催化剂，钛酸钡表面会产生不平衡的电荷状态[29]。多余的电荷可以诱导至少两种氧化还原反应：

- (1) 释放的电荷可以直接与水分子反应产生 O<sub>2</sub> [30]。
- (2) 释放的电荷也可以与水分子或 O<sub>2</sub> 结合产生氧自由基(ROS) [31]。

相反，当搅拌机机械力减少，电荷会从周围的电解液中吸附，以平衡压电效应引起的束缚电荷，这也会引发两种反应：

- (1) 电解质的电荷被吸引到钛酸钡的表面, 诱导高表面电势, 使水分解产生  $O_2$  [30]。
- (2) 电解质中与束缚电荷极性相反的电荷会参与氧化还原反应, 再次产生 ROS [31]。

根据上述理论, 有研究报道[32]通过超小四方 DSPE-PEG2000 包覆的钛酸钡(P-BTO)纳米粒子在外部超声照射下, P-BTO 纳米颗粒表面上的电荷引发级联的氧化还原反应, 随后产生 ROS 和  $O_2$ 。产生的  $O_2$  缓解肿瘤微环境(TME)的缺氧, 降低肿瘤转移相关的缺氧诱导因子  $1\alpha$  (HIF- $1\alpha$ )的表达, 从而抑制肿瘤转移, 产生的活性氧有效杀死肿瘤细胞; ROS 可通过破坏蛋白质、氧化脂质和破坏 DNA 导致细胞死亡[33]。

#### 4.2.2. 钛酸钡作为声敏剂在肿瘤治疗中的研究进展

有研究报道[34], 通过水热法成功制备具有优异压电性能的粒径为 100 nm 的  $BaTiO_3$  纳米颗粒, 并将其与水凝胶制备出包埋有  $BaTiO_3$  的可注射型水凝胶,  $BaTiO_3$  在超声介导下产生的 ROS 能有效杀死小鼠乳腺癌细胞。还有研究报道[35]超声作用下的四方  $BaTiO_3$  (T-BTO)压电响应产生 ROS 的高效压电催化治疗小鼠乳腺癌。还有研究表明[36] [37], 由超声波诱导的压电效应所产生的电刺激可能能够抑制癌细胞的增殖。慢性超声刺激钛酸钡纳米颗粒(BTNPs)可能干扰细胞的钙稳态, 并可能导致有丝分裂纺锤体的重组, 导致 HER-2 阳性乳腺癌细胞和胶质母细胞瘤细胞的抗增殖作用。还有研究证明了[38]钛酸钡纳米颗粒通过氧化应激在人肺癌(A549)细胞中发挥细胞毒性。还有研究示[25]钛酸钡和铋超声下乳腺癌细胞死亡率为 43%, 这表明钛酸钡压电纳米颗粒抗乳腺癌细胞效果。

目前, 钛酸钡纳米颗粒作为声敏剂在骨科 SDT 治疗领域相关研究甚少, 有研究报道[39] [40]钛酸钡是一种介电常数高和生物相容性好的压电陶瓷, 并用于构建新的智能压电膜, 可诱导骨关节组织的再生还有研究证明[41], 纳米颗粒压电效应促进骨生长或神经组织修复, 在组织工程中的应用具有吸引力。有研究报道[42], 在压电纳米颗粒中加入超重力作用, 通过促进间充质干细胞向成骨细胞的分化, 进一步促进骨再生; 还有研究报道[42], 钛酸钡纳米颗粒和超重力刺激可促进间充质干细胞向成骨细胞分化。还有研究证明[35]超声刺激的四方钛酸钡  $BaTiO_3$  (T-BTO)压电响应产生 ROS 的高效压电催化 SDT 治疗肿瘤的方法。在 US 振动引起的频率/时间相关的微观压力作用下, 非中心对称压电催化剂 T-BTO 能产生一个压电响应的极化内建电场, 使电子和空穴不断分离和积累, 同时导致导带和价带也分别向有利于  $O_2$  和 OH 生成的一侧倾斜, 以杀死肿瘤细胞和根除肿瘤。

## 5. 展望

声动力疗法已经被证实在肿瘤的诊疗中具有重要的应用价值。与化疗、放疗等相比, 声动力治疗具有独特优势, 通过与其他治疗方法的协同应用, 可以弥补各自的不足, 成为一种安全、有效的治疗方法。在声动力疗法中, 钛酸钡纳米颗粒被用作声敏剂, 其良好的压电特性使其成为一个理想的选择。目前, 钛酸钡结合声动力疗法在治疗肿瘤方面引起了广泛关注。然而, 目前关于钛酸钡结合声动力疗法的研究还比较有限, 大多数仍处于实验室阶段, 其治疗机制尚未完全阐明。

为了更好地应用声动力疗法于肿瘤领域, 我们需要进一步开发和完善这项技术。未来的研究应该致力于深入理解钛酸钡结合声动力疗法的工作原理和治疗机制, 从而为其临床应用打下坚实的科学基础。

## 参考文献

- [1] 田艳涛, 康文哲. 全球癌症发病情况研究新进展[J]. 中国医药, 2021, 16(10): 1446-1447.
- [2] 李志远. 压电材料作为声敏剂用于抗肿瘤声动力治疗: 以黑磷为例[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 中国科学技术大学, 2020.
- [3] 姜琴, 耿鹏, 张雯, 陈志钢. 声敏剂在肿瘤声动力治疗中的研究进展[J]. 中国材料进展, 2022, 41(9): 730-741+677.

- [4] 田泽丹, 许川山, 全学模, 王志刚. 声敏剂与光敏剂的研究进展[J]. 临床超声医学杂志, 2008(1): 39-42.
- [5] Zhao, Y., Bian, Y., Xiao, X., *et al.* (2022) Tumor Microenvironment-Responsive Cu/CaCO<sub>3</sub>-Based Nanoregulator for Mitochondrial Homeostasis Disruption-Enhanced Chemodynamic/Sonodynamic Therapy. *Small*, **18**, Article ID: 2204047. <https://doi.org/10.1002/sml.202204047>
- [6] Pan, X., Wang, H., Wang, S., Sun, X., Wang, L., Wang, W., Shen, H. and Liu, H. (2018) Sonodynamic Therapy (SDT): A Novel Strategy for Cancer Nanotheranostics. *Science China (Life Sciences)*, **61**, 415-426. <https://doi.org/10.1007/s11427-017-9262-x>
- [7] Rosenthal, I., Sostaric, J.Z. and Riesz, P. (2004) Sonodynamic Therapy—A Review of the Synergistic Effects of Drugs and Ultrasound. *Ultrasonics Sonochemistry*, **11**, 349-363. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2004.03.004>
- [8] 赖可欣, 田娅, 吴惠霞. 声动力疗法的研究进展[J]. 上海师范大学学报(自然科学版), 2020, 49(4): 405-415.
- [9] Misík, V. and Riesz, P. (2000) Free Radical Intermediates in Sonodynamic Therapy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **899**, 335-348. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06198.x>
- [10] 牛梓涵, 赵辰阳, 姜玉新. 低频超声靶向微泡破坏技术的协同抗肿瘤机制研究及应用进展[J]. 中国医学科学院学报, 2020, 42(4): 540-545.
- [11] Zhao, H., Zhao, B., Li, L., *et al.* (2020) Biomimetic Decoy Inhibits Tumor Growth and Lung Metastasis by Reversing the Drawbacks of Sonodynamic Therapy. *Advanced Healthcare Materials*, **9**, e1901335. <https://doi.org/10.1002/adhm.201901335>
- [12] Wood, A., *et al.* (2008) The Disruption of Murine Tumor Neovasculature by Low-Intensity Ultrasound-Comparison between 1- and 3-MHz Sonication Frequencies. *Academic Radiology*, **15**, 1133-1141. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2008.04.012>
- [13] Bai, W.K., Shen, E., Hu, B., *et al.* (2012) The Induction of the Apoptosis of Cancer Cell by Sonodynamic Therapy. *Chinese Journal of Cancer Research*, **24**, 368-373. <https://doi.org/10.1007/s11670-012-0277-6>
- [14] 祁亚龙, 张勇, 高全立. 声动力疗法治疗肿瘤的机制及其声敏剂类型研究进展[J]. 山东医药, 2017, 57(26): 100-104.
- [15] 董荷琴. 声动力疗法对卵巢癌细胞生物学效应的实验研究[D]: [硕士学位论文]. 绍兴: 绍兴文理学院, 2023.
- [16] 高宏伟. 声动力疗法在前列腺癌和前列腺增生中的研究与评价[D]: [博士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2018.
- [17] 梁双. 几种新型声敏剂的开发优化及其在肿瘤协同治疗方面的应用[D]: [博士学位论文]. 合肥: 中国科学技术大学, 2021.
- [18] 钱贵宾, 李卫, 姜明久, 陈晓颖, 王鹏. 5-氨基酮戊酸声动力疗法诱导人骨肉瘤细胞凋亡的研究[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(20): 3823-3826+3844.
- [19] 林默楠, 吕岩红, 郑金华. 不同种类声敏剂联合超声的抗肿瘤效果及作用机制研究进展[J]. 医学研究生学报, 2020, 33(10): 1105-1110.
- [20] Bertrand, N., Wu, J., Xu, X., *et al.* (2014) Cancer Nanotechnology: The Impact of Passive and Active Targeting in the Era of Modern Cancer Biology. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **66**, 2-25. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.11.009>
- [21] Sun, D., Pang, X., Cheng, Y., *et al.* (2020) Ultrasound-Switchable Nanozyme Augments Sonodynamic Therapy against Multidrug-Resistant Bacterial Infection. *ACS Nano*, **14**, 2063-2076. <https://doi.org/10.1021/acsnano.9b08667>
- [22] Liang, S., Deng, X., Chang, Y., *et al.* (2019) Intelligent Hollow Pt-CuS Janus Architecture for Synergistic Catalysis-Enhanced Sonodynamic and Photothermal Cancer Therapy. *Nano Letters*, **19**, 4134-4145. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.9b01595>
- [23] Wood, A.K., Sehgal, C.M., *et al.* (2015) A Review of Low-Intensity Ultrasound for Cancer Therapy. *Ultrasound in Medicine & Biology*, **41**, 905-928. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2014.11.019>
- [24] Sun, L., Wang, P., Zhang, J., *et al.* (2021) Design and Application of Inorganic Nanoparticles for Sonodynamic Cancer Therapy. *Biomaterials Science*, **9**, 1945-1960. <https://doi.org/10.1039/DOBM01875A>
- [25] 杨虹. 声光响应性无机压电纳米颗粒的制备及其抗肿瘤性能研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 华南理工大学, 2021.
- [26] Li, X.X., Zheng, W., Bo, X.L., *et al.* (2018) Strong Piezo-Electro-Chemical Effect of Piezoelectric BaTiO<sub>3</sub> Nanofibers for Vibration-Catalysis. *Journal of Alloys and Compounds*, **762**, 915-921. <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2018.05.279>
- [27] 张鹏, 王欣, 李智. 钛酸钡基纳米材料的压电催化性能研究进展[J]. 复合材料学报, 2023, 40(3): 1285-1299.
- [28] Rankin, E.B. and Giaccia, A.J. (2016) Hypoxic Control of Metastasis. *Science*, **352**, 175-180. <https://doi.org/10.1126/science.aaf4405>
- [29] Dagdeviren, C., Shi, Y., Joe, P., *et al.* (2015) Conformal Piezoelectric Systems for Clinical and Experimental Characterization of Soft Tissue Biomechanics. *Nature Materials*, **14**, 728-736. <https://doi.org/10.1038/nmat4289>

- [30] Su, R., Hsain, H.A., Wu, M., *et al.* (2019) Nano-Ferroelectric for High Efficiency Overall Water Splitting Under Ultrasonic Vibration. *Angewandte Chemie (International Ed. in English)*, **58**, 15076-15081. <https://doi.org/10.1002/anie.201907695>
- [31] Wang, Y., Wen, X., Jia, Y., *et al.* (2020) Piezo-Catalysis for Nondestructive Tooth Whitening. *Nature Communications*, **11**, Article No. 1328. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15015-3>
- [32] Wang, P., Tang, Q., Zhang, L., Xu, M., Sun, L., Sun, S., Zhang, J., Wang, S. and Liang, X. (2021) Ultrasmall Barium Titanate Nanoparticles for Highly Efficient Hypoxic Tumor Therapy via Ultrasound Triggered Piezocatalysis and Water Splitting. *ACS Nano*, **15**, 11326-11340. <https://doi.org/10.1021/acs.nano.1c00616>
- [33] Pelicano, H., Carney, D. and Huang, P. (2004) ROS Stress in Cancer Cells and Therapeutic Implications. *Drug Resistance Updates*, **7**, 97-110. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2004.01.004>
- [34] Zhu, P., Chen, Y. and Shi, J. (2020) Piezocatalytic Tumor Therapy by Ultrasound-Triggered and BaTiO<sub>3</sub>-Mediated Piezoelectricity. *Advanced Materials*, **32**, e2001976. <https://doi.org/10.1002/adma.202001976>
- [35] 朱飘. 纳米功能药物在高穿透性外源刺激下的肿瘤治疗[D]: [博士学位论文]. 上海: 中国科学院大学(中国科学院上海硅酸盐研究所), 2020.
- [36] Marino, A.E., Migliorin, S., Tapeinos, C., *et al.* (2019) Piezoelectric Barium Titanate Nanostimulators for the Treatment of Glioblastoma Multiforme. *Journal of Colloid and Interface Science*, **538**, 449-461. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2018.12.014>
- [37] Marino, A., Battaglini, M. and De Pasquale, D. (2018) Ultrasound-Activated Piezoelectric Nanoparticles Inhibit Proliferation of Breast Cancer Cells. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 6257. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24697-1>
- [38] Ahamed, M., Akhtar, M.J., Khan, M.A.M., Alhadlaq, H.A. and Alshamsan, A. (2020) Barium Titanate (BaTiO<sub>3</sub>) Nanoparticles Exert Cytotoxicity through Oxidative Stress in Human Lung Carcinoma (A549) Cells. *Nanomaterials (Basel)*, **10**, Article No. 2309. <https://doi.org/10.3390/nano10112309>
- [39] Ahmadi, N., Kharaziha, M. and Labbaf, S. (2020) Core-Shell Fibrous Membranes of PVDF-Ba<sub>0.9</sub>Ca<sub>0.1</sub>TiO<sub>3</sub>/PVA with Osteogenic and Piezoelectric Properties for Bone Regeneration. *Biomedical Materials*, **15**, Article ID: 015007. <https://doi.org/10.1088/1748-605X/ab5509>
- [40] Vannozzi, L., Mariotti, G. and Ricotti, L. (2019) Nanocomposite Thin Films Based on Polyethylene Vinyl Acetate and Piezoelectric Nanomaterials. 2019 41st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), Berlin, 23-27 July 2019, 1050-1053. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2019.8857556>
- [41] Rajabi, A.H., Jaffe, M., Arinze, T.L., *et al.* (2015) Piezoelectric Materials for Tissue Regeneration: A Review. *Acta Biomaterialia*, **24**, 12-23. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2015.07.010>
- [42] Rocca, A., Marino, A., Rocca, V., *et al.* (2015) Barium Titanate Nanoparticles and Hypergravity Stimulation Improve Differentiation of Mesenchymal Stem Cells into Osteoblasts. *International Journal of Nanomedicine*, **10**, 433-445. <https://doi.org/10.2217/nnm.14.188>