

超声波对肿瘤细胞凋亡诱导作用研究

赵春林

广西元大救星毅林教育管理集团股份有限公司，江苏 连云港 222000

摘 要： 超声波治疗技术从 19 世纪末发展至今，历经多个阶段。肿瘤细胞凋亡有多种途径，而超声波可通过热、空化、声化学效应诱导其凋亡，如热效应致肿瘤细胞热凝固性坏死。临床案例显示，超声波技术在肿瘤治疗中能有效诱导肿瘤细胞凋亡、缩小肿瘤组织，且对正常组织损伤小。不过，该技术在临床应用中面临穿透深度、参数优化等挑战，研究也存在局限性。未来需聚焦优化治疗参数、探索联合应用模式，以此提升超声波治疗肿瘤的效果。

关 键 词： 超声波；肿瘤细胞凋亡；热效应；空化效应；声化学效应

Study on the Apoptosis-inducing Effect of Ultrasonic Waves on Tumor Cells

Zhao Chunlin

Guangxi Yuanda Jiuxing Yilin Education Management Group, Lianyungang, Jiangsu 222000

Abstract： Ultrasonic therapy has undergone several stages of development since the end of the 19th century. There are multiple pathways for tumor cell apoptosis, and ultrasonic waves can induce apoptosis through thermal, cavitation, and sonochemical effects, such as thermal coagulation necrosis of tumor cells caused by the thermal effect. Clinical cases have shown that ultrasonic technology can effectively induce tumor cell apoptosis and reduce tumor tissue in cancer treatment, with minimal damage to normal tissue. However, this technology faces challenges such as penetration depth and parameter optimization in clinical applications, and there are limitations in research. Future research should focus on optimizing treatment parameters and exploring combined application modes to improve the effectiveness of ultrasonic tumor treatment.

Keywords： ultrasonic waves; tumor cell apoptosis; thermal effect; cavitation effect; sonochemical effect

引言

超声波技术作为非侵入性手段，在医学领域应用广泛。在肿瘤治疗中，它能精准把控治疗区域与深度，极具优势。随着对其生物效应研究加深，发现它可诱导肿瘤细胞凋亡，为肿瘤治疗开辟新路径。细胞凋亡能有效控制肿瘤生长，超声波借此既抑制肿瘤恶性增殖，又减少对正常组织损伤，提升治疗安全性与有效性。此外，超声波技术还涉足医学影像、疾病诊断、药物传递等领域。超声波成像无创且实时，是现代医学影像的重要部分。在药物传递时，能助力药物分子跨膜运输，增强靶向性与疗效。其机械效应和空化效应引发的生物学效应，在肿瘤治疗等方面也展现出良好应用前景，为医学发展持续贡献力量。

一、理论基础

（一）超声波治疗技术的发展概述

19 世纪末 20 世纪初开启了超声波的早期探索阶段，1883 年法国物理学家朗之万首次发现其特性，为后续医学应用筑牢理论根基，不过那时超声波基本停留在基础物理研究层面，医学治疗应用近乎空白^[1]。步入 20 世纪 40 年代到 60 年代的初步应用阶段，超声波才逐渐涉足医学领域，最初聚焦于物理治疗，借其温热与机械效应缓解肌肉疼痛、应对关节炎等疾病，只是当时治疗设备简易，功率和频率等参数把控能力有限。紧接着，20 世纪 70 年代到 90 年代迎来快速发展阶段，电子与计算机技术突飞猛进，助力超声波治疗技术取得重大突破，超声聚焦刀等新型设备纷纷涌

现，得以更精准调控能量与作用范围，可用于治疗包括肿瘤在内的多种疾病，超声造影技术也崭露头角，为疾病诊断增添精准依据。21 世纪以来，超声波治疗技术迈入现代精准治疗阶段，高强度聚焦超声（HIFU）技术日臻成熟，能精准聚焦能量消融肿瘤且不损伤周围正常组织，同时，超声联合化疗、免疫治疗等多模态治疗策略成为研究热门，为肿瘤等疾病治疗开辟新路径，带来新希望。

（二）肿瘤细胞凋亡机制研究

细胞凋亡存在多种途径。内源性凋亡途径是当细胞遭受内部应激信号，像 DNA 损伤、氧化应激这类刺激时被激活。其过程起始于线粒体膜通透性改变，促使细胞色素 C 等凋亡相关因子释放至细胞质，之后细胞色素 C 与凋亡蛋白酶激活因子（Apaf-1）等

相结合形成凋亡体，由此激活胱天蛋白酶（Caspase）级联反应，最终致使细胞凋亡。外源性凋亡途径则是细胞表面的死亡受体，例如 Fas、肿瘤坏死因子受体（TNFR）等，一旦与相应配体结合，便会招募接头蛋白和胱天蛋白酶前体，进而形成死亡诱导信号复合物（DISC）^[2]。在 DISC 中，胱天蛋白酶前体被激活，启动 Caspase 级联反应，引发细胞凋亡。内质网应激凋亡途径方面，当细胞内蛋白质合成异常、钙离子稳态失衡等情况致使内质网应激时，一系列信号通路会被激活，比如 PERK、IRE1 等信号通路，它们通过调控相关转录因子和凋亡蛋白的表达，最终诱导细胞凋亡。

（三）超声波诱导肿瘤细胞凋亡的现有研究成果

大量研究表明，超声波对肿瘤细胞作用广泛。它可凭借机械、热等效应直接作用于肿瘤细胞，像高强度聚焦超声，能使肿瘤组织内温度迅速升高，破坏肿瘤细胞蛋白质和细胞膜，激活细胞内凋亡信号通路，诱导肿瘤细胞凋亡。在联合化疗方面，超声波能增加肿瘤细胞膜通透性，让化疗药物更易进入细胞以提高细胞内药物浓度，还可调节肿瘤细胞微环境、改变细胞内信号传导通路，增强肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。同时，超声波作用于肿瘤组织后，会释放肿瘤相关抗原，激活树突状细胞、T 淋巴细胞等免疫细胞，增强机体抗肿瘤免疫反应，进一步推动肿瘤细胞凋亡^[3]。从基因调控层面来看，超声波能调控肿瘤细胞内与凋亡相关的基因表达，上调促凋亡基因 Bax、p53 等，下调抗凋亡基因 Bcl-2 等，促使肿瘤细胞走向凋亡。

二、超声波对肿瘤细胞凋亡的诱导机制

（一）热效应机制

高强度聚焦超声（HIFU）技术，通过精准地将超声波能量聚焦于肿瘤组织内部，引发局部高温效应。HIFU 在体外大面积发射低能量超声波，通过聚焦形成高声强焦点，作用于靶组织，通过焦点区强超声产生高温等效应，使靶组织温度在 0.5 ~ 1.0s 内骤升至 60~100℃，不可逆性消融靶区内的肿瘤细胞。焦点声强越高，靶组织升温越快，消融效果也最好。当超声波作用于组织时，产生一系列生物学效应（如高温效应、机械效应、声化学效应、空化效应）起治疗作用，但目前阶段，HIFU 治疗肿瘤主要依赖于高温效应^[4]。HIFU 技术的治疗原理核心在于，高强度超声波在肿瘤组织内所产生的高温，能够促使肿瘤细胞的蛋白质发生变性，对 DNA 造成损伤，并致使细胞膜破裂，以此实现对肿瘤细胞的直接杀灭。这种热效应不仅能快速诱导肿瘤细胞走向死亡，而且可以通过对肿瘤组织微血管网络的破坏，切断肿瘤的血液供应，从根本上抑制肿瘤的生长以及转移扩散。

（二）空化效应机制

超声波的空化效应是指在液体中产生的微小气泡，这些气泡在超声波的作用下迅速膨胀和破裂，产生局部的高温 and 高压，从而对周围的肿瘤细胞造成机械性损伤。空化效应不仅可以直接破坏肿瘤细胞膜和细胞器，还可以通过产生自由基，进一步损伤细胞内的生物大分子，诱导细胞凋亡。空化效应是超声波特有的生

物学效应之一。在超声波的作用下，液体中的微小气泡（空化核）迅速膨胀和破裂，产生局部的高温（可达数千度）和高压（可达数百个大气压），对周围的生物组织产生强烈的机械性冲击。这种机械性冲击可以直接破坏肿瘤细胞的膜结构和细胞器，导致细胞死亡。此外，空化效应还可以通过产生大量的自由基（如羟基自由基和超氧自由基），进一步损伤细胞内的 DNA、蛋白质和脂质，诱导细胞凋亡。

（三）声化学效应机制

超声波的声化学效应是指超声波通过改变细胞内的化学环境，诱导细胞凋亡。例如，超声波可以增强细胞内活性氧（ROS）的生成，ROS 作为一种重要的信号分子，可以激活细胞内的凋亡信号通路，导致细胞凋亡。此外，超声波还可以通过影响细胞内的钙离子浓度，进一步调节细胞凋亡过程。声化学效应是超声波通过其机械振动和空化效应，诱导细胞内的化学反应，从而影响细胞的生物学行为。例如，超声波可以增强细胞内的氧化还原反应，导致活性氧（ROS）水平的升高。ROS 作为一种重要的信号分子，可以激活细胞内的多种信号通路，包括凋亡信号通路。通过激活凋亡相关基因（如 Caspase 家族和 Bcl-2 家族），ROS 可以诱导肿瘤细胞凋亡。此外，超声波还可以通过影响细胞内的钙离子浓度，进一步调节细胞凋亡过程^[5]。钙离子是细胞内重要的第二信使，参与多种生物学过程，包括细胞凋亡。超声波可以通过破坏细胞膜的完整性，导致钙离子的内流，增加细胞内的钙离子浓度。细胞内钙离子浓度的升高可以激活钙离子依赖的酶类（如钙蛋白酶和核酸内切酶），进而诱导细胞凋亡。

三、临床应用案例分析

（一）临床案例 1：乳腺癌治疗应用

一项临床研究应用 HIFU 技术治疗乳腺癌患者，结果显示肿瘤组织显著缩小，患者生存质量和生存率得到提高。治疗后，通过影像学检查和病理分析，确认肿瘤细胞大量凋亡，肿瘤组织周围正常组织未受明显损伤。例如，一项针对乳腺癌患者的临床研究采用高强度聚焦超声（HIFU）技术进行治疗。研究发现，HIFU 技术能够精确地聚焦超声波能量在肿瘤组织内部，产生高温，导致肿瘤细胞的热凝固性坏死。治疗后，通过磁共振成像（MRI）和病理分析，发现肿瘤组织显著缩小，肿瘤细胞的凋亡率显著升高^[6]。此外，研究还发现，HIFU 治疗对肿瘤组织周围的正常组织没有明显损伤，显示出其较高的安全性和有效性。

（二）临床案例 2：骨肉瘤治疗应用

在骨肉瘤的治疗中，低强度超声联合声敏剂 5-ALA 的治疗方法显示出良好的效果。研究表明，这种方法能够显著抑制肿瘤生长，促进肿瘤细胞凋亡，且副作用较小，具有良好的临床应用前景。例如，李永宁^[7]等人的研究采用 5-氨基乙酞丙酸（5-ALA）介导的声动力疗法（SDT）诱导鼠骨肉瘤细胞凋亡。研究发现，低强度超声联合 5-ALA 能够显著诱导肿瘤细胞凋亡，抑制肿瘤生长。通过 MTT 方法、Hoechst 33342 染色、碘化丙啶（PI）染色、Annexin V-FITC/PI 染色和透射电镜等方法，检测了

细胞凋亡和坏死情况，发现 SDT 组细胞凋亡率显著高于对照组。此外，通过检测细胞内活性氧（ROS）的生成和线粒体膜电位的变化，发现声动力疗法主要通过产生大量 ROS 和引发线粒体凋亡通路，诱导肿瘤细胞凋亡。

（三）案例分析

这些临床案例表明，超声波技术在肿瘤治疗中的应用具有广泛的前景。通过精确控制超声波的参数（如频率、强度、作用时间等），可以有效地诱导肿瘤细胞凋亡，减少对正常组织的损伤。此外，超声波技术还可以与其他治疗方法（如化疗、放疗）联合使用，进一步提高治疗效果。例如，在乳腺癌和骨肉瘤的治疗中，超声波技术通过其热效应、空化效应和声化学效应，能够精确地杀灭肿瘤细胞，诱导肿瘤细胞凋亡^[8]。这些临床案例显示，超声波技术不仅能够显著缩小肿瘤组织，提高患者的生存质量和生存率，还能够对肿瘤组织周围的正常组织起到保护作用，显示出其较高的安全性和有效性。

四、分析与未来展望

（一）超声波诱导肿瘤细胞凋亡的机制分析

众多研究表明，超声波能够借助热效应、空化效应以及声化学效应等多元机制，诱导肿瘤细胞凋亡。这些机制彼此关联、协同作用于肿瘤细胞，有力地推动其走向凋亡进程。举例而言，热效应能够通过破坏细胞内的蛋白质与核酸物质，直接诱导细胞凋亡；空化效应则可通过产生机械性损伤以及自由基，进一步加剧细胞死亡；而声化学效应能够通过调控细胞内的信号传导通路，激活凋亡相关基因，从而诱导细胞凋亡^[9]。

（二）超声波治疗的优势与挑战

超声波治疗作为一种非侵入性的治疗手段，具备精确性高、

副作用小、可重复性强等显著优点。然而，在临床应用过程中，它依然面临着一系列挑战。诸如超声波的穿透深度受限，这可能影响到对深部肿瘤的治疗效果；治疗参数的优化也亟待解决，只有精准设置参数，才能实现最佳治疗效果；治疗效果的评估同样至关重要，目前尚缺乏完善、精准的评估体系。此外，鉴于不同类型肿瘤在生物学特性、组织结构等方面的差异，其对超声波的反应呈现出显著不同。如实体肿瘤因细胞密度、血管分布等因素，与血液系统肿瘤对超声波的耐受度和敏感性大相径庭。

（三）研究限制与未来展望

尽管超声波在诱导肿瘤细胞凋亡领域展现出巨大的潜力，但现阶段的研究仍然存在诸多局限性。例如，绝大多数研究还处于实验探索阶段，可供参考的临床应用数据相对匮乏^[10]。同时，超声波针对不同类型肿瘤的治疗效果参差不齐，其普适性与有效性亟待进一步研究验证。展望未来，相关研究应着重聚焦于优化超声波治疗参数，深入探索超声波与其他治疗方法的联合应用模式，通过协同作用来提高治疗效果，为肿瘤治疗开辟更为广阔的前景。

五、结束语

本研究通过文献回顾和案例分析，确认超声波能够通过多种机制有效诱导肿瘤细胞凋亡。这些发现为超声波在肿瘤治疗中的应用提供了科学依据，表明超声波技术是一种具有潜力的肿瘤治疗方法。超声波技术作为一种非侵入性的治疗方法，在肿瘤治疗中的应用显示出较高的精确性和安全性。然而，其临床应用仍面临一些挑战，需要进一步的研究来优化治疗方案，提高治疗效果。未来研究应侧重于探索超声波与其他治疗方法的联合应用，以提高治疗效果。

参考文献

[1] 冯潇铃. HIFU 消融不同范围兔乳腺癌模型的损伤效应及转归实验研究 [D]. 重庆医科大学, 2022.DOI: 10.27674/d.cnki.gcyku.2022.001387.

[2] 苏小丽, 陈文, 王湘君, 等. 超声波提取海菖蒲生物碱及抗肿瘤作用研究 [J]. 内江科技, 2021, 42(09): 38+76.

[3] 付赤学, 邓劲松, 李秋颖. 诊断超声波联合超声造影剂提高脑肿瘤化疗疗效的实验研究 [J]. 实用医学杂志, 2020, 36(24): 3323-3327.

[4] 邹建中. 浅析超声治疗技术的应用与进展 [J]. 重庆医学, 2018, 47(36): 4565-4566+4569.

[5] 郭杰, 郝楠, 陶蕾, 等. 响应面优化超声波提取冬凌草甲素工艺及其抗肿瘤活性研究 [J]. 食品工业科技, 2022, 43(09): 156-163.DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2021070150.

[6] 杨海燕. 细菌蛋白纳米粒协同 HIFU 治疗乳腺癌的实验研究 [D]. 重庆医科大学, 2021.DOI: 10.27674/d.cnki.gcyku.2021.000052.

[7] 李永宁. 5-ALA 介导的声动力疗法诱导骨肉瘤细胞凋亡机制研究 [D]. 哈尔滨工业大学, 2017.

[8] 梁艳妮, 唐志书, 张晓群, 等. 马齿苋总黄酮的超声波辅助提取工艺优化及其抗氧化、抗肿瘤活性研究 [J]. 中国农学通报, 2019, 35(04): 130-135.

[9] 周荣. 超声波消融技术：肿瘤患者的福音 [J]. 现代班组, 2017, (08): 16.

[10] 杨丹妮, 汪振炯, 吕胜男. 超声波协同酶法提取姬松茸基质多糖及其抗肿瘤活性研究 [J]. 食品科技, 2017, 42(11): 212-217.DOI: 10.13684/j.cnki.spkj.2017.11.040.