

新型超声声学疗法治疗心血管血栓性疾病的研究进展

王治文 姜楠 胡波

(武汉大学人民医院超声影像科,湖北 武汉 430060)

【摘要】 心血管血栓事件一直是困扰临床和影响患者预后的重要因素。超声声学疗法作为创新性的溶栓治疗方法,以其高效、无创、安全、简便的优势,展现出较好的临床转化应用潜力,逐渐成为心血管血栓性疾病治疗研究的热点。如何制备具有血栓靶向性及高效溶栓作用的超声响应性纳米载体,并优化设置相应的声学治疗模式,以显著提高超声声学疗法的溶栓治疗效果是当下研究的技术难点。基于此,现综述新型超声声学疗法治疗心血管血栓性疾病的研究进展,针对如何解决超声溶栓治疗临床转化等关键问题,探讨其技术方法、治疗作用机制及影响因素等对于心血管血栓性疾病溶栓效率及临床转化潜力的影响。

【关键词】 超声;声学疗法;超声响应性纳米载体;心血管血栓性疾病;溶栓治疗

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.09.008

Innovative Ultrasound Guided Acoustic Therapy for Cardiovascular Thrombotic Disease

WANG Zhiwen, JIANG Nan, HU Bo

(Department of Ultrasound Imaging, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China)

【Abstract】 Cardiovascular thrombotic events have always been an important factor puzzling clinic and affecting the prognosis of patients. Ultrasound guided acoustic therapy, as an innovative thrombolytic treatment method with its advantages of high efficiency, non-invasive, safety and convenience, has shown good potential for clinical use and has gradually become a research hot spot for the treatment of cardiovascular thrombotic disease. It is the technical difficulty of current research that how we can prepare ultrasound responsive nano carriers with thrombus-targeting and high thrombolytic efficiency, and optimize the corresponding acoustic treatment mode to significantly improve the thrombolytic effect of ultrasound guided acoustic therapy. In view of the present status, this article reviews the research progress of innovative ultrasound guided acoustic therapy in the treatment of cardiovascular thrombotic disease, and discusses the impact of its technical methods, therapeutic mechanism and influence factors on the thrombolytic efficiency and clinical use potential for cardiovascular thrombotic disease, especially focusing on the solutions and keys.

【Key words】 Ultrasound; Acoustic therapy; Ultrasound responsive nano carrier; Cardiovascular thrombotic disease; Thrombolytic therapy

心血管血栓栓塞性疾病发病率较高,患者预后较差,其中对于外周大血管、心脑血管发生的动脉内血栓栓塞事件,可导致患者肢体及重要脏器不可逆性的损伤,显著增高致死率和致残率。任何导致血管内皮损伤、血流状态以及凝血功能异常的因素均可导致心血管系统的血栓栓塞。目前临床上主要是采用药物或介入的方法治疗血栓。然而,临床常规治疗方法存在着治疗效果欠佳、治疗应用局限等问题^[1],其中溶栓药物治疗需在急诊治疗有限的溶栓窗口期内开展,无法实现栓塞区域的针对性聚集,在可能无法达到良好治疗效果的同时,还存在全身性系统性出血等并发症风险^[2];介入治疗或外科血栓切除的方式能保证大

血管及血管主要分支的大面积血栓栓塞的治疗效果,但对于微小血管栓塞、组织血管网功能的恢复以及器官组织微血管灌注等方面仍是目前临床难以解决的问题。这些问题导致了患者在血管血栓栓塞性事件发生后,重要组织器官缺血的情况仍存在,严重影响了患者的预后。与之相比,超声声学溶栓疗法在具有简便、无创等优势的同时,可通过设计应对溶栓的超声响应性纳米载体如微泡等,并增加其在栓塞区域内的靶向聚集作用,从而增强超声声学溶栓治疗效果,为微血管灌注治疗及组织血管功能恢复提供了可能性。这种治疗方式能减少溶栓药物使用量,降低并发症的发生风险,为血栓栓塞性疾病的治疗提供了新的

基金项目:国家自然科学基金(82102045)

通信作者:胡波, E-mail: krishu@whu.edu.cn

途径,是心血管血栓栓塞性疾病治疗方式的创新,具有较大的临床应用转化潜力。基于此,本文就超声声学疗法进行心血管血栓栓塞性疾病的治疗机制、影响因素及治疗方式等研究进展进行综述。

1 超声声学溶栓的起源及溶栓机制

在 20 世纪 90 年代,已有研究^[3]运用超声介导微泡开展溶栓的相关试验,研究发现超声具有一定的溶栓效果,在加入超声响应性纳米载体如微泡后,溶栓效果获得进一步增强,表明通过超声介导微泡溶栓的方法具有临床应用转化的可行性,可作为临床治疗心血管血栓栓塞性疾病的创新治疗方法。发展至今,越来越多的研究者投入其中,设计研究了多种以超声为主导的声学溶栓治疗方式,尤其是在超声声学模式参数调节及超声响应性纳米载体上的探索与创新,在能显著提高血管内血栓清除效率^[4]的同时,还可获得综合治疗的效果,在临床应用转化过程中不断前进。

目前研究表明,超声声学溶栓的机制主要有以下几个方面。(1)热效应:超声作用部位通过吸收超声能量并将其转换为热能^[5],该升温现象可增强纤维蛋白溶解酶的活性,促进血栓内纤维蛋白的溶解,从而使血栓结构裂解,有助于溶栓。(2)空化效应:空化效应是指在声波的作用下液体中的微泡发生振动、生长和崩裂的动力学过程^[6]。根据声压的高低,空化效应分为稳定空化和瞬态空化:稳定空化为微泡在较低声压下发生的稳定振荡破裂,持续时间长;瞬态空化为微泡在较高声压下迅速增大并破裂,持续时间短^[7]。稳定空化为超声持续发挥溶栓效应起了关键作用^[8]。空化效应溶栓的机制在于微泡破裂时产生的能量可毁损血栓,增加血栓的间隙,有利于更多微泡或药物进入血栓内部持续发挥作用^[9],并有助于周围液体形成微射流,微射流能破坏血栓交联结构,从而进一步实现溶栓^[10]。(3)机械效应:超声除了本身可通过机械振动松解纤维蛋白结构^[11],还能激发微泡破裂产生机械剪切力、破坏纤维蛋白网来加速血栓溶解^[12],并且避免纤维蛋白和血小板重新组装,具有良好的溶栓疗效^[13]。(4)促进干细胞归巢:在超声的波动将血细胞推向血管壁的基础上,超声介导微泡联合输注骨髓间充质干细胞可使细胞靶向传递至血管堵塞部位,从而诱导血管生成,改善血流灌注,减少梗死面积^[14]。

2 超声声学溶栓治疗的必要条件及影响因素

在声学溶栓作用机制的基础上,超声声学溶栓治疗具有一定的必要条件,主要包括超声声学参数的控制与调节,以及超声响应性纳米载体的选取、设计与制备。这些必要条件的选取与设置均对超声声学溶栓的疗效具有决定性的影响。

2.1 超声声学参数的控制与调节

超声声学溶栓治疗过程中,可调节的声学参数包括声压、频率、机械指数(mechanical index, MI)、脉冲长度等。通过优化这些超声参数,可使超声介导超声响应性纳米载体发挥溶栓治疗作用的效率获得提高。

2.1.1 超声声压与辐照频率

通过共同调节适当的超声声压与辐照频率能实现及增强溶栓效果。当频率 < 0.04 MHz 或 > 2 MHz 时,若在声压范围较宽或不精确控制声压的情况下,超声联合微泡无法实现有效的溶栓作用;当频率在 $0.25 \sim 1.05$ MHz 范围内,且声压 > 1.2 MPa 时即可出现溶栓作用^[15]。这表明在一定的辐照频率范围内,提高声压有助于超声溶栓治疗作用,其原因是在于发挥溶栓作用的声压需高于微泡空化阈值,同时较高的声压能诱导产生连续空化效应^[16]。

2.1.2 MI 与脉冲长度

超声设备 MI 的调节与溶栓治疗过程中产生的空化效应、机械效应以及血管内生物学效应等均具有较大的相关性。其中,低 MI 超声(0.8)能诱导特定类型微泡产生稳定空化效应并增强血管内溶栓效率^[17];高 MI 超声(1.1~1.3)能促进血管内皮细胞释放 NO,扩张微血管并改善组织灌注,从而获得促进血栓溶解与清除的生物学效应作用^[18]。此外,在超声溶栓治疗时宜选用长脉冲模式,这是因为在短脉冲条件下微泡穿透血栓的声压阈值会增大,导致微泡进入血栓的难度增加、破坏纤维蛋白网的空化作用减弱^[19],最终引起溶栓效果不佳。因此,通过对超声 MI 模式及脉冲长度模式参数的选择与调节,能为超声溶栓治疗方法的设计与优化提供新的思路。

2.1.3 不同血栓性疾病的超声参数

在诊治不同血栓性疾病时,使用的超声参数主要是频率的不同。当用超声对不同血栓性疾病进行诊断时,越表浅的如外周血管选用穿透性差但空间分辨率更高的高频率超声探头,越深层的如腹部血管选用穿透性强但空间分辨率相对欠佳的低频率超声探头。而在外周血管、冠状动脉血栓性疾病的多个治疗研究^[20-21]中,频率一般选用 2 MHz 左右,在脑血管溶栓中,由于有颅骨的屏障作用,频率需在 1 MHz 或更低,超声才能克服颅骨的影响传入脑内,在目标血管处产生清晰的焦点发挥作用。

2.2 超声响应性纳米载体的选取、设计与制备

超声响应性纳米载体在超声声学作用的介导下,能增加血管内的血栓溶解与清除作用,从而获得良好的超声溶栓治疗效果,基于这类载体对于超声波的高度敏感性,它们能被声学效应触发激活并通过空化效

应、机械效应或生物学效应等在靶向治疗区域内发挥作用。因此,对于超声响应性纳米载体的选取、设计与制备,是超声声学溶栓治疗的关键与重点,是溶栓治疗中的重要组成部分。

依据超声响应性纳米载体的性质,目前研究主要集中在微米级气泡(微泡)、纳米级气泡(纳泡)及相变纳米粒等物质。上述超声响应性纳米载体的气泡包裹厚度、粒径大小及靶向性等特性均对溶栓效果具有较大的影响:薄壳(4 nm)微泡比厚壳(700 nm)微泡更能促进溶栓作用,这是由于微泡外壳厚薄不同导致压缩性及弹性存在差异,导致薄壳微泡对于超声声学作用的响应显著优于厚壳微泡^[22];粒径更小的纳泡基于渗透性强的优势,在溶栓过程中相比微泡更容易破坏血栓的纤维蛋白网结构^[2],而以液体相存在于血液循环内的相变纳米粒由于粒径更小,渗透性更强,在通过超声辐照作用后可充分发挥空化效应^[23]。因此,气泡表壳越薄、粒径越小,则溶栓效果更好。

根据上述超声响应性纳米载体的特性,除了保证气泡表壳相对较薄、粒径较小以外,可通过靶向性设计使其富集于血栓处发挥作用,从而提高超声溶栓效果,目前尝试提高靶向性的研究方法有:(1)导管技术:通过导管直接将微泡输送至治疗区域,并结合超声辐照作用,能显著提高血栓堵塞处的溶栓效率,其溶栓率高于传统导管定向输送的溶栓药物治疗^[24],这可减少溶栓药物使用剂量,实现更安全有效的治疗;(2)分子间特异性结合:在超声响应性纳米载体的表壳上添加特殊小分子,使其在超声溶栓治疗过程中与血栓的某些成分特异性结合以实现靶向性,目前研究已在可靶向血栓中血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体的 RGD 肽^[13]、可靶向血栓中纤维蛋白的 CREKA 肽^[25]等方面进行了探索,均在血管血栓堵塞处获得了良好的靶向性聚集作用;(3)磁性物质引力作用:通过在血栓处增加磁场,吸引所制作的具有磁性的微泡^[26],能显著增强血栓的靶向性,从而获得更好的溶栓治疗效果。

2.3 其他因素

除了以上超声声学参数模式的调节与控制、超声响应性纳米载体的选取、设计与制备等对于超声声学溶栓治疗效果的影响之外,血栓类型、栓龄、探头的操作等也是不可忽视的影响因素。其中,相对于光滑的血栓块,微泡更容易穿透粗糙的血栓块发挥溶栓作用^[27];血栓栓龄与超声溶栓效果成反比^[28];超声探头若能将发射的声束垂直于血栓堵塞血管长轴,则可获得更好的溶栓效果^[28]。

3 超声声学溶栓治疗的临床前期研究

3.1 外周血管溶栓

由于外周血管位于浅表组织内,与冠状动脉、脑

血管溶栓相比挑战性更小,可行性与安全性更高,因此研究者们较早尝试开展超声溶栓治疗外周血管栓塞的相关研究,通过不断探索与发展,目前超声溶栓在外周大血管栓塞治疗中血管再通率较高,溶栓成功率具有保障,在超声声学疗法的临床转化上具有较大的潜力。

无论是外周静脉或外周动脉的血栓栓塞,超声声学疗法均能展现良好的治疗效果。在确保溶栓疗效的同时,超声溶栓还在外周动脉或静脉血栓栓塞治疗基础上进行了针对性的优化。对于动脉血栓栓塞,有研究^[29]通过设计制备硫化氢微泡来局部释放硫化氢产生抗炎抗氧化作用,缓解外周动脉缺血再灌注损伤;对于静脉血栓栓塞,有研究^[30]在注射尿激酶基础上加用超声介导微泡进行深静脉溶栓,获得了良好的治疗效果;也有研究^[31]创新地设计出磁性微泡用于治疗股静脉血栓,发现与常规溶栓药物治疗相比,残留血栓减少了 67.5%,但磁性微泡的局限在于其靶向性极度依赖于磁场,离磁场越远,靶向能力越弱,因此深部血管的磁场响应性需进一步探究和优化。

目前对外周动静脉的超声溶栓治疗研究已取得较大进展,但为了使其能在临床中进行广泛应用,需在未来对患者进行大样本研究,突出其非侵入性、简便等优势,证实其可行性。

3.2 冠状动脉溶栓

在外周血管血栓栓塞的超声溶栓治疗研究不断往前推进的同时,以超声声学疗法开展冠状动脉溶栓具有创新性优势,其研究关注点从仅单纯关注溶栓治疗效果,逐渐发展至冠状动脉微循环功能恢复及心肌缺血再灌注等综合治疗效果等方面的研究探索。在此研究方向的要求下,设计制备的超声响应性纳米载体需具有更强的渗透性,能及时改善微循环缺氧状态的能力,以及保护心肌避免或减轻缺血再灌注损伤的能力。

然而目前研究还停留在溶栓及缺血缺氧等方面的研究,进一步的研究仍较少。为了增加治疗方法在血栓中的渗透性,有研究^[32]通过设计制备具有相变能力的超声响应性纳米载体,通过添加具有靶向增强作用的环状 RGD 肽,最终以较好的靶向作用及溶栓渗透治疗作用实现冠状动脉内的超声溶栓治疗。本课题组 Hu 等^[8]及 Jiang 等^[33]更进一步关注到冠状动脉微循环血栓栓塞的治疗以及微循环梗阻导致心肌缺血缺氧所致的严重后果,设计制备具有稳定空化效应从而产生持续溶栓作用的声敏感型相变纳米粒,以及具备低流量供氧作用的载过氧化氢相变纳米粒,在模拟冠状动脉的人工血管模型实验中取得了良好的治疗

效果,为治疗冠状动脉微循环血栓栓塞以及改善冠状动脉局部微循环缺血缺氧提供了新思路。

在基础实验研究展现较大应用潜力的基础上,目前已有的一些研究团队进行了超声声学疗法治疗冠状动脉血栓的临床前期研究,获得了具有治疗效果的研究证据。通过超声介导微泡联合冠状动脉介入治疗与仅行介入治疗的急性心肌梗死患者相比,联合治疗的患者无论在治疗冠状动脉微循环灌注受损、随访 6 个月时心功能表现及左心室重塑情况均优于仅行介入治疗的患者^[34];而通过高 MI 超声介导微泡溶栓与介入治疗相比,也获得了较好的治疗效果,表现为梗死面积相对更小、血管再通更多^[35]。因此,目前临床前期研究已表明,超声声学疗法在展现良好的冠状动脉溶栓治疗效果的同时,还能改善心肌梗死患者的预后,不仅能作为辅助的治疗方式存在,还可能成为独立存在的、有效治疗冠状动脉血管栓塞的、创新性无创治疗方法,证实了超声声学疗法治疗冠状动脉血管栓塞的可行性和安全性,具有广阔的发展前景,但目前相关的临床研究证据尚且不足,仍需进一步开展大样本量的临床多中心随机对照研究,通过严格及合理的临床研究设计深入探索,为临床应用转化提供更多可靠的证据。

3.3 脑血管溶栓

超声在脑部血管的溶栓治疗具有特殊性和挑战性,因其需克服颅骨及血脑屏障的阻挡。目前可运用中低频率超声克服颅骨的阻挡,并将超声信号清晰聚焦于颅内^[20-21];同时,还能通过聚焦超声介导微泡的作用有效打开血脑屏障^[36]。因此,前期研究为脑卒中的颅内血管超声声学溶栓治疗奠定了基础,已有研究^[37]表明通过超声介导微泡治疗的方法,能增强颅内脑血管溶栓作用,还可改善神经功能预后。

因此,目前超声声学疗法为脑卒中的临床治疗提供了一种具有可行性的治疗策略,在临床上已证实了超声治疗可改善患者大脑中动脉的闭塞^[38],但亦有研究^[39]发现微泡剂量与脑出血的发生具有相关性。为了增加其安全性和有效性,需确认微泡的安全用量范围、该项技术是否对脑组织存在潜在影响及空化效应等作用机制是否损害神经元等,后续需进行更全面的探索,使其在临床中能更好、更可靠地应用。

4 研究展望

超声声学疗法相较于目前的临床溶栓治疗,适宜于有血液系统疾病、近期有活动性出血及长期服用抗凝药物而不能使用溶栓药物或不能耐受有创手术等具有相关禁忌证的患者,凸显出高效、无创、安全、简便的优势,并能对溶栓治疗过程进行动态监测,目前

在外周血管、冠状动脉、脑血管的溶栓效果和安全性都得到了相应的证实,为心血管血栓栓塞性疾病的治疗提供了一种新的选择方式,具有较好临床转化应用的潜力与广阔的前景。近年在常规超声介导超声响应性纳米载体进行溶栓的基础上,研究者们还引入溶栓药物、磁性作用、光热作用等方式,通过开展多形式、多模态、多功效的溶栓治疗,从而提高溶栓效率。在超声声学溶栓方向的研究不断取得进展的同时,从基础研究过渡到临床前期研究仍存在诸多挑战或尚未明确需深入探索的地方,例如超声介导超声响应性纳米载体在溶栓过程中的具体机制,尤其是对于血栓及血管内皮细胞的物理学效应及生物学效应的作用机制,通过对其不断探索能有助于优化改进超声声学溶栓疗法,以获得更好的治疗效果;此外,人体体内环境对于超声溶栓的摸索与验证至关重要,需应对复杂的人体内部环境、循环特点及生物相容性与安全性来构建与优化超声声学疗法,寻找及制备符合条件的新型超声响应性纳米载体。超声声学疗法也并非适用于所有血栓性疾病的人群,微泡成分过敏为其应用的禁忌证。另外,现有超声波的穿透性不足限制了其应用,例如由于人体肋骨和肺组织对超声波的衰减,使其在肺栓塞中的治疗应用极少,未来制备出更具穿透性的超声仪器是拓展其应用的关键。在超声声学疗法溶栓后,可能存在破碎栓子阻塞远端血管或局部血栓再形成等并发症,这仍是未来需攻克的方向。随着超声溶栓研究方向的不断深入探索,极具潜力的超声声学疗法将有望成为应对心血管血栓栓塞性疾病的创新性治疗策略。

参考文献

- [1] Zhang N, Li C, Zhou D, et al. Cyclic RGD functionalized liposomes encapsulating urokinase for thrombolysis[J]. *Acta Biomater*, 2018, 70:227-236.
- [2] Ma L, Wang Y, Zhang S, et al. Deep penetration of targeted nanobubbles enhanced cavitation effect on thrombolytic capacity[J]. *Bioconjug Chem*, 2020, 31(2):369-374.
- [3] Tachibana K, Tachibana S. Albumin microbubble echo-contrast material as an enhancer for ultrasound accelerated thrombolysis[J]. *Circulation*, 1995, 92(5):1148-1150.
- [4] Dixon AJ, Rickel JMR, Shin BD, et al. In vitro sonothrombolysis enhancement by transiently stable microbubbles produced by a flow-focusing microfluidic device[J]. *Ann Biomed Eng*, 2018, 46(2):222-232.
- [5] Dalecki D. Mechanical bioeffects of ultrasound[J]. *Annu Rev Biomed Eng*, 2004, 6:229-248.
- [6] Suo D, Govind B, Zhang S, et al. Numerical investigation of the inertial cavitation threshold under multi-frequency ultrasound[J]. *Ultrason Sonochem*, 2018, 41:419-426.
- [7] Petit B, Bohren Y, Gaud E, et al. Sonothrombolysis: the contribution of stable and inertial cavitation to clot lysis[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2015, 41(5):1402-1410.

- [8] Hu B, Jiang N, Zhou Q, et al. Stable cavitation using acoustic phase-change dodecafluoropentane nanoparticles for coronary micro-circulation thrombolysis [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 272: 1-6.
- [9] Weiss HL, Selvaraj P, Okita K, et al. Mechanical clot damage from cavitation during sonothrombolysis [J]. *J Acoust Soc Am*, 2013, 133(5): 3159-3175.
- [10] Hinds MT, Ammi AY, Johnson J, et al. Quantification of microbubble-induced sonothrombolysis in an ex vivo non-human primate model [J]. *J Thromb Haemost*, 2021, 19(2): 502-512.
- [11] Chernysh IN, Everbach CE, Purohit PK, et al. Molecular mechanisms of the effect of ultrasound on the fibrinolysis of clots [J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13(4): 601-609.
- [12] Dixon AJ, Li J, Rickel JR, et al. Efficacy of sonothrombolysis using microbubbles produced by a catheter-based microfluidic device in a rat model of ischemic stroke [J]. *Ann Biomed Eng*, 2019, 47(4): 1012-1022.
- [13] Guan L, Wang C, Yan X, et al. A thrombolytic therapy using diagnostic ultrasound combined with RGDS-targeted microbubbles and urokinase in a rabbit model [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 12511.
- [14] Qian J, Wang L, Li Q, et al. Ultrasound-targeted microbubble enhances migration and therapeutic efficacy of marrow mesenchymal stem cell on rat middle cerebral artery occlusion stroke model [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3): 3315-3322.
- [15] Ammi AY, Lindner JR, Zhao Y, et al. Efficacy and spatial distribution of ultrasound-mediated clot lysis in the absence of thrombolytics [J]. *Thromb Haemost*, 2015, 113(6): 1357-1369.
- [16] Leeman JE, Kim JS, Yu FT, et al. Effect of acoustic conditions on microbubble-mediated microvascular sonothrombolysis [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2012, 38(9): 1589-1598.
- [17] Porter TR, Xie F, Lof J, et al. The Thrombolytic effect of diagnostic ultrasound-induced microbubble cavitation in acute carotid thromboembolism [J]. *Invest Radiol*, 2017, 52(8): 477-481.
- [18] Mathias W Jr, Tsutsui JM, Tavares BG, et al. Diagnostic ultrasound impulses improve microvascular flow in patients with STEMI receiving intravenous microbubbles [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(21): 2506-2515.
- [19] Acconcia C, Leung BY, Manjunath A, et al. The effect of short duration ultrasound pulses on the interaction between individual microbubbles and fibrin clots [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2015, 41(10): 2774-2782.
- [20] Daffertshofer M, Fatar M. Therapeutic ultrasound in ischemic stroke treatment: experimental evidence [J]. *Eur J Ultrasound*, 2002, 16(1-2): 121-130.
- [21] Hynynen K, Jolesz FA. Demonstration of potential noninvasive ultrasound brain therapy through an intact skull [J]. *Ultrasound Med Biol*, 1998, 24(2): 275-283.
- [22] Janjic J, Larsson MK, Bjällmark A. In-vitro sonothrombolysis using thick-shelled polymer microbubbles—A comparison with thin-shelled microbubbles [J]. *Cardiovasc Ultrasound*, 2020, 18(1): 12.
- [23] Kim J, DeRuijter RM, Goel L, et al. A comparison of sonothrombolysis in aged clots between low-boiling-point phase-change nanodroplets and microbubbles of the same composition [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2020, 46(11): 3059-3068.
- [24] Zhu Q, Dong G, Wang Z, et al. Intra-clot microbubble-enhanced ultrasound accelerates catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis: a clinical study [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2019, 45(9): 2427-2433.
- [25] Zhong Y, Zhang Y, Xu J, et al. Low-intensity focused ultrasound-responsive phase-transitional nanoparticles for thrombolysis without vascular damage: a synergistic nonpharmaceutical strategy [J]. *ACS Nano*, 2019, 13(3): 3387-3403.
- [26] de Saint Victor M, Barnsley LC, Carugo D, et al. Sonothrombolysis with magnetically targeted microbubbles [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2019, 45(5): 1151-1163.
- [27] Acconcia C, Leung BY, Manjunath A, et al. Interactions between individual ultrasound-stimulated microbubbles and fibrin clots [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2014, 40(9): 2134-2150.
- [28] Xie F, Everbach EC, Gao S, et al. Effects of attenuation and thrombus age on the success of ultrasound and microbubble-mediated thrombus dissolution [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2011, 37(2): 280-288.
- [29] Zhong J, Sun Y, Han Y, et al. Hydrogen sulfide-loaded microbubbles combined with ultrasound mediate thrombolysis and simultaneously mitigate ischemia-reperfusion injury in a rat hindlimb model [J]. *J Thromb Haemost*, 2021, 19(3): 738-752.
- [30] Wang F, Shi T, Su C. Ultrasound with microbubble contrast agent and urokinase for thrombolysis [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2019, 45(3): 859-866.
- [31] Wang S, Guo X, Xiu W, et al. Accelerating thrombolysis using a precision and clot-penetrating drug delivery strategy by nanoparticle-shelled microbubbles [J]. *Sci Adv*, 2020, 6(31): eaa8204.
- [32] Bai S, Liao J, Zhang B, et al. Multimodal and multifunctional nanoparticles with platelet targeting ability and phase transition efficiency for the molecular imaging and thrombolysis of coronary microthrombi [J]. *Biomater Sci*, 2020, 8(18): 5047-5060.
- [33] Jiang N, Hu B, Cao S, et al. Stable low-dose oxygen release using H₂O₂/perfluoropentane phase-change nanoparticles with low-intensity focused ultrasound for coronary thrombolysis [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2020, 46(10): 2765-2774.
- [34] Aguiar MOD, Tavares BG, Tsutsui JM, et al. Sonothrombolysis improves myocardial dynamics and microvascular obstruction preventing left ventricular remodeling in patients with ST elevation myocardial infarction [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(4): e009536.
- [35] Mathias W Jr, Tsutsui JM, Tavares BG, et al. Sonothrombolysis in ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(22): 2832-2842.
- [36] McDannold N, Vykhodtseva N, Hynynen K. Targeted disruption of the blood-brain barrier with focused ultrasound: association with cavitation activity [J]. *Phys Med Biol*, 2006, 51(4): 793-807.
- [37] Lu Y, Wang J, Huang R, et al. Microbubble-mediated sonothrombolysis improves outcome after thrombotic microembolism-induced acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2016, 47(5): 1344-1353.
- [38] Dwedat AZ, Ashour S, Haroun M, et al. Sonothrombolysis in acute middle cerebral artery stroke [J]. *Neurol India*, 2014, 62(1): 62-65.
- [39] Molina CA, Barreto AD, Tsigoulis G, et al. Transcranial ultrasound in clinical sonothrombolysis (TUCSON) trial [J]. *Ann Neurol*, 2009, 66(1): 28-38.

收稿日期: 2022-10-17