

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2020.08.011

· 综述 ·

声动力疗法在口腔医学领域的研究进展

许斌, 毕良佳

哈尔滨医科大学附属第四医院口腔科, 黑龙江 哈尔滨(150001)

【摘要】 声动力疗法(sonodynamic therapy, SDT)是超声联合声敏剂产生生物学效应的前沿方法。近些年来逐渐被口腔领域的专家学者所关注,开展了一系列的研究。本文将从SDT的治疗机制、在口腔领域的研究与应用以及在治疗口腔疾病方面的现状来介绍SDT在口腔医学领域的研究进展。目前认为单线态氧理论、空化效应和诱导细胞凋亡等为其主要治疗机制。SDT在口腔疾病防治方面的研究主要集中在口腔肿瘤(尤其是鳞状细胞癌和骨肉瘤)及感染性疾病(如牙周炎、颌面部感染、口腔黏膜病等)两方面。尽管现在的研究仍处于探索阶段,但随着研究者对声敏剂、纳米技术等不断研究与探索,SDT将会为今后的口腔疾病临床防治工作提供重要帮助。

【关键词】 声动力疗法; 超声; 声敏剂; 单线态氧理论; 空化效应; 细胞凋亡; 牙周炎; 口腔肿瘤; 口腔黏膜病; 纳米粒子

【中图分类号】 R781.05 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2020)08-0535-05

【引用著录格式】 许斌,毕良佳.声动力疗法在口腔医学领域的研究进展[J].口腔疾病防治,2020,28(8):535-539.



开放科学(资源服务)标识码(OSID)

Research progress of sonodynamic therapy in the field of stomatology XU Bin, BI Liangjia. Department of Stomatology, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: BI Liangjia, Email: Biliangjia66@163.com, Tel: 86-451-82576566

【Abstract】 Sonodynamic therapy (SDT) is a cutting-edge method for the biological effects of ultrasound combined with sound-sensitive agents. In recent years, SDT has been a concern of experts and scholars in the oral field, and a series of experimental studies has been carried out. We will introduce the progress of SDT in the field of stomatology from three aspects: the therapeutic mechanism of SDT, the application of SDT in the oral field, and the current situation and future of SDT in the treatment of oral diseases. It is currently believed that singlet oxygen theory, cavitation effects, and induction of apoptosis are the main therapeutic mechanisms. The research of SDT on oral disease prevention mainly focuses on oral tumors (especially squamous cell carcinoma and osteosarcoma) and infectious diseases (such as periodontitis, maxillofacial infection, and oral mucosal disease). Although the current research is still in the experimental stage, with the continuous exploration of sonosensitizers and nanotechnology, SDT will provide great help for the clinical prevention and treatment of oral diseases in the future.

【Key words】 sonodynamic therapy; ultrasound; sonosensitizer; singlet oxygen theory; cavitation effects; apoptosis; periodontitis; oral tumor; oral mucosal disease; nanoparticles

J Prev Treat Stomatol Dis, 2020, 28(8): 535-539.

日本研究者们在上世纪八十年代末首次提出声动力疗法(sonodynamic therapy, SDT)这一概念,

它是在光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)的基础上衍生而来的。它们有着相似的治疗机制,都是利用声(光)敏剂渗透到靶组织中,然后通过超声波或光波作用于靶组织,由此将能量传递给声(光)敏剂,使其进入激发态,当电子从激发态回归到基态时便会产生活性氧(reactive oxygen species, ROS),从而造成靶细胞的损伤^[1]。但相较于PDT,SDT作用范围更广、深度更深^[2]。由于SDT具

【收稿日期】 2019-04-07; **【修回日期】** 2020-03-13

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81670994)

【作者简介】 许斌,医师,硕士研究生在读,Email: 603309655@qq.com

【通信作者】 毕良佳,教授,博士,Email: Biliangjia66@163.com, Tel: 86-451-82576566

有无创、不易耐受和穿透能力深等优点,已广泛用于治疗癌症、动脉粥样硬化、消除增殖性瘢痕以及感染等疾病,是一种应用前景较广的新型治疗手段。但是其针对于口腔疾病防治的研究尚处于萌芽阶段,为了让口腔医生和研究者们更好地了解SDT这一新型疗法,本文将从SDT的治疗机制、在口腔领域的研究与应用及其在口腔疾病防治方面的现状与展望这3个方面进行综述。

1 SDT治疗的机制

研究者对SDT治疗的作用机制进行了探索与研究,但对其具体作用机制仍未获得共识。目前主要的理论有单线态氧理论、空化效应、诱导细胞凋亡、机械效应。

1.1 单线态氧理论

单线态氧是一种活性氧,指原本处于单重态的氧原子在获得能量后,便会跃迁到三重态,从而变为激发态的氧^[3]。其扩散半径较大,能穿过线粒体膜,参与氧化作用和电子传递,进而影响线粒体的呼吸链,造成线粒体的损伤;它也能穿过核膜,造成DNA的损伤^[4]。最近,Li等^[5]研究金丝桃素(hypericin, HY)的超声活性及其对THP-1巨噬细胞的声动力学作用及其机制时,利用共聚焦激光扫描显微镜检查以评估不同处理后HY在细胞中的定位,ROS的产生以及线粒体通透性转换孔的开放。结果发现SDT组中观察到更多的ROS产生,证明SDT通过产生ROS进而诱导THP-1巨噬细胞凋亡。目前,单线态氧机制被认为是SDT抗肿瘤的主要原因。

1.2 超声空化效应

空化效应被认为是超声杀菌的主要机制。有研究发现当超声波在靠近细菌的细胞膜时会产生空泡,而这些空泡在增大、破裂的过程中会产生机械性的压力,从而破坏细胞膜,改变其渗透性,最终导致细菌死亡^[6]。有研究认为在低频超声治疗癌症的众多机制中,空化效应也起到了至关重要的作用^[7]。

1.3 诱导细胞凋亡

SDT通过影响细胞信号通路诱导细胞凋亡。线粒体通路、内质网通路以及死亡受体通路是目前已熟知的凋亡信号通路。而其中研究最多的则是线粒体胱天蛋白酶信号通路,SDT可破坏线粒体,促使细胞色素C的释放,而细胞色素C则具有活化线粒体胱天蛋白酶的作用。该酶可水解多聚

腺苷二磷酸核糖聚合酶从而影响DNA修复,诱导细胞凋亡^[8]。此外,肿瘤细胞的代谢普遍偏高,需较高的能量才能存活,而SDT破坏线粒体后则会降低细胞的氧供,最终促使肿瘤细胞凋亡^[9]。最近有研究发现多羟基富勒烯介导的SDT可以触发caspase依赖性细胞凋亡和氧化损伤,预测其可能在凋亡信号级联反应中发挥重要作用^[10]。

1.4 超声机械效应

超声作为高频率的机械波,通过生物组织时可将大量能量传递给组织,致使组织温度升高。而组织温度的变化情况与通过组织的血流量以及组织的吸收系数有关。大细胞、紧密排列、血管生长紊乱、血流丰富且流动较缓慢,这些特点均使得肿瘤组织较正常组织吸收更多的超声能量,局部聚集后产生高温,进而影响肿瘤细胞的增殖和代谢、使其细胞膜通透性增高、细胞发生水肿,最终导致细胞死亡^[11]。

此外,SDT还具有抑制血管生成^[12]、产生温热效应^[13]和增强机体抗肿瘤免疫^[14]的作用。

2 SDT在治疗口腔疾病方面的研究与应用

2.1 口腔肿瘤方面

声动力疗法最早进入临床应用是在肿瘤方面展开的。众多医学研究者们为此开展了一系列的科学实验,为SDT治疗肿瘤的机制、效果等各个方面付出了努力。截止到今天,该方法已广泛用于妇科肿瘤(如宫颈癌、卵巢癌)、乳腺肿瘤、白血病等的临床治疗,并取得了不错的效果^[15]。而对于口腔肿瘤的防治还处于起步阶段,大多数的研究还是停留在离体细胞实验和动物实验阶段,尚未进入临床应用。

2.1.1 SDT在治疗鳞状细胞癌方面的研究 有学者在研究低强度超声联合原卟啉IX对人舌鳞癌SAS细胞增殖抑制及诱导凋亡作用时,发现连续波强度结合100 g/L原卟啉IX作用60 s可有效抑制SAS细胞的增殖,且作用效果与时间成正相关^[16]。其可能是通过阻滞G₂/M期的细胞周期和激活外源性Fas介导的膜受体途径来抑制细胞增殖,从而诱导由p53调节的细胞凋亡^[17]。有研究指出鳞状细胞癌可通过上调基质金属蛋白酶2和基质金属蛋白酶9侵入周围组织,导致Hedgehog信号通路中Shh蛋白及其下游转录因子Gli1的过度表达和细胞外基质的降解,从而形成“高速公路”用于肿瘤侵袭,低强度超声联合多柔比星可抑制该“高速公

路”形成,从而抑制细胞增殖,迁移和侵袭^[18]。

低强度超声联合化疗治疗癌症是近年来的一个研究热点,但其对原位癌的影响尚不清楚。2018年,Li等^[19]用低强度超声联合卡铂对仓鼠的原位舌癌进行治疗,显示低强度超声可增强卡铂对肿瘤生长的抑制作用,延长仓鼠生存期,并减少副作用。

另外,也有科学家们尝试将纳米粒子(nanometer particles, NPs)用作声敏剂。研究报道,在使用超声激发的TiO₂纳米粒子(100 μg/mL)的体外实验中,随着超声强度的增加,对口腔鳞状细胞癌的损伤程度也逐渐增加,当强度达到73 W/cm²、作用3 s时,癌细胞坏死^[20]。最近,国外学者认为今后研究增加NPs辅助SDT的功效应主要集中在提高NPs诱导空化效应的能力方面(即利用NPs表面的化学和形态的优化),寻找出对超声作用具有多功能和协同作用的纳米颗粒将是研究者们的工作重点^[21]。

2.1.2 SDT在治疗骨肉瘤方面的研究 骨肉瘤是恶性度较高的肿瘤,约有5%发生在颌骨,下颌骨较上颌骨多见。目前的治疗方式(如手术、放射和化学治疗)对患者产生的伤害均较大,而生物物理治疗因其较小的侵入性可能成为一种辅助疗法。其中,最有希望的是高强度聚焦超声和热疗,它们已经被用于骨肉瘤患者治疗,而SDT则因其低毒性和靶向性受到科研工作者的青睐,未来或许会发挥其独特的优势^[22]。2015年,有研究者首次报道了基于5-氨基乙酰丙酸的SDT可诱导小鼠骨肉瘤细胞凋亡,抑制小鼠骨肉瘤的生长^[23]。这将为今后SDT应用于骨肉瘤临床治疗提供实验依据。

2.2 口腔感染性疾病方面

近几年,在单纯超声抗菌的基础上,SDT从一种抗癌细胞的手段,逐渐被应用到抗菌领域中。SDT可能对细菌有杀伤作用的首次研究发生在2011年,当时是Liu等^[24]研究革兰氏阴性菌-埃希氏杆菌对这种方法的作用敏感性。

2.2.1 SDT在治疗牙周炎方面的研究 目前已有多个实验显示声敏剂在低强度超声作用下可释放出大量ROS,而细菌、病毒及真菌等微生物可由其直接灭活^[25]。Zhuang等^[26]用Wistar大鼠建造牙周炎模型,通过SDT对其进行治疗,组织学检查发现SDT组相较于对照组中牙槽骨吸收量更少,因而推论血卟啉单甲醚(hematoporphyrin monomethyl ether, HMME)介导的SDT可有效抑制牙周炎造成的骨丧失,并说明SDT可有效治疗大鼠牙周炎。

本课题组还发现低强度超声联合HMME辅助龈下刮治术治疗大鼠牙周炎较单独使用后者有着更佳的疗效。另外,随着国内外种植牙技术的开展,种植体周围炎的发病人数也越来越多,然而当今对于治疗种植体周围炎的技术还不够完善,SDT疗法或许能够成为治疗种植体周围炎的一种选择。

2.2.2 SDT在治疗智齿冠周炎及颌面部感染方面的研究 导致口腔颌面部感染的病原菌主要为口腔内的常见菌群,包括金黄色葡萄球菌、大肠杆菌等。金黄色葡萄球菌是口腔颌面部化脓性感染及智齿冠周炎的主要致病菌。Nakonechny等^[27]探索SDT的灭菌机制,使用0.84 W/cm²的超声联合孟加拉红作用于金黄色葡萄球菌和大肠埃希菌,取得了不错的效果。由于所使用的声敏剂孟加拉红也是一种光敏剂,因而该团队猜测其原因是声空化效应过程中产生了光,由此激发了孟加拉红,有研究者将这种现象称为声致发光^[28]。

鉴于SDT的抗菌潜能,有学者又把它称作声动力抗菌化学疗法(sonoantimicrobial chemo-therapy, SACT)。此前有研究发现,ZnO纳米粒子介导的SACT对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、铜绿假单胞菌等抑菌作用较为明显,且其效果与颗粒直径大小成负相关^[29]。Costley等^[30]选择玫瑰红作声敏剂,并以抗菌肽为载体,观察SACT对金黄色葡萄球菌和假单胞菌属的抑菌效果,结果发现在有载体的条件下其效果更加明显,可能是由于载体促进了声敏剂与细菌的靶向性结合。

Shevchenko等^[31]将经葡聚糖包衣处理后的SiO₂纳米颗粒(silicon nanoparticles with dextran coating, DSiNPs)作为声敏剂添加到大肠杆菌菌液中,使用1 W/cm²的低强度超声联合对其进行辐照,发现其灭菌率竟比未经包衣处理的SiO₂纳米颗粒(silicon nanoparticles, SiNPs)组高出一倍,说明包衣的存在使SiO₂纳米颗粒更容易黏附、穿透细菌,产生加倍的抗菌效果。该团队还做了进一步的研究,发现使用3 W/cm²的超声强度后联合DSiNPs,可将大肠杆菌全部灭活。

目前国内外相关研究均表明,SDT对金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、表皮葡萄球菌等杀伤作用显著^[32],而以上细菌均是造成口腔颌面外科感染性疾病的致病菌,若能将SDT应用于临床预防和诊疗,相信会取得不错的效果。

2.2.3 SDT在治疗口腔黏膜病方面的研究 口腔念珠菌病是真菌-念珠菌属感染所引起的口腔黏

膜疾病,白色念珠菌生物膜具有独特的特征,并且对抗真菌剂具有高度抗性。抗微生物光动力疗法(antimicrobial photodynamic therapy, aPDT)是一种替代疗法,但由于光穿透性差仅限于治疗浅表感染。SDT使用超声波代替光线,可以治疗更深层的感染。有研究评估aPDT/SDT的抗真菌特性,实验分为aPDT、SDT以及aPDT/SDT组,分别处理白色念珠菌的浮游细胞和生物膜,观察细胞存活率、生物膜的总生物量和结构完整性;结果表明,虽然个别aPDT或SDT根除悬浮液,但它们对生物膜几乎没有影响;然而,组合aPDT/SDT显著降低了生物膜的活力和总生物量;显微镜图像显示用aPDT/SDT处理的生物膜较薄且主要由死细胞组成^[33]。这些结果突出了aPDT/SDT联合用于灭活白色念珠菌生物膜的潜力。

此外,以往有研究证实两性霉素B纳米颗粒(amphotericin B nanoparticles, AmB-NPs)可通过乳酸和羟基乙酸的聚合物作为载体而合成, Yang等^[34]使用低强度超声作用于白色念珠菌与AmB-NPs的混合溶液,结果发现该组存活下来的菌株数量要明显低于单独使用两性霉素B组或超声结合两性霉素B组,并且其杀伤力与AmB-NPs中两性霉素B的负载量成正相关。这说明将纳米技术引入到SDT中用以治疗口腔黏膜病或许是一个具有潜力的新领域。

3 现状与展望

SDT在治疗口腔疾病方面的研究目前还处于初步探索阶段,大多数实验还是停留在体外细胞学研究,少数已进入动物实验。目前的研究表明SDT用于治疗口腔疾病(尤其是肿瘤和感染性疾病)是具有广泛前景的,值得更深入的探索。

然而,SDT仍有许多问题需要进一步明确,如其杀伤肿瘤细胞及抗菌的具体机制,寻找光毒性更小、声敏性更强的声敏剂,以及确定应对不同口腔疾病所需要的超声强度、频率、辐照时间等具体参数。此外,因声敏剂多来自光敏剂,使SACT具有可行性,声光动力联合治疗或许是今后一个具有潜力的研究课题。最近,也有研究者将SDT与微泡技术结合起来治疗癌症,显示出了独特的优势。使用超声波和微泡促进基因递送至靶细胞内的这一创新方法近来受到了很多关注,那么SDT是不是也可借助促使基因转移来治疗肿瘤呢?笔者认为将声动力结合微泡连同药物或基因是未来

的趋势。最后,把纳米技术引入声动力抗菌化学疗法是近几年SDT研究的一个热点,将纳米气泡作为药物的载体给治疗性超声增加了全新的维度。人们也将越来越关注SACT在抗微生物(特别是对于那些具有耐药性的细菌)感染方面的优越性。

参考文献

- [1] Liu RG, Zhang QY, Lang YH, et al. Sonodynamic therapy, a treatment developing from photodynamic therapy[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2017, 19: 159-166.
- [2] Qian XQ, Zheng YY, Chen Y. Micro/nanoparticle-augmented sonodynamic therapy(SDT): breaking the depth shallow of photoactivation [J]. *Adv Mater*, 2016, 28(37): 8097-8129.
- [3] Onyango AN. Endogenous generation of singlet oxygen and ozone in human and animal tissues: mechanisms, biological significance, and influence of dietary components [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 2398573.
- [4] Wang XJ, Meng GQ, Zhang S, et al. A reactive $^1\text{O}_2$ -responsive combined treatment system of photodynamic and chemotherapy for cancer[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 29911.
- [5] Li XS, Gao L, Zheng LB, et al. The efficacy and mechanism of apoptosis induction by hypericin-mediated sonodynamic therapy in THP-1 macrophages[J]. *Int J Nanomedicine*, 2015, 10: 821-838.
- [6] Schiffer A, Gardner MN, Lynn RH, et al. A new apparatus to induce lysis of planktonic microbial cells by shock compression, cavitation and spray[J]. *R Soc Open Sci*, 2017, 4(3): 160939.
- [7] Wood AK, Sehgal CM. A review of low-intensity ultrasound for cancer therapy[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2015, 41(4): 905-928.
- [8] Wang XB, Wang P, Zhang K, et al. Initiation of autophagy and apoptosis by sonodynamic therapy in murine leukemia L1210 cells [J]. *Toxicol In Vitro*, 2013, 27(4): 1247-1259.
- [9] Zheng XF, Wu JR, Shao Q, et al. Apoptosis of THP-1 macrophages induced by pseudohypericin-mediated sonodynamic therapy through the mitochondria-caspase pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 38(2): 545-557.
- [10] Yumita N, Watanabe T, Chen FS, et al. Induction of apoptosis by functionalized fullerene-based sonodynamic therapy in HL-60 cells[J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(6): 2665-2674.
- [11] Huang GP, Chen SW, Dai CH, et al. Effects of ultrasound on microbial growth and enzyme activity[J]. *Ultrason Sonochem*, 2017, 37: 144-149.
- [12] Goertz DE. An overview of the influence of therapeutic ultrasound exposures on the vasculature: high intensity ultrasound and microbubble-mediated bioeffects[J]. *Int J Hyperthermia*, 2015, 31(2): 134-144.
- [13] Hersh DS, Kim AJ, Winkles JA, et al. Emerging applications of therapeutic ultrasound in neuro-oncology: moving beyond tumor ablation[J]. *Neurosurgery*, 2016, 79(5): 643-654.
- [14] Zhang QY, Bao CX, Cai XJ, et al. Sonodynamic therapy-assisted

- immunotherapy: a novel modality for cancer treatment[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(5): 1330-1345.
- [15] Trendowski M. Using the promise of sonodynamic therapy in the clinical setting against disseminated cancers[J]. *Chemother Res Pract*, 2015, 2015: 316015.
- [16] 崔海东, 吕岩红, 曹斌, 等. 低强度超声联合原卟啉IX诱导人舌鳞癌SAS细胞凋亡作用的研究[J]. *口腔医学研究*, 2011, 27(7): 580-582.
- Cui HD, Lv YH, Cao B, et al. Low-intensity ultrasound combined with protoporphyrin IX induced apoptosis on human tongue cancer cell Line SAS[J]. *J Oral Sci Res*, 2011, 27(7): 580-582.
- [17] Lv YH, Zheng JH, Zhou Q, et al. Antiproliferative and apoptosis-inducing effect of exo-protoporphyrin IX based sonodynamic therapy on human oral squamous cell carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 40967.
- [18] Fan HX, Li HX, Liu GY, et al. Doxorubicin combined with low intensity ultrasound suppresses the growth of oral squamous cell carcinoma in culture and in xenografts[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1):163.
- [19] Li HX, Yang D, Chen H, et al. Effects of low-intensity ultrasound combined with low-dose carboplatin in an orthotopic hamster model of tongue cancer: a preclinical study[J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(4): 1609-1618.
- [20] Moosavi Nejad S, Takahashi H, Hosseini H, et al. Acute effects of sono-activated photocatalytic titanium dioxide nanoparticles on oral squamous cell carcinoma[J]. *Ultrason Sonochem*, 2016, 32: 95-101.
- [21] Canaves G, Ancona A, Raccia L, et al. Nanoparticle-assisted ultrasound: a special focus on sonodynamic therapy against cancer [J]. *Chem Eng J*, 2018, 340: 155-172.
- [22] Carina V, Costa V, Sartori M, et al. Adjuvant biophysical therapies in osteosarcoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(3): 348.
- [23] Li YN, Zhou Q, Hu Z, et al. 5-Aminolevulinic acid-based sonodynamic therapy induces the apoptosis of osteosarcoma in mice[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0132074.
- [24] Liu B, Wang DJ, Liu BM, et al. The influence of ultrasound on the fluoroquinolones antibacterial activity[J]. *Ultrason Sonochem*, 2011, 18(5): 1052-1056.
- [25] Harris F, Dennison SR, Phoenix DA. Sounding the death knell for microbes[J]. *Trends in Molecular Medicine*, 2014, 20: 363-367.
- [26] Zhuang DS, Han JL, Bi LJ, et al. Sonodynamic effect of hematoporphyrin monomethyl ether on ligature-induced periodontitis in rats [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2015, 6(9): 2545-2551.
- [27] Nakonechny F, Nisnevitch M, Nitzan Y, et al. Sonodynamic excitation of rose bengal for eradication of gram-positive and gram-negative bacteria[J]. *Biomed Res Int*, 2013, 11(19): 684-930.
- [28] Wan GY, Liu Y, Chen BW, et al. Recent advances of sonodynamic therapy in cancer treatment[J]. *Cancer Biol Med*, 2016, 13(3): 325-338.
- [29] Seil JT, Webster TJ. Antibacterial effect of zinc oxide nanoparticles combined with ultrasound[J]. *Nanotechnology*, 2012, 23(49): 495101-495109.
- [30] Costley D, Nesbitt H, Ternan N, et al. Sonodynamic inactivation of Gram-positive and Gram-negative bacteria using a rose bengal-antimicrobial peptide conjugate[J]. *Int J Antimicrob Ag*, 2017, 49(1): 31-36.
- [31] Shevchenko SN, Burkhardt M, Sheval EV, et al. Antimicrobial effect of biocompatible silicon nanoparticles activated by therapeutic ultrasound[J]. *Langmuir*, 2017, 33(10): 2603-2609.
- [32] Xu C, Dong J, Ip M, et al. Sonodynamic action of chlorin e6 on *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*[J]. *Ultrasonics*, 2016, 64(1): 54-57.
- [33] Alves F, Pavarina AC, Mima EGO, et al. Antimicrobial sonodynamic and photodynamic therapies against *Candida albicans*[J]. *Biofouling*, 2018, 34(4): 357-367.
- [34] Yang M, Xie S, Adhikari VP, et al. The synergistic fungicidal effect of low-frequency and low-intensity ultrasound with amphotericin B-loaded nanoparticles on *C. albicans in vitro* [J]. *Int J Pharm*, 2018, 542(1-2): 232-241.

(编辑 罗燕鸿)



官网



公众号